

席回林,吴佳俊,王青燕,等. 核因子 E2 相关因子 2 在脊髓损伤后氧化应激中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34 (12): 136-142.

Xi HL, Wu JJ, Wang QY, et al. Research progress in nuclear factor E2-related factor 2 in oxidative stress after spinal cord injury [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(12): 136-142.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.12.016

核因子 E2 相关因子 2 在脊髓损伤后氧化应激中的研究进展

席回林,吴佳俊,王青燕,白心悦,何盟泽,杨彦玲*

(延安大学医学院,延安 716000)

【摘要】 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种高发病率、高致残率和高死亡率的中枢神经系统疾病。SCI 后出现一系列病理和生理变化,如氧化应激,会促进损伤部位微环境的进一步恶化,导致神经功能受损。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)是一种与氧化应激高度关联的因子,因此,靶向调控 Nrf2 缓解氧化应激可能是 SCI 的治疗方法之一。本文从 SCI 后氧化应激的发生和氧化应激与 Nrf2 的关系着手,论述 Nrf2 在 SCI 后氧化应激中的应用,并且总结了靶向调控 Nrf2 的策略,如基因、非编码 RNA 和药物,希望为 SCI 的靶向治疗提供新的思路。

【关键词】 Nrf2; SCI; 氧化应激

【中图分类号】 R-33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-7856 (2024) 12-0136-07

Research progress in nuclear factor E2-related factor 2 in oxidative stress after spinal cord injury

XI Huilin, WU Jiajun, WANG Qingyan, BAI Xinyue, HE Mengze, YANG Yanling*

(Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

【Abstract】 Spinal cord injury (SCI) is a central nervous system disease with high morbidity, disability, and mortality. A series of pathological and physiological changes after SCI, including oxidative stress, can promote further deterioration of the microenvironment at the injury site, resulting in impaired neurological function. Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) is highly correlated with oxidative stress, suggesting that targeting the regulation of Nrf2 and alleviating oxidative stress may be an effective treatment for SCI. We consider the application of Nrf2 in post-SCI oxidative stress, based on the occurrence of oxidative stress after SCI and the relationship between oxidative stress and Nrf2. We also summarize the strategies for targeting and regulating Nrf2, including genes, non-coding RNAs, and drugs, with the aim of providing new ideas for targeted therapy of SCI.

【Keywords】 Nrf2; SCI; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的创伤性神经系统疾病,可导致患者出现不同程度

的残疾,需要昂贵的医疗护理成本^[1]。全球每年将会新增 20 多万例 SCI 患者^[2],目前主要的治疗方法

【基金项目】 陕西省重点研发计划项目(2024SF-YBXM-037);榆林市第一医院横向课题(YAU202301791);延安大学研究生教育创新计划项目(YCX2024103, YCX2024108)。

【作者简介】 席回林(1998—),男,硕士研究生,研究方向:神经损伤的修复与再生。E-mail: xhl122123@163.com

【通信作者】 杨彦玲(1972—),女,教授,硕士生导师,研究方向:神经损伤的修复与再生。E-mail: yangyanling8889@163.com

包括手术、激素等,SCI 给患者、家人以及社会带来了沉重的负担^[3]。目前根据 SCI 的病理生理学机制,可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤通常是脊髓的机械性损伤,为物理损伤;继发性损伤是细胞和生物反应对原发性损伤的结果,涉及免疫系统、神经系统、血管系统等,包括出血、缺血、氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、神经细胞死亡、脱髓鞘、瘢痕形成等^[4]。SCI 后,由于氧化自由基和抗氧化剂之间的不平衡,引起氧化应激反应的发生^[5]。因此,抑制 SCI 后继发性损伤的进程,是目前 SCI 领域研究的重要方向。

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是一种核转录调节因子,通过激活抗氧化和抗炎基因的表达,在维持体内平衡方面发挥关键作用。Nrf2 与抗氧化基因启动子区域的抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE) 结合,从而促进其转录。在正常生理条件下, Nrf2 与肌动蛋白结合蛋白 Kelch 样 ECH 关联蛋白(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 相结合, Keap1 抑制 Nrf2 活性。然而,在氧化应激期间, Nrf2 会从复合体中解离并转位到胞核中,从而刺激抗炎和抗氧化基因的表达^[6]。通过降低活性氧的水平,减轻氧化应激对机体的损伤, Nrf2 可以提高损伤部位的神经细胞存活率并改善 SCI 的预后^[7]。

本文通过概述 SCI 与氧化应激、氧化应激与 Nrf2、Nrf2 的生物学功能以及 Nrf2 在 SCI 后氧化应激中的应用,为 SCI 后的临床治疗提供思路。

1 SCI 与氧化应激

1.1 氧化应激的概述

氧化应激是指体内氧化与抗氧化系统之间不平衡的状态,导致人体产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮和自由基^[8]。ROS 和活性氮是含有氧或氮的不稳定分子,ROS 主要作为细胞内代谢和生化过程的副产物产生。自由基是人体内线粒体氧化代谢的正常产物,在线粒体氧化呼吸过程中,形成具有不成对电子的分子,即自由基,不成对的电子使自由基不稳定,并且容易与其他分子(如蛋白质、脂质和 DNA) 发生反应^[9]。线粒体是有氧呼吸产生的 ROS 的主要来源^[10],其中电子传递链中分子氧的还原导致超氧自由基逸出,这些自由基很容易被过氧化氢酶催化为过氧化氢(H_2O_2)。过氧化氢可能与铁等金属(Fe^{2+}) 反应,通过芬顿反应进一步产生羟基自由基,对 DNA 分子和

脂质的所有成分都具有高度反应性^[11]。

1.2 SCI 中的氧化应激

氧化应激是 SCI 的致病机制之一,其严重程度与 ROS 的产生与抗氧化系统密切相关,ROS 包括氧自由基(如羟基自由基、脂质自由基)和非自由基(如过氧化氢、过氧化脂、过氧亚硝酸盐)。ROS 由抗氧化机制控制,包括酶和非酶分子,低分子量非酶促抗氧化化合物包括谷胱甘肽、维生素 C 和 E、 β -胡萝卜素。抗氧化酶包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)^[12]。SCI 后损伤区域缺血和缺氧,并伴有 ROS 的急剧增加,在 SCI 后数天甚至数小时内耗尽人体自身的抗氧化剂^[13],从而导致神经元细胞死亡^[14]。因此,抑制氧化应激是保护损伤组织和保留神经功能的关键问题。

在生理条件下,线粒体是细胞 ROS 的主要来源,因为它们在氧化磷酸化过程中需要使用细胞 90% 的氧气。然而,SCI 后细胞内稳态被破坏,其特征是谷氨酸的兴奋性毒性增加,游离铁水平升高, Ca^{2+} 膜通透性增加^[15]。细胞内 Ca^{2+} 水平升高激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,其促进 ATP 产生,同时也增加 ROS 的产生^[16]。过量的 ROS 会增加 Ca^{2+} 的膜渗透性,使得 Ca^{2+} 的流入增加,导致膜电位降低。激活线粒体自噬信号转导通路,诱导线粒体自噬并进一步释放过多的 ROS,从而形成恶性循环^[17]。小胶质细胞和白细胞也产生 ROS,它们在损伤后显示出耗氧量显著增加,并主要通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶系统与髓过氧化物酶、环氧合酶和黄嘌呤氧化酶合成 ROS^[18]。在正常生理条件下,ROS 在信号转导和免疫调节中起关键作用^[19]。相反,SCI 后 ROS 形成增加可导致脂质、蛋白质、核酸、细胞和组织受损,诱导坏死和细胞凋亡^[20]。

由于脊髓中多不饱和脂肪酸的含量高,氧自由基在 SCI 期间可促进过氧化中间体(如 4-羟基壬烯醛和丙二醛)的产生,导致脂质氧化降解和细胞膜脂质双层结构的破坏^[21]。脊髓病变核心区域的氧化磷脂标志物显著增加,加剧了 SCI 的病理过程^[22]。ROS 清除剂可以减少 SCI 诱导的脂质过氧化,减轻组织损伤并改善神经功能^[23]。此外,SCI 后的内部环境处于酸性状态,机械力导致血管破裂和出血,红细胞破裂,因此游离铁增加^[24]。神经元通过转铁蛋白和转铁蛋白受体介导的铁摄取吸收

铁,导致细胞内铁过载^[25]。亚铁离子可通过芬顿反应参与上述脂质过氧化,产生大量 ROS,从而引起二次脂质过氧化,进一步加剧氧化应激^[26]。ROS 还可以与蛋白质中 C-H、S-H、N-H 或 OH 反应,介导肽链的裂解和氨基酸侧链的修饰,从而导致蛋白质错误折叠、功能改变以及水解和降解的易感性增加^[27]。

2 Nrf2 与氧化应激的关系

氧化应激会导致生物体中的分子和细胞损伤,并对整个生物体产生潜在影响^[28]。Nrf2 途径被认为是抗氧化应激的重要细胞防御机制^[29]。研究发现,Nrf2 可以通过调节与抗氧化机制相关的基因,如谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成、ROS 的消除,在氧化应激期间诱导许多细胞保护基因的表达。氧化应激后,Nrf2 脱离 Keap1 进入细胞核,与小 Maf 蛋白结合形成异二聚体,从而靶向 ARE 调控的增强子序列,驱动抗氧化和药物代谢酶基因的表达,包括血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)、SOD、NAD (P) H 醌氧化还原酶 1 (NAD (P) H quinone oxidoreductase 1, NQO1)、GPX 和 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶等^[30],从而达到增加抗氧化酶活性、降低 ROS 水平和防止氧化损伤的目的^[31]。在这些基因中,Nrf2 调节编码的 HO-1 通过去除强氧化剂血红素和增加内源性抗氧化剂一氧化碳和胆红素的水平来对抗氧化应激^[32]。此外,NQO1 通过

一步双电子还原反应催化醌从醌形成对苯二酚,从而防止对苯二酚转化为 ROS,防止对 DNA 产生氧化损伤^[33]。Nrf2 的活性也受泛素结合蛋白 P62 的调节。在正常情况下,P62 通过自噬降解。在氧化应激的作用下,P62 的含量上调,从而激活 Nrf2,使得抗氧化基因的表达^[34]。此外,氧化应激的发生也会激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B),导致 P62 的上调和 TNF 受体相关因子 6 复合物的形成,从而开启抗氧化基因的表达^[35]。研究发现,在氧化应激条件下,Nrf2 可以保护线粒体外膜免受氧化损伤^[36]。此外,白藜芦醇可以提高 p38 的磷酸化水平,增加细胞核中 Nrf2 的含量,促进 HO-1 的表达,从而显著减少氧化应激和细胞凋亡,从而改善小鼠的认知^[37] (图 1)。

3 Nrf2 与 SCI 后氧化应激中的应用

3.1 Nrf2 的生物学功能

Nrf2 是一种重要的转录因子,具有复杂的结构和多样的功能特点。Nrf2 蛋白主要包括 7 个结构域^[38],分别是 N-末端 Neh2 结构域、碱性区域、Neh1 结构域、Neh3 结构域、Neh4 结构域、Neh5 结构域和 C-末端结构域。Neh2 结构域是 Nrf2 的调控中心,包含一个 DLG 和 ETGE 结构,与 Keap1 蛋白结合后发生共价结合,使 Nrf2 无法进入细胞核并被持续降解。Neh1 结构域是 Nrf2 的转录激活结构域,与转录共激活因子 CBP 结合,激活 Nrf2 下游基因的转

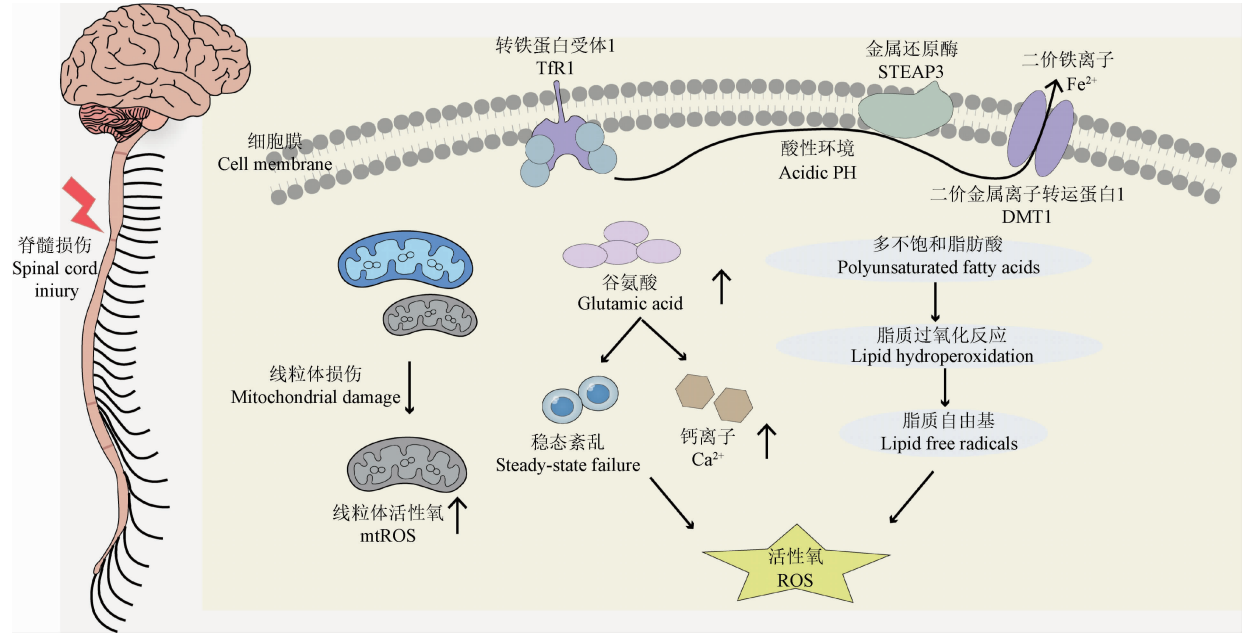


图 1 SCI 后氧化应激的发生机制
Figure 1 Mechanisms of oxidative stress after SCI

录。Neh3、Neh4 和 Neh5 结构域通过与转录共激活因子 Maf 蛋白结合,进一步增强 Nrf2 的转录活性。此外,Nrf2 的 C-末端结构域包含着一定的转录激活活性,参与调控 Nrf2 下游基因的表达。

Keap1 是 Nrf2 的主要调节因子之一^[39],由 5 个功能结构域组成,这些结构域在介导 Nrf2 泛素化中起着重要作用。Nrf2 在正常氧化还原条件下被 Keap1-Cul3-Rbx1 复合物泛素化和降解。在应激条件下,Keap1 的高反应性半胱氨酸残基被氧化,从而破坏 Keap1 与 Nrf2 的结合并促进 Nrf2 的核易位。Nrf2-sMaf 异二聚体通过其在细胞核中的 Neh1 结构域形成,通过与 Nrf2 靶基因启动子区域的 ARE 序列结合来诱导基因表达^[40]。此外,糖原合酶激酶-3 通过磷酸化丝氨酸 335 和 338 位点的 Nrf2 来促进 Nrf2 降解。Nrf2 的多泛素化及其被 β -TrCP 识别可增加 Nrf2 降解^[41]。总的来说,Nrf2 的复杂结构和多样功能特点为其在脊髓损伤中的生物学功能提供了基础支持。

3.2 Nrf2 在 SCI 后氧化应激中的调节作用

Nrf2/ARE 是人体的内源性抗氧化防御机制,不仅调节氧化应激,还参与炎症信号转导通路(如 NF- κ B)的调节。在正常生理条件下,Nrf2 可与细胞质中的 Keap1 形成二聚体,从而抑制 Nrf2 活性^[42]。Nrf2/ARE 信号转导通路在 SCI 的早期阶段起着重要的神经保护作用^[43]。Nrf2-Keap1 二聚体被 ROS 激活后,发生 Nrf2 磷酸化并易位进入细胞核,诱导 HO-1、NQO1、SOD 等一系列抗氧化酶基因的表达,直接或间接清除自由基,从而减少或消除 ROS,减少细胞氧化应激^[44]。当 Keap1 基因被敲除时^[45],

Nrf2 在 SCI 星形胶质细胞中持续激活,可增加 NQO1 的表达,抑制氧化应激反应,减少对髓鞘和髓鞘相关蛋白的损伤,有效保护神经元,改善神经功能。研究表明,用 Polydatin 上调 Nrf2 表达并促进 HO-1 生成可有效抑制 ROS 的产生,抑制 SCI 后的氧化应激反应,并减少神经元凋亡,此外,当 siRNA 沉默 Nrf2 表达时,逆转了对 LPS 刺激的 BV2 小胶质细胞氧化应激和细胞凋亡的抑制作用^[46](图 2)。

3.3 Nrf2 在 SCI 后治疗中的应用

3.3.1 Nrf2 调节剂

根据以往的研究,许多药物通过调节 Nrf2 预防氧化应激来治疗 SCI,如迷迭香酸、姜黄素等,除此之外,非药物治疗也可以通过激活 Nrf2 来治疗 SCI,如饮食疗法和物理治疗。

迷迭香酸,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡的特性,迷迭香酸激活了 Nrf2/HO-1,增强了其对 NF- κ B 通路的抑制作用,改善了 SCI 后的运动恢复,并显著减轻了神经功能缺损^[47]。然而,在治疗方面仍存在一些不足,如目前研究中主要使用剂型为粉末和水溶液,无法满足临床用药需求。其在人体内的生物利用度较低,需要较高的剂量才能达到治疗效果,这可能会出现副作用。此外,通过药物递送系统,如纳米乳、脂质纳米粒和聚合物胶束等^[48],能够增强迷迭香酸的溶解度和渗透性,提高生物利用度,为未来治疗 SCI 提供新的思路。

姜黄素,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗凋亡等作用。有研究表明,姜黄素可以激活 Nrf2/HO-1 通路,清除自由基,促进 SCI 修复^[49]。然而,由于姜黄素难溶于水、生物利用度低^[50]、半衰期短、口服吸收

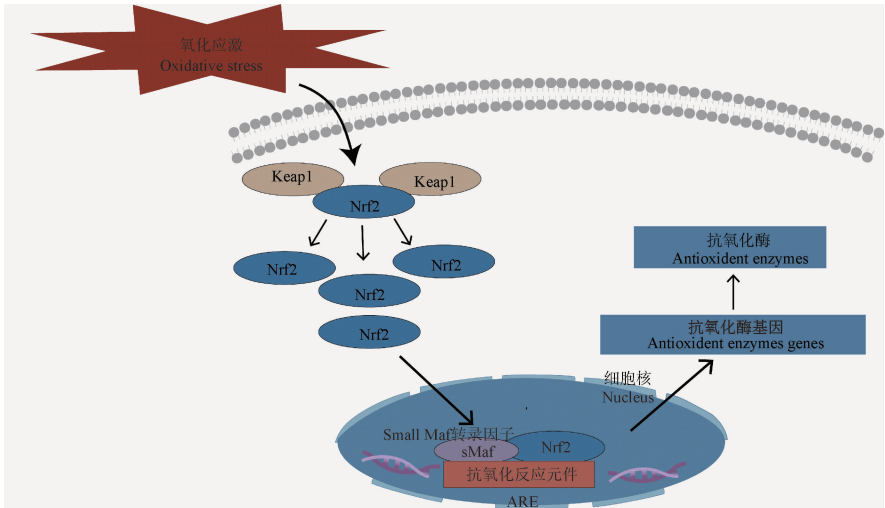


图 2 Nrf2 在氧化应激中的调节作用

Figure 2 Regulatory role of Nrf2 in oxidative stress

及经胃肠道吸收效果差^[51]等原因,目前姜黄素在脊髓损伤治疗方面尚存缺陷。因此,未来如何提高姜黄素在体内的利用,对于姜黄素在 SCI 中的应用至关重要。

饮食疗法,如生酮饮食,是一种脂肪含量高、蛋白质含量适中,低碳水化合物的饮食,生酮饮食可增加肝生酮代谢和血液 β -羟基丁酸浓度,生酮饮食通过激活 Nrf2 和抑制 NF- κ B 信号通路来减轻 SCI 后的氧化应激和炎症,促进了 SCI 后运动功能的恢复^[52]。

物理治疗,如电针疗法,已证明电针对 SCI 的治疗有良好的效果,有研究报道,电针可以通过激活载脂蛋白 E 和 Nrf2 来抑制脊髓损伤后小鼠的炎症和氧化应激,保护 SCI 后的神经元和有髓轴突^[53]。

3.3.2 Nrf2 基因治疗

Nrf2 基因治疗在 SCI 中的应用是一个新兴的研究领域,可以通过调节基因的表达促进 SCI 的修复。Nrf2 基因治疗的方法包括病毒载体介导的基因传递、非病毒载体介导的基因传递(如脂质体、纳米粒子等)。将 Nrf2 基因转入 SCI 区域,激活 Nrf2,从而上调一系列抗氧化蛋白和细胞保护因子的表达,减轻氧化应激和炎症反应,促进神经元存活、轴突再生和突触形成,以及瘢痕组织的重塑。有研究表明,腺病毒载体介导的 Nrf2 基因转移促进了大鼠脊髓挫伤后的功能恢复^[54]。腺病毒载体具有许多优点,如易构建、转基因表达高效等,然而,腺病毒载体在基因转移过程中存在一些不足,如诱导免疫反应,这可能导致转基因表达受到抑制。基因转移已被广泛用于实验研究^[55],然而,Nrf2 基因治疗在 SCI 临床应用前,还需进行更多的研究和优化,如确定最佳的治疗时间窗、病毒载体剂量、Nrf2 基因或激活剂的选择等。此外,还需要关注 Nrf2 基因治疗的潜在副作用,如对免疫系统的影响。

3.3.3 Nrf2 和非编码 RNA

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不编码蛋白质的 RNA 分子,包括 microRNA、circRNA、lncRNA 等。microRNA(miRNA)是由 20~25 个核苷酸组成的非编码 RNA,miRNA 在大鼠脊髓中表达丰富,Tang 等^[56]共鉴定出 3361 个 miRNA 在成年大鼠的脊髓中表达。miRNA 通过 Nrf2 信号调节 SCI 后的病理生理学进程。有研究报道,miRNA-200a 可抑制 Keap1 激活 Nrf2 信号传导,上调 miRNA-200a 的表达可降低大鼠 SCI 的氧化应

激,促进 SCI 后大鼠的运动功能恢复^[57]。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于 200 个碱基的非编码 RNA,lncRNA 癌易感性候选基因 9(cancer susceptibility candidate 9, CASC9)在 SCI 大鼠和 LPS 诱导的 PC12 细胞中下调,miR-383-5p 上调,CASC9 的过表达通过 miR-383-5p 激活 Nrf2/HO-1,从而抑制细胞凋亡和氧化应激^[58]。环状 RNA(circRNA)是非编码 RNA 的一种,circRNA 具有组织特异性表达,其在中枢神经系统中也有表达^[59],有研究表明,circRNA 参与了继发性 SCI 和随后的修复过程^[60]。circRNA 能否通过 Nrf2 改善 SCI,还需要进一步探索。

4 结论与展望

本文简要总结了 SCI 中 Nrf2 通路的调控机制和治疗方法。SCI 是一种严重且致残的中枢神经系统损伤,其发病率逐渐增加,因此探索有效的治疗措施非常重要。Nrf2 作为一种转录因子,可以诱导对氧化应激的防御机制,并调控相关基因的表达。通过靶向 Nrf2 的调控,发挥抗氧化应激的作用,有效治疗 SCI,是未来研究的方向。但是靶向 Nrf2 调控的药物存在半衰期短、清除和代谢快等缺点,近年来,纳米技术受到广泛关注,它可以规避药物的半衰期短、清除和代谢快等缺点,能够有效地将 Nrf2 调节剂递送至靶组织,可能是 SCI 治疗的一个方向。最后,靶向 Nrf2 的治疗效果可能在 SCI 动物模型和患者人群中存在差异,因此需要进行大规模的临床研究以验证其疗效,以期 SCI 患者带来新的治疗希望。

参考文献:

- [1] CRISPO J A G, KURAMOTO L K, CRAGG J J. Global burden of spinal cord injury: future directions [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(11): 976-978.
- [2] GILBERT E A B, LIVINGSTON J, GARCIA-FLORES E, et al. Metformin improves functional outcomes, activates neural precursor cells, and modulates microglia in a sex-dependent manner after spinal cord injury [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(6): 415-428.
- [3] 杜凯然, 邓强, 张彦军, 等. 治疗脊髓损伤之建立星形胶质细胞模型的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(4): 540-544.
- [4] DU K R, DENG Q, ZHANG Y J, et al. Advances in research of the establishment of astrocyte models for treatment of spinal cord injury [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(4): 540-544.
- [4] HU X, XU W, REN Y, et al. Spinal cord injury: molecular

- mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 245.
- [5] FATIMA G, SHARMA V P, DAS S K, et al. Oxidative stress and antioxidative parameters in patients with spinal cord injury: implications in the pathogenesis of disease [J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(1): 3–6.
 - [6] LI X, QIAN Y, SHEN W, et al. Mechanism of SET8 activates the Nrf2-KEAP1-ARE signaling pathway to promote the recovery of motor function after spinal cord injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 4420592.
 - [7] YAN L, HAN X, ZHANG M, et al. Melatonin exerts neuroprotective effects in mice with spinal cord injury by activating the Nrf2/Keap1 signaling pathway via the MT2 receptor [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(1): 37.
 - [8] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689–709.
 - [9] FOO J, BELLOT G, PERVAIZ S, et al. Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection [J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(7): 679–692.
 - [10] ADAM-VIZI V, CHINOPOULOS C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(12): 639–645.
 - [11] IMLAY J A, CHIN S M, LINN S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction *in vivo* and *in vitro* [J]. *Science*, 1988, 240(4852): 640–642.
 - [12] MAUGERI G, AMATO A, SORTINO M, et al. The influence of exercise on oxidative stress after spinal cord injury: a narrative review [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1401.
 - [13] ZHOU K, ZHENG Z, LI Y, et al. TFE3, a potential therapeutic target for Spinal Cord Injury via augmenting autophagy flux and alleviating ER stress [J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9280–9302.
 - [14] GUO B, QI M, LUO X, et al. GIP attenuates neuronal oxidative stress by regulating glucose uptake in spinal cord injury of rat [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(6): e14806.
 - [15] LIU X, JIANG X, YU Q, et al. Sodium alginate and naloxone loaded macrophage-derived nanovesicles for the treatment of spinal cord injury [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(1): 87–101.
 - [16] HUANG Y, WANG J, YUE C, et al. An *in situ* assembled trapping gel repairs spinal cord injury by capturing glutamate and free calcium ions [J]. *Small*, 2023, 19(16): e2206229.
 - [17] SLATER P G, DOMÍNGUEZ-ROMERO M E, VILLARREAL M, et al. Mitochondrial function in spinal cord injury and regeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 239.
 - [18] D'AUTRÉAUX B, TOLEDANO M B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 813–824.
 - [19] GAO F, LIANG W, CHEN Q, et al. A curcumin-decorated nanozyme with ROS scavenging and anti-inflammatory properties for neuroprotection [J]. *Nanomaterials*, 2024, 14(5): 389.
 - [20] WILSON D M 3rd, COOKSON M R, VAN DEN BOSCH L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases [J]. *Cell*, 2023, 186(4): 693–714.
 - [21] DONG Y, YONG V W. Oxidized phospholipids as novel mediators of neurodegeneration [J]. *Trends Neurosci*, 2022, 45(6): 419–429.
 - [22] ZRZAVY T, SCHWAIGER C, WIMMER I, et al. Acute and non-resolving inflammation associate with oxidative injury after human spinal cord injury [J]. *Brain*, 2021, 144(1): 144–161.
 - [23] GAO L, ZHANG Z, XU W, et al. Natrium benzoate alleviates neuronal apoptosis *via* the DJ-1-related anti-oxidative stress pathway involving Akt phosphorylation in a rat model of traumatic spinal cord injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 42.
 - [24] CHIO J C T, XU K J, POPOVICH P, et al. Neuroimmunological therapies for treating spinal cord injury: Evidence and future perspectives [J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113704.
 - [25] HU X, XU Y, XU H, et al. Progress in understanding ferroptosis and its targeting for therapeutic benefits in traumatic brain and spinal cord injuries [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 705786.
 - [26] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
 - [27] YU M, WANG Z, WANG D, et al. Oxidative stress following spinal cord injury: From molecular mechanisms to therapeutic targets [J]. *J Neurosci Res*, 2023, 101(10): 1538–1554.
 - [28] TU W, WANG H, LI S, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 637–651.
 - [29] ZHAO M, ZHANG X, TAO X, et al. Sirt2 in the spinal cord regulates chronic neuropathic pain through Nrf2-mediated oxidative stress pathway in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 646477.
 - [30] KRAJKA-KUŹNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(3): 393–402.
 - [31] MIRZAEI S, MOHAMMADI A T, GHOLAMI M H, et al. Nrf2 signaling pathway in cisplatin chemotherapy: Potential involvement in organ protection and chemoresistance [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105575.
 - [32] PRESTERA T, TALALAY P, ALAM J, et al. Parallel induction of heme oxygenase-1 and chemoprotective phase 2 enzymes by electrophiles and antioxidants: regulation by upstream antioxidant-responsive elements (ARE) [J]. *Mol Med*, 1995, 1(7): 827–837.
 - [33] JUNG K A, KWAK M K. The Nrf2 system as a potential target for the development of indirect antioxidants [J]. *Molecules*,

- 2010, 15(10): 7266–7291.
- [34] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721–733.
- [35] WHITE E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(6): 401–410.
- [36] STROM J, XU B, TIAN X, et al. Nrf2 protects mitochondrial decay by oxidative stress [J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): 66–80.
- [37] FARKHONDEH T, FOLGADO S L, POURBAGHER-SHAHRI A M, et al. The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110234.
- [38] PANIERI E, TELKOPARAN-AKILLILAR P, SUZEN S, et al. The NRF2/KEAP1 axis in the regulation of tumor metabolism: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 791.
- [39] SONG M Y, LEE D Y, CHUN K S, et al. The role of NRF2/KEAP1 signaling pathway in cancer metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4376.
- [40] FANG Q, BAI Y, HU S, et al. Unleashing the potential of Nrf2: a novel therapeutic target for pulmonary vascular remodeling [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(11): 1978.
- [41] CUADRADO A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3/ β -TrCP [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 147–157.
- [42] CANO M, DATTA S, WANG L, et al. Nrf2 deficiency decreases NADPH from impaired IDH shuttle and pentose phosphate pathway in retinal pigmented epithelial cells to magnify oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(8): e13444.
- [43] EBRAHIMY N, GASTERICH N, BEHRENS V, et al. Neuroprotective effect of the Nrf2/ARE/miRNA145-5p signaling pathway in the early phase of spinal cord injury [J]. *Life Sci*, 2022, 304: 120726.
- [44] JIANG T, HE Y. Recent advances in the role of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 in spinal cord injury: regulatory mechanisms and therapeutic options [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 851257.
- [45] ZHAO W, GASTERICH N, CLARNER T, et al. Astrocytic Nrf2 expression protects spinal cord from oxidative stress following spinal cord injury in a male mouse model [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 134.
- [46] LV R, DU L, ZHANG L, et al. Polydatin attenuates spinal cord injury in rats by inhibiting oxidative stress and microglia apoptosis via Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 119–127.
- [47] MA Z, LU Y, YANG F, et al. Rosmarinic acid exerts a neuroprotective effect on spinal cord injury by suppressing oxidative stress and inflammation via modulating the Nrf2/HO-1 and TLR4/NF- κ B pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 397: 115014.
- [48] CHAITANYA M V N L, RAMANUNNY A K, BABU M R, et al. Journey of rosmarinic acid as biomedicine to nano-biomedicine for treating cancer: current strategies and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2401.
- [49] JIN W, BOTCHWAY B O A, LIU X. Curcumin can activate the Nrf2/HO-1 signaling pathway and scavenge free radicals in spinal cord injury treatment [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(7): 576–584.
- [50] GODSE S, ZHOU L, SAKSHI S, et al. Nanocarrier-mediated curcumin delivery: an adjuvant strategy for CNS disease treatment [J]. *Exp Biol Med*, 2023, 248(22): 2151–2166.
- [51] HUANG M, ZHAI B T, FAN Y, et al. Targeted drug delivery systems for curcumin in breast cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4275–4311.
- [52] LU Y, YANG Y Y, ZHOU M W, et al. Ketogenic diet attenuates oxidative stress and inflammation after spinal cord injury by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathways [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 683: 13–18.
- [53] DAI N, TANG C, LIU H, et al. Effect of electroacupuncture on inhibition of inflammatory response and oxidative stress through activating ApoE and Nrf2 in a mouse model of spinal cord injury [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(9): e2328.
- [54] ZHU F C, JIANG D M, ZHANG M H, et al. Adenovirus vector-mediated *in vivo* gene transfer of nuclear factor erythroid-2p45-related factor 2 promotes functional recovery following spinal cord contusion [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4285–4292.
- [55] KAY M A. State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(5): 316–328.
- [56] TANG Y, LING Z M, FU R, et al. Time-specific microRNA changes during spinal motoneuron degeneration in adult rats following unilateral brachial plexus root avulsion: ipsilateral *vs.* contralateral changes [J]. *BMC Neurosci*, 2014, 15: 92.
- [57] WANG X, YE L, ZHANG K, et al. Upregulation of microRNA-200a in bone marrow mesenchymal stem cells enhances the repair of spinal cord injury in rats by reducing oxidative stress and regulating Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Artif Organs*, 2020, 44(7): 744–752.
- [58] GUAN C, WANG Y. LncRNA CASC9 attenuates lactate dehydrogenase-mediated oxidative stress and inflammation in spinal cord injury via sponging miR-383-5p [J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 923–933.
- [59] MA X, WANG X, MA X, et al. An update on the roles of circular RNAs in spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2620–2628.
- [60] QU X, LI Z, CHEN J, et al. The emerging roles of circular RNAs in CNS injuries [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(7): 1485–1497.