

Nrf2 对锰致 GSH 合成障碍的调控作用

宋奇繁, 邓宇*

□中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 辽宁 沈阳 110122)

摘要: 锰 (manganese, Mn) 是一种常见的环境和职业污染物, 其主要的毒作用部位是脑。锰神经毒性的主要病变部位位于黑质、纹状体、苍白球和尾状核等, 主要表现为锥体外系神经受损。其主要机制之一是由于体内氧化-抗氧化系统的失衡, 产生大量的 ROS (reactive oxygen species, ROS) 引起氧化损伤。谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 是体内重要的抗氧化物质, 锰中毒时可以导致 GSH 合成障碍。核转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nuclear Factor-Erythroid 2 Related Factor 2, Nrf2) 是一类具有抗氧化特征的转录因子, 具有提高内源性 GSH 水平的作用。本文拟从锰暴露途径和神经毒性、锰与氧化应激、锰中毒对 GSH 的影响、Nrf2 信号通路对锰致 GSH 合成障碍的调控四个方面作以综述。

关键词: 锰; 神经毒性; 谷胱甘肽; Nrf2 信号通路; 氧化应激

Regulatory role of Nrf2 in manganese-induced GSH synthesis dysfunction

SONG Qifan, DENG Yu*

(Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

Abstract: Manganese (Mn) is a widespread environmental and occupational pollutant, its target organ is the brain. Mn accumulates in the substantia nigra, striatum, globus pallidus, and caudate nucleus, and causes injury in extrapyramidal system. One of the mechanisms on manganese is something that breaks the balance of oxidation-antioxidation system, and that results in over production of reactive oxygen species (ROS) then induces oxidative damage. Glutathione (GSH) is an important endogenous antioxidant. Manganese can cause GSH synthesis dysfunction. Nuclear Factor- Erythroid 2 Related Factor 2 (Nrf2) is a transcription factor with antioxidant characteristics, which increases synthesis of endogenous GSH levels. This review will focus on four respects, including exposure pathway and neurotoxicity of Mn, Mn and oxidative stress, the effect of manganese on GSH, and the regulatory role of Nrf2 in Mn-induced GSH synthesis dysfunction.

Key words: Manganese; neurotoxicity; GSH; Nrf2 signaling pathway; oxidative stress

锰 (manganese, Mn) 是人体的必需微量元素之一, 参与体内多种物质的代谢过程, 对骨骼系统发育、能量代谢和血糖稳态都具有重要的作用。但过多的锰进入体内会对机体产

*基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号 81302406)

作者简介: 宋奇繁 (1989-), 女, 硕士, 研究方向: 重金属中毒的防治。

通讯作者: 邓宇 (1981-), 女, 副教授, 硕士生导师, 博士, 主要从事重金属中毒毒理学机制。E-mail: dengyu.cmu@163.com

生毒作用。近年来，由于无铅汽油和代森锰类农药被广泛应用，锰中毒不仅仅局限于职业暴露人群，还使普通人群的接触机会增多，增加了潜在锰中毒的危险。中枢神经系统是环境毒物锰的主要靶部位，中毒后的症状类似于帕金森氏病（Parkinson Disease, PD），锰中毒一旦发生，即使脱离暴露环境其病情也不能得到改善。谷胱甘肽（glutathione, GSH）是体内重要的抗氧化物质，特别是在中枢神经系统中抗氧化作用尤为重要。锰中毒时，由于 GSH 合成障碍且中枢系统对氧化应激极为敏感，导致脑组织中抗氧化系统失衡，产生大量的活性氧簇（reactive oxygen species, ROS），从而引起氧化损伤。Keap1-Nrf2-ARE 是体内重要的抗氧化信号通路，ROS 可以激活该通路，启动下游一系列的靶基因并发挥生理功能，调节 GSH 的合成。本文拟从锰暴露途径和神经毒性、锰与氧化应激、锰中毒对 GSH 的影响、Nrf2 信号通路对锰致 GSH 合成障碍的调控四个方面作以综述。

1. 锰的暴露途径和神经毒性

1.1 锰的暴露途径

人类通过职业吸入和环境暴露等方式接触锰。在职业环境中，某些锰作业可能会导致工人急/慢性锰中毒。美国疾病预防控制中心毒性物质与疾病注册处（Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR）报告，在采矿和焊接等生产条件下，工人短期吸入 2~22mg Mn/m³ 会出现急性中毒的症状，长期吸入 0.07~0.97 mg Mn/m³ 则会引起慢性锰中毒^[1]。近年来，随着汽油无铅化的推广，使得新型的汽油抗爆剂甲基环戊二烯基三羰基锰（methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl, MMT）被广泛应用，有机锰 MMT 较无机锰的毒性更强，大鼠体内 MMT 源性锰较无机锰的蓄积性要高 37 倍且消耗率更低^[2]。MMT 燃烧后 30% 的锰会随汽车尾气排入到空气中，遇光后可迅速分解为锰的混合物，使环境中锰浓度逐渐升高，增加了普通人群的暴露机会^[3]。除此之外，我国还是燃煤大国，煤中平均锰含量为 77mg/kg，最高含锰量超过 1000mg/kg，因此煤燃烧排放的烟尘也会导致空气中锰浓度升高，造成污染。锰在空气中以气溶胶形式存在，能吸附于颗粒物之上，当遭遇雾霾等恶劣天气时，即可造成持续、大范围、严重的空气污染。地表水中的锰元素主要以铁锰化合物胶体存在，如果水中有机物浓度过高，胶体态锰被有机物包裹形成稳定性锰，水中锰元素较容易吸收且吸收率高于食物中锰。目前，许多国家和地区饮用水中锰含量超过了 WHO 规定的卫生标准 0.1mg/L，ATSDR 曾报道过儿童饮用水中锰含量超过 0.2mg/L 就会引起锰中毒^[1]。我国贵州省松桃苗族自治县、湖南省花垣县和重庆市秀山土家族苗族自治县被称为“锰金三角”，当地锰行业由于缺乏合理的防污措施，导致企业周边的多个河流断面锰含量超标 10 倍以上，周边居民出现大量锰中毒病例。

1.2 锰的神经毒性

锰中毒的病例在 1837 年由 John Couper 教授首先报告，锰矿工人因吸入大量的锰烟尘而出现进行性的运动功能障碍等症状。其后世界各地陆续有锰中毒的报告，如古巴、印度等。锰的主要靶器官是脑，有学者研究显示锰摄入机体后，可通过血脑屏障进入脑组织，在黑质、纹状体、苍白球、丘脑和脑干等部位蓄积，引起上述部位神经细胞的结构和功能发生改变^[4]。成年个体锰中毒主要表现为神经毒性，早期以神经衰弱综合征和神经功能紊乱为主，继而出现与 PD 类似的锥体外系神经受损症状，如工作记忆力、集中力和空间定位能力的下降，而晚期则会出现动作性震颤、运动徐缓、肌肉强直、步态障碍等症状^[5]。对于儿童来说，锰的神经毒性主要表现为认知功能下降和智力低下等症状。Haynes 等^[6]通过研究儿童血液和头发中锰的含量，发现无论是低锰含量还是高锰含量都会对儿童的智商及认知功能产生影响。锰的神经毒性还可以表现为运动障碍。Bakthavatsalam 等^[7]在成功建

立锰中毒的斑马鱼幼体模型后发现, 斑马鱼幼体表现出运动缺陷和特定的姿势, 且对其实施惊吓刺激反应敏感度明显下降。锰也会损伤脑内各类细胞, Rama Rao 等^[8]通过体外实验研究发现, 不同浓度的锰暴露可以诱导星形胶质细胞发生肿胀, 并具有明显的剂量-效应关系。此外, 锰还可以诱导神经元损伤, 如将海马神经元细胞用 50 μ M 氯化锰处理 24 小时, 观察发现神经元的活力下降且细胞凋亡率增加^[9]。同时, 锰可以蓄积于富含线粒体的神经细胞中^[10], 引起线粒体损伤, 导致线粒体氧化磷酸化障碍, 产生大量的 ROS, 但线粒体对 ROS 的清除及修复氧化损伤的能力弱, 一旦遭受损伤很难恢复, 从而导致神经细胞凋亡。

2. 锰与氧化应激

氧化应激是指机体内自由基的产生和清除失去平衡, 导致 ROS 和/或活性氮簇 (reactive nitrogen species, RNS) 在体内蓄积而引起的应激反应。ROS 主要包括氢氧根 (OH^\cdot)、超氧阴离子 (O_2^\cdot)、过氧化氢 (H_2O_2) 等。ROS 在低浓度时可调节细胞生理活动, 在高浓度时则可直接或间接导致 DNA、蛋白质和脂质等生物大分子发生氧化应激^[11]。生理状态下机体内的抗氧化防御系统是抑制氧化损伤的重要屏障, 该系统包括两类: 第一类是抗氧化酶系统, 如过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 等, 这些酶具有清除 ROS 的作用, 保护细胞免受氧自由基的攻击。第二类是非酶类抗氧化系统, 如 GSH、维生素 C、微量元素硒等。

氧化应激是锰诱导神经毒性的重要机制之一, 这可归因于脑组织的抗氧化系统非常脆弱。锰中毒时低价态的锰离子被氧化为高价态, 发生单电子的转移从而产生不配对的电子自由基进一步诱发氧化应激^[12], 使机体产生大量的 ROS, 导致脑内还原性谷胱甘肽的浓度下降。由于中枢神经系统是耗氧量较高的器官, 含有大量脂质, 因此对氧化应激极为敏感。在所有脑细胞中, 神经元细胞还原性谷胱甘肽含量最低, 因此最易受到氧化损伤^[13]。胶质细胞活化可以引起的神经毒性作用, 尸检结果发现锰暴露人群的脑部有大量活化的星形胶质细胞^[14]。还有研究发现脑组织中锰的摄取主要蓄积于星形胶质细胞, 它可以聚集大于细胞培养液 50 倍的锰, 培养 24 小时发现, 细胞的形态发生明显的肿胀^[15]。小胶质细胞主要分布于灰质内的海马和黑质等部位, 其活化同样也参与了锰的神经毒性作用。有研究发现, 锰可使大鼠黑质和原代培养的小胶质细胞发生明显活化, 还可使小胶质细胞迅速释放过氧化氢, 诱发氧化应激^[16-18]。

3. 锰中毒对 GSH 的影响

GSH 由谷氨酸 (glutamate, Glu)、半胱氨酸 (cysteine, Cys) 和甘氨酸 (glycine, Gly) 组成, 是脑内最有效的抗氧化分子。兴奋性氨基酸转运体 (excitatory amino acid transporters, EAATs) 因其具有转运 Glu 和 Cys 的功能, 在促进 GSH 合成方面发挥重要作用。谷氨酸-天冬氨酸转运体 (glutamate-aspartate transporter, GLAST/EAAT1) 和谷氨酸转运体-1 (glutamate transporter-1, GLT-1/EAAT2) 可将胞外的 Glu 摄入胞内^[19]; 兴奋性氨基酸载体-1 (excitatory amino acid carrier-1, EAAC1/EAAT3) 具有将细胞外 Glu 和 Cys 转入胞内的双重作用^[20]。胱氨酸/谷氨酸转运体 (System Xc⁻) 可摄取胱氨酸、排出谷氨酸, 为细胞内 GSH 合成提供原料, 参与细胞外谷氨酸浓度调控, 发挥抗氧化和调控神经信号传递等作用, 与中枢神经系统病变密切相关^[21, 22]。Desole MS 等^[23, 24]也发现大鼠染锰后, 纹状体、脑干和 PC12 细胞中 GSH 水平下降。还有研究表明, 脑纹状体内 GSH 浓度低下是锰导致神经系统氧化损伤的重要原因^[25, 26]。在脑内, 神经元和星形胶质细胞均可以利用前体物质 Glu、Cys 及 Gly 在 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -glutamyl cysteine synthetase, γ -GCS) 和谷

胱甘肽合成酶（glutathione synthetase, GSS）的催化下合成 GSH^[27]。γ-GCS 是体内 GSH 合成的必要的催化酶，有实验研究报告随着锰浓度的升高，γ-GCS 和 GSH-Px 的活力、表达及蛋白水平均明显下降，这也可能是 GSH 合成障碍的原因^[28]。但锰中毒时对 GSS 的影响却罕有报道，有待进一步研究。通过对啮齿类和灵长类动物的研究发现，染锰后可引起星形胶质细胞的谷氨酸转运体降低^[6,16,29]。目前，已有体内实验证实低剂量短时间锰暴露导致恒河猴脑内 EAAT1 和 EAAT2 表达增高，GSH 含量升高；反之高浓度长时期染锰造成 EAAT1 和 EAAT2 表达降低，GSH 含量下降^[30, 31]。上述这些结果提示锰中毒可能通过影响 GSH 合成的前体物质及相关合成酶而干扰 GSH 的合成。

4. Nrf2 信号通路对锰致 GSH 合成障碍的调控

核转录因子 Nrf2（Nuclear factor-E2-related factor 2）是目前发现的抵御外源性刺激和毒物的抗氧化应答的核心途径之一，其含有 6 个不同的功能区，分别被命名为 Neh1 到 Neh6（Nrf2-ECH homology）。其中 Neh2 区在生理状态下与胞浆蛋白 Keap1（Kelch-like ECH-associated protein 1）相结合，处于相对抑制状态，并被锚定在胞浆中，当受到氧化剂或亲电子试剂作用时，Nrf2 与 Keap1 解偶联并在多种蛋白激酶磷酸化作用调控下转移入核，Nrf2 的 Neh1 区与核内的 Maf 蛋白结合形成异二聚体后识别并结合 ARE，从而启动下游抗氧化基因及 II 相解毒酶的表达，从而发挥抗氧化作用^[32, 33]。目前研究认为，Nrf2 信号通路的缺失或激活障碍，会加重氧化应激状态、破坏细胞内正常的氧化还原平衡稳态，导致细胞毒性、功能障碍、凋亡。有研究表明 Nrf2 具有提高内源性 GSH 水平的功能，调节对死亡信号的敏感性^[34]。氧化应激损伤时，转染 Nrf2 质粒的 NRK-52E 细胞 GSH 的表达明显高于对照组，并且应用基因沉默技术敲除 Nrf2 基因后，NRK-52E 细胞的 GSH 的含量明显降低，细胞存活率减低^[35]。Escartin 等^[36]通过研究并发现 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路通过神经细胞上调 EAAT3 的表达，协调星形胶质细胞释放 GSH 及神经元合成 GSH。Ji 等^[37]用光气建立急性肺损伤模型进行研究，发现 N-乙酰半胱氨酸能够上调 Nrf2 的表达，进一步促进 GSH 的合成，降低氧化应激。Lee 等^[38]通过研究十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid, DHA）对百草枯引起的多巴胺能神经元氧化损伤中发现，DHA 可以增加 Nrf2 的蛋白水平，进一步调节细胞内 GSH 的平衡。另外，Pullarkat 等^[39]发现镰刀状红细胞也与氧化应激有关，应用蛋白酶抑制剂可以诱导 ROS 的产生，从而增加 Nrf2 的依赖性抗氧化酶转录，升高细胞内 GSH 的含量。以上研究结果均表明 Nrf2 能够提高细胞内 GSH 水平的功能，锰中毒时也产生大量的 ROS，促进 Nrf2 与 ARE 结合，可能会促进细胞内 GSH 的合成。但迄今为止，国内外学者只关注了 Nrf2 能够提高细胞内 GSH 的水平，其机制尚不清楚，有待进一步研究。

锰中毒是我国法定职业病之一。但如今由于环境的污染，普通人群及儿童也广泛存在锰中毒的风险。临床上，锰中毒的初期症状表现为躁狂、强迫症、暴力等行为，往往易被忽视，而进入到中晚期出现类似 PD 的症状，表现为四肢肌张力增高、强直、震颤、动作迟缓等运动障碍。多年来国内外学者围绕锰神经毒性的机制开展了大量的研究，但其具体机制尚不清楚。锰极易沉积于中枢神经系统但其清除却十分缓慢，蓄积的锰不断释放进而诱导持续性的神经毒性，无论在身体还是心灵上都会给人们带来严重的伤害。因此研究锰中毒具有重要意义。结合最近文献报道，锰中毒可以诱发 GSH 合成障碍进而导致氧化应激并进一步引起神经毒性。Nrf2 信号通路对 GSH 的合成具有重要的影响，因此阐明 Nrf2 对锰致 GSH 合成障碍的机制对锰中毒所致的神经毒性具有十分重要的意义，同时对于锰中毒的预防和治疗也有很重要的价值。

参考文献:

- [1] ATDSR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2000 Toxicological profile for manganese). U.S. Department of Health And Human Services Public Health Service. Available at <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp 151.html>.
- [2] Zheng W, Kim H, Zhan Q. Comparative toxicokinetics of manganese chloride and methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in Sprague-Dawley rats[J]. Toxicol Sei, 2000, 54(2): 295-301.
- [3] Dorman DC, Andersen ME, Roper JM, et al. Update on a Pharmacokinetic-Centric Alternative Tier II Program for MMT-Part I: Program Implementation and Lessons Learned[J]. J Toxicol, 2012, 2012: 946742.
- [4] Sidoryk-Wegrzynowicz M. Impairment of glutamine/glutamate- γ -aminobutyric acid cycle in manganese toxicity in the central nervous system[J]. Folia Neuropathol, 2014, 52(4): 377-382.
- [5] Roth JA. Correlation between the biochemical pathways altered by mutated parkinson-related genes and chronic exposure to manganese[J]. Neurotoxicology, 2014, 44: 314-325.
- [6] Haynes EN, Sucharew H, Kuhnell P, et al. Manganese Exposure and Neurocognitive Outcomes in Rural School-Age Children: The Communities Actively Researching Exposure Study (Ohio, USA)[J]. Environ Health Perspect, 2015 Apr 22.
- [7] Bakthavatsalam S, Das Sharma S, Sonawane M, et al. A zebrafish model of manganism reveals reversible and treatable symptoms that are independent of neurotoxicity[J]. Dis Model Mech, 2014, 7(11), 1239-1251.
- [8] Rama Rao KV, Reddy PV, Hazell AS, et al. Manganese induces cell swelling in cultured astrocytes[J]. Neurotoxicology, 2007, 28(4): 807-812.
- [9] Wang F, Wang C, Jiang Y, et al. Protective role of sodium para-amino salicylic acid against manganese-induced hippocampal neurons damage[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 37(3): 1071-1078.
- [10] 张芳林, 徐兆发, 徐斌, 等. 锰致脑线粒体损伤机制的研究进展[J]. 实用预防医学, 2007, 14(6): 1951-1953.
- [11] Nishigori C, Hattori Y, Toyokuni S. Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis[J]. Antioxid Redox Signal, 2004, 6(3): 561-570.
- [12] Shen XM, Dryhurst G. Iron- and manganese-catalyzed autoxidation of dopamine in the presence of L-cysteine: possible insights into iron-and manganese-mediated dopaminergic neurotoxicity[J]. Chem Res Toxicol, 1998, 11(7): 824-837.
- [13] Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain[J]. Prog Neurobiol, 2000, 62(6): 649-671.
- [14] Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2007, 66(8): 675-682.
- [15] Rama Rao KV, Reddy PV, Hazell AS, et al. Manganese induces cell swelling in cultured astrocytes[J]. Neurotoxicology, 2007, 28(4): 807-812.
- [16] Zhao F, Cai T, Liu M, et al. Manganese induces dopaminergic neurodegeneration via microglial activation in a rat model of manganism[J]. Toxicol Sci, 2009, 107(1): 156-164.

- [17] Liu M, Cai T, Zhao F, et al. Effect of microglia activation on dopaminergic neuronal injury induced by manganese, and its possible mechanism[J]. *Neurotox Res*, 2009, 16(1): 42-49.
- [18] Zhang P, Hatter A, Liu B. Manganese chloride stimulates rat microglia to release hydrogen peroxide[J]. *Toxicol Lett*, 2007, 173(2): 88-100.
- [19] Lee A, Pow DV. Astrocytes: Glutamate transport and alternate splicing of transporters[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(12): 1901-1906.
- [20] Ross JR, Porter BE, Buckley PT, et al. mRNA for the EAAC1 subtype of glutamate transporter is present in neuronal dendrites in vitro and dramatically increases in vivo after a seizure[J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(3): 366-375.
- [21] Albrecht P, Lewerenz J, Dittmer S, et al. Mechanisms of oxidative glutamate toxicity: the glutamate/cystine antiporter system xc- as a neuroprotective drug target[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, 9(3): 373-382.
- [22] Hansen JM, Harris C. Glutathione during embryonic development[J]. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec 16. pii: S0304-4165(14)00400-0. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.12.001.
- [23] Desole MS, Esposito G, Migheli R, et al. Glutathione deficiency potentiates manganese toxicity in rat striatum and brainstem and in PC12 cells[J]. *Pharmacol Res*, 1997, 36(4): 285-292.
- [24] Desole MS, Serra PA, Esposito G, et al. Glutathione deficiency potentiates manganese-induced increases in compounds associated with high-energy phosphate degradation in discrete brain areas of young and aged rats[J]. *Aging (Milano)*, 2000, 12(6): 470-477.
- [25] Zhang F, Xu Z, Gao J, et al. In vitro effect of manganese chloride exposure on energy metabolism and oxidative damage of mitochondria isolated from rat brain[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2008, 26(2): 232-236.
- [26] Santos AP, Lucas RL, Andrade V, et al. Protective effects of ebselen (Ebs) and para-aminosalicylic acid (PAS) against manganese (Mn)-induced neurotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 258(3): 394-402.
- [27] Wang M, Sun J, Xue F, et al. The effect of intracellular amino acids on GSH production by high-cell-density cultivation of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2012, 168(1): 198-205.
- [28] 邓宇, 米超, 李乐慧, 等. 褪黑素对锰致小鼠运动障碍及纹状体损伤的影响[J]. *中国工业医学杂志*, 2013, 26(6): 403-408.
- [29] Erikson KM, Dobson AW, Dorman DC, et al. Manganese exposure and induced oxidative stress in the rat brain[J]. *Sci Total Environ*, 2004, 334-335: 409-416.
- [30] Erikson KM, Dorman DC, Lash LH, et al. Duration of airborne-manganese exposure in rhesus monkeys is associated with brain regional changes in biomarkers of neurotoxicity[J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(3): 377-385.
- [31] Erikson KM, Dorman DC, Lash LH, et al. Manganese inhalation by rhesus monkeys is associated with brain regional changes in biomarkers of neurotoxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2007, 97(2): 459-466.

- [32] Satoh T, Harada N, Hosoya T, et al. Keap1/Nrf2 system regulates neuronal survival as revealed through study of keap1 gene-knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(2): 298-302.
- [33] Lee JM, Johnson JA. An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2004, 37(2): 139-143.
- [34] Kotlo KU, Yehiely F, Efimova E, et al. Nrf2 is an inhibitor of the Fas pathway as identified by Achilles' Heel Method, a new function-based approach to gene identification in human cells[J]. *Oncogen*, 2003, 22(6): 797-806.
- [35] Li J, Jin J, Li M, et al. Role of Nrf2 in protection against triptolide-induced toxicity in rat kidney cells[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 213(2): 194-202.
- [36] Escartin C, Won SJ, Malgorn C, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 facilitates neuronal glutathione synthesis by upregulating neuronal excitatory amino acid transporter 3 expression[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(20): 7392-7401.
- [37] Ji L, Liu R, Zhang XD, et al. N-acetylcysteine attenuates phosgene-induced acute lung injury via up-regulation of Nrf2-expression[J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22(7): 535-542.
- [38] Lee HJ, Han J, Jang Y, et al. Docosahexaenoic acid prevents paraquat-induced reactive oxygen species production in dopaminergic neurons via enhancement of glutathione homeostasis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(1): 95-100.
- [39] Pullarkat V, Meng Z, Tahara SM, et al. Proteasome inhibition induces both antioxidant and hb f responses in sickle cell disease via the nrf2 pathway[J]. *Hemoglobin*, 2014, 38(3): 188-195.