

Nrf2/HO-1信号通路的神经保护作用研究进展

李佳琪^{1,2}, 崔淑侠^{1,2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学第二附属医院麻醉科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月11日; 发布日期: 2024年9月18日

摘要

神经系统控制着我们全身的功能活动, 出现问题可导致认知障碍、活动障碍、感觉障碍、疼痛等症状, 仍然是对人类健康的最严重威胁之一。由于其难以察觉的症状, 很难确定神经系统疾病的发病机制和治疗方法。Nrf2/HO-1轴因其在对抗氧化应激中的关键作用而被公认, 作为抗氧化系统的调节剂, 它上调HO-1的表达以减少氧化应激。Nrf2/HO-1信号通路还参与调控细胞的凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等病理生理过程, 产生器官保护作用。鉴于Nrf2/HO-1在调节体内平衡中的重要性, 本文综述了目前关于部分神经系统疾病与Nrf2/HO-1信号转导轴之间关系的研究。

关键词

神经系统疾病, 核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1, 氧化应激

Research Progress on Neuroprotective Effects of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway

Jiaqi Li^{1,2}, Shuxia Cui^{1,2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Sep. 11th, 2024; published: Sep. 18th, 2024

Abstract

The nervous system controls the functional activities of our entire body, and problems can lead to symptoms such as cognitive impairment, activity impairment, sensory impairment, and pain, which remain one of the most serious threats to human health. Due to its imperceptible symptoms,

*通讯作者。

文章引用: 李佳琪, 崔淑侠. Nrf2/HO-1 信号通路的神经保护作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1064-1071.
DOI: 10.12677/acm.2024.1492567

it is difficult to determine the pathogenesis and treatment methods of neurological diseases. The Nrf2/HO-1 axis is recognized for its crucial role in combating oxidative stress and as a regulator of the antioxidant system, it upregulates the expression of HO-1 to reduce oxidative stress. The Nrf2/HO-1 signaling pathway is also involved in regulating pathological and physiological processes such as apoptosis, autophagy, pyroptosis, and ferroptosis in cells, producing organ protective effects. Given the importance of Nrf2/HO-1 in regulating homeostasis, this article reviews current research on the relationship between some neurological diseases and the Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Keywords

Nervous System Disease, Nuclear Factor Erythroid-2-Related Factor 2/Heme Oxygenase-1, Oxidative Stress Diseases

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

随着社会的老年化,即人口老龄化和疾病的慢性化趋势来看,目前神经系统疾病在疾病谱中的比重越来越突出,它的特点是高发病率以及高致残率,由于神经细胞损伤后不易再生,神经系统疾病往往迁延不愈。

核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1)信号轴在抵抗氧化应激所引起的损伤中发挥着关键作用,这已为多个研究所证实。Nrf2/HO-1 信号通路通过发挥抗炎、抗氧化、调节钙离子内流、调控线粒体损伤、调控铁死亡、焦亡、细胞凋亡及自噬等多种生物学功能为它在各个脏器的氧化应激性相关疾病中的潜在治疗靶点提供了分子机制上的理论基础。

Nrf2 属于 CNC-bZIP 转录激活因子家族的一个重要成员,在细胞静息状态下,Nrf2 与 Keap1 蛋白结合形成 Nrf2-Keap1 复合体,这种复合体存在于细胞质中,使 Nrf2 保持稳定,然而当细胞受到亲电物质或氧化剂的刺激时,会导致 Nrf2 磷酸化并与 Keap 蛋白解耦联,释放后的 Nrf2 进入细胞核和另一个小分子蛋白 Maf 结合形成二聚体,这个二聚体随后与抗氧化反应元件(ARE)结合,启动下游抗氧化应激基因的转录。HO-1 是 Nrf2 下游的靶蛋白之一,它是血红素代谢的关键酶。在正常生理状态下,HO-1 的表达水平比较低,然而,当组织细胞受到刺激而处于应激状态时,HO-1 可通过 Nrf2 的调控进行应答,表达量高度上调,表现出明显的抗氧化作用,从而减轻细胞损伤并维持组织的稳态。

2. Nrf2/HO-1 信号通路的功能调控

2.1. Nrf2/HO-1 信号轴调控钙离子内流

在正常情况下,离子在细胞膜内外的分布处于稳定状态。过量的 Ca^{2+} 内流可能导致线粒体中 Ca^{2+} 浓度过高、 Ca^{2+} 依赖性降解酶激活和细胞凋亡诱导,导致细胞的氧化应激和功能障碍。

李等人证明, HgCl_2 通过诱导小鼠 Na^+ 、 Ca^{2+} 过载和 ATP 酶失活,增加 Nrf2、HO-1 和 NQO1 的表达[1],这为研究 Ca^{2+} 的调节作用和 Nrf2 介导的抗氧化途径的分子调控提供了新的思路。 Ca^{2+} 内流是心力衰竭中细胞损伤的重要机制之一,近年来对心力衰竭大鼠心肌细胞研究中发现, κ 阿片受体激动剂 U50488 改善心力衰竭大鼠心肌细胞内质网应激[2],从而减轻心肌损伤是通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制 Ca^{2+} 内流

来实现的。这一发现为抗氧化药物的开发提供了新的思路,即寻找能够调节 Nrf2/HO-1 通路和细胞内离子平衡的化合物,以对抗氧化应激引起的细胞损伤。另外 Park 等[3]研究揭示了异槲皮苷和槲皮素通过调节 Nrf2/HO-1 通路恢复细胞内 ROS 水平和调节 Ca^{2+} 浓度显著抑制了谷氨酸诱导的细胞氧化死亡。这些研究共同强调了 Nrf2/HO-1 通路通过对钙离子内流的调控在相关的氧化应激性疾病中显示了潜在的治疗作用。

2.2. Nrf2/HO-1 信号轴调控线粒体损伤

线粒体损伤是细胞不可逆损伤的重要早期标志,并且线粒体作为细胞内的“能量工厂”,是细胞的能量代谢中心,目前关于线粒体损伤从而使 ROS 生成增多的机制研究也较为广泛。

对重楼皂苷 I (PPI)在肝细胞癌 HCC 中诱导铁死亡和触发线粒体损伤的抗癌特性和潜在机制的研究中证实[4],Nrf2 的激活以及随后 HO-1 和 GPX4 的上调可以减少氧化应激,表明 Nrf2/HO-1 通路保护线粒体完整性,并可能预防线粒体功能障碍中起着关键作用。同样 Nrf2/HO-1 通路在肾脏保护中也有其重要作用,在探讨管状 β -catenin 在急性肾损伤(AKI)引起的线粒体损伤和细胞死亡中的保护作用潜在机制中发现[5],管状 β -catenin 可能通过上调 Nrf2 和 HO-1,调节线粒体功能和抗氧化/抗炎路径,发挥其保护作用。并且早有研究认为 Nrf2 可以通过促进 HO-1 等抗氧化酶的转录从而增强线粒体的抗氧化耐受力,是线粒体抗氧化修复系统中的关键转录因子[6]。总的来说,Nrf2/HO-1 可以通过对线粒体的结构及功能障碍的调控来对抗氧化应激导致的损伤。

2.3. Nrf2/HO-1 信号转导轴在铁死亡中的应用

铁死亡(ferroptosis)其主要特征为脂质活性氧增多及细胞内亚铁离子累积,是近几年发现的一种新的细胞死亡类型。

在一项关于虾青素干预可以改善氧化应激和自噬,并在体外抑制细胞凋亡和铁死亡研究中[7],作者证实了虾青素通过 Nrf2/HO-1 通路增强抗氧化活性和自噬并抑制铁死亡,从而减轻氧化应激并保护细胞免受铁死亡的威胁。在非诺贝特治疗的糖尿病小鼠中,增加 Nrf2 可抑制铁性相关的变化,从而延缓糖尿病肾病的进展[8]。这一发现进一步支持了 Nrf2/HO-1 轴在抗氧化应激和细胞保护中的关键作用。而通过红景天苷激活 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的阿尔茨海默病小鼠[9]和谷氨酸损伤的 HT22 细胞中 Nrf2/HO1 信号通路来减轻神经元铁死亡的这一发现为治疗神经退行性疾病提供了新的思路,特别是那些与铁死亡和氧化应激密切相关的疾病。

2.4. Nrf2/HO-1 信号转导轴在焦亡中的应用

细胞焦亡(Pyroptosis)作为一种新型的细胞程序性死亡类型,其特征为细胞渗透压改变导致细胞不断胀大直至细胞膜破裂,使细胞内容物的释放而引发炎症反应。

Nrf2 在心肌保护和焦亡调节中的作用已被充分证明。一项研究早已探讨右美托咪定(Dex)在减轻心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是通过调节心肌细胞焦亡来实现的[10],揭示了 Nrf2 可能通过调控 miR-665/MEF2D 参与 Dex 在 MIRI 中的抗焦亡作用。在一项关于没食子酸具有治疗痛风性关节炎的潜力的研究中揭示了没食子酸通过增强了 Nrf2 的表达来抑制 ROS 的产生,说明 Nrf2 通过调节抗氧化和抗炎基因的表达,从而抑制 NLRP3 炎症小体的活化和抑制细胞焦亡[11]。一项研究关于假设 Nrf2 介导了木犀草素对 NLRP3 炎症小体激活的抑制进行试验中,木犀草素通过增加细胞核 Nrf2 的水平来刺激 HO-1 的转录,进而减少 ROS 的产生[12],这种作用可以抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而预防 THP-1 巨噬细胞焦亡。既然细胞焦亡与炎性损伤的发生相关而 Nrf2/HO-1 轴又能抑制它的发生,未来的研究可以进一步探讨这一通路的详细机制以及其在不同疾病中的应用潜力。

2.5. Nrf2/HO-1 信号转导轴在细胞凋亡中的应用

细胞凋亡, 也称为程序性细胞死亡(Programmed Cell Death, PCD), 是一种由一些凋亡相关基因相互作用而引起的主动性细胞死亡过程。

在薯蓣皂苷激活 Nrf2/HO-1 信号通路减少铁死亡和细胞凋亡保护急性肾损伤研究[13]和茄红素干预机体后, 激活 Nrf2 核易位及其下游 HO-1 和 NQO1 抗氧化信号通路[14]这两项研究中共同揭示了 Nrf2/HO-1 信号通路在维持肾脏的氧化应激稳态, 减轻肾脏的炎症反应和细胞凋亡的重要作用。同样研究表明香菇多糖可通过调节 Nrf2 通路发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用[15], 从而抑制脂多糖 LPS 诱导的氧化应激, 这些研究共同提示激活 Nrf2/HO-1 信号通路可调控细胞凋亡。

2.6. Nrf2/HO-1 信号转导轴在自噬中的应用

自噬是一种在进化上高度保守的过程, 可将自身细胞质内容物运送到溶酶体内降解。

有研究指出高糖诱发施万细胞损伤的内源性保护机制是自噬水平增强激活了 Nrf2 信号通路, 施万细胞在维持周围神经形态和功能中具有重要作用, 被认为是治疗 DNP 的靶细胞, 当施万细胞受到高糖刺激时, 其可 Keap1 解离进入细胞核[16], 分泌抗氧化因子 HO-1、NQO1 等, 这些抗氧化因子有助于减轻氧化应激, 从而保护神经细胞免受损害。而另外的一项研究结果表明, 自噬抑制驱使 Nrf2 加速小鼠糖尿病心肌病的进展[17]。同样有研究发现一种天然化合物萝卜硫素(SFN)能够促进依赖于 Nrf2 水平升高的自噬途径, 并显著改善 LPS 诱导的氧化应激和炎症反应[18]。未来的研究需要深入探索其中的详细机制, 以及如何利用它们来开发更有效的治疗方法。

3. 神经系统疾病的临床研究

3.1. 阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病, 其特征是早期出现学习和记忆功能障碍, 最终演变为认知障碍。由于疾病的进展和有限的治疗选择, 阿尔茨海默病已成为现代人口面临的重大威胁之一, AD 的典型组织学特征是神经原纤维缠结、 β 淀粉样蛋白斑块沉积和大脑突触功能障碍。

在 AD 脑中, 已经观察到 Nrf2 及其下游基因的表达降低。Nrf2 减弱 AD 的关键过程包括干扰 A β 和 p-tau 通路[19], 而这两个通路在 AD 的发病机制中起着关键作用。Yang [9]等研究发现红景天苷在 A β 1-42 诱导的 WT 小鼠或 Glu 损伤的 HT22 细胞中具有神经保护作用, 以及它通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路神经元铁死亡的发现, 为 AD 的治疗提供了新的策略。此外, 生酮饮食在 AD 小鼠模型中的研究也表明, 通过增强 Nrf2/HO-1 信号通路并抑制 NF- κ B 通路活性, 生酮饮食可以改善 AD 小鼠的认知功能, 并减少淀粉样斑块的沉积、胶质细胞增生和促炎细胞因子的水平[20], 这表明通过增加 Nrf2/HO-1 的表达和活性, 可能有助于减轻 AD 的病理改变。这进一步证明了 Nrf2/HO-1 信号通路在 AD 防治中的重要性。

3.2. 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹, 其主要病理特征为黑质多巴胺能神经元退化和死亡。PD 的临床症状具体包括行为迟缓、步态拖沓、平衡感丧失以及动作震颤等。在 PD 相关的多巴胺神经细胞的凋亡中, 氧化应激起决定性的恶化作用。

在帕金森动物(PD)动物模型研究中, 新发现的 KKPA4026 被证实是一种强效的 Nrf2 激动剂, 它能够诱导 Nrf2 转移至细胞核, 从而上调 Nrf2 依赖性抗氧化酶的表达[21], 缓解帕金森(PD)相关缺陷并保护多巴胺神经元。这种上调有助于缓解 PD 相关的神经缺陷, 并保护多巴胺神经元免受损伤。这一发现为 PD

的治疗提供了新的策略。此外, HO-1(血红素加氧酶-1)在 PD 中的保护作用也得到了证实。例如, 辛伐他汀能够通过上调 HO-1 的表达发挥神经保护作用, 改善动物对 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PD 模型的抗氧化反应[22]。这进一步支持了 HO-1 在 PD 治疗中的潜在价值。同样地, 2',3'-二羟基-4',6'-二甲氧基查尔酮(DDC)也被发现能够通过上调神经胶质细胞中的 Nrf2/HO-1 信号通路来防止氧化应激导致的多巴胺能神经元损伤[23]。这进一步强调了 Nrf2/HO-1 信号轴在 PD 治疗中的重要性。综上所述, 这些研究结果表明, Nrf2/HO-1 信号轴在 PD 的进程中具有关键作用, 并能够通过其抗氧化和神经保护作用来延缓 PD 的进展。这为开发新的 PD 治疗药物提供了重要的线索和方向。未来的研究可以进一步探索这一信号通路的具体机制, 并评估其在临床试验中的有效性和安全性。

3.3. 多发性硬化症

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种复杂的自身免疫性疾病, 其主要特点为累及中枢神经系统并导致炎性脱髓鞘病变, 具有多发病灶、缓解、复发的特点, 是青壮年致残的重要疾病之一。

首先 Nrf2 作为一种核转录因子, 在 MS 的病理生理过程中起着关键作用, 它通过调控靶基因表达增加, 一方面发挥抗氧化作用, 使抗氧化酶表达升高, 降低自由基; 另一方面发挥抗炎作用, 减少促炎因子和促炎免疫细胞的产生, 从而使神经胶质细胞从促炎状态转为抗炎状态, 进而保护髓鞘和神经元。富马酸二甲酯(DMF)是一种已经用于治疗 MS 的药物, 它通过激活 Nrf2 来同时发挥抗氧化和抗炎作用, 从而在 MS 的治疗上实现更全面有效的控制。一项英国的观察性研究显示, DMF 持续治疗 15 个月, 33% 的复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者能够维持 NEDA-4 状态(即无复发、无残疾进展、无新的 MRI 活动病灶以及无持续的认知功能下降), 并且从治疗第 6 周起 Nrf2 的表达就开始增加[24]。在动物模型研究中, 研究人员发现中枢神经系统中的星形胶质细胞 Nrf2 表达降低可能与 MS 的发病有关[25], 这提示 Nrf2 可能是 MS 的一个潜在治疗靶点。此外, 白果内酯(BB)被发现能够增加星形胶质细胞中抗氧化酶的表达, 其机制可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关[26], 这为通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来治疗 MS 等脱髓鞘疾病提供了新的路径。

3.4. 脑缺血再灌注损伤

脑缺血/再灌注损伤(CIRI)是指脑血液供应中断后, 当血液供应恢复时, 原本缺血的脑组织进一步受到损害的现象。在 CIRI 的发病机制中, 氧化应激起到了至关重要的作用。

研究发现在脑缺血再灌注损伤中, Nrf2 能通过调控下游抗氧化蛋白 HO-1 的表达增加从而降低氧化应激水平[27], 减少细胞凋亡和坏死, 保护脑组织免受进一步损伤。由此推测 Nrf2/HO-1 信号通路在脑部疾病中均有一定的调控作用。多项研究已经证实, 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路可以抑制氧化应激和炎症反应, 从而减轻脑缺血再灌注损伤。例如, 香叶醇可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路明显改善脑缺血/再灌注后大鼠神经损伤、减少脑梗死体积[28], 以及在探讨氢吗啡酮(HM)对 CIRI 的保护作用研究中[29], 提示 HM 可有效上调 Nrf2 和 HO-1 蛋白水平。这些研究不仅揭示了 Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的保护作用, 也为开发新的神经保护药物提供了新的思路。未来, 我们可以进一步探索其他能够激活 Nrf2/HO-1 信号通路的物质, 并研究它们在治疗脑部疾病中的潜在应用价值。

3.5. 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛是指由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛。它属于慢性疼痛的一种, 神经病理性疼痛的长期存在和异常性质使病人难以忍受, 也给家庭和社会带来沉重的经济负担。

确实, 神经病理性疼痛因其复杂的发病机制而成为临床上治疗难度较高的疼痛类型。近年来, 关于 Nrf2 和 HO-1 在神经病理性疼痛治疗中的潜在作用的研究, 为我们提供了新的治疗思路。有研究指出了

Nrf2 在减轻小鼠神经性病理疼痛方面的重要作用[30], 此前有文献研究通过上调神经损伤后背根神经节(DRG)神经元中的 HO-1 表达[31], 可能具有减轻神经炎症作用, 进而缓解了神经病理性疼痛。因此, 上调 HO-1 的表达可能是一种有效的治疗神经病理性疼痛的策略。衣康酸二甲酯作为一种衣康酸衍生物, 最近被发现能够抑制小鼠的神经炎症并减轻慢性疼痛[32]。这项研究表明, 衣康酸二甲酯的作用主要是通过激活 Nrf2 途径, 从脊髓神经元分泌 IL-10 来实现的。IL-10 是一种重要的抗炎细胞因子, 可以抑制炎症反应并缓解疼痛。Nrf2 和 HO-1 在神经病理性疼痛治疗中的潜在作用为我们提供了新的治疗思路。未来, 我们可以进一步探索 Nrf2 和 HO-1 在神经病理性疼痛中的具体作用机制, 并开发针对这些靶点的新的治疗药物, 以期提高神经病理性疼痛的治疗效果。

4. 展望

通过深入了解 Nrf2/HO-1 信号通路在神经系统疾病中的作用及机制, 以期为神经系统疾病的临床靶向治疗和预防提供了新的方向。未来, 可以通过开发针对 Nrf2/HO-1 信号通路的药物或基因治疗方法, 来干预神经系统疾病的进程。例如, 通过上调 Nrf2 或 HO-1 的表达水平, 可以增强神经元的抗氧化应激和抗炎能力, 从而减轻神经退行性疾病、神经病理性疼痛和脑缺血 - 再灌注损伤等症状。此外, 还可以进一步探索 Nrf2/HO-1 信号通路与其他神经系统疾病的相关性, 为这些疾病的临床治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Li, S., Jiang, X., Luo, Y., Zhou, B., Shi, M., Liu, F., *et al.* (2019) Sodium/Calcium Overload and Sirt1/Nrf2/HO-1 Pathway Are Critical Events in Mercuric Chloride-Induced Nephrotoxicity. *Chemosphere*, **234**, 579-588. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.095>
- [2] Wu, T., Yao, H., Zhang, B., Zhou, S., Hou, P. and Chen, K. (2021) κ Opioid Receptor Agonist Inhibits Myocardial Injury in Heart Failure Rats through Activating Nrf2/HO-1 Pathway and Regulating Ca^{2+} -SERCA2a. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 7328437. <https://doi.org/10.1155/2021/7328437>
- [3] Park, H., Kim, H., Kim, C.Y., Seo, M. and Baek, S. (2021) Synergistic Protection by Isoquercitrin and Quercetin against Glutamate-Induced Oxidative Cell Death in HT22 Cells via Activating Nrf2 and HO-1 Signaling Pathway: Neuroprotective Principles and Mechanisms of *Dendropanax moribifera* Leaves. *Antioxidants*, **10**, Article 554. <https://doi.org/10.3390/antiox10040554>
- [4] Yang, R., Gao, W., Wang, Z., Jian, H., Peng, L., Yu, X., *et al.* (2024) Polyphyllin I Induced Ferroptosis to Suppress the Progression of Hepatocellular Carcinoma through Activation of the Mitochondrial Dysfunction via Nrf2/HO-1/GPX4 Axis. *Phytomedicine*, **122**, Article 155135. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155135>
- [5] Li, H., Leung, J.C.K., Yiu, W.H., Chan, L.Y.Y., Li, B., Lok, S.W.Y., *et al.* (2022) Tubular β -Catenin Alleviates Mitochondrial Dysfunction and Cell Death in Acute Kidney Injury. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 1061. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05395-3>
- [6] Zhu, H., Dai, Z., Liu, X., Zhou, H. and Wang, Y. (2023) Serine/Threonine Kinase 3 Promotes Oxidative Stress and Mitochondrial Damage in Septic Cardiomyopathy through Inducing Kelch-Like ECH-Associated Protein 1 Phosphorylation and Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Degradation. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 1369-1381. <https://doi.org/10.7150/ijbs.80800>
- [7] Cai, X., Hua, S., Deng, J., Du, Z., Zhang, D., Liu, Z., *et al.* (2022) Astaxanthin Activated the Nrf2/HO-1 Pathway to Enhance Autophagy and Inhibit Ferroptosis, Ameliorating Acetaminophen-Induced Liver Injury. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 42887-42903. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c10506>
- [8] Li, S., Zheng, L., Zhang, J., Liu, X. and Wu, Z. (2021) Inhibition of Ferroptosis by Up-Regulating Nrf2 Delayed the Progression of Diabetic Nephropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, **162**, 435-449. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.323>
- [9] Yang, S., Xie, Z., Pei, T., Zeng, Y., Xiong, Q., Wei, H., *et al.* (2022) Salidroside Attenuates Neuronal Ferroptosis by Activating the Nrf2/HO1 Signaling Pathway in $\text{A}\beta_{1-42}$ -Induced Alzheimer's Disease Mice and Glutamate-Injured HT22 Cells. *Chinese Medicine*, **17**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00634-3>
- [10] Wang, L., Liu, J., Wang, Z., Qian, X., Zhao, Y., Wang, Q., *et al.* (2023) Dexmedetomidine Abates Myocardial Ischemia

- Reperfusion Injury through Inhibition of Pyroptosis via Regulation of miR-665/MEF2D/Nrf2 Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article 115255. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115255>
- [11] Lin, Y., Luo, T., Weng, A., Huang, X., Yao, Y., Fu, Z., *et al.* (2020) Gallic Acid Alleviates Gouty Arthritis by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Pyroptosis through Enhancing Nrf2 Signaling. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 580593. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580593>
 - [12] Zou, Y., Luo, X., Feng, Y., Fang, S., Tian, J., Yu, B., *et al.* (2021) Luteolin Prevents THP-1 Macrophage Pyroptosis by Suppressing ROS Production via Nrf2 Activation. *Chemico-Biological Interactions*, **345**, Article 109573. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109573>
 - [13] Wang, S., Zheng, Y., Jin, S., Fu, Y. and Liu, Y. (2022) Dioscin Protects against Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury by Reducing Ferroptosis and Apoptosis through Activating Nrf2/HO-1 Signaling. *Antioxidants*, **11**, Article 2443. <https://doi.org/10.3390/antiox11122443>
 - [14] Wang, Y., Liu, Z., Ma, J., Xv, Q., Gao, H., Yin, H., *et al.* (2022) Lycopene Attenuates the Inflammation and Apoptosis in Aristolochic Acid Nephropathy by Targeting the Nrf2 Antioxidant System. *Redox Biology*, **57**, Article 102494. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102494>
 - [15] Meng, M., Huo, R., Wang, Y., Ma, N., Shi, X., Shen, X., *et al.* (2022) Lentinan Inhibits Oxidative Stress and Alleviates LPS-Induced Inflammation and Apoptosis of BMECs by Activating the Nrf2 Signaling Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **222**, 2375-2391. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.024>
 - [16] 李德东, 杨陈伟, 孙健, 等. 高糖诱发施万细胞损伤时自噬与 Nrf2 信号通路的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 185-188.
 - [17] Zang, H., Wu, W., Qi, L., Tan, W., Nagarkatti, P., Nagarkatti, M., *et al.* (2020) Autophagy Inhibition Enables Nrf2 to Exaggerate the Progression of Diabetic Cardiomyopathy in Mice. *Diabetes*, **69**, 2720-2734. <https://doi.org/10.2337/db19-1176>
 - [18] Shao, D., Shen, W., Miao, Y., Gao, Z., Pan, M., Wei, Q., *et al.* (2023) Sulforaphane Prevents LPS-Induced Inflammation by Regulating the Nrf2-Mediated Autophagy Pathway in Goat Mammary Epithelial Cells and a Mouse Model of Mastitis. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, **14**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s40104-023-00858-9>
 - [19] Sharma, V., Kaur, A. and Singh, T.G. (2020) Counteracting Role of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Pathway in Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article 110373. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110373>
 - [20] Jiang, J., Pan, H., Shen, F., Tan, Y. and Chen, S. (2023) Ketogenic Diet Alleviates Cognitive Dysfunction and Neuroinflammation in APP/PS1 Mice via the Nrf2/HO-1 and NF- κ B Signaling Pathways. *Neural Regeneration Research*, **18**, 2767-2772. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.373715>
 - [21] Kim, S., Indu Viswanath, A.N., Park, J., Lee, H.E., Park, A.Y., Choi, J.W., *et al.* (2020) Nrf2 Activator via Interference of Nrf2-Keap1 Interaction Has Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties in Parkinson's Disease Animal Model. *Neuropharmacology*, **167**, Article 107989. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107989>
 - [22] 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 165. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00165>
 - [23] 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>
 - [24] Gafson, A.R., Kim, K., Cencioni, M.T., van Hecke, W., Nicholas, R., Baranzini, S.E., *et al.* (2018) Mononuclear Cell Transcriptome Changes Associated with Dimethyl Fumarate in MS. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **5**, e470. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000470>
 - [25] Wheeler, M.A., Clark, I.C., Tjon, E.C., Li, Z., Zandee, S.E.J., Couturier, C.P., *et al.* (2020) MAFG-Driven Astrocytes Promote CNS Inflammation. *Nature*, **578**, 593-599. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1999-0>
 - [26] 鞠文媛, 陈阳阳, 褚果果, 李晓慧, 张海飞, 宋丽娟, 等. 白果内酯激活 Nrf2/HO-1 通路抑制星形胶质细胞的氧化应激缓解 CPZ 诱导的髓鞘脱失[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 257-262.
 - [27] 王明盛, 崔焕喜, 崔红凯, 等. Ngn2 调节 Nrf2/HO-1 对脑缺血模型大鼠脑微结构、角质细胞活性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(33): 5298-5303.
 - [28] 罗佳, 吴宇, 刘京东, 等. 香叶醇通过调控 Nrf2/HO-1 途径调节氧化应激减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(3): 431-439.
 - [29] 师荣荣, 刘伟, 王海龙. 氢吗啡酮对脑缺血再灌注损伤大鼠 Ca MMK β 及 Nrf2/HO-1 信号通路表达的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(2): 122-127.

-
- [30] Li, J., Tian, M., Hua, T., Wang, H., Yang, M., Li, W., *et al.* (2021) Combination of Autophagy and NFE2L2/NRF2 Activation as a Treatment Approach for Neuropathic Pain. *Autophagy*, **17**, 4062-4082.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1900498>
- [31] 邵寒雨, 符元元, 王娟, 等. 背根神经节血红素加氧酶 1 过表达缓解小鼠神经病理性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(2): 105-112.
- [32] Sun, Q., Hu, T., Zhang, Y., Wang, X., Liu, J., Chen, W., *et al.* (2022) IRG1/Itaconate Increases IL-10 Release to Alleviate Mechanical and Thermal Hypersensitivity in Mice after Nerve Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1012442.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1012442>