

Nrf2/HO-1信号通路在胃癌发生和治疗中的作用

周璇^{1,2}, 蒋兵³, 王霞^{1,2}, 李红玲^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院肿瘤内科, 甘肃 兰州

³甘肃中医药大学中西医结合学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

胃癌(GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其明确的发病机制仍是一个亟待解决的问题。Nrf2/HO-1信号通路是细胞氧化应激的重要信号通路, 研究发现Nrf2/HO-1信号通路的异常激活或累积能影响胃癌细胞的生长、血管形成及耐药性。本文将详细论述Nrf2/HO-1信号通路在胃癌发生和治疗中的作用及其耐药机制, 为提高胃癌的诊断、预防和治疗提供有效的技术手段。

关键词

胃癌, Nrf2/HO-1信号通路, 机制, 诊断, 治疗

Role of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in the Genesis and Treatment of Gastric Cancer

Xuan Zhou^{1,2}, Bing Jiang³, Xia Wang^{1,2}, Hongling Li^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Oncology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

³Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in our country, its clear patho-

*通讯作者。

文章引用: 周璇, 蒋兵, 王霞, 李红玲. Nrf2/HO-1 信号通路在胃癌发生和治疗中的作用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5536-5542. DOI: 10.12677/acm.2023.134783

genesis is still a problem to be solved. Nrf2/HO-1 signaling pathway is an important signaling pathway of cellular oxidative stress. Studies have shown that abnormal activation or accumulation of Nrf2/HO-1 signaling pathway can affect the growth, angiogenesis and drug resistance of gastric cancer cells. In this paper, the interaction between Nrf2/HO-1 signaling pathway and gastric cancer and the mechanism of drug resistance will be discussed in detail, so as to provide effective technical means for improving the diagnosis, prevention and treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Nrf2/HO-1 Signaling Pathway, Mechanism, Diagnosis, Treatment

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

胃癌(gastric cancer, GC)现在仍是全球肿瘤相关死亡的主要原因之一。尽管目前的治疗方法有所改善,但晚期胃癌患者的预后和治疗效果仍较差。因此,迫切需要从分子水平对胃癌的发病机制进行探索,挖掘更为明确的肿瘤相关关键分子,作为胃癌患者早期检测和靶向治疗的潜在标志物。核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 (Nrf2/HO-1)信号通路是细胞氧化应激的经典通路,参与了胃癌的发生、发展及化学药物耐药过程[1]。本文将对 Nrf2/HO-1 信号通路对胃癌发生发展和治疗中的影响进行阐述。

2. 胃癌及其治疗

胃癌(gastric cancer, GC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,根据国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)提供的 GLOBOCAN 2020 统计结果显示,全球恶性肿瘤新增约 1930 万例(男性约 1007 万例,女性 923 万例),死亡病例约 1000 万例[2]。其中胃癌的新发病例约 110 万例,死亡病例达 76.9 万例,在全球恶性肿瘤中的发病率和死亡率分别位居第五位和第四位。男性的胃癌发病率是女性的两倍。在一些东南亚国家,它是男性最常见的恶性肿瘤,也是导致恶性肿瘤死亡的主要原因[3] [4]。在我国,胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率仅次于肺癌而位居第二[5]。虽然近几十年来全球范围内胃癌的发病率和死亡率有所下降,但因其 5 年生存率低于 20%,胃癌仍然是世界范围内最致命的恶性肿瘤之一,严重威胁着人们的生命健康。

胃癌是一种多因素疾病,其发生发展是多种因素长时间协同的结果,环境因素和遗传因素均可影响胃癌的发生发展,如遗传免疫因素、饮食习惯、吸烟、饮酒、幽门螺旋杆菌和 EB 病毒感染,并且发病率和死亡率随着年龄的增长而逐渐上升[6]。然而,截止目前为止胃癌的病因学尚未得到充分的阐明。由于早期胃癌患者症状多具隐匿性,其症状与消化道溃疡相似,常无明显体征,仅仅表现为恶心、嗝气、反酸、食欲不振、胃烧灼感和上腹饱胀不适或隐痛等,往往容易延误就医导致病情加重[7]。多数胃癌患者确诊时已进展到胃癌中晚期,多伴有腹膜、邻近器官或组织及淋巴结转移,是胃癌临床预后不良最重要的原因之一[8]。早期胃癌患者的主要治疗方法是内镜下胃癌切除术,并接受根除幽门螺旋杆菌治疗,多数能够痊愈。晚期胃癌患者大多失去了手术的最佳治疗时机,治疗原则是以化疗为主的全身治疗结合姑息手术治疗、分子靶向治疗和支持治疗的综合治疗,可延长患者的总体生存期并改善生活质量,但仍只能挽救不超过 30%的患者[9]。随着分子靶向治疗成为研究热点,研究发现大多数靶向治疗对消化系统

肿瘤,如结直肠癌(贝伐单抗、西妥昔单抗)有效,但似乎对胃癌无效。对于 HER-2 阳性的 GC,只有抗 HER-2 的单克隆抗体曲妥珠单抗可用于一线治疗,抗血管生成药物雷莫卢单抗,可用于的二线治疗[10]。因此晚期胃癌的最佳治疗方案仍在探索中,胃癌发生发展的相关分子机制的研究对于揭示新的生物标志物和治疗靶点至关重要。

3. Nrf2/HO-1 信号通路概述

氧化应激在细胞凋亡、坏死和自噬方面起着关键作用。大量研究表明,ROS 的适度增加有利于细胞增殖,而 ROS 的过表达则可以引起多种生物活动,如增强细胞增殖能力、DNA 损伤和遗传稳定性、细胞损伤、细胞死亡、自噬,特别是耐药性[11]。氧化应激除了可导致包括动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、缺血和再灌注损伤在内的多种心血管疾病,与恶性肿瘤的关系也十分密切[12]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/血红素加氧酶 1 (Nrf2/HO-1)信号通路是体内氧化应激最重要的通路之一,也是 Nrf2 发挥作用的经典途径。Nrf2 是一种特异性转录因子,在生理状态下,Nrf2 主要分布在细胞质中,通过整合细胞质连接蛋白 Keap1 形成复合物[13]。Keap1 是 Nrf2 的负调控因子,可介导蛋白酶体对 Nrf2 泛素化的降解,从而维持 Nrf2 低活性的生理状态[14]。当氧化应激或其他化学刺激下,Nrf2 通过磷酸化和 Keap1 解离,Nrf2 进入细胞核,识别并结合抗氧化反应元件(ARE)上的碱基序列,启动编码抗氧化、抗炎和抗凋亡功能的多个下游靶基因的转录,诱导其表达,如 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶 1 (GPx-1)和 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1: (NQO1)等抗氧化和解毒酶被激活,从而在抗氧化应激、抗炎症、抗凋亡和其它的细胞保护中发挥作用,保护正常细胞免受活性氧(Reactive oxygen species, ROS)诱导的 DNA 损伤[14] [15]。其中 HO-1 是 Nrf2 依赖的细胞反应的主要效应因子之一[16]。HO-1 是血红素加氧酶的三种异构体中的一种,是血红素分解代谢过程中的起始酶和限速酶[17]。它催化血红素降解产生胆红素(BV)、一氧化碳(CO)和亚铁,具有抗氧化、抗凋亡和抗炎作用。HO-1 及其代谢物是机体重要的内源性保护系统,在维持细胞稳态、细胞适应和细胞损伤中发挥作用[18]。

然而,大量的研究发现,Nrf2/HO-1 信号通路实际上是一把“双刃剑”。它既能阻止正常细胞进展为肿瘤细胞,也能保护肿瘤细胞免受过度的氧化应激、化疗药物和放射治疗的影响,从而提高肿瘤细胞的存活率[19]。最近的研究表明,Nrf2 可有效调控组织中抗氧化基因的表达,Nrf2/HO-1 轴的异常激活在肿瘤细胞和肿瘤组织中更常见,这与肿瘤微环境的重构、肿瘤细胞抗氧化能力增加、化疗耐药性和临床预后差有关[16]。除此之外,Nrf2 还能刺激一些与抗氧化活性无关的致癌基因,如基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血管内皮生长因子 A (VEGF-A) [20]。Nrf2 和 HO-1 在多种肿瘤细胞中过表达,并与肿瘤的发生发展相关,能促进肿瘤细胞的迁移、侵袭和远处转移,包括胃癌、晚期肺癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、食道鳞状细胞癌、结肠癌、胰腺癌和胆囊癌等[21] [22]。最近的一项研究表明,Nrf2 和 HO-1 在透明细胞肾细胞癌中的表达明显高于邻近的正常组织,其表达增强与较短的总生存期和较高的转移率显著相关,往往提示患者预后较差[23]。同样,Yang 等人[24]发现 Nrf2 主要表达于胃癌组织的细胞核中,Nrf2 的高表达促进了胃癌的进展,HO-1 主要在细胞质中表达,HO-1 与 Nrf2 的表达呈正相关,Nrf2 和 HO-1 的表达量与 GC 的攻击性行为有关。因此,Nrf2 和 HO-1 可能是肿瘤治疗的潜在治疗靶点,Nrf2 和 HO-1 可能是胃癌患者预后的一个显著标志,在胃癌的发生和进展中起着不可或缺的作用。

4. Nrf2/HO-1 信号通路胃癌细胞的凋亡

细胞凋亡分为内源性和外源性凋亡两种凋亡途径,其中内源性(或线粒体)凋亡途径的触发与细胞接受的多种刺激因素有关,如氧化应激、DNA 损伤、细胞毒性药物损伤和生长因子缺乏。内源性凋亡途径是由 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2)家族主导引起的线粒体外膜通透性改变的另一种凋亡路径

[25]。这种途径依赖于由 caspase-9 的前体、凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1)和细胞色素 C 组成的凋亡体复合物的形成。而 Bcl-2 家族成员 Bax、Bak、Bcl-2、Bcl-xL、Bid 和 Bim 等促凋亡和抗凋亡蛋白通过调节线粒体膜通透性来控制细胞色素 C 的释放, Bax 和 Bak 寡聚在线粒体膜表面, 促进线粒体外膜上的孔道形成。细胞色素 C 等促凋亡因子穿过这些孔道从线粒体中释放进入细胞质中, 激活 Caspases 级联反应, 促进细胞凋亡[26]。因此, 细胞中抗凋亡 Bcl-2 蛋白的过表达通常与许多恶性肿瘤的不良预后相关[27]。

Nrf2/HO-1 信号通路可以通过调控细胞凋亡相关蛋白来促进胃癌的进展。Nrf2 是该通路中的关键因子, 能直接调控 Bcl-2 家族、caspases-3/9 等凋亡蛋白, 从而发挥抗凋亡作用。活化的 Nrf2 能与 Bcl-2 和 Bcl-xL 所在的 ARE 相关基因结合, 通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL, 抑制 Bax 蛋白的表达, 继而降低 caspases-3/7/9 的含量, 保护肿瘤细胞, 减少凋亡细胞, 从而增加其致癌潜能[28] [29] [30]。

5. Nrf2/HO-1 信号通路与血管形成

有研究表明, 胃癌是一种高侵袭性的异质性恶性肿瘤, 基因突变、表观遗传变化和异常的分子信号级联反应参与了胃癌的发生、扩散和转移[24]。肿瘤细胞的快速生长导致局部环境缺氧, 刺激缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)生成, 促进肿瘤细胞、内皮细胞、淋巴细胞等细胞产生血管内皮生长因子(VEGF) [31]。VEGF 在包括胃癌在内的多种肿瘤组织中均呈高表达, 预示该肿瘤的预后较差[32]。VEGF 是一种血管内皮细胞特异性的有丝分裂原。肿瘤细胞分泌的 VEGF 通过增加血管通透性、维持内皮细胞存活、促进内皮细胞增殖和迁移、抑制内皮细胞凋亡、参与血管构建, 有效诱导血管生成[33]。因此, VEGF/VEGFR-2 级联反应是多种肿瘤抗血管生成治疗的中心治疗靶点。最近的研究结果发现缺氧环境可上调 Nrf2、HO-1 和 HIF-1 α 的表达, 而下调 Nrf2 可抑制肿瘤细胞的侵袭能力, 降低 Nrf2、HO-1 和 HIF-1 α 的表达。在体外实验中, 缺氧上调了 GC 细胞中 Nrf2 和 HO-1 的表达, 而通过 siRNA 沉默 Nrf2 的表达, 甚至在缺氧培养条件下也抑制了肿瘤细胞的侵袭能力, 抑制了 Nrf2 和 HO-1 的表达[24]。所以, Nrf2/HO-1 信号级联反应促进了胃癌的侵袭和转移。并且 Nrf2 通过刺激胃癌细胞中 HIF-1 依赖的 VEGF 的表达, 促进胃癌细胞生长来诱导血管生成[34]。而 VEGF 也加速了 Nrf2 的核易位, 促进胃癌细胞中 Nrf2 的积累, VEGFR-2 的活性促进了 GC 的致癌性[35] [36] [37]。Kawasaki 等人[38]也有类似的报道, 他们认为 Nrf2 和 HO-1 的表达与胃癌患者的临床病理特征显著相关, 是胃癌患者的独立预后预测因子。综上所述, Nrf2/HO-1 轴与胃癌的恶性程度高度相关, Nrf2/HO-1 可能通过影响血管生成参与了胃癌的恶性进展。

6. Nrf2/HO-1 信号通路参与胃癌化疗药物的耐药过程

化学治疗是胃癌治疗中多学科方法的中心部分, 能使进展期胃癌的整体疗效显著提高。然而, 在长期的化疗药物的使用过程中, 肿瘤细胞往往会通过多种途径获得耐药能力, 其疗效受到多药耐药(MDR)的影响。肿瘤细胞的 MDR 受到多种因素的影响, 包括凋亡通路缺陷、靶点改变、解毒作用增加和通过上调膜转运体减少细胞中的药物积累[39]。P-糖蛋白(P-gp)是 ATP 结合盒转运蛋白(ABC 转运蛋白)中的成员, 是一种明确的膜转运蛋白, 能将药物分子从肿瘤细胞泵出, 降低化疗效果, P-gp 表达的上调与 MDR 的升高直接有关。ABC 转运蛋白基因家族的许多基因, 都是 MDR 的关键调控因子, 它们的表达均受到 Nrf2 依赖的信号通路的调控[40]。化疗药物能刺激肿瘤细胞产生高水平的活性氧, 在持续的氧化应激条件下, 肿瘤细胞激活氧化还原敏感的转录因子 Nrf2, 使 Nrf2-ARE 通路下游靶基因如 II 相解毒酶、抗氧化酶系及药物转运体等蛋白表达上调, 而这些蛋白大多在抗肿瘤药物的 I、II、III 相代谢过程中发挥作用, 能增强肿瘤细胞对抗氧化应激和化疗药物的能力, 导致耐药性逐渐增强[41]。因此, Nrf2 不仅参与细胞对氧化应激相关损伤或致癌物依赖性破坏的防御, 而且还参与恶性肿瘤进展和化疗耐药性。

Jeddi 等人[42]发现, 在胃癌组织中检测到 Nrf2 和 MDR1/P-gp 的过表达, Nrf2 过表达与肿瘤大小、

组织学分级、淋巴结和远处转移也有很强的相关性, P-gp 的上调与组织学分级和肿瘤大小相关。同样在另一项研究中, Wang 等人[43]发现, 萝卜硫素作为 Nrf2 激活剂, 上调 Nrf2 可以增加血脑屏障中 p-糖蛋白的蛋白表达和外排活性。Nrf2 转录因子和 MDR1/P-gp 转运体的共同表达暗示了 Nrf2-P-gp 轴可能参与了肿瘤进展和化疗耐药性。Nrf2 和 P-gp 联合过表达可作为评估胃癌患者预后和化疗耐药的有价值的工具。

7. 总结

目前, 胃癌的治疗以手术切除为主, 但是对于胃癌进展到中晚期的患者, 手术切除的治疗方法无法满足患者的需求。综上所述, Nrf2/HO-1 信号通路在胃癌发生和发展过程中起着重要的调节作用, 开发 Nrf2/HO-1 信号靶向药物或可成为胃癌治疗的一个重要方向。对 Nrf2/HO-1 信号靶向药物的深入研究有助于改善胃癌患者的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1] Wang, X., Ye, T., Xue, B., et al. (2021) Mitochondrial GRIM-19 Deficiency Facilitates Gastric Cancer Metastasis through Oncogenic ROS-NRF2-HO-1 Axis via a NRF2-HO-1 Loop. *Gastric Cancer*, **24**, 117-132. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01111-2>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Ilic, M. and Ilic, I. (2022) Epidemiology of Stomach Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- [4] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [5] 舍雅莉, 赵晓文, 李俊杰, 等. 敦煌平胃丸联合顺铂对 SCG-7901 胃癌荷瘤小鼠的抑瘤作用及肾毒性研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 13-18. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20210322.007>
- [6] Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., et al. (2020) Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
- [7] 罗劲松, 何淼, 杨桃权. 胃癌的临床诊断、形成机理以及临床治疗[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(2): 936-940. <https://doi.org/10.13417/j.gab.040.000936>
- [8] Wang, K., Chen, Q., Shao, Y., et al. (2021) Anticancer Activities of TCM and Their Active Components against Tumor Metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 111044. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111044>
- [9] Petryszyn, P., Chapelle, N. and Matysiak-Budnik, T. (2020) Gastric Cancer: Where Are We Heading? *Digestive Diseases*, **38**, 280-285. <https://doi.org/10.1159/000506509>
- [10] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., et al. (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [11] Li, B., Nasser, M.I., Masood, M., et al. (2020) Efficiency of Traditional Chinese Medicine Targeting the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **126**, Article ID: 110074. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110074>
- [12] Wang, C., Yuan, Y., Wu, J., et al. (2019) Plin5 Deficiency Exacerbates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Heart Failure by Enhancing Myocardial Fatty Acid Oxidation and Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **141**, 372-382. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.006>
- [13] Katsuoka, F., Otsuki, A., Takahashi, M., et al. (2019) Direct and Specific Functional Evaluation of the Nrf2 and MafG Heterodimer by Introducing a Tethered Dimer into Small Maf-Deficient Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **39**, e00273-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00273-19>
- [14] Silva-Palacios, A., Ostolga-Chavarría, M., Zazueta, C., et al. (2018) Nrf2: Molecular and Epigenetic Regulation during Aging. *Ageing Research Reviews*, **47**, 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.06.003>
- [15] Hybertson, B.M., Gao, B., Bose, S.K., et al. (2011) Oxidative Stress in Health and Disease: The Therapeutic Potential of Nrf2 Activation. *Molecular Aspects of Medicine*, **32**, 234-246. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>
- [16] Na, H.K. and Surh, Y.J. (2014) Oncogenic Potential of Nrf2 and Its Principal Target Protein Heme Oxygenase-1. *Free*

- Radical Biology and Medicine*, **67**, 353-365. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.819>
- [17] Chiang, S.K., Chen, S.E. and Chang, L.C. (2018) A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 39. <https://doi.org/10.3390/ijms20010039>
 - [18] Nitti, M., Piras, S., Marinari, U., et al. (2017) HO-1 Induction in Cancer Progression: A Matter of Cell Adaptation. *Antioxidants*, **6**, 29. <https://doi.org/10.3390/antiox6020029>
 - [19] Menegon, S., Columbano, A. and Giordano, S. (2016) The Dual Roles of NRF2 in Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, **22**, 578-593. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.002>
 - [20] Farkhondeh, T., Folgado, S.L., Pourbagher-Shahri, A.M., et al. (2020) The Therapeutic Effect of Resveratrol: Focusing on the Nrf2 Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **127**, Article ID: 110234. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110234>
 - [21] Sporn, M.B. and Liby, K.T. (2012) NRF2 and Cancer: The Good, the Bad and the Importance of Context. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 564-571. <https://doi.org/10.1038/nrc3278>
 - [22] Deshmukh, P., Unni, S., Krishnappa, G., et al. (2017) The Keap1-Nrf2 Pathway: Promising Therapeutic Target to Counteract ROS-Mediated Damage in Cancers and Neurodegenerative Diseases. *Biophysical Reviews*, **9**, 41-56. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0244-4>
 - [23] Deng, Y., Wu, Y., Zhao, P., et al. (2019) The Nrf2/HO-1 Axis Can Be a Prognostic Factor in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **11**, 1221-1230. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S188046>
 - [24] Yang, Y., Wang, X., Zhang, J., et al. (2022) Abnormal Phenotype of Nrf2 Is Associated with Poor Prognosis through Hypoxic/VEGF-A-Rap1b/VEGFR2 Pathway in Gastric Cancer. *Aging (Albany NY)*, **14**, 3293-3312. <https://doi.org/10.18632/aging.204013>
 - [25] 陈骢, 郝健淇, 彭皓宁, 等. BCL-2 家族凋亡调控作用及其介导的抗肿瘤药物治疗后耐药的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(1): 140-148.
 - [26] Boise, H., Gonzblez-Garcia, M., Postema, E., et al. (1993) bcl-x, a bcl-2-Related Gene that Functions as a Dominant Regulator of Apoptotic Cell Death. *Cell*, **74**, 597-608. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90508-N](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90508-N)
 - [27] Jakovic, L.R., Mihaljevic, B.S., Jovanovic, M.D.P., et al. (2012) Prognostic Significance of Bcl-2, Tumor-Associated Macrophages, and Total Neoplastic and Inflammatory Lymph Node Involvement in Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma. *Oncology Research and Treatment*, **35**, 733-739. <https://doi.org/10.1159/000343664>
 - [28] Zimta, A.A., Cenariu, D., Irimie, A., et al. (2019) The Role of Nrf2 Activity in Cancer Development and Progression. *Cancers*, **11**, 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers11111755>
 - [29] Ashrafizadeh, M., Fekri, H.S., Ahmadi, Z., et al. (2020) Therapeutic and Biological Activities of Berberine: The Involvement of Nrf2 Signaling Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 1575-1585. <https://doi.org/10.1002/jcb.29392>
 - [30] 谢晶日, 张瑜, 张冰. 探讨 Keap1/Nrf-2 信号通路在胃癌发展和治疗中的作用[C]//中国中西医结合学会基础理论专业委员会. 第十四届中国中西医结合基础理论学术年会会议资料. [出版者不详], 2018: 7.
 - [31] Shibuya, M. (2013) Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor System: Physiological Functions in Angiogenesis and Pathological Roles in Various Diseases. *The Journal of Biochemistry*, **153**, 13-19. <https://doi.org/10.1093/jb/mvs136>
 - [32] Goel, H.L. and Mercurio, A.M. (2013) VEGF Targets the Tumour Cell. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 871-882. <https://doi.org/10.1038/nrc3627>
 - [33] Melincovici, C.S., Bo, A.B., Mihiu, C., et al. (2018) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)—Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **59**, 455-467.
 - [34] Cuzziol, C.I., Castanhole-Nunes, M.M.U., Pavarino, É.C., et al. (2020) MicroRNAs as Regulators of VEGFA and NFE2L2 in Cancer. *Gene*, **759**, Article ID: 144994. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144994>
 - [35] Li, R., Jia, Z. and Zhu, H. (2019) Regulation of Nrf2 Signaling. *The Reactive Oxygen Species (Apex)*, **8**, 312-322. <https://doi.org/10.20455/ros.2019.865>
 - [36] Ma, Q. (2013) Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **53**, 401-426. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320>
 - [37] Jaramillo, M.C. and Zhang, D.D. (2013) The Emerging Role of the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway in Cancer. *Genes & Development*, **27**, 2179-2191. <https://doi.org/10.1101/gad.225680.113>
 - [38] Kawasaki, Y. (2015) Clinicopathological Significance of Nuclear Factor (Erythroid-2)-Related Factor 2 (Nrf2) Expression in Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1008-4>
 - [39] Januchowski, R., Wojtowicz, K. and Andrzejewska, M., et al. (2014) Expression of MDR1 and MDR3 Gene Products in Paclitaxel-, Doxorubicin- and Vincristine-Resistant Cell Lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **68**, 111-117.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2013.09.004>
- [40] Jeddi, F., Soozangar, N., Sadeghi, M.R., *et al.* (2017) Contradictory Roles of Nrf2/Keap1 Signaling Pathway in Cancer Prevention/Promotion and Chemoresistance. *DNA Repair*, **54**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.03.008>
 - [41] 康意, 张静, 王晓玲, 等. Nrf2-ARE 通路 with 肿瘤耐药的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4662-4667.
 - [42] Jeddi, F., Soozangar, N., Sadeghi, M.R., *et al.* (2018) Nrf2 Overexpression Is Associated with P-Glycoprotein Upregulation in Gastric Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.129>
 - [43] Wang, X., Campos, C.R., Peart, J.C., *et al.* (2014) Nrf2 Upregulates ATP Binding Cassette Transporter Expression and Activity at the Blood-Brain and Blood-Spinal Cord Barriers. *Journal of Neuroscience*, **34**, 8585-8593. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2935-13.2014>