

姜黄素对帕金森病模型小鼠的神经保护作用及其机制

王子怡^{1,2} 毛华² 金婷婷^{1,2} 张香凝^{1,2} 韩帅^{1,2} 梁永新^{1,2}

(1 青岛大学医学部,山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属青岛妇女儿童医院麻醉科)

[摘要] **目的** 探究姜黄素对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森病(Parkinson disease, PD)模型小鼠的神经保护作用及其机制。**方法** 将 72 只雄性 C57BL/6J 小鼠,随机分为 Control 组(A 组)、MPTP 组(B 组)和 MPTP+姜黄素组(C 组)。实验前 5 d,B、C 组小鼠每天腹腔注射 MPTP 30 mg/kg,A 组小鼠腹腔注射等量生理盐水;第 6 天始,C 组小鼠每天腹腔注射姜黄素(溶于 DMSO)50 mg/kg,A、B 组小鼠每天腹腔注射等量的 DMSO,连续 7 d。给药结束后,采用行为学实验评估各组小鼠的运动、学习和记忆力功能。实验第 15 天,取各组小鼠黑质区,ELISA 法检测 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的含量,蛋白印迹法检测 CD86 和 NF- κ B 的相对含量,荧光免疫组织化学染色检测 TH 阳性神经元的数量。**结果** 与 B 组相比,A、C 组小鼠的下降时间明显减少,脱落潜伏期和交替百分比明显增加($F=17.29\sim 19.28, P<0.05$),黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的含量明显减少($F=31.73\sim 80.97, P<0.05$),黑质中 CD86、NF- κ B 蛋白的表达明显减少($F=24.93, 55.61, P<0.05$),黑质中 TH 阳性神经元的数量显著增加($F=47.64, P<0.05$)。**结论** 姜黄素可有效改善 PD 模型小鼠的行为障碍,发挥神经保护作用,其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路,致小胶质细胞活化抑制、炎症反应发生降低、多巴胺能神经元退化减轻有关。

[关键词] 帕金森病;疾病模型,动物;姜黄素;小神经胶质细胞;NF- κ B;神经炎症性疾病;神经保护

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

The neuroprotective effect of curcumin in a mouse model of Parkinson's disease and its mechanism

WANG Ziyi, MAO Hua, JIN Tingting, ZHANG Xiangning, HAN Shuai, LIANG Yongxin (Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the neuroprotective effect of curcumin on mice with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease (PD) and its mechanism. **Methods** A total of 72 male C57BL/6J mice were randomly divided into control group (group A), MPTP group (group B), and MPTP+curcumin group (group C). For the 5 d before the experiment, the mice in groups B and C were given intraperitoneal injection of MPTP every day, and those in group A were given intraperitoneal injection of an equal volume of normal saline; since day 6, the mice in group C were given intraperitoneal injection of curcumin dissolved in DMSO at a dose of 50 mg/kg, and those in groups A and B were given intraperitoneal injection of an equal volume of DMSO, every day for 7 consecutive days. After the end of administration, behavioral experiments were used to evaluate the motor, learning, and memory functions of mice in each group. On day 15 of the experiment, the samples of substantia nigra were collected from the mice in each group, and ELISA was used to measure the content of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6); Western blotting was used to measure the relative content of CD86 and NF- κ B; immunohistochemical staining was used to measure the number of TH-positive neurons. **Results** Compared with group B, groups A and C had a significant reduction in descending time, significant increases in drop latency and percentage of alternation ($F=17.29-19.28, P<0.05$), significant reductions in the content of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 ($F=31.73-80.97, P<0.05$) and the expression of CD86 and NF- κ B in the substantia nigra ($F=24.93, 55.61, P<0.05$), and a significant increase in the number of TH-positive neurons in the substantia nigra ($F=47.64, P<0.05$). **Conclusion** Curcumin can effectively improve behavior disorder and exert a neuroprotective effect in PD mice, possibly by inhibiting the NF- κ B signaling pathway, thereby leading to the inhibition of microglial cell activation, the reduction in inflammatory response, and the alleviation of dopaminergic neuron degeneration.

[KEY WORDS] Parkinson disease; Disease models, animal; Curcumin; Microglia; NF-kappa B; Neuroinflammatory diseases; Neuroprotection

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经变性疾病。研究发现,PD 患者黑质中存在神经炎症,当小胶质细胞过多分泌炎症因子时,易对多巴胺能神经元产生毒性,并最终致其发生进行

性死亡^[1-2]。因此通过干预降低黑质区促炎因子的水平,减缓 PD 患者神经炎症进展,是目前比较有效治疗措施之一。目前临床主要使用的一线药物有左旋多巴和多巴胺受体激动剂,但效果并不满意,长期服用患者可产生耐药性,甚至出现异动症、妄想和焦虑等不良反应^[3]。姜黄素提取于姜黄的根茎,具有抗炎、抗氧化应激、抗凋亡等作用,而且毒副作用

[收稿日期] 2024-03-14; **[修订日期]** 2024-06-08

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH270)

[通讯作者] 梁永新, Email: liangzi66@hotmail.com

小^[4-6]。本研究通过腹腔注射 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)构建 PD 模型小鼠,观察姜黄素对小鼠行为学习和记忆功能的影响,并进一步探究其作用机制,为 PD 患者的临床治疗提供实验数据参考。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

姜黄素购于美国 Sigma 公司,小鼠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 ELISA 试剂盒均购于上海江莱生物有限公司,MPTP 购于美国 GLPBIO 公司,兔抗 CD86 抗体、兔抗 p-NF- κ B p65 抗体和 GAPDH 均购买于英国 Abcam 公司,抗酪氨酸羟化酶抗体购于美国 CST 公司。转棒测试仪和 Y 迷宫全自动测试仪购于美国 Med Associates 公司。

1.2 动物分组与处理

健康成年雄性 C57BL/6J 小鼠 72 只购自斯贝福(北京)生物有限公司(No.11032422010540776-5),随机分为 Control 组(A 组)、MPTP 组(B 组)和 MPTP+姜黄素组(C 组),每组 24 只。实验前 5 d, B、C 组小鼠每天腹腔注射 MPTP 30 mg/kg, A 组小鼠腹腔注射等量生理盐水;第 6 天始, C 组小鼠腹腔注射姜黄素(溶于 DMSO)50 mg/kg, A、B 组小鼠每天腹腔注射等量的 DMSO,连续 7 d^[7]。

1.3 行为学实验评估各组小鼠的运动、学习和记忆功能

1.3.1 爬杆实验^[8] 实验第 13 天时,分别从各组小鼠中随机选取 8 只,置于表面粗糙木杆顶部(直径 8 mm、高 55 cm),测量小鼠自顶部至前爪到达地面的时间(下降时间)。每只小鼠隔 30 min 测量一次,连续测试 3 次,结果取平均值。每次实验结束后均将小鼠放回。

1.3.2 转棒实验^[9] 爬杆实验结束后,间隔 6 h,分别从各组中再随机选取 8 只小鼠进行转棒实验。将各组小鼠放置于转棒测试仪的转棒上,从 4 r/min 到 40 r/min 匀速调节转棒的速度,记录脱离潜伏期(小鼠从转棒上掉落的时间)。每只小鼠测试 3 次,每次测试的间隔时间大于 30 min,结果取均值。每次实验结束后均将小鼠放回。

1.3.3 Y 迷宫实验^[8] 实验第 14 天时,分别从各组中再随机选取 8 只小鼠进行 Y 迷宫实验。将各组小鼠放置在 Y 迷宫全自动测试仪的一臂末端,并允许其在每个臂上自由爬行。记录小鼠 8 min 内入臂次数(当小鼠的后爪完全进入其余任何手臂时,认

为完成一次入臂过程)和自发交替次数(小鼠依次进入不同臂认为完成一次交替)。交替百分比=[(自发交替次数)/(入臂次数-2)] \times 100%。

1.4 ELISA 法检测各组小鼠黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的含量

实验第 15 天时,将每组 24 只小鼠随机分为 3 份,每份 8 只。随机取其中的一份 8 只小鼠,以异氟烷吸入麻醉后处死,剥离出小鼠脑组织,用浓度 0.01 mol/L 的 PBS(pH 7.4)冲洗后,分离出黑质并测量其质量后,按照 1:9 比例(1 g 脑组织对应 0.01 mol/L 的 PBS 9 mL)加入 PBS 溶液,置于冰上充分研磨、离心后,收集上清液。按照 ELISA 试剂盒的说明检测黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的含量。

1.5 蛋白印迹法检测各组小鼠黑质中 CD86 以及 NF- κ B 的相对含量

再随机取其中的一份 8 只小鼠,以异氟烷吸入麻醉后处死,剥离出脑组织,用浓度 0.01 mol/L 的 PBS(pH 7.4)冲洗后,分离出黑质并测量其质量后,取 20 mg 的黑质组织依次加入 400 μ L 的 RIPA 裂解液、4 μ L 蛋白酶抑制剂和 4 μ L cocktail 后,置于冰上充分研磨、离心后,收集上清液。提取黑质的蛋白样本,样本经过电泳、转膜、封闭等操作后,分别与一抗抗 CD86(1:1 000)、抗 p-NF- κ B p65(1:1 000)和抗 GAPDH(1:5 000)在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。TBST 冲洗 3 次后,将膜分别与相应的二抗(1:5 000)在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 2 h。TBST 冲洗 3 次后显影,以 Image J 软件分析条带灰度值。

1.6 荧光免疫组织化学染色检测各组小鼠黑质中 TH 阳性神经元数量

剩余的一份 8 只小鼠,以异氟烷吸入麻醉后处死,将脑组织经过剥离、固定、脱水等操作后。参考小鼠脑图谱^[10],将其沿冠状面以 10 μ m 厚进行切片。选择其中含有黑质组织的切片,经过冲洗、通透以及封闭等操作后。用抗酪氨酸羟化酶(TH)抗体(1:200)孵育切片并于 4 $^{\circ}$ C 下过夜。第 2 天用 0.01 mol/L 的 PBS 冲洗切片 3 次,共计 15 min,以荧光二抗(绿色,1:100)在室温下孵育 1 h。用 BX53 荧光显微镜和 DP50 数码相机观察并拍摄黑质中 TH 阳性神经元数目。

2 结果

2.1 姜黄素对各组小鼠运动、学习以及记忆功能的影响

三组小鼠的下降时间、脱离潜伏期、交替百分比

比较差异有显著性($F=17.29\sim 19.28, P<0.05$), 各组间两两比较, 差异也均具有显著意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 姜黄素对各组小鼠黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量的影响

三组小鼠黑质中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量比较差异均有显著性($F=31.73\sim 80.97, P<0.05$), 各组间两两比较, 差异也均具有显著意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 姜黄素对各组小鼠运动、学习和记忆功能的影响 ($n=8, x\pm s$)

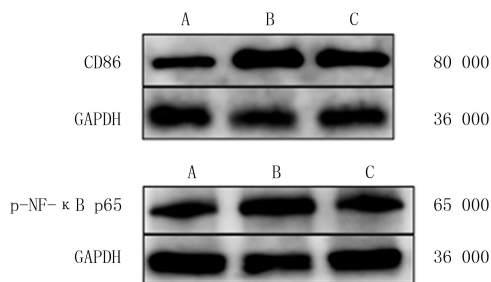
组别	下降时间(t/s)	脱离潜伏期(t/s)	交替百分比($X/\%$)
A 组	4.65 \pm 1.16	88.25 \pm 23.92	69.09 \pm 9.50
B 组	8.38 \pm 1.35	34.75 \pm 13.05	47.21 \pm 7.29
C 组	6.29 \pm 1.09	59.13 \pm 13.10	57.85 \pm 4.75

表 2 姜黄素对各组小鼠黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量的影响 ($\rho/ng\cdot L^{-1}, n=8, x\pm s$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-6
A 组	65.53 \pm 17.35	72.05 \pm 15.47	39.21 \pm 10.36
B 组	168.62 \pm 29.16	162.93 \pm 15.53	80.08 \pm 8.92
C 组	106.22 \pm 12.48	109.27 \pm 11.75	59.72 \pm 11.35

2.3 姜黄素对各组小鼠黑质中 CD86 和 NF- κ B 表达的影响

蛋白印迹法检测结果显示, A~C 组小鼠黑质中 CD86 蛋白的相对表达量分别为 1.00 \pm 0.00、1.78 \pm 0.33、1.37 \pm 0.17, p-NF- κ B p65 蛋白的相对表达量分别为 1.00 \pm 0.00、1.44 \pm 0.12、1.22 \pm 0.13。各组间上述指标比较差异均具有统计学意义($F=24.93, 55.61, P<0.05$), 各组间两两比较, 上述两个指标差异也均具有显著性($P<0.05$)。见图 1。



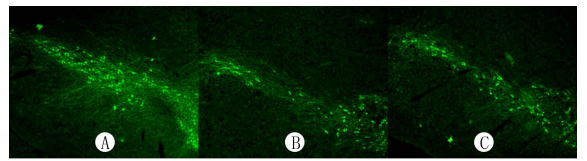
A~C 分别代表 A~C 组

图 1 各组小鼠黑质中 CD86 和 NF- κ B 蛋白表达量比较

2.4 姜黄素对各组小鼠黑质中 TH 阳性神经元数量的影响

A~C 组小鼠黑质中 TH 阳性神经元数目分别为 (60.62 \pm 10.29)、(25.25 \pm 4.83)、(39.00 \pm 5.55) 个, 各组间比较差异有显著性($F=47.64, P<0.05$), 各

组间两两比较, 差异均具有显著意义($P<0.05$)。见图 2。



A~C 分别代表 A~C 组, 免疫荧光染色, 100 倍

图 2 姜黄素对各组小鼠黑质中 TH 阳性神经元数量的影响

3 讨 论

PD 是一种多因素导致的以黑质中多巴胺能神经元进行性死亡为特征性疾病。目前的治疗方案不能有效阻止或减缓 PD 的神经退行性病变^[11]。因此, 需要进一步探索 PD 发生发展的相关机制, 并找寻有效的治疗药物。大量研究表明, 神经炎症参与 PD 的病理生理过程。在 PD 患者的大脑中, 均发现小胶质细胞的活化以及促炎因子的过度表达^[12-14]。

姜黄素具有显著的抗炎、抗氧化以及抗癌的特性^[15-17]。最近的一些研究指出, 姜黄素在 PD、阿尔兹海默症和多发性硬化等神经系统疾病中, 具有神经保护作用^[18-20]。另有研究显示, 姜黄素可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 以及缓解 Drp1 介导的线粒体功能障碍, 发挥对 PD 患者的神经保护作用^[21]。本研究采用 MPTP 构建经典 PD 模型小鼠, 通过爬杆实验、转棒实验和 Y 迷宫实验, 对小鼠的运动、学习以及记忆功能进行测试, 结果表明, 与 MPTP 组小鼠相比, 经姜黄素治疗的 PD 模型小鼠, 下降时间缩短、脱离潜伏期增加和交替百分比提高。提示姜黄素可有效改善 PD 模型小鼠的运动、学习和记忆功能障碍。虽然目前已经有大量研究证实, 姜黄素具有神经保护作用, 然而姜黄素治疗 PD 的机制尚不清楚。

在本研究中, 首先鉴定了姜黄素对促炎因子的影响, 再进一步研究其对 MPTP 诱导的小鼠黑质中小胶质细胞的作用。ELISA 法检测结果显示姜黄素能够减少黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的过度释放, 验证了姜黄素对神经炎症的调控作用。蛋白印迹法结果表明, 姜黄素可以抑制 MPTP 诱导的小鼠黑质中小胶质细胞表面标记物 CD86 的表达, 表明姜黄素可以抑制小胶质细胞的活化。为了进一步探讨姜黄素调控小胶质细胞活性的分子机制, 本研究还采用蛋白印迹法检测了小鼠黑质中 NF- κ B 通路相关蛋白, 发现姜黄素抑制了 MPTP 诱导的小鼠黑质中 NF- κ B 通路相关蛋白的表达。以上结果表明

姜黄素抑制小胶质细胞,减轻神经炎症可能通过调控细胞中 NF- κ B 信号通路蛋白的表达来实现的。

研究表明,小胶质细胞可以促进神经炎症的发生发展。在黑质中可使多巴胺能神经元发生退化,因此抑制黑质中小胶质细胞介导的神经炎症,也许可以作为一种治疗 PD 的方案^[22]。小胶质细胞长期持续活化,会分泌如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子。研究发现 PD 患者血清、黑质和脑脊液中的炎症因子浓度较正常人群明显升高。TNF- α 是炎症反应过程中出现最早、最重要的炎症介质。研究发现 TNF- α 主要由小胶质细胞产生,也能激活小胶质细胞产生 IL-6 等炎症因子,诱导黑质中多巴胺能神经元的渐进性丧失。IL 介导了神经炎症的恶性循环过程,对炎症起主导作用。当过度激活 IL-1 β 和 IL-6 时,就会引起胶质细胞活化并对神经元产生损伤^[23]。此外,NF- κ B 是炎性细胞因子的关键转录因子。研究表明,NF- κ B 这一经典信号转导通路已被证明可以促进小胶质细胞介导的神经炎症,抑制 NF- κ B 的活化可以改善小鼠的运动迟缓症状^[24]。NF- κ B 的激活可增加小胶质细胞对 IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子的释放,并且在 6-OHDA 介导的 PD 动物模型中,NF- κ B 信号通路的活化参与黑质中多巴胺能神经元的死亡过程^[25]。

TH 代表黑质-纹状体通道的初始阶段。此通路为大脑中比较重要的多巴胺传递途径,因此 TH 在多巴胺合成中发挥不可或缺的作用。TH 作为多巴胺能神经元标志物,其水平与多巴胺能神经元的活性有关。黑质中 TH 阳性神经元的表达随 PD 的发展进行性减少,也是 PD 进展的标志^[26]。本研究中姜黄素治疗可显著抑制 MPTP 诱导的小鼠黑质中 TH 阳性神经元的减少。这些结果证实姜黄素对 PD 具有显著的神经营保护作用。

综上所述,姜黄素可有效改善 PD 模型小鼠的运动、学习、记忆障碍,降低黑质中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量,抑制黑质中小胶质细胞活化,减缓黑质中多巴胺能神经元退化,从而发挥神经保护作用,其机制或与抑制 NF- κ B 信号通路相关。本研究为姜黄素应用于 PD 治疗提供了理论和实验支持。

伦理批准和动物权利声明:本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学医学部伦理委员会的审核批准(文件号 QDU-AEC-2023116)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》进行。

作者声明:梁永新、王子怡、毛华参与了研究设计;王子怡、金婷婷、韩帅和张香凝参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] STEFANOVA N. Microglia in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2022,12(s1):S105-S112.
- [2] PORTUGAL C C, ALMEIDA T O, SOCODATO R, et al. Src family kinases (SFKs):Critical regulators of microglial homeostatic functions and neurodegeneration in Parkinson's and Alzheimer's diseases[J]. FEBS J, 2022,289(24):7760-7775.
- [3] PIGNOLO A, MASTRILLI S, DAVÌ C, et al. Vitamin D and Parkinson's disease[J]. Nutrients, 2022,14(6):1220.
- [4] ADAMI R, BOTTAI D. Curcumin and neurological diseases [J]. Nutr Neurosci, 2022,25(3):441-461.
- [5] BENAMEUR T, GIACOMUCCI G, PANARO M A, et al. New promising therapeutic avenues of curcumin in brain diseases[J]. Molecules, 2021,27(1):236.
- [6] AZZINI E, PEÑA-CORONA S I, HERNÁNDEZ-PARRA H, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of curcumin in Alzheimer's disease: Targeting neuroinflammation strategies[J]. Phytother Res, 2024. doi: 10.1002/ptr.8200.
- [7] YU S, ZHENG W, XIN N, et al. Curcumin prevents dopaminergic neuronal death through inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway[J]. Rejuvenation Res, 2010,13(1):55-64.
- [8] HAQUE M E, AZAM S, AKTHER M, et al. The neuroprotective effects of GPR4 inhibition through the attenuation of caspase mediated apoptotic cell death in an MPTP induced mouse model of Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9):4674.
- [9] YAN J Q, SUN W J, SHEN M M, et al. Idebenone improves motor dysfunction, learning and memory by regulating mitophagy in MPTP-treated mice[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1):28.
- [10] PAXINOS G, FRANKLIN K. Paxinos and franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates[M]. New York: Academic Press, 2008,72-91.
- [11] PARK J S, DAVIS R L, SUE C M. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: New mechanistic insights and therapeutic perspectives[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018,18(5):21.
- [12] WANG T F, WU S Y, PAN B S, et al. Inhibition of nigral microglial activation reduces age-related loss of dopaminergic neurons and motor deficits[J]. Cells, 2022,11(3):481.
- [13] LV J, ZHU J, WANG P, et al. Artemisinin exerts a protective effect in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by inhibiting microglial activation via the TLR4/Myd88/NF- κ B pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2023,29(4):1012-1023.
- [14] ZHAO N, YANG X, CALVELLI H R, et al. Antioxidant nanoparticles for concerted inhibition of α -synuclein fibrillization, and attenuation of microglial intracellular aggregation and activation[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020,8:112.
- [15] ZHAO Y H, SHEN C F, WANG G J, et al. Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021,35(1):e22630. (下转第 266 页)

- [7] BEHL C. Breaking BAG: The co-chaperone BAG3 in health and disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016,37(8):672-688.
- [8] BONELLI P, PETRELLA A, ROSATI A, et al. BAG3 protein regulates stress-induced apoptosis in normal and neoplastic leukocytes[J]. Leukemia, 2004,18(2):358-360.
- [9] ZHAO F Y, ZHANG Q, WANG J M, et al. BAG3 epigenetically regulates GALNT10 expression via WDR5 and facilitates the stem cell-like properties of platinum-resistant ovarian cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2021,1868(9):119077.
- [10] DE MARCO M, GAUTTIER V, PENGAM S, et al. Concerted BAG3 and SIRP α blockade impairs pancreatic tumor growth[J]. Cell Death Discov, 2022,8(1):94.
- [11] LIU B Q, ZHANG S, LI S, et al. BAG3 promotes stem cell-like phenotype in breast cancer by upregulation of CXCR4 via interaction with its transcript[J]. Cell Death Dis, 2017,8(7):e2933.
- [12] SKOULIDIS F, HEYMACH J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019,19(9):495-509.
- [13] FOIS S S, PALIOGIANNIS P, ZINELLU A, et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(2):612.
- [14] WU F Y, FAN J, HE Y Y, et al. Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2021,12(1):2540.
- [15] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 study[J]. J Clin Oncol, 2019,37(28):2518-2527.
- [16] STINCHCOMBE T E. Current management of *RET* rearranged non-small cell lung cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020,12:1758835920928634.
- [17] DE MARCO M, TURCO M C, MARZULLO L. BAG3 in tumor resistance to therapy[J]. Trends Cancer, 2020,6(12):985-988.
- [18] MARCO M D, FALCO A, IACCARINO R, et al. An emerging role for BAG3 in gynaecological malignancies[J]. Br J Cancer, 2021,125(6):789-797.
- [19] STÜRNER E, BEHL C. The role of the multifunctional BAG3 protein in cellular protein quality control and in disease[J]. Front Mol Neurosci, 2017,10:177.
- [20] LINDER B, KLEIN C, HOFFMANN M E, et al. BAG3 is a negative regulator of ciliogenesis in glioblastoma and triple-negative breast cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2022,123(1):77-90.
- [21] MARCO M D, BASILE A, IORIO V, et al. Role of BAG3 in cancer progression: A therapeutic opportunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2018,78:85-92.
- [22] LU J, LIU S Y, ZHANG J, et al. Inhibition of BAG3 enhances the anticancer effect of shikonin in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2021,11(7):3575-3593.
- [23] MARIOTTO E, VIOLA G, ZANON C, et al. A BAG's life: Every connection matters in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2020,209:107498.

(本文编辑 耿波)

(上接第 260 页)

- [16] SANIDAD K Z, SUKAMTOH E, XIAO H, et al. Curcumin: Recent advances in the development of strategies to improve oral bioavailability[J]. Annu Rev Food Sci Technol, 2019,10:597-617.
- [17] NAIR A B, KUMAR S, DALAL P, et al. Novel dermal delivery cargos of clobetasol propionate: An update[J]. Pharmaceutics, 2022,14(2):383.
- [18] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, PAPAGEORGIOU S G, et al. Environmental impact on the epigenetic mechanisms underlying Parkinson's disease pathogenesis: A narrative review[J]. Brain Sci, 2022,12(2):175.
- [19] PURI V, KANOJIA N, SHARMA A, et al. Natural product-based pharmacological studies for neurological disorders[J]. Front Pharmacol, 2022,13:1011740.
- [20] CORDOVA A, DROBNIC F, NORIEGA-GONZALEZ D, et al. Is curcumin useful in the treatment and prevention of the tendinopathy and myotendinous junction injury? A scoping review[J]. Nutrients, 2023,15(2):384.
- [21] XU L, HAO L P, YU J, et al. Curcumin protects against rotenone-induced Parkinson's disease in mice by inhibiting mitochondrial NLRP3 inflammasome activation and alleviating mitochondrial dysfunction[J]. Heliyon, 2023,9(5):e16195.
- [22] MA C, ZHANG W, CAO M. Role of the peripheral nervous system in PD pathology, diagnosis, and treatment[J]. Front Neurosci, 2021,15:598457.
- [23] DRAGONE T, CIANCIULLI A, CALVELLO R, et al. Resveratrol counteracts lipopolysaccharide-mediated microglial inflammation by modulating a SOCS-1 dependent signaling pathway[J]. Toxicol In Vitro, 2014,28(6):1126-35.
- [24] MULERO M C, HUXFORD T, GHOSH G. NF- κ B, I κ B, and IKK: Integral components of immune system signaling [J]. Adv Exp Med Biol, 2019,1172:207-226.
- [25] WAN Y, HAN L, RONGG L, et al. Inhibition of BET protein function suppressed the overactivation of the canonical NF- κ B signaling pathway in 6-OHDA-lesioned rat model of levodopa-induced dyskinesia[J]. Front Neurosci, 2022,16:896322.
- [26] ZHANG X, ZHANG Y M, LI R, et al. Salidroside ameliorates Parkinson's disease by inhibiting NLRP3-dependent pyroptosis[J]. Aging, 2020,12(10):9405-9426.

(本文编辑 耿波)