

# Nrf2 基因启动子-653G/A, -651G/A 和-617C/A 位点单核苷酸多态性与帕金森病易感性的关联性研究\*

武 琪<sup>a</sup>, 张宝华<sup>b</sup> (安康市中医医院 a. 急诊科; b. 质控科, 陕西安康 725000)

**摘要:目的** 探讨陕西地区汉族人群中核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 基因多态性与帕金森病(parkinson's disease, PD) 易感性的关系。**方法** 选择 2015 年 1 月~2016 年 12 月在安康市中医医院急诊科治疗的 553 例 PD 患者作为 PD 组, 并按照患者发病年龄分为早发性帕金森病(EOPD)组 186 例和晚发性帕金森病(LOPD)组 367 例, 同时随机选择同期在该院体检的健康体检人员 350 例作为对照组, 采用聚合酶链反应(PCR)联合 DNA 直接测序法检测 Nrf2 基因启动子-653G/A, -651G/A 和-617C/A 位点单核苷酸多态性。**结果** EOPD 组与对照组比较, -653G/A 位点基因型和等位基因分布频率差异均有统计学意义( $\chi^2=6.032, 5.652$ , 均  $P<0.05$ )。PD 组与对照组, LOPD 组与对照组, EOPD 组与 LOPD 组, 三个 SNP 位点基因型和等位基因分布频率比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。EOPD 组与对照组, EOPD 组与 LOPD 组, 单体型 A-A-C[(-653G/A)-(-651G/A)-(-617C/A)]频率比较差异具有统计学意义( $\chi^2=6.566, 8.350$ ,  $P=0.011, 0.004$ )。PD 组与对照组, LOPD 组与对照组, 单体型频率比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。**结论** Nrf2 基因-653G/A 位点单核苷酸多态性可能与 PD 遗传易感性相关。

**关键词:** 帕金森病; 核因子 E2 相关因子 2; 基因多态性

**中图分类号:** R742; Q786 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)06-060-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.017

## Association between Nrf2 Gene -653G/A, -651G/A and -617C/A Polymorphism and Susceptibility of Parkinson's Disease

WU Qi<sup>a</sup>, ZHANG Bao-hua<sup>b</sup> (a. Department of Emergency; b. Department of Quality Control, Ankang Hospital of traditional Chinese Medicine, Shaanxi Ankang 725000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the genetic association between NF-E2-related factor 2 (Nrf2) gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease (PD) in the Han descent population of Shaanxi Province. **Methods** 553 PD patients from January 2015 to December 2016 were recruited to participate in the study as the PD group. According to the age of onset, they were divided into early-onset Parkinson's disease (EOPD) group (186 cases), and late-onset Parkinson's disease (LOPD) group (367 cases). 350 healthy volunteers without PD were randomly selected in their hospital in the same period of time as the control group. Genotype was determined by polymerase chain reaction combined with DNA direct sequencing technique for the polymorphism of the Nrf2 gene. **Results** The genotype and allele distribution of Nrf2 -653G/A polymorphism were significantly different between the EOPD group and control group ( $\chi^2=6.032, 5.652$ , all  $P<0.05$ ). There was no significant difference of genotype and allele distribution of three Nrf2 gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) between the PD group and control group, or LOPD group and control group, or EOPD group and LOPD group (all  $P>0.05$ ). The frequency of haplotype A-A-C [(-653G/A)-(-651G/A)-(-617C/A)] were significantly different between the EOPD group and control group, and EOPD group and LOPD group ( $\chi^2=6.566, 8.350$ ,  $P=0.011, 0.004$ ). However, there was no significant difference of Nrf2 haplotype between the PD group and control group, or LOPD group and control group (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** Polymorphism of the Nrf2 (-653G/A) gene maybe associated with the risk of PD.

**Keywords:** parkinson's disease; NF-E2-related factor 2; gene polymorphism

帕金森病(parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病,有流行病学统计资料显示 $\geq 65$ 岁人群 PD 患病率约为 1.7%<sup>[1]</sup>。PD 发病机制复杂,目前研究认为可能是由环境和遗传多因素交互作用所致。其中,早发性帕金森病(early-onset Parkinson's disease, EOPD)较晚发性帕金森病(late-onset Parkinson's disease, LOPD),遗传因素对发病的贡献更大。多巴胺神经元变性坏死是 PD 患者重要的病理特征之一,越

来越多研究发现多巴胺神经元氧化和抗氧化功能失调可能与 PD 发病密切相关<sup>[2,3]</sup>。核因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor2, Nrf2)是细胞氧化应激损伤的重要保护性因子,近年来不断有研究发现 Nrf2-抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)通路可能参与 PD 发病过程<sup>[4,5]</sup>,但关于 Nrf2 基因多态性与 PD 易感性的研究目前鲜有报道。本研究以我国陕西汉族人群为研究对象,比较 PD 患者和对照组 Nrf2 基因多态性的差异,

\* 作者简介:武 琪(1975—),男,大学本科,主治医师,研究方向:急诊神经内科, E-mail: wuqi197510@126.com。

通讯作者:张宝华(1977—),男,本科,主治医师,研究方向:临床神经内科, E-mail: akszyyy@163.com。

及 EOPD 患者与 LOPD 患者基因多态性的差异,为临床工作提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月~2016 年 12 月于我科门诊和(或)住院治疗的 553 例汉族 PD 患者纳入 PD 组,纳入标准参照英国帕金森病协会 BrainBank 制定的原发性帕金森病临床诊断标准<sup>[6]</sup>,并排除有帕金森病家族史的一级、二级亲属。本研究发病年龄 $\leq 50$  岁的患者归为 EOPD 组,发病年龄 $> 50$  岁的归为 LOPD 组,其中 EOPD 组 186 例,男性 102 例,女性 84 例,平均年龄  $48.6 \pm 0.8$  岁,平均发病年龄  $42.7 \pm 1.1$  岁;LOPD 组 367 例,男性 205 例,女性 162 例,平均年龄  $63.2 \pm 3.9$  岁,平均发病年龄  $61.7 \pm 3.5$  岁。另外选择 350 例汉族健康体检人员纳入对照组,排除痴呆或帕金森病家族史可能,其中男性 203 例,女性 147 例,平均年龄  $62.1 \pm 4.7$  岁。本研究通过本院伦理委员会审核批准,所有入组人员均充分知情同意。

1.2 试剂与仪器 DNA 提取试剂盒购自北京天

表 1 各 SNP 位点 PCR 引物、退火温度及延伸时间

SNPs	引物	退火温度(°C)	延伸时间(s)
-653G/A	上游:5'-GGGTCCCGTTTTCTCCAGCTCTGGGTG-3'	65	50
	下游:5'-TGTTTGCGAAGGTCGCTGGAGTTCGGACGC-3'		
-651G/A	上游:5'-ATCTGTGGCGTGGTGGCTGCGCTTTGG-3'	65	45
	下游:5'-AGCTCGTGTTCGCAGTCACCTGAGCG-3'		
-617C/A	上游:5'-GGGTCCCGTTTTCTCCAGCTCTGGGTG-3'	65	50
	下游:5'-TGTTTGCGAAGGTCGCTGGAGTTCGGACGC-3'		

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件分析处理,本研究计数资料结果以构成百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。基因型分布采用 Hardy-Weinberg 平衡定律检验。采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示相对风险度。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果 本研究 PD 组、EOPD 组、LOPD 组和对照组的 Nrf2 基因-653G/A、-651G/A 和-617C/A 三个位点基因型分布经检验均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡( $P > 0.05$ ),具有群体代表性。

2.2 Nrf2 基因多态性与 PD 相关性分析 见表 2。EOPD 组与对照组比较,-653G/A 位点基因型和等位基因分布频率差异均有统计学意义( $\chi^2 = 6.032, 5.656$ , 均  $P < 0.05$ ),-651G/A 位点和-617C/A 位点基因型和等位基因分布频率差异均无统计学意义(-653G/A:  $\chi^2 = 2.338, 2.382$ , 均  $P > 0.05$ ;-617C/A:  $\chi^2 = 2.485, 0.617$ , 均  $P > 0.05$ )。

根生化科技有限公司,引物为上海化工生物技术服务有限公司提供,PCR 仪及高速低温离心机均购自德国 Eppendorf 公司,垂直电泳槽购自北京六一仪器厂,DNA 测序仪为美国 ABI 3730XL 型。

1.3 方法 采集清晨空腹时外周静脉血 5 ml,应用 DNA 提取试剂盒(天根生化科技有限公司,北京)提取基因组 DNA。采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)联合 DNA 直接测序法检测 Nrf2 基因启动子-653G/A、-651G/A 和-617C/A 位点单核苷酸多态性。PCR 反应体系(25  $\mu$ l)包括:10 $\times$  Buffer 2.5  $\mu$ l,上、下游引物各 1  $\mu$ l(见表 1),dNTP 混合物 2  $\mu$ l, TaqDNA 聚合酶 0.25  $\mu$ l,模板 DNA 1  $\mu$ l,不足部分由灭菌蒸馏水补足。反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min,然后按照变性、退火、延长的顺序循环 30 周期(具体条件见表 1),最后 72 $^{\circ}$ C 延长 3 min。取 0.5  $\mu$ l 延伸产物,经 1 g/dl 琼脂糖凝胶电泳确定,对 PCR 产物直接测序。

除此之外,PD 组与对照组,LOPD 组与对照组,及 EOPD 组与 LOPD 组,三个 SNP 位点基因型和等位基因分布频率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 Nrf2 基因单体型与 PD 相关性分析 见表 3。EOPD 组与对照组,EOPD 组与 LOPD 组,Nrf2 基因-653G/A、-651G/A 和-617C/A 三个位点等位基因配对成单体型 A-A-C 频率比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.566, 8.350$ ,  $P = 0.011, 0.004$ ),其余 PD 组与对照组,LOPD 组与对照组,单体型频率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

3 讨论 越来越多证据表明氧化应激损伤与 PD 发病密切相关<sup>[4]</sup>。生理情况下,机体受各种反应性物质刺激可产生大量活性氧,活性氮和亲电反应体,同时可通过产生一系列抗氧化分子以达到氧化还原相对平衡。然而,中枢神经系统富含不饱和脂肪酸,且耗氧量高,抗氧化酶相对缺乏,因此对氧化应激损伤具有高敏感性,一旦机体氧化还原平衡被打破,容易导致大量神经元细胞凋亡坏死<sup>[7]</sup>。近年

来有研究证据显示无论 PD 动物模型,还是 PD 患者尸检结果,均可见脑组织中氧自由基水平显著升高。

Nrf2 是体内介导抗氧化应激反应最主要的细胞防御机制之一,氧化应激刺激可激活胞浆中与 Keap 结合的 Nrf2 分子,促使 Nrf2 立即转位至细胞核内,与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)相结合,调节下游相关基因表达,发挥稳定抗氧化作用<sup>[8]</sup>。有研究发现 Nrf2-ARE 通路可能参与 200 多种基因表达调控,其中与机体抗氧化相关的下游基因主要包括两类:①血红素氧化

系统,如血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)和 NADPH 醌氧化还原酶(NADPH quinone oxidoreductase, NQO1)等;②谷胱甘肽相关调节酶,如:γ-谷氨酰半胱氨酸连接酶、谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基、谷氨酰半胱氨酸连接酶修饰亚基、半胱氨酸/谷氨酸交换转运体和谷胱甘肽转移酶等<sup>[4,5,8]</sup>。正是因为可通过调控多种抗氧化物质表达, Nrf2-ARE 信号通路被认为是最重要的抗氧化途径。既往研究中已发现多种神经系统疾病均存在 Nrf2-ARE 信号通路异常,且上调 Nrf2-ARE 途径表达产物有利于患者神经功能恢复<sup>[9]</sup>。

表 2

各组 Nrf2 基因型和等位基因分布

SNPs	对照组 (n=350)	PD 组 (n=553)	EOPD 组 (n=186)	LOPD 组 (n=367)	对照组 vs PD 组		对照组 vs EOPD 组		对照组 vs LOPD 组		EOPD 组 vs LOPD 组	
					OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
-653G/A												
GG	90(25.7)	128(23.1)	36(19.4)	92(25.1)	1.0		1.0		1.0		1.0	
GA	182(52.0)	274(49.5)	92(49.5)	182(49.6)	1.059(0.762~1.470)	0.734	1.364(0.797~2.003)	0.319	0.978(0.685~1.396)	0.904	0.774(0.489~1.226)	0.274
AA	78(22.3)	151(27.3)	58(31.2)	93(25.3)	1.361(0.927~1.998)	0.115	1.859(1.111~3.110)	0.018	1.166(0.768~1.772)	0.471	0.627(0.378~1.041)	0.070
G	362(51.7)	530(47.9)	164(44.1)	366(49.9)	1.0		1.0		1.0		1.0	
A	338(48.3)	576(52.1)	208(55.9)	368(50.1)	1.164(0.963~1.407)	0.116	1.358(1.055~1.749)	0.017	1.077(0.875~1.325)	0.484	0.793(0.617~1.019)	0.069
-651G/A												
GG	321(91.7)	494(89.3)	163(87.6)	331(90.2)	1.0		1.0		1.0		1.0	
GA	28(8.0)	58(10.5)	22(11.8)	36(9.8)	1.346(0.839~2.159)	0.216	1.547(0.858~2.790)	0.144	1.247(0.743~2.091)	0.402	0.806(0.459~1.414)	0.451
AA	1(0.3)	1(0.2)	1(0.5)	0(0)	—		—		—		—	
G	670(95.7)	1 046(94.6)	348(93.5)	698(95.1)	1.0		1.0		1.0		1.0	
A	30(4.3)	60(5.4)	24(6.5)	36(4.9)	1.281(0.818~2.007)	0.278	1.540(0.887~2.675)	0.123	1.152(0.701~1.891)	0.576	0.748(0.439~1.273)	0.283
-617C/A												
CC	184(52.6)	286(51.7)	87(46.8)	199(54.2)	1.0		1.0		1.0		1.0	
CA	128(36.6)	219(39.6)	81(43.5)	138(37.6)	1.101(0.827~1.465)	0.511	1.338(0.918~1.952)	0.130	0.977(0.729~1.363)	0.984	0.745(0.513~1.081)	0.121
AA	38(10.9)	48(8.7)	18(9.7)	30(8.2)	0.813(0.511~1.293)	0.381	1.002(0.541~1.885)	0.995	0.730(0.434~1.227)	0.233	0.729(0.386~1.377)	0.328
C	496(70.9)	791(71.5)	255(68.5)	544(73.0)	1.0		1.0		1.0		1.0	
A	204(29.1)	315(28.5)	117(31.5)	198(27.0)	0.968(0.786~1.193)	0.762	1.116(0.849~1.466)	0.432	0.885(0.703~1.114)	0.298	0.793(0.604~1.042)	0.096

表 3

各组 Nrf2 基因三个 SNP 位点单体型分布特点

SNP	对照组 (n=350)	PD 组 (n=553)	EOPD 组 (n=186)	LOPD 组 (n=367)	对照组 vs PD 组		对照组 vs EOPD 组		对照组 vs LOPD 组		EOPD 组 vs LOPD 组	
					OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
1-2-3												
G-G-C	177(25.3)	274(24.8)	87(23.4)	187(25.5)	1.0		1.0		1.0		1.0	
A-G-A	95(13.6)	150(13.6)	49(22.4)	101(13.8)	1.012(0.833~1.230)	0.903	1.016(0.879~1.174)	0.826	1.003(0.839~1.200)	0.972	1.014(0.883~1.163)	0.847
A-G-C	61(8.7)	92(8.3)	30(13.2)	62(8.4)	0.984(0.785~1.234)	0.892	1.000(0.846~1.182)	0.998	0.980(0.797~1.206)	0.853	1.013(0.860~1.193)	0.879
G-G-A	3(0.4)	6(0.5)	2(0.5)	4(0.5)	1.177(0.464~2.987)	0.719	1.117(0.544~2.297)	0.667	1.135(0.479~2.686)	1.000	1.024(0.578~1.813)	1.000
A-A-C	12(1.7)	27(2.4)	16(4.3)	11(1.5)	1.275(0.786~2.071)	0.297	1.564(1.012~2.419)	0.011	0.932(0.621~1.398)	0.741	1.675(1.055~2.659)	0.004

注:SNP1-2-3:(-653G/A)-(-651G/A)-(-617C/A);G-A-C,G-A-A,A-A-A 因频率过低,本研究未进行分析。

目前, Nrf2 与 PD 发病的相关性研究仍主要集中在动物模型阶段,研究成果可以归纳为两个方面:①Nrf2 表达降低可增加遗传因素在 PD 发病中的贡献,有研究发现 Nrf2 基因敲出的小鼠抗氧化能力明显降低,而对 PD 神经毒剂的敏感性显著增加,且 Nrf2-ARE 信号通路异常可促进 α-Syn 聚集,加速 PD 病理改变进程<sup>[10]</sup>;还有研究在 Nrf2 过表达的小鼠模型中,发现 α-Syn 聚集明显减少,甚

至可逆转黑质多巴胺神经元缺失<sup>[11]</sup>。另外, DJ-1 基因突变被认为是早期家族性 PD 的发病机制之一,有研究发现 Nrf2-ARE 信号通路可能参与其中<sup>[12]</sup>。②Nrf2 表达降低可增加环境因素在 PD 发病中的贡献,有研究发现 Nrf2 基因敲出小鼠采用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导以构建 PD 模型,与对照组比较,多巴胺转运体明显减

少<sup>[13]</sup>,还有研究发现 Nrf2 激活剂可抑制 MPTP, 鱼藤酮及 3-硝基丙酸等产生的神经元损伤<sup>[14]</sup>。

目前,Nrf2 基因多态性与 PD 易感性的相关研究较为少见,且未得到统一结论。Otter 等<sup>[15]</sup>以欧洲多个国家人群为研究对象,共纳入 1 038 例 PD 患者,观察包括-653G/A,-651G/A 及-617C/A 在内的 8 个 SNP 位点多态性与 PD 易感性的相关性,结果显示 3 个 Nrf2 基因启动子 SNP 位点组成的 AGC 单体型可降低 PD 发病风险,延迟发病年龄,但并未发现某个 SNPs 位点单独与 PD 易感性相关。Chen 等<sup>[16]</sup>以中国台湾地区人群为研究对象,结果显示三个启动子 SNP 位点多态性及单体型均与 PD 易感性无关。与既往 Nrf2 相关基础研究相比,基因多态性研究结果并未发现与 PD 易感性的强联系,笔者分析可能原因在于:①研究对象并未区分 EOPD 和 LOPD,入选患者平均年龄多超过 60 岁,表示可能纳入患者多以 LOPD 为主,而一般认为遗传因素对 EOPD 发病贡献较大。②研究发现晚期 PD 患者脑组织氧自由基水平显著增高的同时,细胞核 Nrf2 水平也呈代偿性升高状态<sup>[4]</sup>,提示 Nrf2 对 PD 患者的保护作用可能主要体现在病变早期,可以延迟 PD 发病年龄,延缓 PD 进展,但本身并不能阻止 PD 发生。

因此,本研究将 PD 患者分为 EOPD 和 LOPD 两个亚组,比较不同组别 Nrf2 基因多态性。研究结果显示,PD 组与对照组,LOPD 组和对照组比较,三个 SNP 位点基因多态性及单体型差异均无统计学意义,但 EOPD 组与对照组比较,-653G/A 位点基因型、等位基因及单体型 A-A-C 分布频率差异均具有统计学意义,EOPD 与 LOPD 组比较,两组单体型 A-A-C 分布频率差异也具有统计学意义,提示 Nrf2 基因-653G/A 可能与 EOPD 易感性相关,且 Nrf2 基因单体型 A-A-C 可能延迟 PD 发病年龄,延缓 PD 进展。

最后,除了本研究观察的 3 个启动子 SNP 位点意外,Nrf2 基因还包括多个 SNP 位点,对于其他位点多态性与 PD 易感性的关系,以及多个位点之间的相互关系尚不明确,需要后续进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (13): 1583-1590.
- [2] Janda E, Isidoro C, Carresi C, et al. Defective autophagy in Parkinson's disease: role of oxidative stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(3): 639-661.
- [3] Deas E, Cremades N, Angelova PR, et al. Alpha-synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxi-

dativ stress and neuronal death in parkinson's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 24 (7): 376-391.

- [4] Lü E, Deng J, Yu Y, et al. Nrf2-ARE signals mediated the anti-oxidative action of electroacupuncture in an MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(11): 1296-1307.
- [5] Loeffler DA, Smith LM, Coffey MP, et al. CSF Nrf2 and HSPA8 in Parkinson's disease patients with and without LRRK2 gene mutations [J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(3): 179-187.
- [6] Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(6): a008870.
- [7] Kieseier BC, Wiendl H. Nrf2 and beyond: deciphering the mode of action of fumarates in the inflamed central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130 (2): 297-298.
- [8] Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, et al. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 1029-1041.
- [9] Srivastava S, Alfieri A, Siow RC, et al. Temporal and spatial distribution of Nrf2 in rat brain following stroke: quantification of nuclear to cytoplasmic Nrf2 content using a novel immunohistochemical technique [J]. *J Physiol*, 2013, 591(14): 3525-3538.
- [10] Sampat R, Young S, Rosen A, et al. Potential mechanisms for low uric acid in Parkinson disease[J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(4): 365-370.
- [11] Joshi G, Johnson JA. The Nrf2-ARE pathway: a valuable therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2012, 7(3): 218-229.
- [12] Lin X, Cook TJ, Zabetian CP, et al. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease[J]. *Sci Rep*, 2012, 2(50): 954.
- [13] Jazwa A, Rojo AI, Innamorato NG, et al. Pharmacological targeting of the transcription factor Nrf2 at the basal ganglia provides disease modifying therapy for experimental parkinsonism[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(12): 2347-2360.
- [14] Zhao CY, Wang XL, Peng Y. Role of Nrf2 in neurodegenerative diseases and recent progress of its activators[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2015, 50(4): 375-384.
- [15] Von Otter M, Bergström P, Quattrone A, et al. Genetic associations of Nrf2-encoding NFE2L2 variants with Parkinson's disease-a multicenter study[J]. *BMC Med Genet*, 2014(15): 131.
- [16] Chen YC, Wu YR, Wu YC, et al. Genetic analysis of NFE2L2 promoter variation in Taiwanese Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(2): 247-250.

收稿日期: 2017-06-05

修回日期: 2017-07-11