

Nrf2 及天然产物导向的 Nrf2 激活剂研究进展

程茂军¹, 郭杰¹, 刘婧², 谢赛赛^{1,3*}

¹江西中医药大学 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心;

²江西中医药大学药学院; ³江西本草天工科技有限责任公司,南昌 330004

摘要:氧化应激能够破坏细胞内氧化还原平衡,造成系统和组织损伤,最终引起一系列疾病的产生。转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2),受 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)蛋白的调控,是细胞氧化应激反应中的关键因子,在氧化应激条件下,Nrf2 从 Keap1 中分离,然后进入细胞核与抗氧化反应元件(ARE)结合,增加了Ⅱ相解毒酶的表达,保护细胞免受氧化损伤。天然产物对于药物发现具有重要意义,研究显示,Nrf2 激活剂绝大多数也是天然产物或天然产物的衍生物。本文介绍 Nrf2-Keap1 信号通路的作用机制以及常见的天然产物导向的 Nrf2 激活剂。

关键词:氧化应激;转录因子 E2 相关因子 2;激活剂;天然产物;衍生物

中图分类号:R914; R96

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)1-0165-13

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.1.019

Research progress of Nrf2 and natural product-oriented Nrf2 activator

CHENG Mao-jun¹, GUO Jie¹, LIU Jing², XIE Sai-sai^{1,3*}

¹National Pharmaceutical Engineering Research Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Jiangxi

University of Traditional Chinese Medicine; ²School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine;

³Jiangxi Herbfine Hi-tech Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330004, China

Abstract: Oxidative stress can cause a series of diseases by destroying the oxidative balance in the cell and damaging the system or tissue. The nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) regulated by Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) protein is a key factor in cellular oxidative stress response. To protect cells from oxidative damage, Nrf2 is separated from Keap1, which enters the nucleus and combines with the antioxidant response element (ARE), increasing the expression of phase II detoxification enzyme. It is found that natural products are of great significance for drug research and development, and most of Nrf2 activators are also natural products or derivatives of natural products. This article describes the mechanism of action of the Nrf2-Keap1 signaling pathway and common natural product-oriented Nrf2 activators.

Key words: oxidative stress; Nrf2; activator; natural product; derivative

氧化应激(oxidative stress)是指机体在受到刺激时,活性氧(reactive oxygen species, ROS)或活性氮(reactive nitrogen species, RNS)自由基的含量超过其自身可清除的范围,导致机体内氧化还原平衡失调,系统和组织损伤,最终引起一系列疾病的产生。为应对氧化应激,机体自我表达产生了一系列内源性抗氧化因子,包括抗氧化分子和解毒酶,其

中,Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在介导机体产生内源性抗氧化因子过程中起到了至关重要的作用^[1]。研究表明,在包括肝、肺、胃肠道、脑、皮肤,以及膀胱在内的多种组织器官中,Nrf2 蛋白的缺失会导致细胞保护基因呈现出较低的基础与诱导表达水平。此外,Nrf2 蛋白在癌症、神经退行性疾病、自身免疫疾病、糖尿病等疾病中发挥重要作用^[2],因此,寻找高效的 Nrf2 激活剂已成为治疗氧化应激参与类疾病的重要策略。

天然产物对于药物发现具有重要意义,许多药物都直接或间接来源于天然产物^[3]。目前,已知的绝大多数 Nrf2 激活剂是天然产物或天然产物的衍生物。本文阐述了 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路的结

收稿日期:2020-07-06 接受日期:2020-11-09

基金项目:国家自然科学基金(81760622);江西省科技创新杰出青年人才培养计划(20192BCB23018);江西省自然科学基金(20192ACBL21034);南昌市“双百计划”人才项目(20200729)

*通信作者 Tel: 86-791-87119623; E-mail: xiesaisainchang@ hot-mail.com

构及其作用机制,并综述了近期国内外文献中报道的含有 Nrf2 激活活性的天然产物及其衍生物,以期为更深入的研究提供参考。

1 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路

细胞内存在多种抵御氧化应激的抗氧化因子,包括维持细胞稳态的调节性和结构性蛋白以及Ⅱ相解毒酶,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、还原型谷胱甘肽(GSH)、NAD(P)H 酰氧化还原酶(NQO1)、血红素加氧酶-1(HO-1)等^[4-9]。当机体的 ROS 或 RNS 水平过高时,细胞会诱导这些抗氧化因子的表达,抵御氧化应激,编码这些抗氧化因子的基因含有共同启动子元件,称为抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE),亦称亲电体反应元件(electrophile response element, EpRE)。

ARE 是由 Daniel 实验室在研究编码谷胱甘肽巯基转移酶 Ya 启动子时发现的一种含有特异性

DNA 序列的顺式调控元件,位于编码解毒酶及细胞保护蛋白基因的上游^[11]。通常,ARE 诱导下游抗氧化因子的表达是通过激活转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 来调控的。Nrf2 由 Moi 等^[12]发现并命名,属于 Cap 'n' Collar 碱性亮氨酸拉链家族的一员,大量存在于中枢和外周组织器官中。调控 Nrf2 活性的主要因子为 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)^[13]。Keap1 通过 Nrf2 上的两个结合位点(DLG 和 ETGE)与 Nrf2 产生相互作用,再通过与 Cullin3(Cul3) 依赖的 E3 泛素连接酶复合物衔接,促进 Nrf2 发生泛素化介导的蛋白酶体降解,进而抑制 Nrf2 活性。

研究发现,一分子 Nrf2 能够同两分子 Keap1 结合,DLG 和 ETGE 是连接 Nrf2 与 Keap1 的关键序列。正常情况下,Keap1 蛋白与 ETGE 和 DLG 都产

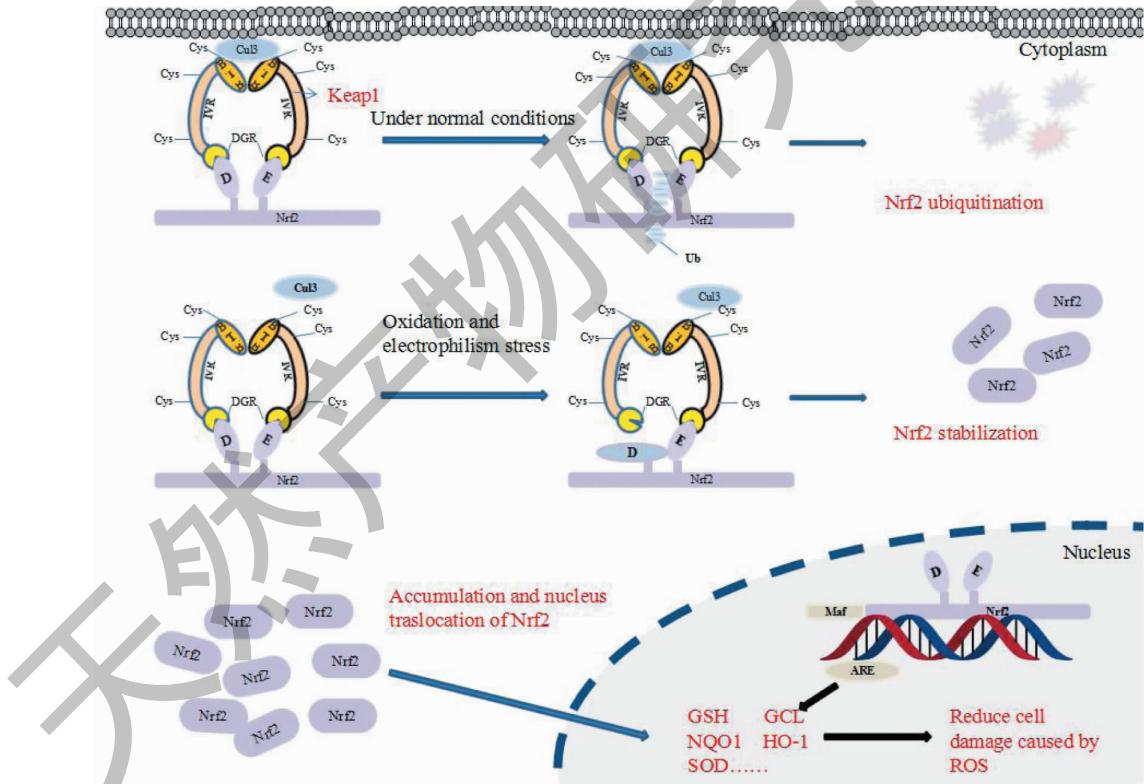


图 1 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路

Fig. 1 Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway

注:D 为 DLG 基序,E 为 ETGE 基序。正常情况下,Keap1 与胞浆内的 Nrf2 相互作用,致使 Nrf2 泛素化,使 Nrf2 维持在一个相对较低的水平;在氧化应激条件下,Keap1 的半胱氨酸残基被共价修饰,致使 Keap1 构象变化导致 Nrf2 释放并易位至细胞核以调节抗氧化酶的表达。Note: D is DLG motif, E is ETGE motif. Under normal physiological conditions, Nrf2 interacts with Keap1, followed by Nrf2 ubiquitination, maintaining Nrf2 at a relatively low level. Under oxidative stress, cysteine residues of Keap1 will be covalently modified. Subsequent conformational changes of Keap1

result in Nrf2 relieving and translocating into nucleus to regulate antioxidant enzymes.

生相互作用,通过与 Cullin3(Cul3)依赖的 E3 泛素连接酶复合物的底物衔接,导致 Nrf2 泛素化并被蛋白酶体降解,抑制 Nrf2 的活性。在氧化应激条件下,ROS、RNS、亲电试剂等能够共价修饰 Keap1 的半胱氨酸残基(如 Cys151、Cys257、Cys273、Cys288 和 Cys297),导致 Keap1 构象发生变化,Nrf2 从具有较低亲和力的 DLG 上释放下来,而 Nrf2 本身仍通过高亲和力的 ETGE 与 Keap1 相连(Nrf2 与 Keap1 结合的此类结构模型被称为“门闩-铰链模型^[14]”),从而阻止了 Nrf2 的泛素化,致使 Nrf2 与 Keap1 结合处于饱和状态,新合成的 Nrf2 易位至细胞核,与小分子肌腱纤维瘤蛋白(maf)结合成异二聚体并识别结合 ARE,启动下游抗氧化因子的表达,提高细胞的抗氧化能力(图 1)^[15]。

除了上述的 Keap1 依赖的 Nrf2-ARE 信号通路调控模式外,Nrf2 也能够通过非 Keap1 依赖的方式受到调控,如对于 Nrf2 的核转位和降解有着重要的贡献的磷酸化作用、伴侣蛋白结合、Nrf2 半胱氨酸修饰等^[16]。

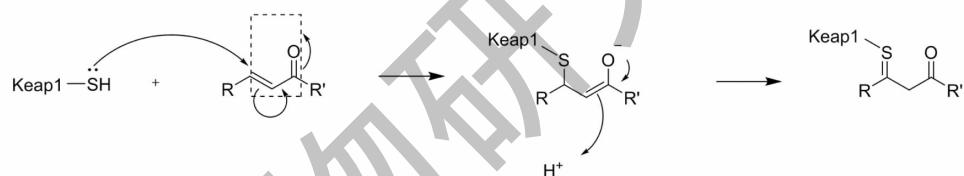


图 2 迈克尔加成受体的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of Michael addition receptor

2.1.1 姜黄素及其衍生物

姜黄素(curdumin)是从姜黄根茎中提取的黄色膳食素,被广泛用于食品香料以及着色剂中,是一类具有代表性的抗氧化剂,近年来又被运用于神经退行性疾病中。研究发现,姜黄素含有 α,β -不饱和羰基,属于典型的迈克尔加成受体,能够与半胱氨酸残基反应,使 Keap1 结构发生变化,进而激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路,诱导一系列具有抗氧化功能的 II 相解毒酶的表达,发挥细胞保护作用^[17]。但是,姜黄素分子结构中存在活性亚甲基,致使其在生理条件下稳定性较差,生物利用度极低,严重制约了其在临床上的应用^[18]。为克服这一局限性,出现了许多致力于修饰姜黄素分子结构的研究。

Liao 等^[19]通过对 β -酮结构片段的修饰,设计合成了六种姜黄素吡唑衍生物,通过测试细胞活力和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)释放,评估

2 基于天然产物及其衍生物的 Nrf2 激活剂

目前,绝大部分天然产物的 Nrf2 激活剂是 Keap1-Nrf2 相互作用间接抑制剂,它们通过同 Keap1 上的巯基官能团反应,修饰半胱氨酸残基,导致 Keap1 结构发生变化,Keap1-Nrf2 复合物相互作用被破坏,Nrf2 被激活。基于激活剂的结构以及同半胱氨酸反应的类型,Keap1-Nrf2 相互作用间接抑制剂被分成迈克尔加成受体、可氧化双酚类、异硫氰酸酯类、二硫杂环戊烯硫酮及二烯丙基硫类、多烯化合物等类型。

2.1 迈克尔加成受体

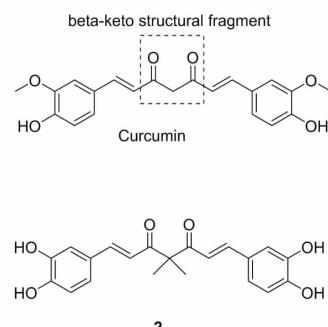
含有 α,β -不饱和羰基的迈克尔加成受体是最为常见的 Nrf2 激活剂,它们被认为是温和的路易斯酸,能够同 Keap1 中的半胱氨酸残基(温和的路易斯碱)发生迈克尔加成反应(图 2),致使 Keap1 构象发生变化,阻止了 Nrf2 的泛素化,进而诱导 II 相解毒酶及抗氧化蛋白的表达。常见的迈克尔加成受体有:姜黄素、黄酮类化合物、香豆素、肉桂酸衍生物、萜类化合物、生物碱类化合物等。

了这六种化合物对硝普钠(SNP)诱导的 PC12 细胞损伤的神经保护作用,筛选出最佳化合物 1,并验证得出 1 的神经保护作用是通过激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路实现的。

Tu 等^[20]通过在姜黄素活性亚甲基上引入双甲基,改变姜黄素苯环上的取代基,设计合成了一系列姜黄素衍生物,通过评估这一系列化合物的稳定性以及对叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的 HepG2 细胞氧化损伤的修复能力,筛选出最佳化合物 2,并发现 2 能够与机体内的 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 反应,产生相应的醌类结构,从而激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路,增加 II 相解毒酶的表达。

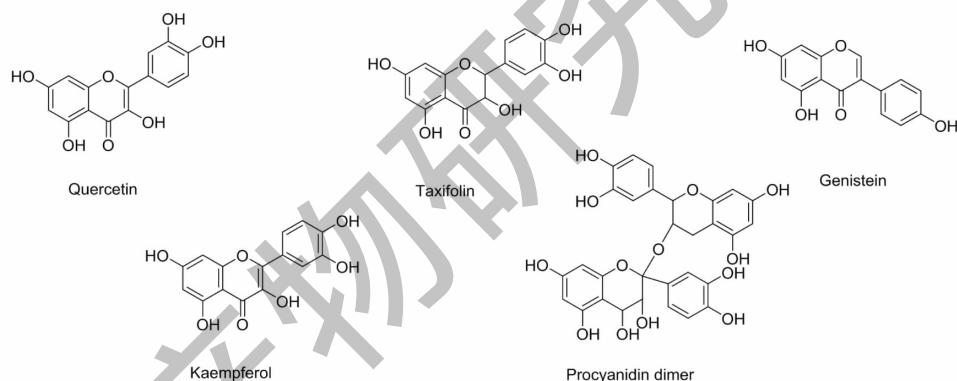
Li 等^[21]通过修饰姜黄素 β -二酮部分合成了一系列的单羰基姜黄素类似物,通过测定细胞活力以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)、 H_2O_2 和 SOD 的表达水平,评估了这些化合物在 H_2O_2 或 t-BHP 诱

导的 H9c2 细胞氧化损伤的修复能力,筛选出最佳化合物 **3**,并发现 **3** 能够促进 HO-1 和 SOD 的表达,

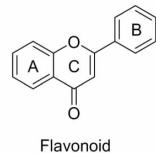


2.1.2 黄酮类化合物

黄酮(flavonoid)类化合物广泛存在于某些植物和浆果中,其母核为 2-苯基色原酮,包括黄酮、二氢黄酮、异黄酮、二氢异黄酮、查尔酮等,是一类强力的抗氧化剂,能够有效的清除体内的自由基,阻碍细胞的退化和衰老。随着研究的深入,人们发现槲皮素

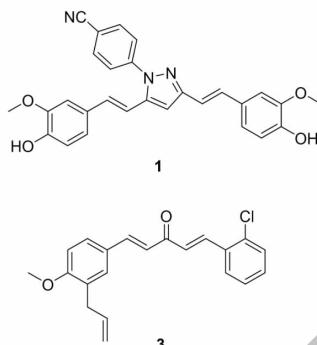


Li 等^[22]为寻找新型黄酮类 Nrf2 激活剂,对黄酮类化合物进行了系统研究,他们从植物中提取出了 74 种黄酮类化合物,通过 NAD(P)H:醌还原酶(QR)分析法检测此类化合物在 Hepa1c1c7 小鼠肝癌细胞中的 Nrf2 激活活性,筛选出活性最佳化合物

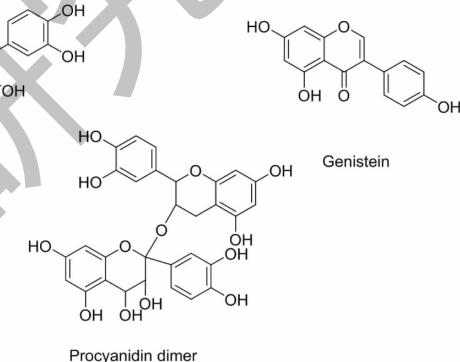


查尔酮(chalcone)是植物体内合成黄酮的前体,是一类具有抗虫、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗真菌等药理活性的黄酮类化合物。研究发现,查尔酮的 Nrf2 激活活性比其他黄酮类化合物更显著。因此,出现了许多研究致力于修饰查尔酮结构来设计

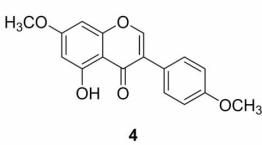
在一定程度上阻止小鼠心肌细胞的损伤。



(quercetin)、二氢槲皮素(taxifolin)、山奈酚(kaempferol)、金雀异黄素(genistein)、原花青素(procyanidins)等天然黄酮类化合物能够通过激活 Nrf2-Keap-ARE 信号通路来抵御机体内氧化应激损伤。



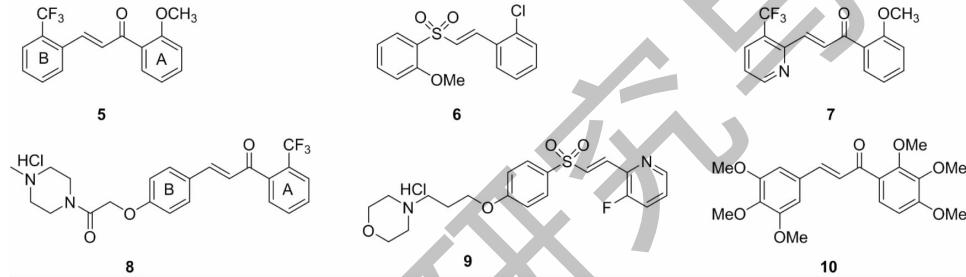
4(25 μM 下 NAD(P)H:QR = 2.08),并发现 **4** 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶 C(PKC)和蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)引起 Nrf2 磷酸化,从而激活 Nrf2,增加细胞的抗氧化活性。



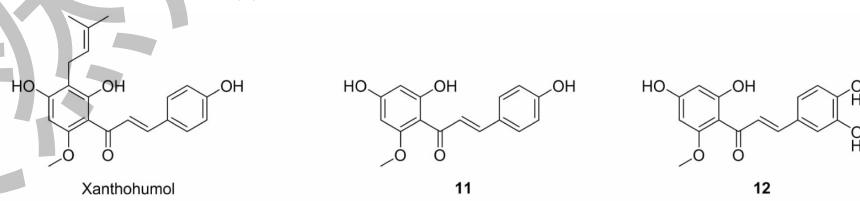
更出色的 Nrf2 激活剂。

首先,Kumar 和 Lee 等^[23,24]发现在查尔酮 B 环上引入三氟甲基(尤其邻位取代)或用碘酰基代替查尔酮的 α,β-不饱和羰基中的羰基能显著增加查尔酮的 Nrf2 激活活性,据此,他们合成了查尔酮衍

生物 5(诱导 GCLM1 的表达量为萝卜硫烷的 4.5 倍)和 6($IC_{50} = 1.52 \mu M$)。随即,三氟甲基和磺酰基取代的查尔酮衍生物引起了研究者的广泛关注,Lounsbury 等^[25]在 Kumar 等研究的基础上,将 B 环的苯环改变为嘧啶环,设计了化合物 7,发现经 7 处理的 BEAS2-2B(人正常肺上皮细胞)具有更高含量的 HO-1(表达量为 5 的 3 倍)。Kim 等^[26]研究阿尔兹海默病时,在 A 环邻位引入三氟甲基,在 B 环的 4-引入 1-丙酰基哌嗪,合成了生物利用度大、细胞膜穿透性好的查尔酮衍生物 8,8 能够在 mRNA 和蛋白水平上激活 Nrf2 并诱导 HO-1 和 GCLC 的表达,还可以抑制 BV-2 小胶质细胞中一氧化氮的产生并下调了炎症介质,此外,他们还发现 8 能够恢复东莨菪碱诱导的小鼠模型的学习和记忆功能。Choi



黄腐酚(xanthohumol)是由啤酒花的蛇麻腺分泌产生的异戊二烯基查尔酮类物质,具有预防癌症、糖尿病,抗菌抗病毒等生理活性。Li 等^[29]在研究黄腐酚对顺铂诱导肾毒性的保护作用和机制时,发现黄腐酚能够抑制肾脏组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素-1 β (IL-1 β)和白介素-6(IL-6)的水平,抑制顺铂引起的 GSH 和 SOD 的活性下降以及 NF- κ B

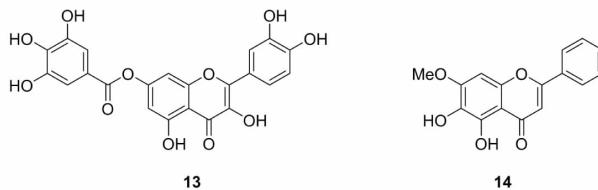


黄酮醇类 (flavonols) 是数量最多、分布最广泛的一类黄酮类化合物, 具有抗过敏、抗炎、抗癌等药理活性。Roubalová 等^[31] 合成了良好 Nrf2 激活活性的黄酮醇类化合物 **13, 13** 能够激活 AREc32 细胞中的 ARE, 增加 RAW264.7 和 Hepa1c1c7 细胞中 Nrf2 的积累, 诱导 RAW264.7 细胞的 HO-1 的表达以及增加 Hepa1c1c7 细胞中 NQO1、HO-1 和 GCLM 水

等^[27]研究帕金森病过程中,在**6**的基础上引入了改善药物性质的氮杂环,合成了化合物**9**,不仅克服了**6**存在的溶解度低、代谢稳定性差、抑制细胞色素 P (CYP) 和对 hERG (KCNH2 基因) 产生安全性隐患等缺陷,还提高了化合物的 Nrf2 激活活性 (**6**: EC₅₀ = 530 nM; **9**: EC₅₀ = 346 nM), 他们还发现**9**能够减轻 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱发的帕金森病小鼠模型中内多巴胺神经元的损伤,减缓帕金森病相关的运动障碍。除上述的三氟甲基和磺酰基外,研究还发现甲氧基也能够增强查尔酮的 Nrf2 激活活性,如 Cui 等^[28]通过在查尔酮上引入甲氧基合成了化合物**10**,发现**10**能够保护视网膜色素上皮细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡和线粒体功能障碍。

的活化,剂量依赖性上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,从而减轻顺铂的肾毒性。Bai 等^[30]设计并合成了一批黄腐酚类似物,通过测试化合物对 H₂O₂ 和 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PC12 细胞氧化损伤的修复能力,筛选出最佳化合物 **11** 和 **12**,分子机制研究表明,化合物 **11** 和 **12** 通过促进 Nrf2 的核积累从而增强细胞抗氧化防御系统,是有效的 Nrf2 激活剂。

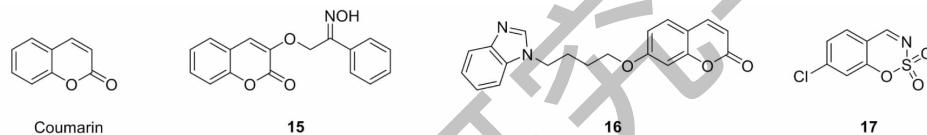
平。Jing 等^[32]在研究了黄芩素-7-甲醚(**14**)对高原缺氧小鼠脑组织的保护作用及机制时,发现经**14**预处理后能够显著降低高原缺氧小鼠脑组织中 H₂O₂、MDA 和 NO 的含量以及 LDH 的活性,提高抗氧化酶的活性,同时进一步研究表明**14**能够增加 Nrf2 和 HO-1 的表达,进而缓解高原缺氧导致脑组织氧化应激损伤。



2.1.3 香豆素类

香豆素(coumarin)是存在于黑香豆、香蛇鞭菊等植物的一类化合物,具有抗肿瘤、抗菌、抗真菌、抗凝血作用等活性。香豆素母核为苯并呋喃酮,含有 α,β -不饱和羰基,能够与半胱氨酸残基反应,导致Keap1结构发生变化,进而激活Nrf2。

Chang等^[33]通过在香豆素呋喃酮部分引入取代基,设计合成了一系列含肟或酰胺的香豆素衍生物,筛选出Nrf2激活活性最好的化合物15($EC_{50} = 3.45 \pm 0.25 \mu M$)。Liu等^[34]通过在香豆素苯环上

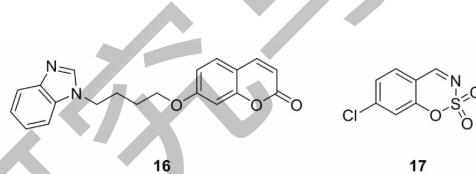


2.1.4 肉桂酸类

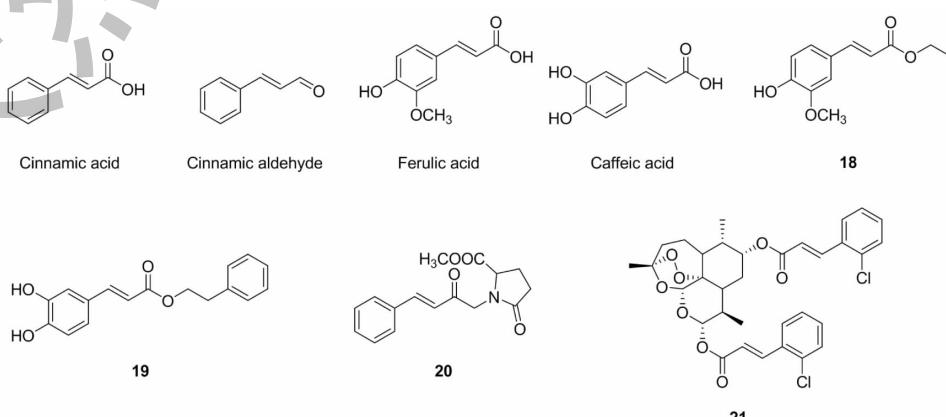
肉桂酸(cinnamic acid)是肉桂皮或安息香分离出的有机酸,结构为苯并丙烯酸,与之结构类似还有肉桂醛(cinnamic aldehyde)、阿魏酸(ferulic acid)、咖啡酸(caffeic acid)等。其中,阿魏酸乙酯(18)和咖啡酸苯乙酯(19)均被证实具有抗氧化作用^[36,37]。此外,研究人员发现或合成了许多含有Nrf2激活活性的苯并丙烯酸类化合物。

2008年,Wondrak等^[38]在研究皮肤光老化时设计合成了一系列肉桂酰基化合物,通过荧光素酶报告基因检测发现肉桂醛和1-肉桂酰基-5-氧代-2-吡

引入取代基,设计合成了一类羟基香豆素16,16通过提高PKC磷酸化水平,破坏Nrf2-Keap1相互作用,进而激活Nrf2,诱导HO-1的表达。Wei等^[35]受到Lee和Choi等的启发,将香豆素的呋喃酮部分结构优化,设计了一系列香豆素衍生的亚氨基磺酸类化合物,通过测试化合物对H₂O₂诱导的H9c2细胞氧化损伤的修复能力,筛选出最佳化合物17,17能够诱导Nrf2的核转位,上调内源性抗氧化蛋白HO-1和NQO1的表达,保护细胞免受氧化损伤。

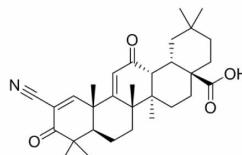


咯烷甲酸甲酯(20)具有Nrf2激活活性,能够诱导抗氧化蛋白HO-1和NAD(P)H的表达,抑制细胞内氧化应激,阻碍皮肤光老化。Nicholas等^[39]在研究动脉粥样硬化时,也发现肉桂醛能够激活Nrf2,此外还发现肉桂醛能够抑制肥胖II型(ZDF)大鼠中球囊损伤后的新内膜增生。Li等^[40]近期在研究骨关节炎时,通过在二氢青蒿素上引入苯并丙烯酸类结构设计了一类具有药理活性的青蒿素衍生物21,并指出其作用机制是通过调节Nrf2和NF- κ B信号通路,减弱骨关节炎滑膜的炎症反应。

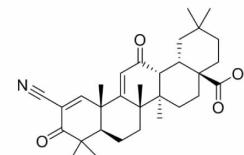


2.1.5 蒽类

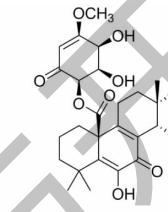
蒽类是分子式为异戊二烯的整数倍的烯烃类化合物,部分含有 α, β 不饱和羰基或者共轭多烯长链的结构具有Nrf2激活作用。2005年,Couch等^[41]通过齐墩果酸合成了一种抗炎效果的三萜类化合物CDDO,实验还发现,CDDO能够与Cys151残基发生共价反应,是一类潜在的Nrf2激活剂。类似的化合物还有CDDO-Me(也被称为RTA402),临床前研究表明,CDDO-Me能够激活Nrf2和抑制NF- κ B,但



CDDO



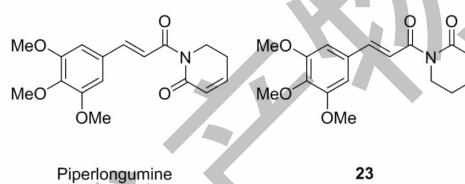
CDDO-Me



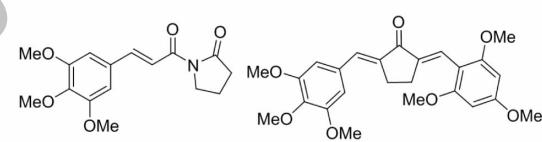
22

2.1.6 生物碱类

荜拔酰胺(piperlongumine)是天然植物荜拔提取出的一类生物碱,具有抗动脉粥样硬化、镇痛、抗炎、抗真菌、抗肿瘤等活性。荜拔酰胺是一种查尔酮类似物,含有 α, β -不饱和羰基,具有潜在的Nrf2激活活性。Peng等^[45]合成了一系列荜拔酰胺类似物,筛选出细胞毒性最小的化合物23和24,研究发现,23和24能够促进Nrf2核易位,上调一系列细胞抗



23



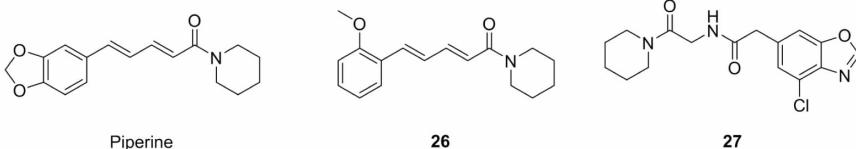
24

25

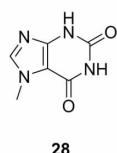
氧化因子的表达,从而保护PC12细胞免受氧化损伤。Li等^[46]在研究脑缺血再灌注损伤时,将筛选出的具有抗氧化作用、低毒性的二酮骨架与3,4,5-三甲氧基苯基杂化,设计了一系列新颖的荜拔酰胺类似物,其中活性最佳的化合物25是有效的Nrf2激活剂,具有更低的细胞毒性,能够激活Nrf2,减轻体内脑损伤。

胡椒碱(piperine)是胡椒中提取出来的一种桂皮酰胺类生物碱,具有抗氧化、抗肿瘤、抗寄生虫、免疫调节等生物活性。此外,Choi等^[47]发现胡椒碱,能够剂量依赖性的增加HO-1的表达,激活Keap1-Nrf2和MAPK信号通路,从而保护细胞免受顺铂诱导的细胞凋亡。但是由于其生物利用度低,作用机制不明确,严重制约了其在临床上的运用。为了提高胡椒碱的生物利用度,研究人员开发了大量的胡椒碱类似物。例如,Wang等^[48]在研究帕金森综合症时合成了一系列胡椒碱类似物,通过评估化合物对H₂O₂诱导的神经样PC12细胞的氧化损伤修复

能力,筛选出活性最佳化合物26,化合物26的ROS清除和细胞保护可能与Nrf2的活化,HO-1、NQO1等Ⅱ相解毒酶表达的上调有关,进一步研究还发现,化合物26能够减轻MPTP诱发的帕金森病小鼠模型的行为障碍,保护酪氨酸羟化酶免疫阳性的多巴胺能神经元。Yang等^[49]在研究阿尔兹海默病时,合成了一类新型胡椒碱衍生物27,27在体外具有很强的激活Keap1-Nrf2-ARE信号通路的能力,该团队还发现27通过直接抑制了Keap1和Nrf2之间的相互作用激活Nrf2,从而抑制了氧化应激和硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)介导的Nod样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体的激活。



此外,研究人员还发现了其他生物碱类 Nrf2 激活剂。如 Endesfelder 等^[50]研究发现咖啡因(28)能激活大脑内 Nrf2,增加Ⅱ相解毒酶的表达,从而减少因高氧血症引起的新生儿脑神经损伤;Shu 等^[51]在探究荷叶总生物碱(TAL)对醋氨酚(APAP)所致小鼠急性肝损伤的保护作用机制时,发现在 TAL 的作用下,肝内 AMPK 磷酸化水平提高,导致 Nrf2 蛋白入核,HO-1 和 GCLC 基因表达上调,从而降低血清中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性,下调肝组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 MDA 含量,上调肝组织中 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和 GSH 的水平,最终保护 APAP 诱导的急性肝损伤。



2.2 可氧化双酚类

多羟基酚类化合物广泛存在于自然界中,部分多羟基酚类化合物能够在体内氧化成具有亲电活性的醌类化合物(图 3),与半胱氨酸的巯基反应,使 Keap1 构象发生变化,导致 Nrf2 易位至细胞核中,与 ARE 结合并诱导下游Ⅱ相解毒酶的表达,保护细胞抵御氧化应激^[52]。常见的可氧化双酚 Nrf2 激活剂有儿茶素(catechins)^[53]、丹皮酚(paeonol)^[54]、白藜芦醇(resveratrol)等。此外,Son 等^[55]还于 2013 年发现一种能够诱导内源性抗氧化反应原件在神经元和星形胶质细胞中表达的天然化合物 5,7-二羟基-

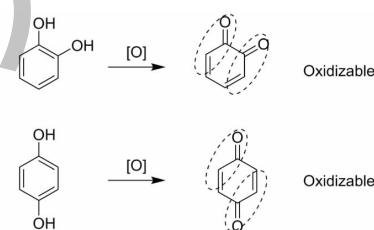
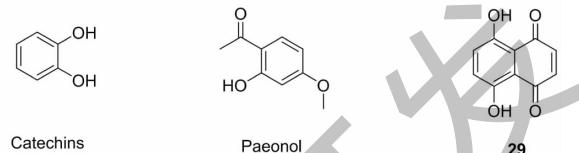


图 3 多羟基酚类的作用机制

Fig. 3 Mechanism of action of polyhydroxyphenols

1,4-萘醌(29)。



白藜芦醇是一类具有抗氧化,强化血管壁、促进肠胃消化、降低血脂、增加身体抵抗力、抗辐射的多羟基酚类化合物,最初是由日本学者在毛藜芦的根茎中发现,研究发现,白藜芦醇能与 Keap1 半胱氨酸的巯基团反应,增加 Nrf2 在细胞核的释放,增加机体内的Ⅱ相解毒酶的表达^[56],但是白藜芦醇溶解性差,生物半衰期短,造成白藜芦醇在此方面的研究受限,为克服这一局限性,出现了许多致力于白藜芦醇结构修饰的研究。

2015 年,Lin 等^[2]将白藜芦醇的 3,5,4'-三羟基易位,设计了六种白藜芦醇羟基化类似物,以 t-BHP 诱导的 HepG2 细胞作为氧化损伤模型,检测这六种化合物的细胞保护活性,筛选出了最佳化合物 30,此外,还发现 30 利用细胞内的铜离子构建一个有效的促氧化体系,产生对应的邻醌,导致蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化,抑制 Nrf2 的泛素化,从而激活 Nrf2。同年,Li 等^[57]使用化学或酶促方法合成了三种均具有 Nrf2 激活活性白藜芦醇二聚体 31~33,但是它们活性均比白藜芦醇单体低。

2.3 异硫氰酸酯类

天然的异硫氰酸酯类化合物主要以硫苷形式存在于十字花科植物当中,具有抗肿瘤、抗氧化等活性。异硫氰酸酯类化合物含有典型的官能团结构(-N=C=S),该官能团中碳原子受到双键两侧的 N 和 S 原子的吸电子诱导效应,致使 C 原子具有很强的亲电性,导致异硫氰酸酯能够与半胱氨酸残基的巯基反应生成二硫代氨基甲酸酯(图 4),造成 Keap1 构型变化,从而激活 Nrf2^[58]。

萝卜硫烷(SFP)又称“莱菔硫烷”,典型的异硫氰酸盐。在动物的肾脏组织中,SFP 能够上调 Nrf2 和 HO-1 基因的表达,下调 IL-6 和 caspase-3 基因的表达^[59]。Sestito 等^[60]在研究 H₂S 供体治疗阿尔兹

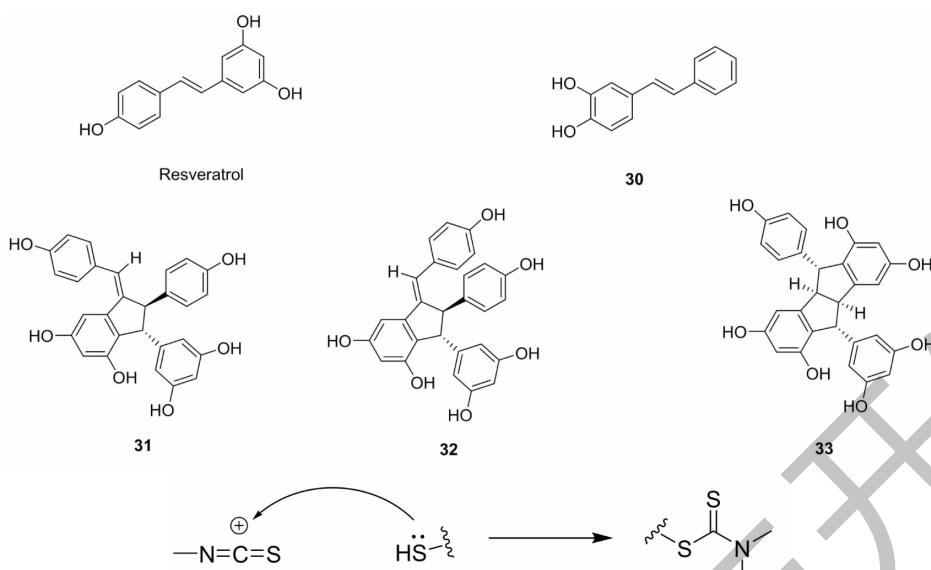


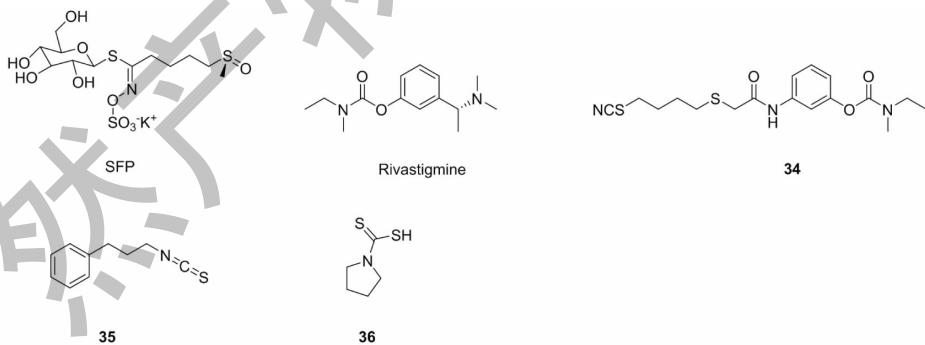
图 4 异硫氰酸酯类的作用机制
Fig. 4 Mechanism of action of isothiocyanates

海默病的过程中,将萝卜硫烷和芥氨酸与利伐斯的明(rivastigmine)杂合,合成了六种具有抗炎抗氧化活性的化合物,其中 34 在 $5\mu\text{M}$ 下具有 Nrf2 激活活性。

苯乙基异硫氰酸酯(35)也是自然界中存在的常见异硫氰酸酯类化合物,2013 年,Krajka-Kuzniak 等^[61]评估比较了异硫氰酸苯乙酯、吲哚-3-甲醇、黄腐酚和白藜芦醇及其两两组合对人胰腺癌细胞中的

NF- κB 和 Nrf2 表达的影响,筛选出 Nrf2 激活活性最大的苯乙基异硫氰酸酯与黄腐酚组合,发现苯乙基异硫氰酸酯与黄腐酚组合能够增强谷胱甘肽转移酶(GSTP)、NQO1 和 SOD 的表达,保护细胞免受氧化应激损伤。

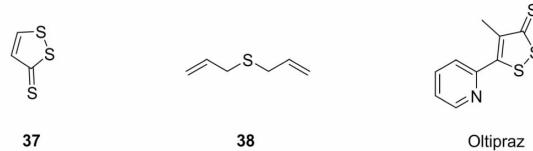
此外,Liddell 等^[62]发现一类具有 Nrf2 激活活性的二硫代氨基甲酸酯类化合物 36,36 能诱导 II 相解毒酶的表达,激活 Nrf2 并抑制 NF- κB 。



2.4 二硫杂环戊烯硫酮及二烯丙基硫类

二硫杂环戊烯硫酮是对抗癌物质具有细胞保护作用的含硫五元环状化合物,烯丙基硫醚类化合物是一类能够有效抑制多种癌细胞的有机硫化合物,研究发现,二硫杂环戊烯硫酮和二烯丙基硫类化合

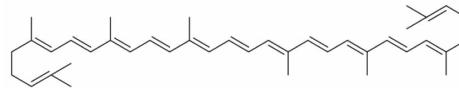
物中的二硫键能够与半胱氨酸的巯基发生巯基-二硫键交换反应^[63],修饰 Keap1,抑制 Nrf2 的泛素化,从而上调 II 相解毒酶的表达。常见的此类 Nrf2 激活剂有 3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮(37)和二烯丙基硫醚(38)^[64]。此外,研究还发现 FDA 批准的最



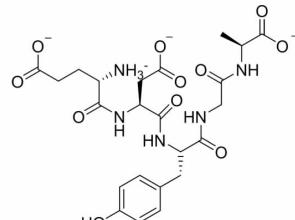
早用于治疗抗血吸虫病的药物 oltipraz 也能够增加 GSH 等Ⅱ相解毒酶的表达,清除机体内的 ROS^[65]。

2.5 多烯类化合物

多烯类化合物是具有多个单双键交替的高度不饱和有机物,此类化合物在机体内较易转化成亲电代谢产物,能够同半胱氨酸残基的巯基发生反应,激活 Nrf2。比较典型的有番茄红素(39)和β-胡萝卜

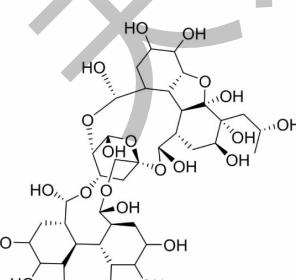


39

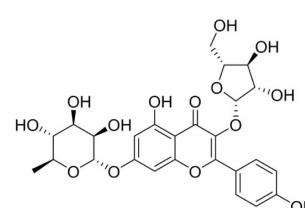


40

除上述比较常见的天然 Nrf2 激活剂外,自然界中还存在硒代化合物、过氧化物、含有离去基团的亲电试剂的天然 Nrf2 激活剂,甚至发现三价砷化合物、重金属离子及金属复合物等无机化合物也可以激活 Keap-Nrf2-ARE 信号通路。此外, Nrf2-Keap1 蛋白-蛋白结合抑制剂(protein-protein interaction inhibitors, PPI)越来越受到研究人员的广泛关注^[68,69],PPI 是 Keap1-Nrf2 相互作用直接抑制剂,能够直接干扰 Nrf2-Keap1 蛋白相互作用,致使二者解离,从而激活 Nrf2 发挥抗氧化防御作用^[70],目前,已有部分基于天然产物结构的 PPI 被报道,如 Zhang 等^[71]从芸香科吴茱萸中提取出的芸香碱(rutacearpine), Martiniano 等^[72]提取的乙酰基香叶素(42)和山奈酚糖苷类化合物(43)。



42

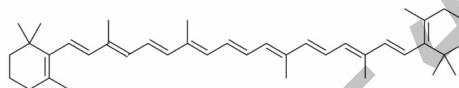


43

素(40)^[66]。

2.6 其他天然产物

除了上述的天然产物外,研究还发现其他结构类型的天然 Nrf2 激活剂。如多肽类化合物,Wang 等^[67]从甲鱼蛋白中提取出了 7 个抗氧化多肽,通过 ARE-荧光素酶报告基因检测筛选出 Nrf2 激活活性最佳的多肽 41。



41

3 讨论和展望

Nrf2-Keap1-ARE 信号通路是细胞抵御氧化应激的重要机制,能够诱导机体自身产生的一系列Ⅱ相解毒酶抵御氧化应激。与一般抗氧化剂中和自由基不同,提高Ⅱ相解毒酶的活性可以形成一个持续的抗氧化过程,作用时间长且效果佳,据此,该信号通路已成为许多疾病的靶标^[73]。天然产物是生物与大自然长时间“斗争”下的“杰作”,具有结构多样、活性多样等特点,是药物设计者的灵感源泉^[3]。此外,许多天然产物具有亲电性,可以修饰蛋白分子的亲核部分(尤其是活性半胱氨酸残基部位),因此许多天然产物可以使 Keap1 结构发生变化。在此基础上,“基于天然产物的结构修饰开发出更佳的 Nrf2 激活剂”已成为热门研究策略。但是,随着研究的进展,人们发现 Keap1 结构修饰剂与半胱氨酸残基发生反应常常是不可逆的,长期作用使得 Nrf2 异常持续活跃有致癌变可能,此外,Nrf2 过度激活还会促进癌细胞的增殖^[74],因此,在今后天然产物结构优化中,找到更合适的 Nrf2 激活剂尤为重要。

本文介绍了 Keap1-Nrf2 信号通路结构及其作用机制,总结了近年来常见的天然产物导向的 Nrf2 激活剂,相信随着提取技术和现代生物合成技术的不断进步,越来越多的高活性的 Nrf2 激活剂将会被合成或者被发现,为今后治疗某些疾病提供一种新的策略。

参考文献

- Ungvari Z, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299: H18-H24.
- Lin D. Design of natural product-oriented cancer prevention and neuroprotection reagents based on Nrf2/ARE signaling

- pathway and its mechanism of action [D]. Lanzhou: Lanzhou University (兰州大学), 2015.
- 3 Koehn FE, et al. The evolving role of natural products in drug discovery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4: 206-220.
- 4 Huang TT, et al. Oxidative stress and adult neurogenesis—effects of radiation and superoxide dismutase deficiency [J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23: 738-744.
- 5 Hessam ST, et al. Catalase and its mysteries [J]. Prog Biophys Mol Bio, 2018, 140: 5-12.
- 6 Wang YM, et al. Free radicals and glutathione peroxidase [J]. J Med Coll PLA (解放军药学学报), 2005, 05: 369-371.
- 7 Schulz JB, et al. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration [J]. Eur J Bio Chem, 2000, 267: 4904-4911.
- 8 De Long MJ, et al. Induction of NAD(P)H: quinone reductase in murine hepatoma cells by phenolic anti-oxidants, azo dyes, and other chemoprotectors: a model system for the study of anticarcinogens [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83: 787-791.
- 9 Luo XL, et al. Research progress of compounds inducing the expression of heme oxidase-1 [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2008, 43, 6: 553-558.
- 10 Itoh K, et al. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles [J]. Free Radical Biol Med, 2004, 36: 1208-1213.
- 11 Friling RS, et al. Two adjacent AP-1-like binding sites form the electrophile-responsive element of the murine glutathione S-transferase Ya subunit gene [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 668-672.
- 12 Bock KW, et al. Ah receptor and Nrf2-gene battery members: modulators of quinone-mediated oxidative and endoplasmic reticulum stress [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83, 7: 833-838.
- 13 Buendia I, et al. Nrf2-ARE pathway: an emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. Pharmacol Therapeut, 2016, 157: 84-104.
- 14 Qi L, et al. Reasonably activating Nrf2: A long-term, effective and controllable strategy for neurodegenerative diseases [J]. Eur J Med Chem, 2020, 185: 111862.
- 15 Lígia F, et al. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. Ageing Res Rev, 2019, 100942.
- 16 Lin Y, et al. Mechanism of chemical activation of Nrf2 [J]. PLoS One, 2012, 7: e35122.
- 17 Noureddin SA, et al. Al-footy, curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs [J]. Eur J Med Chem, 2019, 182: 111631.
- 18 Anand P, et al. Bioavailability of curcumin, problems and promises [J]. Mol Pharm, 2007, 4: 807-818.
- 19 Liao LP, et al. Activation of anti-oxidant of curcumin pyrazole derivatives through preservation of mitochondria function and Nrf2 signaling pathway [J]. Neurochem Int, 2019, 125: 82-90.
- 20 Tu ZS, et al. Design, synthesis, and evaluation of curcumin derivatives as Nrf2 activators and cytoprotectors against oxidative death [J]. Eur J Med Chem, 2017, 134: 72-85.
- 21 Li WX, et al. Novel curcumin analogue 14p protects against myocardial ischemia reperfusion injury through Nrf2-activating anti-oxidative activity [J]. Eur J Med Chem, 2017, 134: 72-85.
- 22 Li YR, et al. Discovery of natural flavonoids as activators of Nrf2-mediated defense system: structure-activity relationship and inhibition of intracellular oxidative insults [J]. Bioorgan Med Chem, 2018, 16: 5140-5150.
- 23 Kumar V, et al. Novel chalcone derivatives as potent Nrf2 activators in mice and human lung epithelial cells [J]. J Med Chem, 2011, 54: 4147-4159.
- 24 Lee JA, et al. A novel compound VSC2 has anti-inflammatory and antioxidant properties in microglia and in Parkinson's disease animal model [J]. Brit J Pharmal, 2015, 172: 1087-1100.
- 25 Lounsbury N, et al. Heterocyclic chalcone activators of nuclear factor (erythroid-derived2)-like 2 (Nrf2) with improved *in vivo* efficacy [J]. Bioorgan Med Chem, 2015, 23: 5352-5359.
- 26 Kima HJ, et al. A novel chalcone derivative as Nrf2 activator attenuates learning and memory impairment in a scopolamine-induced mouse model [J]. Eur J Med Chem, 2020, 185: 111777.
- 27 Choi JW, et al. Optimization of vinyl sulfone derivatives as potent nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activators for Parkinson's disease therapy [J]. J Med Chem, 2019, 62: 811-830.
- 28 Cui YT, et al. Structure based modification of chalcone analogue activates Nrf2 in the human retinal pigment epithelial cell line ARPE-19 [J]. Free Radical Bio Med, 2020, 148: 52-59.
- 29 Li F, et al. Xanthohumol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through inhibiting NF- κ B and activating Nrf2 signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61: 277-282.
- 30 Bai FF, et al. Xanthohumol analogues as potent Nrf2 activators against oxidative stress mediated damages of PC12 cells [J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10: 2956-2966.
- 31 Roubalová L, et al. Semisynthetic flavonoid 7-O-galloylquer-

- cetin activates Nrf2 and induces Nrf2-dependent gene expression in RAW264.7 and Hepalclc7 cells [J]. *Chem Bio Int*, 2016, 260:58-66.
- 32 Jing LL, et al. Protective effects of negletein against hypobaric hypoxia-induced brain damage in mice [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2018, 30:1054-1060.
- 33 Chang KM, et al. Novel oxime-bearing coumarin derivatives act as potent Nrf2/ARE activators *in vitro* and in mouse model [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 106:60-74.
- 34 Liu L, et al. Antiviral effect of 7-(4-benzimidazole-butoxy)-coumarin on rhabdoviral clearance via Nrf2 activation regulated by PKC α/β phosphorylation [J]. *Fish Shellfish Immun*, 2018, 83:386-396.
- 35 Bo Wei, et al. Discovery of coumarin-derived imino sulfonates as a novel class of potential cardioprotective agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 184:111779.
- 36 El-Ezz DA, et al. Trans-cinnamaldehyde modulates hippocampal Nrf2 factor and inhibits amyloid beta aggregation in LPS-induced neuroinflammation mouse model [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43:2333-2342.
- 37 Ma ZC, et al. Ferulic acid protects human umbilical vein endothelial cells from radiation induced oxidative stress by phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal regulated kinase pathways [J]. *Biol Pharmaceut Bull*, 2010, 33:29-34.
- 38 Wondrak GT, et al. Cinnamoyl-based Nrf2-activators targeting human skin cell photo-oxidative stress [J]. *Free Radical Bio Med*, 2008, 45:385-395.
- 39 Buglak NE, et al. Cinnamic aldehyde inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Red Bio*, 2018, 19:166-178.
- 40 Li YN, et al. Dihydroartemisinin derivative DC32 inhibits inflammatory response in osteoarthritic synovium through regulating Nrf2/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74:105701.
- 41 Robin D, et al. Studies on the reactivity of CDDO, a promising new chemopreventive and chemotherapeutic agent: implications for a molecular mechanism of action [J]. *Bioogr Med Chem Lett*, 2005, 15:2215-2219.
- 42 Zhang PL, et al. Botrysphones A-C and botryspins A-F, triketides and diterpenoids from the fungus *Botrysphaeria laricina* [J]. *Nat Prod*, 2017, 80:1791-1797.
- 43 Dick DZ, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2013, 396:2492-2503.
- 44 Wang T, et al. Botryspin D attenuates arsenic-induced oxidative stress in human lung epithelial cells via activating Nrf2/ARE signaling pathways [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2019, 518:526-532.
- 45 Peng SJ, et al. Synthesis of piperlongumine analogues and discovery of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activators as potential neuroprotective agents [J]. *J Med Chem*, 2015, 58:5242-5255.
- 46 Li G, et al. Design and green synthesis of piperlongumine analogs and their antioxidant activity against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10:4545-4557.
- 47 Choi BM, et al. Piperine protects cisplatin-induced apoptosis via heme oxygenase-1 induction in auditory cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2007, 18:615-622.
- 48 Wang L, et al. Identification and optimization of piperine analogues as neuroprotective agents for the treatment of Parkinson's disease via the activation of Nrf2/keap1 pathway [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 199:112385.
- 49 Yang XP, et al. HJ22, a novel derivative of piperine, attenuates ibotenic acid-induced cognitive impairment, oxidative stress, apoptosis and inflammation via inhibiting the protein-protein interaction of Keap1-Nrf2 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83:106383.
- 50 Endesfelder S, et al. Neuroprotection by caffeine in hyperoxia-inducedneonatal brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):187.
- 51 Shu GW, et al. Protective effects of total alkaloids from lotus leaf on acetaminophen-induced acute liver injury in mice: roles of activating hepatic AMPK/Nrf2 signaling [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2019, 31:198-203.
- 52 Prochaska HJ, et al. On the mechanisms of induction of cancer-protective enzymes: a unifying proposal [J]. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 1985, 82,23:8232-8236.
- 53 Na HK, et al. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46:1271-1278.
- 54 Wang S, et al. Paeonol improves oxidative stress injury in hippocampus of Alzheimer's disease rats by activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *J Brain Nerv Dis(脑与神经疾病杂志)*, 2019, 27:740-743.
- 55 Son TG, et al. Naphthazarin protects against glutamate-induced neuronal death via activation of the Nrf2/ARE [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2013, 433:602-606.
- 56 Drygalski K, et al. Resveratrol and Alzheimer's disease. From molecular pathophysiology toclinical trials [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 113:36-47.
- 57 Chang L, et al. Resveratrol dimers, nutritional components in grape wine, are selective ROS scavengers and weak Nrf2 acti-

- vators [J]. Food Chem, 2015, 173:218-223.
- 58 Halkier BA, et al. Biology and biochemistry of glucosinolates [J]. Annu Rev Plant Biol, 2006, 57:303-333.
- 59 Sahar AK, et al. Contrast media (meglumine diatrizoate) aggravates renal inflammation, oxidative DNA damage and apoptosis in diabetic rats which is restored by sulforaphane through Nrf2/HO-1 reactivation [J]. Chem-Biol Interact, 2019, 309:108689.
- 60 Sestito S, et al. Design and synthesis of H₂S-donor hybrids: a new treatment for Alzheimer's disease? [J]. Eur J Med Chem, 2019, 184:111745.
- 61 Violetta KK, et al. Combination of xanthohumol and phenethyl isothiocyanate inhibits NF- κ B and activates Nrf2 in pancreatic cancer cells [J]. Toxicol In Vitro, 2020, 65:104799.
- 62 Jeffrey RL, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate activates the Nrf2 pathway in astrocytes [J]. J Neuroinflamm, 2016, 13:49.
- 63 Zhang Y, et al. Dithiolethiones for cancer chemoprevention: Where do we stand? [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7, 11: 3470-3479.
- 64 Cui RZ, et al. Nrf2-ARE signaling pathway and natural products for cancer chemoprevention [J]. Cancer Epidemiol, 2010, 34:523-533.
- 65 Jittima W, et al. deleterious effect of oltipraz on extrahepatic cholestasis in bileduct-ligated mice [J]. J Hepatol, 2014, 60: 160-166.
- 66 Rao AV, et al. Carotenoids and human health [J]. Pharmacol Res, 2007, 55:207-216.
- 67 Wang N, et al. Involvement of Nrf2 and Keap1 in the activation of antioxidant responsive element (ARE) by chemopreventive agent peptides from soft-shelled turtle [J]. Process Biochem, 2020, 92:174-181.
- 68 Schmoll D, et al. The Keap1-Nrf2 protein-protein interaction: a suitable target for small molecules [J]. Drug Discov Today, 2017, 24:11-17.
- 69 Yao ZG, et al. Recent progress on small-molecule inhibitors of Nrf2-Keap1 protein-protein interaction [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2017, 4, 325-333.
- 70 Jiang ZY, et al. Discovery and development of Kelch-like ECH-associated protein 1, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (KEAP1:NRF2) protein-protein interaction inhibitors: achievements, challenges, and future directions [J]. J Med Chem, 2016, 59:10837-10858.
- 71 Zhang Y, et al. Rutaecarpine inhibits KEAP1-NRF2 interaction to activate NRF2 and ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. Free Radical Bio Med, 2020, 148:33-41.
- 72 Bello M, et al. Molecular recognition between potential natural inhibitors of the Keap1-Nrf2 complex [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 105:35-44.
- 73 Bellezza I, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. BBA-Mol Cell Res, 2018, 1865:721-733.
- 74 Zhang DD, et al. The Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway: the regulation and dual function of Nrf2 in cancer [J]. Antioxid Redox Sign, 2010, 13:1623-1626.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社