

· 论 著 ·

血清 Nrf2、HO-1 与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性*

冯玉洁, 胡娟娟, 和显辰, 程晓丽[△]

空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710032

摘要:目的 研究血清核转录因子红细胞系相关因子-2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性。方法 采用前瞻性研究方法,以该院 2019 年 9 月至 2022 年 8 月诊断并进行治疗的帕金森病患者 120 例作为观察组,按严重程度分为早期组患者 46 例,中期组患者 41 例,晚期组患者 33 例。根据匹兹堡睡眠质量指数分析,睡眠障碍患者 55 例。另选取同期进行健康体检的志愿者 120 例作为对照组,比较观察组以及对照组、不同严重程度患者、不同睡眠质量患者的 Nrf2、HO-1、标丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)水平进行比较。结果 观察组患者的 Nrf2($t=5.185, P<0.001$)、MDA($t=10.858, P<0.001$)显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),HO-1($t=8.119, P<0.001$)、GSH-Px($t=229.560, P<0.001$)、SOD($t=94.466, P<0.001$)显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同严重程度帕金森病患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),通过两两比较,患者的 Nrf2、MDA 从高到低依次为晚期组、中期组及早期组,HO-1、GSH-Px、SOD 水平从高到低依次为早期组、中期组及晚期组($P<0.05$);睡眠障碍组患者的 Nrf2($t=2.442, P=0.016$)、MDA($t=2.612, P<0.001$)显著高于对照组,HO-1($t=8.094, P<0.001$)、GSH-Px($t=62.301, P<0.001$)、SOD($t=57.735, P<0.001$)显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,血清 Nrf2 与睡眠障碍、MDA 呈正相关($P<0.001$),与血清 GSH-Px、SOD 呈负相关($P<0.001$),血清 HO-1 与睡眠障碍、MDA 呈负相关($P<0.001$),与血清 GSH-Px、SOD 呈正相关($P<0.001$)。结论 血清 Nrf2、HO-1 与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍显著相关,可作为帕金森病疾病进展的重要参考。

关键词:核转录因子红细胞系相关因子-2; 血红素加氧酶-1; 帕金森病; 氧化应激反应; 睡眠障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.008

中图法分类号:R742.5

文章编号:1673-4130(2023)21-2598-05

文献标志码:A

Correlation between serum Nrf2, HO-1 and oxidative stress injury and sleep disorder in Parkinson's disease*

FENG Yujie, HU Juanjuan, HE Yuchen, CHENG Xiaoli[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To study the correlation of serum Nrf2 and HO-1 with oxidative stress injury and sleep disorder in patients with Parkinson's disease. **Methods** This study adopted the prospective cohort study method. 120 Parkinson patients diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from September 2019 to August 2022 are taken as the observation group. According to the severity, they are divided into 46 patients in the early stage group, 41 patients in the middle stage group, and 33 patients in the late stage group. According to the Pittsburgh Sleep Quality Index, 55 patients with sleep disorder were diagnosed. In addition, 120 volunteers who underwent physical examination at the same time were selected as the control group. The levels of Nrf2, HO-1, standard malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), and Superoxide dismutase (SOD) in the observation group, the control group, patients with different severity, and patients with different sleep quality were compared. **Results** The Nrf2 ($t=5.185, P<0.001$) and MDA ($t=10.858, P<0.001$) of the observation group patients were significantly higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). HO-1 ($t=8.119, P<0.001$), GSH-Px ($t=229.560, P<0.001$), SOD ($t=94.466, P<0.001$) were significantly lower than those of the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). There was a statistically signifi-

* 基金项目:陕西省卫生健康科研基金(2020JQ-989)。

作者简介:冯玉洁,女,技师,主要从事临床生物化学方面的研究。△ 通信作者, E-mail:15908017287@163.com。

cant difference in the levels of Nrf2, HO-1, MDA, GSH-Px, and SOD among Parkinson's patients of different severity levels, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Through pairwise comparison, the Nrf2, MDA levels of patients were sequentially classified as advanced group, intermediate group, and early group from high to low, while the levels of HO-1, GSH-Px, and SOD were sequentially classified as early group, intermediate group, and advanced group from high to low, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); Nrf2 ($t = 2.442, P = 0.016$), MDA ($t = 2.612, P < 0.001$) in patients with sleep disorder were significantly higher than those in the control group, HO-1 ($t = 8.094, P < 0.001$), GSH-Px ($t = 62.301, P < 0.001$), SOD ($t = 57.735, P < 0.001$) were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Through correlation analysis, serum Nrf2 was positively correlated with sleep disorder and MDA ($P < 0.001$), negatively correlated with serum GSH-Px and SOD ($P < 0.001$), and serum HO-1 was negatively correlated with sleep disorder and MDA ($P < 0.001$), positively correlated with serum GSH-Px and SOD ($P < 0.001$). **Conclusion** Serum Nrf2 and HO-1 are significantly correlated with oxidative stress damage and sleep disorders in patients with Parkinson's disease, which can be used as an important reference for the progression of Parkinson's disease.

Key words: Nrf2; HO-1; parkinson; oxidative stress reaction; sleep disorder

帕金森病又被称之为震颤性麻痹^[1],主要是指由于机体的黑质多巴胺能神经元的变性死亡造成的神经系统性疾病,但是临床对于黑质多巴胺能神经元的变性死亡的原因尚不明朗^[2]。目前,我国的老龄化呈现显著的上升性趋势,帕金森病的发病率呈现显著的上升趋势。既往的研究显示,帕金森病的发病较为隐匿,其临床主要表现为静止性震颤、步态异常、强直及姿势协调障碍^[3]。有研究证实,局部病灶部位的氧化应激反应是帕金森病疾病发病的重要原因^[4]。核转录因子红细胞系相关因子-2(Nrf2)是机体神经元细胞氧化应激反应水平的重要反映,同时对神经元细胞的凋亡具有显著的调控作用。血红素加氧酶-1(HO-1)是机体氧化应激反应水平重要的体现^[5]。本研究主要通过血清 Nrf2、HO-1 与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性分析,以期指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性研究方法,以本院 2019 年 9 月至 2022 年 8 月诊断并进行治疗的帕金森病患者 120 例作为观察组,其中男 69 例,女 51 例,年龄 62~88 岁,平均(68.38±2.56)岁,平均体质量指数(24.59±2.59)kg/m²;慢性病情况:高血压 51 例,糖尿病 31 例;根据 Hoehn-Yahr(H-Y)分级系统^[6],H-Y 分级在 0~1.5 则为早期帕金森病患者(早期组)46 例,H-Y 分级在 2.0~3.0 则为中期帕金森病患者(中期组)41 例,H-Y 分级在 4.0~5.0 则为晚期帕金森病患者(晚期组)33 例。根据匹兹堡睡眠质量指数^[7],匹兹堡睡眠质量指数评分在 16 分以上则为睡眠障碍组,本研究中睡眠障碍患者 55 例。另选取同期进行健康体检的志愿者 120 例作为对照组,其中男 65 例,女 55 例,平均(68.81±3.52)岁,平均体质量指数(24.94±5.33)kg/m²;慢性病情况:糖尿病 29 例,高血压 49 例。两组研究对象的一般资料比较

差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)符合英国帕金森病协会诊断标准^[8],缓慢起病,进行性加重的静止性震颤、肌强直、动作减少及姿势步态异常,以上至少有 2 项,且静止性震颤和动作减少至少有 1 项;(2)发病年龄在 60~80 岁之间。**排除标准:**(1)治疗过程中确诊为帕金森叠加综合征者(经临床和实验室检查)及帕金森综合征患者;(2)下肢静脉血栓形成以及下肢动脉狭窄或末端动脉闭塞者;(3)近期发生心肌梗死、心率失常患者。所有患者均了解研究的目的并签署知情同意书,该研究获得本院伦理委员会论证通过。

1.2 研究方法 所有患者均在入组后,立即对患者进行肘静脉采血 4 mL,采用酶联免疫吸附试验对患者的血清 Nrf2、HO-1 水平进行分析,采用化学发光法对患者的标丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平进行检测。

1.3 观察指标

1.3.1 观察组及对照组的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较 分别对观察组及对照组患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平进行比较。

1.3.2 不同严重程度帕金森病患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较 分别对早期组、中期组、晚期组患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平进行比较。

1.3.3 不同睡眠质量患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较 分别对睡眠质量障碍组及睡眠质量正常组患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较。

1.3.4 相关性分析 采用 Spearman 相关性分析血清 Nrf2、HO-1 与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析或独立样本 *t* 检验进行分析。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组及对照组的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较 观察组患者的 Nrf2($t = 5.185, P < 0.001$)、MDA($t = 10.858, P < 0.001$)显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),HO-1($t = 8.119, P < 0.001$)、GSH-Px($t = 229.560, P < 0.001$)、SOD($t = 94.466, P < 0.001$)显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同严重程度帕金森病患者的 Nrf2、HO-1、

MDA、GSH-Px、SOD 水平比较 不同严重程度帕金森病患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平之间的差异有统计学意义($P < 0.05$),通过两两比较,患者的 Nrf2、MDA 从高到低依次为晚期组、中期组及早期组,HO-1、GSH-Px、SOD 水平从高到低依次为早期组、中期组及晚期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同睡眠质量患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较 睡眠障碍组患者的 Nrf2($t = 2.442, P = 0.016$)、MDA($t = 2.612, P = 0.010$)显著高于对照组,HO-1($t = 8.094, P < 0.001$)、GSH-Px($t = 62.301, P < 0.001$)、SOD($t = 57.735, P < 0.001$)显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 观察组及对照组的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Nrf2(ng/mL)	HO-1(nmol/L)	MDA(μ mol/L)	GSH-Px(μ mol/L)	SOD(U/mL)
观察组	120	6.36 \pm 1.46	22.65 \pm 2.73	5.64 \pm 0.91	112.02 \pm 3.32	129.21 \pm 3.03
对照组	120	5.31 \pm 1.67	26.13 \pm 3.82	4.67 \pm 0.36	205.23 \pm 2.96	166.53 \pm 3.09
<i>t</i>		5.185	8.119	10.858	229.560	94.466
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同严重程度帕金森病患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Nrf2(ng/mL)	HO-1(nmol/L)	MDA(μ mol/L)	GSH-Px(μ mol/L)	SOD(U/mL)
早期组	46	6.02 \pm 3.50	24.69 \pm 3.25	5.02 \pm 3.88	125.63 \pm 2.58	144.58 \pm 3.67
中期组	41	6.35 \pm 2.80	22.52 \pm 2.74	5.69 \pm 3.71	112.69 \pm 2.60	130.03 \pm 2.47
晚期组	33	6.85 \pm 3.65	19.96 \pm 3.55	6.44 \pm 3.33	92.21 \pm 3.39	106.70 \pm 3.72
<i>F</i>		13.655	17.749	16.743	17.943	13.365
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LSD- <i>t</i> (早期组 vs. 中期组)		15.074	17.035	14.360	13.055	21.656
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LSD- <i>t</i> (早期组 vs. 晚期组)		14.994	17.802	19.171	18.099	19.388
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LSD- <i>t</i> (晚期组 vs. 中期组)		14.346	13.728	21.724	16.508	12.667
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同睡眠质量患者的 Nrf2、HO-1、MDA、GSH-Px、SOD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Nrf2(ng/mL)	HO-1(nmol/L)	MDA(μ mol/L)	GSH-Px(μ mol/L)	SOD(U/mL)
睡眠障碍组	55	6.88 \pm 1.45	19.99 \pm 2.64	6.41 \pm 2.44	92.52 \pm 2.60	107.71 \pm 3.72
睡眠正常组	65	5.92 \pm 2.75	24.90 \pm 3.96	4.99 \pm 3.49	128.50 \pm 3.70	147.40 \pm 3.79
<i>t</i>		2.442	8.094	2.612	62.301	57.735
<i>P</i>		0.016	<0.001	0.010	<0.001	<0.001

2.4 血清 Nrf2、HO-1 水平与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性分析 相关性分析显示,血清 Nrf2 与睡眠障碍、MDA 水平呈正相关,与血清

GSH-Px、SOD 水平呈负相关,血清 HO-1 水平与睡眠障碍、MDA 水平呈负相关,与血清 GSH-Px、SOD 水平呈正相关,见表 4。

表 4 血清 Nrf2、HO-1 水平与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性

组别	Nrf2	HO-1
MDA		
<i>r</i>	0.705	-0.884
<i>P</i>	<0.001	<0.001
GSH-Px		
<i>r</i>	-0.767	0.505
<i>P</i>	<0.001	<0.001
SOD		
<i>r</i>	-0.478	0.476
<i>P</i>	<0.001	<0.001
睡眠障碍		
<i>r</i>	0.735	-0.699
<i>P</i>	<0.001	<0.001

3 讨 论

帕金森病是慢性的神经系统疾病,其形成的原因尚不清晰。近年来的研究指出,自由基的损伤以及氧化应激反应的不断进展均是帕金森病进展的重要原因^[9]。在疾病的进展中,由于大量的活性氧物质及丙二醇等分泌,局部病灶部位的神经元系统的抗氧化防御体系的不平衡,进一步造成神经元细胞及周边组织细胞的损伤,进而造成疾病发生发展^[10]。

本研究中,通过对观察组及对照组、不同严重程度帕金森病患者的血清 Nrf2、HO-1 水平及氧化应激反应水平进行分析,随着患者的帕金森病进展,患者的 HO-1、GSH-Px、SOD 显著降低,Nrf2、MDA 显著升高。本文分析认为,HO-1 对于局部病灶部位的大脑组织及神经元细胞组织氧化应激反应指标具有显著的抑制性作用。动物实验已经证实,血清的 HO-1 水平与神经元细胞增殖呈现负相关,是神经元细胞凋亡的保护性因素^[11]。随着疾病的进展,患者的 HO-1 呈现显著的上升趋势。同时,病理生理学研究显示,随着机体的 HO-1 水平的升高,机体的大脑组织及神经元细胞纤维化程度显著升高,神经功能呈现显著的下降趋势^[12]。在正常的生理作用下,患者病灶部位的 HO-1 呈现显著低表达水平,随着局部病灶部位的缺血、氧化应激及炎症反应水平的升高^[13],患者的 HO-1 呈现显著的上升趋势。在疾病进展中,RASS 系统的过度激活^[14],造成患者的交感神经兴奋性升高,血浆儿茶酚显著升高,可能会加剧患者的脑组织纤维化^[15],在炎症反应的刺激下,可能会造成患者的 HO-1 水平的升高,而随着患者的 HO-1 水平的升高,患者脑细胞的缺血、缺氧状态造成的血小板聚集及抗应激氧化反应水平的生理性作用,造成患者的 CO 的消耗^[16]。随着局部脑组织的不断破坏,患者的

神经功能异常也是造成患者睡眠障碍的重要原因^[17]。Nrf2 是机体氧化应激反应的重要指标,在帕金森病的进展中,随着神经元细胞及脑组织细胞的氧化应激反应水平的升高,Nrf2 向机体的细胞核中进行移动,进一步对机体的 NO 水平进行有效调控,随着机体的神经元细胞损伤的加重,大量的活性氧成分被 Nrf2 进行攻击及偶联,并向机体的血清内大量释放 ARE^[18],所以患者的 Nrf2 呈现显著的升高趋势。而随着脑部神经元细胞的损伤情况的加剧,局部氧化应激反应水平的升高,也是造成患者睡眠质量障碍发生的重要原因。而在本研究中,通过对患者的血清 Nrf2、HO-1 与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍的相关性分析显示,血清 Nrf2 水平与睡眠障碍、MDA 水平呈现正相关,与血清 GSH-Px、SOD 水平呈现负相关,血清 HO-1 水平与睡眠障碍、MDA 水平呈现负相关,与血清 GSH-Px、SOD 水平呈正相关,与以上理论研究相一致。

综上所述,血清 Nrf2、HO-1 水平与帕金森病患者氧化应激损伤、睡眠障碍显著相关,二者可作为帕金森病疾病进展的重要参考。

参考文献

- [1] 罗丹,吴继祥,覃国勇,等.帕金森病患者血清 miR-124 水平与认知损害、炎症及氧化应激反应的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(18):2249-2254.
- [2] 曹春华,刘兴国,王安驹.脑源性神经营养因子 Val66Met 基因多态性及氧化应激水平与帕金森病震颤症状的相关性研究[J]. 当代医学,2022,28(18):18-20.
- [3] 刘保芹,崔书克.低频重复经颅磁刺激联合普拉克索对帕金森病患者认知功能及氧化应激指标的影响[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(2):48-50.
- [4] 胡安霞,尹昌浩,郭一鸣,等.线粒体功能障碍和氧化应激在帕金森病中的作用[J]. 医学综述,2021,27(15):2929-2934.
- [5] 孙平鸽,李坤彬,李娜,等.基于 Nrf2-Notch1 信号轴探讨黄芩苷对帕金森病大鼠黑质多巴胺能神经元氧化应激的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2021,45(8):876-882.
- [6] 弥婉军,王晓娟.胰高血糖素样肽-1 蛋白对帕金森病氧化应激损伤的保护作用及机制研究[J]. 陕西医学杂志,2021,50(4):395-397.
- [7] 邵贺,乔娜娜,李长安,等.低频重复经颅磁刺激联合普拉克索对帕金森患者非运动症状及氧化应激指标的影响[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(25):88-90.
- [8] 孙冰,徐玉英.氧化苦参碱对帕金森小鼠中枢神经系统氧化应激的影响[J]. 新乡医学院学报,2020,37(6):509-516.
- [9] JAYARAM S, KRISHNAMURTHY P T. Role of microglialosis, oxidative stress and associated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: the therapeutic role of Nrf2 activators[J]. Neurochem Int, 2021, 145(1): 1-13.

2735.

- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [9] MATUSZEWSKI W, BARANOWSKA-JURKUN A, STEFANOWICZ-RUTKOWSKA M M, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients in north-east poland [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(4): 164.
- [10] WICIK K, BAHRAMI B, HALLIDAY M, et al. Rates of diabetic retinopathy screening in pregnant patients with type 1 and type 2 diabetes in a predominantly Indigenous Central Australian population [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2022, 62(3): 364-369.
- [11] SU Z, LIU W, YANG J. Association between proliferative diabetic retinopathy and serum bile acid level in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(11): 2063-2067.
- [12] RASOULINEJAD S A, AKBARI A, NASIRI K. Interaction of miR-146a-5p with oxidative stress and inflammation in complications of type 2 diabetes mellitus in male rats; Anti-oxidant and anti-inflammatory protection strategies in type 2 diabetic retinopathy [J]. *Iran J Basic Medical Sci*, 2021, 24(8): 1078-1086.
- [13] STORTI F, PULLEY J, KUNER P, et al. Circulating biomarkers of inflammation and endothelial activation in diabetic retinopathy [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(12): 8.
- [14] KOUTAKI D, MICHOS A, BACOPOULOU F, et al. The emerging role of Sfrp5 and Wnt5a in the pathogenesis of obesity; implications for a healthy diet and lifestyle [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2459.
- [15] BERTRAN L, PORTILLO-CARRASQUER M, AGUILAR C, et al. Deregulation of secreted frizzled-related protein 5 in nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6895.
- [16] BÁEZ I R, CASTRO D O R, GUTIÉRREZ S S, et al. Association of serum levels of secreted frizzled-related protein 5 and Wnt member 5a with glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal disease: a cross-sectional study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2020, 138(2): 133-139.
- [17] SUN M, WANG W, MIN L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 129.
- [18] XU W, GENG H, LIU X, et al. Wingless-type MMTV integration site family member 5a; a novel biomarker regulated in type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18(2): 525-532.
- [19] ZHANG Y, RAN Y, KONG L, et al. Decreased SFRP5 correlated with excessive metabolic inflammation in polycystic ovary syndrome could be reversed by metformin; implication of its role in dysregulated metabolism [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 97.
- [20] HE X, MA H. Correlation between circulating levels of secreted frizzled-related protein 5 and type 2 diabetic patients and subjects with impaired-glucose regulation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 1243-1250.
- [21] RYDZEWSKA M, NIKOŁAJUK A, MATULEWICZ N, et al. Serum secreted frizzled-related protein 5 in relation to insulin sensitivity and its regulation by insulin and free fatty acids [J]. *Endocrine*, 2021, 74(2): 300-307.

(收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-06-04)

(上接第 2601 页)

- [10] LI X, ZHANG J, RONG H, et al. Ferulic acid ameliorates MPP⁺/MPTP⁻ induced oxidative stress via ERK1/2-dependent Nrf2 activation; translational implications for Parkinson disease treatment [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 2981-2995.
- [11] DIONÍSIO P A, AMARAL J D, RODRIGUES C M P. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 1(1): 1-18.
- [12] REN X, BUTTERFIELD D A. Fidelity of the PINK1 knockout rat to oxidative stress and other characteristics of Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 163(1): 88-101.
- [13] SIMON H, DEREK G B. Inhibition of GBA2 may influence the neuronal response to oxidative stress; implications for Gaucher and Parkinson disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129(2): 70-79.
- [14] CHENG A, WANG Y F, SHINODA Y, et al. Fatty acid-binding protein 7 triggers α -synuclein oligomerization in glial cells and oligodendrocytes associated with oxidative stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 552-562.
- [15] VANESA S G, YULIANA M, JULIANA P, et al. Role of a novel (-)-epigallocatechin-3-gallate delivery system on the prevention against oxidative stress damage in vitro and in vivo model of Parkinson's disease [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, 55(1): 1-35.
- [16] OLIVEIRA L, DA S P, FILHO R, et al. Prior exercise protects against oxidative stress and motor deficit in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(1): 175-181.
- [17] HADIPOUR E, FEREDONI M, TAYARANI-NAJARAN Z. Betanin attenuates oxidative stress induced by 6-OHDA in PC12 cells via SAPK/JNK and PI3 K pathways [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2): 395-403.
- [18] NIU Y, ZHANG J, DONG M. Nrf2 as a potential target for Parkinson's disease therapy [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(7): 917-931.

(收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-06-10)