

血红素加氧酶-1与帕金森病诊断的研究进展

刘 茜*, 杨晓莉#

青海大学研究生院, 青海, 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月26日

摘 要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中老年人常见的神经变性疾病, 至今还没有治愈方法, 该疾病的诊断目前在临床上缺乏特异性指标, 无法在早期作出明确诊断, 因此, 寻找有效的生物标志物干预疾病的进展, 减缓疾病的过程引起了广泛的关注。研究发现, 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和PD密切相关, HO-1是一种应激蛋白, 能把血红素分解成一氧化碳、铁以及胆绿素。在这篇综述中, 我们谈论了HO-1及其代谢产物在PD中的作用, 旨在为PD的早期诊断及预后开辟新的道路和方向。

关键词

帕金森病, 血红素加氧酶-1, 氧化应激, 铁, 神经保护

Research Progress of Heme Oxygenase-1 and the Diagnosis of Parkinson's Disease

Xi Liu*, Xiaoli Yang#

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 26th, 2023

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease in middle-aged and elderly people, and there is no cure for PD so far. The diagnosis of the disease is currently lack of specific indicators in clinical practice, and it is impossible to make a clear diagnosis in the early stage. Therefore, the search for effective biomarkers to intervene the progression of the disease and slow down the process of the disease has aroused wide attention. Studies have found that heme oxygenase-1 (HO-1) is closely related to PD. HO-1 is a stress protein that can break down heme

*第一作者。

#通讯作者。

into carbon monoxide, iron, and biliverdin. In this review, we talk about the role of HO-1 and its metabolites in PD, aiming to open up a new way and direction for the early diagnosis and prognosis of PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Heme Oxygenase-1, Oxidative Stress, Iron, Neuroprotection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD), 又名震颤麻痹(paralysis agitans), 是一种中老年人常见的神经系统变性疾病, 是不可逆的、进展性的神经变性病, 因脑黑质变性、多巴胺分泌减少所致的运动障碍性疾病。临床表现为静止性震颤, 肌张力增高, 动作迟缓, 姿势平衡障碍, 伴有睡眠障碍, 嗅觉障碍, 认知障碍, 精神障碍和自主神经功能障碍等非运动症状。PD 具有起病隐匿、进展缓慢等特点, 已有研究报道, PD 的患病率随着年龄的增长而上升, 且男性比女性略高, 仅有 4% 的 PD 患者在 50 岁之前确诊[1]。我国是世界上人口最多的国家, 据统计, 到 2050 年, 近 23.9%~26.9% 的人口将超过 65 岁, 到 2030 年, 帕金森病患者人数将从 2005 年的 199 万人增加到 500 万人, 这将会是全球帕金森病患者人数的一半[2]。然而 PD 目前尚未有治愈的方法, 目前, 在临床上, PD 的诊断缺少特异的标志物, 主要是根据患者的临床症状和体征, 我们迫切需要发展 PD 早期诊断的生物标志物, 有效的生物标志物有助于干预疾病的发生, 因此, 积极寻找具有早期诊断价值的生物学标志物, 已成为当前社会关注的热点话题之一。近年来, 国内外学者对生物标志物的发现, 有了显著的进步, 随着人们对 PD 的病理生理机制认识的不断深入, 涌现出了许多 PD 诊断的生物学标志, 包括临床标志物、基因学标志物、功能影像学标志物和生物学标志物等等, 使我们可以更加准确地判断疾病的发展[3]。关于生物学标志物, 目前国内外研究主要聚集在 α -突触核蛋白、DJ-1 等方面, 对于血红素加氧酶-1 (HO-1) 的研究较少, 因此, 本文旨在深入了解 HO-1 作为生物学标志物和 PD 诊断的相关性研究。

2. HO-1 的结构和功能

血红素加氧酶(HO)最早被发现于 1969 年, 其催化血红素氧化生成胆绿素, 并经过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)依赖性胆绿素还原酶途径生成胆红素[4]。在进化过程中, 血红素加氧酶具有高度保守性, HO 系统有三种异构体: HO-1、HO-2 和 HO-3, 它们被各自的基因编码。HO 作为一种限速酶, 通过释放一氧化碳(CO)、胆绿素(BV)和亚铁离子(Fe^{2+})降解内源性铁原卟啉血红素, 可回收用于血红素稳态[5]。HO 的天然底物是血红素, 被氧化后产生 CO, 具有抗炎、抗氧化和信号传导的作用。 Fe^{2+} 也可被血红素加氧酶降解, 有助于调节细胞功能, 为铁蛋白和血红蛋白合成所需要[6]。在这里我们主要讨论血红素加氧酶-1, HO-1 也叫热休克蛋白, 是超家族中的一种 32 kDa 细胞应激反应蛋白, 是目前研究最多的一种同工酶, 可以通过促进 α -突触核蛋白和 tau 蛋白酶的降解, 来降低中毒性蛋白聚集体的积累[7]。有关 HO 系统分布的研究表明, HO-1 普遍表达, 主要存在于肝脏和脾脏。该亚型作为一种诱导蛋白, 受重金属、生长因子、细胞因子和血红素等不同刺激上[8]。在大脑和其他组织中, HO-1 与 NADPH 氧化酶细

胞色素 P450 还原酶协同作用, 将血红素代谢为胆绿素、 Fe^{2+} 和 CO, 胆绿素继续被氧化成胆红素, 这有助于恢复更有利的组织氧化还原微环境[9]。胆绿素通过 HO-1 介导的反应从血红素衍生而来, 防止细胞发生氧化应激损伤, 主要位于内质网中并发挥作用[10]。HO-1 启动子包含一系列反应元件, 使其对多巴胺、一氧化氮、MPTP 样外源性物质、白细胞介素-1b、肿瘤坏死因子 α 、过氧化氢、重金属(与 PD 病理生理学有关的因子)以及血红素、类胡萝卜素、脂多糖、高氧和紫外线的诱导极为敏感[11]。

3. HO-1 与 PD 的关系

3.1. HO-1 和氧化应激在 PD 中的作用

多数 PD 的发病原因为多因素所致, 多为遗传与环境因素共同作用所致。1992 年以来, 通过对 PD 患者死后脑的观察, 氧化应激(oxidative stress, OS)假说得以提出[12]。尽管帕金森病的病理生理机制尚未完全阐明, 然而, 已有多项研究报道 OS 损伤与 PD 的发病机制密切相关, 并且在多巴胺能神经元死亡中发挥主要作用[13]。越来越多的研究表明, OS 参与了 PD 的发病机制, 例如 PD 患者脑内高水平的氧化修饰脂质、DNA 损伤和羰基化作用蛋白的增多[14]。OS 最早是由 Helmut Sies 在 1985 年提出的, 他说“在促氧化/抗氧化系统中有利于前者的干扰可以被表示为 OS” [15]。大量证据显示, PD 中 OS 的主要来源包括线粒体功能障碍、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX)激活、多巴胺自氧化代谢和铁(Fe^{2+})积累[14]。PD 中存在 OS 进一步得到了 PD 动物模型的支持, 这些模型中含有可导致 OS 的毒素, 包含 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP) [16]、1-甲基-4-苯基吡啶(MPP+) [17]、杀虫剂鱼藤酮[18]、6-羟基多巴胺(6-OHDA) [19], 这些神经毒素会损伤多巴胺能神经元, 诱发 PD。

正常情况下, HO-1 的表达量较低, 但在氧化应激和毒素的刺激下可被诱导表达。相关资料表明, MPP+可以通过提高 HO-1 的表达水平, 进而加剧 MPP+引发的氧化应激反应, 这为 HO-1 参与抑制 MPP+引发的细胞毒性提供了有利证据[20]。MPTP 穿过血脑屏障, 通过单胺氧化酶 B 转化为 MPP+。HO-1 水平的升高可以防止 6-OHDA 和 MPP+氧化应激诱导神经毒元损伤[21]。一方面, HO-1 的过表达对 MPTP、MPP+所致的黑质多巴胺能神经元损伤起到了保护的作用, 另一方面可通过减少活性氧的产生来保护神经元免受谷氨酸毒性, 防止 MPP+引发的多巴胺神经元死亡[22]。综上, HO-1 可以通过抑制导致 OS 的神经毒素来保护神经。

3.2. HO-1 和铁沉积在 PD 中的作用

铁是神经系统正常发育所必需的金属, 像其他器官一样, 大脑需要铁来维持神经元的代谢。众所周知, 在神经发育的关键时期, 缺铁会导致行为障碍。然而, 脑内铁的过量积累会导致 PD 的发病[23]。铁沉积是由出血后的血红素释放、铁转运蛋白或其他调节分子失调引起[24]。最近几年, 随着核磁共振成像(MRI)技术的不断发展, 更多的证据显示 PD 患者黑质内铁沉积明显增多, 在大脑的其他区域, 包括壳核、红核和苍白球, 也观察到铁沉积增加[25]。一些研究检查了各种 PD 动物模型中铁含量的变化, 结果发现, 铁不但存在于退化的多巴胺细胞中, 而且在周围的基质和神经胶质细胞也有, 且铁含量升高与多巴胺能细胞死亡程度显著相关[23]。在 PD 中, 黑质致密部的胶质细胞及多巴胺能神经元中的铁沉积尤其显著, 铁的含量与病情的严重性有关, 黑质致密部铁异常沉积, 作为一种神经毒素引发氧化应激, 导致自由基生成, 进而引起膜脂质过氧化等一系列氧化损伤[26]。铁的正常积累可能是由于铁调节蛋白的改变导致铁稳态的不平衡, 神经元和神经胶质中的铁积累是 PD 的一个显著特征。此外, 铁可以促进 α -突触核蛋白的构象从 α -螺旋结构转变为 β -片状结构, 这在路易体中可以观察到[27]。在 20 世纪后期, 有研究报道, 通过对正常人脑组织铁浓度的定量测定, 结果显示, 苍白球和壳核中铁含量最高, 铁在大脑中的分布相当不均匀, 基底节区的铁含量与年龄呈正相关[28]。由此可见, PD 患者黑质(SN)中铁的含量增加, 铁的

过量沉积和 PD 的发病显著相关。

大脑受到氧化应激刺激后,HO-1 迅速被诱导释放出大量的 Fe^{2+} 、CO,这些可能导致 PD 的病理过程,PD 患者星形胶质细胞中 HO-1 的持续过表达造成血红素降解生成大量 Fe^{2+} 以及 CO, 然后造成脑内铁沉积异常和线粒体氧化损伤,导致认知能力下降[29]。过量的铁刺激活性氧和活性氮(RNS)的产生和脂质过氧化,而适当的铁循环对神经血管系统具有保护作用[30]。HO-1 的表达导致铁蛋白和 ATP 酶泵的快速表达,从而主动去除细胞内的铁,发挥细胞保护作用[29]。HO-1 可以通过挤压细胞中的铁来防止细胞死亡,此外,HO-1 活性的增加可能通过去除游离血红素而起到保护氧化应激的作用,因为血红素和铁都是自由基生成的催化剂[30]。简而言之,HO-1 可能在某些应激条件下通过促进铁从细胞外排发挥神经保护作用。

3.3. HO-1 和 PD 的神经保护作用

HO-1 是一种强效抗氧化酶,受 Nrf2 的调控将把血红素分解为 CO、 Fe^{2+} 和胆绿素[31]。胆绿素经胆绿素还原酶催化后,再被氧化成胆红素,从而起到保护细胞的作用,而胆红素是血红素氧化还原代谢的最终产物,同时也是 PD 发生发展的重要代谢物。在应激细胞中,HO-1 的上调可以通过加速促进胆绿素和胆红素的生成而发挥保护作用[32]。Tyrrell 等人首次揭示了 HO-1 的细胞保护作用,表明在培养的人成纤维细胞中,诱导 HO-1 表达介导了对 OS 的适应性细胞保护反应[14]。在动物模型和组织培养中,HO-1 诱导被认为暴露在多种 PD 相关神经毒素时具有神经保护作用[33]。在过去的几年,通过研究在神经元中过表达 HO-1 的转基因(Tg)小鼠体内体外的 HO-1 具有神经保护作用。结果表明,过表达 HO-1 的神经元可抵抗氧化应激介导的细胞死亡,在急性刺激下作为一种有效的神经保护因子[30]。此外,当 HO-1 过表达时,可以提高胶质细胞源性神经营养因子的表达,保护神经元免受 MPP⁺诱导的毒性[34]。有研究表明,从紫苏叶中发现的神经保护剂 2',3'-二羟基-4',6'-二甲氧基查尔酮(DDC)对 Nrf2-ARE 通路有激活作用,DDC 可以显著提高 HO-1 的表达水平,通过提供多巴胺能神经元保护以对抗 6-OHDA 诱导的毒性的机制[35]。通过研究 BDNF 和 GDNF 在中脑神经元-神经胶质共培养中多巴胺能神经元存活中的作用,结果表明,BDNF 和 GDNF 都是重要的内源性释放的神经营养因子,对多巴胺能神经元的存活和 HO-1 诱导拯救的神经营养因子缺乏诱导的神经元死亡至关重要,体内 HO-1 诱导可增强 BDNF 和 GDNF 的表达,从而保护受损的神经细胞[36]。PD 运动障碍的发生是由黑质致密部多巴胺能神经元丢失和细胞内 α -突触核蛋白的聚集以及路易小体的形成所引起的。有关表明,HO-1 诱导增加 α -突触核蛋白蛋白酶降解[37],通过促进神经营养因子的产生,防止多巴胺能神经元死亡[35]。并促进抗氧化反应[38]。此外,HO-1 的保护作用不仅归因于其抗氧化特性,还归因于其蛋白酶体降解 tau 和 α -突触核蛋白的潜力[34]。事实上,HO-1 诱导在神经发病机制中是否起到细胞保护可能与不同的信号通路有关[34]。相关资料表明 Nrf2/HO-1 通路对神经发病机制具有细胞保护作用。因此,HO-1 反应物可通过调控细胞凋亡、炎症及血管新生等途径发挥对细胞的保护作用。

4. 小结与展望

近年来,国内外学者不管是在对 PD 发病机制的认识,还是在寻找早期诊断的生物标记物方面,都取得了很大的进展。目前,对 PD 的诊断主要是根据患者的临床症状来进行的,然而当患者出现显著的临床症状时,其神经元损伤已经达到了不可代偿的阶段。因此,随着人们对 PD 的病理生理机制认识的不断深入,在 PD 诊断上出现了许多生物学标志。通过以上研究,我们发现 HO-1 可与患者的临床参数建立联系,使我们可以更加准确地判断疾病的发展。所以未来的研究将致力于从更易于获得的组织中发现可靠的生物标记物,相比于脑脊液取材的不便、易污染,以及血液取材会发生血细胞溶血影响结果等不便,可以考虑从唾液提取。唾液是一种易于获取的生物样本,具有非侵入性、低成本等优点,适用于神

经类疾病的早期诊断, 特别是在多次采样疗效评价方面更是得心应手。然而, 单一的生物标志物的诊断价值有限, 而且具有很大的局限性。因而, 对于 PD 的诊断, 以及疾病的进展方面, 今后的发展方向是将多个生物标志物结合起来, 以此来延缓 PD 发展, 改善病人的预后, 提高病人的生活质量。

参考文献

- [1] Tysnes, O.-B. and Storstein, A. (2017) Epidemiology of Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **124**, 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- [2] Li, G., Ma, J., Cui, S., He, Y., Xiao, Q., Liu, J. and Chen, S. (2019) Parkinson's Disease in China: A Forty-Year Growing Track of Bedside Work. *Translational Neurodegeneration*, **8**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0162-z>
- [3] Li, T. and Le, W. (2020) Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neuroscience Bulletin*, **36**, 183-194. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00433-1>
- [4] Tenhunen, R., Marver, H.S. and Schmid, R. (1969) Microsomal Heme Oxygenase. *Journal of Biological Chemistry*, **244**, 6388-6394. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)63477-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)63477-5)
- [5] Wu, Y.H. and Hsieh, H.L. (2022) Roles of Heme Oxygenase-1 in Neuroinflammation and Brain Disorders. *Antioxidants (Basel)*, **11**, Article No. 923. <https://doi.org/10.3390/antiox11050923>
- [6] Ryter, S.W. and Choi, A.M. (2016) Targeting Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide for Therapeutic Modulation of Inflammation. *Translational Research*, **167**, 7-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.011>
- [7] Feng, C.W., Hung, H.C., Huang, S.Y., Chen, C.H., Chen, Y.R., Chen, C.Y., Yang, S.N., Wang, H.D., Sung, P.J., Sheu, J.H., Tsui, K.H., Chen, W.F. and Wen, Z.H. (2016) Neuroprotective Effect of the Marine-Derived Compound 11-Dehydrosinulariolide through DJ-1-Related Pathway in *in Vitro* and *in Vivo* Models of Parkinson's Disease. *Marine Drugs*, **14**, Article No. 187. <https://doi.org/10.3390/md14100187>
- [8] Fernandez-Fierro, A., Funes, S.C., Rios, M., Covian, C., Gonzalez, J. and Kalergis, A.M. (2020) Immune Modulation by Inhibitors of the HO System. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 294. <https://doi.org/10.3390/ijms22010294>
- [9] Cressatti, M., Song, W., Turk, A.Z., Garabed, L.R., Benchaya, J.A., Galindez, C., Liberman, A. and Schipper, H.M. (2019) Glial HMOX1 Expression Promotes Central and Peripheral Alpha-Synuclein Dysregulation and Pathogenicity in Parkinsonian Mice. *Glia*, **67**, 1730-1744. <https://doi.org/10.1002/glia.23645>
- [10] Sun, W., Zheng, J., Ma, J., Wang, Z., Shi, X., Li, M., Huang, S., Hu, S., Zhao, Z. and Li, D. (2021) Increased Plasma Heme Oxygenase-1 Levels in Patients with Early-Stage Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 621508. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.621508>
- [11] Schipper, H.M. and Song, W. (2015) A Heme Oxygenase-1 Transducer Model of Degenerative and Developmental Brain Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 5400-5419. <https://doi.org/10.3390/ijms16035400>
- [12] Fahn, S. and Cohen, G. (1992) The Oxidant Stress Hypothesis in Parkinson's Disease: Evidence Supporting It. *Annals of Neurology*, **32**, 804-812. <https://doi.org/10.1002/ana.410320616>
- [13] Gaki, G.S. and Papavassiliou, A.G. (2014) Oxidative Stress-Induced Signaling Pathways Implicated in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *NeuroMolecular Medicine*, **16**, 217-230. <https://doi.org/10.1007/s12017-014-8294-x>
- [14] Wang, Y., Gao, L., Chen, J., Li, Q., Huo, L., Wang, Y., Wang, H. and Du, J. (2021) Pharmacological Modulation of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway as a Therapeutic Target of Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 757161. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757161>
- [15] Lushchak, V.I. and Storey, K.B. (2021) Oxidative Stress Concept Updated: Definitions, Classifications, and Regulatory Pathways Implicated. *EXCLI Journal*, **20**, 956-967.
- [16] Dong, H., Zhang, J., Rong, H., Zhang, X. and Dong, M. (2021) Paeoniflorin and Plicyrrhetic Acid Synergistically Alleviate MPP(+)/MPTP-Induced Oxidative Stress through Nrf2-Dependent Glutathione Biosynthesis Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, **12**, 1100-1111. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00544>
- [17] Zawada, W.M., Banninger, G.P., Thornton, J., Marriott, B., Cantu, D., Rachubinski, A.L., Das, M., Griffin, W.S. and Jones, S.M. (2011) Generation of Reactive Oxygen Species in 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP+) Treated Dopaminergic Neurons Occurs as an NADPH Oxidase-Dependent Two-Wave Cascade. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-129>
- [18] Sharma, N., Khurana, N., Muthuraman, A. and Utreja, P. (2021) Pharmacological Evaluation of Vanillic Acid in Rotenone-Induced Parkinson's Disease Rat Model. *European Journal of Pharmacology*, **903**, Article ID: 174112. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174112>

- [19] Zou, Z.C., Fu, J.J., Dang, Y.Y., Zhang, Q., Wang, X.F., Chen, H.B., Jia, X.J., Lee, S.M. and Li, C.W. (2021) Pinocebrin-7-Methylether Protects SH-SY5Y Cells against 6-Hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity via Modulating Nrf2 Induction through AKT and ERK Pathways. *Neurotoxicity Research*, **39**, 1323-1337. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00376-4>
- [20] Bae, J.W., Kim, M.J., Jang, C.G. and Lee, S.Y. (2010) Protective Effects of Heme Oxygenase-1 against MPP(+)-Induced Cytotoxicity in PC-12 Cells. *Neurological Sciences*, **31**, 307-313. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0216-6>
- [21] Jin, X., Liu, Q., Jia, L., Li, M. and Wang, X. (2015) Pinocebrin Attenuates 6-OHDA-Induced Neuronal Cell Death through Nrf2/ARE Pathway in SH-SY5Y Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **35**, 323-333. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0128-8>
- [22] Youn, J.K., Kim, D.W., Kim, S.T., Park, S.Y., Yeo, E.J., Choi, Y.J., Lee, H.R., Kim, D.S., Cho, S.W., Han, K.H., Park, J., Eum, W.S., Hwang, H.S. and Choi, S.Y. (2014) PEP-1-HO-1 Prevents MPTP-Induced Degeneration of Dopaminergic Neurons in a Parkinson's Disease Mouse Model. *BMB Reports*, **47**, 569-574. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2014.47.10.286>
- [23] Li, S.J., Ren, Y.D., Li, J., Cao, B., Ma, C., Qin, S.S. and Li, X.R. (2020) The Role of Iron in Parkinson's Disease Monkeys Assessed by Susceptibility Weighted Imaging and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Life Sciences*, **240**, Article ID: 117091. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117091>
- [24] Huo, T., Jia, Y., Yin, C., Luo, X., Zhao, J., Wang, Z. and Lv, P. (2019) Iron Dysregulation in Vascular Dementia: Focused on the AMPK/Autophagy Pathway. *Brain Research Bulletin*, **153**, 305-313. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.006>
- [25] Langley, J., He, N., Huddleston, D. E., Chen, S., Yan, F., Crosson, B., Factor, S. and Hu, X. (2019) Reproducible Detection of Nigral Iron Deposition in 2 Parkinson's Disease Cohorts. *Movement Disorders*, **34**, 416-419. <https://doi.org/10.1002/mds.27608>
- [26] Mahoney-Sanchez, L., Bouchaoui, H., Ayton, S., Devos, D., Duce, J.A. and Devedjian, J.C. (2021) Ferroptosis and Its Potential Role in the Physiopathology of Parkinson's Disease. *Progress in Neurobiology*, **196**, Article ID: 101890. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101890>
- [27] Masaldan, S., Bush, A.I., Devos, D., Rolland, A.S. and Moreau, C., (2019) Striking While the Iron Is Hot: Iron Metabolism and Ferroptosis in Neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*, **133**, 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.033>
- [28] Mochizuki, H., Choong, C.J. and Baba, K. (2020) Parkinson's Disease and Iron. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **127**, 181-187. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02149-3>
- [29] Choi, Y.K. and Kim, Y.-M. (2022) Beneficial and Detrimental Roles of Heme Oxygenase-1 in the Neurovascular System. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 7041. <https://doi.org/10.3390/ijms23137041>
- [30] Chen, J. (2014) Heme Oxygenase in Neuroprotection: From Mechanisms to Therapeutic Implications. *Reviews in the Neurosciences*, **25**, 269-280. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0046>
- [31] Consoli, V., Sorrenti, V., Grosso, S. and Vanella, L. (2021) Heme Oxygenase-1 Signaling and Redox Homeostasis in Physiopathological Conditions. *Biomolecules*, **11**, Article No. 589. <https://doi.org/10.3390/biom11040589>
- [32] Figura, M. and Friedman, A. (2020) In Search of Parkinson's Disease Biomarkers—Is the Answer in Our Mouths? A Systematic Review of the Literature on Salivary Biomarkers of Parkinson's Disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **54**, 14-20. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0011>
- [33] Inose, Y., Izumi, Y., Takada-Takatori, Y., Akaike, A., Koyama, Y., Kaneko, S. and Kume, T. (2020) Protective Effects of Nrf2-ARE Activator on Dopaminergic Neuronal Loss in Parkinson Disease Model Mice: Possible Involvement of Heme Oxygenase-1. *Neuroscience Letters*, **736**, Article ID: 135268. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135268>
- [34] Waza, A. A., Hamid, Z., Ali, S., Bhat, S.A. and Bhat, M.A. (2018) A Review on Heme Oxygenase-1 Induction: Is It a Necessary Evil. *Inflammation Research*, **67**, 579-588. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1151-x>
- [35] Masaki, Y., Izumi, Y., Matsumura, A., Akaike, A. and Kume, T. (2017) Protective Effect of Nrf2-ARE Activator Isolated from Green Perilla Leaves on Dopaminergic Neuronal Loss in a Parkinson's Disease Model. *European Journal of Pharmacology*, **798**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.02.005>
- [36] Hung, S.Y., Liou, H.C. and Fu, W.M. (2010) The Mechanism of Heme Oxygenase-1 Action Involved in the Enhancement of Neurotrophic Factor Expression. *Neuropharmacology*, **58**, 321-329. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.11.003>
- [37] Song, W., Patel, A., Qureshi, H.Y., Han, D., Schipper, H.M. and Paudel, H.K. (2009) The Parkinson Disease-Associated A30P Mutation Stabilizes Alpha-Synuclein against Proteasomal Degradation Triggered by Heme Oxygenase-1 Over-Expression in Human Neuroblastoma Cells. *Journal of Neurochemistry*, **110**, 719-733. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06165.x>

-
- [38] Tong, H., Zhang, X., Meng, X., Lu, L., Mai, D. and Qu, S. (2018) Simvastatin Inhibits Activation of NADPH Oxidase/p38 MAPK Pathway and Enhances Expression of Antioxidant Protein in Parkinson Disease Models. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article No. 165. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00165>