

Nrf2-ARE 调控神经-血管交互作用参与脊髓损伤后的神经修复

<https://doi.org/10.12307/2021.302>

谭荣镑, 魏波, 李广盛

投稿日期: 2020-07-10

送审日期: 2020-07-21

采用日期: 2020-09-15

在线日期: 2020-12-03

中图分类号:

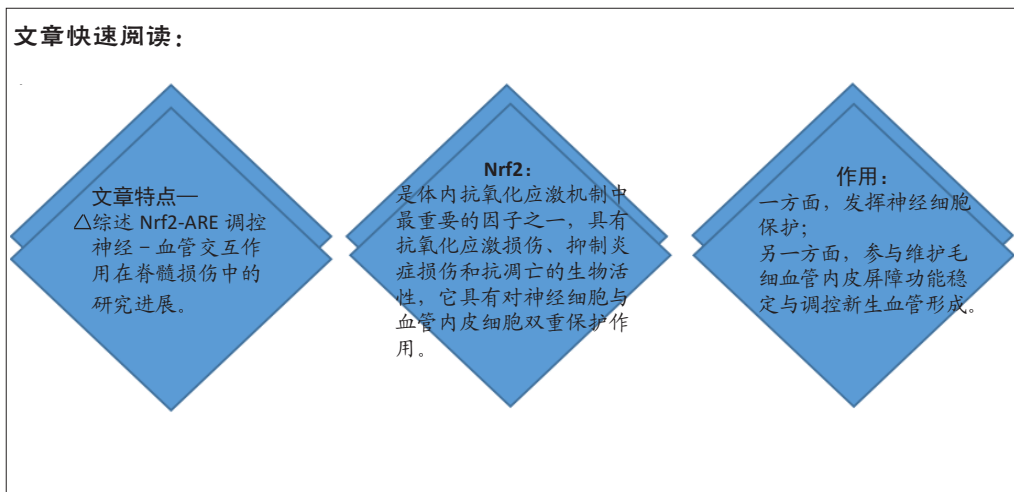
R446; R49; R318

文章编号:

2095-4344(2021)35-05694-08

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

神经血管单元(neurovascular unit, NVU): 是中枢神经系统的基本功能单元, 主要由神经元与血脑屏障/血脊髓屏障构成。血脊髓屏障主要由连续的毛细血管内皮细胞及其内皮间的紧密连接、基膜、周细胞以及星形胶质细胞终足包绕而成。作为新的概念, 神经血管单元体现神经元、神经胶质细胞与血管内皮间相互联系与相互作用的重要性。

Nrf2: 是Cap 'n' Collar (CNC)-bZip家族中转录活性最强的转录调节因子, 在人体多种组织器官中均有广泛表达。Nrf2识别并与抗氧化反应元件ARE结合, 启动II相解毒酶与多种抗氧化基因的转录, 发挥抗氧化应激、抑制炎症和抗细胞凋亡的作用。

摘要

背景: 神经血管损伤是脊髓损伤的主要病理生理特点。多年来广泛专注于神经或血管保护的单一治疗策略并未取得有效突破, 而Nrf2因具有神经-血管的双重保护作用成为研究热点, 但其介导神经-血管间的交互作用的机制还不明确。

目的: 对 Nrf2-ARE调控神经-血管交互作用在脊髓损伤中的研究进展进行综述。

方法: 以“Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 (Nrf2), neurovascularunit(NVU), spinal cord injury(SCI)”为英文关键词, 以“核因子E2相关因子2 (Nrf2), 神经血管单元, 脊髓损伤”为中文关键词, 检索 2001至 2020年期间收录在PubMed、Medline、中国知网、万方等数据库中的文献, 筛选排除与研究目的无关与重复的文献, 纳入符合标准的66篇文献进行综述。

结果与结论: 神经细胞与微血管内皮细胞的相互作用是维持脊髓正常神经功能的基础; Nrf2-ARE信号通路具有抗氧化应激损伤、抑制炎症损伤和抗凋亡的作用, 它参与脊髓损伤神经修复的病理生理过程, 并可能对神经细胞与血管内皮细胞有双重保护作用。对Nrf2神经血管保护机制的深入研究有助于探索脊髓损伤治疗新策略。

关键词: Nrf2; 神经血管单元; 血-脊髓屏障; 脊髓损伤

缩略语: 核因子E2相关因子2: nuclear factor erythroid derived 2-like 2, Nrf2; 抗氧化反应元件: antioxidant response element, ARE; Kelch样环氧丙烷相关蛋白1: kelch-Like-ECH associated protein-1, Keap1

Nrf2-ARE regulated neurovascular interaction is involved in neural repair after spinal cord injury

Tan Rongbang, Wei Bo, Li Guangsheng

Orthopedics Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China

Tan Rongbang, Master candidate, Orthopedics Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China

Corresponding author: Li Guangsheng, MD, Attending physician, Orthopedics Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Neurovascular impairment is the main pathophysiological feature of spinal cord injury. Monotherapy strategy that focuses on neuroprotection or vasoprotection over the years has not made an effective breakthrough. As one of the most important antioxidant factors *in vivo*, nuclear factor erythroid

广东医科大学附属骨外科中心, 广东省湛江市 524001

第一作者: 谭荣镑, 男, 1994年生, 广东省江门市人, 汉族, 广东医科大学在读硕士, 主要从事脊柱脊髓损伤的基础和临床研究。

通讯作者: 李广盛, 博士, 主治医师, 广东医科大学附属骨外科中心, 广东省湛江市 524001

<https://orcid.org/0000-0001-7877-5277> (谭荣镑)

基金资助: 广东省自然科学基金自由申请项目 (2016A030313679; 2018A0303130105), 项目负责人: 李广盛

引用本文: 谭荣镑, 魏波, 李广盛. Nrf2-ARE 调控神经-血管交互作用参与脊髓损伤后的神经修复 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(35):5694-5701.



2-related factor 2 (Nrf2) has become a research hotspot because of its dual neurovascular protective effect, but the mechanism of Nrf2-mediated neurovascular interaction is still unclear.

OBJECTIVE: To review the research progress on Nrf2-antioxidant response element (ARE) regulated neurovascular interaction in spinal cord injury.

METHODS: With the key words of "nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), neurovascular unit (NVU), spinal cord injury (SCI)" in English and Chinese, respectively, PubMed, Medline, CNKI, and WanFang databases were searched for related articles published from 2001 to 2020. The literatures irrelevant to the research purpose and the repeated were excluded, and 66 eligible articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: The structural and functional interaction between neural cells and microvascular endothelial cells exert the fundamental neurological function of the spinal cord. Recent studies have demonstrated that Nrf2-ARE not only has neuroprotective effects on neural cells but also has vasoprotective effects on microvascular endothelial cells, which is attributed to its anti-oxidative stress, anti-neuroinflammation and anti-apoptosis function, and thus it is involved in neural repair after spinal cord injury. Further research on the neurovascular protection mechanism of Nrf2 is helpful to explore new strategies for the treatment of spinal cord injury.

Key words: Nrf2; neurovascular unit; blood-spinal cord barrier; spinal cord injury

Funding: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2016A030313679 and 2018A0303130105 (both to LGS)

How to cite this article: TAN RB, WEI B, LI GS. Nrf2-ARE regulated neurovascular interaction is involved in neural repair after spinal cord injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(35):5694-5701.

0 引言 Introduction

脊髓损伤包括原发性损伤与继发性损伤。原发性损伤直接破坏神经和血管组织,导致神经功能障碍甚至瘫痪;脊髓原发损伤后引发的一系列病理生理损害,包括缺血缺氧、血-脊髓屏障通透性破坏、氧化应激损伤、神经炎症、兴奋氨基酸损伤,属于继发性损伤^[1-3]。由血管事件引发的这一系列二次神经病理损伤是脊髓损伤的重要环节^[1-2],也是神经修复治疗策略的基本出发点。然而,广泛专注于神经保护或血管保护的单一治疗策略并未取得有效突破。在此背景下,神经血管单元作为中枢神经系统基本功能单元的新概念被提出来,神经血管单元全面体现神经元、神经胶质细胞与血管内皮间相互联系与相互作用的重要性,它更能反映中枢神经系统损伤与修复的病理生理特点^[4]。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid derived 2-like 2, Nrf2) 在脊髓损伤的病理生理过程中发挥重要作用。近年来, Nrf2 因具有神经血管的双重保护作用成为研究热点,但其介导神经-血管间的交互作用的机制还不明确。文章就 Nrf2-ARE 信号通路的分子基础,神经-血管的交互作用, Nrf2-ARE 对神经血管单元各组成部件的作用及其调控机制在脊髓损伤中的研究进展进行综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者以“nuclear factor erythroid 2-related Factor 2 (Nrf2), neurovascular unit(NVU), spinal cord injury(SCI)”为英文关键词,以“核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2), 神经血管单元, 脊髓损伤”为中文关键词,检索 2001 至 2020 年期间收录在 PubMed、Medline、中国知网、万方等数据库中的文献。检索文献类型包括:原创性论著和综述性论文。

1.2 文献的筛选标准 ①与脊髓损伤、神经血管单元和 Nrf2 相关的文献; ②同领域发表的原创性论文,研究方案设计科学严谨,结论可靠; ③在权威杂志上发表的综述性文章,能够反映近期的研究方向与热点。

1.3 资料提取与文献质量评价 排除与研究目的无关或者重复的原创性论著,以及设计不严谨、统计方法或结果不详尽或不可靠的文献,共纳入符合标准的 66 篇文献进行综述(图 1)。

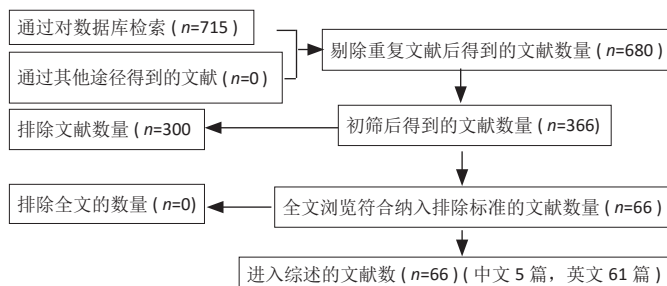


图 1 | 文献检索与筛选流程

2 结果 Results

2.1 Nrf2-ARE 的分子基础及调控机制

2.1.1 Nrf2-ARE 的分子基础 1994 年, MOI 等首次发现并分离出 Nrf2。Nrf2 属于 Cap 'n' Collar (CNC)-bZip 转录激活因子家族成员,主要结构包含一个 NF-E2 样的碱性亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZip) 结构域,可与 β -珠蛋白基因位点控制区的串联重复序列 NF-E2/AP1 结合^[5]。目前发现的 CNC-bZip 转录激活因子家族成员有 6 个,包括 NF-E2、Nrf1、Nrf2、Nrf3、Bach1 和 Bach2。Nrf2 是该家族成员中转录活性最强的转录调节因子,在人体多种组织器官中均有广泛表达^[5]。

Nrf2 包含 6 个高度保守的同源结构域 (Neh1-Neh6):

- ① Neh1 为 bZip 特异性结构域, Nrf2 通过 Neh1 与伴侣蛋白 Maf (包括 MafG、MafK 和 MafF) 形成异二聚体,识别并与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 上的 DNA 基序 (GCTGAGTCA) 结合,启动目标基因的转录^[5]; ARE 是一个特异性的 DNA 启动子结合序列,位于细胞保护基因的上游启动子区域,是一种顺式作用元件,可被亲电剂或氧化剂激活;
- ② Neh2 的功能区位于 N 末端区域内,共含有 7 个赖氨酸残基结构;这些结构含有与 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 (kelch-like-ECH associated protein-1, Keap1) 的结合区,可与泛素相结合,它的功能主要为负向调节 Nrf2 的降解;
- ③ Neh3 位于羧基端 (C-),通过与 CHD6 的结合调控 Nrf2 的转录活性;
- ④ Neh4 和 Neh5 富含酸性残基,是 2 个独立激活区,位于 Neh1 和 Neh2 之间,需与环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cyclic AMP response element-binding protein, CREB) 等辅助因子结合,才能启动基因转录过程;
- ⑤ Neh6 富含丝氨酸,主要影响 Nrf2 降解的调控。

2.1.2 Nrf2-ARE 的调控机制 Nrf2 与小 Maf 蛋白、cjun、ATF4 等形成异二聚体, 与 ARE 上的 DNA 序列相结合, 启动下游基因的转录。Keap1 和 ARE 是调控 Nrf2 稳定性与转录活性的关键影响因子^[6]。Keap1 是 Nrf2 最重要的抑制因子, 介导 Nrf2 在胞浆与胞核的合成与泛素化降解^[7]。生理条件下, Keap1 的 C 末端区与 Nrf2 的 Neh2 区结合, 通过胞浆肌动蛋白细胞骨架将 Nrf2 锚定于胞浆, 迅速被泛素化降解, 只有极少部分进入细胞核与 ARE 结合启动转录活性, 从而保持低转录水平^[8]。在氧化应激条件下, Keap1 位点的巯基 (-SH) 失去电子变成二硫键 (-S-S-), 与 Nrf2 解离, Nrf2 随后进入胞核与 SMP 形成异二聚体, 识别并与 ARE 结合, 启动 II 相解毒酶与多种抗氧化基因的转录, 发挥抗氧化应激损伤、抑制炎症损伤和抗细胞凋亡的作用。

2.2 神经-血管的交互作用 在中枢神经系统中, 神经元、神经胶质细胞与毛细血管并非孤立存在, 它们之间在结构与功能上相互联系与相互作用, 组成中枢神经系统的基本功能单元, 即神经血管单元^[9-10](图 2)。神经元和血-脊髓屏障是神经血管单元的两大组成要素。神经元是神经信息活动的综合处理中枢, 血-脊髓屏障是神经细胞血氧供应的脉络。血-脊髓屏障主要由连续的毛细血管内皮细胞及其内皮间的紧密连接, 基膜、周细胞以及星形胶质细胞终足包绕而成(图 2)。内皮细胞作为神经血管单元各组件间的门控屏障, 调节血-脊髓屏障通透性的变化与微环境稳态, 并在神经细胞-神经细胞、神经细胞-内皮细胞交互作用或信号转导中起着重要作用^[9-10]。

神经元通过释放神经递质, 经胶质细胞摄取, 调节神经因子转运与神经营养活动, 胶质细胞活化调节神经胶质的形成从而影响神经再生; 内皮细胞通透性变化调节神经元与神经胶质细胞的血氧供应与抵御神经毒性损害, 神经元活动亦可影响微循环血流; 星形胶质细胞的终足包绕着内皮细胞, 参与维护血-脊髓屏障结构与功能的完整性^[9-10]。生理条件下, 神经元与神经胶质细胞通过血-脊髓屏障与血液进行着密切的物质交换, 以维持正常的生命活动。血-脊髓屏障具有高度的选择透过性, 可防止有毒物质进入脊髓组织, 保护神经元与神经胶质细胞免受毒性物质的损害。病理状态下, 血-脊髓屏障结构和功能受到破坏, 脊髓缺血缺氧与组织水肿, 过氧化物、炎症因子与神经毒性物质侵入, 造成脊髓微环境紊乱, 使神经元、神经胶质细胞受损或者凋亡, 轴突脱髓鞘变性。

2.2.1 神经元-星形胶质细胞 神经元是中枢神经系统的基本结构和功能单位。神经元可直接合成、运输和释放神经递质或神经激素, 经胶质细胞摄取, 调节神经因子转运与神经营养活动。神经元的死亡或损伤可导致星形胶质细胞退变。神经胶质细胞是中枢神经系统的支持细胞, 具有隔离绝缘、分泌、运输营养、摄取化学物质和影响神经修复与再生的作用。星形胶质细胞亦为神经元的正常活动或神经修复提供不可或缺的支持: 一方面, 星形胶质细胞通过调节 Ca^{2+} 、环氧

二十碳烯酸 (EETs)、一氧化氮和环氧化酶 2 以及炎症因子的表达, 影响神经元的生理活动^[11-12]; 另一方面, 星形胶质细胞中 Nrf2 与其下游基因醌氧化还原酶 1、血红素加氧酶 1、谷氨酸半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽的过表达, 可减轻氧化应激反应, 延缓运动神经元退变与拮抗神经凋亡, 提高神经元存活率^[13-16]。此外, 在脊髓损伤的修复过程中, 反应性星形胶质细胞向脊髓病变区域中心迁移, 在其迁移的过程中, 反应性星形胶质细胞在 STAT3 的调控下, 增强损伤部位的收缩, 使浸润的炎性细胞局限化, 从而限制病变区域蔓延, 显著提高神经功能的恢复^[17-18]。然而, 在慢性损伤阶段, 反应性星形胶质细胞形成瘢痕, 作为物理和化学屏障, 却阻碍轴突再生^[17, 19]。尽管如此, 神经元与星形胶质细胞间的交互作用在正常神经活动过程中依然是具有重要作用的, 且其在急性脊髓损伤修复中的作用毋庸置疑。

2.2.2 内皮细胞-神经元 血-脊髓屏障是神经血管单元的组件之一。在血管分支上属于毛细血管, 是神经组织血液供应与物质交换的终末血管。内皮细胞是血-脊髓屏障的主要组成结构, 其结构与功能的完整决定血-脊髓屏障通透性的变化。神经元因具有高耗氧和高代谢性, 含有丰富的线粒体, 生理状况下其能量几乎全部来源于葡萄糖的有氧氧化, 故对缺血缺氧环境极其敏感。倘若内皮屏障结构破坏或功能受损, 神经元极易受到缺血缺氧与氧化应激、自由基、神经炎症或神经毒性损伤等继发性损害, 发生线粒体损伤, 导致神经元退变或凋亡^[20]。在缺血环境下, 神经元促使星形胶质细胞活化, 进而刺激内皮细胞分泌更多血管内皮生长因子, 破坏内皮细胞屏障^[21]。基于此, 学者们尝试使用药物降低模型动物血-脊髓屏障的通透性, 结果证明这种策略可在不同程度上减缓神经元退变、损伤或轴突脱髓鞘变性的病理进程^[22-24]。

2.2.3 星形胶质细胞-内皮细胞 星形胶质细胞也是神经血管单元中不可或缺的组件之一。在内皮屏障形成过程中, 星形胶质细胞和血管内皮细胞相互诱导分化, 星形胶质细胞分泌的转化生长因子 β 、胶质细胞源性营养因子、碱性成纤维细胞生长因子、白细胞介素 6 等细胞因子可以促进血管内皮细胞的分化, 而内皮细胞分泌的白血病抑制因子等细胞因子可以反过来促进星形胶质细胞的分化^[25-26]。星形胶质细胞成熟后, 其终足与内皮细胞以及基膜紧密相连, 共同维护内皮屏障结构完整性与调节其通透性。缺血环境下, 活化的星形胶质细胞可使内皮细胞的紧密连接蛋白 Occludin 和 Claudin-5 表达下调, 使内皮屏障结构与功能受损^[21]。星形胶质细胞可能通过介导转化生长因子 β 1、血管生成素 1 和血管内皮生长因子调节紧密连接蛋白的表达, 从而调控内皮屏障的通透性^[27]。然而, 内皮屏障的破坏也对胶质细胞产生损害。脊髓损伤后, 内皮祖细胞不但可以通过 Jagged1 依赖性 Notch 信号调控血管功能, 而且可诱导星形胶质细胞胶质形成, 促进神经组织修复与再生^[28]。

以上可知, 神经血管单元各组件在结构与功能上都有紧密的联系。各组件间的交互作用是脊髓行使基本功能的必要

条件,同时也是脊髓损伤修复的内源性驱动力。在这些交互作用过程中,以内皮细胞为主要屏障结构的血-脊髓屏障,作为神经细胞的能量源泉与门控,不断调节着内环境的稳态与各组件间的信号转导,影响神经修复。

2.3 Nrf2-ARE 对神经血管的作用 生理情况下, Nrf2 大部分被 Keap1 锚定在细胞质中,在细胞核中只有很低的转录水平。脊髓损伤后, Nrf2 与 Keap1 解离,进入细胞核与 ARE 结合,启动下游靶基因血红素加氧酶 1、谷氨酸半胱氨酸连接酶、谷胱甘肽-S-转移酶、醌氧化还原酶 1、超氧化物歧化酶等的转录与表达,这些酶类在机体组织细胞中发挥抗氧化应激、抑制炎症反应与拮抗细胞凋亡的作用。尽管如此,内源性的 Nrf2-ARE 及其活化的下游分子显然并不足以抵御脊髓损伤所导致的神经-血管功能损害。近几年,使用外源性药物激活 Nrf2 相关通路成为脊髓损伤治疗的研究热点。目前研究方向主要集中于 Nrf2 的神经保护作用,血管保护作用其次,而对神经和血管的双重同步作用较少。其中中文文献较少,英文文献较多(图 3),然而英文文献中很大部分来源于国内。Nrf2 在脊髓损伤中的机制探索依次包括抗氧化应激损伤、抗细胞凋亡和抑制神经炎症,而对内皮损伤和血管再生的研究相对较少(图 3)。简而言之,研究结果证明 Nrf2 的激活具有保护神经与血管的双重作用,但尚缺乏对神经血管单元各组件保护作用的全面性研究。

2.3.1 Nrf2-神经元 神经元是高耗氧和高代谢性的神经细胞,内含丰富的线粒体,满足有氧呼吸与能量代谢的需求,神经元死亡常导致永久性神经功能缺陷。在继发性脊髓损伤中,由谷氨酸盐、超氧化物等毒性物质积聚引发的线粒体氧化损伤或功能障碍是造成神经元死亡的常见原因^[29-30]。Nrf2-ARE 通路的激活,主要发挥拮抗线粒体氧化应激损伤、减轻线粒体功能障碍和抑制神经元骨架降解的作用^[31-32]。在缺血再灌注脊髓损伤大鼠模型中,神经元胞浆和胞核中内源性 Nrf2 表达上调对神经元产生保护作用^[33-34]。在多发侧索硬化症患者体内, Nrf2 在 α -运动神经元中的表达上调^[35],表明 Nrf2 对人体运动神经元的氧化损伤也产生积极的反应性保护作用,但由于人体病理研究的局限性,目前鲜有 Nrf2 的临床相关结果。与之相反,当抑制或下调 Nrf2 的表达后,神经营养因子与抗凋亡因子 Bcl-2 表达减少,促凋亡因子 Bax 和 caspase-3 表达上调,脊髓前角运动神经元的存活率下降,运动功能恢复受到影响^[36]。总之,无论是在体外细胞还是在活体内,当发生氧化应激、炎症反应等刺激时, Nrf2 及下游基因血红素加氧酶 1、醌氧化还原酶 1 和 GCLC 等表达上调,均可发挥拮抗超氧化物引起的线粒体损伤和神经元凋亡的作用,从而提高神经元的存活率^[30-31, 33, 37-39]。

2.3.2 Nrf2-星形胶质细胞 作为中枢神经系统的支持细胞,星形胶质细胞尚具有分泌和摄取细胞因子的功能,对神经修复与再生产生影响。Nrf2 对星形胶质细胞的作用主要体现在如下:①减轻星形胶质细胞氧化损伤: Nrf2 诱导星形胶质细胞中醌氧化还原酶 1、血红素加氧酶 1 和谷胱甘肽的表达,下

调细胞内活性氧产生,减轻氧化损伤与线粒体功能障碍^[40-41];②抑制星形胶质细胞炎症反: Nrf2 通过抑制 I κ B α 磷酸化进而抑制核因子 κ B 活化,降低下游炎症因子肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 表达水平,抑制炎症损伤蔓延^[42-43];③调控神经胶质形成,影响神经修复与再生: Nrf2 下调胶质纤维酸性蛋白、Vim、CSPG 等因子的生成,进而抑制胶质瘢痕形成^[44];在脊髓损伤后期 Nrf2 还可促进 GAP-43 的表达,增强神经轴突的再生能力^[44];④介导星形胶质细胞与神经元的交互作用,改善神经元存活率: Nrf2 通过介导自噬溶酶体通路,减少 α -突触核蛋白的积聚,减轻氧化应激反应和神经胶质形成,延缓运动神经元退变^[45];或通过诱导靶基因表达增加神经元的抗氧化损伤能力以减缓神经元退变,提高神经元的存活率^[16]。

2.3.3 Nrf2-内皮细胞 血管内皮屏障结构或功能的损害参与脊髓损伤病理生理损伤过程的主要环节^[46-47]。Nrf2 主要通过以下几点对内皮细胞产生作用:①拮抗内皮细胞的氧化损伤: Nrf2-ARE 通过激活靶基因血红素加氧酶 1、醌氧化还原酶 1、谷胱甘肽-S-转移酶、TRX、谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的表达,拮抗氧化应激对血管内皮细胞的损伤,从而维护血-脊髓屏障的完整性^[22, 24, 48];②抑制内皮细胞的炎症损伤: Nrf2-ARE 通过上调血红素加氧酶 1,抑制炎症因子核因子 κ B、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 18、基质金属蛋白酶 9 和巨噬细胞移动抑制因子等的表达^[22, 24, 48-49],减轻内皮细胞的炎症损伤;③维护内皮屏障结构功能的完整性: Nrf2 通过促进紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 合成,促进血脊髓屏障损伤后的修复^[22, 48, 50];④促进内皮的增殖分化: Nrf2 通过促进血红素加氧酶 1 的表达,诱导内皮细胞的增殖、分化和迁移,促进血管结构的形成^[51-52]。由此可见,在脊髓损伤后,一方面, Nrf2 通过其下游靶基因的抗氧化应激损伤与抗炎作用来保护内皮细胞,同时促进紧密连接蛋白的产生以恢复血-脊髓屏障的完整性,维持内环境稳态^[53];另一方面, Nrf2 也可以通过调控新生血管的形成,改善脊髓微循环的血液供应,促进脊髓损伤修复。

2.4 Nrf2-ARE 的神经血管保护机制 在神经保护作用方面, Nrf2 的激活主要通过以下几点发挥作用(表 1):①通过 Nrf2/HO-1 信号通路,上调抗氧化蛋白谷氨酸半胱氨酸连接酶、GCLC、谷胱甘肽-S-转移酶、醌氧化还原酶 1、谷胱甘肽、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的表达,保护神经细胞免受超氧化物损伤^[30, 32, 35, 40, 48, 54-58];②下调细胞内活性氧和乳酸脱氢酶等产物的产生^[40, 43, 56],减轻对神经细胞 DNA、蛋白与细胞器膜结构的氧化损伤,特别是线粒体的损伤,但具体机制尚未明确;③通过调控核因子 κ B 信号通路,下调炎症相关因子肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 和白细胞介素 18 表达,减轻炎症损伤^[22, 24, 42, 48, 54-55];④通过 Akt/Nrf2/HO-1 信号通路下调凋亡基因 Bax 和促凋亡蛋白 caspase-3, 9 的表达,并上调抗凋亡基因 Bcl-2 以抑制神经元凋亡,从而提高神经元存活率^[48, 57]。

综述

在血管保护作用方面, Nrf2 的激活主要通过以下信号通路发挥作用(表 1): ①通过 Nrf2/HO-1 信号通路上调抗氧化蛋白谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、血红素加氧酶 1 和 CAT 表达, 提高血管内皮抗氧化损伤能力^[22, 24, 48, 50]; ②通过核因子 κB 信号通路, 下调炎症相关因子肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1 β、白细胞介素 18 和基质金属蛋白酶 9 的表达, 抑制内皮细胞炎症损伤^[27, 29, 50, 57]; ③上调紧密连接蛋白 ZO-1、occludin、claudin-5 或 Pcaveolin-1 的表达, 降低内皮屏障的通透性^[22, 48, 50], 其具体机制尚待进一步阐明; ④ Nrf2 促进脊髓血管再生的机制尚不明确, 研究显示 Nrf2 可通过 HIF-1α/VEGF 或 SDF-1 激活 PI3K、ERK1/2 和 Akt, 促进内皮细胞分化、增殖、迁移以及血管样结构的形成^[52, 59-60]。

综上所述, 神经细胞与微血管内皮细胞在结构与功能上的相互联系与相互作用是脊髓行使正常神经功能的基础; Nrf2-ARE 信号通路具有抗氧化应激损伤、抑制炎症损伤和抗凋亡的作用, 它参与脊髓损伤与神经修复的病理生理过程, 并可能通过共同通路对神经细胞与血管内皮细胞产生双重的保护作用(图 4)。

由于 Nrf2-ARE 对脊髓损伤具有多重的保护机制, 其在维护毛细血管内皮屏障稳定性与调控新生血管形成中的机制尚未完全明确, 特别是 Nrf2-ARE 介导其下游靶基因调控神经

细胞与血管内皮细胞交互作用的机制研究较少, 还需要更加深入的研究。

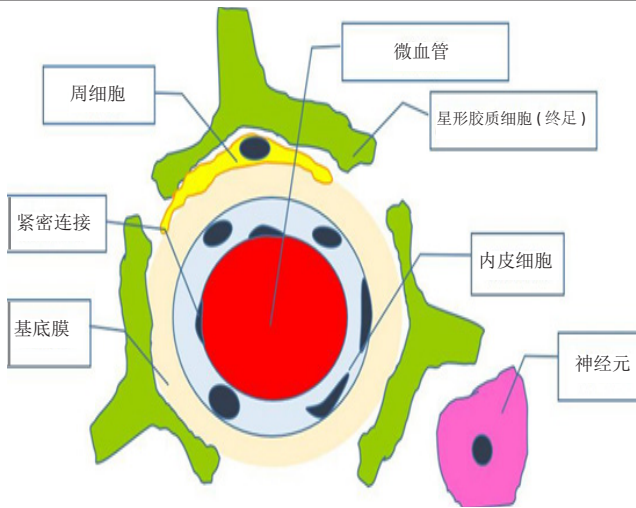
3 结语与展望 Conclusions and prospects

迄今为止, 脊髓损伤尚无有效的治疗方法, 单一的神经或血管保护策略治疗脊髓损伤难以取得有效突破。面对长期以来的瓶颈, 应重新审视以下几点: 神经血管单元是中枢神经系统的基本功能单元, 此概念更能系统反映神经-血管结构与功能上的相互联系与相互作用; 血-脊髓屏障主导调控微循环与内环境稳态, 为神经-血管的交互作用提供必需条件; 目前认为成年动物神经元几乎无再生潜能, 最大程度挽救或保护神经元遭受继发损伤或退变应上升为首要策略^[61]; 相比之下, 轴突再生或髓鞘化更具潜力^[62], 神经传导功能重建同样重要; 神经胶质细胞作为中枢神经系统的支持细胞, 对神经损伤与修复的重要性不容忽视^[63]。因此, 保护神经元以及神经胶质细胞免受氧化应激、神经炎症等继发性病理生理过程的二次损害, 同时保护血-脊髓屏障的结构与功能以恢复微环境稳态和有效血供的策略值得深入探究^[64-65]。也许, 只有深入认识脊髓损伤的病理生理特点, 从神经-血管功能同步重建这样一个整体概念去探索脊髓损伤与修复的机制, 才能有望找到新的突破口。

表 1 | Nrf2 在脊髓损伤中的主要作用及其机制研究

参考文献	疾病模型	药物	治疗效果	主要作用	相关分子机制
LV 等 ^[56]	脊髓挫伤	虎杖苷	运动功能 ↑	神经保护(抗氧化应激; 抗细胞凋亡)	Nrf2 ↑, 血红素加氧酶 1 ↑; 活性氧 ↓, 乳酸脱氢酶 ↓
LU 等 ^[57]	脊髓挫伤	脂氧素 A4	运动功能 ↑, 损伤范围 ↓	神经保护(抗细胞凋亡)	Akt ↑, Nrf2 ↑, 血红素加氧酶 1 ↑; Bax ↓, Bcl-2 ↑
ZHOU 等 ^[43]	脊髓压迫损伤	β-胡萝卜素	运动功能 ↑	神经保护(抗氧化应激; 抑制神经炎症)	活性氧 ↓, 丙二醛 ↓, 一氧化氮 ↓, 超氧化物歧化酶 ↑; 核因子 κB ↓, 肿瘤坏死因子 α ↓, 白细胞介素 1β ↓, 白细胞介素 18 ↓, 环氧合酶 2 ↓
ZHOU ^[54]	脊髓挫伤	普罗布考	细胞凋亡 ↓, 神经元存活率 ↑, 运动功能 ↑	神经保护(抗氧化应激; 抑制神经炎症)	Nrf2 ↑, 血红素加氧酶 1 ↑, 醌氧化还原酶 1 ↑; 白细胞介素 1β ↓, 白细胞介素 6 ↓, 肿瘤坏死因子 α ↓
LI 等 ^[32]	脊髓挫伤	脂多糖	运动功能 ↑, 凋亡细胞 ↓, 神经元存活 ↑	神经保护(抗氧化应激; 抗细胞凋亡)	血红素加氧酶 1 ↑, 醌氧化还原酶 1 ↑, GCLC ↑
朱庆茂等 ^[42]	脊髓挫伤	脂多糖	运动功能 ↑	神经保护(抑制神经炎症)	核因子 κB ↓, 白细胞介素 1β ↓, 肿瘤坏死因子 α ↓
JIN 等 ^[55]	脊髓压迫损伤	红细胞生成素	运动功能 ↑	神经保护(抗细胞凋亡)	Nrf2 ↑, 醌氧化还原酶 1 ↑, 谷胱甘肽-S-转移酶 ↑
WANG 等 ^[58]	脊髓挫伤	萝卜硫素	运动功能 ↑	神经保护(抗氧化应激; 抑制神经炎症)	Nrf2, GCL ↑; 白细胞介素 1β ↓, 肿瘤坏死因子 α ↓
JIANG 等 ^[40]	细胞氧化损伤	姜黄素	线粒体功能障碍 ↓	神经保护(抗氧化应激)	血红素加氧酶 1 ↑, 醌氧化还原酶 1 ↑; 活性氧 ↓, 乳酸脱氢酶 ↓
LINKER 等 ^[35]	多发侧索硬化损伤	富马酸酯	临床症状评分 ↑, 神经元存活率 ↑	神经保护(抗氧化应激)	Nrf2 ↑, 醌氧化还原酶 1 ↑, Keap 1 ↓
YU 等 ^[50]	脊髓压迫损伤	丹酚酸 A	运动功能 ↑, 血-脊髓屏障通透性 ↓	血管保护(抗氧化应激; 维护内皮屏障完整性)	Nrf2, 血红素加氧酶 1 ↑; Pcaveolin-1, ZO-1, claudin-5
WANG 等 ^[24]	脊髓挫伤	川芎嗪	运动功能 ↑, 血-脊髓屏障通透性 ↓	血管保护(抗氧化应激; 抑制内皮炎症; 抗细胞凋亡)	谷胱甘肽 ↑, 超氧化物歧化酶 ↑; 白细胞介素 1β ↓, 肿瘤坏死因子 α ↓, 白细胞介素 18 ↓; caspase-3/9 ↓
YU 等 ^[22]	脊髓压迫损伤	姜黄素	运动功能 ↑, 血-脊髓屏障通透性 ↓	血管保护(抗氧化应激; 抑制内皮炎症; 维护内皮屏障完整性)	血红素加氧酶 1 ↑; 核因子 κB, 肿瘤坏死因子 α ↓; ZO-1 ↑, occludin ↑
WANG 等 ^[48]	脊髓缺血再灌注损伤	甲烷	运动感觉障碍 ↑, 凋亡细胞 ↓, 胶质细胞活化 ↓, 血-脊髓屏障通透性 ↓	神经+血管保护(抗氧化应激; 抑制神经炎症; 抑制内皮炎症; 抗细胞凋亡; 维护内皮屏障完整性)	谷胱甘肽 ↑, 过氧化氢酶 ↑, 超氧化物歧化酶 ↑; 核因子 κB(p65) ↓, 肿瘤坏死因子 α ↓, 白细胞介素 1β ↓, CXCL ↓; 细胞间黏附因子 1 ↓, MPO ↓, 基质金属蛋白酶 9 ↓; caspase-3/9 ↓; ZO-1 ↑, occludin ↑, claudin-5 ↑

表注: ↑改善或上调, ↓降低或下调。Nrf2: 核因子 E2 相关因子 2; GCLC: 谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚单位; CXCL: 趋化因子配体; MPO: 髓过氧化物酶



图注：神经血管单元由血-脊髓屏障和神经元组成；血-脊髓屏障由毛细血管内皮细胞、周细胞、基底膜和星形胶质细胞终足包绕而成，各细胞间的相互联系与作用构成一个紧密功能单元^[9-10]

图 2 | 神经血管单元模式图

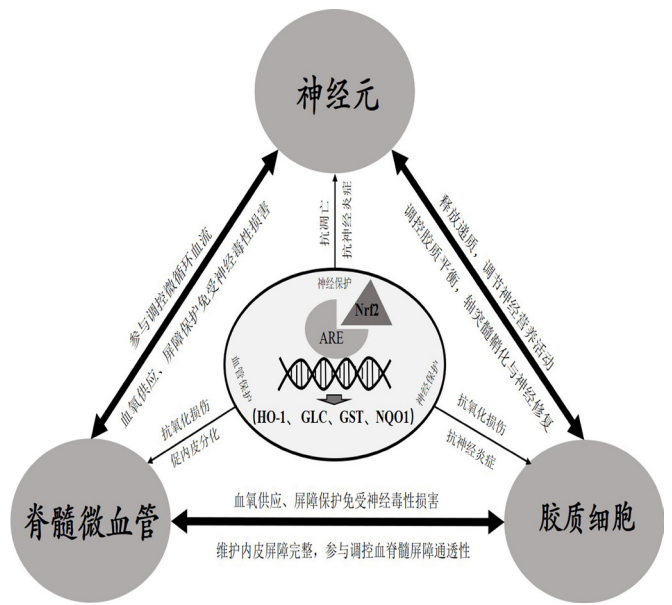


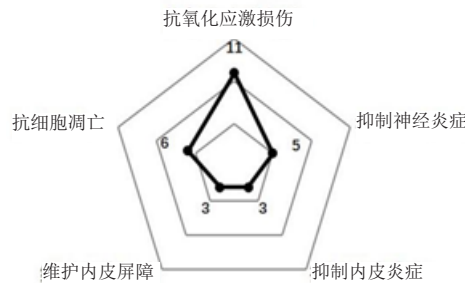
图 4 | Nrf2 介导神经血管相互作用的模式图

Nrf2 在脊髓损伤中的研究方向



■ 神经保护 ■ 血管保护 ■ 神经 + 血管保护

Nrf2 在脊髓损伤中的作用机制研究情况



参考文献类型



■ 中文 ■ 英文

图 3 | Nrf2 在脊髓损伤中的主要研究方向与作用机制研究的文献数量对比

作为体内抗氧化应激机制中最重要的因子之一，Nrf2 通过控制基因表达发挥作用，是细胞抗氧化应激、抑制炎症损伤和抗凋亡的关键因子^[66]。它通过以上生物活性发挥对神经细胞的保护作用，同时还具有稳定毛细血管内皮屏障功能与调控新生血管形成的作用。探索 Nrf2 在神经细胞和血管内皮细胞中的共同作用途径、作用靶点和有效时间窗，对脊髓损伤的治疗新策略具有潜在的重要价值。

作者贡献：由通讯作者立意、构思和设计综述框架，谭荣镑负责文献检索、筛选、分析和总结，并撰写草稿；魏波老师负责稿件的审核与指导；全体作者均讨论确立综述的最后文本。

经费支持：该文章接受了“广东省自然科学基金自由申请项目(2016A030313679, 2018A0303130105)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协

议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] TRAN AP, WARREN PM, SILVER J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. *Physiol Rev.* 2018; 98(2):881-917.
- [2] ALIZADEH A, DYCK SM, KARIMI-ABDOLREZAEI S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol.* 2019;10:282.
- [3] LOY K, BAREYRE FM. Rehabilitation following spinal cord injury: how animal models can help our understanding of exercise-induced neuroplasticity. *Neural Regen Res.* 2019;14(3):405-412.
- [4] IADECOLA C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey Through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017;96(1): 17-42.
- [5] TONELLI C, CHIO IIC, TUVESON DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2018;29(17):1727-1745.
- [6] 李慧, 杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制 [J]. *生物信息学*, 2018, 16(1):1-6.

- [7] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 Signaling in Oxidative and Reductive Stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018;1865(5):721-733.
- [8] YAMAMOTO M, KENSLER TW, MOTOHASHI H. The KEAP1-NRF2 System: A Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1169-1203.
- [9] YU X, JI C, SHAO A. Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders. *Front Neurosci.* 2020;14:334.
- [10] BROWN LS, FOSTER CG, COURTNEY JM, et al. Pericytes and Neurovascular Function in the Healthy and Diseased Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:282.
- [11] WANG K, LI H, WANG H, et al. Irisin Exerts Neuroprotective Effects on Cultured Neurons by Regulating Astrocytes. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9070341.
- [12] MARINA N, CHRISTIE IN, KORSACK A, et al. Astrocytes Monitor Cerebral Perfusion and Control Systemic Circulation to Maintain Brain Blood Flow. *Nat Commun.* 2020;11(1):131.
- [13] XU J, HUANG G, ZHANG K, et al. Nrf2 Activation in Astrocytes Contributes to Spinal Cord Ischemic Tolerance Induced by Hyperbaric Oxygen Preconditioning. *J Neurotrauma.* 2014;31(15):1343-1353.
- [14] COLOMBO E, BASSANI C, DE ANGELIS A, et al. Siponimod (BAF312) Activates Nrf2 While Hampering NF κ B in Human Astrocytes, and Protects From Astrocyte-Induced Neurodegeneration. *Front Immunol.* 2020;11:635.
- [15] HOANG TT, JOHNSON DA, RAINES RT, et al. Angiogenin activates the astrocytic Nrf2/antioxidant-response element pathway and thereby protects murine neurons from oxidative stress. *J Biol Chem.* 2019;294(41):15095-15103.
- [16] ASANUMA M, OKUMURA-TORIGOE N, MIYAZAKI I, et al. Region-Specific Neuroprotective Features of Astrocytes Against Oxidative Stress Induced by 6-Hydroxydopamine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):598.
- [17] OKADA S, HARA M, KOBAYAKAWA K, et al. Astrocyte reactivity and astrogliosis after spinal cord injury. *Neurosci Res.* 2018;26:39-43.
- [18] RENAULT-MIHARA F, MUKAINO M, SHINOZAKI M, et al. Regulation of RhoA by STAT3 coordinates glial scar formation. *J Cell Biol.* 2017;216(8):2533-2550.
- [19] LI X, YANG B, XIAO Z, et al. Comparison of subacute and chronic scar tissues after complete spinal cord transection. *Exp Neurol.* 2018;306:132-137.
- [20] RUIZ A, ALBERDI E, MATUTE C. Mitochondrial Division Inhibitor 1 (mdivi-1) Protects Neurons Against Excitotoxicity Through the Modulation of Mitochondrial Function and Intracellular Ca²⁺ Signaling. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:3.
- [21] LI YN, PAN R, QIN XJ, et al. Ischemic neurons activate astrocytes to disrupt endothelial barrier via increasing VEGF expression. *J Neurochem.* 2014;129(1):120-129.
- [22] YU DS, CAO Y, MEI XF, et al. Curcumin improves the integrity of blood-spinal cord barrier after compressive spinal cord injury in rats. *J Neurosci.* 2014;34(1-2):51-59.
- [23] WINKLER EA, SENGILLO JD, SAGARE AP, et al. Blood-spinal cord barrier disruption contributes to early motor-neuron degeneration in ALS-model mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(11):E1035-1042.
- [24] WANG C, WANG P, ZENG W, et al. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(4):1287-1291.
- [25] ABBOTT NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat.* 2002;200:629-638.
- [26] ABBOTT NJ, RONNBACK L, HANSSON E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:41-53.
- [27] YOU T, BI Y, LI J, et al. IL-17 Induces Reactive Astrocytes and Up-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Through JAK/STAT Signaling. *Sci Rep.* 2017;7:41779.
- [28] KAMEI N, KWON SM, ISHIKAWA M, et al. Endothelial progenitor cells promote astrogliosis following spinal cord injury through Jagged1-dependent Notch signaling. *J Neurotrauma.* 2012;29(29):1758-1769.
- [29] OLIVEIRA KM, BINDA NS, LAVOR MSL, et al. Conotoxin MVIIA Improves Cell Viability and Antioxidant System After Spinal Cord Injury in Rats. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204948.
- [30] ZHU J, YANG LK, CHEN WL, et al. Activation of SK/K Ca Channel Attenuates Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury via Anti-oxidative Activity and Inhibition of Mitochondrial Dysfunction in Rabbits. *Front Pharmacol.* 2019;10:325.
- [31] MILLER DM, SINGH IN, WANG JA, et al. Nrf2-ARE activator carnosic acid decreases mitochondrial dysfunction, oxidative damage and neuronal cytoskeletal degradation following traumatic brain injury in mice. *Exp Neurol.* 2015;264:103-110.
- [32] LI W, JIANG D, LI Q, et al. Lipopolysaccharide-induced preconditioning protects against traumatic spinal cord injury by upregulating Nrf2 expression in rats. *Life Sci.* 2016;162:14-20.
- [33] BOBINAC M, ČELIĆ T, VUKELIĆ I, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and choline acetyltransferase co-expression in rat spinal cord neurons after ischemia-reperfusion injury. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(4):803-813.
- [34] FU J, SUN H, ZHANG Y, et al. Neuroprotective Effects of Luteolin Against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury by Attenuation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *J Med Food.* 2018;21(1):13-20.
- [35] LINKER RA, LEE DH, RYAN S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain.* 2011;134(Pt 3):678-692.
- [36] SHAO Z, LV G, WEN P, et al. Silencing of PHLPP1 promotes neuronal apoptosis and inhibits functional recovery after spinal cord injury in mice. *Life Sci.* 2018;209:291-299.
- [37] WAN T, WANG Z, LUO Y, et al. FA-97, a New Synthetic Caffeic Acid Phenethyl Ester Derivative, Protects against Oxidative Stress-Mediated Neuronal Cell Apoptosis and Scopolamine-Induced Cognitive Impairment by Activating Nrf2/HO-1 Signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8239642.
- [38] KWON SH, LEE SR, PARK YJ, et al. Suppression of 6-Hydroxydopamine-Induced Oxidative Stress by Hyperoside Via Activation of Nrf2/HO-1 Signaling in Dopaminergic Neurons. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5832.
- [39] LIN X, ZHU J, NI H, et al. Treatment With 2-BFI Attenuated Spinal Cord Injury by Inhibiting Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis via the Nrf2 Signaling Pathway. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:567.
- [40] JIANG H, TIAN X, GUO Y, et al. Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 cytoprotective signaling by curcumin protect primary spinal cord astrocytes against oxidative toxicity. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(8):1194-1197.
- [41] LEE EJ, PARK JS, LEE YY, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of an MMP-8 inhibitor in lipoteichoic acid-stimulated rat primary astrocytes: involvement of NF- κ B, Nrf2, and PPAR- γ signaling pathways. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):326.
- [42] 朱庆茂, 蒋电明, 唐凛, 等. 低剂量脂多糖预处理上调 Nrf2 表达减轻大鼠脊髓损伤的炎症反应 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(4):437-442.
- [43] ZHOU L, OUYANG L, LIN S, et al. Protective role of β -carotene against oxidative stress and neuroinflammation in a rat model of spinal cord injury. *Int Immunopharmacol.* 2018;61:92-99.
- [44] 廖小俊. Nrf2 对小鼠脊髓损伤后胶质瘢痕形成的影响及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.

- [45] GAN L, VARGAS MR, JOHNSON DA, et al. Astrocyte-specific Overexpression of Nrf2 Delays Motor Pathology and Synuclein Aggregation throughout the CNS in the Alpha-synuclein Mutant (A53T) Mouse Model. *J Neurosci*. 2012;32(49):17775-17787.
- [46] 戴国宇, 刘吉松, 李坚, 等. MiRNA-125a-5p 对大鼠脊髓损伤后血脊髓屏障及运动功能的影响 [J]. *解剖学杂志*, 2019,42(3):225-230.
- [47] 余正然, 王晓波, 龙厚清. 血-脊髓屏障修复在脊髓损伤治疗中作用的研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019,29(2):179-184.
- [48] WANG L, YAO Y, HE R, et al. Methane ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats: Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity mediated by Nrf2 activation. *Free Radic Biol Med*. 2017;103:69-86.
- [49] CHANG HC, YANG HL, PAN JH, et al. Hericiumerinaceous Inhibits TNF- α -Induced Angiogenesis and ROS Generation through Suppression of MMP-9/NF- κ B Signaling and Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Genes in Human EA. h926 Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;8257238.
- [50] YU DS, WANG YS, BI YL, et al. Salviaolic acid A ameliorates the integrity of blood-spinal cord barrier via miR-101/Cul3/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Brain Res*. 2017;1657:279-287.
- [51] VALCARCEL-ARES MN, GAUTAM T, WARRINGTON JP, et al. Disruption of Nrf2 Signaling Impairs Angiogenic Capacity of Endothelial Cells: Implications for Microvascular Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(8):821-829.
- [52] FLORCZYK U, JAZWA A, MALESZEWSKA M, et al. Nrf2 Regulates Angiogenesis: Effect on Endothelial Cells, Bone Marrow-Derived Proangiogenic Cells and Hind Limb Ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(11):1693-1708.
- [53] DU F, WANG X, SHANG B, et al. Gastrodin ameliorates spinal cord injury via antioxidant and anti-inflammatory effects. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(3):589-593.
- [54] ZHOU Z, LIU C, CHEN S, et al. Activation of the Nrf2-ARE signaling pathway by probucol contributes to inhibiting inflammation and neuronal apoptosis after spinal cord injury. *Oncotarget*. 2017;8(32): 52078-52093.
- [55] JIN W, MING X, HOU X, et al. Protective effects of erythropoietin in traumatic spinal cord injury by inducing the Nrf2 signaling pathway activation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(5):1228-1234.
- [56] 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. *Life Sci*. 2019;217:119-127.
- [57] LU T, WU X, WEI N, et al. Lipoxin A4 protects against spinal cord injury via regulating Akt/nuclear factor (erythroid-derived2)-like 2/heme oxygenase-1 signaling. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:905-910.
- [58] WANG XL, DE RV, WANG HD, et al. Activation of the nuclear factor E2-related factor 2/antioxidant response element pathway is neuroprotective after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012;29:936-945.
- [59] FAN J, LV H, LI J, et al. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):7695-7707.
- [60] JAYASURIYA R, DHAMODHARAN U, AMIN KN, et al. Role of Nrf2 in MALAT1/ HIF-1 α loop on the regulation of angiogenesis in diabetic foot ulcer. *Free Radic Biol Med*. 2020;S0891-5849(20)30626-30632.
- [61] HUTSON TH, DI GIOVANNI S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(12):732-745.
- [62] CHEN CM, CHEN WL, YANG ST, et al. New Synthetic 3-Benzoyl-5-Hydroxy-2H-Chromen-2-One (LM-031) Inhibits Polyglutamine Aggregation and Promotes Neurite Outgrowth through Enhancement of CREB, NRF2, and Reduction of AMPK α in SCA17 Cell Models. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3129497.
- [63] PUKOS N, GOODUS MT, SAHINKAYA FR, et al. Myelin status and oligodendrocyte lineage cells over time after spinal cord injury: What do we know and what still needs to be unwrapped? *Glia*. 2019;67(11): 2178-2202.
- [64] LIU Z, ZHANG H, XIA H, et al. CD8 T Cell-Derived Perforin Aggravates Secondary Spinal Cord Injury Through Destroying the Blood-Spinal Cord Barrier. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;512(2):367-372.
- [65] PARK CS, LEE JY, CHOI HY, et al. Protocatechuic Acid Improves Functional Recovery After Spinal Cord Injury by Attenuating Blood-Spinal Cord Barrier Disruption and Hemorrhage in Rats. *Neurochem Int*. 2019;124:181-192.
- [66] BUENDIA I, MICHALSKA P, NAVARRO E, et al. Nrf2-ARE Pathway: An Emerging Target Against Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;157:84-104.

(责任编辑: WZH, ZN, DL)

(上接目次 2 “社长的话”)

● 从事人胚胎干细胞的研究单位应根据本指导原则制定本单位相应的实施细则或管理规程。

3、涉及在撰写的动物实验的伦理要求

文章中需提供批准动物实验的动物伦理委员会机构名称和其批准号, 即对动物研究报告结果“方法”部分内容均应描述有这样的“该方案经 XXX 大学动物实验伦理委员会批准(批准号: xxx, 批准时间: xxx), 实验动物在麻醉下进行所有手术(如有必要应提供安乐死方法), 并尽一切努力最大限度减少其疼痛、痛苦和死亡。”医学科研人员在动物实验中需遵循国际实验动物护理和使用指南的建议, 即 Weatherall(2006) 报告和 NC3Rs 指南。涉及动物实验研究的文章应遵循 ARRIVE 写作指南 (<http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>), 并建议在投稿时提交文章自查清单。

4、涉及人或取自人体标本的伦理要求

由国家卫生和计划生育委员会于 2016 年 10 月 12 日发布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》, 自 2016 年 12 月 1 日起施行。

报告涉及人体数据的研究时, 应该说明所采用的试验程序是否经负责伦理审查的委员会(单位的或国家的)的评估。如果没有正式的伦理委员会, 是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣

言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html) 的要求。

(1) 人体试验必须确立合理、明晰的目的, 而只有符合医学目的的人体试验才是正当的;

(2) 受试者的知情同意是人体试验的重要前提。试验研究者必须告知受试者必要的、充分的、能够被正确理解的信息(试验的目的、方法、期限、预期成果与危险等), 使对方知情, 在此基础上, 由受试者在不受强迫或不正当影响、引诱、恐吓的情况下, 自主、理性地表达同意或拒绝参加人体试验的意愿(代理人问题、社区知情同意、免除知情同意问题等);

(3) 坚持受试者利益第一、医学利益第二的原则; 应当给人体受试者以必须的、负责任的、全方位的保护承诺和措施(身体和精神); 公平分配受试者的负担与收益, 对特殊受试者(弱势群体等) 还须遵守特殊的伦理规则;

(4) 试验者作为人体试验的策划者、实施者, 必须具备特殊的资格并履行特殊的伦理义务。

伦理审查不会阻碍科学创新, 伦理审查的安全线也并非是一成不变的, 科学突破和人类社会伦理之间, 在规则范围之内的创新, 可以减少非议, 也更有利于在全社会推广。

(部分法律法规来源于中华人民共和国国家卫生健康委员会网站-规范性文件 <http://www.nhc.gov.cn/>)

(编辑: 刘文君)