

DOI: 10.13376/j.cblls/2022121

文章编号: 1004-0374(2022)09-1090-11

转录因子NRF2在阿尔茨海默病中的作用及治疗研究

邓磊, 张俊丽, 韩发彬*

(山东中医药大学中医药创新研究院, 干细胞与中医药转化研究实验室, 济南 250355)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病。越来越多的证据表明氧化应激在 AD 的发生及发展中起着关键作用。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, NRF2) 是一种转录因子, 在机体抗氧化中起着重要作用, 其通过与抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 激活下游的 NRF2/ARE 依赖性基因并发挥调控氧化应激的作用。NRF2 的激活在 AD 中可增强抗氧化能力, 并在 AD 病理改变的多个方面起到关键作用, 包括 A β 沉积、Tau 磷酸化、神经炎症和线粒体损伤等。大量证据表明, 在多种 AD 模型中 NRF2 的激活可明显延缓 AD 病程, 改善认知功能障碍。本文对 NRF2 在 AD 中的作用及相关药物的研究进展进行综述, 以期为 AD 的治疗提供新思路。

关键词: 阿尔茨海默病; NRF2; 氧化应激; A β ; Tau; NRF2 激动剂

中图分类号: R749.16

文献标志码: A

Research on the role and treatment of transcription factor NRF2 in Alzheimer's disease

DENG Lei, ZHANG Jun-Li, HAN Fa-Bin*

(The Translational Research Laboratory for Stem Cell and Traditional Chinese Medicine, Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease, and the increasing evidence suggests that oxidative stress plays a key role in the occurrence and development of AD. Nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) is a transcription factor which is crucial in antioxidant effects. NRF2 regulates oxidative stress by binding to antioxidant response element (ARE) to activate downstream NRF2/ARE-dependent genes. Furthermore, the activation of NRF2 could enhance the antioxidant capacity in AD and plays a key role in multiple aspects of AD pathological changes, including A β deposition, Tau phosphorylation, neuroinflammation and mitochondrial dysfunction. Extensive experimental evidence has shown that the activation of NRF2 could significantly alleviate the pathological progression and improve the cognitive dysfunction in various AD models. Therefore, this article reviews the roles and drugs related to NRF2 in AD, in order to provide new ideas for the treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; NRF2; oxidative stress; A β ; Tau; NRF2 activator

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种年龄相关的神经退行性疾病, 以认知功能障碍为主要临床表现, 是老年痴呆最常见的原因之一。根据《2021年世界阿尔茨海默病协会报告》, 全世界目前已有超过 5 500 万人患有痴呆症, 预计 2030 年将达到 7 800 万; 自 2000 年以来, 与中风、心脏病等疾病相比, AD 的死亡率明显升高^[1]。究其原因, 可能是 AD 在临床上确诊时已经发生了难以逆转的病

理改变。因此, 越来越多的研究开始关注 AD 的早期病理改变, 以及可能的干预靶点^[2]。近年来针对 AD 开展的临床试验中, 只有一种抗 A β 药物阿杜那单抗 (aducanumab) 于 2021 年获得了 FDA 的批准

收稿日期: 2022-07-14; 修回日期: 2022-09-13

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2019ZD39);
济南市5150项目(JN2018-5150-HFB)

*通信作者: E-mail: fhan2013@126.com

用于AD的治疗,但该药物目前还存在一些争议^[3]。有效治疗策略的缺乏和AD所带来的公共卫生压力更加明确了寻找AD有效替代疗法的必要性。

由于AD发病的复杂性,其机制至今尚未完全阐明。目前主要的AD病理假说有 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)假说、Tau蛋白假说、炎症假说、金属离子假说和氧化应激假说等。其中,以A β 沉积和Tau蛋白磷酸化为特征的病理改变受到研究界的广泛认可,并被运用到各种临床和应用研究中^[4]。以往多数研究表明,AD病理改变的各个途径之间是独立的,但近来研究发现在各个途径中都有氧化应激的参与,其被认为是连接各种途径的关键“桥梁”^[5]。氧化应激发生于AD的早期,并广泛参与AD进展中的各个阶段。核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)作为机体调控氧化应激的主要机制,对于AD中氧化还原稳态的维持发挥关键的作用。而目前研究发现,在AD患者和老年脑组织中,NRF2及其诱导的抗氧化基因表达明显下降,这可能是AD中氧化应激发生的关键原因^[6]。因此,本文主要从AD中氧化应激的角度,探讨激活NRF2在AD中的作用及相关治疗研究。

NRF2的激活促进了一系列NRF2/ARE依赖性基因的表达,增强了大脑内源性抗氧化能力,从而减少AD中的氧化应激和病理改变,并改善神经元损伤与认知功能障碍。多项研究表明,NRF2还可以通过影响线粒体功能、细胞自噬及铁死亡等途径参与AD的病理改变^[7-9]。因此,靶向NRF2是一种有潜力的AD治疗策略。

1 NRF2的结构及其功能

NRF2系统是一种针对氧化剂和外源性物质的防御机制,参与激活细胞抗氧化途径和其他重要的生理过程。近年来,NRF2以其在AD等神经退行性疾病中良好的抗氧化、抗衰老作用引起了众多学者的关注^[10-11]。

NRF2(基因名:NFE2L2)是一种转录因子,是目前研究较多的bZIP(basic leucine zipper)转录因子家族成员之一。NRF2由605个氨基酸构成,具有7个同源结构域[被命名为NRF2-ECH同源域(Neh)],其每个结构域都有着不同的功能^[12]。其中,Neh1可与small Maf蛋白(sMafs)结合形成二聚体,Neh2和Neh6主要参与调控NRF2的蛋白酶体降解。Neh2与Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-

associated protein 1, Keap1)相互作用^[13],在调控NRF2的泛素化降解中起主要作用。Neh6参与糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK-3)对NRF2的泛素化调控过程。

细胞内的NRF2水平主要受到Keap1的调节。在正常状态下,Keap1作为泛素连接酶Cul3(Cullin 3)的衔接蛋白,与NRF2结合并使其持续泛素化降解^[14]。位于细胞质中的NRF2,由于受到Keap1组成型泛素化降解,通常保持在相对较低的基础水平。而在氧化应激及环境压力条件下,Keap1的半胱氨酸残基(cysteine residues, Cys)被反应性氧化并发生构象改变,导致NRF2被释放和激活。随后NRF2由细胞质转移至细胞核中,与sMafs结合形成二聚体,并与抗氧化响应元件(antioxidant response element, ARE)结合以启动一系列抗氧化基因的转录,如醌氧化还原酶1(NQO1)、血红素加氧酶1(HO-1)等^[15](图1)。

目前已发现NRF2/ARE信号通路调控数十个参与细胞防御机制的基因,根据基因功能可以分为以下几类^[16]。第一类基因编码的蛋白质与活性氧(reactive oxygen species, ROS)释放及外源性解毒过程相关,主要包括:第一阶段的各种解毒酶,例如NQO1、醛脱氢酶家族、细胞色素P450等;以及第二阶段的结合酶,例如葡萄糖醛基转移酶(UDP-glucur-onosyltransferase, UGT)、谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)、磺基转移酶等^[17]。第二类基因编码的蛋白与谷胱甘肽(glutathione, GSH)产生和再生相关,以维持细胞氧化还原稳态,其中包括谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)、谷氨酸半胱氨酸连接酶修饰亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM)和谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)等^[18]。第三类基因编码的蛋白质与血红素和铁代谢相关,包括HO-1以及催化血红素分子分解和负责铁运输和储存的蛋白。第四类基因编码的蛋白质参与NADPH的再生,包括葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PDH)、异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, LDH1)和苹果酸酶(malic enzyme, ME)等^[19]。第五类NRF2/ARE依赖性基因与硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)抗氧化系统相关,包括TRX、硫氧还蛋白还原酶1(thioredoxin reductase 1, TRXR1)和硫氧还蛋白1(sulfiredoxin 1, SRX1)等^[20]。通过调控上述基因,NRF2在维持氧化还原稳态中

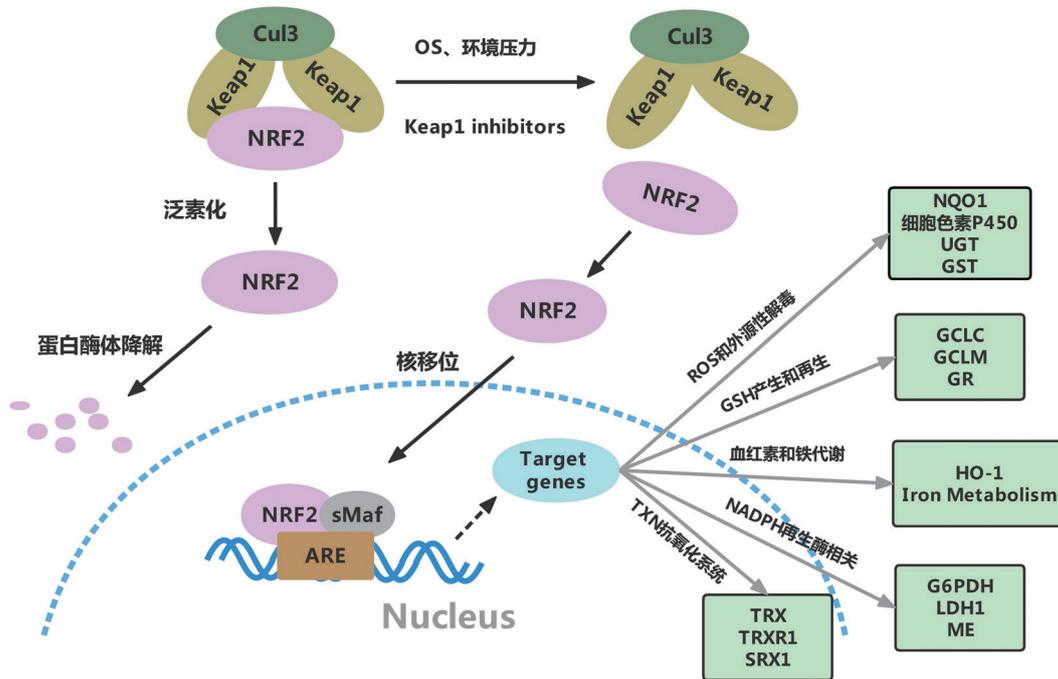


图1 NRF2从细胞质移位至细胞核并调控相关靶基因

发挥关键作用。此外, NRF2 还参与对自噬和线粒体相关基因的转录调控等。

近年研究发现, 氧化应激在 AD 病理进展的多方面发挥重要作用, 充当了各个病理改变间的“桥梁”。这表明, 通过 NRF2 调控氧化应激是改善 AD 病理的一种潜在治疗策略。

2 AD中的氧化应激

氧化应激是由于自由基和内源性抗氧化防御机制失衡, 过多的 ROS 在机体产生、蓄积所致, 也是 AD 病理过程中神经元损伤的关键和早期病理改变的重要因素之一^[21]。大脑主要由易氧化的脂质组成, 由于其低抗氧化分子水平和高需氧量, 神经元很容易受到 ROS 超负荷的影响并发生氧化应激损伤^[22]。在 AD 中, 氧化应激是连接各种病理途径的关键桥梁(图 2)。

尽管 AD 发病机制复杂, 但 A β 与 Tau 蛋白是与其发病最密切相关的因素。研究发现, 氧化应激参与了 A β 的生成和 Tau 的磷酸化, 并与它们之间存在复杂的恶性循环, 加剧了神经元的损伤和认知功能障碍。

2.1 氧化应激与A β

大量学者认为 A β 是 AD 最重要的病理特征, 在疾病发展中发挥关键作用^[23-26]。A β 来源于淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP), APP 经

过 β - 分泌酶 (β -secretase) 和 γ - 分泌酶的连续酶切后可产生有神经毒性的 A β_{1-40} /A β_{1-42} ^[27]。目前研究表明, 在 AD 发展过程中, A β 与氧化应激之间存在着复杂的相互作用, 从而加剧 AD 的病理改变^[28]。

一方面, 生成 A β 时会产生大量 ROS, 而 A β 也可以直接诱导神经元产生过量的 ROS, 导致氧化应激的发生。A β 沉积通过减少内质网中 Ca²⁺ 的储存, 使胞质溶胶中 Ca²⁺ 相对过量^[29], 造成 GSH 水平降低, 进而引起 ROS 在神经元中积累^[30]。也有研究表明, A β_{1-42} 可通过激活 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 直接引发神经元内 ROS 的形成^[31]。这些过程都促进了 AD 氧化应激的发生。

另一方面, 氧化应激也会使 A β 的生成增多及清除减少。氧化应激下产生的氧化剂和氧化产物可以促进 APP 的表达^[32]。氧化应激还可以通过激活 JNK/c-Jun 通路, 促进 BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1) 和 γ - 分泌酶的表达, 从而促进 A β 的产生^[33]。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 的一项重要功能是使 A β 从大脑流出到血液。氧化应激时, LRP1 易被氧化并失去正常功能, 从而抑制 A β 在大脑中的清除, 导致大脑中 A β 沉积^[34]。因此, 在 AD 中, 氧化应激对细胞病理改变发挥重要作用, 并与 A β 之间存在着复杂的恶性循环。

2.2 氧化应激与Tau磷酸化

AD 中另一个主要病理特征是神经元纤维缠结

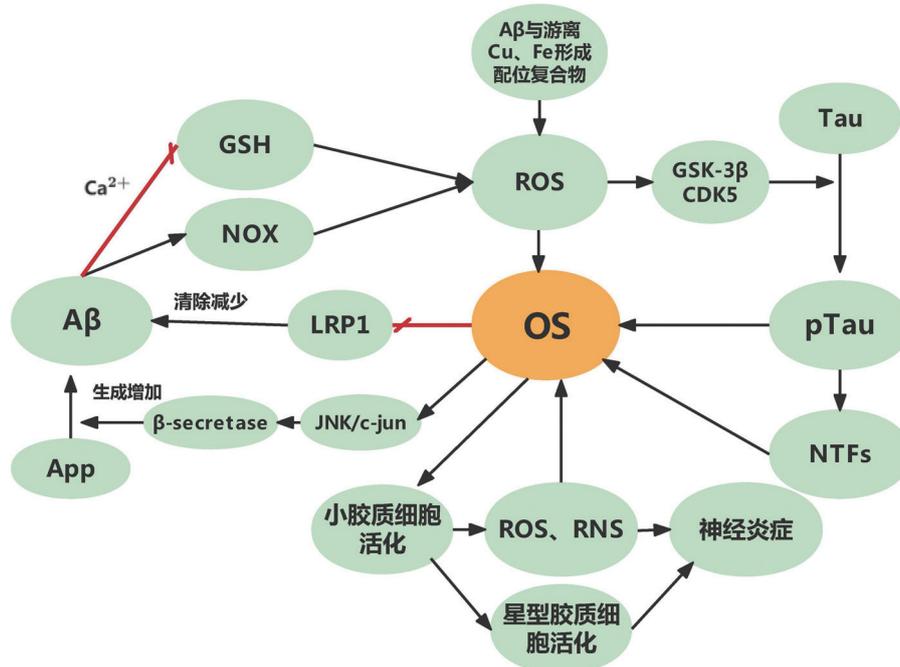


图2 氧化应激在AD中与多个病理途径关联

(neurofibrillary tangles, NFTs), 它是由过度磷酸化的 Tau 蛋白 (pTau) 形成。Tau 是一种微管相关蛋白, 其功能主要是维持微管结构的稳定。Tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 发病过程中最早的变化之一, 主要由蛋白激酶的激活和磷酸酶的抑制引起。

氧化应激与 pTau 之间也存在着复杂的相互作用。研究发现, 氧化应激会引起神经细胞中的 Tau 蛋白磷酸化^[35]。氧化应激还可能直接影响蛋白激酶 GSK-3 的功能, 如 H₂O₂ 通过增加 GSK-3β 的活性从而诱导 Tau 的过度磷酸化^[36]。而在病理条件下, Tau 的正常功能会受到 ROS 的干扰, 然后与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (CDK5) 和 GSK3β 相互作用, 导致其过度磷酸化^[5]。与 Aβ 类似, 游离的 pTau 蛋白首先形成寡聚体, 继而聚集形成 NFTs, 同时此过程会导致显著的氧化应激反应。而 Tau 蛋白的过度磷酸化、微管紊乱和 Tau 蛋白蓄积也会促进 ROS 的产生^[37]。此外, pTau 还可以阻断过氧化物酶体的转运, 促进氧化应激的发生。

2.3 氧化应激与其他病理途径

除了上述两种 AD 的病理特征表现外, 氧化应激还在神经炎症、线粒体功能、金属离子等方面与 AD 有着紧密联系。例如病理状态下, 过量的 ROS 会活化小胶质细胞, 释放一系列炎症因子并导致免疫细胞的活化, 进而造成神经炎症反应^[38]。研究表明, AD 患者大脑中 Fe、Cu 和 Zn 等金属离子稳态

失衡, 这些金属离子与 Aβ 及氧化应激密切相关。游离 Cu、Fe 可以与 Aβ 形成配位复合物, 是催化 ROS 产生的高效催化剂^[39]。另外, 线粒体在生成大量 ROS 的同时, 也是受到氧化应激损伤的主要细胞器。

对去世后取得的脑组织进行对比分析发现, 在没有痴呆表现的 AD 病理学大脑中, 抗氧化分子含量较高且氧化损伤程度较低, 而有痴呆表现的 AD 患者脑组织中抗氧化能力较低^[40]。这表明, 尽管 AD 的病理改变难以逆转, 但大脑中有效的抗氧化能力可抑制病理改变引起的神经损伤与认知功能障碍, 这为 AD 早期及进展过程中的治疗提供了一种新的思路。激活 NRF2 在增强抗氧化能力的同时, 也可以改善 AD 中的蛋白质稳态失衡, 防止记忆与认知功能受损。因此, 近年来靶向激活 NRF2 治疗 AD 受到众多学者的关注。并且大量证据表明, 激活 NRF2 可以有效延缓或改善 AD 的进展, 在多种 AD 模型中有着显著的治疗效果。

3 NRF2在AD中的作用

NRF2 作为机体最重要的内源性防御机制之一, 具有调控氧化还原和炎症反应等功能。在 AD 中, NRF2 的激活可以增强大脑的内源性抗氧化能力, 调控氧化应激的同时对蛋白质稳态失衡、神经炎症和线粒体损伤有明显的改善作用。

在包括 AD 在内的多种神经退行性疾病中, NRF2/ARE 信号通路都表现出一定程度的异常。研究发现, NRF2 表达降低可能与 AD 早期发病相关, 并导致发病风险增加^[41]。在 APP/PS1 小鼠模型中, NRF2 缺失会显著加剧 AD 小鼠的认知障碍, 包括空间学习和记忆能力^[42]。越来越多的证据表明, NRF2 在多方面和 AD 的病理改变有着紧密联系, 包括氧化应激、A β 沉积、Tau 磷酸化、神经炎症、线粒体损伤、自噬和金属离子代谢等, 靶向激活 NRF2 可能成为 AD 早期及进展过程中的一种潜在治疗方式。

3.1 NRF2在AD中的抗氧化作用

在 AD 中存在明显的氧化还原失衡, 主要表现为抗氧化酶的活性显著降低, 进而使脑组织受到广泛的氧化应激损伤。Wang 等^[43]通过对 AD 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 中受影响的 54 个基因的表达情况进行分析, 发现其中 31 个表达下调的基因含有与 NRF2 结合的 ARE 序列, 这表明受 NRF2 调控的抗氧化反应在 AD 等神经退行性疾病中发挥着重要的作用。

大量研究表明, NRF2 的激活可在多种 AD 模型中改善疾病的病理进展。神经细胞在对抗氧化损伤时, 能通过激活 NRF2 及其他应激反应途径, 调整其自身的新陈代谢和抗氧化基因的表达, 以维持细胞氧化还原稳态^[44-45]。在老年脑组织和 AD 患者脑组织中, 都观察到 NRF2 及其驱动基因的表达下降, 例如 NQO1、HO-1 和 GCLC 等^[6], 这些蛋白在细胞抗氧化反应中起着重要的作用。在海马神经元的体外培养中, Keap1/NRF2 可以影响 NOX 以调节线粒体和细胞溶质 ROS 的产生^[46]。Urano 等^[47]利用 NRF2 诱导模型 (Keap1^{floxA/floxA} 小鼠) 和 AD 小鼠模型研究发现, NRF2 可以通过抑制氧化应激和神经炎症来改善 AD 小鼠模型的认知障碍。

这些研究都表明, NRF2 是 AD 的重要治疗靶点。NRF2 可以通过多种途径维持神经元中 ROS 的平衡, 从而减少 AD 中的氧化应激损伤。更多的研究发现, AD 中 NRF2 的激活不仅能对氧化应激起到有效的调控作用, 也能减少 AD 中病理改变的形成。

3.2 NRF2与AD中的蛋白质稳态

蛋白质稳态失衡是包括 AD 在内的神经退行性疾病的重要标志, 其中 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化是 AD 最主要的病理表现。NRF2 不仅通过调控氧化应激参与 AD 的病理进展, 而且还直接影响

AD 中 A β 和 pTau 的水平, 从而减少神经元的损伤。因此, NRF2 对于维持 AD 中蛋白质稳态有着重要的作用。

在一项 AD 动物模型实验中发现, NRF2 激活剂异落新妇萜 (isoastilbin) 可以降低体内 A β ₁₋₄₂ 和 pTau 的水平^[48]。同时, 激活 NRF2 可以降低 AD 病程中 A β ₁₋₄₂ 对神经元的毒性^[49]。BACE1 是主要的 β - 分泌酶, 与大脑中 A β 的生成紧密相关。Bahn 等^[50]发现 NRF2 可以通过与 BACE1 启动子的 ARE 结合, 从而抑制 BACE1 在 AD 动物模型中的表达。NRF2 的激活可抑制 BACE1 的转录, 从而抑制 A β 的生成。相反, NRF2 的缺失使得 BACE1 的表达和 A β 的生成增加, 进而加重认知功能障碍。由此表明, NRF2 可以通过 BACE1 途径减少 A β 的生成, 并且根据本文 2.1 节的讨论, NRF2 也可以通过抗氧化途径减少 A β 诱导的氧化应激损伤。

Tau 病理学也被认为是 AD 认知衰退和神经退行性变的主要驱动因素之一^[51]。多项研究表明, NRF2 参与调控 AD 病理改变中 pTau 的水平。核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52, NDP52) 是一种自噬衔接蛋白, 可以激活自噬以降解除 pTau。NRF2 可以与 NDP52 启动子中的 ARE 结合, 激活 NDP52 以促进自噬介导的 pTau 降解^[52]。此外, NRF2 可能在 Tau 的清除中发挥重要作用。NRF2 可以调节巨自噬 (macroautophagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy), 这是 AD 中清除 A β 和 pTau 的两种重要机制^[53-54]。

如上 2.2 所述, 氧化应激、A β 和 pTau 在 AD 发生和发展中起着重要的作用。激活 NRF2 不仅可以增强机体的抗氧化能力, 减少 AD 中氧化应激所带来的损伤, 也可以减少 AD 的特征性病理改变 (A β 和 pTau 蛋白)。因此, NRF2 在 AD 的蛋白质稳态维持中发挥重要作用, 但目前相关证据尚不足, 更具体的机制有待进一步的研究。而在蛋白质稳态失衡的同时, 也会伴随着神经炎症和线粒体损伤的发生。

3.3 NRF2与神经炎症

神经炎症的特征为包括星形胶质细胞和小胶质细胞在内的神经胶质细胞形态改变以及炎症因子的释放, 如白细胞介素 (IL-1 β 、IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等^[55]。在 AD 中, 神经胶质细胞可能会被长期激活, 导致炎症介质如 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 的产生以及氧化应激的发生, 从而进一步损伤神经元^[56]。因此, 神经炎症在 AD

进展中发挥重要作用,抑制神经炎症可能改善AD的病理进展和症状表现^[57]。而抑制神经炎症和氧化应激的一个重要途径是上调神经元中的内源性保护系统。

目前的研究认为,NRF2和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)之间的失衡可能是AD神经炎症发生的重要因素^[8]。尽管NRF2和NF- κ B在氧化应激时都被激活,但NRF2主要诱导抗氧化和抗炎基因的表达,而NF- κ B则诱导促炎症因子的表达。随着年龄的增长,NRF2在AD大脑中的表达降低;而A β 沉积区域的神经胶质细胞中NF- κ B的表达增加,因而使细胞因子和趋化因子等促炎分子表达增加,最终导致小胶质细胞激活^[58]。NRF2通过阻止NF- κ B抑制蛋白(I κ B- α)降解、增加HO-1表达和促进抗氧化作用,使ROS相关的NF- κ B激活被抑制。相反,NF- κ B可通过与NRF2竞争环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)来抑制NRF2的活化^[59]。NRF2和NF- κ B之间的相对平衡维持着机体稳定的抗炎和抗氧化功能。因此,在AD中激活NRF2不仅可以发挥抗氧化作用,还可以减轻病理过程中的神经炎症,以改善疾病进展。

3.4 NRF2与线粒体损伤

尽管AD发病的详细机制仍然不明确,但大量证据表明受损的线粒体可能在AD发病中起重要作用^[60]。正常的线粒体可通过维持能量代谢和氧化还原平衡等途径来防止神经元受损,而线粒体异常广泛地存在于AD患者大脑中,而且已被确定为疾病的早期和突出特征^[61]。研究发现,在AD进展过程中,线粒体功能障碍与NRF2之间存在密切联系。

已有研究表明,NRF2基因敲除小鼠的线粒体功能受损,而激活NRF2可维持线粒体的正常功能^[62]。在AD等年龄相关疾病中,NRF2功能的下降可能是线粒体功能障碍的关键因素之一^[63]。NRF2对氧化应激诱导的线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放起着重要的调控作用。MPTP的形成和开放是线粒体功能障碍的重要因素,并使线粒体损伤和功能障碍长期存在^[64]。而激活NRF2可以抑制MPTP的开放从而维持线粒体正常功能^[65]。此外,最新研究表明激活NRF2能减少由caspase-3切割的Tau所引起的线粒体损伤^[66]。

同时,NRF2可以通过调控氧化应激参与线粒体正常功能的维持。线粒体在呼吸作用的同时产生

大量ROS,而多种原因造成的ROS过量会氧化蛋白质、脂质和DNA等大分子,从而诱导线粒体损伤。NRF2可以增强线粒体硫醇氧化还原系统的功能,包括线粒体GSH系统和TRX系统^[67-68]等。此外,NRF2还可以与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的辅激活因子 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)相互作用,诱导线粒体超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 2, SOD2)的表达,以维持线粒体功能,减少氧化应激所带来的损伤^[69]。尽管线粒体损伤与NRF2之间更多的联系目前尚未阐明,但NRF2的正常功能在AD线粒体功能维持中发挥重要作用。

3.5 其他

随着近年来对AD病理的深入探讨,许多学者认为铁死亡是神经退行性疾病中神经元死亡的重要驱动因素。NRF2作为机体主要内源性防御机制,可以调控铁死亡途径中的许多关键蛋白,在铁死亡调节中起重要作用^[70-71]。然而,在神经退行性疾病发生过程中,NRF2调控铁死亡的具体调控网络仍不明确,有待进一步研究。

也有研究表明,自噬在AD发病机制中起重要作用,调控自噬将成为有潜力的AD治疗策略^[72]。p62/SQSTM1是一种泛素结合自噬受体蛋白,能与NRF2竞争性结合Keap1,将NRF2通路和自噬联系起来。p62的磷酸化可以诱导Keap1释放并激活NRF2,而NRF2在增强抗氧化能力的同时,也可以上调p62的表达^[73]。p62-Keap1-NRF2这一正反馈回路的稳态也可能是治疗AD的潜在作用靶点^[72]。

综上所述,NRF2所处的复杂调控网络在维持AD细胞稳态中发挥重要作用。在氧化应激、A β 生成、Tau磷酸化、神经炎症和线粒体损伤等多个病理途径中,激活NRF2都能改善AD的病理进展。因此,进一步研究NRF2在AD中的调控机制,将为NRF2相关药物的研发和AD的治疗提供新的策略。

4 NRF2激动药物的研究现状

如前所述,NRF2的激活可能通过多个途径预防或延缓AD的发生和发展,因此NRF2激动药物可能是治疗AD的有效策略。目前已针对多种具有NRF2激活能力的药物开展了AD临床试验(表1)。

目前研究中的NRF2激活剂主要有三种,分别为亲电试剂(electrophiles)、PPI(protein-protein interaction inhibitors)抑制剂和GSK-3抑制剂,均针对NRF2

的泛素化降解过程^[74](图3),这是由于NRF2在细胞内受到持续性的泛素化降解并保持极低的基础水平。NRF2的泛素化降解主要受Keap1-NRF2的调节,亲电试剂和PPI抑制剂是两种作用部位不同的Keap1-NRF2抑制剂。亲电分子可以通过氧化或烷基化修饰Keap1的Cys,导致其不能介导NRF2的泛素化降解,从而释放并激活NRF2。PPI抑制剂可以直接破坏Keap1-NRF2间的蛋白质相互作用,通过干扰Neh2结构域与Keap1之间的Kelch样对接以激活NRF2^[75];这种方式有着比亲电化合物更高的选择性,可以避免亲电化合物与其他Cys结合从而产生不良作用^[76]。同时,由于p62/SQSTM1可以与NRF2竞争性结合Keap1,通过药物提高p62/SQSTM1的水平也是一种激活NRF2的替代方式。

另外,NRF2的泛素化降解也受到GSK-3/ β -TrCP的调节,GSK-3在Neh6结构域对NRF2的磷酸化导致其被E3泛素蛋白连接酶 β -TrCP识别,并随后发生蛋白酶体降解^[77]。因此,抑制GSK-3的活性也可以抑制NRF2的泛素化降解,GSK-3抑制剂是激活NRF2的一种方式。

然而,NRF2本身处于一个十分复杂的调控网络,在受到以上机制调控的同时,也会与多种信号通路相互作用,包括对其起正向调控作用的PI3K-Akt、p38 MAPK等途径,和对其起负向调控作用的NF- κ B、JAK-STAT、TNF- α 等途径^[78]。

在临床前实验中,多种NRF2激动药物在AD模型中表现出良好的治疗效果,其中包括富马酸二甲酯(dimethyl fumarate,DMF)、萝卜硫素(sulforaphane,

表1 已开展AD临床试验的具有NRF2激活能力的药物

药物	种类	临床试验进度	ClinicalTrials.gov	首次发布
虾青素(astaxanthin)	Terpenoids	Not Applicable	NCT05015374	2021.08.20
槲皮素(Quercetin)	Flavones	I / II	NCT04063124	2019.08.21
		I / II	NCT04785300	2021.03.05
萝卜硫素(Sulforaphane)	Isothiocyanate	Not Applicable	NCT04213391	2019.12.30
牛尿酚(S-Equol)	Phenols	I / II	NCT03101085	2017.04.04
		I	NCT02142777	2014.05.20
白藜芦醇(Resveratrol)	Phenols	II	NCT01504854	2012.01.06
		I	NCT02502253	2015.07.20
苯磷硫胺(Benfotiamine)	Vitamins	II	NCT02292238	2014.11.17
硫辛酸(Lipoic Acid)	Vitamins B	I / II	NCT01780974	2013.01.31
姜黄素(Curcumin)	Phenols	II	NCT01811381	2013.03.14

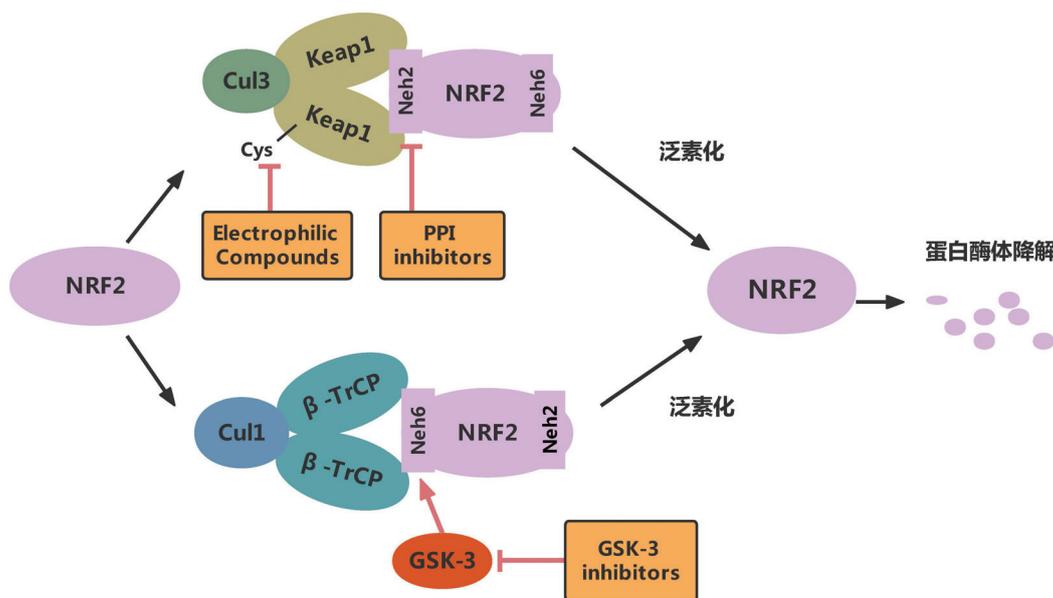


图3 NRF2激动剂的三种主要作用方式

SFN) 和虾青素 (astaxanthin) 等。

DMF 通过激活 NRF2 通路发挥抗氧化和抗炎作用, 已被 FDA 批准用于临床治疗多发性硬化症; 同时, 其在体外神经元和体内 AD 小鼠模型中都能通过激活 NRF2 从而发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡和其他抗 AD 作用, 因此 DMF 是一种治疗 AD 的潜在药物^[79-80]。SFN 可通过激活 NRF2 减少由异常 Tau 蛋白所诱导的线粒体功能障碍和氧化损伤^[66]。另一项研究在体外和体内 AD 模型中发现, SFN 可以显著上调 NRF2 的表达, 并增加 TRX 和 GSH 的含量以及抗氧化酶的活性; 还能降低 N2a/APP 细胞中的 A β 含量和 ROS 水平, 且该作用在沉默 NRF2 后被明显抑制^[81]。因此, SFN 还可以通过激活 NRF2 调节神经细胞氧化应激抑制 A β 的产生。此外, 虾青素通过激活 NRF2 通路和抑制 NF- κ B 通路, 在 D-半乳糖诱导的大鼠模型中显示出良好的抗氧化能力和抗免疫损伤作用^[82]。

最新研究还发现, 迷迭香 (rosmarinus officinalis) 含有的鼠尾草酸 (carnosic acid, CA) 可以通过激活 Keap1/NRF2 转录途径发挥抗氧化、抗炎和神经保护作用, 进而抑制 NLRP3 炎性小体, 可作为 AD、PD 和 COVID-19 的潜在治疗药物^[83]。

许多来源于传统中药的活性成分也具有激活 NRF2 的能力, 并在临床前研究中显著改善了 AD 模型的症状, 如中药葛根中分离出的葛根素 (Puerarin)^[84]; 中药黄连中分离得到的黄连素 (Berberine)^[85]; 存在于中药蛇床子中的蛇床子素 (Osthole)^[86]; 传统中药青蒿分离得到的蒿甲醚 (Artemether)^[87]; 中药天麻中分离出的天麻素 (Gastrodin)^[88]; 中药钩藤中分离出的钩藤碱 (Rhynchophylline)^[89] 等。这表明, 我国传统中药中存在许多有潜力的 NRF2 激动药物, 结合中药本身具有的多靶点作用特点, 中医药或将是治疗 AD 的潜在有效策略之一。

5 小结与展望

氧化应激广泛参与 AD 进展的各个阶段, 尽管 AD 的病理改变难以逆转, 但通过有效的抗氧化可以改善 AD 中的神经损伤与认知功能障碍。激活 NRF2 可以增强 AD 中的抗氧化能力, 抑制蛋白质稳态失衡及病理改变的进一步加重。同时, NRF2 还可以通过影响神经炎症、线粒体功能、铁死亡及自噬等途径改善 AD 的病理进展。由于 NRF2 在 AD 中发挥多途径调控作用, 许多学者认为激活

NRF2 是一种很有潜力的多靶点治疗策略^[10, 90-91]。

另外, 多种传统中药含有可以激活 NRF2 并改善 AD 症状的成分。结合中药本身具有的多成分、多靶点特征, 中医药可能是 AD 多靶点治疗的潜在有效策略之一, 值得更深入的开发与研究。

但不可忽视的是, NRF2 激动剂的开发存在着许多挑战。一方面, 目前大多数已知的 NRF2 激动剂具有亲电性的共同特征, 缺乏选择性。它们通过修饰 Keap1 的 Cys 来激活 NRF2 的同时, 也可能与其他含有 Cys 的蛋白质发生反应, 引起一些不良作用。另一方面, 在长期使用 NRF2 激动剂进行全身性激活时, 尚不能确定是否会对人体其他组织器官产生不良影响, 或加重其他疾病 (如癌症) 进展。因此, NRF2 激动剂需要有良好的血脑屏障通过率以及高度的选择性 (如 PPI 抑制剂), 并且需要更多的对照研究来阐明其安全性。另外, 由于 NRF2 的激活受到多个因素的调控, 因此组合药物或多靶点激活可能是 NRF2 激动剂的一个研究方向。

总之, NRF2 处于复杂的调控网络中, 在 AD 中发挥抗氧化作用的同时, 也能从多方面改善 AD 的病理进展。但也正是由于 NRF2 这种复杂的调控作用, 其在 AD 中的具体调控机制尚未阐明。因此, 为了更好地研究 NRF2 激动剂, 开发新的 AD 治疗策略, 有必要对 NRF2 在 AD 中的作用机制进行更加全面、详细和深入的研究。

[参 考 文 献]

- [1] 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: 391-460
- [2] Song T, Song X, Zhu C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: a meta-analysis of *in vivo* magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101503
- [3] McCleery J, Quinn TJ. Aducanumab and the certainty of evidence. *Age Ageing*, 2021, 50: 1899-900
- [4] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397: 1577-90
- [5] Bai R, Guo J, Ye XY, et al. Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101619
- [6] Silva-Palacios A, Ostolga-Chavarría M, Zazueta C, et al. Nrf2: molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 31-40
- [7] Villavicencio Tejo F, Quintanilla RA. Contribution of the Nrf2 pathway on oxidative damage and mitochondrial failure in Parkinson and Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 1069
- [8] Saha S, Buttari B, Profumo E, et al. A perspective on Nrf2

- signaling pathway for neuroinflammation: a potential therapeutic target in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 787258
- [9] Bhatia V, Sharma S. Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2021, 421: 117253
- [10] Qu Z, Sun J, Zhang W, et al. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 87-102
- [11] Davies DA, Adlimoghaddam A, Albensi BC. Role of Nrf2 in synaptic plasticity and memory in Alzheimer's disease. *Cells*, 2021, 10: 1884
- [12] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39: 199-218
- [13] Eggler AL, Liu G, Pezzuto JM, et al. Modifying specific cysteines of the electrophile-sensing human Keap1 protein is insufficient to disrupt binding to the Nrf2 domain Neh2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 10070-75
- [14] Tong KI, Padmanabhan B, Kobayashi A, et al. Different electrostatic potentials define ETGE and DLG motifs as hinge and latch in oxidative stress response. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 7511-21
- [15] Quinti L, Dayalan Naidu S, Träger U, et al. KEAP1-modifying small molecule reveals muted NRF2 signaling responses in neural stem cells from Huntington's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: E4676-85
- [16] Zgorzynska E, Dziedzic B, Walczewska A. An overview of the Nrf2/ARE pathway and its role in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 9592
- [17] Chanas SA, Jiang Q, McMahon M, et al. Loss of the Nrf2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione S-transferase Gsta1, Gsta2, Gstm1, Gstm2, Gstm3 and Gstm4 genes in the livers of male and female mice. *Biochem J*, 2002, 365: 405-16
- [18] Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, et al. The cystine/glutamate antiporter system x_c⁻ in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 522-55
- [19] Wu KC, Cui JY, Klaassen CD. Beneficial role of Nrf2 in regulating NADPH generation and consumption. *Toxicol Sci*, 2011, 123: 590-600
- [20] Hawkes HK, Karlenius TC, Tonissen KF. Regulation of the human thioredoxin gene promoter and its key substrates: a study of functional and putative regulatory elements. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840: 303-14
- [21] Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7: 65-74
- [22] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid β peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 2018, 14: 450-64
- [23] Sun ZT, Ma C, Li GJ, et al. Application of antibody fragments against A β with emphasis on combined application with nanoparticles in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 654611
- [24] Fagiani F, Lanni C, Racchi M, et al. (Dys)regulation of synaptic activity and neurotransmitter release by β -amyloid: a look beyond Alzheimer's disease pathogenesis. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 635880
- [25] Behl T, Kaur I, Fratila O, et al. Exploring the potential of therapeutic agents targeted towards mitigating the events associated with amyloid- β cascade in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7443
- [26] Decourt B, Boumelhem F, Pope ED, et al. Critical appraisal of amyloid lowering agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21: 39
- [27] Zhao G, Cui MZ, Mao G, et al. γ -cleavage is dependent on ζ -cleavage during the proteolytic processing of amyloid precursor protein within its transmembrane domain. *J Biol Chem*, 2005, 280: 37689-97
- [28] Tamagno E, Guglielmotto M, Vascaio V, et al. Oxidative stress and β amyloid in Alzheimer's disease. Which comes first: the chicken or the egg? *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 1479
- [29] Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2525967
- [30] Ferreiro E, Oliveira CR, Pereira CMF. The release of calcium from the endoplasmic reticulum induced by amyloid- β and prion peptides activates the mitochondrial apoptotic pathway. *Neurobiol Dis*, 2008, 30: 331-42
- [31] Hwang S, Kim JK. Effects of NADPH oxidase inhibitors and mitochondria-targeted antioxidants on amyloid β -induced neuronal deaths in mouse mixed cortical cultures. *Chonnam Med J*, 2018, 54: 159-66
- [32] Tamagno E, Guglielmotto M, Monteleone D, et al. Amyloid- β production: major link between oxidative stress and BACE1. *Neurotox Res*, 2012, 22: 208-19
- [33] Tamagno E, Guglielmotto M, Aragno M, et al. Oxidative stress activates a positive feedback between the γ - and β -secretase cleavages of the β -amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 2008, 104: 683-95
- [34] Owen JB, Sultana R, Aluise CD, et al. Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer disease: implications for A β accumulation in AD brain. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: 1798-803
- [35] Ibáñez-Salazar A, Bañuelos-Hernández B, Rodríguez-Leyva I, et al. Oxidative stress modifies the levels and phosphorylation state of Tau protein in human fibroblasts. *Front Neurosci*, 2017, 11: 495
- [36] Feng Y, Xia Y, Yu G, et al. Cleavage of GSK-3 β by calpain counteracts the inhibitory effect of Ser9 phosphorylation on GSK-3 β activity induced by H₂O₂. *J Neurochem*, 2013, 126: 234-42
- [37] Dias-Santagata D, Fulga TA, Duttaroy A, et al. Oxidative stress mediates tau-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *J Clin Invest*, 2007, 117: 236-45
- [38] Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation

- in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 388-405
- [39] Faller P, Hureau C. A bioinorganic view of Alzheimer's disease: when misplaced metal ions (re)direct the electrons to the wrong target. *Chemistry*, 2012, 18: 15910-20
- [40] Fracassi A, Marcatti M, Zolocheska O, et al. Oxidative damage and antioxidant response in frontal cortex of demented and nondemented individuals with Alzheimer's neuropathology. *J Neurosci*, 2021, 41: 538-54
- [41] von Otter M, Landgren S, Nilsson S, et al. Nrf2-encoding NFE2L2 haplotypes influence disease progression but not risk in Alzheimer's disease and age-related cataract. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131: 105-10
- [42] Branca C, Ferreira E, Nguyen TV, et al. Genetic reduction of Nrf2 exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: 4823-35
- [43] Wang Q, Li WX, Dai SX, et al. Meta-analysis of Parkinson's disease and Alzheimer's disease revealed commonly impaired pathways and dysregulation of NRF2-dependent genes. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56: 1525-39
- [44] Cuadrado A, Kügler S, Lastres-Becker I. Pharmacological targeting of GSK-3 and NRF2 provides neuroprotection in a preclinical model of tauopathy. *Redox Biol*, 2018, 14: 522-34
- [45] Yang Y, Jiang S, Yan J, et al. An overview of the molecular mechanisms and novel roles of Nrf2 in neurodegenerative disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26: 47-57
- [46] Kovac S, Angelova PR, Holmström KM, et al. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850: 794-801
- [47] Uruno A, Matsumaru D, Ryoike R, et al. Nrf2 suppresses oxidative stress and inflammation in knock-in Alzheimer's disease model mice. *Mol Cell Biol*, 2020, 40: e00467-19
- [48] Yu H, Yuan B, Chu Q, et al. Protective roles of isoastilbin against Alzheimer's disease via Nrf2-mediated antioxidation and anti-apoptosis. *Int J Mol Med*, 2019, 43: 1406-16
- [49] Kerr F, Sofola-Adesakin O, Ivanov DK, et al. Direct Keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *PLoS Genet*, 2017, 13: e1006593
- [50] Bahn G, Park JS, Yun UJ, et al. NRF2/ARE pathway negatively regulates BACE1 expression and ameliorates cognitive deficits in mouse Alzheimer's models. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 12516-23
- [51] Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HIL, et al. Association of amyloid and Tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: a longitudinal study. *JAMA Neurol*, 2019, 76: 915-24
- [52] Jo C, Gundemir S, Pritchard S, et al. Nrf2 reduces levels of phosphorylated tau protein by inducing autophagy adaptor protein NDP52. *Nat Commun*, 2014, 5: 3496
- [53] Pajares M, Jiménez-Moreno N, García-Yagüe AJ, et al. Transcription factor NFE2L2/NRF2 is a regulator of macroautophagy genes. *Autophagy*, 2016, 12: 1902-16
- [54] Pajares M, Rojo AI, Arias E, et al. Transcription factor NFE2L2/NRF2 modulates chaperone-mediated autophagy through the regulation of LAMP2A. *Autophagy*, 2018, 14: 1310-22
- [55] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 2016, 353: 777-83
- [56] Scuderi SA, Ardizzone A, Paterniti I, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effect of Nrf2 inducer dimethyl fumarate in neurodegenerative diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 630
- [57] Yang T, Zhu Z, Yin E, et al. Alleviation of symptoms of Alzheimer's disease by diminishing A β neurotoxicity and neuroinflammation. *Chem Sci*, 2019, 10: 10149-58
- [58] Yin Z, Raj D, Saiepour N, et al. Immune hyperreactivity of A β plaque-associated microglia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2017, 55: 115-22
- [59] Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, et al. NRF2 and NF- κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: molecular mechanisms and possible therapeutic approaches. *Redox Biol*, 2019, 21: 101059
- [60] Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*, 2020, 15: 30
- [61] Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62: 1403-16
- [62] Holmström KM, Kostov RV, Dinkova-Kostova AT. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function. *Curr Opin Toxicol*, 2016, 1: 80-91
- [63] Schmidlin CJ, Dodson MB, Madhavan L, et al. Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 702-7
- [64] Jara C, Cerpa W, Tapia-Rojas C, et al. Tau deletion prevents cognitive impairment and mitochondrial dysfunction age associated by a mechanism dependent on cyclophilin-D. *Front Neurosci*, 2020, 14: 586710
- [65] Greco T, Shafer J, Fiskum G. Sulforaphane inhibits mitochondrial permeability transition and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51: 2164-71
- [66] Villavicencio-Tejo F, Olesen MA, Aránguiz A, et al. Activation of the Nrf2 pathway prevents mitochondrial dysfunction induced by caspase-3 cleaved Tau: implications for Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 515
- [67] Booty LM, King MS, Thangaratnarajah C, et al. The mitochondrial dicarboxylate and 2-oxoglutarate carriers do not transport glutathione. *FEBS Lett*, 2015, 589: 621-8
- [68] Murphy MP. Mitochondrial thiols in antioxidant protection and redox signaling: distinct roles for glutathionylation and other thiol modifications. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16: 476-95
- [69] Gureev AP, Shafarostova EA, Popov VN. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Front Genet*, 2019, 10: 435
- [70] Song X, Long D. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267
- [71] Lane DJR, Metselaar B, Greenough M, et al. Ferroptosis and NRF2: an emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Essays Biochem*, 2021, 65: 925-40
- [72] Zhang W, Feng C, Jiang H. Novel target for treating

- Alzheimer's diseases: crosstalk between the Nrf2 pathway and autophagy. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101207
- [73] Sánchez-Martín P, Saito T, Komatsu M. p62/SQSTM1: 'jack of all trades' in health and cancer. *FEBS J*, 2019, 286: 8-23
- [74] Lastra D, Fernández-Ginés R, Manda G, et al. Perspectives on the clinical development of NRF2-targeting drugs. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 264: 93-141
- [75] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 295-317
- [76] Richardson BG, Jain AD, Speltz TE, et al. Non-electrophilic modulators of the canonical Keap1/Nrf2 pathway. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 2261-8
- [77] Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3 β -TrCP. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88: 147-57
- [78] Sharma V, Kaur A, Singh TG. Counteracting role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110373
- [79] Sun X, Suo X, Xia X, et al. Dimethyl fumarate is a potential therapeutic option for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2022, 85: 443-56
- [80] Yan N, Xu Z, Qu C, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- κ B signal pathway. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107844
- [81] Zhang S, Zhao J, Bai Z, et al. Sulforaphane inhibits the production of A β partially through the activation of Nrf2-regulated oxidative stress. *Food Funct*, 2021, 12: 11482-90
- [82] Chen Z, Xiao J, Liu H, et al. Astaxanthin attenuates oxidative stress and immune impairment in D-galactose-induced aging in rats by activating the Nrf2/Keap1 pathway and suppressing the NF- κ B pathway. *Food Funct*, 2020, 11: 8099-111
- [83] Satoh T, Trudler D, Oh CK, et al. Potential therapeutic use of the rosemary diterpene carnosic acid for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and long-COVID through NRF2 activation to counteract the NLRP3 inflammasome. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 124
- [84] Zhou Y, Xie N, Li L, et al. Puerarin alleviates cognitive impairment and oxidative stress in APP/PS1 transgenic mice. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17: 635-44
- [85] Wen C, Huang C, Yang M, et al. The secretion from bone marrow mesenchymal stem cells pretreated with berberine rescues neurons with oxidative damage through activation of the Keap1-Nrf2-HO-1 signaling pathway. *Neurotox Res*, 2020, 38: 59-73
- [86] Chu Q, Zhu Y, Cao T, et al. Studies on the neuroprotection of osthole on glutamate-induced apoptotic cells and an Alzheimer's disease mouse model via modulation oxidative stress. *Appl Biochem Biotechnol*, 2020, 190: 634-44
- [87] Li S, Zhao X, Lazarovici P, et al. Artemether activation of AMPK/GSK3(ser9)/Nrf2 signaling confers neuroprotection towards amyloid-induced neurotoxicity in 3xTg Alzheimer's mouse model. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1862437
- [88] Zhao X, Zou Y, Xu H, et al. Gastrodin protect primary cultured rat hippocampal neurons against amyloid- β peptide-induced neurotoxicity via ERK1/2-Nrf2 pathway. *Brain Res*, 2012, 1482: 13-21
- [89] Jiang P, Chen L, Xu J, et al. Neuroprotective effects of rhynchophylline against A β -induced oxidative stress, neurodegeneration, and memory impairment via Nrf2-ARE activation. *Neurochem Res*, 2021, 46: 2439-50
- [90] Osama A, Zhang J, Yao J, et al. Nrf2: a dark horse in Alzheimer's disease treatment. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101206
- [91] Cuadrado A. Brain-protective mechanisms of transcription factor Nrf2: toward a common strategy for neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2022, 62: 255-77