



胞外信号调节激酶 (ERK) 信号在帕金森病中的双重作用：从神经毒性到神经保护*

杨常智¹⁾ 王 慧¹⁾ 颜 敏²⁾ 韦 帅¹⁾ 田雪文^{1)**}

(¹⁾ 山东体育学院体育科学研究院, 济南 250102; ²⁾ 天津体育学院运动与健康学院, 天津 300211)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种以黑质多巴胺能神经元进行性丢失和 α 突触核蛋白异常聚集为主要特征的神经退行性疾病, 其发病机制涉及氧化应激、神经炎症及细胞凋亡等多种病理过程。胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 作为促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的重要成员, 在 PD 发生发展过程中发挥关键调控作用。然而, ERK 在 PD 中的作用长期存在争议, 不同研究分别报道其具有神经毒性和神经保护效应。本文系统综述了 ERK 信号在 PD 中的研究进展, 重点围绕 ERK 信号失衡的神经毒性作用和 ERK 适度激活的神经保护机制进行总结。现有证据表明, 失衡的 ERK 可通过促进神经炎症、氧化应激等途径加速神经退行性病变, 而适度激活的 ERK 则可能通过增强抗氧化防御、促进神经营养因子表达以及维持神经元存活发挥保护作用。在此基础上, 本文提出“ERK 活性窗口 (ERK activity window)”假说, 认为 ERK 信号存在维持神经稳态的适宜活性范围, 其活性过高或过低均可能促进 PD 病理进展。未来应进一步阐明 ERK 在不同疾病阶段、不同细胞类型及不同亚细胞定位中的功能特征, 并探索运动干预及多靶点联合调控等精准治疗策略, 以期对 PD 的疾病修饰治疗提供新的理论依据和潜在靶点。

关键词 帕金森病, ERK, 神经保护, 氧化应激, 神经炎症

中图分类号 R742.5

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0332

CSTR: 32369.14.pibb.20260332

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 其主要病理特征包括黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc) 多巴胺能神经元进行性丢失以及 α 突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 异常聚集^[1]。随着黑质多巴胺能神经元持续退变, 纹状体多巴胺递质水平逐渐下降, 进而导致静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳等典型运动症状^[2-3]。除运动障碍外, PD 还常累及睡眠、情绪、自主神经及认知等多个系统, 因此被认为是一种复杂的全身性神经退行性疾病^[2]。越来越多的研究表明, PD 并非由单一因素驱动, 而是多种病理过程共同作用的结果, 包括氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激以及神经炎症等^[4-6]。这些变化并不是彼此孤立的, 而是通过相互交织的细胞信号网络共同影响神经元生存。其中, 促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路被认为是连接外界刺激与细胞命运的重要节点, 而胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)

则是这一网络中最受关注的分子之一^[7]。ERK 广泛参与细胞存活、分化、应激应答和死亡等过程^[8], 在中枢神经系统中, ERK 还参与突触可塑性、学习记忆以及神经元对损伤的适应性反应^[9]。近年来越来越多的证据表明, ERK 信号异常参与 PD 的发生发展过程, 并通过调控神经炎症、氧化应激及线粒体功能障碍影响多巴胺能神经元功能^[8, 10]。

然而, ERK 在 PD 中的作用具有明显的情境依赖性。现有研究表明, ERK 异常既可表现为活性不足, 也可表现为持续性过度激活, 二者均可能与神经元功能障碍及病理改变相关^[11-18]。当 ERK 活性低于维持神经元稳态所需的水平时, 可能导致神经营养支持、突触可塑性及损伤适应能力下降^[13, 17-18]。相反, 持续、高强度的 ERK 激活则可

* “泰山学者” (tstp20250540) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0531-89655388, E-mail: Xuewentian1978@163.com

收稿日期: 2026-06-17, 接受日期: 2026-08-28

能促进神经炎症、氧化应激、细胞死亡及蛋白质稳态失衡^[11-12, 15-16]。此外, ERK的生物学效应还可能受到细胞类型和亚细胞定位的影响, 不同神经细胞中的ERK信号可能介导不同的功能效应, 而其在细胞核、胞质等亚细胞区域的动态分布也可能影响下游信号转导^[19]。因此, ERK的生物学效应并非简单取决于其“是否激活”, 而可能受到激活强度、持续时间、细胞类型、亚细胞定位及疾病阶段等因素共同调控^[20-22]。基于此, 本文将从ERK失衡介导的神经毒性、ERK信号调控的神经保护两个方面系统梳理相关研究进展, 并在此基础上提出“ERK活性窗口 (ERK activity window)”假说。该假说认为, ERK信号需维持在适宜的动态活性范围内才能稳定发挥神经保护作用, 而无论是持续过度激活还是长期活性不足, 均可能促进PD的病理进展。

1 ERK信号通路

ERK属于MAPK家族, 是调控细胞生长、分化、存活和死亡的重要激酶^[8]。ERK主要包括ERK1和ERK2两种亚型, 二者序列高度同源, 但其功能是否完全重叠仍有争议^[19]。在结构上, ERK具有典型的双叶催化结构域, 由氨基末端 (N端) 叶和羧基末端 (C端) 叶组成, 二者通过短铰链连接^[23-24] (图1)。ERK的经典激活依赖于其激活环上 Thr202/Tyr204 (ERK1) 或 Thr185/Tyr187 (ERK2) 的双重磷酸化, 该过程主要通过大鼠肉瘤病毒癌基因同源蛋白 (rat sarcoma virus oncogene homolog, Ras) -快速加速纤维肉瘤蛋白 (rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf) -丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) -ERK级联实现: 细胞外刺激 (如生长因子或神经递质) 激活受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 或 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR), 随后通过适配蛋白 (如生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)) 及交换因子 (如鸟嘌呤核苷酸交换因子 (son of sevenless, SOS)) 促进 Ras 由二磷酸鸟苷 (guanosine diphosphate, GDP) 结合型转变为三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合型。活化的 Ras 进一步招募并激活 Raf (MAP3K), 继而磷酸化 MEK1/2 (MAP2K), 最终激活 ERK1/2^[25-26] (图1)。在神经系统中, ERK 不仅响应生长因子和神经递质,

也可受 Ca^{2+} 信号、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA 受体) 活化及磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 等通路调节^[27-28]。激活后的 ERK 可作用于胞质底物, 也可转位入核调控基因转录, 因此其生物学效应不仅取决于是否被激活, 还与激活后的空间分布密切相关^[29]。ERK 信号的关闭主要依赖多种磷酸酶介导的去磷酸化过程; 一旦这一平衡被破坏, ERK 便可能由生理性调节因子转变为病理性效应分子^[30-31]。这一特点决定了 ERK 在 PD 中的作用天然具有双面性: 在某些条件下, 它支持神经元存活和适应性反应; 而在另一些条件下, 它又可能放大炎症、氧化损伤和凋亡信号。因此, ERK 的结构基础和动态调控机制为理解其在 PD 中的双向效应提供了重要线索, 也构成本文“ERK 活性窗口”概念框架的理论基础。

2 ERK信号失衡介导的神经毒性

2.1 ERK活性不足: 神经元适应与稳态维持能力下降

ERK 在正常生理状态下是维持神经元稳态的重要信号分子, 可通过调控神经营养信号、突触可塑性及细胞存活过程参与多巴胺能神经元功能维持^[32]。在 α -syn 预制纤维诱导的 PD 伴抑郁模型中, 内侧前额叶皮层 p-ERK 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平明显降低, 异常 α -syn 可通过干扰酪氨酸激酶受体 B 型 (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 定位抑制 BDNF/ERK 信号传递, 而增强 ERK 磷酸化能够恢复 BDNF/ERK、环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 相关通路, 并改善运动、认知及抑郁样行为^[33] (图2)。此外, ERK 可通过 CREB 调控酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 及神经营养相关基因表达, ERK 活性降低可能导致 TH 表达减少、多巴胺合成受损, 并削弱神经元存活和突触功能^[13, 18]。在 PD 相关遗传因素中, 帕金森病蛋白 7 (Parkinson disease protein 7, DJ-1) 的缺失可降低 ERK 磷酸化, 并增强细胞对氧化应激的敏感性, 削弱神经元存活能力^[34]。

同时, ERK 还参与调控能量代谢、线粒体质量控制及损伤修复, 其功能下降可导致 ATP 生成

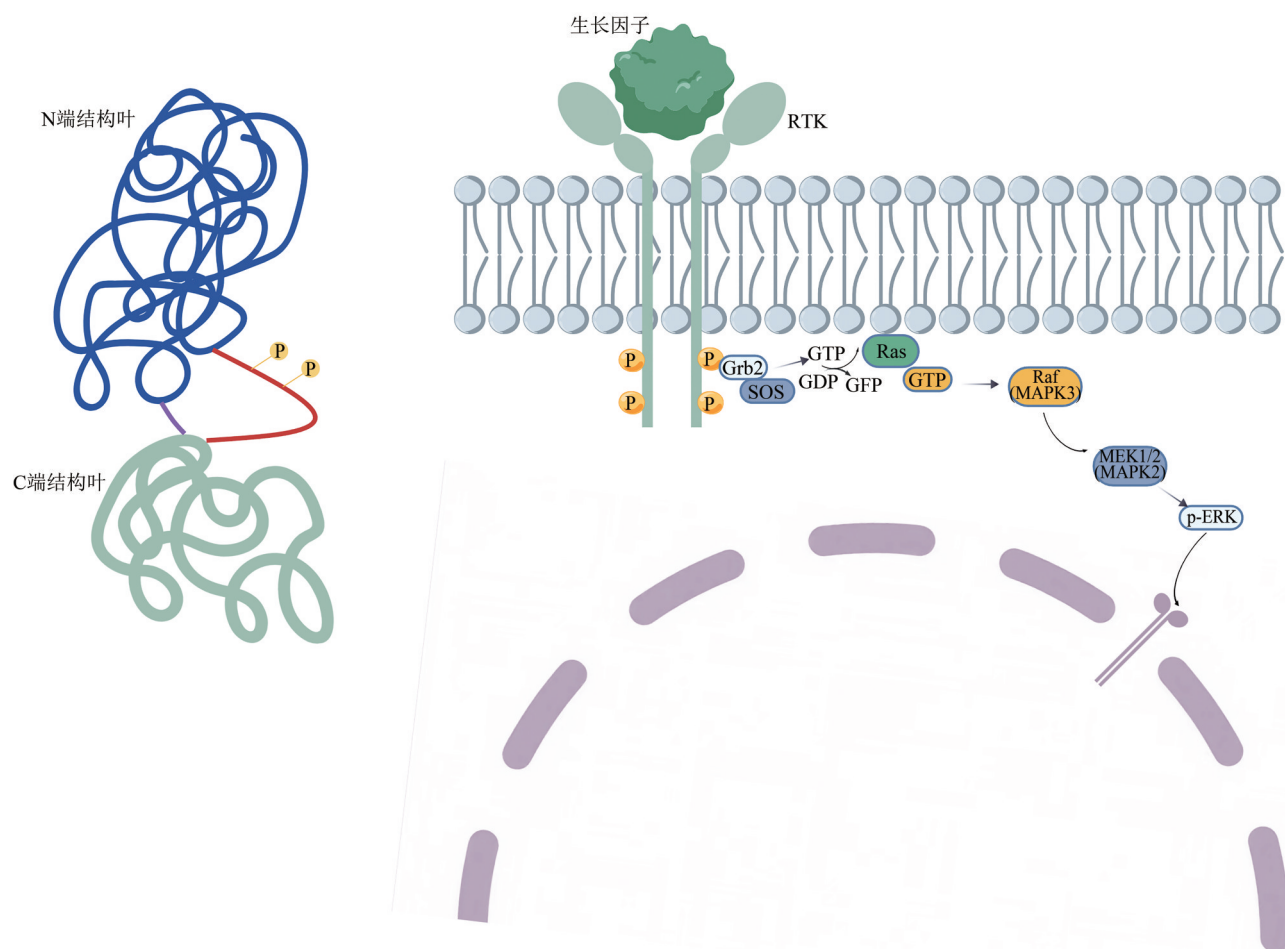


Fig. 1 ERK structure and signaling pathways

图1 ERK结构及信号通路

左侧为ERK1/2的N端、C端结构域及活化相关位点，右侧为生长因子经受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase, RTK）激活Ras-Raf-MEK-ERK级联通路并促进ERK磷酸化的过程。FGF：成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor）；Grb2：生长因子受体结合蛋白2（growth factor receptor-bound protein 2）；SOS：鸟嘌呤核苷酸交换因子（son of sevenless）；GTP：鸟嘌呤核苷三磷酸（guanosine triphosphate）；GDP：鸟嘌呤核苷二磷酸（guanosine diphosphate）；Ras：Ras蛋白（rat sarcoma）；Raf：Raf蛋白（rapidly accelerated fibrosarcoma）；MEK1/2：丝裂原活化蛋白激酶激酶1/2（mitogen-activated protein kinase kinase 1/2）；MAPK3：促分裂原活化的蛋白激酶3（mitogen-activated protein kinase 3）；MAPK2：促分裂原活化的蛋白激酶2（mitogen-activated protein kinase 2）；ERK：胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase）；p-ERK1/2：磷酸化胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular signal-regulated kinase）。

减少、线粒体功能障碍及抗氧化防御能力降低^[14, 35-36]。进一步研究发现，富亮氨酸重复激酶2（leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2）R1441G突变体（LRRK2 R1441G）突变可破坏线粒体损伤诱导的Ca²⁺依赖性钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II（calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII）/MEK/ERK激活过程。在正常细胞中，该信号轴可促进受损线粒体分裂及清除，而突变状态下该过程受损，并伴随线粒体结构异常、膜电位下降及受损线粒体清除不足^[37]。在“ERK活性窗口”框架下，ERK活性不足可被视为ERK信号偏

离适宜功能区间的一个方向。ERK并非只有在持续激活状态下才与PD病理过程相关。当其活性低于维持神经元稳态所需的水平时，同样可能削弱神经营养支持、突触可塑性、能量代谢及损伤修复能力，使多巴胺能神经元对氧化应激和持续性病理刺激更加敏感。

2.2 ERK持续过度激活：从信号失衡到神经毒性

ERK过度激活可能使其由生理性调节信号转变为病理性信号。在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP）、1-甲基-4-苯基吡啶离子（1-methyl-4-

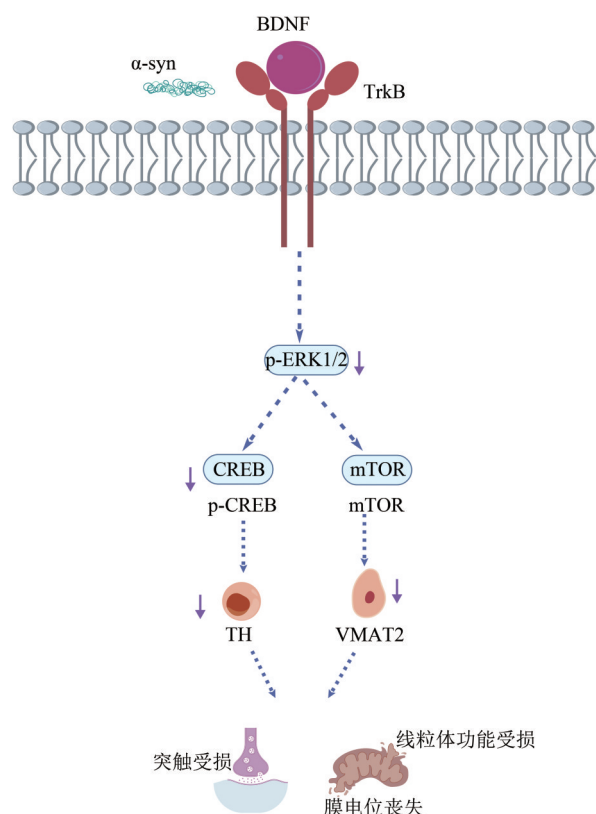


Fig. 2 ERK insufficiency-mediated neurodegenerative signaling pathway

图2 ERK活性不足介导的神经退行性病变信号通路

α -syn 相关病理可抑制 BDNF/TrkB 介导的 ERK1/2 信号, 导致 p-ERK1/2 及下游 CREB、mTOR 活性降低, 进而影响 TH 和 VMAT2 表达及功能, 最终造成突触损伤和线粒体功能障碍。 α -syn: α 突触核蛋白 (α -synuclein); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); TrkB: 原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B); CREB: cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin); TH: 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase); VMAT2: 囊泡单胺转运体 2 (vesicular monoamine transporter 2)。

phenylpyridinium, MPP^+) 和 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 等持续性应激条件下, ERK 异常活化可与核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 促分裂原活化的蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 及胱天蛋白酶 (cysteine-aspartic protease, caspase) 等通路交互, 进一步加剧神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍及细胞死亡过程 [11-12, 37-38]。因此, ERK 的病理作用可能与其激活强度和持续时间超出正常调控范围有关 (图3)。

神经炎症是 ERK 异常激活介导神经毒性的重要途径之一。在 MPTP 模型中, p-ERK 升高与小胶质细胞活化及促炎因子释放密切相关, 而抑制 ERK 信号可减轻炎症反应及多巴胺能神经元损伤 [11-12]。进一步研究发现, 小胶质细胞表面的补体受体 3 (complement receptor 3, CR3) 可通过 Src 非受体型酪氨酸激酶 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, Src) -ERK 信号轴激活 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2), 促进活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 从而加剧神经元损伤 [15-16]。除小胶质细胞外, ERK 异常激活也参与星形胶质细胞介导的炎症反应。MPP $^+$ 刺激可诱导星形胶质细胞中 ERK 及 NF- κB p65 磷酸化增强, 促进炎症因子释放; EI-16004 通过抑制 ERK-p65 信号, 减少星形胶质细胞活化, 并改善 MPTP 小鼠黑质-纹状体系统损伤 [38]。类似地, N-苄基-N-甲基十二烷-1-胺 (N-benzyl-N-methyl-dodecan-1-amine, BMDA) 可抑制 MPP $^+$ 诱导的星形胶质细胞 ERK-NF- κB 炎症轴, 降低 ROS 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 CC 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 表达, 并发挥神经保护作用 [39]。

除炎症调控外, ERK 持续异常激活还与氧化损伤及线粒体功能障碍密切相关。在 MPTP、MPP $^+$ 及其他神经毒素模型中, p-ERK 升高通常伴随 ROS 积累、线粒体膜电位下降以及能量代谢障碍 [12]。在全氟己烷磺酸 (perfluorohexane sulfonate, PFHxS) 暴露模型中, NMDA 受体介导的 ERK 持续激活进一步促进 ROS 生成, 并最终诱导神经元凋亡 [40]。此外, LRRK2 基因突变通过损害动力蛋白 1 样蛋白 (dynamin 1-like protein, DNML) -MAPK/ERK 信号通路和线粒体自噬, 导致线粒体形态与功能异常, 进而加剧 PD 病理 [36]。LRRK2 G2019S 突变则可通过异常增强 ERK 信号, 引起多基因表达紊乱, 提高多巴胺能神经元对氧化应激的易感性, 促进神经退行性改变 [41]。因此, ERK 异常激活可能通过促进氧化应激和破坏线粒体稳态形成恶性循环, 加速多巴胺能神经元退变。

持续性 ERK 激活还可增强细胞死亡相关信号。研究发现, 在 MPTP、MPP $^+$ 及 6-OHDA 模型中, p-ERK 水平升高伴随 Bax (Bcl-2-associated X protein) 表达增加以及胱天蛋白酶 3 (caspase-3) 活化, 而降低 ERK 活性则可降低 cleaved caspase-3

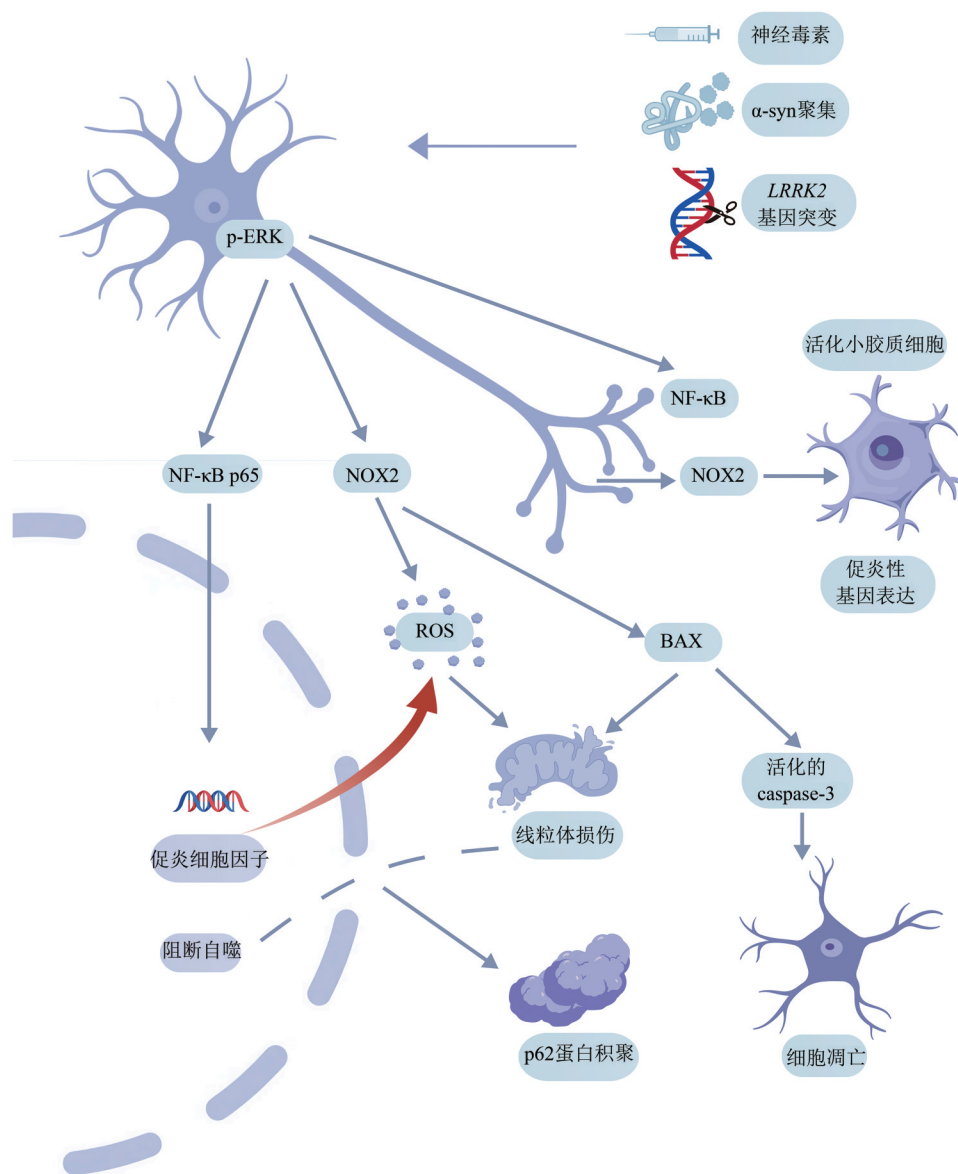


Fig. 3 ERK overactivation-induced neurotoxicity

图3 ERK过度激活介导的神经毒性

神经毒素、 α -syn聚集及LRRK2基因突变等病理刺激可诱导ERK过度激活,进一步通过NF- κ B、NOX2、ROS及BAX等途径促进神经炎症、氧化应激、线粒体损伤、自噬障碍和细胞死亡。 α -syn: α 突触核蛋白 (α -synuclein); LRRK2: 富亮氨酸重复激酶2 (leucine-rich repeat kinase 2); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor kappa B); NOX2: NADPH氧化酶2 (NADPH oxidase 2); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); BAX: B淋巴细胞瘤2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein); p-ERK: 磷酸化细胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase); SQSTM1/p62: 自噬受体蛋白 (sequestosome 1/p62)。

水平并缓解神经元损伤^[11-12, 40, 42]。这些结果提示,在持续病理刺激环境下,ERK可能由维持细胞存活的信号转变为促进凋亡的异常信号。

此外,ERK异常激活还参与自噬-溶酶体功能障碍及蛋白稳态失衡。在MPP⁺模型中,p-ERK升高伴随微管相关蛋白1轻链3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)降低和泛素结合蛋白p62 (sequestosome 1, SQSTM1/p62)积累,提示自噬通量受到抑制;ERK抑制剂

U0126可恢复自噬功能并减少异常蛋白质沉积^[43]。与此同时,ERK信号异常还可通过影响葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GCase) 的加工运输及脂质代谢促进 α -syn聚集。溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) -G蛋白偶联受体35 (G protein-coupled receptor 35, GPR35) -ERK信号轴可通过抑制高尔基体重组堆叠蛋白65 (Golgi reassembly-stacking protein 65, GRASP65)表达,影响GCase糖基化修饰及溶酶体运输过程,进一步

促进 α -syn异常聚集;阻断ERK信号则能够改善相关病理变化^[42]。

在神经环路调控方面,ERK过度激活还参与左旋多巴诱导异动症(levodopa-induced dyskinesia, LID)的形成。长期左旋多巴治疗可导致纹状体ERK/多巴胺和环磷酸腺苷(cAMP)调节的32 kDa磷蛋白(dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, 32 kDa, DARPP-32)信号异常增强,并伴随谷氨酸受体异常磷酸化、星形胶质细胞活化以及纹状体代偿性改变,从而促进运动异常发生^[42]。此外,LID过程中还存在5-羟色胺与多巴胺递质代谢失衡、多巴胺受体下游ERK/DARPP-32信号持续激活以及突触前多巴胺释放异常等改变^[44]。进一步研究发现,ERK过度激活可通过调节D1受体(dopamine D1 receptor, D1R)/环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)/mTOR通路,影响纹状体突触可塑性,包括长时程增强及去增强过程,并参与NMDA受体亚基重组以及谷氨酸-多巴胺交互异常,最终导致运动及非运动症状相关功能障碍^[45]。

综上,ERK持续过度激活可通过促进神经炎症、氧化损伤、线粒体障碍、细胞死亡、蛋白质稳态破坏以及纹状体神经环路异常等多层面机制,共同推动PD病理进展。这提示ERK信号的异常增强并非单纯的应激反应,而是连接多种病理过程的重要调控节点。

2.3 ERK活性偏离窗口的共同病理后果

综上,ERK信号在PD发生发展过程中呈现出明显的失衡特征,其异常改变可通过不同途径影响多巴胺能神经元功能。当ERK活性不足时,神经营养支持、突触可塑性维持及线粒体稳态调控能力下降,使神经元更易受到氧化应激、能量代谢障碍及持续性损伤的影响^[32-36];而在持续病理刺激条件下,ERK过度激活则可通过促进神经炎症、氧化损伤、线粒体功能障碍、细胞死亡、蛋白质稳态破坏及神经环路异常等多重机制,加速PD的病理进展^[11-12, 40, 42]。因此,ERK并非单纯的促损伤或保护性信号,其生物学效应取决于激活水平、持续时间以及所处的细胞和病理环境^[19]。维持ERK信号处于适宜的动态调控范围,可能是发挥神经保护作用并延缓PD进展的重要机制。由此,“ERK活性窗口”假说可将ERK活性不足与持续激活所导致的差异性结果纳入同一解释框架,并为进一步探讨

ERK的神经保护性调控及干预策略提供新的研究思路。

3 ERK信号调控在PD中的神经保护作用

3.1 ERK适度激活的神经保护作用

若将ERK活性视为动态变化的连续状态,神经保护可能并非依赖ERK信号的持续增强,而在于维持其处于适宜的活性范围。在这一范围内,适度的ERK激活可促进神经元存活、抗氧化防御及突触可塑性^[14, 35-36]。已有研究表明,神经营养因子、天然活性成分和运动干预等多种因素均可通过调节ERK信号,改善PD相关病理状态^[46-49](图4)。

神经营养因子是诱导ERK适度激活的典型上游信号,可通过ERK相关通路促进神经元存活、维持突触功能并增强神经可塑性^[13, 47]。在MPTP小鼠及MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞模型中,血小板源性生长因子BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)可激活Akt和ERK/CREB信号,提高TH表达,并减轻多巴胺能神经元损伤,ERK抑制剂PD98059可削弱其保护作用,提示ERK激活是PDGF-BB发挥神经保护效应的重要环节^[13]。此外,BDNF/TrkB信号同样依赖ERK参与纹状体神经环路调控。在纹状体D1受体阳性中型棘状神经元中,TrkB缺失可加重L-DOPA诱导的异常运动,并破坏突触可塑性调节^[47]。

多种天然活性成分可调节ERK信号活性,并可能通过ERK与抗氧化防御、神经营养支持及蛋白质稳态调控网络的相互作用改善PD相关病理改变^[35, 46, 50-55]。例如,青蒿素(artemisinin)在6-OHDA和MPTP模型中可激活c-Raf/MEK/ERK/CREB信号轴,降低氧化应激、线粒体损伤和细胞凋亡,而ERK抑制可削弱其保护作用^[56]。天麻素(gastrodin)则通过激活ERK-核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路,提高血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化分子表达,同时通过MEK/ERK/CREB信号增强囊泡单胺转运体2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)表达,改善多巴胺储存并降低氧化毒性^[18, 57]。

运动干预可通过调节ERK/MAPK信号发挥神

经保护作用,运动可能通过促进BDNF和GDNF表达,激活ERK信号通路,增强突触可塑性,促进黑质多巴胺能神经元存活及神经修复^[49]。

除神经营养因子、天然活性成分和运动外,其他干预措施也可伴随ERK信号变化,并可能参与内质网稳态维持、氧化应激缓解及神经可塑性调控^[48, 58-59]。例如,爱帕琳肽(Apelin-13)可通过增强ERK1/2活性,降低葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)和caspase-12表达,减轻MPP⁺诱导的内质网应激和细胞

凋亡^[60]。

综上,神经营养因子、天然活性成分和运动等干预通过适度调节ERK活性发挥神经保护作用,即维持ERK处于适宜活性范围可能是促进神经元稳态和功能恢复的关键。

3.2 抑制ERK过度激活的神经保护作用

与生理状态下ERK适度激活发挥神经保护作用不同,PD病理环境中ERK持续异常激活可促进神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍及细胞死亡。因此,抑制过度激活的ERK信号,使其恢复至正常调控范围,是缓解多巴胺能神经元损伤的重要策略(图4)。

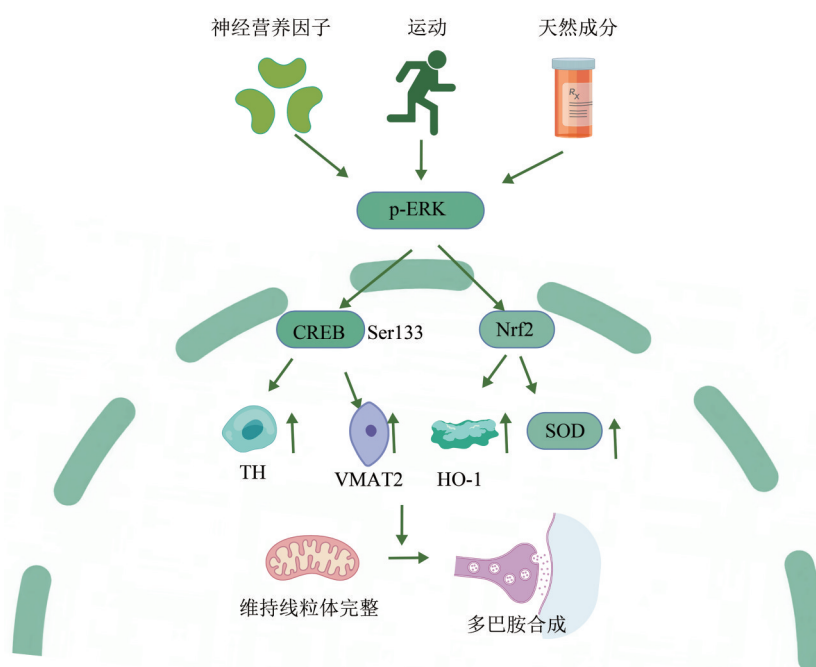


Fig. 4 Moderate ERK activation

图4 ERK适度激活

神经营养因子、运动及天然成分可促进p-ERK激活,进一步调控CREB和Nrf2信号 TH、VMAT2、HO-1及SOD等表达,从而改善线粒体稳态、增强抗氧化能力并促进多巴胺合成。CREB: cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein); Nrf2: 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2); TH: 酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase); VMAT2: 囊泡单胺转运体2(vesicular monoamine transporter 2); HO-1: 血红素加氧酶1(heme oxygenase-1); SOD: 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)。

直接靶向MEK/ERK通路是验证ERK病理作用的重要手段。多种MEK/ERK抑制剂,包括U0126、PD98059和PD0325901,在PD相关模型中均表现出一定的神经保护作用,可减轻神经元损伤及异常蛋白积累^[11, 40-41, 43, 61],其中trametinib甚至可显著减轻MPTP诱导的神经元丢失^[62]。

除直接抑制剂外,多种药物可能通过调节

ERK及相关应激通路发挥保护作用^[63-64]。例如,盐酸托吡酮通过降低ERK1/2、p38 MAPK和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性,减轻氧化应激、神经元丢失及运动障碍^[65]。食欲素B可抑制MPP⁺诱导的ERK磷酸化,提高细胞存活率,并改善MPTP小鼠的多巴胺能神经元损伤和运动功能^[66]。

天然活性成分同样可能通过抑制病理性 ERK 激活发挥神经保护作用^[67]。已有研究显示, 虫草素、岩藻黄质、五味子挥发油、熄风健脑丸和红景天苷等天然成分可降低 ERK 及其他 MAPK 通路的异常磷酸化水平, 并通过调节炎症反应、氧化应激、自噬障碍和细胞凋亡等过程改善多巴胺能神经元功能^[11-12, 68-72]。

近年来, 运动干预在调节 ERK 异常信号方面展现出积极作用。在 PD 模型中, 多巴胺耗竭和谷氨酸能输入增强可导致纹状体 D2 型中型棘状神经元 (纹状体 D2 型中型棘状神经元 (D2-type medium spiny neurons, D2-MSNs)) ERK 异常激活, 而中等强度有氧运动可降低总 ERK 及 p-ERK 水平, 减弱 D2-MSNs 病理性兴奋性, 改善基底神经节功能障碍^[73-75]。在 LID 模型中, 运动同样能够抑制纹状体 ERK 过度激活, 但未表现出明显的 D1-MSNs 选择性, 提示其调节作用可能具有细胞类型和病理状态依赖性^[76]。此外, 运动还能促进神经移植存活与功能整合, 并通过抑制炎症相关 MAPK 信号异常激活, 减轻神经损伤^[77-78]。

新型递送体系和细胞外囊泡也可通过调节 ERK 信号发挥神经保护作用。载白藜芦醇和头抱曲松的靶向纳米颗粒可抑制 ERK1/2 及相关应激信号, 改善多巴胺能神经元功能和蛋白稳态^[79]。此外, 脐带血来源的外泌体可抑制 ERK1/2 和 p38 MAPK 过度磷酸化, 减轻 MPTP 诱导的氧化应激及多巴胺能神经元损伤, 其作用可能与热休克蛋白家族 B (小) 成员 1 (heat shock protein family B (small) member 1, HspB1) 和含 EF 手型结构域的蛋白磷酸酶 2 (protein phosphatase, EF-hand calcium-binding domain 2, Ppef2) 调控有关^[80]。

值得注意的是, 抑制 ERK 过度激活不仅可改

善神经元存活, 还可缓解 LID 和疼痛敏化等异常行为^[44-45, 81]。

总体而言, ERK 抑制策略的保护作用并非意味着完全阻断 ERK 信号, 而是通过限制持续性、高水平 ERK 激活, 减少其介导的炎症、氧化损伤和细胞死亡效应, 使 ERK 重新恢复至有利于神经稳态维持的范围。

3.3 适度激活与过度激活的关键区别

ERK 适度激活与过度激活的差异, 主要体现在激活动力学、上游刺激、信号协同和细胞结局等方面。PDGF-BB 等神经营养因子诱导的 ERK 激活通常在 30 min~2 h 内达到峰值, 随后逐渐恢复至基线; 相比之下, 毒性刺激引起的 ERK 激活可持续 24 h 甚至更长^[13, 40]。在信号背景方面, ERK 适度激活通常与 PI3K/Akt、CREB 和 Nrf2 等存活及适应性通路协同, 而不伴随 JNK 和 p38 的明显增强。毒性 ERK 激活则常与 JNK、p38、NF- κ B 及 caspase-3 等应激和死亡通路共同增强^[11-12] (表 1)。因此, 相同的 ERK 磷酸化变化可能因上游刺激和信号环境不同而产生相反的细胞结局。总体而言, 在神经营养因子、运动和适度药理刺激条件下, ERK 通常呈短暂、适度激活, 并通过 Nrf2、CREB、BDNF、VMAT2 及自噬相关通路增强神经元存活、抗氧化能力和突触可塑性^[13, 49]。相反, 在氧化应激、兴奋毒性和持续炎症刺激下, ERK 长期高水平激活更容易与多条应激通路共同作用, 促进炎症、凋亡和异常蛋白质积累^[11-12, 40, 42]。由此可见, ERK 激活本身并不能直接等同于神经保护或神经毒性, 其最终作用取决于激活是否处于适宜的强度和时间范围, 以及其发生于何种细胞和信号背景^[19]。这一认识也为后文提出的“ERK 活性窗口”提供了直接依据。

Table 1 Comparison of key features and downstream effects between protective ERK activation and toxic ERK activation

表1 ERK适度激活与过度激活的关键特征及下游效应比较

特征	适度激活	过度激活
持续时间	短暂 (30 min~2 h, 随后逐渐恢复至基线) ^[13, 40]	持续 (24 h, 甚至更长) ^[13, 40]
强度	适度 ^[13, 46-49]	高强度 ^[11-12, 40, 42]
上游刺激	神经营养因子、运动等 ^[13, 49]	氧化应激、兴奋毒性、炎症因子 ^[11-12, 15-16]
信号协同	PI3K/Akt等存活通路 ^[13]	JNK/p38等应激通路 ^[11-12, 37]
下游效应	Nrf2、CREB、BDNF ^[13, 18, 56-58]	NF- κ B、促炎因子、caspase-3 ^[11-12, 15-16]
生物学结局	神经保护、突触可塑性增强 ^[13, 56-58]	凋亡、炎症、蛋白质聚集 ^[11-12, 40, 42-43]

PI3K/Akt: 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B); JNK/p38: c-Jun氨基末端激酶/p38丝裂原活化蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase/p38 mitogen-activated protein kinase); Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); CREB: cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor kappa B); caspase-3: 胱天蛋白酶3 (cysteiny aspartate-specific proteinase-3)。

4 调和矛盾：ERK功能的上下文依赖性

如何解释上述看似矛盾的两类证据？现有研究普遍认为，ERK在帕金森病中的作用并非固定方向，而是高度依赖其激活模式及所处的生物学情境。换言之，ERK的功能输出由多维因素共同决定，包括激活动力学、细胞类型、病理模型以及信号网络背景等。

4.1 激活强度与持续时间

ERK信号的强度与持续时间可能是决定其功能走向的核心变量。一般而言，短暂、适度的ERK激活（如神经营养因子刺激、适度运动或轻度应激）多与神经元存活及突触可塑性增强相关^[46-49]，而持续、高强度激活（如慢性氧化应激、兴奋毒性或高浓度MPP⁺暴露）则更倾向于诱导炎症放大及细胞死亡^[30, 82]。例如，在PC12细胞中，神经生长因子（nerve growth factor, NGF）诱导的持续性ERK激活可促进神经分化，而短暂ERK激活则主要与细胞增殖相关，提示ERK激活持续时间可能影响下游转录程序及细胞功能状态^[83-84]。进一步研究发现，在相同刺激条件下，通过改变ERK信号持续时间，可调控CREB等转录因子的活化水平，并进一步影响神经元结构和功能变化^[59]。此外，ERK信号动力学不仅受上游受体激活动力学调节，其持续时间和脉冲频率还可作为信息编码方式影响下游转录网络及细胞功能状态^[85]。

4.2 细胞类型特异性

ERK信号在不同细胞类型中的功能存在显著差异，这也是其作用异质性的重要来源。在多巴胺能神经元中，适度ERK激活主要维持细胞存活及突触功能，而过度或失控激活则可能触发凋亡信号^[47, 80]。相较之下，在小胶质细胞中，ERK激活常与促炎相关反应状态的增强有关，可促进TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子释放，进而放大神经炎症反应并加重神经损伤^[15-16]。在星形胶质细胞中，ERK参与其反应性状态调控过程。研究发现，IL-33可通过前脑啡肽原（preproenkephalin, PENK）-ERK/MAPK信号通路促进星形胶质细胞向保护或修复相关反应状态转变，提示ERK在星形胶质细胞中的作用同样具有明显的情境依赖性和状态依赖性^[86]。除神经元和胶质细胞外，脑血管周细胞中的ERK激活也可能具有保护意义。研究发现，脑周细胞能够摄取并降解单体及寡聚体 α -syn，ERK信号可能通过促进自噬-溶酶体系统和泛素-蛋白酶

体系统参与 α -syn降解^[87]。

此外，在纹状体不同神经元亚群中，ERK亦表现出功能分化。例如，D1-MSNs中，ERK激活与L-DOPA诱导的异常突触可塑性相关^[45]，在BDNF/TrkB信号背景下，ERK激活又可抑制异动症形成，进一步说明其功能依赖于上游调控环境^[47]。

4.3 应激性质与模型差异

实验模型之间的差异，是导致ERK研究结论不一致的重要原因之一。在急性神经毒素模型（如MPTP、6-OHDA及鱼藤酮）中，ERK通常表现为快速且持续的过度激活，此时抑制ERK往往具有神经保护作用^[88-89]。体外细胞模型通常放大应激反应，使ERK变化更为剧烈，而原代神经元及体内模型更接近生理调控状态^[8]（表2）。检测时间点同样关键：ERK磷酸化往往在损伤早期短暂升高（代偿性反应），而在疾病进展期可能下降或失活^[90]。进一步的动力学研究也表明，ERK通路本身具有复杂的时间依赖性特征，其不仅可表现为单峰激活，还可呈现双稳态或振荡式动态调控，这为其在不同实验体系中呈现相反结果提供了理论基础^[91]。因此，对ERK功能的评价需要结合模型特点、疾病阶段及时间动态进行综合分析，而不能仅依据单一时间点的信号变化进行判断。

4.4 信号通路交叉调控

ERK的生物学效应高度依赖其与其他信号通路的交互状态。当ERK与PI3K/Akt通路协同激活时，通常促进细胞存活与代谢稳定；而当其与JNK或p38等应激相关MAPK通路共同激活时，则更倾向于驱动炎症反应及细胞死亡^[11, 16]。例如，在6-OHDA模型中，JNK/p38的激活常伴随ERK抑制^[16]，而在MPTP模型中，ERK与JNK可同步激活并共同参与神经毒性过程^[11]。此外，在L-DOPA诱导的异动症模型中，ERK与mTOR信号协同调控突触可塑性重塑，从而促进异常运动行为形成^[45]。不同MAPK分支之间的相对平衡也可能决定细胞结局。研究发现，MPP⁺处理可降低ERK磷酸化水平，并促进p38和JNK磷酸化，而没药来源倍半萜化合物1 β ,6 α -dihydroxyeudesm-4(15)-ene (DE)预处理能够恢复ERK活性并抑制p38/JNK过度激活，同时减轻ROS和一氧化氮（nitric oxide, NO）生成、线粒体膜电位下降及caspase-3激活，进一步研究发现，ERK抑制剂PD98059可削弱DE的保护作用，而p38/JNK抑制剂可模拟DE的保护

效应, 提示 DE 可能通过调节 ERK 促存活信号与 p38/JNK 应激信号之间的平衡, 而非单纯调控某一 MAPK 通路发挥神经保护作用^[92]。这些结果共同表明, ERK 的功能输出取决于其所嵌入的信号网络结构, 而非孤立状态, 其具体作用机制仍需结合特异性干预实验进一步验证。

Table 2 Dynamical features of ERK signaling and its biological consequences across distinct Parkinson's disease models
表2 不同帕金森病模型中ERK信号动态特征及其生物学效应

研究模型	刺激或干预方式	ERK激活特征	主要细胞类型	主要下游通路	生物学结局	参考文献
MPTP诱导小鼠模型	MPTP 刺激; Cordycepin、Gastrodin、EI-16004等干预; 有氧运动调节ERK	病理状态下ERK过度激活; 干预后可降低异常ERK活性	多巴胺能神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞、纹状体D2-MSNs	ERK/MAPK 与 PI3K/Akt/mTOR、NF-κB、Nrf2及炎症信号交叉调控	ERK过度激活与神经炎症、氧化应激及多巴胺能神经元损伤相关	[11, 18, 33, 36, 64, 68, 71, 86]
6-OHDA诱导模型	6-OHDA 刺激; 应用 Artemisinin、GluN2 D-NMDA受体抑制等增强保护性ERK信号; 有氧运动调节ERK	ERK可表现为持续性过度激活, 也可在特定保护性干预下恢复/增强	多巴胺能神经元、纹状体MSNs	ERK1/2-NRF2/HO-1、ERK/JNK、ERK/MAPK	持续ERK激活与线粒体损伤及神经毒性相关	[12, 16, 54, 58, 73, 87, 92]
MPP ⁺ 诱导细胞模型	MPP ⁺ 刺激; Apelin-13、DE等干预	可出现ERK活性下降或异常激活; 保护性干预可恢复ERK活性并抑制应激MAPK	SH-SY5Y细胞、星形胶质细胞	ERK-NF-κB; ERK与p38/JNK交叉调控	ERK不足与内质网应激及凋亡相关; 星形胶质细胞中ERK过度激活则促进炎症	[36, 39, 57, 90]
α-syn相关模型	α-syn预制纤维/α-syn异常聚集; 调节BDNF/TrkB-ERK信号及α-syn降解	ERK活性不足或保护性ERK信号受抑; 异常α-syn可抑制BDNF/ERK信号	mPFC神经元、脑周细胞	BDNF/TrkB-ERK-CREB/mTOR; Akt/ERK/p38-自噬-溶酶体及泛素-蛋白酶体系统	ERK信号下降与神经营养支持不足、运动/认知功能障碍相关	[31, 37, 85]
遗传性模型	DJ-1 缺失; LRRK2 (DJ-1、R1441G、LRRK2 G2019S突变	ERK活性不足与异常激活均可出现: DJ-1缺失及LRRK2 R1441G可削弱保护性ERK反应, 而LRRK2 G2019S可增强ERK信号	多巴胺能神经元	ERK/CREB、Ca ²⁺ -CaMKII/MEK/ERK、DNM1L-MAPK/ERK及ERK依赖性转录调控	ERK不足可削弱氧化应激防御、线粒体质量控制及线粒体自噬	[32, 34-35, 40]
L-DOPA诱导模型	L-DOPA 长期治疗; 有氧运动; 调节ERK/MAPK及BDNF/TrkB信号	纹状体ERK异常激活; 运动可抑制病理性ERK/MAPK活化; 不同细胞亚群效应存在差异	纹状体D1-MSNs及其他MSNs	ERK-mTOR、BDNF/TrkB-ERK及突触可塑性相关信号	ERK异常激活与异常突触可塑性及异动症形成相关	[42-43, 45, 74]

MPTP: 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine); 6-OHDA: 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine); MPP⁺: 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion); α-syn: α突触核蛋白 (α-synuclein); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); TrkB: 原肌球蛋白受体激酶B (tropomyosin receptor kinase B); ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); MAPK: 促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); Akt: 蛋白激酶B (protein kinase B); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor kappa B); Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); HO-1: 血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1); JNK: c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); p38: p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); MSNs: 中型棘状神经元 (medium spiny neurons); D1-MSNs: D1型中型棘状神经元 (D1-type medium spiny neurons); D2-MSNs: D2型中型棘状神经元 (D2-type medium spiny neurons); mPFC: 内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex); CREB: cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein); DNM1L: 动力蛋白1样蛋白 (dynamin 1-like protein); LRRK2: 富亮氨酸重复激酶2 (leucine-rich repeat kinase 2); DJ-1: 帕金森病蛋白7 (Parkinson disease protein 7); L-DOPA: 左旋多巴 (levodopa); NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate)。

4.5 疾病进程中的差异

ERK在PD不同疾病阶段中的作用可能具有时间依赖性。在疾病早期,内源性代偿机制可能通过适度增强ERK活性,提高多巴胺能神经元的抗损伤能力。例如,在MitoPark转基因小鼠模型中,蛋白激酶2(protein kinase 2, PK2)在疾病早期阶段上调,并通过激活ERK/Akt信号通路促进多巴胺能神经元存活^[93]。然而,随着损伤过程推进,ERK由早期短暂激活转变为长达20 h以上的异常持续活化,此时其作用转为促损伤信号^[94]。因此,ERK相关干预策略可能需要考虑疾病阶段差异,早期调节ERK保护性信号或许具有更大的治疗潜力。

4.6 “ERK活性窗口”假说

综合前述关于激活强度、持续时间、细胞类型、信号交叉调控及疾病阶段的证据,可以进一步将“ERK活性窗口”概括为一个动态而非固定的功能区间,即ERK信号的功能输出并非简单取决于其激活与否,而是受到激活强度、持续时间、亚细胞定位、细胞类型及疾病微环境等多因素共同调控。在PD发生发展过程中,ERK可能呈现不同功能状态,并产生相应的生物学效应。在低活性状态下,ERK信号不足可能导致神经营养支持减弱,降低神经元稳态维持及抗应激能力^[18, 36-37, 72];而在适度活化状态下,短暂且可控的ERK激活可增强BDNF等神经营养信号,促进神经元存活和突触可塑性^[47, 77]。相反,在PD相关病理刺激下,持续性ERK激活可能进入过度活化状态,诱导炎症反应、氧化应激、内质网应激及细胞损伤^[11-12, 40, 42]。因此,ERK在PD中的作用具有明显的情境依赖性,其生物学效应取决于是否处于合理的功能范围内。

5 靶向ERK通路的治疗策略、现存问题与发展前景

5.1 基于ERK活性窗口的调控策略

基于“ERK活性窗口”理论,针对PD中ERK信号异常的治疗策略不应局限于单纯抑制或激活ERK,而应根据疾病状态、细胞类型及信号环境进行动态调节,使ERK活性维持在促进神经元存活和功能稳定的适宜范围内。在神经毒性刺激或异常应激条件下,ERK持续过度激活可能参与氧化应激、炎症反应及细胞死亡过程,因此抑制异常增强的ERK信号可能具有神经保护作用^[11-12, 68, 72];然

而,在疾病进展过程中,长期病理刺激可能导致ERK介导的神经营养支持和可塑性调节能力下降,此时适度增强ERK保护性信号可能有助于促进神经修复和功能恢复^[43, 95]。

与直接作用于单一信号节点的药理学策略相比,运动干预具有调节网络稳态的优势,可通过多途径影响ERK信号输出。运动并非简单地促进或抑制ERK活性,而是根据PD病理状态对ERK异常信号进行适应性重塑:一方面,通过降低病理性ERK过度激活,减少异常信号传导相关的神经损伤;另一方面,通过增强神经营养因子相关信号,恢复ERK介导的神经保护作用,从而促进神经元存活、突触可塑性及神经功能重组^[49, 73-78]。因此,运动可能通过维持ERK信号处于功能适宜范围,实现对PD相关病理过程的动态调节,为基于ERK活性窗口的精准干预提供新的策略。

5.2 现有研究的局限与关键科学问题

尽管ERK信号在多种PD模型中已显示出重要的病理调控作用,但现有研究仍存在多层面的局限,包括疾病模型与人类PD病理过程的差异、ERK动态调控规律尚未明确、细胞与空间异质性解析不足以及临床转化面临的多重障碍^[15, 40, 96-97](表3)。

首先,现有研究主要基于MPTP、6-OHDA及鱼藤酮等神经毒素模型,这些模型能够模拟氧化应激、线粒体损伤及多巴胺能神经元缺失等病理特征,但对于 α -syn聚集、年龄相关神经退行性改变以及长期疾病进展过程中的信号网络重塑仍存在不足^[40, 42]。因此,ERK异常激活或功能减弱在不同疾病阶段中的真实作用仍存在一定不确定性。

其次,ERK信号动态调控规律尚未被充分解析。目前多数研究依赖单一时间点检测总ERK及p-ERK水平,难以区分其变化代表早期应激适应、持续性病理激活还是晚期功能衰减^[12]。由于ERK功能受到激活强度、持续时间、亚细胞定位及下游靶分子等多因素影响,单一p-ERK水平难以全面反映其真实生物学效应^[96]。

此外,ERK信号具有明显的细胞类型和空间异质性。ERK在多巴胺能神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞及纹状体不同神经元亚群中的作用存在差异,而传统组织水平检测难以解析不同细胞来源的ERK变化^[15, 47, 86]。同时,ERK1/2亚型差异、核质转运及特异性底物选择等因素也可能影响其功能输出^[96]。

Table 3 A landscape review of ERK-directed interventions in Parkinson's disease at multiple evidence tiers

表3 不同证据层级下靶向ERK信号的PD干预研究概况

证据层级	ERK调控模式	代表性干预	主要模型/对象	主要结果	目前证据及不足	参考文献
细胞	适度激活	PDGF-BB、青蒿素、Apelin-13、QNZ46等	SH-SY5Y、PC12、皮层神经元等	通过 ERK/CREB、ERK/Nrf2 等通路增强神经元存活、抗氧化及内质网稳态	支持保护性ERK激活, 但主要为体外证据, 难以反映复杂脑内环境	[54, 57-58]
细胞	抑制过度激活	U0126、PD98059等 MEK/ERK抑制剂及部分天然活性成分	MPP ⁺ 、6-OH-DA、鱼藤酮等模型	减轻炎症、氧化应激、凋亡及自噬障碍	支持抑制病理性ERK, 但存在非特异性及模型依赖问题	[36, 38, 87]
动物	适度激活	PDGF-BB、青蒿素、天麻素等	MPTP、6-OHDA 等小鼠模型	改善 TH 表达、多巴胺稳态、氧化应激及运动障碍	具有一定体内验证, 但尚未明确最佳激活强度和干预时间窗	[54, 58, 64]
动物	抑制过度激活	U0126、PD98059、PD0325901、trametinib等	MPTP、6-OHDA 鱼藤酮等模型	减少神经炎症、氧化损伤、神经元死亡及异常蛋白积累	目前动物研究已显示ERK调控策略具有潜在神经保护作用, 但其临床转化仍面临ERK活性精准控制、作用细胞类型差异及长期安全性评价等问题	[11, 18, 33, 86-87]
动物	双向/动态调节	运动干预	PD及LID动物模型	根据病理状态抑制异常 ERK 激活, 同时增强 BDNF/GDNF 相关保护性 ERK信号	与“ERK活性窗口”最为吻合, 但运动剂量和疾病阶段仍需系统研究	[71-74]

PDGF-BB: 血小板源性生长因子BB (platelet-derived growth factor-BB); SH-SY5Y: 人神经母细胞瘤细胞 (human neuroblastoma cell line); PC12: 大鼠嗜铬细胞瘤细胞 (rat pheochromocytoma cell line); CREB: cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein); Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); 6-OHDA: 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine); MPP⁺: 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion); TH: 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase); LID: 左旋多巴诱导的异动症 (levodopa-induced dyskinesia); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); GDNF: 胶质细胞系来源的神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor)。

最后, ERK 靶向治疗仍存在药物转化和临床评价限制。目前多数 MEK/ERK 抑制剂主要用于肿瘤治疗, 其在中枢疾病中的应用受到血脑屏障通透性、脑内暴露水平及长期安全性的限制^[97-99]。由于 ERK 同时参与神经元存活、突触可塑性及神经功能稳态, 长期非选择性调控可能影响正常神经功能^[19]。此外, 目前尚缺乏能够动态反映患者脑内 ERK 活性状态的可靠生物标志物, 使 ERK 异常类型及最佳干预时机难以准确判断^[100], 限制了其向临床应用的进一步转化。

5.3 未来研究方向

未来 ERK 相关研究需要围绕动态解析、精准调控以及临床转化验证3个方面进一步推进。

首先, 应加强对 ERK 动态变化规律的系统研究。未来需要结合多时间点、多区域以及多维度检测方法, 明确 ERK 信号在 PD 不同疾病阶段中的变化轨迹, 进一步解析 ERK 异常激活、适应性调节及功能衰减之间的转换关系, 从而为确定最佳干预窗口提供理论依据。

其次, 应利用单细胞测序、空间转录组、细胞特异性调控及亚细胞定位技术, 解析不同细胞类型及 ERK 亚型的功能差异, 提高 ERK 调控策略的精准性, 避免影响正常神经功能。

在运动干预方面, 未来研究需要进一步明确运动强度、持续时间及干预阶段对 ERK 信号动态变化的影响, 建立运动调控 ERK 活性窗口的作用模式。同时, 可结合神经营养因子调节、药物干预以及内质网应激调控等策略, 探索多靶点协同调节 ERK 信号稳态的可能性。

值得注意的是, 尽管 ERK 信号调控在细胞和动物模型中已显示出潜在神经保护作用, 但目前尚无针对 ERK 通路的 PD 临床干预研究, 也缺乏直接证据证明 ERK 活性调节能够改变人类 PD 疾病进程。通过结合患者来源样本、多组学分析、神经影像及液体生物标志物研究, 建立 ERK 信号变化与疾病进展、治疗反应之间的联系, 进一步评估 ERK 调控策略的安全性和有效性, 加强 ERK 相关研究的临床转化验证。

总体而言, ERK 可能并非传统意义上的单向激活或抑制治疗靶点, 而更可能是一个需要维持动态平衡的调控节点。未来通过明确 ERK 异常状态、作用细胞类型及干预时间窗, 有望为 PD 疾病修饰治疗提供新的理论基础和潜在策略。

6 结 论

ERK 信号在 PD 中的作用具有明显的情境依赖性, 其功能取决于激活强度、持续时间及细胞环境等多因素调控。本文提出“ERK 活性窗口”假说, 认为维持 ERK 处于适宜功能范围可能是发挥神经保护作用的关键, 为理解 ERK 双向调节机制及探索 PD 精准干预策略提供了新的依据。需要指出的是, 目前“ERK 活性窗口”仍属于基于现有实验研究提出的理论假说, 尚缺乏直接的临床证据证明调节 ERK 能够改变 PD 疾病进程, 其临床转化价值仍有待进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. *J Neurol*, 2010, **257**(Suppl 2): S249-S252
- [2] Johnson B. Parkinson's disease drug hunters think outside the α -synuclein box. *Nat Biotechnol*, 2022, **40**(12): 1705-1707
- [3] Jankovic J, Tan E K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, **91**(8): 795-808
- [4] da Costa C A, El Manaa W, Duplan E, *et al.* The endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response and their contributions to Parkinson's disease pathophysiology. *Cells*, 2020, **9**(11): 2495
- [5] Riederer P, Berg D, Casadei N, *et al.* α -Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander. *J Neural Transm*, 2019, **126**(7): 815-840
- [6] Moon H E, Paek S H. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol*, 2015, **24**(2): 103-116
- [7] Mamais A, Kaganovich A, Harvey K. Convergence of signalling pathways in innate immune responses and genetic forms of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2022, **169**: 105721
- [8] Albert-Gascó H, Ros-Bernal F, Castillo-Gómez E, *et al.* MAP/ERK signaling in developing cognitive and emotional function and its effect on pathological and neurodegenerative processes. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(12): 4471
- [9] Wang G, Pan J, Chen S D. Kinases and kinase signaling pathways: potential therapeutic targets in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2012, **98**(2): 207-221
- [10] Bohush A, Niewiadomska G, Filipek A. Role of mitogen activated protein kinase signaling in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(10): 2973
- [11] Wang L, Tian S, Ruan S, *et al.* Neuroprotective effects of cordycepin on MPTP-induced Parkinson's disease mice *via* suppressing PI3K/AKT/mTOR and MAPK-mediated neuroinflammation. *Free Radic Biol Med*, 2024, **216**: 60-77
- [12] Liu J, Lu Y, Tang M, *et al.* Fucoxanthin prevents long-term administration l-DOPA-induced neurotoxicity through the ERK/JNK-c-Jun system in 6-OHDA-lesioned mice and PC12 cells. *Mar Drugs*, 2022, **20**(4): 245
- [13] Chen H, Teng Y, Chen X, *et al.* Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB protects dopaminergic neurons *via* activation of Akt/ERK/CREB pathways to upregulate tyrosine hydroxylase. *CNS Neurosci Ther*, 2021, **27**(11): 1300-1312
- [14] Singh S S, Rai S N, Birla H, *et al.* Neuroprotective effect of chlorogenic acid on mitochondrial dysfunction-mediated apoptotic death of DA neurons in a Parkinsonian mouse model. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 6571484
- [15] Zhang C, Hou L, Yang J, *et al.* 2, 5-Hexanedione induces dopaminergic neurodegeneration through integrin $\alpha_M\beta_2$ /NADPH oxidase axis-mediated microglial activation. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(2): 60
- [16] Hou L, Wang K, Zhang C, *et al.* Complement receptor 3 mediates NADPH oxidase activation and dopaminergic neurodegeneration through a Src-Erk-dependent pathway. *Redox Biol*, 2018, **14**: 250-260
- [17] Zheng W, Chong C M, Wang H, *et al.* Artemisinin conferred ERK mediated neuroprotection to PC12 cells and cortical neurons exposed to sodium nitroprusside-induced oxidative insult. *Free Radic Biol Med*, 2016, **97**: 158-167
- [18] Wang X L, Xing G H, Hong B, *et al.* Gastrodin prevents motor deficits and oxidative stress in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: involvement of ERK1/2-Nrf2 signaling pathway. *Life Sci*, 2014, **114**(2): 77-85
- [19] Keshri P K, Singh S P. Unraveling the AKT/ERK cascade and its role in Parkinson disease. *Arch Toxicol*, 2024, **98**(10): 3169-3190
- [20] Ram A, Murphy D, DeCuzzi N, *et al.* A guide to ERK dynamics, part 2: downstream decoding. *Biochem J*, 2023, **480**(23): 1909-1928
- [21] Ram A, Murphy D, DeCuzzi N, *et al.* A guide to ERK dynamics, part 1: mechanisms and models. *Biochem J*, 2023, **480**(23): 1887-1907
- [22] Wainstein E, Seger R. The dynamic subcellular localization of ERK: mechanisms of translocation and role in various organelles. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, **39**: 15-20
- [23] Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(10): 607-632
- [24] Taylor S S, Kornev A P. Protein kinases: evolution of dynamic regulatory proteins. *Trends Biochem Sci*, 2011, **36**(2): 65-77
- [25] Crozet F, Levayer R. Emerging roles and mechanisms of ERK pathway mechanosensing. *Cell Mol Life Sci*, 2023, **80**(12): 355
- [26] Ullah R, Yin Q, Snell A H, *et al.* RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment. *Semin Cancer Biol*, 2022, **85**: 123-154
- [27] Sutton G, Chandler L J. Activity-dependent NMDA receptor-

- mediated activation of protein kinase B/Akt in cortical neuronal cultures. *J Neurochem*, 2002, **82**(5): 1097-1105
- [28] Perkinton M S, Ip J K, Wood G L, *et al*. Phosphatidylinositol 3-kinase is a central mediator of NMDA receptor signalling to MAP kinase (Erk1/2), Akt/PKB and CREB in striatal neurones. *J Neurochem*, 2002, **80**(2): 239-254
- [29] Casar B, Pinto A, Crespo P. Essential role of ERK dimers in the activation of cytoplasmic but not nuclear substrates by ERK-scaffold complexes. *Mol Cell*, 2008, **31**(5): 708-721
- [30] Cagnol S, Chambard J C. ERK and cell death: mechanisms of ERK-induced cell death-apoptosis, autophagy and senescence. *FEBS J*, 2010, **277**(1): 2-21
- [31] Harper S J, Wilkie N. MAPKs: new targets for neurodegeneration. *Expert Opin Ther Targets*, 2003, **7**(2): 187-200
- [32] Numakawa T, Kajihara R. Roles of MAPKs, including those activated by BDNF/TrkB, and their contribution in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2026, **27**(2): 984
- [33] Ma Z, Xu Y, Lian P, *et al*. Alpha-synuclein fibrils inhibit activation of the BDNF/ERK signaling loop in the mPFC to induce Parkinson's disease-like alterations with depression. *Neurosci Bull*, 2025, **41**(6): 951-969
- [34] Oh S E, Park H J, He L, *et al*. The Parkinson's disease gene product DJ-1 modulates miR-221 to promote neuronal survival against oxidative stress. *Redox Biol*, 2018, **19**: 62-73
- [35] Ding Y, Zhou M, Zheng R, *et al*. Feruloylated oligosaccharides ameliorate MPTP-induced neurotoxicity in mice by activating ERK/CREB/BDNF/TrkB signalling pathway. *Phytomedicine*, 2023, **108**: 154512
- [36] Liu H, Ho P W, Leung C T, *et al*. Aberrant mitochondrial morphology and function associated with impaired mitophagy and DNML-MAPK/ERK signaling are found in aged mutant Parkinsonian LRRK2^{R1441G} mice. *Autophagy*, 2021, **17**(10): 3196-3220
- [37] Chang E E, Liu H, Choi Z Y, *et al*. Loss of mitochondrial Ca²⁺ response and CaMKII/ERK activation by LRRK2^{R1441G} mutation correlate with impaired depolarization-induced mitophagy. *Cell Commun Signal*, 2024, **22**(1): 485
- [38] Kim J, Lee S, Hong D G, *et al*. Amelioration of astrocyte-mediated neuroinflammation by EI-16004 confers neuroprotection in an MPTP-induced Parkinson's disease model. *Neuromolecular Med*, 2024, **26**(1): 1
- [39] Seol J, Kim J, Moon S M, *et al*. Preventive effect of a garlic compound on astrocyte-mediated neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 2025, **275**: 110494
- [40] Lee Y J, Choi S Y, Yang J H. NMDA receptor-mediated ERK 1/2 pathway is involved in PFHxS-induced apoptosis of PC12 cells. *Sci Total Environ*, 2014, **491/492**: 227-234
- [41] Reinhardt P, Schmid B, Burbulla L F, *et al*. Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs links Parkinsonian neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression. *Cell Stem Cell*, 2013, **12**(3): 354-367
- [42] Mu C, Shao K, Su M, *et al*. Lysophosphatidylcholine promoting α -Synuclein aggregation in Parkinson's disease: disrupting GCase glycosylation and lysosomal α -Synuclein degradation. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, **11**(1): 47
- [43] Zuo L, Dai C, Yi L, *et al*. 7, 8-dihydroxyflavone ameliorates motor deficits *via* regulating autophagy in MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Cell Death Discov*, 2021, **7**(1): 254
- [44] Chen Y H, Kuo T T, Wang V, *et al*. Serotonergic regulation of synaptic dopamine levels mitigates L-DOPA-induced dyskinesia in a mouse model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2024, **14**(5): 941-964
- [45] Ghiglieri V, Mineo D, Vannelli A, *et al*. Modulation of serotonergic transmission by eltoprazine in L-DOPA-induced dyskinesia: behavioral, molecular, and synaptic mechanisms. *Neurobiol Dis*, 2016, **86**: 140-153
- [46] Huang Y B, Tian L L, Zhu Z W, *et al*. Apigenin enhances Nrf2-induced chaperone-mediated autophagy and mitigates α -synuclein pathology: implications for Parkinson's disease therapy. *Phytomedicine*, 2025, **141**: 156652
- [47] Pelosi A, Nakamura Y, Girault J A, *et al*. BDNF/TrkB pathway activation in D1 receptor-expressing striatal projection neurons plays a protective role against L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis*, 2023, **185**: 106238
- [48] Yao W, Cao Q, Luo S, *et al*. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R) -ketamine. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(3): 1618-1629
- [49] Smith A D, Zigmond M J. Can the brain be protected through exercise . Lessons from an animal model of Parkinsonism. *Exp Neurol*, 2003, **184**(1): 31-39
- [50] Chen X, Zhou X Y, Lan C, *et al*. Araloside a induces raf/MEK/ERK-dependent autophagy to mitigate Alzheimer's and Parkinson's pathology in cellular and *C. elegans* models. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(12): 16061-16080
- [51] Yi L, Ma H, Yang X, *et al*. Cotransplantation of NSCs and ethyl stearate promotes synaptic plasticity in PD rats by Drd1/ERK/AP-1 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2024, **321**: 117292
- [52] Rangsinth P, Pattarachotanan N, Wang W, *et al*. Neuroprotective effects of polysaccharides and Gallic acid from *Amauroderma rugosum* against 6-OHDA-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Molecules*, 2024, **29**(5): 953
- [53] Ma L, Zhang B, Liu J, *et al*. Isoorientin exerts a protective effect against 6-OHDA-induced neurotoxicity by activating the AMPK/AKT/Nrf2 signalling pathway. *Food Funct*, 2020, **11**(12): 10774-10785
- [54] Xu S F, Zhang Y H, Wang S, *et al*. Lactoferrin ameliorates dopaminergic neurodegeneration and motor deficits in MPTP-treated mice. *Redox Biol*, 2019, **21**: 101090
- [55] Li C, Tang B, Feng Y, *et al*. Pinostrobin exerts neuroprotective actions in neurotoxin-induced Parkinson's disease models through Nrf2 induction. *J Agric Food Chem*, 2018, **66**(31): 8307-8318
- [56] Li Q, Li S, Fang J, *et al*. Artemisinin confers neuroprotection against 6-OHDA-induced neuronal injury *in vitro* and *in vivo*

- through activation of the ERK1/2 pathway. *Molecules*, 2023, **28**(14):5527
- [57] Zhao M, Zhou Y, Sheng R, *et al.* Gastrodin relieves Parkinson's disease-related motor deficits by facilitating the MEK-dependent VMAT2 to maintain dopamine homeostasis. *Phytomedicine*, 2024, **132**: 155819
- [58] Zhang J B, Wang F, Tang Y T, *et al.* Inhibition of GluN2D-containing NMDA receptors protects dopaminergic neurons against 6-OHDA-induced neurotoxicity *via* activating ERK/NRF2/HO-1 signaling. *ACS Chem Neurosci*, 2024, **15**(3): 572-581
- [59] Ha S, Redmond L. ERK mediates activity dependent neuronal complexity *via* sustained activity and CREB-mediated signaling. *Dev Neurobiol*, 2008, **68**(14): 1565-1579
- [60] Jiang Y, Liu H, Ji B, *et al.* Apelin-13 attenuates ER stress-associated apoptosis induced by MPP⁺ in SH-SY5Y cells. *Int J Mol Med*, 2018, **42**(3): 1732-1740
- [61] Xia N, Zhang Q, Wang S T, *et al.* Blockade of metabotropic glutamate receptor 5 protects against DNA damage in a rotenone-induced Parkinson's disease model. *Free Radic Biol Med*, 2015, **89**: 567-580
- [62] Sun L, Zhang J, Chen W, *et al.* Attenuation of epigenetic regulator SMARCA4 and ERK-ETS signaling suppresses aging-related dopaminergic degeneration. *Aging Cell*, 2020, **19**(9): e13210
- [63] Firouzan B, Ghasemi R, Tetteh M T, *et al.* NOSH-aspirin (NBS-1120) attenuates motor defects and dopaminergic neuron degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*, 2025, **1002**: 177733
- [64] Kwon H J, Jung H Y, Choi S Y, *et al.* TAT-PPA1 protects against oxidative stress-induced loss of dopaminergic neurons. *Mol Cell Neurosci*, 2024, **131**: 103978
- [65] Zaman B, Mostafa I, Hassan T, *et al.* Tolperisone hydrochloride improves motor functions in Parkinson's disease *via* MMP-9 inhibition and by downregulating p38 MAPK and ERK1/2 signaling cascade. *Biomed Pharmacother*, 2024, **174**: 116438
- [66] Ma X, Cao F, Cui J, *et al.* Orexin B protects dopaminergic neurons from 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity associated with reduced extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *Mol Biol Rep*, 2024, **51**(1): 669
- [67] Fu Y, Xu W, Liu D, *et al.* 2-Methoxy-6-acetyl-7-methyljuglone, a natural naphthoquinone from *Polygonum cuspidatum*, protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Bangladesh J Pharmacol*, 2026, **21**(1): 20-27
- [68] Zhang J, Yu X, Fang Y, *et al.* Zhigancao decoction alleviates Parkinson's disease *via* inhibiting TNF/NF- κ B and Ras/ERK-mediated neuroinflammation and apoptosis. *iScience*, 2026, **29**(1): 114489
- [69] Wang S Y, Li M M, Sun Y, *et al.* Volatile oils of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill alleviates Parkinson's disease by activating the Nrf2 pathway to positively regulate autophagy and oxidative stress. *Bioorg Chem*, 2025, **157**: 108277
- [70] Han X, He G, Wang J, *et al.* Xifeng Jiannao pill mitigates MPTP-induced neuronal apoptosis by reducing inflammation and oxidative stress *via* MAPK signaling. *Metab Brain Dis*, 2025, **40**(4): 170
- [71] Lu S, Ji N, Wang W, *et al.* Salidroside improves cognitive function in Parkinson's disease *via* Braf-mediated mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2024, **177**: 116968
- [72] Karthikkeyan G, Pervaje R, Pervaje S K, *et al.* Prevention of MEK-ERK-1/2 hyper-activation underlines the neuroprotective effect of *Glycyrrhiza glabra* L. (Yashtimadhu) against rotenone-induced cellular and molecular aberrations. *J Ethnopharmacol*, 2021, **274**: 114025
- [73] Lai Y, Wang Y, Kong J, *et al.* Aerobic exercise improves motor performance by reducing total ERK expression and hyperexcitability of striatal D2-MSNs in MPTP-induced Parkinsonian mice. *Mol Neurobiol*, 2026, **63**(1): 727
- [74] 高博, 赖一宁, 葛一彤, 等. 纹状体D2型中等多棘神经元Erk信号通路:运动改善帕金森病的重要途径. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(1): 61-71
- Gao B, Nai Y N, Ge Y T, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(1): 61-71
- [75] Wang X, Wang Y, Chen J, *et al.* Aerobic exercise improves motor function and striatal MSNs-Erk/MAPK signaling in mice with 6-OHDA-induced Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 2022, **240**(6): 1713-1725
- [76] Zhou F, Wei L, Wang Y, *et al.* Aerobic exercise modulates the striatal Erk/MAPK signaling pathway and improves LID in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 2024, **209**: 110906
- [77] Moriarty N, Fraser T D, Hunt C P J, *et al.* Exercise promotes the functional integration of human stem cell-derived neural grafts in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cell Rep*, 2025, **20**(5): 102480
- [78] Sung Y H, Kim S C, Hong H P, *et al.* Treadmill exercise ameliorates dopaminergic neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice. *Life Sci*, 2012, **91**(25/26): 1309-1316
- [79] Yang J T, Kuo Y C, Lee K C, *et al.* Resveratrol and ceftriaxone encapsulated in hybrid nanoparticles to prevent dopaminergic neurons from degeneration for Parkinson's disease treatment. *Biomater Adv*, 2025, **166**: 214065
- [80] Ye J, Sun X, Jiang Q, *et al.* Umbilical cord blood-derived exosomes attenuate dopaminergic neuron damage of Parkinson's disease mouse model. *J Nanobiotechnology*, 2024, **22**(1): 567
- [81] Dong L G, An M Q, Gu H Y, *et al.* PACAP/PAC1-R activation contributes to hyperalgesia in 6-OHDA-induced Parkinson's disease model rats *via* promoting excitatory synaptic transmission of spinal dorsal horn neurons. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, **44**(12): 2418-2431
- [82] Ebisuya M, Kondoh K, Nishida E. The duration, magnitude and compartmentalization of ERK MAP kinase activity: mechanisms for providing signaling specificity. *J Cell Sci*, 2005, **118**(Pt 14):

- 2997-3002
- [83] Marshall C J. Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell*, 1995, **80**(2): 179-185
- [84] Traverse S, Gomez N, Paterson H, *et al.* Sustained activation of the mitogen-activated protein (MAP) kinase cascade may be required for differentiation of PC12 cells. Comparison of the effects of nerve growth factor and epidermal growth factor. *Biochem J*, 1992, **288**(Pt 2): 351-355
- [85] Kiyatkin A, van Alderwerelt van Rosenburgh I K, Klein D E, *et al.* Kinetics of receptor tyrosine kinase activation define ERK signaling dynamics. *Sci Signal*, 2020, **13**(645): eaaz5267
- [86] Qu Y, Mao Z, Wang D, *et al.* IL-33 regulates the phenotypic transformation of reactive astrocytes *via* PENK-ERK/MAPK pathway in Parkinson's disease. *Neurosci Bull*, 2026, **42**(7): 1551-1568
- [87] Yokoya M, Takata F, Iwao T, *et al.* α -synuclein degradation in brain pericytes is mediated *via* Akt, ERK, and p38 MAPK signaling pathways. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(4): 1615
- [88] Ruan S, Xie J, Wang L, *et al.* Nicotine alleviates MPTP-induced nigrostriatal damage through modulation of JNK and ERK signaling pathways in the mice model of Parkinson's disease. *Front Pharmacol*, 2023, **14**: 1088957
- [89] Kulich S M, Horbinski C, Patel M, *et al.* 6-Hydroxydopamine induces mitochondrial ERK activation. *Free Radic Biol Med*, 2007, **43**(3): 372-383
- [90] Colucci-D'Amato L, Perrone-Capano C, di Porzio U. Chronic activation of ERK and neurodegenerative diseases. *Bioessays*, 2003, **25**(11): 1085-1095
- [91] Conradi C, Obatake N, Shiu A, *et al.* Dynamics of ERK regulation in the processive limit. *J Math Biol*, 2021, **82**(4): 32
- [92] Svay T, Pariyar R, Bastola T, *et al.* 1 β ,6 α -Dihydroxyeudesm-4(15)-ene protects against MPP(+)-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells: an *in vitro* model of Parkinson's disease. *J Med Food*, 2026, **29**(2): 71-81
- [93] Gordon R, Neal M L, Luo J, *et al.* Prokineticin-2 upregulation during neuronal injury mediates a compensatory protective response against dopaminergic neuronal degeneration. *Nat Commun*, 2016, **7**: 12932
- [94] Kulich S M, Chu C T. Sustained extracellular signal-regulated kinase activation by 6-hydroxydopamine: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2001, **77**(4): 1058-1066
- [95] Nie S, Ma K, Sun M, *et al.* 7, 8-dihydroxyflavone protects nigrostriatal dopaminergic neurons from rotenone-induced neurotoxicity in rodents. *Parkinsons Dis*, 2019, **2019**: 9193534
- [96] Martin-Vega A, Cobb M H. Navigating the ERK1/2 MAPK cascade. *Biomolecules*, 2023, **13**(10): 1555
- [97] Wang M, Sullivan R J, Mooradian M J. Toxicities from BRAF and MEK inhibitors: strategies to maximize therapeutic success. *Curr Oncol Rep*, 2024, **26**(8): 934-944
- [98] Cox B, Nicolai J, Williamson B. The role of the efflux transporter, P-glycoprotein, at the blood-brain barrier in drug discovery. *Biopharm Drug Dispos*, 2023, **44**(1): 113-126
- [99] Ali A, Sohail Arshad M, Ahmad Khan M, *et al.* Recent advances towards overcoming the blood-brain barrier. *Drug Discov Today*, 2023, **28**(10): 103735
- [100] Zarkali A, Thomas G E C, Zetterberg H, *et al.* Neuroimaging and fluid biomarkers in Parkinson's disease in an era of targeted interventions. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 5661

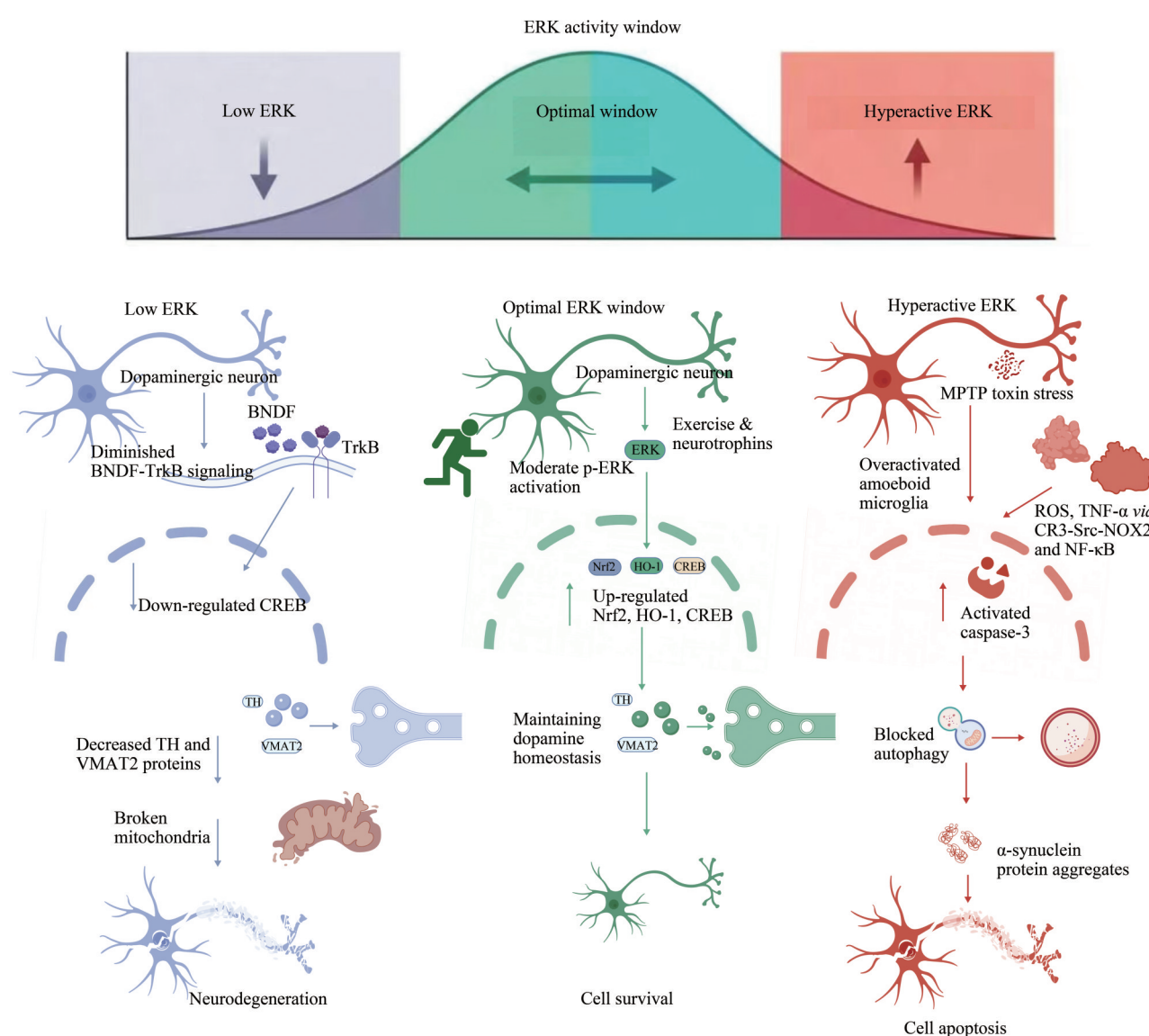
The Dual Roles of ERK Signaling in Parkinson's Disease: From Neurotoxicity to Neuroprotection*

YANG Chang-Zhi¹⁾, WANG Hui¹⁾, YAN Min²⁾, WEI Shuai¹⁾, TIAN Xue-Wen^{1)**}

¹⁾Institute of Sports Science, Shandong Sport University, Jinan 250102, China;

²⁾School of Sports and Health, Tianjin University of Sport, Tianjin 300211, China)

Graphical abstract



* This work was supported by a grant from TaiShan Scholars Project (tstp20250540).

** Corresponding author.

Tel: 86-531-89655388, E-mail: Xuewentian1978@163.com

Received: June 17, 2026 Accepted: August 28, 2026

Abstract Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and abnormal accumulation of α -synuclein. Its pathogenesis involves multiple interconnected processes, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, neuroinflammation, and impaired protein homeostasis. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), a major component of the mitogen-activated protein kinase signaling network, plays an important role in neuronal survival, synaptic plasticity, stress responses, and cell death. However, accumulating evidence indicates that ERK signaling in PD is not unidirectional, as both insufficient activity and sustained overactivation have been associated with neuronal dysfunction and disease progression. In this review, we systematically summarize the evidence for the pathological and protective roles of ERK signaling in PD. Insufficient ERK activity may impair neurotrophic support, synaptic plasticity, mitochondrial homeostasis, and neuronal adaptation to stress, thereby increasing the vulnerability of dopaminergic neurons. In contrast, persistent and excessive ERK activation may promote neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, autophagy-lysosomal impairment, and abnormal α -synuclein accumulation. Conversely, moderate and transient ERK activation induced by neurotrophic factors, bioactive compounds, or exercise may enhance neuronal survival, antioxidant defense, synaptic plasticity, and functional recovery. These apparently contradictory findings suggest that ERK activation itself cannot be simply classified as either neuroprotective or neurotoxic. Based on the available evidence, we propose the concept of an "ERK activity window" to explain the context-dependent effects of ERK signaling in PD. This hypothesis suggests that ERK activity needs to remain within an appropriate dynamic range to maintain neuronal homeostasis and adaptive responses. ERK activity below this range may weaken neurotrophic support and stress resistance, whereas prolonged and high-intensity activation may exceed the adaptive capacity of neurons and glial cells, thereby promoting inflammatory and degenerative processes. Importantly, this functional window should not be regarded as a fixed threshold. Its biological effects are likely determined by the intensity and duration of activation, cell type, subcellular localization, upstream stimuli, interaction with other signaling pathways, and disease stage. This framework may therefore help reconcile the apparently inconsistent findings among different PD models and experimental conditions. From a therapeutic perspective, these findings indicate that ERK should not necessarily be considered a target for simple activation or inhibition. Instead, restoring ERK signaling toward an appropriate functional state may represent a more rational strategy. Exercise is of particular interest because it can simultaneously influence neurotrophic signaling, oxidative stress, inflammation, synaptic plasticity, and ERK activity, potentially promoting adaptive remodeling of ERK signaling according to pathological conditions. Nevertheless, current evidence is predominantly derived from cellular and animal studies, and the dynamic, cell-specific, and spatial characteristics of ERK signaling remain insufficiently defined. Blood-brain barrier penetration, long-term safety, preservation of physiological ERK functions, and the lack of reliable biomarkers for monitoring brain ERK activity also limit clinical translation. Importantly, the "ERK activity window" remains a theoretical framework, and direct clinical evidence that ERK modulation can alter the progression of human PD is currently lacking. Future studies should therefore integrate longitudinal analysis, cell-specific and spatial approaches, and clinical biomarker validation to determine whether precise regulation of ERK signaling can provide a viable strategy for disease-modifying intervention in PD.

Key words Parkinson's disease, ERK, neuroprotection, oxidative stress, neuroinflammation

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0332

CSTR: 32369.14.pibb.20260332