

Nrf2在创伤性颅脑损伤中的研究进展

付旭 冷兆泽 王晓婷 崔浩 刘源

024000 内蒙古医科大学赤峰临床医学院(付旭); 024000 赤峰市神经损伤与功能修复重点实验室(冷兆泽、王晓婷、崔浩); 024000 赤峰市医院神经外科(刘源)

通信作者: 刘源, Email: srm5910128@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.08.012

【摘要】 创伤性颅脑损伤(TBI)是神经外科最常见的疾病之一,具有致残率、致死率高等特点,其中TBI后的继发性颅脑损伤是影响患者预后的重要原因。核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)是一种重要的抗氧化应激的转录因子,参与神经系统疾病的病理生理调控。既往研究发现激活Nrf2能够影响TBI后的氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、神经炎症等病理生理过程,进一步证明了Nrf2能调节TBI的预后。现对TBI后的病理生理进行简述以及对Nrf2在TBI中的潜在保护作用进行总结,为TBI的治疗提供新的方向。

【关键词】 创伤性颅脑损伤; 核转录因子红系2相关因子2; 综述

Advances of Nrf2 in traumatic brain injury Fu Xu, Leng Zhaoze, Wang Xiaoting, Cui Hao, Liu Yuan
Chifeng Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Chifeng 024000, China (Fu X); Chifeng Key Laboratory of Nerve Injury and Functional Repair, Chifeng 024000, China (Leng ZZ, Wang XT, Cui H); Neurosurgery Department, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China (Liu Y)
Corresponding author: Liu Yuan, Email: srm5910128@126.com

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI) is the most common disease in neurosurgery, characterized by high rates of disability and mortality. Secondary brain injury after TBI is an important cause of patient prognosis. The nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is an important anti-oxidative stress transcription factor involved in the pathophysiological regulation of neurological disorders. A number of scholars have found that activation of Nrf2 can affect pathophysiological processes such as oxidative stress, cellular autophagy, apoptosis, and neuroinflammation after TBI, further demonstrating that Nrf2 can regulate the prognosis of TBI. This article provides a brief overview of the pathophysiology after TBI as well as a summary of the potential protective role of Nrf2 in TBI, providing new directions for the treatment of TBI.

【Key words】 Traumatic brain injury; Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; Review

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是指由外力引起的大脑功能或其他大脑病理学的改变。目前,TBI是损伤中死亡和致残的重要原因之一,全球每年因TBI损失约4 000亿美元^[1]。流行病学调查显示,摔伤和交通事故是导致TBI的主要原因。TBI会导致神经系统缺陷、行为及认知能力发生障碍,即使是轻微的脑震荡,也会影响患者的日常工作和生活,TBI已经成为一个严重的公共卫生问题^[2]。TBI分为原发性颅脑损伤和继发性颅脑损伤,原发性颅脑损伤是指局灶性损伤,也可以指波及大脑的机械损伤。原发性损伤发生的生理生化随着时间的延长,会发展为继发性损伤,而继发性颅脑损伤的机制主要包括兴奋性毒性、线粒体功能障

碍、氧化应激、神经炎症、脂质过氧化、轴突变性和细胞凋亡等^[3]。其中,氧化应激是继发性颅脑损伤中关键的病理生理变化,对抗TBI后的氧化应激成为治疗TBI的方法之一。

核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是近些年来的研究热点,其是氧化应激的重要调节因子。当氧化应激发生后,Nrf2可被激活,进入细胞核后与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,诱导相关抗氧化蛋白的产生,调节抗氧化系统^[4]。在动物实验中已经证实,TBI后Nrf2的缺失会加剧小鼠的氧化应激,Nrf2在TBI中具有抗氧化损伤作用^[5]。TBI后Nrf2-ARE通路被激活,通过泛素-蛋白酶体

发挥神经保护作用^[6]。本综述主要分析Nrf2与TBI之间的关系,总结Nrf2对TBI后病理生理的主要调节作用,为TBI的治疗提供借鉴。

一、Nrf2概述

1. Nrf2的结构: Nrf2属于碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)转录因子亚家族中的一员,除了Nrf2还包括Nrf1和Nrf3。Nrf2有7个Nrf2-ECH(Neh)同源性结构域,这也使Nrf2具有不同的转录活性^[7]。Neh1结构域含有CNC-bZIP区域,此区域可以与sMaf蛋白和DNA形成异二聚体。Neh2结构域含有2个能够特异性识别Kelch样红系细胞衍生蛋白与CNC同源相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1)的结构域,分别是DLG和ETGE, Nrf2与Keap1结合后会介导Nrf2的泛素化和降解。Neh3-5作为转录激活结构域,结合多种转录成分^[8]。Neh6结构域对Nrf2会产生不依赖于Keap1的负调控机制。Neh7结构域可以通过介导与视黄醇X受体 α (retinoid X receptor alpha, RXR α)相互作用,抑制Nrf2-ARE信号通路^[9]。

2. Nrf2的功能: Nrf2能在多种水平上调节靶基因的转录激活,包括调节转录、转录后和翻译后的基因,诱导抗氧化系统的激活或亲电应激,使细胞调节氧化应激、外源性和内源性代谢、炎症反应、脂质、碳水化合物及蛋白质的代谢,维持线粒体功能及细胞内的稳态^[8, 10]。在心脏、肺及肝等器官的疾病中发现调节Nrf2水平能够改善氧化应激水平^[11-13]。在中枢神经系统中,研究表明Nrf2与PD、AD、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈症、脑卒中等神经系统退行性病变更有着紧密联系^[14]。目前,Nrf2也作为TBI的潜在保护性位点被学者所熟知^[5-6, 15-16]。此外,越来越多研究证实Nrf2是一个重要的抗氧化应激反应的靶向位点^[4, 9-10]。

3. Keap1-Nrf2-ARE信号通路: Keap1是Nrf2的负调节因子,它能够通过识别CULLIN(CUL3)的E3泛素连接酶复合物与Nrf2特异性靶向结合^[17]。Keap1内存在3个功能结构域,分别是BTB(broad-complex, tramtrack, and bric-a-brac)结构域、IVR(intervening region)结构域和Kelch结构域, Kelch结构域也被称为双甘氨酸重复序列(double glycine repeat, DGR)结构域, DGR结构域与Neh2能够相互作用使得Keap1和Nrf2特异性结合。目前,这3个结构域在介导Nrf2泛素化和降解中都发挥重要作用^[7]。其中,Keap1中的DRG结构域会与Nrf2中Neh2的DLG和ETGE序列结合。在正常生理条件下,泛素激活酶(E1)会将泛素转移到泛素结合门控酶(E2)内包含

的半胱氨酸残基上,形成的复合物能通过泛素连接酶(E3)与底物蛋白结合,内质网膜E3泛素连接酶能够与Nrf2中的Neh4和Neh5相互作用,促进Nrf2降解。在未受到刺激时,Nrf2的半衰期较短,Keap1介导的Nrf2保持在极低的基础水平^[18-19]。ARE是含有特定DNA序列的顺式调控元件,这些基序位于编码解毒酶和细胞保护蛋白的基因上游调控区域,ARE也被称为亲电反应元件^[20]。当Nrf2进入细胞核后,它会通过结构内的Neh1结构域与sMaf结合形成异二聚体,但细胞核内存在sMaf同源二聚体,它和Nrf2-sMaf异二聚体有着共同的结合位点,两者存在着竞争关系,但由于细胞核内的Nrf2浓度不断增加,这也使Nrf2-sMaf异二聚体的产生增多。这些Nrf2-sMaf异二聚体会与ARE相互作用,诱导产生多种保护蛋白^[21-22]。目前,Nrf2-ARE调控200多种参与解毒和抗氧化蛋白和酶的基因。例如:经典的II期解毒酶[醌氧化还原酶(NQO1)、谷胱甘肽生物合成酶、抗氧化防御的酶[如血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)],还有炎症相关的酶等。ARE驱动的基因表达,在细胞防御与存活中发挥重要作用^[23]。HO-1和NQO1是重要的抗氧化酶,它们都是Nrf2通路的下游分子。HO-1是一种介导血红素催化分解的限速酶,将血红素分解为一氧化碳、胆绿素和二价铁离子,减少自由基的产生^[24]。NQO1能够通过氧化还原循环反应去除亲电醌,而且可以将醌直接介导还原成氢醌^[25]。在TBI小鼠实验中发现,桃叶珊瑚苷通过增强Nrf2核积累,增加了神经元的HO-1和NQO1的细胞质表达,发挥神经保护作用^[15]。石杉碱甲在TBI后的动物模型中能促进Nrf2从细胞质移向细胞核移位,增加Nrf2的活性,使HO-1和NQO1等抗氧化酶产生增多,抑制了氧化应激,从而产生神经保护作用^[16]。

二、Nrf2在TBI中的作用

TBI后,继发性颅脑损伤后的病理生理变化不可预测,可能会短时间恶化,加重病情,这也使它带来的威胁占主要方面^[3, 26]。继发性颅脑损伤是在原发性颅脑损伤后的一段时间发生的,其产生的分子机制主要是通过离子、神经递质、生物化学和炎症介质的激活和释放,诱导细胞膜结构和功能发生变化,并且使膜电位发生变化^[27]。目前,有研究发现Nrf2与TBI之间有一定相关性,通过干预Nrf2信号能够调节TBI后的氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡和神经炎症等病理生理过程,以减轻TBI所造成的脑功能障碍^[28-31]。

1. 氧化应激: 氧化应激的产生是因为自由基产生过多, 身体内的抗氧化剂不能完全中和自由基, 导致两者之间失衡。自由基主要是由氧和一些分子(超氧化物阴离子、过氧自由基、过氧化氢、羟基自由基、一氧化碳、亚硝酸盐等)相互作用而形成的原子或原子组, 而自由基中最重要的2个种类是活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS), ROS/RNS水平反映氧化应激水平^[26, 32-33]。TBI后, 兴奋性毒性、线粒体功能障碍、炎症和内质网应激等机制都会使自由基的产生增加。大脑为了减少氧化应激的损伤, 机体会产生大量抗氧化剂, 主要的抗氧化酶有谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和超氧化物歧化酶等, 这些抗氧化酶会共同中和超氧化物自由基^[34]。此外, 大脑的需氧量非常高, 但抗氧化能力低, 含有大量易氧化的多不饱和脂肪酸和大量能使脂质过氧化的Fe和抗坏血酸, 由于脑存在这些功能特点, 使氧化应激成为TBI病理生理的关键一点^[35]。

在生理条件下, Nrf2被Keap1隔离在细胞质中, 但在TBI后, 受到氧化应激等刺激, Nrf2易位至细胞核内, 与ARE结合, 促进抗氧化蛋白的转录^[36]。此外, Cheng等^[37]研究发现敲除Nrf2的TBI小鼠的HO-1和NQO1抗氧化酶水平下降, 证实TBI后Nrf2-ARE信号通路可被激活, 并推测Nrf2-ARE是通过抑制氧化应激来发挥神经保护作用。Li等^[29]研究发现TBI后Nrf2从细胞质向细胞核易位, 灯盏花素可促进这一过程, 使NQO1和HO-1表达增加, 从而抑制氧化应激水平, 减少了神经元的凋亡。因此, Nrf2为TBI后抗氧化应激的治疗提供了新的方向。

2. 细胞自噬: 自噬是一种能够自我降解细胞质蛋白和细胞器的过程。自噬主要分为巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬3种, 其中巨自噬是研究最多的、最被人熟知的。当自噬被激活后, 首先细胞质蛋白或细胞器会被隔离膜包裹形成自噬体, 自噬体会与溶酶体形成自噬溶酶体, 最终自噬溶酶体会把包裹内细胞质蛋白或细胞器降解^[38]。p62是把自噬和Nrf2连接起来的“桥梁”, 它是一种自噬衔接蛋白, 存在泛素化结合位点, 使货物受体自噬降解, 并与泛素化蛋白聚集体结合, 将其转运到自噬体上^[39]。

自噬与Nrf2存在间接联系, 这也使许多学者通过干预自噬与Nrf2以改善TBI。Zhang等^[28]采用敲除Nrf2的TBI小鼠进行实验, 发现岩藻黄素部分通过Nrf2-自噬信号通路来减轻氧化应激, 减

少细胞凋亡, 从而发挥神经保护作用。Feng等^[40]对TBI后的小鼠腹腔注射右美托咪定, 证实右美托咪定降低了Beclin-1和LC3的水平, 抑制了自噬, 而且右美托咪定可以使TBI小鼠的ROS和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平下降, 研究推测右美托咪定可能通过调节Nrf2信号通路来抑制TBI诱导的氧化应激。Cui等^[30]在TBI小鼠研究中证实钙三醇通过介导自噬和Nrf2信号之间的相互作用来发挥神经保护作用。

p62与Keap1作用机制尚未证实。一种观点认为P62和Keap1相互作用是由于p62内存在Keap1相关作用区域(Keap1-interacting region, KIR)中的349-DPSTGE-354基序, 这与Nrf2中的Neh2结构域中的ETGE基序相似, 这会使p62将Keap1螯合到自噬体内, 影响Nrf2的泛素化, 激活Nrf2信号通路。但p62与Keap1是如何作用的, 尚不清楚, 自噬与Nrf2的联系也需要进一步实验来证实。

3. 细胞凋亡: 细胞凋亡是细胞程序性死亡的过程, 主要包括内源性凋亡途径和外源性凋亡途径2种。内源性途径是通过线粒体释放细胞色素C介导发生的, 而外源性途径是源于细胞死亡受体的激活。在信号级联激活不同的分子后, 最终这2种途径都会回到caspase激活步骤, 从而使蛋白质降解^[41]。

在TBI后, 神经元凋亡是继发性颅脑损伤的主要特征^[3]。Zhang等^[42]使用液压冲击造模方法造模小鼠TBI模型, 研究发现敲除Nrf2的小鼠较野生型小鼠的细胞凋亡水平升高, 研究推测TBI小鼠通过线粒体自噬来抑制细胞凋亡。Xia等^[43]对TBI大鼠静脉注射硫辛酸进行干预发现, 硫辛酸能使氧化应激诱导的神经凋亡减弱, 这种神经保护作用可能是通过Nrf2信号通路介导的。Liang等^[44]研究发现抗氧化剂氯胺酮促进了TBI后Nrf2水平升高, 减轻了氧化应激, 减少了细胞凋亡。由于Nrf2具有抗凋亡的作用, 这也使许多研究人员关注通过激活Nrf2, 来抑制TBI后的神经元凋亡。

4. 神经炎症: 在TBI后, 血脑屏障破坏导致体循环内的白细胞发生聚集, 白细胞会释放促炎细胞因子、细胞毒性蛋白酶及活性氧, 这会使胶质细胞的免疫功能被激活。当小胶质细胞被过度反应或激活时, 它会释放氧化代谢产物及促炎细胞因子, 这些促炎细胞因子包括TNF- α 、IL-1 β 和干扰素- γ 等。星形胶质细胞具有强大的支持作用, 通过谷氨酰胺和乳酸盐的形式为神经元提供能量, 促进神经元分化, 在神经元损伤后的整个轴突生长过程中提供营养指导和支持作用^[45-46]。

有研究表明, TBI后促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6大量产生, 导致氧化应激的加重, 对于敲除Nrf2的动物模型, 促炎细胞因子水平更高, Nrf2的下调会激活细胞因子, 促进TBI后神经炎症的发生^[47]。Zhao等^[48]研究发现胎球蛋白A能够作用于小胶质细胞, 通过激活Nrf2相关信号通路来抑制神经炎症和氧化应激, 减少神经损伤。Zhao等^[31]研究证实冬凌草甲酸能通过改变Nrf2信号通路, 改善线粒体功能, 降低氧化应激水平, 抑制了神经炎症诱导的细胞凋亡。也有研究表明, 槲皮素能通过活化Nrf2通路来抑制TBI诱导的小胶质细胞活化导致的炎症反应, 从而减轻TBI后的继发性损伤^[49]。以上研究结果表明, Nrf2可能是TBI的一个重要的抗炎靶点。

三、总结与展望

目前, 通过大量综述动物模型对TBI研究显示, Nrf2的激活有利于神经系统的保护, 并证实了Nrf2在TBI中的重要作用。目前研究结果显示Nrf2与TBI后的一些病理生理存在一定联系, 其中包括氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、神经炎症等。但Nrf2在TBI中的具体机制尚未完全阐明, 还需要大量实验去证实。总之, Nrf2是TBI中的一个潜在的治疗位点, 未来随着对Nrf2研究的深入, Nrf2靶向治疗方案的出现, 将会提高TBI患者的治疗效果。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文选题、撰写与修改为付旭, 文献收集与整理为付旭、冷兆泽、王晓婷、崔浩, 论文审校与修订为刘源

参 考 文 献

- [1] Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 987-1048. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30371-x.
- [2] Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2006, 21(5): 375-8. DOI: 10.1097/00001199-200609000-00001.
- [3] Thapa K, Khan H, Singh TG, et al. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1725-1742. DOI: 10.1007/s12031-021-01841-7.
- [4] Sajadimajid S, Khazaei M. Oxidative stress and cancer: the role of Nrf2[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(6): 538-557. DOI: 10.2174/1568009617666171002144228.
- [5] Hong Y, Yan W, Chen S, et al. The role of Nrf2 signaling in the regulation of antioxidants and detoxifying enzymes after traumatic brain injury in rats and mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(11): 1421-1430. DOI: 10.1038/aps.2010.101.
- [6] Ding H, Wang X, Wang H, et al. Nrf2-ARE signaling provides neuroprotection in traumatic brain injury via modulation of the ubiquitin proteasome system[J]. *Neurochem Int*, 2017, 111: 32-44. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.04.016.
- [7] Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(20): 2179-2191. DOI: 10.1101/gad.225680.113.
- [8] Silvestro S, Mazzon E. Nrf2 activation: involvement in central nervous system traumatic injuries. a promising therapeutic target of natural compounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 199. DOI: 10.3390/ijms24010199.
- [9] Li W, Sun K, Hu F, et al. Protective effects of natural compounds against oxidative stress in ischemic diseases and cancers via activating the Nrf2 signaling pathway: a mini review[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(3): e22658. DOI: 10.1002/jbt.22658.
- [10] Lal R, Dharavath RN, Chopra K. Nrf2 signaling pathway: a potential therapeutic target in combating oxidative stress and neurotoxicity in chemotherapy-induced cognitive impairment[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(2): 593-608. DOI: 10.1007/s12035-023-03559-6.
- [11] Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection[J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(2): 77-97. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00041.2017.
- [12] Boutten A, Goven D, Boczkowski J, et al. Oxidative stress targets in pulmonary emphysema: focus on the Nrf2 pathway[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(3): 329-346. DOI: 10.1517/14728221003629750.
- [13] Zhou J, Zheng Q, Chen Z. The Nrf2 pathway in liver diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 826204. DOI: 10.3389/fcell.2022.826204.
- [14] George M, Tharakan M, Culbertson J, et al. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 82: 101756. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101756.
- [15] Wang H, Zhou XM, Wu LY, et al. Aucubin alleviates oxidative stress and inflammation via Nrf2-mediated signaling activity in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 188. DOI: 10.1186/s12974-020-01863-9.
- [16] Mei Z, Hong Y, Yang H, et al. Huperzine A protects against traumatic brain injury through anti-oxidative effects via the Nrf2-ARE pathway[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(10): 1455-1461. DOI: 10.22038/ijbms.2021.58169.12932.
- [17] Suzuki T, Takahashi J, Yamamoto M. Molecular basis of the KEAP1-NRF2 signaling pathway[J]. *Mol Cells*, 2023, 46(3): 133-141. DOI: 10.14348/molcells.2023.0028.
- [18] Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727-1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342.
- [19] Wang Q, Botchway BOA, Zhang Y, et al. Ellagic acid activates the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway in improving Parkinson's disease: A review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113848. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113848.
- [20] Magesh S, Chen Y, Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents[J]. *Med Res Rev*, 2012, 32(4): 687-726. DOI: 10.1002/med.21257.
- [21] Shaw P, Chattopadhyay A. Nrf2-ARE signaling in cellular protection: Mechanism of action and the regulatory mechanisms[J].

- J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3119-3130. DOI: 10.1002/jcp.29219.
- [22] Islam MA, Medha MM, Nahar AU, et al. Cancer protective role of selected dietary polyphenols via modulating Keap1/Nrf2/ARE and interconnected signaling pathways[J]. Nutr Cancer, 2023, 75(4): 1065-1102. DOI: 10.1080/01635581.2023.2183546.
- [23] van Muiswinkel FL, Kuiperij HB. The Nrf2-ARE signalling pathway: promising drug target to combat oxidative stress in neurodegenerative disorders[J]. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2005, 4(3): 267-281. DOI: 10.2174/1568007054038238.
- [24] Vijayan V, Wagener F, Immenschuh S. The macrophage heme-heme oxygenase-1 system and its role in inflammation[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 153: 159-167. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.02.010.
- [25] Ross D, Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control[J]. Redox Biol, 2021, 41: 101950. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101950.
- [26] Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(8): 1224-1238. DOI: 10.2174/1570159x15666170613083606.
- [27] Chakraborty R, Tabassum H, Parvez S. NLRP3 inflammasome in traumatic brain injury: Its implication in the disease pathophysiology and potential as a therapeutic target[J]. Life Sci, 2023, 314: 121352. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121352.
- [28] Zhang L, Wang H, Fan Y, et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46763. DOI: 10.1038/srep46763.
- [29] Li F, Wang X, Zhang Z, et al. Breviscapine provides a neuroprotective effect after traumatic brain injury by modulating the Nrf2 signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14899-14907. DOI: 10.1002/jcb.28751.
- [30] Cui C, Wang C, Jin F, et al. Calcitriol confers neuroprotective effects in traumatic brain injury by activating Nrf2 signaling through an autophagy-mediated mechanism[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 118. DOI: 10.1186/s10020-021-00377-1.
- [31] Zhao XJ, Zhu HY, Wang XL, et al. Oridonin ameliorates traumatic brain injury-induced neurological damage by improving mitochondrial function and antioxidant capacity and suppressing neuroinflammation through the Nrf2 pathway[J]. J Neurotrauma, 2022, 39(7-8): 530-543. DOI: 10.1089/neu.2021.0466.
- [32] Toro-Urrego N, Turner LF, Avila-Rodriguez MF. New Insights into oxidative damage and iron associated impairment in traumatic brain injury[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(45): 4737-46. DOI: 10.2174/138161282566619111153802.
- [33] Eghwrudjakpor PO, Allison AB. Oxidative stress following traumatic brain injury: enhancement of endogenous antioxidant defense systems and the promise of improved outcome[J]. Niger J Med, 2010, 19(1): 14-21. DOI: 10.4314/njm.v19i1.52466.
- [34] Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, et al. Oxidative stress in traumatic brain injury[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(10): 1201-1211. DOI: 10.2174/0929867321666131217153310.
- [35] Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases[J]. Neurobiol Aging, 2002, 23(5): 795-807. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00019-2.
- [36] Mendes Arent A, de Souza LF, Walz R, et al. Perspectives on molecular biomarkers of oxidative stress and antioxidant strategies in traumatic brain injury[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 723060. DOI: 10.1155/2014/723060.
- [37] Cheng ZG, Zhang GD, Shi PQ, et al. Expression and antioxidation of Nrf2/ARE pathway in traumatic brain injury[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(4): 305-310. DOI: 10.1016/s1995-7645(13)60061-9.
- [38] Zhang L, Wang H. Autophagy in traumatic brain injury: a new target for therapeutic intervention[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 190. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00190.
- [39] Hu Y, Luo Y, Zheng Y. Nrf2 pathway and autophagy crosstalk: new insights into therapeutic strategies for ischemic cerebral vascular diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(9): 1747. DOI: 10.3390/antiox11091747.
- [40] Feng X, Ma W, Zhu J, et al. Dexmedetomidine alleviates early brain injury following traumatic brain injury by inhibiting autophagy and neuroinflammation through the ROS/Nrf2 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3): 661. DOI: 10.3892/mmr.2021.12300.
- [41] Zhao Y, Luo Y, Liu Y, et al. The role of autophagy and apoptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage: an updated review[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11): 10775-10782. DOI: 10.1007/s11033-022-07756-9.
- [42] Zhang E, Wu T, Zhuo Y, et al. Effect of Nrf2 on brain injury induced by hydraulic shock via regulation of mitophagy and apoptosis[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(22): 13422-13433. DOI: 10.18632/aging.205250.
- [43] Xia D, Zhai X, Wang H, et al. Alpha lipoic acid inhibits oxidative stress-induced apoptosis by modulating of Nrf2 signalling pathway after traumatic brain injury[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(6): 4088-4096. DOI: 10.1111/jcmm.14296.
- [44] Liang J, Wu S, Xie W, et al. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 845-853. DOI: 10.2147/dddt.S160046.
- [45] Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, et al. Modulation of immune response by head injury[J]. Injury, 2007, 38(12): 1392-1400. DOI: 10.1016/j.injury.2007.10.005.
- [46] Kalra S, Malik R, Singh G, et al. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs[J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(4): 1153-1166. DOI: 10.1007/s10787-022-01017-8.
- [47] Bhowmick S, D'Mello V, Caruso D, et al. Traumatic brain injury-induced downregulation of Nrf2 activates inflammatory response and apoptotic cell death[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(12): 1627-1641. DOI: 10.1007/s00109-019-01851-4.
- [48] Zhao P, Wei Y, Sun G, et al. Fetuin-A alleviates neuroinflammation against traumatic brain injury-induced microglial necroptosis by regulating Nrf-2/HO-1 pathway[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 269. DOI: 10.1186/s12974-022-02633-5.
- [49] Zhai X, Wang Z, Gao J. Quercetin alleviates microglial-induced inflammation after traumatic brain injury via the PGC-1 α /Nrf2 pathway dependent on HDAC3 inhibition[J]. Brain Res Bull, 2024, 217: 111080. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111080.

(收稿日期: 2024-10-08)

(本文编辑: 王影)