

宫颈癌与细胞核转录因子NF-E2相关因子2

龙 露, 李文婷*

深圳大学总医院病理科, 广东 深圳

收稿日期: 2024年8月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年10月8日

摘 要

宫颈癌的发展主要归因于高危人类乳头状瘤病毒(HR-HPVs)的感染。近年来发现HPV阳性宫颈癌的恶性生物学行为考虑可能为氧化应激环境的作用促进了病毒对宫颈鳞状上皮组织慢性感染所致的持续病变。抗氧化应激核心途径中的核转录因子E2相关因子2 (Nrf2)和Kelch样E2相关蛋白1 (Keap1)成分对于稳定内环境至关重要。肿瘤的发展与Nrf2的过度激活有很大关联, 而这一激活则引导了一系列涉及赋予肿瘤恶化特性自我增殖、迁移、调控基因的表达。Nrf2因具有多面性功能, 研究者正尝试通过抑制Keap1-Nrf2-抗氧化反应元件(ARE)路径, 来发展针对性癌症治疗方法。进行临床研究对相关靶点设计进一步的治疗方案, 对宫颈癌治疗预后进展至关重要。

关键词

核转录因子E2相关因子2, Keap/Nrf2/ARE信号通路, Nrf2双向作用, 宫颈鳞状细胞癌

Cervical Cancer and the Nuclear Transcription Factor NF-E2-Related Factor 2

Lu Long, Wenting Li*

Pathology Department, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Aug. 29th, 2024; accepted: Sep. 23rd, 2024; published: Oct. 8th, 2024

Abstract

Cervical carcinoma advancement is primarily linked to the presence of oncogenic human papilloma-virus (HPV) types. Recent investigations suggest the neoplastic activities associated with HPV-positive

*通讯作者。

文章引用: 龙露, 李文婷. 宫颈癌与细胞核转录因子 NF-E2 相关因子 2 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 112-119.
DOI: 10.12677/acm.2024.14102627

cervical neoplasms could stem from oxidative stress, which drives prolonged pathological transformation in the cervix's epithelium as a consequence of continuous viral onslaught. The Nrf2/Keap1 signaling pathway is a key molecule regulating oxidative stress. The Nrf2 protein is activated in tumors, and activated Nrf2 participates in malignant biological behaviors such as tumor cell replication, implantation, and invasion after being activated by multiple target genes. Modulating the interaction among Keap1, Nrf2, and the antioxidant response element (ARE) is increasingly recognized as an elaborate approach in cancer therapy, given Nrf2's complex regulatory effects. Advancing clinical investigations to devise sophisticated therapeutic strategies targeting specific molecules is imperative for enhancing the treatment outcomes of cervical carcinoma.

Keywords

Nuclear Transcription Factor NF-E2-Related Factor 2, Keap/Nrf2/ARE Pathway, The Bidirectional Effect of Nrf2, Cervical Squamous Cell Carcinoma

Copyright © 2024 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

在中国, 宫颈癌的发病率占全世界宫颈癌新发病例总数的 28.8%。因此加强宫颈癌防治基础研究、提高宫颈癌整体诊治水平是摆在广大医务工作者, 特别是宫颈肿瘤专业人员面前的重要课题。最近的研究表明[1], 人类乳头瘤病毒(HPV)阳性的宫颈肿瘤展示的恶性特性可能与氧化应激的影响有关, 这种环境压力被认为其加剧了持久性病毒感染导致的宫颈上皮细胞的长期变异。

在抵抗氧化应激的分子机制中, Nrf2 (NF-E2 相关因子 2) 扮演着核心角色, 并与 Keap1 及抗氧化应答元件(ARE)相互作用。该转录因子在维护细胞对抗氧化损伤、防止程序性细胞死亡、以及抑制炎症过程中发挥着至关重要的职能[2]。最近的研究揭示了 Nrf2 在细胞对癌症化疗药物的耐受性中逐渐表现出的显著高活性的作用[3]。

2. Nrf2/Keap1/ARE 信号通路

Keap1-Nrf2-ARE 系统是关键抗氧化生物途径, 监管细胞内第二相酶如过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽磺基转移酶(GST)、醌氧化还原酶(NQO1)、重链谷氨酰合成酶(γ -GCSH)和轻链谷氨酰合成酶(γ -GCSI)和血红素加氧酶(HO-1)的基因表达。这一信号途径的研究可以分为两个阶段: 最初被视为肿瘤生成和发展的保护机制, 但最新研究[4]发现, 这一途径也可能促进癌症的增长、迁移和耐药能力。

2.1. 核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)

Nrf2 属于碱性亮氨酸拉链转录因子, 隶属于 CNC (cap'n'collar) 家族。Nrf2 通过不同的 Nrf2/ECH 同源结构域(即 Neh1 至 Neh6)发挥作用, 其中每个结构域承担独特功能。

Neh1 结构域通过与 Maf 蛋白形成异源二聚体, 实现对 ARE 的识别和靶基因转录的激活; Neh2 负责 Nrf2 与 Keap1 的结合, 从而影响 Nrf2 的活性; Neh3 贡献于提升 Nrf2 目标基因的转录; Neh4 和 Neh5 域则参与激活下游基因的转录过程; Neh6 部分则在氧化应激状况下调控 Nrf2 的降解(作为负向调节功能); 而 Neh7 通过与视黄酸 X 受体 α (RXR α) 的作用, 能够抑制 Nrf2 的细胞保护功能[5]。

2.2. Kelch 样环氧氯丙烷(ECH)相关蛋白-1 (Keap1)

Keap1 是 Nrf2 抑制因子。正常条件下, Nrf2 在 Keap1 的约束下被限制在细胞质中, 无法进入核内。然而, 当细胞遇到特定的激活信号, Keap1 的三维结构遭受扰动, 这导致 Nrf2 从它的约束中释放出来并迁移到细胞核中以激活其功能[6]。PKC、MAPK、PI3K/Akt 等激酶参与 Nrf2 的活化, 通过直接或间接作用调控 Nrf2 的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化来激活 Nrf2。

2.3. 抗氧化反应元件(ARE)

ARE 是机体抗氧化过程中重要的顺式作用元件, 位于 II 相解毒酶和抗氧化应激酶基因上游调节区, 是一个特异的 DNA 启动子结合序列。细胞内一个关键的调控蛋白 Nrf2, 在得到启动时与 Keap1 解绑并迁移至细胞核, 进而与特定的 Maf 蛋白(如 Maf G、Maf K、Maf F 等)形成独特的异源二聚体。这一新形成的复合体能够与 ARE 序列相互作用, 触发受 ARE 控制的基因的转录活动。继而, 诸如 II 相解毒酶和防抗氧化应激力蛋白等细胞保护性基因得以表达, 引发细胞内一防御机制。由于 ARE 对 Nrf2 的响应具备高度特异性, Nrf2 的作用在维持生物体内抗氧化平衡方面变得尤为关键, 成为了细胞防御机制的一个主要作用点。

2.4. 激活机制

正常情况下, Nrf2 和细胞骨架相关蛋白 Keap1 以 N 端的 Neh2 区域结合成非活性二聚体的形式存在于细胞浆中, 从而使保护细胞的酶类和抗氧化物处于基础表达水平, 细胞处于稳定状态。

生物体内防御机制的启动可由以下步骤触发: 首先, 氧化应激或特定化学物质作用于 Keap1, 引致其构成氨基酸的硫醇基团产生变化; 其次, 细胞内的信号传导机制, 特别是蛋白激酶 C(PKC)的激活导致 Nrf2 蛋白发生磷酸化作用。各类分子, 如某些酶类的诱导剂, 能够激活 PKC 或其他类似的蛋白激酶, 进而引起 Nrf2 在 Ser40 位点磷酸化, 降低蛋白水解酶对 Nrf2 的分解作用而增强其稳定性。Nrf2 从 Keap1 中脱离出来后, 迁徙至细胞核内, 并在那里与 Neh1 区域的 Maf 蛋白联结, 形成新的蛋白复合物并与抗氧化反应元件(ARE)序列的促进子区域相互作用。随后, 该复合物进一步与 Neh4 和 Neh5 域发生交互作用, 进而启用 Nrf2 所调控的后续基因群, 应对由环境和体内产生的各种伤害性刺激。

2.5. Nrf2/Keap1/ARE 信号通路的下游基因

2.5.1. II 相解毒酶基因

细胞内的 I 相解毒酶, 诸如细胞色素 P450, 能够将潜在致癌的化学物质转变为活性更强的形式。而另 II 相解毒酶则通过提升致癌物的水溶性来促进其从机体内排除; 同时, 像过氧化物还原酶 1 (Prx1)这样的基因, 其启动子区域含有 Nrf2 和 ARE 的结合位点, 受到 Nrf2 的积极调节, 从而被激活。诸如 NQO1、GST、UGT1A6、黄曲霉素 B1 醛还原酶和微粒体环氧化物水解酶等其他基因的启动子区也可能存在相似的调控序列。

2.5.2. 抗氧化蛋白基因

此类蛋白与 II 相解毒反应有交叉作用, 涉及范围可能包括锰依赖型超氧化物歧化酶、GSH 及其相关生成和再生蛋白(例如 GSH 生物合成酶, GSH 还原型再生酶、连接酶和谷胱甘肽-S-转移酶), 同样还有血红蛋白的氧合酶 1, 以及 NAD(P)H 依赖的醌类物质还原转化酶。

3. Nrf2-Keap1-ARE 信号通路 with 肿瘤的关系

激活后并且稳定的 Nrf2 进入细胞核后与小型 Maf 蛋白质交互形成非同质性组合体。这个特殊结构的

Nrf2-Maf 复合体会与抗氧化应答元件紧密地相连, 并推进许多防护性抗氧化基因激活。由此可见, Nrf2 在细胞生理调控中扮演着关键角色。

在未变异的细胞里, Nrf2 通路承担着维系细胞环境均衡及维护基因组完整性的任务, 并发挥抗癌功能。反观在癌症状态下, Nrf2 则扮演着维护癌细胞环境、防护它们不受破坏, 显示出类似于致癌基因的性质[7]。癌细胞内部的 Nrf2 激活会导致多重目标基因启动, 这样的激活参与了癌细胞的生存机制, 包括繁殖、增殖与侵袭等恶性特征。当细胞正常运行并阻止病态发展的时候, Nrf2 调控的下游基因对抗氧化压力起到防护作用, 保障细胞的健康运作和保持内部稳定。但在已变异甚至转变为癌细胞的情况下, Nrf2 的过度活跃可以提升那些细胞对药物干预的抵抗力, 并助长癌细胞扩张。

3.1. Nrf2-Keap1-ARE 信号通路具有抑制肿瘤的作用

研究显示, 在某些癌症案例中, Nrf2 该基因可能扮演着阻止疾病进展的角色。通过对 Nrf2 基因进行敲除的实验鼠较之于正常的对照鼠, 观察到显著的生物变化, 如谷胱甘肽转移酶以及其他抗氧化相关蛋白的自然生成率降低, 活性氧种类的水平增高, 这种氧化削弱渐趋明显并最终导致 DNA 的损害, 这潜在推动了恶性肿瘤的形成[8][9]。进一步的实验指出, 在缺乏 Nrf2 基因的实验鼠中, 通常用来刺激 Nrf2 的特定化学物质无法产生预期效果[10][11]。这些发现共同揭示了 Nrf2 在维护生物体抵抗环境危害及应对氧化压力方面所发挥的关键作用。Nrf2 与胃癌的关系[12], 在缺少 Nrf2 表达的实验鼠之中, 与正常基因表达的小鼠相较, 它们在面对某些致癌物如苯并(a)芘暴露时容易发展胃癌。Nrf2 与肠癌的关系[13], 使用氮氧基甲烷和右旋糖酐硫酸钠刺激 Nrf2 缺陷小鼠后, 显著提高了小鼠发生肠道恶性肿瘤的概率。

3.2. Nrf2-Keap1-ARE 信号通路具有促进肿瘤的作用

虽然众多研究显示激活 Nrf2 对解毒和防范包含癌症在内的多种病症有益, 但它的过度 and 持续激活却可能对某些癌症起到推波助澜的效果。这是因为它会通过调整癌细胞的新陈代谢和激活数个生物信号通路而发挥促进肿瘤的功能。某些研究发现, Nrf2 在部分肿瘤中呈现过量表达, 并且这与病人较差的生存预期有关。关于头颈癌[14]的研究报道, 肿瘤对顺铂药物的耐受性与 Nrf2 的作用有关; Nrf2 与肺鳞癌[15], Nrf2 与 SLC7A11 的高表达与较差的生存率和较差的治疗结果有关, 且 SLC7A11 介导的铁依赖型细胞死亡可阻断 NRF2 所导致的对放疗的耐药性。在胰腺癌方面[16], KRAS 是一个关键的激活因子, 既推动新陈代谢, 亦会增强 Nrf2 的表达。Nrf2 的存在使得携带 KRAS 突变的胰腺癌病患对化疗表现出抵抗性, 这与不佳的病情预后相挂钩。Nrf2 与食管鳞癌[17], Nrf2 的过表达增加了恶性肿瘤和对放化疗的耐药性; Nrf2 与口腔鳞癌[18], 该研究结果表明在 Nrf2 耗竭后, 肿瘤的迁移能力受到抑制。而当 Nrf2 过表达时, 则产生促癌作用。Nrf2 的过度表达有时候会触发癌细胞的过度繁殖, 促使肿瘤细胞适应并生存下来, 抵御放化疗的攻击[19]。

4. 细胞核转录因子 Nrf2 与宫颈癌的关系

氧化应激在癌症的形成过程中扮演着决定性角色[20], 因其能够对各种生物大分子(包括 DNA、脂质、蛋白)造成损伤, 导致基因以及表观遗传层面的变动, 并可能引发致癌相关基因的功能紊乱及肿瘤抑制基因的不当调节。这种损害作用可能会干扰到对 DNA 修复、细胞生存和细胞增长至关重要的信号通路, 从而促进肿瘤的形成。因此, 那些能引发氧化应激反应的蛋白和调节因子正成为癌症研究的焦点, 它们不只是作为检测癌症的生物指标, 也是评估预后和潜在的治疗方法目标。

Keap1-Nrf2-ARE 调控网络在维护细胞对抗氧化损伤方面发挥着重要作用[21], 并且干扰这一途径是现代抗癌治疗战略中的一个焦点。相关研究指出, Nrf2 在维持低水平的生理状态下有助于消除自由基、

癌原物以及其他可能导致 DNA 损伤的因素, 这有助于防止癌症的生成及其扩散[22]。然而, Keap1-Nrf2 途径的过度活化并非在所有癌症发展的场合中均显益处[23]。在某些情况下, 癌细胞内 Nrf2 的增加活性可能有助于这些细胞逃避破坏性的氧化压力, 这涉及到了常染色体突变、Keap1 和 Nrf2 之间的结合中断以及 Nrf2 的异常过活[24]。激活的 Nrf2 在癌细胞中可能促成对化学治疗的耐药性, 中断药物引发的氧化应激反应并保护癌细胞躲避药物引导的死亡。Nrf2 还有可能通过促使细胞增殖相关基因的活化来帮助肿瘤细胞避免程序性细胞死亡[25]。

研究[26]揭示了在宫颈癌组织中, Nrf2 这一蛋白质与正常组织相比有着显著过量的表达。这指出在健康组织环境下 Nrf2 的活动水平是相对稳定的, 而在癌变组织中, 该蛋白质的活性被突然激发。进一步观察到 Nrf2 及其下游效应蛋白 HO-1 的表达量增加, 这为宫颈癌早期干预提供了一种潜在的策略。其他研究[27]证实了这一见解, 显示出相比于正常的宫颈细胞系 HCK1T, 宫颈癌 SiHa 和 C33A 细胞系展示了 Nrf2 表达的增长, 这种现象似乎是宫颈癌形成的显著特征。在宫颈癌细胞中, Nrf2 主要位于细胞核之中, 尤其是鳞癌和鳞状上皮内病变的情况下。相反, 在正常宫颈上皮细胞中, Nrf2 大多位于细胞质内。Nrf2 在宫颈癌中的核内表达量与核外表达量相比具有统计上显著的上升, 特别是在癌症的后期, 这种现象伴随着抗氧化相关下游蛋白表达增加[28]。

5. 细胞核转录因子 Nrf2 与宫颈癌治疗

在宫颈癌细胞类型中, HeLa 和 SiHa 细胞线对化学治疗显示出比 C33A 细胞更高的敏感性[29], 这种现象与 Nrf2 基因在这些细胞中的较低表达水平有关。降低 Nrf2 的活性, 并结合化疗, 这样的策略有望突破传统的肿瘤治疗方法, 成为新的靶向疗法。探索能够有效抑制 Nrf2 的传统药物或者天然化合物, 对于抑制正常细胞向癌变细胞的转化具有至关重要的价值, 这不仅有助于减少恶性肿瘤的发生率, 还可以作为化疗的助手, 增加肿瘤细胞对药物的敏感性, 抑制癌细胞的扩散。这是癌症预防领域的关键发现。许多自然化合物已被发现能够对 Nrf2/ARE 途径产生作用, 通过激活解毒酶的表达来促进致癌物质的代谢, 从而在癌症治疗中发挥一定的抑制作用。通过调节剂可以调控 Nrf2 的表达水平; 而 Nrf2 自身也可以调控与化疗耐药性相关蛋白的表达, 进而影响治疗的有效性。鉴于 Nrf2 途径在抗氧化反应中的重要性, 它被视为宫颈癌化学预防和治疗的潜在新靶点, 开辟出癌症治疗的全新方向。

5.1. 天然和合成化合物对 Nrf2 的调节

许多小型分子被开发出来, 并已被验证为具有抗癌能力。例如, 一种植物提取物[30]能显著地减少 Nrf2 在癌细胞中的活性, 阻断其转录作用。进一步的研究还揭示了这种提取物能够抑制谷胱甘肽合成所需的酶活性, 从而在癌细胞内部降低谷胱甘肽的含量, 该机制有助于癌症治疗。更重要的是, 该提取物被发现可能提升化学治疗药物对癌细胞杀伤效果, 同时减少了细胞对这些药物的排出。

多个实验研究表明, 存在一组化学分子能干预 Nrf2 的激活状态。这些分子包括维生素 C、木槿素、赭曲霉毒素 A、甘油三酯、全反式维甲酸[31]、杜鹃花提取物(RLE)、花青素-3-O-糖苷(C3G)、抗坏血酸硬脂酸酯(Asc-s)和二甲双胍[29]等。这些化合物对于抑制 Nrf2 具有潜在的疗效, 但仍然需要深入探究它们在生物体中的具体机理和长期使用的安全性。

5.2. Nrf2 调节剂调节 Nrf2 表达

MBNL1 作为一种 RNA 结合蛋白, 在 RNA 处理和代谢中扮演重要角色[32]。最新的研究指出, 在治疗癌症过程中的抗药性现象, 尤其对化疗药物的耐受性提高, 可能与 RNA 结合蛋白有着直接的联系。具体到宫颈癌案例, 比起健康组织, RNA 结合蛋白在宫颈癌患者体内的存在量明显降低, 其中 MBNL1 的

缺乏与病情预后不良紧密相关。在宫颈癌细胞线 HeLa 中, MBNL1 的人为增强能够促进 Nrf2 蛋白的降解, 并降低 NQO1 与 HO-1 等 Nrf2 路径下游目标的活性。这些发现表明, MBNL1 的低水平表达可能与其在调节 Nrf2 路径及其相关靶点中的作用有关, 这一过程可能导致化疗药物, 比如顺铂的耐药性增强[33]。

蛋白质 GS28, 高尔基复合体中的一种蛋白, 被发现参与了细胞内部物质的高效运输。在某些癌症中, 特别是宫颈癌和结直肠癌中, 此蛋白的过量表达与病情的严重程度有关[34]。针对宫颈癌细胞, 特别是 HeLa 细胞, GS28 通过启动 ERK 通路来提升 Nrf2 的水平, 这一过程对抗氧化压力有所帮助, 但同时也可能导致化疗药物的耐药性[35]。

5.3. Nrf2 沉默

在恶性肿瘤中, 存在一小部分细胞称为肿瘤干细胞, 这些特殊的细胞拥有较高的分裂能力、更新自身的能力和较强的侵略性。这些细胞在肿瘤的再生、扩散及对化学治疗药物产生抵抗方面扮演着至关重要的角色[36]。科学研究揭示, 当宫颈癌中的肿瘤干细胞的 Nrf2 被抑制时, 一些关键蛋白质, 如 ABCG2 (ABCG2, 一种 atp 结合盒外排转运体)和 bcl-2 (细胞防止程序化死亡的蛋白)的激活水平下降, 这反过来使得肿瘤细胞对化疗药物如顺铂、5-氟尿嘧啶、紫杉醇和奥沙利铂的敏感性增加。此项研究的结果表明 Nrf2 的活性在控制治疗效果和预测疾病预后方面起到了关键作用[37]。

Nrf2-Keap1-ARE 信号途径对许多包括癌症在内的疾病的发展具有至关重要的影响, 探索涉及这一通路的病理机制有利于建立更有效的治疗目标和策略。癌症研究中, Nrf2 既有助于癌细胞生长也可以抑制肿瘤发展, 这给以 Nrf2 作为疗法靶标的研究带来了挑战, 从而使得对 Nrf2-Keap1-ARE 通路和与之相互作用的分子以及信号网络的研究变得极其关键。

参考文献

- [1] Kaplum, V., Ramos, A.C., Consolaro, M.E.L., Fernandez, M.A., Ueda-Nakamura, T., Dias-Filho, B.P., *et al.* (2018) Proanthocyanidin Polymer-Rich Fraction of *Stryphnodendron adstringens* Promotes *in Vitro* and *in Vivo* Cancer Cell Death via Oxidative Stress. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 694. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00694>
- [2] Morimitsu, Y., Nakagawa, Y., Hayashi, K., Fujii, H., Kumagai, T., Nakamura, Y., *et al.* (2002) A Sulforaphane Analogue That Potently Activates the Nrf2-Dependent Detoxification Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 3456-3463. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110244200>
- [3] Kitamura, H. and Motohashi, H. (2018) NRF2 Addiction in Cancer Cells. *Cancer Science*, **109**, 900-911. <https://doi.org/10.1111/cas.13537>
- [4] Pandey, P., Singh, A.K., Singh, M., Tewari, M., Shukla, H.S. and Gambhir, I.S. (2017) The See-Saw of Keap1-Nrf2 Pathway in Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **116**, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.006>
- [5] Tonelli, C., Chio, I.I.C. and Tuveson, D.A. (2018) Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxidants & Redox Signaling*, **29**, 1727-1745. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7342>
- [6] Lu, M., Ji, J., Jiang, Z. and You, Q. (2016) The Keap1-Nrf2-ARE Pathway as a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *Medicinal Research Reviews*, **36**, 924-963. <https://doi.org/10.1002/med.21396>
- [7] 吴晓彤, 王玲, 韩 丽英. Nrf2 在宫颈癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2805-2808.
- [8] Delgado-Buenrostro, N.L., Medina-Reyes, E.I., Lastres-Becker, I., Freyre-Fonseca, V., Ji, Z., Hernández-Pando, R., *et al.* (2014) Nrf2 Protects the Lung against Inflammation Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles: A Positive Regulator Role of Nrf2 on Cytokine Release. *Environmental Toxicology*, **30**, 782-792. <https://doi.org/10.1002/tox.21957>
- [9] 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>
- [10] Ma, X., Luo, Q., Zhu, H., Liu, X., Dong, Z., Zhang, K., *et al.* (2018) Aldehyde Dehydrogenase 2 Activation Ameliorates CCl₄-Induced Chronic Liver Fibrosis in Mice by Up-Regulating Nrf2/Ho-1 Antioxidant Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 3965-3978. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13677>

- [11] Taguchi, K., Takaku, M., Egner, P.A., Morita, M., Kaneko, T., Mashimo, T., *et al.* (2016) Generation of a New Model Rat: *Nrf2* Knockout Rats Are Sensitive to Aflatoxin B₁ Toxicity. *Toxicological Sciences*, **152**, 40-52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw065>
- [12] Suzuki, T., Shibata, T., Takaya, K., Shiraishi, K., Kohno, T., Kunitoh, H., *et al.* (2013) Regulatory Nexus of Synthesis and Degradation Deciphers Cellular Nrf2 Expression Levels. *Molecular and Cellular Biology*, **33**, 2402-2412. <https://doi.org/10.1128/mcb.00065-13>
- [13] Cho, H., Jedlicka, A.E., Reddy, S.P.M., Kensler, T.W., Yamamoto, M., Zhang, L., *et al.* (2002) Role of NRF2 in Protection against Hyperoxic Lung Injury in Mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **26**, 175-182. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.2.4501>
- [14] Xu, T., Yang, Y., Chen, Z., Wang, J., Wang, X., Zheng, Y., *et al.* (2023) TNFAIP2 Confers Cisplatin Resistance in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma via KEAP1/NRF2 Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02775-1>
- [15] Feng, L., Zhao, K., Sun, L., Yin, X., Zhang, J., Liu, C., *et al.* (2021) SLC7A11 Regulated by NRF2 Modulates Esophageal Squamous Cell Carcinoma Radiosensitivity by Inhibiting Ferroptosis. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 367. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03042-7>
- [16] Mukhopadhyay, S., Goswami, D., Adisheshaiah, P.P., Burgan, W., Yi, M., Guerin, T.M., *et al.* (2020) Undermining Glutaminolysis Bolsters Chemotherapy While NRF2 Promotes Chemoresistance in KRAS-Driven Pancreatic Cancers. *Cancer Research*, **80**, 1630-1643. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-1363>
- [17] Hirose, W., Oshikiri, H., Taguchi, K. and Yamamoto, M. (2022) The KEAP1-NRF2 System and Esophageal Cancer. *Cancers*, **14**, Article 4702. <https://doi.org/10.3390/cancers14194702>
- [18] Liu, H., Xu, X., Wu, R., Bi, L., Zhang, C., Chen, H., *et al.* (2021) Antioral Squamous Cell Carcinoma Effects of Carvacrol via Inhibiting Inflammation, Proliferation, and Migration Related to Nrf2/Keap1 Pathway. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6616547. <https://doi.org/10.1155/2021/6616547>
- [19] Syu, J., Chi, J. and Kung, H. (2016) Nrf2 Is the Key to Chemotherapy Resistance in MCF7 Breast Cancer Cells under Hypoxia. *Oncotarget*, **7**, 14659-14672. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7406>
- [20] Saed, G.M., Diamond, M.P. and Fletcher, N.M. (2017) Updates of the Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **145**, 595-602. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.033>
- [21] Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A. and Donato, R. (2018) Nrf2-Keap1 Signaling in Oxidative and Reductive Stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1865**, 721-733. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2018.02.010>
- [22] Rojo de la Vega, M., Chapman, E. and Zhang, D.D. (2018) NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*, **34**, 21-43. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.022>
- [23] Sajadimajid, S. and Khazaei, M. (2018) Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2. *Current Cancer Drug Targets*, **18**, 538-557. <https://doi.org/10.2174/1568009617666171002144228>
- [24] Gong, J. and Xu, H. (2021) Current Perspectives on the Role of Nrf2 in 5-Fluorouracil Resistance in Colorectal Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **21**, 2297-2303. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210129094354>
- [25] Mokhtari, R.B., Homayouni, T.S., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B., *et al.* (2017) Combination Therapy in Combating Cancer. *Oncotarget*, **8**, 38022-38043. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16723>
- [26] 李昭, 郭叶青, 林颖. PERK、Nrf2、HO-1 蛋白在早期宫颈癌组织中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2019, 36(2): 322-323.
- [27] Kontostathi, G., Zoidakis, J., Makridakis, M., Lygirou, V., Mermelekas, G., Papadopoulos, T., *et al.* (2017) Cervical Cancer Cell Line Secretome Highlights the Roles of Transforming Growth Factor-Beta-Induced Protein Ig-H3, Peroxiredoxin-2, and NRF2 on Cervical Carcinogenesis. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 4180703. <https://doi.org/10.1155/2017/4180703>
- [28] Ma, J., Tursun, H., Jiao, S., Zheng, J., Xiao, J. and Hasim, A. (2015) Functional Role of NRF2 in Cervical Carcinogenesis. *PLOS ONE*, **10**, e0133876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133876>
- [29] Tossetta, G. and Marzoni, D. (2023) Targeting the NRF2/KEAP1 Pathway in Cervical and Endometrial Cancers. *European Journal of Pharmacology*, **941**, Article ID: 175503. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175503>
- [30] Kensler, T.W., Egner, P.A., Dolan, P.M., *et al.* (1987) Mechanism of Protection against Aflatoxin Tumorigenicity in Rats Fed 5-(2-Pyrazinyl)-4-Methyl-1, 2-Dithiol-3-Thione (Oltipraz) and Related 1, 2-Dithiol-3-Thiones and 1, 2-Dithiol-3-Ones. *Cancer Research*, **47**, 4271-4277.
- [31] Garg, R., Gupta, S. and Maru, G.B. (2008) Dietary Curcumin Modulates Transcriptional Regulators of Phase I and Phase II Enzymes in Benzo[*a*]pyrene-Treated Mice: Mechanism of Its Anti-Initiating Action. *Carcinogenesis*, **29**, 1022-1032. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn064>

-
- [32] Aguilar-Garrido, P., Otero-Sobrinho, Á., Navarro-Aguadero, M.Á., Velasco-Estévez, M. and Gallardo, M. (2022) The Role of RNA-Binding Proteins in Hematological Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9552. <https://doi.org/10.3390/ijms23179552>
- [33] Wang, M., Xue, Y., Shen, L., Qin, P., Sang, X., Tao, Z., *et al.* (2019) Inhibition of SGK1 Confers Vulnerability to Redox Dysregulation in Cervical Cancer. *Redox Biology*, **24**, Article ID: 101225. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101225>
- [34] Cho, U., Kim, H., Park, H.S., Kwon, O., Lee, A. and Jeong, S. (2016) Nuclear Expression of GS28 Protein: A Novel Biomarker That Predicts Worse Prognosis in Cervical Cancers. *PLOS ONE*, **11**, e0162623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162623>
- [35] Rim, D.E., Yoo, H.J., Lee, J., Kwon, O. and Jeong, S. (2019) Role of GS28 in Sodium Nitroprusside-Induced Cell Death in Cervical Carcinoma Cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **33**, e22348. <https://doi.org/10.1002/jbt.22348>
- [36] Keyvani, V., Riahi, E., Yousefi, M., Esmaili, S., Shafabakhsh, R., Moradi Hasan-Abad, A., *et al.* (2022) Gynecologic Cancer, Cancer Stem Cells, and Possible Targeted Therapies. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 823572. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.823572>
- [37] Jia, Y., Chen, J., Zhu, H., Jia, Z. and Cui, M. (2015) Aberrantly Elevated Redox Sensing Factor Nrf2 Promotes Cancer Stem Cell Survival via Enhanced Transcriptional Regulation of ABCG2 and Bcl-2/Bmi-1 Genes. *Oncology Reports*, **34**, 2296-2304. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4214>