

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.039

Nrf2 及其药理性活化剂在糖尿病心血管并发症中的作用 *

侯霁芯^{1,2} 阚竞宇^{1,2} 王 丹^{1,2} 刘 森^{1,2} 万进东^{1,2} 刘家欣^{1,2} 汤 攀² 王沛坚^{1,2Δ}

(1 成都医学院第一附属医院心血管内科 四川 成都 610500; 2 衰老与血管稳态四川省高等学校重点实验室 四川 成都 610500)

摘要: 糖尿病(DM)导致的心脑血管并发症是危害人类健康的重大疾病。氧化应激被认为是 DM 相关心血管并发症发生、发展的重要机制,但通过补充外源性抗氧化剂并未能使心血管疾病患者远期获益。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)可增加内源性抗氧化酶的活性从而提高机体的抗氧化应激能力,可能是治疗糖尿病心血管并发症的一个重要靶点,提示靶向 Nrf2 药物的开发可能获得防治糖尿病相关心血管并发症的新一代药物。本文就 Nrf2 在糖尿病相关心血管并发症发生、发展中的作用及其药理性活化剂对糖尿病(DM)相关心血管病变的治疗作用进行综述。

关键词: 核因子 E2 相关因子 2; 糖尿病; 氧化应激; 心血管并发症

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)02-369-04

Nrf2 and Its Pharmacological Activators in Diabetes-related Cardiovascular Complication*

HOU Ji-xin^{1,2}, KAN Jing-yu^{1,2}, WANG Dan^{1,2}, LIU Sen^{1,2}, WAN Jin-dong^{1,2}, LIU Jia-xin^{1,2}, TANG Pan², WANG Pei-jian^{1,2Δ}

(1 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2 Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis of Sichuan Higher Education Institutes, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT: Cardiovascular and cerebrovascular complications caused by diabetes is a major disease that endangers human health. Oxidative stress is thought to be an important mechanism for the occurrence and development of diabetes related cardiovascular complications. Supplementation of exogenous antioxidants does not benefit patients with cardiovascular disease. Nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2) could increase the activities of endogenous antioxidant enzymes thus enhance the antioxidant capacity of the body, which may be an important target for the treatment of diabetic cardiovascular complications. The present study suggests that the development of targeted Nrf2 drugs may lead to a new generation of drugs for the prevention and treatment of diabetic vascular complications. This article reviews the role of Nrf2 in the occurrence and development of cardiovascular complications associated with diabetes mellitus and the effects of pharmacological activators on the treatment of diabetic cardiovascular disease.

Key words: Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2; Diabetes; Oxidative stress; Cardiovascular complication

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)02-369-04

前言

糖尿病(Diabetes, DM)相关的心血管并发症是致残、致死的重要原因。流行病学数据表明,至少 70% 的患者最终死于 DM 相关的心血管并发症^[1]。但在 2015 年以前,多项大型的临床研究(UKPSD、ACCORD、ADVANCE、VADT、SAVOR 等)均未能证实严格控制血糖能有效减少 DM 患者相关的心脑血管并发症的发生,改善预后^[2,3]。因此,在继罗格列酮后,FDA 和欧洲药品局均提出新规定,要求所有的 DM 新药需提供心血管预后评估试验的结果。2015 年公布的 EMPA-REG OUTCOME 研究显示新型降糖药物钠-葡萄糖同向转运体-2(Sodium-dependent Glucose Transporters 2, SGLT-2) 抑制剂(SGLT2 inhibitor, SGLT2i)恩格列净可以显著减少不良心血管事件的发生,从而

首次证实了降糖药物可以降低心血管风险^[4,5]。但该项研究仍存在一些难以解释的结果:(1)SGLT2i 可降低血压但不降低卒中风险,血压的降低可减少卒中的发生是目前较为公认的结果^[6];(2)SGLT2i 不能降低非致死性心梗的发生^[9]。此外,SGLT2i 的长期效应尚不明确,尚需时间检验,目前临床应用价格昂贵,难以推广。因此,继续寻找能降低 DM 相关心血管并发症的发生,改善患者预后的药物有重要的现实意义。

1 DM 相关心血管并发症的发病机制

目前研究证实,在高糖或 DM 病理状态下烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性增强,导致活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)生成增加,通过内质网应激、损伤线粒体、肾素-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400289);四川省杰出青年学术技术带头人资助计划(2016JQ0032);

四川省卫生计生委科研项目(150047);成都医学院科研创新团队项目(CYTD16-01)

作者简介:侯霁芯(1983-),大学本科,主要从事血管病的基础及临床研究,E-mail: 1041349340@qq.com

Δ 通讯作者:王沛坚(1979-),医学博士,副教授,主要从事心血管及代谢性疾病的基础及临床研究,E-mail: wpjmed@aliyun.com

(收稿日期:2017-05-27 接受日期:2017-06-21)

血管紧张素-醛固酮系统(RASS)激活、钙稳态失衡、胰岛素抵抗等机制导致 ROS 进一步生成增多,损伤细胞、导致细胞凋亡增加^[7,8]。此外,ROS 与血液循环中 NO 结合,不但可以极快的速度猝灭具有心血管保护作用的 NO,还生成具有极强氧化能力的活性氮基团(Reactive nitrogen species, RNS),对组织器官造成更大的损害,导致 DM 相关心脑血管并发症的发生与发展^[9]。总的来说,目前的研究提示氧化应激为 DM 相关心脑血管并发症发生、发展的重要机制,但针对这一机制对 DM 患者补充外源性的抗氧化剂如维生素 C 和维生素 E 等却不能获得改善预后的结果^[10,11]。因此,近年的研究聚焦至如何调控机体内源性抗氧化应激酶系上,并发现一些靶点如腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK),解偶联蛋白 2(Uncoupling protein 2, UCP2),核因子 E2 相关因子 2(Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2, Nrf2)等均可以调节内源性抗氧化应激酶系的表达和活性,从而增强机体抗氧化应激的能力^[12-14]。其中 Nrf2 被认为是内源性抗氧化反应的主要调节器,可促进内源性抗氧化酶的表达和转录,从而提高机体抗氧化应激能力。

2 关于 Nrf2

氧化应激在构成动物生命形式的细胞中是恒定的存在,因此不可避免地许多疾病的发病机制中起着重要的作用。作为依靠氧气维持生命的生物体,人类必须不断暴露于破坏性的氧化剂中。但正常情况下,机体可自适应激活抗氧化系统清除过量的活性氧,细胞中含有许多基因编码多种蛋白拮抗 ROS, RNS 及亲电试剂介导的损伤。这些保护性基因的转录调控部分受抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE)或亲电子反应元件(Electrophile response element, EpRE)的调控。在 ARE 或 EpRE 介导的基础和诱导表达的超过 200 个基因中, Nrf2 起着重要的作用^[15]。这些基因大体可分为 2 种类别,包括抗氧化基因和 II 相解毒酶。这些抗氧化成分包括血红素加氧酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)、硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductase, TrxR)、谷胱甘肽-S-转移酶(Glutathione-S-transferase, GST),和 NAD(P)H:醌氧化还原酶(NQO)-1,抗氧化物酶如超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT) 和非酶清除剂,如谷胱甘肽(Glutathione, GSH)。正常情况细胞内的 Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合在胞浆中,蛋白激酶 C 可磷酸化 Nrf2 第 40 位的丝氨酸,使 Nrf2 从 Nrf2-Keap1 复合物中解离并转位至细胞核中,在核内与 Maf 形成异源二聚体后激活 ARE 诱导下游靶基因的表达发挥抗氧化应激的作用^[16]。上述即为 Nrf2 的经典调控机制。Nrf2 还存在独立于 Keap1 的调控机制:砷可通过非 Keap1 依赖方式激活 Nrf2 通路^[17];此外, Nrf2 是蛋白激酶 PKR 样内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticular kinase, PERK)的直接磷酸化底物,被 PERK 磷酸化的 Nrf2 以 PERK 依赖的方式从细胞浆向核转位,且上述过程不依赖活性氧聚集和 eIF2 α 的磷酸化^[18]。

3 Nrf2 与 DM 相关心血管并发症

DM 的心血管并发症包括大血管病变(主要包括脑血管病

变、冠心病和外周血管病等),微血管病变(主要包括肾脏病变、视网膜病变和神经病变等)和心肌病变。高糖或 DM 病理状态下可导致 ROS 水平的升高,而升高的 ROS 可通过经典通路激活 Nrf2;另外,目前已证实高糖或 DM 病理状态下也可通过内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)途径^[19],也就是非 ROS 依赖的方式激活 Nrf2 通路。

在 DM 前期及 DM 患者的外周血单核细胞中, Nrf2 的水平显著下降。总抗氧化状态(Total antioxidant status, TAS)、GSH 和谷氨酸半胱氨酸连接酶活性在 DM 患者中显著下降,丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平显著上升。提示低水平的 Nrf2 介导了 DM 患者体内的氧化还原状态失衡,致氧化应激水平升高^[20]。另有研究表明,与非 DM 患者比较,DM 患者全血中 HO-1 和 Nrf2 的 mRNA 表达显著下降,MDA 的水平显著上升。线性回归分析结果显示,HO-1 与 Nrf2 有显著的正相关^[21]。

高糖环境下(20 mM, 6 h; 40 mM, 18 h)心肌细胞的 Nrf2 mRNA 显著增加,ROS 的水平上升伴随着细胞凋亡的增加,与野生型(Wild type, WT)小鼠对比 Nrf2 敲除(Nrf2 knock out, Nrf2^{-/-})小鼠的 ROS 水平和细胞凋亡更为明显^[22]。在一次性注射链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)制作的 DM 小鼠模型中, Nrf2 下游基因 NQO1 和 HO-1 的 mRNA 表达显著上升^[23]。以过氧化氢处理 HL-1 心肌细胞可导致胰岛素抵抗,而 Akt 的抑制剂 LY294002 则进一步加剧心肌细胞的胰岛素抵抗,过表达 Nrf2 能显著抑制心肌细胞的氧化应激损伤和减轻胰岛素抵抗,在 DM 晚期小鼠和 DM 患者心肌组织中 Nrf2 的表达显著下降。有意思的是,在早期的 DM 心脏中 Nrf2 的表达是上调的,与高糖处理的心肌细胞表现一致,因此被认为可能是一种代偿反应^[24]。

在微血管方面,研究发现 Nrf2 在人和小鼠的视网膜细胞中均有表达,与 WT DM 小鼠比较, Nrf2^{-/-}的 DM 小鼠模型中视网膜血管渗透显著增加,ROS 水平显著增加, GSH 显著减少,早发血-视网膜屏障功能障碍,视觉功能障碍加重,提示 Nrf2 的缺失加重了 DM 视网膜病变^[25]。糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)患者肾小球球部 Nrf2 表达上调,可能与高糖所致的氧化应激水平升高有关。Nrf2^{-/-}鼠肾组织的氧化应激和肾脏受损程度显著高于 WT 鼠。高糖可致人肾脏系膜细胞(HRMCs)的 ROS 产生增加,激活 Nrf2 及其下游基因的表达(可能是通过抑制 TGF- β 1 和减少细胞外基质),提示高糖所致的球部氧化应激损伤反馈性激活了 Nrf2 通路^[26]。

近年的研究表明 ERS 在高糖或 DM 的发生发展中也起重要的作用,并且 Nrf2 在 ERS 中亦扮演重要的角色^[27]。HO-1 是 Nrf2 的下游靶基因,在高糖培养的血管内皮细胞中,内质网应激的相关蛋白 BIP, CHOP, ATF4 的表达和 ROS 的水平显著升高,细胞凋亡增加,而 HO-1 的诱导剂和内质网应激的抑制剂均可显著抑制高糖介导的 ROS 和 ERS,减少细胞的凋亡^[28]。

上述研究表明,氧化应激与 ERS 在 DM 相关心血管并发症的发生与发展中均发挥重要的作用,且两者相互促进。氧化应激可诱导 ERS, ERS 可介导氧化应激,均可激活 Nrf2 通路,启动机体的适应性保护反应。但随着 DM 的进程, Nrf2 的活性下降,无法应对失衡的氧化还原稳态可能是 DM 及相关心血管并发症难以控制的重要因素。因此,针对 Nrf2 如何制定治疗干预策略是防治 DM 相关心血管并发症的关键^[15]。

4 Nrf2 药理性活化剂与 DM 心血管并发症

4.1 实验研究

丹参酚酸 A(Salvianolic acid A, SAA)可显著增加 DM 小鼠乙酰胆碱和硝普钠诱导的大血管舒张反应。虽然其可显著减轻 DM 小鼠肾脏的氧化应激但对肾脏的保护作用却有限,通过联合二甲双胍则可以对肾脏起到显著的保护作用。SAA 对氧化应激及大血管的保护作用与其激活 Nrf2 通路上调 HO-1、NQO1 和 GPx-1 有关,联合二甲双胍对肾脏的保护作用可能还与二甲双胍介导的 AMPK 途径激活有关^[29]。白藜芦醇也是 Nrf2 的药理性活化剂,其对心血管的保护作用已被众多的研究证实,不但具有较强的抗氧化作用,还同时具有调节糖脂代谢的作用个,其机制可能与其激活 AMPK,促进 Glut-4 的转位和葡萄糖的摄取等有关^[30]。同为葡萄与蓝莓中活性成分的紫檀芪(Pterostilbene, PTS)被证实是比白藜芦醇专属性更强的 Nrf2 的活化剂,可显著改善 STZ 诱导的 DM 小鼠的糖脂代谢,抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡^[31]。

我们的前期研究表明,TRPA1 的激动剂桂皮醛可促进 Nrf2 的表达和转位,上调 HO-1、NQO1 和 GPx-1 的表达,防止高糖介导的血管内皮细胞损害^[32]。另有研究发现,CA 可改善 DM 相关的糖代谢紊乱并显著减轻肾小球球部病变,而该作用在 Nrf2 敲除后消失,进一步表明了 CA 的作用对 Nrf2 的依赖性^[33]。莱菔硫烷(Sulforaphane, SFN)通过增加 Nrf2 的表达及其下游靶基因的活性可防止氧化应激损伤,也被认为是一种专属性的 Nrf2 活化剂^[33]。高脂饮食+STZ 诱导的 C57BL/6J 小鼠 DM 模型中,经 4 月 SFN 干预可显著改善小鼠的胸主动脉重构、纤维化、炎症、细胞的增殖、凋亡及氧化应激水平^[34]。SFN (0.5mg/kg/day)连续 3 月在低剂量 STZ 诱导的 FVB 小鼠 1 型 DM 模型中获得类似的结果^[35]。在高脂+STZ 诱导的小鼠 DM 模型中,结合 Nrf 敲除及金属硫蛋白敲除的小鼠模型,证实 SFN 以 Nrf2 依赖及部分依赖于金属硫蛋白的方式防止 DM 介导的心肌氧化应激、炎症的损伤,防止心肌纤维化及心脏的重构^[36]。

红曲霉素(Monascin, MS)和红曲黄素(Ankaflavin, AK)为天然色素-红曲黄色素中的两种主要成分,均为 Nrf2 的活化剂。AK 和 MS 均具有抗炎、抗动脉粥样硬化及降低血脂的活性成分,同时也是 PPAR- γ 的激动剂,可改善胰岛素抵抗。在甲基乙二醛(methylglyoxal, MG)诱导的大鼠 DM 模型中 AK 虽不能影响肝脏 Nrf2 mRNA 的表达,但可显著增加 Nrf2 的磷酸化水平(serine 40)从而增加肝脏 HO-1 和 GCL 的转录活性^[37,38]。MS 可通过激活 Nrf2 对 AGEs 处理的 THP-1 及该模型具有抗炎、抗氧化的作用^[38]。

组蛋白脱乙酰基酶(Histone deacetylase, HDAC)抑制剂在 DM 相关的并发症中体现出良好的治疗前景,HDAC 抑制剂同时也可改善 Nrf2 的功能^[39]。在 STZ 诱导的小鼠 DM 模型中,丁酸钠(Sodium butyrate, NaB)可显著减轻 DM 小鼠的肾脏损伤,包括减轻肾脏炎症,细胞凋亡,肾脏结构的损害及蛋白尿的排泄。NaB 可抑制 HDAC 的活性,上调 Nrf2、HO-1、NQO-1 的表达,提示 NaB 作为 HDAC 的抑制剂可活化 Nrf2 通路从而防止减轻 DM 对肾脏的损害^[39]。

4.2 临床研究

我国的一项临床研究表明,糖尿病患者给予 500 mg/day,连续给予 15-30 天,可显著减少 DM 患者血浆中 MDA 的水平,上调 Nrf2 系统及其相关的蛋白如 NQO1,抑制炎症信号通路,从而减轻 DM 患者的蛋白尿的排泄^[40]。但墨西哥的一项初步临床研究则显示,饮食中添加 320 mg/day 姜黄素,连续观察 8 周,虽有增加 DM 患者抗氧化能力的效果,但并未观察到可减轻患者蛋白尿的排泄^[41]。甲基巴多索隆(Bardoxolone Methyl, BM)是一种 IKK 抑制剂,具有强的促凋亡和抗炎活性。同时还是有效的 Nrf2 激活剂和 NF- κ B 抑制剂。在 2 型糖尿病合并慢性肾脏病 4 期的患者中, BM 并未降低心血管原因所致 ESRD 或死亡的风险^[42]。

5 小结

综上, Nrf2 是目前发现的体内最重要的抗氧化应激通路,在高糖和 DM 病理状态下,氧化应激和内质网应激均可激活 Nrf2,启动机体的自身防御反应。但随着 DM 病程的进展, Nrf2 的表达和功能下降,体内的氧化还原稳态完全失衡。这也解释了为何 UKPDS 研究的 10 年长期随访发现,病程较短的 DM 患者在早期积极控制血糖有利于改善远期的心血管预后^[3]。但实际上众多的 DM 患者在确诊后均已存在临床或亚临床的心血管病变,此时,严格的血糖控制患者难以获益。

近年的研究发现靶向 Nrf2 的药物和天然活性成分在细胞及动物实验中均取得了较好的效果,但无论是基础还是临床研究仍存在不一致的结果,有些研究认为, Nrf2 可加剧 DM 的胰岛素抵抗^[43,44]。在临床研究中,姜黄素的临床研究结论的差异可能与试验设计、样本量和不同人种有关。然而,我们同时也必须清醒地认识到,通过激活 Nrf2 增加抗氧化酶的水平仍然可能不足以完全防止晚期 DM 相关心血管事件的发生与发展。在目前的基础上继续深入对 Nrf2 的研究,阐明 DM 及相关血管并发症发生、发展的机制,制定综合干预,尤其是早期干预策略可能是未来发展的方向。

参考文献(References)

- [1] Markku Laakso. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (2): 442-449
- [2] Giorgino F, Home PD, Tuomilehto J. Glucose Control and Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Is the Picture Clear?[J]. Diabetes Care, 2016, 39(Suppl 2): S187-195
- [3] RR Holman, H Sourij, RM Califf. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes[J]. The Lancet, 2014, 383(9933): 2008-2017
- [4] Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study[J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 717-725
- [5] Scheen AJ, Pié rard L, Krzesinski JM, et al. Cardiovascular and renal protection of patients with type 2 diabetes: focus after EMPA-REG OUTCOME and LEADER[J]. Rev Med Liege, 2016, 71(9): 376-381
- [6] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2015, 313: 603-615
- [7] van den Born JC, Hammes H-P, Greffrath W, et al. Gasotransmitters in

- vascular complications of diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65: 331-345
- [8] Jing Chen, Zhiguo Zhang, Lu Cai. Diabetic Cardiomyopathy and Its Prevention by Nrf2: Current Status. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(5): 337-345
- [9] Evans JL, Goldfine ID. A New Road for Treating the Vascular Complications of Diabetes: So Let's Step on the Gas [J]. *Diabetes*, 2016, 65(2): 346-348
- [10] Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 293(11): 1338-1347
- [11] Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300 (18): 2123-2133
- [12] Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, et al. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 24(7): 241-253
- [13] Tian XY, Wong WT, Xu A, et al. Uncoupling protein-2 protects endothelial function in diet-induced obese mice [J]. *Circ Res*, 2012, 110(9): 1211-1216
- [14] Jiménez-Osorio AS, González-Reyes S, Pedraza-Chaverri J. Natural Nrf2 activators in diabetes [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 182-192
- [15] SM Tan, JBD Haan. Combating oxidative stress in diabetic complications with Nrf2 activators: How much is too much? [J]. *Communications in Free Radical Research*, 2014, 19(3): 107-117
- [16] Truyen Nguyen, Paul Nioi, Cecil B Pickett. The Nrf2 antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(20): 13291-13295
- [17] Wang XJ, Sun Z, Chen W, et al. Activation of Nrf2 by arsenite and monomethylarsonous acid is independent of Keap1-C151: enhanced Keap1-Cul3 interaction [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230(3): 383-389
- [18] Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(3): 317-332
- [19] Battson ML, Lee DM, Gentile CL. Endoplasmic reticulum stress and the development of endothelial dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(3): H355-H367
- [20] Angélica S. Jiménez-Osorio, Alejandra Picazo, et al. Nrf2 and Redox Status in Prediabetic and Diabetic Patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 20290-20305
- [21] Siewart SGI, Santillan L, Lucero R, et al. Downregulation of Nrf2 and HO-1 expression contributes to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A study in Juana Koslay City, San Luis, Argentina [J]. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2013, 3: 71-78
- [22] He X, Kan H, Cai L, et al. Nrf2 is critical in defense against high glucose induced oxidative damage in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46: 47-58
- [23] BP Dieter. Dysregulation of Nrf2 Signaling in Diabetes: An Opportunity for a Multitarget Approach[J]. *J Diabetes Metab*, 2014, 6 (1): 1-12
- [24] Tan Y, Ichikawa T, Li J, et al. Diabetic downregulation of Nrf2 activity via ERK contributes to oxidative stress-induced insulin resistance in cardiac cells in vitro and in vivo [J]. *Diabetes*, 2011, 60 (2): 625-633
- [25] Xu Z, Wei Y, Gong J, et al. NRF2 plays a protective role in diabetic retinopathy in mice[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1): 204-213
- [26] Jiang T, Huang Z P, Lin Y F, et al. The protective role of Nrf2 in STZ induced diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 850-860
- [27] Dmitry A Chistiakov, Igor A Sobenin, Alexander N Orekhov, et al. Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerosis and Diabetic Macrovascular Complications [J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014(3): 610140
- [28] Abdelali Agouni, Hatem Maamoun, Matshediso Zachariah, et al. Heme Oxygenase (HO)-1 Induction Prevents Endoplasmic Reticulum [J]. *Heart*, 2015, 101 (Suppl 4): A103-A103
- [29] Wu P, Y Yan, Ma L, et al. Effects of the Nrf2 Protein Modulator Salvianolic Acid A Alone or Combined with Metformin on Diabetes-associated Macrovascular and Renal Injury[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(42): 22288-22301
- [30] Lingxiao Wang, Hong Li. Effects of resveratrol on the Nrf2 and HO-1 expression in diabetic vascular endothelial cells [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(1): 684-691
- [31] Bhakkiyalakshmi E, Dineshkumar K, Karthik S, et al. Pterostilbene-mediated Nrf2 activation: Mechanistic insights on Keap1: Nrf2 interface[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(16): 3378-3386
- [32] Fang Wang, Chunhua Pu, Peng Zhou, et al. Cinnamaldehyde Prevents Endothelial Dysfunction Induced by High Glucose by Activating Nrf2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 315-324
- [33] Zheng H, Whitman S A, Wu W, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 3055- 3066
- [34] Wang Y, Zhang Z, Sun W, et al. Sulforaphane attenuation of type 2 diabetes-induced aortic damage was associated with the upregulation of Nrf2 expression and function [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 123963
- [35] Miao X, Bai Y, Sun W, et al. Sulforaphane prevention of diabetes-induced aortic damage was associated with the up-regulation of Nrf2 and its down-stream antioxidants[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2012, 9(1): 84
- [36] Bai Y, Wang X, Zhao S, et al. Sulforaphane Protects against Cardiovascular Disease via Nrf2 Activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 407580
- [37] Lee BH, Hsu WH, Chang YY, et al. Ankaflavin: a natural novel PPAR γ agonist upregulates Nrf2 to attenuate methylglyoxal-induced diabetes in vivo[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(11): 2008-2016
- [38] Lee BH, Hsu WH, Huang T, et al. Effects of monascin on anti-inflammation mediated by Nrf2 activation in advanced glycation end product-treated THP-1 monocytes and methylglyoxal-treated wistar rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(6): 1288-1298
- [39] Dong W, Jia Y, Liu X, et al. Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): 71-83

- [6] Deimling TA, Eldridge JL, Riley KA, et al. Randomized controlled trial comparing operative times between standard and robot-assisted laparoscopic hysterectomy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 136(1): 64-69
- [7] Mason KP, Kelhoffer ER, Prescilla R, et al. Feasibility of measuring memory response to increasing dexmedetomidine sedation in children [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(2): 254-263
- [8] Thomas A, Satyaprakash MV, Elakkumanan LB, et al. Comparison of different regimens of intravenous dexmedetomidine on duration of subarachnoid block [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016, 32(4): 497-500
- [9] Yang M, Zhang J, Zhang F, et al. Preoperative and intraoperative continuous use of dexmedetomidine on hyperalgesia after patients' remifentanyl anesthesia[J]. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20(2): 244-247
- [10] Reade MC. Low dose dexmedetomidine for the prophylaxis of perioperative ICU delirium-how much evidence is enough? [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(11): 3020-3023
- [11] Karanicolas PJ, Lin Y, Tarshis J, et al. Major liver resection, systemic fibrinolytic activity, and the impact of tranexamic acid [J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(12): 991-999
- [12] Sinha SK, Sachan M, Goel A, et al. Efficacy and Safety of Thrombolytic Therapy in Acute Submassive Pulmonary Embolism: Follow-Up Study[J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(2): 163-169
- [13] Acanfora D, Acanfora C, Scicchitano P, et al. Safety and Feasibility of Treatment with Rivaroxaban for Non-Canonical Indications: A Case Series Analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(10): 857-862
- [14] Williams B, Mazzeffi MA, Sanchez PG, et al. Case Report of Severe Antithrombin Deficiency During Extracorporeal Membrane Oxygenation and Therapeutic Plasma Exchange for Double Lung Transplantation[J]. *A A Case Rep*, 2017, 8(1): 11-13
- [15] Lee J, Huh U, Song S, et al. Regional Anesthesia with Dexmedetomidine Infusion: A Feasible Method for the Awake Test during Carotid Endarterectomy [J]. *Ann Vasc Dis*, 2016, 9 (4): 295-299
- [16] Hassan ME, Mahran E. Evaluation of different doses of dexmedetomidine alone versus the combination of dexmedetomidine and fentanyl in sedation during awake fiberoptic intubation in oral cancer surgery patients: A prospective, randomized, double-blind clinical trial[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(2): 196-202
- [17] El-Hamid AMA, Yassin HM. Effect of intranasal dexmedetomidine on emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(2): 137-143
- [18] Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA, et al. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: A randomized controlled trial[J]. *Saudi J Anaesth*, 2016, 10(4): 395-401
- [19] Nasr DA, Abdelhamid HM. The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2013, 16(2): 109-114
- [20] Bekker A, Haile M, Kline R, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 16-24
- [21] Guerrero J. Understanding cortisol action in acute inflammation: A view from the adrenal gland to the target cell [J]. *Rev Med Chil*, 2017, 145(2): 230-239
- [22] Kiran U, Ladha S, Makhija N, et al. The role of Rajyoga meditation for modulation of anxiety and serum cortisol in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A prospective randomized control study[J]. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20(2): 158-162
- [23] Ren J, Zhang H, Huang L, et al. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6 (2): 497-502
- [24] Wang X, Jiang T, Zhao B. Effects of different maintain doses of dexmedetomidine on plasma cortisol and glucose during anesthesia recovery period in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty under sevoflurane inhalation anesthesia [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2014, 28(15): 1154-1157
- [25] Guo Y, Sun L, Zhang J, et al. Preventive effects of low-dose dexmedetomidine on postoperative cognitive function and recovery quality in elderly oral cancer patients [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (9): 16183-16190
- [26] González-Gil A, Villa A, Millán P, et al. Effects of Dexmedetomidine and Ketamine-Dexmedetomidine with and without Buprenorphine on Corticoadrenal Function in Rabbits[J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2015, 54(3): 299-303

(上接第 372 页)

- [40] Yang H, Xu W, Zhou Z, et al. Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(6): 360-367
- [41] Jiménez-Osorio AS, García-Niño WR, González-Reyes S, et al. The Effect of Dietary Supplementation With Curcumin on Redox Status and Nrf2 Activation in Patients With Nondiabetic or Diabetic Proteinuric Chronic Kidney Disease: A Pilot Study [J]. *J Ren Nutr*, 2016, 26(4): 237-244
- [42] de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2492-2503
- [43] Xu J, Kulkarni SR, Donepudi AC, et al. Enhanced Nrf2 activity worsens insulin resistance, impairs lipid accumulation in adipose tissue, and increases hepatic steatosis in leptin-deficient mice [J]. *Diabetes*, 2012, 61: 3208-3218
- [44] Zhang YK, Wu KC, Liu J, et al. Nrf2 deficiency improves glucose tolerance in mice fed a high-fat diet [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264: 305-314