

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0295

文章编号 1671-8852(2026)09-1254-09

核因子红细胞 2 相关因子 2 在缺血性脑卒中的机制 和相关防治价值

曹裕孟¹ 严 闹²

¹南昌市洪都中医院呼吸内科 江西 南昌 330000;

²武汉大学中南医院神经内科 湖北 武汉 430071

摘要 缺血性脑卒中是由于脑组织的血液供应显著减少所引发的脑细胞损伤,具有高致残率和高发病率的特征,是全球第二大致死原因。核因子红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)是细胞内最重要的抗氧化转录因子之一,在脑缺血发生时,Nrf2 调控 Keap1、PI3K/AKT、NF- κ B 和 HO-1 等多条信号通路,通过抑制氧化应激、减轻炎症反应、维持线粒体稳态、保护血脑屏障及抑制铁死亡,发挥脑保护作用。该综述围绕 Nrf2 信号通路系统阐述了其在缺血性脑卒中病理生理过程中的机制,并重点探讨了纳米颗粒在缺血性脑卒中治疗中的研究现状;在此基础上,进一步总结了基于 Nrf2 通路的纳米协同治疗策略的最新研究进展,为开发新型缺血性脑卒中治疗方案提供了重要的理论依据和研究方向。

关键词 缺血性脑卒中;核因子红细胞 2 相关因子 2;纳米材料

中图分类号 R743.3

文献标志码 A

The mechanism and preventive therapeutic value of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in ischemic stroke

CAO Yumeng¹, YAN Nao²

¹Department of Respiratory Medicine, Nanchang Hongdu Traditional Chinese Medicine Hospital,
Nanchang 330000, Jiangxi, China;

²Department of Neurology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Ischemic stroke is a type of brain injury caused by inadequate blood supply to the brain. It is characterized by high rates of disability and incidence, and ranks as the second leading cause of death worldwide. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is one of the most important antioxidant transcription factors in cells. During ischemic stroke, Nrf2 exerts neuroprotective effects by inhibiting oxidative stress, alleviating inflammatory responses, maintaining mitochondrial homeostasis, protecting the blood-brain barrier, and inhibiting ferroptosis through multiple mechanisms involving the Keap1 - Nrf2 axis, PI3K/AKT, NF - κ B signaling, and HO - 1. This review systematically elucidates the role of the Nrf2 signaling pathway in the pathophysiological mechanisms of ischemic stroke, with a focused discussion on the current research status of nanoparticle - based therapeutic interventions. Furthermore, we comprehensively summarize recent advances in Nrf2 pathway -

课题来源:国家自然科学基金青年项目(编号:82301307)。

作者简介:曹裕孟,女,1998—,医学硕士,主要从事呼吸与危重症及重症医学的研究,E-mail:zhoutiantian0514@163.com。

通信作者:严闹,E-mail: yannao@whu.edu.cn。

targeted nanotherapeutic strategies, providing critical theoretical foundations and future research directions for developing novel treatment paradigms for ischemic stroke.

Key Words Ischemic Stroke; Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2; Nanomaterials

脑卒中是脑部供血不足而引发脑组织损害的神经系统疾病^[1]。其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)占脑卒中病例的85%以上,是导致我国居民死亡的首要原因,预计从2010年至2030年,35至84岁成年人每年的心血管疾病事件增加50%以上^[2-3]。急性缺血性脑卒中是指缺血后短时间内引发的严重脑和神经元损伤^[1],其主要病理机制包括缺血和梗死导致的神经元丢失、氧化应激和炎症反应^[4]。目前,组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)是唯一被指南批准用于治疗缺血性脑卒中的药物,但其治疗时间窗口仅为4.5 h。目前临床上只有约8%缺血性脑卒中患者符合t-PA溶栓治疗的适应证,严重限制了该疗法的临床应用。因此,开发新型治疗策略对于提高缺血性脑卒中患者的救治成功率具有重要的临床意义^[5]。

核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)是调控细胞氧化应激反应的关键转录因子,通过启动大量细胞防御和抗氧化蛋白的基因表达,在维持氧化还原稳态中发挥核心作用。研究^[6]显示, Nrf2在缺血性脑卒中发生后24 h内被激活,在动物缺血脑组织中表达上调,是治疗缺血性脑卒中的潜在靶点。纳米技术这一新兴领域在医学治疗中潜力巨大,尤其在缺血性脑卒中治疗方面展现出广阔前景^[7]。本文详细总结了Nrf2调控缺血性脑卒中病理生理过程的机制,综述了纳米颗粒在缺血性脑卒中治疗中的研究进展,并重点探讨了基于Nrf2通路调控的纳米协同策略在缺血性脑卒中治疗中的研究进展,以深化对缺血性脑卒中发病机制及治疗策略的理解。

1 Nrf2的结构和功能

Nrf2是一种属于Cap-n-collar家族的抗氧化转录因子,广泛存在于各类细胞中。由605个氨基酸和7个高度保守的Nrf2-ECH同源结构域(Nrf2-ECH homology domain, Neh)组成(如图1),每个结构域都发挥着不同的功能^[8]。其中结构域Neh1通过CNC同源的碱性亮氨酸拉链(CNC homology domain-basic leucine zipper, CNC-bZIP)结构域调节DNA结合,核定位信号(nuclear localization signal, NLS)负责Nrf2的核内转运^[9]。Neh2是一个N末端调节结构域,包含低亲和力天冬氨酸-亮氨酸-甘氨酸(Asp-Leu-Gly, DLG)和高亲和力谷氨酸-苏氨酸-甘氨酸(Glu-Thr-Gly-Glu, ETGE)基序,与Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-Associating protein 1, Keap1)相互作用,从而影响Nrf2泛素化和降解的过程。Neh3、Neh4和Neh5则参与Nrf2与其他共激活因子的相互作用,其中Neh5结构域还负责Nrf2的细胞质定位。Neh6是一个负调节结构域,它通过与含 β -转导蛋白重复序列的蛋白(β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP)结合,导致Nrf2泛素化,或通过丝氨酸残基磷酸化来调节Nrf2稳定性。Neh7通过增强Nrf2与视黄X受体 α (retinoid X receptor α , RXR α)的相互作用来抑制Nrf2抗氧化反应元件(antioxidant response elements, ARE)信号通路。

Nrf2在维持细胞内氧化还原平衡、抵抗氧化和电离应激中发挥着至关重要的作用。在未受应激的情况下, Nrf2与Keap1结合,促使Nrf2泛素化并被降解;在氧化应激条件下, Nrf2从Keap1释放,并发生核转位、激活下游基因表达^[10]。研究^[11]表明,在缺血

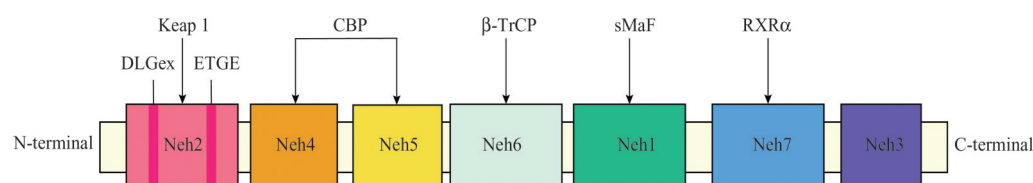


图1 Nrf2蛋白结构

注:Neh1~Neh7为Nrf2结构域。在正常条件下, Nrf2通过其Neh2结构域中的DLG(D-L-G基序)和ETGE(E-T-G-E基序)与Keap1结合,促使Nrf2发生泛素化,随后被蛋白酶体降解;在氧化应激条件下, Nrf2从Keap1上脱离,并在CBP、 β -TrCP、sMaF和RXR α 等辅助因子的帮助下转移到细胞核内,进而发挥其调控抗氧化反应元件(ARE)的转录活性作用。

性脑卒中急性期,Nrf2表达显著上升,并且Nrf2在梗死周围区域的含量高于中央区域。在短暂性大脑主动脉闭塞模型中,与野生型小鼠相比,Nrf2基因敲除小鼠的大脑中,抗氧化酶和解毒酶活性更低,梗死面积更大,神经功能评分也更低^[12]。综上所述,Nrf2在缺血性脑卒中的致病机制中发挥了关键作用。因此,深入了解Nrf2的调控机制及其生理特性对于开发治疗缺血性卒中等疾病的新策略至关重要。

2 Nrf2调控缺血性脑卒中的病理生理机制

脑卒中是全球第二大致死疾病,其发病机制复杂,主要包括氧化应激、神经炎症和细胞凋亡,这些功能障碍会引发脑神经病理学变化,如脑水肿、免疫反应和神经元细胞死亡,最终导致严重的神经功能损害^[13]。

2.1 Nrf2调节氧化应激 氧化应激是当机体受到许多内外部刺激时产生过量活性氧(reactive oxygen species,ROS),导致氧化还原反应失衡,过量的ROS通过破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),激活免疫炎症反应,促进细胞凋亡,导致脑组织损伤^[14],是缺血性脑卒中脑组织损伤的关键机制。缺血性脑卒中发生后,氧化应激产生的ROS首先激活Nrf2信号通路,诱导大量抗氧化酶,如NAD(P)H醌氧化还原酶1[NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1]、血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等产生,这些酶协同作用,能有效清除氧自由基,提高细胞和组织的抗氧化能力^[11]。然而,在Nrf2基因敲除模型中,抗氧化酶的表达显著降低,导致氧自由基清除能力下降,使脑组织更易受到氧化应激的损害。例如,五味子甲素是从五味子中分离的生物活性木脂素,可以通过上调Nrf2来抑制ROS产生,从而发挥抗炎作用。研究^[15]发现,五味子甲素能够抑制氧化应激,改善神经功能,缩小脑梗死面积,增加SOD活性,减少ROS产生,使用siRNA敲低Nrf2能够下调SOD活性,增加促炎细胞因子白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,从而抑制五味子甲素的神经保护作用。

2.2 Nrf2调节炎症反应 神经炎症是参与缺血性脑卒中的重要病理生理过程,与氧化应激密切相

关。在脑缺血的早期,炎症反应在闭塞的血管内启动,各种炎症细胞(主要是小胶质细胞及星形胶质细胞)和细胞因子共同参与并放大了大脑炎症的级联反应。

小胶质细胞是中枢神经系统中常驻的免疫细胞,作为大脑和脊髓的免疫活性细胞发挥作用。小胶质细胞分为M1和M2两种表型。M1促炎型小胶质细胞具有神经毒性,产生细胞因子如IL-6和TNF- α 以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),激活炎症级联反应,导致大量神经元细胞损伤^[16]。M2抗炎型小胶质细胞具有吞噬作用,可以促进脑卒中后的脑组织修复^[17]。另外,细胞因子也参与缺血性脑卒中炎症反应过程,而小胶质细胞产生大量促炎细胞因子,促炎细胞因子会进一步加剧缺血性卒中后的急性炎症。研究^[18]表明,脂多糖刺激可以显著增加Nrf2基因敲除小鼠促炎细胞因子IL-1 β 和IL-6的表达,导致过度的神经炎症反应,从而引起继发性脑损伤和组织破坏。然而,在正常小鼠中,Nrf2的激活能够抑制脂多糖诱导的小胶质细胞活化,并且下调促炎细胞因子的表达,进而发挥神经保护作用。此外,星形胶质细胞也可以通过营养运输、保护BBB、维持离子平衡等多种机制来发挥神经保护作用。缺血性脑卒中发生后,一方面,活化的星形胶质细胞释放波形蛋白、IL-1 β ,单核细胞趋化蛋白-1和神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),影响BBB通透性。另一方面,星形胶质细胞特异性过表达Nrf2,维持了线粒体复合物II抑制后神经元代谢稳态,还有助于维持水和谷氨酸代谢平衡^[6]。综上所述,Nrf2是缺血诱导的炎症反应过程中的关键调控因子。

2.3 Nrf2调节细胞死亡 多种细胞死亡途径与缺血性脑卒中的发病机制密切相关,包括内源性细胞凋亡和外源性细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、自噬和细胞焦亡^[19-20]。Nrf2作为氧化应激的核心调控因子,通过靶向不同细胞死亡途径的关键分子,在缺血性脑卒中中发挥多层次的神经保护作用。本部分将具体阐述Nrf2在铁死亡、自噬和细胞焦亡中的调控机制及其作为治疗靶点的潜力。

铁死亡是在2012年由Stockwell实验室首次提出,是一种铁依赖性、脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)驱动的可调节性细胞死亡方式^[20]。Nrf2通过调控其靶基因的表达,诱导产生多种能够防止脂质过氧化、阻止铁死亡启动的蛋白质和酶^[21]。缺血性脑卒中发生时,缺血缺氧导致ATP合成减少,

导致离子跨膜逃逸、ROS形成、谷氨酸大量堆积和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性丧失,从而减弱细胞抗脂质过氧化的能力,导致神经元大量死亡。在短暂大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion model, tMCAO)动物模型中,Nrf2激动剂萝卜硫素通过激活Nrf2,调节铁蛋白轻链/重链1(ferritin light chain/ferritin heavy chain 1, FTL/FTH1)、铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)、溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和GPX4等铁死亡相关蛋白的表达,最终减少铁过载和LPO,抑制铁死亡和炎症反应,改善大脑血脑屏障功能^[22]。

自噬是细胞降解、回收蛋白质及细胞器的过程,其作用是保持细胞稳态并减少氧化或蛋白毒性应激,是细胞内重要的自我保护机制^[23]。ROS是氧化应激的直接触发因素,也是氧化应激条件下自噬的主要诱导剂,通过在自噬体形成过程中介导各种信号通路来诱导自噬。研究^[24]发现Nrf2-Keap1-ARE轴和自噬密切相关,P62是一种自噬接头蛋白,通过与Keap1的相互作用区(Kelch-like domain, KIR)结构域结合,将Keap1隔离到自噬体中,通过降低Nrf2的泛素化水平,最终激活Nrf2下游信号通路。

细胞焦亡是一种伴有强烈炎症反应的程序性细胞死亡方式。缺血性脑卒中发生时,过量ROS和钙离子浓度变化激活核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,随后通过半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5和Caspase-11等蛋白酶介导,裂解气凝胶蛋白D(Gasdermin D, GSDMD),释放的GS-DMD-N片段在细胞膜上形成孔道,导致细胞膜破裂,释放促炎性细胞因子IL-18和IL-1 β 到膜外,激活胶质细胞和免疫细胞,进一步加重神经炎症反应^[25]。研究^[26]指出,Nrf2是NLRP3的负向调控因子,Nrf2通过调节ROS水平,硫氧还蛋白系统和谷胱甘肽系统阻止NLRP3活化,降低氧化应激水平。例如,在大脑中动脉闭塞再灌注(middle cerebral artery occlusion-reperfusion, MCAO/R)大鼠动物模型和氧和葡萄糖剥夺/再氧合(oxygen and glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)细胞模型中,黄芪甲苷IV通过激活Nrf2,抑制NLRP3、caspase-2、IL-1 β 、GSDMD等焦亡相关蛋白的表达,减少大鼠脑梗

死面积,改善神经功能。

3 Nrf2信号通路在缺血性脑卒中中的调控机制

3.1 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路 Keap1是Nrf2细胞内的主要调节蛋白,由1个BTB(Broad-complex, Tramtrack, and Bric-à-brac)结构域、1个中间区域(intervening region, IVR)和6个双甘氨酸重复结构域(double glycine repeat, DGR, 又称Kelch重复序列)组成。这些结构域协同抑制Nrf2的活性,其中BTB和IVR结构域负责与Cul3泛素连接酶结合,促使Nrf2泛素化^[27]。Nrf2的N端Neh2结构域是Keap1的结合位点,通过ETGE和DLG两个位点Keap1相互作用,形成二聚体。这种二聚体将Nrf2连接到Cul3/RING-box蛋白复合体上,导致Nrf2结构域中的赖氨酸残基泛素化。泛素化的Nrf2随后被p97蛋白从Keap1-Cul3的复合物中提取,并被送往蛋白酶体降解,而Keap1则得以循环利用^[28]。

在应激状态下,Nrf2从Keap1的抑制中解脱并转位至细胞核,为了发挥转录调控功能,Nrf2需要与伴侣因子小肌肉腱膜纤维肉瘤(small musculo-aponeurotic fibrosarcoma, sMaF)结合形成具有转录活性的异二聚体,该复合物能够特异性识别并结合靶基因启动子区域中的ARE序列,从而启动下游基因的转录表达^[29]。Nrf2-sMaF异二聚体能够诱导II期解毒酶的表达,并通过与ARE配合编码抗氧化蛋白,激活一些下游基因HO-1、GSH和谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)等的表达,调节抗氧化酶的水平,在细胞防御机制中发挥核心作用^[30]。Keap1/Nrf2/ARE通路是细胞抵抗氧化应激与外源性损伤的核心机制,其功能涵盖神经保护、抗氧化、抗凋亡及GSH合成调节等多个方面。研究^[31]表明,药物干预可有效调节该通路活性,例如,丁苯酞辅助治疗可有效抑制Keap1的表达,促进Nrf2核转位,进而激活Keap1/NRF2/ARE信号通路,发挥抗氧化应激和神经保护作用。

3.2 PI3K/Akt-Nrf2 信号通路 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(phosphatidylinositol-4,5-diphosphate 3-kinase, PI3K)是一种由p110催化亚基和p85调节亚基构成的异源二聚体细胞内激酶,在细胞信号转导中发挥着关键作用。谷氨酸激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl-D-Aspartate Receptor, NM-

DAR)通过调控 Ca^{2+} 和钙调蛋白,触发胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)的酪氨酸酶磷酸化,进而促进 PI3K 激活。PI3K 通过磷酸化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3),后者作为第二信使激活下游信号蛋白 Akt^[32]。激活的 Akt 能够进一步激活下游因子 Nrf2,在脑卒中发生时,激活的 Akt 可以导致 Nrf2 从 Keap1 的抑制作用中释放,转移至细胞核内,并结合抗氧化基因启动子 ARE,增强抗氧化蛋白,如 NQO1 和 HO-1 的表达,减轻氧化应激对脑组织的损伤^[33]。

PI3K/Akt/Nrf2 信号通路通过抑制氧化应激在缺血性脑卒中中发挥神经保护作用,其机制涉及对下游多种靶标蛋白的磷酸化修饰与活性调控。该信号通路可以提高抗氧化应激系统中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性或表达水平,降低氧化应激产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 ROS 的累积,并减少乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)漏出,从而在缺血性脑卒中中发挥神经保护作用^[34]。研究人员^[35]在山地栽培的人参中提取残留的材料,开发了糖肽 APMCG-1,在 tMCAO 大鼠中,APMCG-1 可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,随后激活 Nrf2,同时调控细胞凋亡蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Caspase3、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)等因子的表达,在增强细胞抗氧化应激的能力的同时促进血管生成,最终显著改善缺血性脑卒中大鼠的神经功能缺损和脑损伤。

3.3 Nrf2/NF- κ B 信号通路 核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是由细胞因子介导的经典信号传导通路,参与包括免疫反应、炎症、氧化应激、细胞死亡等多种生物学过程^[36]。正常情况下, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B 结合形成异源二聚体存在于细胞质中, I κ B 可以掩盖 NF- κ B 核定位信号,从而维持 NF- κ B 的失活状态^[37]。缺血性脑卒中发生时,细胞受到炎症和氧化等因素的刺激,神经元激活 NF- κ B,导致其从细胞质中的 I κ B 抑制蛋白中释放, NF- κ B 核定位信号暴露而迁移到细胞核中,发挥转录调节作用,从而激活下游相关炎症因子的转录合成和表达,加重脑损伤。然而,氧化应激或炎症信号也可以激活 Nrf2,导致 Nrf2 从 Keap1 解离出来,

转位到细胞核中,激活 ARE 依赖的抗氧化基因表达,减轻氧化应激和细胞损伤。Nrf2 和 NF- κ B 信号通路之间存在交互作用:一方面, NF- κ B 的激活可以增强 Nrf2 的表达,从而促进抗氧化反应;另一方面, Nrf2 的激活也可以通过抑制 NF- κ B 的活性来减轻炎症反应^[38]。研究表明,多种中药活性成分可以通过调控 NF- κ B 信号通路发挥神经保护作用。青蒿琥酯是青蒿素的衍生物,通过抑制 NF- κ B、下调促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达、减少中性粒细胞浸润和抑制小胶质细胞活化,改善神经功能缺损和梗死面积,减少创伤性脑损伤引起的组织损伤^[39]。银杏二萜内酯(ginkgo diterpene lactones, GDL)通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减少血小板聚集和星形胶质细胞活化,降低促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 释放,改善 MCAO/R 大鼠的脑损伤。Nrf2 是 NF- κ B 负向调节因子,可以通过调节 NF- κ B 通路参与上述的神经保护机制^[40]。

3.4 Nrf2/HO-1 信号通路 HO-1 是调节血红素分解代谢过程的限速酶,催化血红素分解代谢成胆绿素、一氧化碳和亚铁离子,在神经保护中发挥关键作用^[41]。一方面,血红素的降解有利于阻止其促氧化作用;另一方面,副产物胆绿素具有有效的 ROS 清除活性,以抵御过氧化物、过氧亚硝酸盐、羟基和超氧化物自由基。Nrf2 是 HO-1 上游调节分子, Nrf2/HO-1 信号通路是抵抗氧化应激的重要机制。当缺血性脑卒中发生时,氧化应激激活 Nrf2,促进核转位,促进 HO-1 表达,并协同调控 SOD、GPx 和其他抗氧化酶的表达,抗氧化酶可以将体内的自由基分解成水和分子氧,减少氧化应激损伤,从而发挥抗炎抗氧化作用^[42]。依达拉奉右莰醇是广泛用于缺血性脑卒中的神经保护剂,在短暂性大脑中动脉闭塞的大鼠模型中,依达拉奉右莰醇通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制铁死亡,改善线粒体结构损伤,降低 MDA 和亚铁离子水平,上调 GPX4 的表达水平,最终保护血脑屏障免受缺血再灌注的损伤^[43]。

4 纳米颗粒在缺血性脑卒中治疗中的研究进展

从 1955 年聚合物被发现开始,纳米颗粒至今已有 70 年历史。迄今为止,递送到大脑的纳米材料主要分为碳基纳米颗粒、脂质体、聚合物纳米颗粒和无机纳米颗粒等类型。血脑屏障由于其自身结构的复杂性,导致近 98% 的小分子和所有的大分子药

物均不能有效穿过。纳米颗粒介导的缺血性脑卒中治疗主要有三种策略:再通、神经保护和联合治疗。通过静脉注射,这些纳米颗粒分别通过细胞穿透肽介导、受体介导、吸附介导、仿生介导等方式穿透血脑屏障^[44]。因此,根据不同药物的性质选择不同纳米材料进行药物递送至至关重要。

4.1 纳米材料类型 碳基纳米颗粒通常包括富勒烯、碳纳米管和石墨烯。它们的优点主要是高比表面积,允许更多的纳米材料结合到细胞表面,更好的运输和递送药物^[45]。已经有研究^[46]显示,在tMCAO大鼠模型中,注射富勒烯纳米颗粒的大鼠较对照组大鼠相比,脑梗死面积显著减少,MDA含量降低,GSH含量和SOD活性增加,作为一种有效的自由基清除剂,富勒烯纳米颗粒可保护脑细胞免受缺血再灌注损伤并抑制脑氧化或亚硝化损伤。

脂质体于1965年被发现,是一种由脂质双层组成的封闭囊泡^[47]。与其他纳米材料相比,脂质体由于其优异的生物相容性、高安全性,广泛应用于临床,但其载体本身易发生氧化和水解,可能造成药物泄露^[48]。新开发的固体脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNPs)弥补了这一不足^[49]。在一项研究^[50]中,发现采用可穿越血脑屏障的载药脂质体向脑缺血区递送药物,并与t-PA联用治疗大鼠缺血性脑卒中,能够延长t-PA的治疗时间窗。

聚合物纳米颗粒是药物递送中最常用的纳米材料,广泛用于中枢神经系统疾病的治疗。聚合物种类繁多,其中聚乳酸-乙醇酸共聚物[poly(lactide-co-glycolide), PLGA]是最常见的,PLGA逐渐水解导致分子量降低并在聚合物链之间产生空隙,从而促进药物的释放,已经被用于递送抗氧化剂和神经保护剂,以减轻神经炎症和氧化应激介导的神经元损伤^[51]。众所周知,t-PA作为急性缺血性卒中的溶栓药物,因为治疗时间窗窄、半衰期短、对血栓的亲合力较弱以及出血并发症而目前尚不能用于所有的脑卒中患者。基于PLGA的LNPs作为溶栓剂载体具有积极作用。SHARIFYRAD等^[52]开发的接近电中性的t-PA-PEG-PLGA纳米颗粒,具有延长血液循环时间和增强靶向溶栓能力的特性。

无机纳米颗粒主要用于成像造影剂或成像探针,与其他纳米颗粒相比,无机纳米颗粒制备简单,粒径可控、表面积大、孔体积大,生物相容性好^[53]。到目前为止,各种无机纳米抗氧化剂,如碳、二氧化铈(cerium dioxide, CeO₂)、二氧化锰和磁铁矿,已被用于治疗脑卒中和其他慢性疾病^[54]。例如,负载丁

苯酐的氧化铈纳米颗粒(NBP-CeO₂ NPs)在MCAO/R小鼠模型中能够清除自由基、保护线粒体和血脑屏障,修复神经功能缺陷^[55]。

4.2 基于Nrf2通路调控的纳米协同策略在缺血性脑卒中治疗中的应用进展 Nrf2是调控细胞抗氧化应激的核心转录因子,其活化可显著增强细胞对氧化应激的抵抗能力,因此被视为缺血性脑卒中治疗的关键分子靶点^[56]。越来越多的研究发现,从植物中提取的天然化合物或者人工合成的纳米材料,可以通过调节Nrf2和相关信号通路来发挥不同的作用。木犀草素是一种神经保护类黄酮,在创伤性脑损伤、缺血性脑卒中和阿尔茨海默病中均有保护作用,是Nrf2的激活剂,在体内可以通过增强自噬和增加Nrf2向细胞核易位,促进P62/Keap1/Nrf2通路的激活,但由于其溶解度和渗透性较差,限制了其应用^[57]。SABZICHI等^[58]制备木犀草素的纳米磷脂复合物,比单独使用木犀草素更能抑制Nrf2信号通路,减少Nrf2下游HO-1和MDR1基因表达,诱导人乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡。零价铁(zero valent iron, ZVI)纳米颗粒是一种新合成的纳米材料,可以通过芬顿反应和其他化学过程生成大量ROS,在癌细胞的溶酶体中优先迅速转化为铁离子,铁离子的爆发释放进一步诱导癌细胞中的ROS激增并破坏亚细胞器,导致铁死亡。ROS是一种再灌注损伤因子,可导致细胞损伤和死亡,超小型铁-没食子酸配位聚合物纳米颗粒(iron-gallic acid coordination polymer nanodots, Fe-GA CPN)可以有效清除ROS。作为由PET/MR成像引导的缺血性脑卒中治疗的抗氧化神经保护剂,研究^[59]发现,合成的超小Fe-GA CPN可以通过上调Akt表达、激活Nrf2/HO-1通路,清除ROS,在缺血性神经元中发挥抗细胞凋亡和抗氧化作用。另外,研究^[60]表明,M2型活化的小胶质细胞具有显著的神经保护作用。基于这一发现,研究人员开发了一种靶向M2小胶质细胞的脂质纳米颗粒(简称MLNPs),可以特异性地将编码IL-10的mRNA递送到缺血性脑组织,使小胶质细胞向M2极化。在MCAO小鼠模型中,静脉注射mIL-10@MLNPs诱导产生IL-10并增强小胶质细胞M2极化,激活Nrf2通路,促进小鼠神经炎症消退,修复受损的BBB,抑制缺血性脑卒中后的神经元凋亡。综上所述,纳米技术通过靶向Nrf2通路在治疗缺血性脑卒中方面具有良好的应用前景。

5 总结

缺血性脑卒中作为一种严重的神经系统疾病,其治疗策略正逐渐从传统的药物治疗转向更为创新的方法。Nrf2 因其在抗氧化和抗炎方面的潜力而成为治疗缺血性脑卒中的潜在靶点。纳米技术的应用为基于 Nrf2 的药物递送提供了新的可能性,但是纳米材料由于其材料的特殊性,在人体中的毒性大小尚未完全可控,未来的研究需要进一步优化纳米材料、探索药物释放动力学以及长期安全性,以实现基于 Nrf2 通路调控的纳米协同策略在缺血性脑卒中治疗中的最佳应用。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] HILKENS N A, CASOLLA B, LEUNG T W, et al. Stroke[J]. Lancet, 2024, 403(10446): 2820-2836.
- [2] WALTER K. What is acute ischemic stroke?[J]. JAMA, 2022, 327(9): 885.
- [3] MORAN A, GU D F, ZHAO D, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(3): 243-252.
- [4] CHEN Y C, MA N X, PEI Z F, et al. A NeuroD1 AAV-based gene therapy for functional brain repair after ischemic injury through *in vivo* astrocyte-to-neuron conversion[J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 217-234.
- [5] REEVES M J, ARORA S, BRODERICK J P, et al. Acute stroke care in the US: Results from 4 pilot prototypes of the Paul coverdell national acute stroke registry [J]. Stroke, 2005, 36(6): 1232-1240.
- [6] FADOUL G, IKONOMOVIC M, ZHANG F, et al. The cell-specific roles of Nrf2 in acute and chronic phases of ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(3): e14462.
- [7] FAROKHZAD O C, LANGER R. Impact of nanotechnology on drug delivery[J]. ACS Nano, 2009, 3(1): 16-20.
- [8] MURAKAMI S, KUSANO Y, OKAZAKI K, et al. NRF2 signalling in cytoprotection and metabolism[J]. Br J Pharmacol, 2023, 183(1): 101-114.
- [9] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099-20.
- [10] HE F, RU X L, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4777.
- [11] WANG L, ZHANG X, XIONG X X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke[J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2377.
- [12] LI X N, SHANG N Y, KANG Y Y, et al. Caffeic acid alleviates cerebral ischemic injury in rats by resisting ferroptosis via Nrf2 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(2): 248-267.
- [13] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke[J]. Crit Care Med, 2020, 48(11): 1654-1663.
- [14] ZALBA G, FORTUÑO A, SAN JOSÉ G, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction and cerebrovascular disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24(Suppl 1): 24-29.
- [15] ZHOU F, WANG M D, JU J, et al. Schizandrin A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing inflammation and oxidative stress and regulating the AMPK/Nrf2 pathway regulation[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 199-209.
- [16] ZENG J, BAO T, YANG K, et al. The mechanism of microglia-mediated immune inflammation in ischemic stroke and the role of natural botanical components in regulating microglia: A review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1047550.
- [17] NEUMANN H, KOTTER M R, FRANKLIN R J M. Debris clearance by microglia: An essential link between degeneration and regeneration[J]. Brain, 2009, 132(Pt 2): 288-295.
- [18] KOBAYASHI E H, SUZUKI T, FUNAYAMA R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11624.
- [19] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications[J]. Med Res Rev, 2022, 42(1): 259-305.
- [20] LIU H, ZHANG T A, ZHANG W Y, et al. Rhein attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of ferroptosis through NRF2/SLC7A11/GPX4 pathway[J]. Exp Neurol, 2023, 369: 114541.
- [21] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107.
- [22] FAN W, CHEN H P, LI M, et al. NRF2 activation ameliorates blood-brain barrier injury after cerebral ischemic stroke by regulating ferroptosis and inflammation [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5300.
- [23] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: Regulator of cell death[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 648.
- [24] JIANG T, HARDER B, ROJO DE LA VEGA M, et

- al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88: 199-204.
- [25] RAO Z P, ZHU Y T, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [26] XIAO L, DAI Z W, TANG W J, et al. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis inhibition via activating Nrf2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 9925561.
- [27] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [28] ULASOV A V, ROSENKRANZ A A, GEORGIEV G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation[J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120111.
- [29] ZGORZYNSKA E, DZIEDZIC B, WALCZEWSKA A. An overview of the Nrf2/ARE pathway and its role in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9592.
- [30] LIU S N, PI J B, ZHANG Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway[J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102389.
- [31] ZHANG X F, WU Q, WANG Z H, et al. Keap1-Nrf2/ARE signal pathway activated by butylphthalide in the treatment of ischemic stroke[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2637-2646.
- [32] ALESSI D R, JAMES S R, DOWNES C P, et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α [J]. *Curr Biol*, 1997, 7(4): 261-269.
- [33] YU Z H, CAI M, XIANG J, et al. PI3K/Akt pathway contributes to neuroprotective effect of Tongxinluo against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 8-19.
- [34] ZHAO F Y, PENG C W, LI H L, et al. Paeoniae Radix Rubra extract attenuates cerebral ischemia injury by inhibiting ferroptosis and activating autophagy through the PI3K/Akt signalling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116567.
- [35] HE X Y, WU M D, CHEN L K, et al. APMCG-1 attenuates ischemic stroke injury by reducing oxidative stress and apoptosis and promoting angiogenesis via activating PI3K/AKT pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117506.
- [36] GASPARINI C, FELDMANN M. NF- κ B as a target for modulating inflammatory responses[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(35): 5735-5745.
- [37] XU G Y, DONG F, SU L, et al. The role and therapeutic potential of nuclear factor κ B (NF- κ B) in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116140.
- [38] DORDOE C, WANG X, LIN P, et al. Non-mitogenic fibroblast growth factor 1 protects against ischemic stroke by regulating microglia/macrophage polarization through Nrf2 and NF- κ B pathways[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 212: 109064.
- [39] LIU Y, DANG W, ZHANG S Y, et al. Artesunate attenuates inflammatory injury and inhibits the NF- κ B pathway in a mouse model of cerebral ischemia[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11): 3000605211053549.
- [40] LI X, HUANG L L, LIU G, et al. Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF- κ B pathway in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112365.
- [41] O'ROURKE S A, SHANLEY L C, DUNNE A. The Nrf2-HO-1 system and inflammaging[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1457010.
- [42] SUN M L, CHEN J M, LIU F, et al. Butylphthalide inhibits ferroptosis and ameliorates cerebral Ischaemia - Reperfusion injury in rats by activating the Nrf2/HO-1 signalling pathway[J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(5): e00444.
- [43] XIAO P, HUANG H Y, ZHAO H S, et al. Edaravone dextran protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced blood-brain barrier damage by inhibiting ferroptosis via activation of nrf-2/HO-1/GPX4 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 217: 116-125.
- [44] HE W X, ZHANG Z W, SHA X Y. Nanoparticles-mediated emerging approaches for effective treatment of ischemic stroke[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121111.
- [45] FERNANDES L F, BRUCH G E, MASSENSINI A R, et al. Recent advances in the therapeutic and diagnostic use of liposomes and carbon nanomaterials in ischemic stroke[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 453.
- [46] VANI J R, MOHAMMADI M T, FOROSHANI M S, et al. Polyhydroxylated fullerene nanoparticles attenuate brain infarction and oxidative stress in rat model of ischemic stroke[J]. *EXCLI J*, 2016, 15: 378-390.
- [47] BANGHAM A D, STANDISH M M, WATKINS J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids[J]. *J Mol Biol*, 1965, 13(1): 238-252.
- [48] ZHANG J J, CHEN Z, CHEN Q. Advanced nano-drug delivery systems in the treatment of ischemic stroke[J]. *Molecules*, 2024, 29(8): 1848.
- [49] KHARE P, EDGEComb S X, HAMADANI C M, et al. Lipid nanoparticle-mediated drug delivery to the brain[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 197: 114861.
- [50] FUKUTA T, ISHII T, ASAI T, et al. Applications of liposomal drug delivery systems to develop neuroprotective agents for the treatment of ischemic stroke[J].

- Biol Pharm Bull, 2019, 42(3): 319-326.
- [51] KAVIARASI S, YUBA E, HARADA A, et al. Emerging paradigms in nanotechnology for imaging and treatment of cerebral ischemia[J]. J Control Release, 2019, 300: 22-45.
- [52] SHARIFYRAD M, GOHARI S, FATHI M, et al. The efficacy and neuroprotective effects of edaravone-loaded mPEG-b-PLGA polymeric nanoparticles on human neuroblastoma SH-SY5Y cell line as *in vitro* model of ischemia[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2022, 73: 103378.
- [53] KOO S, KIM Y G, LEE N, et al. Inorganic nanoparticle agents for enhanced chemodynamic therapy of tumours[J]. Nanoscale, 2023, 15(33): 13498-13514.
- [54] LI Y X, WANG H B, JIN J B, et al. Advances in the research of nano delivery systems in ischemic stroke[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 984424.
- [55] LI X, HAN Z H, WANG T Y, et al. Cerium oxide nanoparticles with antioxidative neurorestoration for ischemic stroke[J]. Biomaterials, 2022, 291: 121904.
- [56] GRILC N K, SOVA M, KRISTL J. Drug delivery strategies for curcumin and other natural Nrf2 modulators of oxidative stress-related diseases[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(12): 2137.
- [57] ZHANG Z H, LIU J Q, HU C D, et al. Luteolin confers cerebroprotection after subarachnoid hemorrhage by suppression of NLPR3 inflammasome activation through Nrf2-dependent pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 5838101.
- [58] SABZICHI M, HAMISHEHKAR H, RAMEZANI F, et al. Luteolin-loaded phytosomes sensitize human breast carcinoma MDA-MB 231 cells to doxorubicin by suppressing Nrf2 mediated signalling[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(13): 5311-5316.
- [59] DU Y J, HUO Y, YANG Q, et al. Ultrasmall iron-Gallic acid coordination polymer nanodots with antioxidative neuroprotection for PET/MR imaging-guided ischemia stroke therapy[J]. Exploration, 2023, 3(1): 20220041.
- [60] GAO M Z, LI Y, HO W, et al. Targeted mRNA nanoparticles ameliorate blood-brain barrier disruption postischemic stroke by modulating microglia polarization[J]. ACS Nano, 2024, 18(4): 3260-3275.
- (2025-03-27 收稿)
编辑 周 煜

.....

(上接第 1224 页)

- [12] 陈思, 申乐. 胰腺癌相关疼痛的诊疗现状[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 884-890.
- CHEN S, SHEN L. Current diagnosis and treatment status of pancreatic cancer pain[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2024, 15(4): 884-890.
- [13] 徐平平, 严净, 杨磊, 等. 髋关节囊周围神经丛阻滞与腹股沟韧带上髂筋膜间隙阻滞对全髋关节置换术后恢复质量的比较[J]. 武汉大学学报(医学版), 2026, 47(2): 241-246.
- XU P P, YAN J, YANG L, et al. Comparison of pericapsular nerve group block and supra-inguinal fascia-ica compartment block on quality of recovery after total hip arthroplasty[J]. Med J Wuhan Univ, 2026, 47(2): 241-246.
- [14] 黄静文, 张芳, 吴伟霞, 等. 膀胱癌根治术后目标导向性早期活动方案构建[J]. 护理研究, 2023, 37(5): 807-813.
- HUANG J W, ZHANG F, WU W X, et al. Construction of goal-directed early mobilization program after radical cystectomy[J]. Chin Nurs Res, 2023, 37(5): 807-813.
- [15] 程丽丽, 王晶晶. 系统化疼痛管理模式在小儿急性阑尾炎中的应用效果评价[J]. 当代护士(下旬刊), 2020, 27(11): 124-126.
- CHENG L L, WANG J J. Evaluation of the application effect of systematic pain management model in children with acute appendicitis[J]. Today Nurse(First Decade Edition), 2020, 27(11): 124-126.
- (2025-06-29 收稿)
编辑 沈建国