田海东, 柳佳娣, 徐度玲, 等. 萝卜硫素激活 Nrf2 信号通路在神经系统疾病中的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(15): 472−480. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025060371

TIAN Haidong, LIU Jiadi, XU Duling, et al. Progress of Sulforaphane Activating Nrf2 Signaling Pathway in Nervous System Diseases[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(15): 472−480. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025060371

· 专题综述 ·

萝卜硫素激活 Nrf2 信号通路在神经系统疾病中的研究进展

田海东[1,2], 柳佳娣[1,3,4], 徐度玲[1,4,5], 任海伟[6], 董　猛[7,*], 李鸿岩[1,3,4,5,*]

（1.中国科学院近代物理研究所医学物理研究室, 甘肃兰州 730000;
2.兰州大学化学化工学院, 甘肃兰州 730000;
3.中国科学院大学核科学与技术学院, 北京 100039;
4.甘肃省同位素实验室, 甘肃兰州 730300;
5.先进能源科学与技术广东省实验室, 广东惠州 516029;
6.兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃兰州 730050;
7.成都中医药大学附属医院, 四川成都 610000）

摘　要: 萝卜硫素（Sulforaphane，SFN）是一种具有抗氧化、抑制炎症、解毒、抗糖化、免疫调节等效果的天然产物，核因子 E2 相关因子 2（Nuclear factor erythroid-2-related factor 2，Nrf2）是 SFN 作用的重要靶点之一。本文综述了近年来 SFN 激活 Nrf2 信号通路在阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化症、癫痫病、脑卒中和创伤性脑损伤等多种神经系统疾病中的功能及作用机制的研究进展。Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1（Kelch-like ECH-associated protein 1）结合，被泛素化降解。当受到 SFN 等激活剂或活性氧（ROS）刺激时，Nrf2 与 Keap1 解离，易位至细胞核，与 Maf 蛋白结合，启动抗氧化反应元件（ARE）调控的下游基因转录，包括血红素氧合酶-1（HO-1）、NAD（P）H:醌氧化还原酶 1（NQO1）、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基（GCLC）等，从而增强细胞的抗氧化能力。本文旨在系统综述膳食来源的萝卜硫素（SFN）及其通过激活 Nrf2 通路，在干预和延缓多种神经系统疾病方面的潜在作用与分子机制，以期为开发基于 SFN 的神经健康膳食策略提供科学依据。

关键词: 神经退行性疾病, 萝卜硫素, Nrf2, 阿尔兹海默病
中图分类号: TS201.4; R151.3　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)15−0472−09
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025060371
本文网刊:

Progress of Sulforaphane Activating Nrf2 Signaling Pathway in Nervous System Diseases

TIAN Haidong[1,2], LIU Jiadi[1,3,4], XU Duling[1,4,5], REN Haiwei[6], DONG Meng[7,*], LI Hongyan[1,3,4,5,*]

（1.Department of Medical Physics, Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;
2.College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
3.School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China;
4.Gansu Province Laboratory of Isotopes, Lanzhou 730300, China;
5.Advanced Energy Science and Technology Guangdong Laboratory, Huizhou 516029, China;
6.School of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China;

收稿日期: 2025−06−29
基金项目: 甘肃省杰出青年基金项目（23JRRA1349）; 国家自然科学基金（11875061）; 中央引导地方科技发展资金项目（YDZX20216200001201）; 中科院西部青年学者项目（E223221YXB）; 陇原青年创新创业人才团队项目（E139222SR0）; 广东省自然科学基金项目（2021A151010027）。
作者简介: 田海东（1996−）, 男, 博士, 研究方向: 药物的诊疗研究, E-mail: 18093727362@163.com。
*** 通信作者:** 董猛（1986−）, 男, 博士, 研究方向: 中医药与放疗的研究, E-mail: dm86411@163.com。
李鸿岩（1985−）, 男, 博士, 研究员, 研究方向: 靶向药物研究, E-mail: lihy@impcas.ac.cn。

7.Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China）

Abstract: Sulforaphane (SFN) is a naturally occurring compound that has been demonstrated to possess a range of biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, detoxifying, anti-glycation, and immunomodulatory effects. Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) has been identified as a key target for the action of sulforaphane (SFN). This review summarises recent advances in research concerning the functional mechanisms and roles of SFN-activated Nrf2 signalling pathways in various neurological disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, multiple sclerosis, epilepsy, stroke, and traumatic brain injury. The process of interaction between NRF2-Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) has been extensively documented. The initial step in this process involves the binding of Nrf2 to Keap1, which subsequently leads to the ubiquitination and subsequent degradation of Nrf2. Upon stimulation by activators such as SFN or reactive oxygen species (ROS), Nrf2 dissociates from Keap1, translocates to the nucleus, and binds to Maf proteins. This process initiates the transcription of downstream genes regulated by the antioxidant response element (ARE), including heme oxygenase-1 (HO-1), NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), and glutamate-cysteine ligase catalytic subunit (GCLC). Consequently, this enhances the cellular antioxidant capacity. This article aims to systematically review dietary sources of sulforaphane (SFN) and its potential role, through the activation of the Nrf2 signaling pathway, in intervening in and delaying the progression of various neurological diseases, thereby providing a scientific basis for developing SFN-based dietary strategies for neurological health.

Key words: neurodegenerative diseases; sulforaphane; Nrf2; Alzheimer's disease

神经系统疾病影响着全世界近十亿人，最常见的是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）、帕金森病（Parkinson's disease, PD）、多发性硬化症（Multiple sclerosis, MS）、癫痫病、创伤性脑损伤（Traumatic brain injury, TBI）和卒中等，尽管这些疾病的病因和临床表现各异，但它们共享着一些导致神经元最终衰亡的共同通路。这些通路包括氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症、蛋白质错误折叠与聚集以及兴奋性毒性等。但是攻克神经系统疾病很可能需要一种多靶点、个体化的综合治疗模式，在疾病的不同阶段采取不同的干预措施，从而真正实现对神经细胞死亡的遏止与脑功能的修复。目前因为缺乏合理的治疗方案和药物，患病人数还在继续上升。大脑特定区域的细胞死亡和萎缩代表了不同神经系统疾病的基本病理特征，其最终导致脑功能障碍和神经元细胞死亡。药食同源的研究热潮，极大地推动了“食品即药物”这一古老理念在现代神经科学中的复兴。它揭示了一个核心观点，日常饮食选择是构筑大脑防御体系的第一道，也是最易干预的防线。流行病学研究长期观察到，富含水果蔬菜的饮食模式与显著降低的 AD 和 PD 患病风险相关[1−3]。

目前为了预防和治疗神经系统疾病相关的神经元功能障碍和死亡，一些具有神经保护性植物的药理作用已经引起了人们关注，如银杏内酯、人参皂苷、川芎、姜黄素和萝卜硫素等植物化学物质显示出许多生物活性，在抗病毒、抗炎、抗氧化、抗增殖和抗癌等方面发挥作用[3]。其中，萝卜硫素（Sulforaphane, SFN）又称莱菔硫烷，结构示意图如图 1 所示，分子式为 $C_6H_{11}S_2NO$，摩尔质量为 177.3 g/mol，是从十字花科类蔬菜中发现具有强生物活性的异硫氰酸酯，在西兰花中含量最高[4−7]。作为膳食来源的 Nrf2 激活剂，具有高生物活性、良好的血脑屏障穿透性和较高的安全性，已成为神经保护研究的热点分子[8]。SFN 主要通过作用于核因子-E2 相关因子 2（Nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2）、核转录因子-κB（Nuclear factor-kappa B, NF-κB）、热休克因子 1（Heat shock factor 1, HSF1）和表观遗传修饰[9]，对于癌症和神经系统疾病具有药理活性[6−7]。SFN 是一种亲电化合物，能与 Keap1 蛋白上的特定半胱氨酸残基发生共价结合，改变 Keap1 的构象，使其无法将 Nrf2 锚定在胞质中并进行泛素化标记，从而阻止 Nrf2 被蛋白酶体降解。解离后的 Nrf2 得以稳定积累并转运至细胞核内，与 sMaf 蛋白结合，形成异源二聚体。该复合物识别并结合到抗氧化反应元件（Anti-oxidation reaction element, ARE）上，启动一系列细胞保护基因的转录[7]。基于此，本文旨在系统综述膳食来源的萝卜硫素（SFN）及其通过激活 Nrf2 通路，在干预和延缓多种神经系统疾病方面的潜在作用与分子机制。文章将深入探讨其在阿尔茨海默病、帕金森病等模型中的研究进展，并重点讨论其作为功能性食品成分的应用前景，特别关注其在不同食品基质中的生物利用度、有效剂量范围以及未来临床转化所面临的挑战，以期为开发基于 SFN 的神经健康膳食策略提供科学依据。

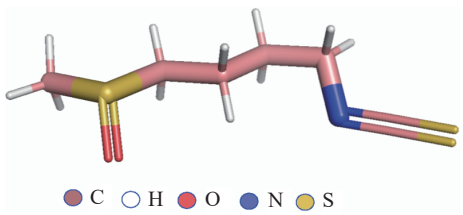


图 1　萝卜硫素的 3D 结构示意图

Fig.1　Schematic diagram of 3D structure of sulforaphane

1　萝卜硫素激活 Nrf2 信号通路的作用机理

SFN 在阿尔茨海默病、帕金森病、脑卒中、多发

性硬化等重大神经系统疾病模型中展现出改善病理、保护神经元、延缓疾病进展的有效性[1]，其核心作用机制——激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路，从而协同调控抗氧化应激、抗神经炎症、维持蛋白质稳态及线粒体功能等多重细胞防御系统[6]。目前，SFN 详细作用机理是通过靶向 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1)来激活在脑疾病中的 Nrf2 信号通路。图 2 是 SFN 分子结构与人 Keap1-Nrf2 环肽结合的 Kelch 结构域(网站 UniProt 库中编号 Q14145)进行分子对接结合，形成三个氢键，在两个靶向位点形成结构分子。图 3 是 SFN 进入细胞内激活 Nrf2 通路的作用机理图。可以看出，当 SFN 进入细胞内结合 Keap1-Nrf2，与 Keap1 中的许多半胱氨酸残基相互作用，导致 Keap1 的构象发生改变[10]，其主要机制是通过化学修饰 Keap1 的半胱氨酸 151(Cys151)残基，将硫醇基团与 Keap1 形成硫酰复合物，阻止 Keap1

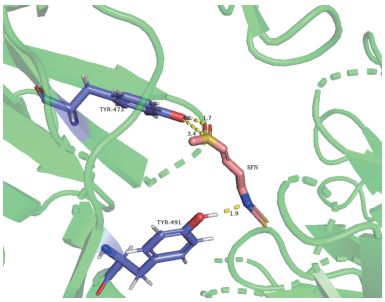


图 2 SFN 对接核因子 E2 相关因子 2 环肽结合的 Kelch 结构域

Fig.2 Kelch domain of sulforaphane docking nuclear factor E2-related factor 2 cyclic peptide binding

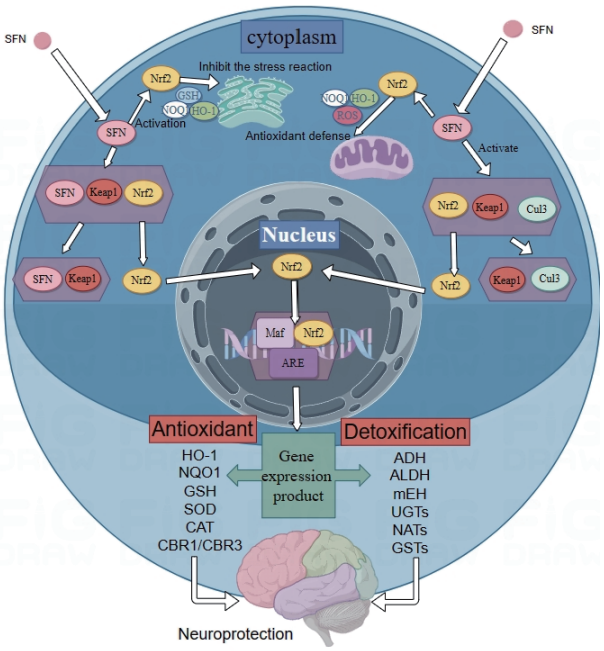


图 3 萝卜硫素激活核因子 E2 相关因子 2 对大脑的神经保护作用

Fig.3 Neuroprotective effect of sulforaphane on brain activation of nuclear factor E2-related factor 2

与 Cullin 3 (Cul3)形成的复合物对 Nrf2 泛素化，使 Nrf2 释放能够进入细胞核[11]。当释放的 Nrf2 易位到细胞核，与小肌肉腱膜纤维肉瘤蛋白(Maf)家族成员形成异二聚体 Nrf2-Maf，并反式激活编码抗氧化酶和解毒酶基因启动子区域的抗氧化反应元件(ARE)以发挥神经保护作用。在抗氧化方面主要以血红素加氧酶-1(Heme Oxygenase-1，HO-1)参与催化血红素分解代谢，NAD(P)H:醌氧化还原酶 1(NQO1)防止细胞受到醌类化合物诱导的氧化损伤，超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase，SOD)和过氧化氢酶(Catalase，CAT)消除自由基，羰基还原酶(CBR1 和 CBR3)参与细胞内抵抗脂质过氧化反应，可以还原各种内源性羰基化合物[12−13]。在解毒方面，乙醇脱氢酶(Alcohol dehydrogenase，ADH)和乙醛脱氢酶(Acetaldehyde dehydrogenase，ALDH)对酒精通过 ADH 代谢形成有毒的乙醛，然后 ALDH 将乙醛转化为无毒的乙酸，ADH 还参与谷胱甘肽(GSH)介导的甲醛排毒过程，微粒体环氧化物水解酶(mEH)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)、谷胱甘肽硫转移酶(GSTs)和 N-乙酰转移酶(NATs)等作为 Nrf2 的目的蛋白之一参与人体许多解毒途径[14]。此外，SFN 通过激活转录因子 Nrf2，促进其与抗氧化反应元件(ARE)的结合，从而上调抗氧化基因表达，显著缓解内质网应激(ER)并改善线粒体抗氧化功能[15−16]，SFN 还可以激活 Nrf2 信号传导途径诱导 NQO1 表达来防止海马神经元中血红素毒性和氧-葡萄糖剥夺(OGD)诱导的死亡[17]，降低 Nrf2 启动子初始 15 个胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤二核苷酸位点(CpGs)的甲基化而增强 Nrf2 的转录[18]，促进 Nrf2 核转位并激活Ⅱ相代谢酶基因的转录，从而发挥抗自由基损伤等多种作用方式[19]。总之，SFN 激活 Nrf2 以不同方式作用于神经系统疾病。

2 SFN 激活 Nrf2 对神经系统性疾病的作用

2.1 阿尔茨海默病（AD）

AD 是一种神经退行性神经系统疾病，其主要特征是进行性认知功能障碍，病理特征表现为 β 淀粉样蛋白(Aβ)沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化形成的神经纤维缠结(NFTs)[20−21]，Tau 作为 AD 中神经原纤维缠结的主要组分，是 AD 的致病因素。

SFN 通过调节酶的剪切过程，降低 Aβ 的产生。具体来说，它可能通过抑制 β-分泌酶和 γ-分泌酶的活性，减少 Aβ 的生成，并促进 Aβ 的清除，可预防 AD 动物模型脑中的 Aβ 产生，并且可以抑制所有类型的 Aβ 寡聚体[22]，Nrf2 的耗竭增加 β 分泌酶(BACE 1)、稳定 BACE 1 mRNA 的反义 RNA(BACE 1-AS)表达，而通过 SFN 介导激活 Nrf2 活化后，降低了 BACE1、BACE1-AS 表达和 Aβ 产生，使 Nrf2/ARE 通路活化负调节 BACE1 表达[23]，说明 SFN 激活 Nrf2 降低了 AD 中病理特征 Aβ 的产生。SFN 抑制 NF-κB 等炎症通路，减少炎症介质的释放，

从而减轻神经炎症反应，保护神经细胞免受炎症损伤。例如，在用 Aβ 处理的人小胶质细胞样 THP-1 细胞中，SFN 还通过信号转导子和转录激活子-1（STAT-1）的去磷酸化以及 Nrf2 调节的血红素加氧酶-1（HO-1）途径的激活来抑制白介素-1β（IL-1β）分泌[24]。SFN 还可以通过激活 N2a 细胞和用 Aβ 处理的 SH-SY 5Y 细胞中的 Nrf2 来增强细胞的抗氧化防御能力，例如，在 N2a 细胞中，降低 Nrf2 启动子区域的 DNA 甲基化水平可促进 Nrf2 核易位[25]，在用 Aβ 处理的 SH-SY5Y 细胞中，SFN 通过上调 GSH、HO-1、硫氧还蛋白（Thioredoxin）和硫氧还蛋白还原酶（Thioredoxin Reductase）并下调 NQO1 活性，降低氧化应激，从而激活 Nrf2 信号传导途径[26]。

此外，Tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 的另一个关键病理特征。SFN 通过抑制激酶（如 GSK-3β、CDK5）的活性，减少 Tau 蛋白的磷酸化，从而防止神经纤维缠结（NFTs）的形成，保护神经元结构和功能。例如，Villavicencio-Tejo 等[27] 使用 SFN 激活 Nrf2 活化防止切割半胱天冬酶-3 在 Tau 表达细胞中的线粒体片段化。此外，用 SFN 处理 24 h 防止了 Tau 表达细胞活性氧（ROS）的产生，表明 Nrf2 活化改善了线粒体健康，Nrf2 通过控制底物和线粒体脂肪酸氧化的效率来影响细胞生物能量学，从而影响氧化磷酸化并增加线粒体 ROS 产生[28]。SFN 可以降低 3×Tg-AD 和 PS1 V97 L 小鼠中 Tau 和 p-Tau 蛋白水平[29−30]，在使用 3×Tg-AD 小鼠的研究中，SFN 处理在蛋白质水平上减少 Tau 和 p-Tau，但不是 mRNA，表明 Tau 表达在翻译后修饰[30]。使用 SFN 处理增加热休克蛋白 70（HSP 70）和通道内在蛋白（CHIP）的水平，其对 Tau 具有独特的结合亲和力，并且已知在 Tau 泛素化和蛋白酶体靶向 Tau 降解中发挥作用[31]。以上研究表明 SFN 通过激活 Nrf2 通路治疗或减弱了与 AD 相关的病理特征。在 AD 模型中，SFN 展现出明确的 Aβ 病理调控潜力，通过激活人体固有的 Nrf2 防御系统，实现了对 AD 两大核心病理的协同抑制，充分体现了天然食物成分在维持神经系统健康中的“多靶点、低毒性”优势。未来的研究重点应集中于明确 SFN 在人体中的膳食有效剂量和探索不同烹饪加工方式对蔬菜中 SFN 生物利用度的影响。

2.2　帕金森病（PD）

PD 也是一种比较常见的神经退行性疾病，其主要病理特征为大脑黑质致密部多巴胺神经元的变性损伤与丢失，多巴胺神经元作为构成黑质纹状体环路的重要枢纽，其损伤将直接引发黑质纹状体通路的衰退[32]。α-突触核蛋白的异常聚集是 PD 的核心病理特征。SFN 通过抑制 α-突触核蛋白的聚集，减少路易小体的形成，从而保护多巴胺能神经元免受损伤。目前，SFN 在 PD 中的神经保护作用成为一种治疗策略，用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine，MPTP）诱导的 PD 小鼠模型，腹腔注射 SFN 能够增加 Nrf2 蛋白的水平，上调 HO-1 和 NQO1 的表达，抑制星形胶质细胞增生、小胶质细胞增生和促炎症因子的释放[33]。有研究表明内质网（ER）应激在 PD 中起关键作用，SFN 的抗氧化活性可能有助于抑制 ER 应激反应，而 SFN 的抗氧化活性机制依赖于 Nrf2 活化[34]。SFN 通过激活 Nrf2 通路，增强抗氧化酶的表达，清除自由基，减轻氧化应激对线粒体的损伤，从而保护多巴胺能神经元的能量代谢功能，例如，SFN 对 6-羟多巴胺（6-OHDA）诱导的 ER 应激的抑制作用与 Nrf2 的激活有关，转染 Nrf2 siRNA 可逆转 SFN 对 6-OHDA 诱导的 ER 应激反应的抑制作用，SFN 通过 Nrf2 的活化来阻止 6-OHDA 的神经毒性损伤作用[35]。而另一项研究中，用 SFN（0.01~1 μmol/L）预处理皮质神经元使其产生对 5-S-半胱氨酸多巴胺诱导的神经毒性的保护作用，由 SFN 调节细胞外信号调节激酶 1 和 2 的能力以及 Keap1/Nrf2 的活化，促使谷胱甘肽-S-转移酶、谷胱甘肽还原酶、硫氧还蛋白还原酶（TrxR）和 NAD（P）H 氧化还原酶 1 的表达和活性增加[36]，说明 SFN 可以通过刺激神经元中抗氧化剂基因表达的 Nrf2 途径来防御与 PD 病因相关的神经元损伤。SFN 通过激活 Nrf2 通路，增强抗氧化酶的表达，在 PC12 细胞中，SFN 上调 NQO1 并参与保护作用，上调 HO-1 在星形胶质细胞中通过鸟苷酸环化酶/蛋白激酶 G 信号通路为多巴胺能神经元提供保护，将 SFN 作为 Nrf2 激活剂具有更高的功效和更低的细胞毒性，能够清除自由基，减轻氧化应激对线粒体的损伤，从而保护多巴胺能神经元的能量代谢功能，以及 SFN 通过 Nrf2 活化可保护多巴胺神经元免受 6-OHDA 诱导的毒性[37]。以上说明 SFN 激活 Nrf2 对于 ER 应激反应和抑制 6-OHDA 等方式显示出神经保护作用。上述证据说明 SFN 通过激活 Nrf2 这一“主开关”，以多靶点的方式对抗 PD 中的氧化损伤与神经炎症，这完美契合了功能性食品成分“系统性调节”的优势，为通过日常饮食守护大脑多巴胺系统的健康，提供坚实的科学支持。

2.3　亨廷顿病（HD）

HD 是一种常染色体显性遗传性神经退行性疾病，其病理特征是新纹状体和大脑皮层退化，不溶性和错误折叠的亨廷顿蛋白在脑中的积累[38]，因此，抑制亨廷顿蛋白积累是治疗 HD 的最佳方法。目前研究证明，用 SFN 处理通过改善中枢和外周小鼠组织中的泛素蛋白酶体系统（UPS）活性以剂量依赖性方式减轻亨廷顿蛋白细胞毒性[39]。此外，通过 SFN 处理抑制细胞凋亡和神经元死亡，从而抑制 3-硝基丙酸诱导的纹状体中促炎细胞因子的产生，其方法完全依赖于对丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）/NF-κB 的抑制和 Nrf2 的活化。用 SFN 处理激活了 Keap1/Nrf2/ARE 途径，并抑制了纹状体中的 MAPK 和 NF-κB

途径[40]。上述结果说明,将 SFN 用于 HD 的膳食干预探索具有可行性,其价值在于,它并非直接攻击致病蛋白,而是通过调动人体固有的 Nrf2 防御网络,同步增强细胞的清理能力和抗炎能力,这充分体现了天然食物成分在复杂疾病中系统调节的独特优势。这为携带 HD 风险基因的个体及家属通过调整膳食结构以辅助维护神经健康提供了科学线索。

2.4 多发性硬化症(MS)

MS 是一种中枢神经系统致残性疾病,其主要病理特征是淋巴细胞浸润、巨噬细胞和小胶质细胞活化以及脱髓鞘斑块和神经细胞的保护膜受损。小胶质细胞的活化是 MS 病理过程中的关键环节。SFN 通过抑制小胶质细胞的活化,减少促炎因子和趋化因子的释放,从而减轻神经炎症反应。目前报道 SFN 通过激活 Nrf2/ARE 途径降低脑中的氧化应激水平以及增加抗氧化剂 HO-1 和 NQO1 的表达水平[41];Nrf2 调控 NQO1,在 MS 患者增生性星形胶质细胞和髓鞘巨噬细胞中 NQO1 显著上调;此外,在神经元细胞中很少观察到这种现象,说明在 MS 中 Nrf2 的上调集中在巨噬细胞和星形胶质细胞的细胞核和细胞质[42],通过 Nrf2 DNA 结合活性的增加和调控 Nrf2 下游 HO-1 和 NQO1 的表达抑制氧化应激[41]。另外,对 MS 患者进行病理研究,发现线粒体功能障碍和 ATP 缺乏会导致 Na^+从轴浆转移到细胞外这一传导过程无法进行[43],而 Nrf2 缺乏可导致线粒体脂肪酸氧化、呼吸和 ATP 生成等过程受阻;SFN 激活 Nrf2 可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α(PGC-1α)和核呼吸因子 1(NRF1),从而维持线粒体正常代谢[18]。以上说明,SFN 通过激活 Nrf2 通路,增强抗氧化酶的表达,清除自由基,减轻氧化应激对神经细胞的损伤,从而保护髓鞘和神经元免受氧化损伤,但临床有效性和安全性仍需在未来的研究中通过严谨的人体临床试验加以验证,明确 SFN 在 MS 辅助管理中的有效膳食剂量、长期安全性及其与药物的相互作用,从而将这种“餐桌上的保护潜力”转化为切实可靠的膳食建议。

2.5 癫痫病

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,由脑部神经元异常放电引起,表现为反复性、短暂性的中枢神经系统功能失常,由于癫痫发作时,大脑血流量异常增加,导致线粒体呼吸链功能障碍并导致能量衰竭,蛋白质功能改变,增加 ROS,并导致海马神经元损伤或死亡[44−45]。目前研究表明,SFN 用于激活 Nrf2-ARE 信号通路,在氧化应激条件下诱导抗氧化和Ⅱ期解毒酶,从而减少氧化损伤和有毒代谢物的积累,保护大脑免受癫痫发作导致的脑损伤[46−47]。其中,SFN 激活 Nrf2 在各种癫痫发作模型和海马线粒体中增加了海马形成和血浆内的抗氧化防御,并保护海马线粒体免受癫痫持续状态的诱导,SFN 激活 Nrf2 后可以使过氧化氢酶和超氧化物歧化酶(SOD)活性增加,以及海马线粒体产生 ATP 的能力增加,以此改善脑的抗氧化能力来提高癫痫发作阈值[16]。Socała 等[48] 发现 SFN 在癫痫中不同剂量的作用,在 150~200 mg/kg 剂量下,SFN 产生明显的镇静作用;当剂量升高至 200~250 mg/kg 时,镇静作用持续,并可出现骨骼肌力量下降的现象;剂量达到 250~300 mg/kg 时,骨骼肌力量显著下降,并可能引起死亡。此外,通过 SFN 激活 Nrf2 可以改变脑线粒体中氧化磷酸化和 ATP 合成的效率,目前发现 SFN 激活 Nrf2 治疗增加了从海马分离的线粒体的呼吸速率,以及底物氧化和跨内膜的转运,诱导线粒体抗氧化防御,增加还原型谷胱甘肽水平、谷胱甘肽过氧化物酶 1、硫氧还蛋白 2 和线粒体苹果酸酶水平等[49]。总之,SFN 激活 Nrf2 可能通过增强线粒体增加呼吸和 ATP 产生的能力来帮助细胞减少不受控制的放电和神经递质释放。未来的研究核心在于通过严谨的人体试验,明确 SFN 在膳食层面的安全有效剂量,并深入探索其与抗癫痫药物的相互作用。这将为最终开发出通过日常饮食辅助维护神经系统稳定性、提升生活质量的精准营养方案奠定坚实基础。

2.6 脑卒中

脑卒中俗称中风,目前分为缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(Intracerebral hemorrhage, ICH),是由供应大脑的血管阻塞或出血引起的一种急性脑血管疾病,并伴随一定神经功能缺损的临床综合征,其中 IS 的发病率显著高于 ICH[50]。目前对 IS 的研究表明,SFN 可以在 IS 中发挥抗氧化活性而显示出神经保护作用,在培养的小鼠脑内皮细胞中,SFN 处理可增加脑缺血后 Nrf2 的核聚集。其机制为,SFN 上调 Nrf2 表达,阻止 Nrf2 从 Keap1 中解离,并促使 Nrf2 转移至细胞核,与 ARE 序列结合,从而激活下游抗氧化酶等细胞保护蛋白的靶基因表达[51]。另一项研究中,SFN 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,改善小胶质细胞的活化状态,并抑制氧化应激,减轻神经元凋亡,从而发挥神经保护作用[52]。与此同时,血脑屏障(BBB)的破坏和脑水肿是导致缺血性脑卒中后神经功能障碍和死亡的主要致病机制。Mao 等[53] 的研究表明 SFN 激活 Nrf2 使得 HO-1 上调,并且还减少了神经元和内皮死亡,以及 TJ 蛋白丢失,以 Nrf2 依赖性方式在体外氧糖剥夺(OGD)后维持 BBB 的完整性。在缺血/再灌注模型的大鼠中,使用 SFN 注射治疗发现,SFN 激活 Nrf2/HO-1 信号通路,Nrf2 和 HO-1 蛋白表达在梗死周围区域的脑微血管中上调,HO-1 表达增加主要见于梗死周围区的血管周围星形胶质细胞和梗死脑内皮细胞,而非脑血管内皮细胞,而 SFN 处理的大鼠模型也免受神经功能障碍和 BBB 破坏[54]。总之,SFN 激活 Nrf2 引发一系列靶基因转录,这些细胞保护蛋白减轻脑缺血后的氧化应激,减轻 ER 应激,并保护 BBB 免受破坏。

ICH 是指原发于脑实质内的非创伤性出血，主要是由激动、疲劳等情况使患者出现血压升高、局部缺血和氧化应激引发颅内出血对脑组织产生破坏，出现偏瘫、意识障碍等[55]。目前在 ICH 发作后用 SFN 注射到动物中激活 Nrf2，增强 ICH 后的抗氧化能力、吞噬作用和血肿清除率，并对 ICH 的治疗提供神经保护作用[56]。Chen 等[57] 使用 SFN 处理 ICH 的大鼠，发现 SFN 处理的大鼠神经功能障碍明显改善，出血周围组织中 Nrf2 和 HO-1 表达增加，SFN 激活 Nrf2-ARE 信号通路使得抗氧化酶 HO-1 的表达增加，减轻脑出血后周炎性反应，从而可能起到神经保护作用。在用 SFN 诱导激活 Nrf2-ARE 后，NQO1 和谷胱甘肽转移酶-α1（GST-α1）的表达升高，脑水肿、BBB 损伤、皮质细胞凋亡和运动缺陷等早期脑损伤得到改善[58]。另一项研究中，小胶质细胞作为 ICH 后第一个产生免疫应答的中枢神经系统细胞，当 SFN 激活小胶质细胞中的 Nrf2 时，ICH 后抗氧化能力、血肿清除以及吞噬作用增加[59]。以上表明，SFN 通过激活 Nrf2-ARE 通路，抑制氧化应激，并诱导抗氧化酶和解毒酶的表达，从而在 ICH 中发挥有利作用。上述前沿研究为通过膳食策略辅助应对脑卒中这一重大健康挑战提供了新视角。SFN 作为一种膳食来源的神经保护剂，其核心优势在于它能系统性地调动人体固有的 Nrf2 防御网络，同步实现“抗氧化”“抗炎”“保护血脑屏障”和“促进修复”的多重功效，这充分体现了天然功能因子在复杂疾病中“多靶点协同”的作用魅力。未来的研究亟需跨越从动物模型到人体应用的桥梁，重点阐明 SFN 通过日常膳食摄入在卒中预防和康复辅助中的有效剂量、时间窗口及长期安全性，从而为开发基于天然食物的、针对心脑血管健康的精准营养干预方案奠定坚实基础。

2.7　创伤性脑损伤（TBI）

TBI（创伤性脑损伤）是一种常见的神经系统损伤性疾病，由外力创伤破坏大脑组织所引发，其主要病理机制是氧化应激反应引起继发性脑损伤[60]。目前研究表明，经 SFN 处理后，Nrf2 的基因表达在脑组织及微血管中均升高，用 2 mg/kg 的 SFN 处理大鼠和 Nrf2 敲除的对照小鼠，发现 SFN 激活 Nrf2 的核易位和活化，导致 Nrf2 依赖性抗氧化酶上调，TBI 后氧化损伤减少，SFN 还显著减少了 TBI 后的神经元死亡，挫伤体积和神经功能障碍[61]。此外，Nrf2 基因敲除小鼠在 TBI 后表现出更严重的氧化应激和神经功能障碍，并且没有从 SFN 的作用中受益[62]。说明 Nrf2 在细胞防御 TBI 的氧化应激中起着关键作用，SFN 对 Nrf2 信号通路的激活减轻了 TBI 后的氧化应激和神经元损伤。另外，TBI 后，使用 SFN 进行激活可降低 BBB 通透性并减轻脑水肿，同时 SFN 诱导产生的蛋白质（包括自由基清除酶和解毒酶）表达增加，提高谷胱甘肽过氧化物酶、HO-1 和谷胱甘肽巯基转移酶（GST）的表达[63]。与此同时，SFN 激活 Nrf2-ARE 信号通路来参与 TBI 的抗氧化应激，加入 0.1 mg/kg 的 SFN 可以激活 Nrf2-ARE 信号通路防止 4-羟基壬烯醛（4-HNE）对线粒体的毒性，其下游分子 HO-1、NQO1 显示过表达，提高细胞抗氧化酶 SOD、GSH 和氧化型谷胱甘肽（GSSG）的活性，减轻 TBI 的神经功能损伤[64]。这些结果证实，SFN 激活 Nrf2 显示出神经保护作用，参与内源性应激脑损伤防御机制。上述研究为探索通过日常膳食辅助神经系统损伤修复开辟了新的视角。SFN 的价值在于，它作为一种直接来源于食物的天然因子，能够精准地启动人体内部固有的“抗氧化防御程序”，系统性地应对 TBI 后复杂的病理环境，未来的研究重点应放在探索 SFN 通过膳食摄入在人体内的生物利用度，以及明确其在 TBI 辅助恢复中的有效膳食剂量与时间窗口。

基于前述，对 SFN 在阿尔茨海默病、帕金森病、脑卒中、多发性硬化症、创伤性脑损伤及癫痫等多种神经系统疾病中保护作用进行系统阐述，这种天然存在于十字花科蔬菜中的生物活性物质，其核心价值在于能够高效激活人体固有的 Nrf2 防御系统。如表 1 所示，明确揭示了 SFN 通过激活 Nrf2 通路，在多种神经系统疾病中发挥保护作用的共性机制。尽管疾病模型各异，但其核心途径高度协同，SFN 通过诱导 HO-1、NQO1 等关键因子，系统性地增强细胞的抗

表 1　SFN 激活 Nrf2 在不同神经系统性疾病的作用途径

Table 1　Pathways of SFN activation of Nrf2 in different neurological disorders

病种	作用途径	关键因子	结果	参考文献
阿尔茨海默病（AD）	Nrf2的耗竭增加BACE 1、稳定BACE 1-AS表达，抑制Aβ寡聚体产生	BACE 1	降低BACE 1、Aβ产生	[23]
	SFN通过信号转导子和STAT-1的去磷酸化以及Nrf2调节HO-1途径	HO-1	抑制IL-1β分泌	[24]
	降低Nrf2启动子的DNA甲基化水平，可促进Nrf2核易位	GSH、HO-1、硫氧还蛋白、硫氧还蛋白还原酶、NQO1	降低氧化应激	[25]
	Nrf2活化防止切割半胱天冬酶-3在Tau表达细胞中的线粒体片段化	ROS	增加ROS产生改善线粒体健康	[30]
帕金森病（PD）	SFN增加Nrf2蛋白的水平，上调HO-1和NQO1的表达	HO-1、NQO1	抑制星形胶质细胞增生、小胶质细胞增生和促炎症因子的释放	[36]
	SFN通过Nrf2的活化来阻止6-OHDA的神经毒性损伤作用	6-OHDA、GSH、HO-1	抑制ER应激反应	[37]

续表 1

病种	作用途径	关键因子	结果	参考文献
亨廷顿病（HD）	Keap1/Nrf2/ARE途径，抑制纹状体中的MAPK和NF-κB途径	3-硝基丙酸	抑制促炎细胞因子的产生	[40]
多发性硬化症（MS）	Nrf2/ARE途径的活性降低会导致抗氧化剂HO-1和NQO1的表达水平下降	HO-1、NQO1	抑制氧化应激	[41]
	Nrf2能够激活受体γ-辅助活化因子-1α（PGC-1α）和核呼吸因子1	PGC-1α	维持线粒体正常代谢	[42]
癫痫病	Nrf2-ARE信号通路，在氧化应激条件下诱导抗氧化和Ⅱ期解毒酶，从而减少氧化损伤和有毒代谢物的积累	HO-1、NQO1	保护大脑免受癫痫发作导致的脑损伤	[47]
	Nrf2后可以使过氧化氢酶和超氧化物歧化酶（SOD）活性增加，以及海马线粒体产生ATP的能力增加	原型谷胱甘肽水平、谷胱甘肽过氧化物酶1、硫氧还蛋白2和线粒体苹果酸酶	诱导线粒体抗氧化防御并提高ATP合成效率	[49]
脑卒中	SFN使Nrf2出现上调表达，阻止了Nrf2从Keap1中解离，并转移至细胞核与ARE结合，激活下游抗氧化酶等细胞保护蛋白的靶基因表达	Keap1、ARE	抑制氧化应激减轻神经元凋亡而发挥神经保护作用	[52]
	Nrf2/HO-1信号通路，改善小胶质细胞的活化，使HO-1上调，减少了神经元和内皮死亡，以及TJ蛋白丢失	HO-1、OGD	维持BBB的完整性	[53]
	SFN激活Nrf2-ARE信号通路使得抗氧化酶HO-1的表达增加，NQO1和GST-α1的表达升高	HO-1、NQO1、GST-α1	减轻脑出血后周炎性反应，起到神经保护作用和抑制氧化应激	[58]
创伤性脑损伤（TBI）	SFN激活Nrf2的核易位和活化，导致Nrf2依赖性抗氧化酶上调，氧化损伤减少，减少神经元死亡，挫伤体积和神经功能障碍	HO-1、NQO1	减轻了TBI后的氧化应激和神经元损伤	[63]
	Nrf2-ARE信号通路参与创伤性脑损害，减弱BBB通透性并减少脑水肿，其蛋白质产物包括自由基清除和解毒酶会增加，提高谷胱甘肽过氧化物酶，HO-1和谷胱甘肽巯基转移酶（GST）的表达	HO-1、NQO1、SOD、GSH和GSSG	减轻TBI的神经功能损伤，参与内源性应激脑损伤防御机制	[64]

氧化与解毒能力，同时抑制 NF-κB 等炎症通路，有效减轻神经炎症，在多维度上构筑起神经保护屏障，为将富含 SFN 的十字花科蔬菜开发为维护神经健康的膳食策略提供了坚实的理论依据，凸显了“食药同源”理念在现代营养神经科学中的重要意义。

3 总结与展望

萝卜硫素（SFN）作为十字花科蔬菜中的关键功能因子，其通过激活 Nrf2 通路发挥神经保护作用，为膳食干预神经系统健康提供了重要科学依据。本文阐述了 SFN 在阿尔茨海默病、帕金森病、脑卒中等多种神经系统疾病中的保护机制。研究表明，SFN 通过激活 Nrf2 这一“主开关”，系统性上调 HO-1、NQO1 等抗氧化酶表达，同步抑制神经炎症，维护线粒体功能与血脑屏障完整性，实现了从抗氧化、抗炎到蛋白清除的多维度保护。这一“多靶点、系统性”的作用模式，凸显了天然膳食成分在复杂疾病干预中的独特优势，也为通过日常饮食摄入十字花科蔬菜维护神经健康提供了理论支撑。从食品科学的角度来看，SFN 的研究为功能性食品的开发开辟了新的方向。首先，在膳食摄入层面，研究表明通过优化食物选择和改善烹饪方式，能显著提高 SFN 的生物利用度。其次，食品加工技术的创新为 SFN 的应用提供了更多可能，例如通过微胶囊化、纳米乳化等技术的运用，可以有效解决 SFN 化学性质不稳定、口服生物利用度低等问题。此外，将富含 SFN 的食材与其他具有神经保护作用的食物成分进行科学配比，可能产生协同增效作用，这为开发针对神经系统健康的复合功能性食品提供了思路。

未来研究方向应当聚焦于以下几个关键领域，一是深化 SFN 在食品体系中的基础研究，包括其在加工、贮藏过程中的稳定性变化，以及与其他食物成分的相互作用机制，二是推进 SFN 增效技术的开发，如通过纳米递送系统提高其生物利用度，或通过发酵工程等手段提高其在食品中的含量和活性，三是加强跨学科合作，整合食品科学、营养学、神经科学和临床医学的研究力量，建立从膳食干预到健康效应的完整证据链，四是推动相关标准的建立，为 SFN 在功能性食品中的合理应用提供科学依据和规范指导。总之，SFN 的研究代表了“药食同源”理念在现代科学中的生动实践。通过食品科学与营养学的深度融合，富含 SFN 的十字花科蔬菜及其相关功能性食品，将在神经系统健康的维护和促进中发挥越来越重要的作用，为未来通过日常饮食预防和辅助治疗神经系统疾病提供更加科学、有效的解决方案，最终实现从“餐桌”到“健康”的完美转化。这不仅有助于提升人民群众的生活质量，也将推动食品产业向更加科学化、精准化的方向发展。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] de CAUWER H, SOMVILLE F J M P. Neurological disease in the aftermath of terrorism: A review[J]. Acta Neurologica Belgica, 2018, 118(2): 193−199.

[2] CHI H, CHANG H Y, SANG T K. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(10): 3082.

[3] RAJARAM S, JONES J, LEE G J. Plant-based dietary patterns, plant foods, and age-related cognitive decline[J]. Advances in Nutrition (Bethesda, Md.), 2019, 10(Suppl_4): S422−S436.

[4] MAHN A, CASTILLO A. Potential of sulforaphane as a natural immune system enhancer: A review[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2021, 26(3): 752.

[5] VANDUCHOVA A, ANZENBACHER P, ANZENBACHEROVA E. Isothiocyanate from broccoli, sulforaphane, and its properties[J]. Journal of Medicinal Food, 2019, 22(2): 121−126.

[6] RUSSO M, SPAGNUOLO C, RUSSO G L, et al. Nrf2 targeting by sulforaphane: A potential therapy for cancer treatment[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2018, 58(8): 1391−1405.

[7] SCHEPICI G, BRAMANTI P, MAZZON E. Efficacy of sulforaphane in neurodegenerative diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(22): 8637.

[8] KUNKLE B W, GRENIER-BOLEY B, SIMS R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing[J]. Nature Genetics, 2019, 51(3): 414−430.

[9] SU X, JIANG X, MENG L, et al. Anticancer activity of sulforaphane: The epigenetic mechanisms and the Nrf2 signaling pathway[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 2018: 1−10.

[10] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 6635460.

[11] CRISMAN E, DUARTE P, DAUDEN E, et al. KEAP1-NRF2 protein-protein interaction inhibitors: Design, pharmacological properties and therapeutic potential[J]. Medicinal Research Reviews, 2023, 43(1): 237−287.

[12] RUHEE R T, SUZUKI K. The Integrative role of sulforaphane in preventing inflammation, oxidative stress and fatigue: A review of a potential protective phytochemical[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2020, 9(6): 521.

[13] THIRUVENGADAM M, VENKIDASAMY B, SUBRAMANIAN U, et al. Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: Targeting the NRF2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2021, 10(12): 1859.

[14] HE F, RU X, WEN T. NRF2, A transcription factor for stress response and beyond[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(13): 4777.

[15] HUANG C Y, DENG J S, HUANG W C, et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by hispolon in mice, through regulating the TLR4/PI3K/Akt/mTOR and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways, and suppressing oxidative stress-mediated ER stress-induced apoptosis and autophagy[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1742.

[16] CARRASCO-POZO C, TAN K N, BORGES K. Sulforaphane is anticonvulsant and improves mitochondrial function [J]. Journal of Neurochemistry, 2015, 135(5): 932−942.

[17] ZHI S M, FANG G X, XIE X M, et al. Melatonin reduces OGD/R-induced neuron injury by regulating redox/inflammation/apoptosis signaling[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1524−1536.

[18] UDDIN M S, MAMUN A A, JAKARIA M, et al. Emerging promise of sulforaphane-mediated Nrf2 signaling cascade against neurological disorders[J]. The Science of the Total Environment, 2020, 707: 135624.

[19] CALABRESE E J, KOZUMBO W J. The phytoprotective agent sulforaphane prevents inflammatory degenerative diseases and age-related pathologies via Nrf2-mediated hormesis[J]. Pharmacological Research, 2021, 163: 105283.

[20] WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment[J]. F1000 Research, 2018, 7: 1161.

[21] GRAFF-RADFORD J, YONG K X X, APOSTOLOVA L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. The Lancet Neurology, 2021, 20(3): 222−234.

[22] HOU T T, YANG H Y, WANG W, et al. Sulforaphane inhibits the generation of amyloid-β oligomer and promotes spatial learning and memory in Alzheimer's disease (PS1V97L) transgenic mice[J]. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 2018, 62(4): 1803−1813.

[23] BAHN G, PARK J S, YUN U J, et al. NRF2/ARE pathway negatively regulates BACE1 expression and ameliorates cognitive deficits in mouse Alzheimer's models[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(25): 12516−12523.

[24] AN Y W, JHANG K A, WOO S Y, et al. Sulforaphane exerts its anti-inflammatory effect against amyloid-β peptide via STAT-1 dephosphorylation and activation of Nrf2/HO-1 cascade in human THP-1 macrophages[J]. Neurobiology of Aging, 2016, 38: 1−10.

[25] ZHAO F, ZHANG J, CHANG N. Epigenetic modification of Nrf2 by sulforaphane increases the antioxidative and anti-inflammatory capacity in a cellular model of Alzheimer's disease[J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 824: 1−10.

[26] XU Y, LU Y, XU R, et al. Gastrodin ameliorates postoperative cognitive dysfunction in aged mice by promoting nuclear translocation of Nrf2 through activation of AMPK[J]. Brain Research, 2024, 1822: 148607.

[27] VILLAVICENCIO-TEJO F, OLESEN M A, ARÁNGUIZ A, et al. Activation of the Nrf2 pathway prevents mitochondrial dysfunction induced by Caspase-3 cleaved Tau: Implications for Alzheimer's disease[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2022, 11(3): 515.

[28] de PLANO L M, CALABRESE G, RIZZO M G, et al. The role of the transcription factor Nrf2 in Alzheimer's disease: Therapeutic opportunities[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 549.

[29] LEE S, CHOI B R, KIM J, et al. Sulforaphane upregulates the heat shock protein Co-chaperone CHIP and clears amyloid-β and Tau in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(12): e1800240.

[30] KIM J, LEE S, CHOI B R, et al. Sulforaphane epigenetically enhances neuronal BDNF expression and TrkB signaling pathways[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2017 Feb;61(2).

[31] CALABRESE V, SCUTO M, SALINARO A T, et al. Hydrogen sulfide and carnosine: Modulation of oxidative stress and inflammation in kidney and brain axis[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2020, 9(12): 1303.

[32] LEE J Y, MARTIN-BASTIDA A, MURUETA-GOYENA A, et al. Multimodal brain and retinal imaging of dopaminergic degeneration in Parkinson disease[J]. Nature Reviews. Neurology, 2022, 18(4): 203−220.

[33] LIN Z H, LIU Y, XUE N J, et al. Quercetin protects against

MPP+/MPTP-induced dopaminergic neuron death in Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 7769355.
[34] FÃO L, MOTA S I, REGO A C. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Ageing Research Reviews, 2019, 54: 100942.
[35] SUN Y, HE L, WANG T, et al. Activation of p62-Keap1-Nrf2 pathway protects 6-hydroxydopamine-induced ferroptosis in dopaminergic cells[J]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(11): 4628−4641.
[36] VAUZOUR D, BUONFIGLIO M, CORONA G, et al. Sulforaphane protects cortical neurons against 5-S-cysteinyl-dopamine-induced toxicity through the activation of ERK1/2, Nrf-2 and the upregulation of detoxification enzymes[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2010, 54(4): 532−542.
[37] IZUMI Y, KATAOKA H, INOSE Y, et al. Neuroprotective effect of an Nrf2-ARE activator identified from a chemical library on dopaminergic neurons[J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 818: 470−479.
[38] WANG B, ZENG L, MERILLAT S A, et al. The ubiquitin conjugating enzyme Ube2W regulates solubility of the Huntington's disease protein, huntingtin[J]. Neurobiology of Disease, 2018, 109 (Pt A): 127-136.
[39] SAP K A, GEIJTENBEEK K W, SCHIPPER-KROM S, et al. Ubiquitin-modifying enzymes in Huntington's disease[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2023, 10: 1107323.
[40] TUCCI P, LATTANZI R, SEVERINI C, et al. Nrf2 pathway in Huntington's disease (HD): What is its role[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(23): 15272.
[41] MICHALIČKOVÁ D, HRNČÍŘ T, CANOVÁ N K, et al. Targeting Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in multiple sclerosis [J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 873: 172973.
[42] MALDONADO P P, GUEVARA C, OLESEN M A, et al. Neurodegeneration in multiple sclerosis: The role of Nrf2-dependent pathways[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2022, 11(6): 1146.
[43] LICHT-MAYER S, CAMPBELL G R, CANIZARES M, et al. Enhanced axonal response of mitochondria to demyelination offers neuroprotection: Implications for multiple sclerosis[J]. Acta-Neuropathologica, 2020, 140(2): 143−167.
[44] LIN T K, CHEN S D, LIN K J, et al. Seizure-induced oxidative stress in status epilepticus: Is antioxidant beneficial[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2020, 9(11): 1029.
[45] SHEKH-AHMAD T, LIEB A, KOVAC S, et al. Combination antioxidant therapy prevents epileptogenesis and modifies chronic epilepsy[J]. Redox Biology, 2019, 26: 101278.
[46] TU W, WANG H, LI S, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases[J]. Aging and Disease, 2019, 10(3): 637−651.
[47] WANG W, WU Y, ZHANG G, et al. Activation of Nrf2-ARE signal pathway protects the brain from damage induced by epileptic seizure[J]. Brain Research, 2014, 1544: 54−61.
[48] SOCAŁA K, NIEOCZYM D, KOWALCZUK-VASILEV E, et al. Increased seizure susceptibility and other toxicity symptoms following acute sulforaphane treatment in mice[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2017, 326: 43−53.
[49] FOLBERGROVÁ J, JEŠINA P, OTÁHAL J. Protective effect of sulforaphane on oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with status epilepticus in immature rats[J]. Molecular Neurobiology, 2023, 60(4): 2024−2035.
[50] WAHJOEPRAMONO P O P, SASONGKO A B, HALIM D, et al. Hydrocephalus is an independent factor affecting morbidity and mortality of ICH patients: Systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurgery: X, 2023, 19: 100194.
[51] ULASOV A V, ROSENKRANZ A A, GEORGIEV G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation[J]. Life Sciences, 2022, 291: 120111.
[52] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. Journal of Advanced Research, 2021, 34: 43−63.
[53] MAO L, YANG T, LI X, et al. Protective effects of sulforaphane in experimental vascular cognitive impairment: Contribution of the Nrf2 pathway[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2019, 39(2): 352−366.
[54] ZAGHLOOL S S, ABDELAAL N, EL-SHOURA E A M, et al. Restoring glomerular filtration rate by sulforaphane modulates ERK1/2/JNK/p38MAPK, IRF3/iNOS, Nrf2/HO-1 signaling pathways against folic acid-induced acute renal injury in rats[J]. International Immunopharmacology, 2023, 123: 110777.
[55] HOSTETTLER I C, SEIFFGE D J, WERRING D J. Intracerebral hemorrhage: An update on diagnosis and treatment[J]. Expert Review of Neurotherapeutics, 2019, 19(7): 679−694.
[56] LOAN J J M, AL-SHAHI S R, MCCOLL B W, et al. Activation of Nrf2 to optimise immune responses to intracerebral haemorrhage[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1438.
[57] CHEN G, FANG Q, ZHANG J, et al. Role of the Nrf2-ARE pathway in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. Journal of Neuroscience Research, 2011, 89(4): 515−523.
[58] HANG H, WANG L K, REN S Y, et al. Activating PPARγ increases NQO1 and γ-GCS expression via Nrf2 in thrombin-activated microglia[J]. Current Medical Science, 2020, 40(1): 55−62.
[59] LIANG C, LIU L, BAO S, et al. Neuroprotection by Nrf2 via modulating microglial phenotype and phagocytosis after intracerebral hemorrhage[J]. Heliyon, 2023, 9(2): e13777.
[60] CAPIZZI A, WOO J, VERDUZCO-GUTIERREZ M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. The Medical Clinics of North America, 2020, 104(2): 213−238.
[61] WANG H, ZHOU X M, WU L Y, et al. Aucubin alleviates oxidative stress and inflammation via Nrf2-mediated signaling activity in experimental traumatic brain injury[J]. Journal of Neuroinflammation, 2020, 17(1): 188.
[62] ABDUL-MUNEER P M. Nrf2 as a potential therapeutic target for traumatic brain injury[J]. Journal of Integrative Neuroscience, 2023, 22(4): 81.
[63] ZHAO P, WEI Y, SUN G, et al. Fetuin-A alleviates neuroinflammation against traumatic brain injury-induced microglial necroptosis by regulating Nrf-2/HO-1 pathway[J]. Journal of Neuroinflammation, 2022, 19(1): 269.
[64] MAURYA S K, BHATTACHARYA N, MISHRA S, et al. Microglia specific drug targeting using natural products for the regulation of redox imbalance in neurodegeneration[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 654489.