

• 综述 •

氧化应激在组织再生中的作用的研究进展

郭建林^{1,2*} 闫培硕^{1,2} 徐存拴^{1,2}

(1. 河南师范大学生命科学学院, 河南 新乡 453007; 2. 河南省-科技部共建细胞分化
调控国家重点实验室培育基地, 河南 新乡 453007)

[摘要] 活性氧在细胞增殖、分化、凋亡中发挥着重要作用, 氧化应激是机体内活性氧的生成和清除不平衡所引起的一种机体应激反应, 低浓度的活性氧对细胞的生长和分化是有利的, 可作为信号分子诱导细胞的增殖。研究表明, 动物的肝、肌肉、心肌、神经、肢和尾等在受到损伤后, 均具有一定的自身修复和再生能力, 组织再生与人类疾病的发生及治疗密切相关, 在这些过程中均有氧化应激的参与。我们概述了氧化应激在不同组织器官再生过程中的作用及其机制, 为揭示组织再生机制和人类疾病的治疗提供理论依据。

[关键词] 氧化应激; 活性氧; 细胞增殖; 再生

[中图分类号] Q291 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-4356.2018.03.024

Research progress of oxidative stress in tissue regeneration

GUO Jian-lin^{1,2*}, YAN Pei-shuo^{1,2}, XU Cun-shuan^{1,2}

(1. College of Life Science, He'nan Normal University, He'nan Xinxiang 453007, China;
2. State Key Laboratory Cultivation Base for Cell Differentiation Regulation,
He'nan Normal University, He'nan Xinxiang 453007, China)

[Abstract] Reactive oxygen species play a critical role in cell proliferation, differentiation and apoptosis, oxidative stress, as a stress response, resulted from the imbalance between the production and removal of reactive oxygen species within body. Low concentration of reactive oxygen species is favorable for cell growth and differentiation, and could be regarded as an essential signal to induce cell proliferation. It has been shown that the damaged animal organs, such as liver, muscle, heart, nerves, limb and tail, have ability to repair and regenerate. Tissue regeneration is closely associated with human disease and treatment, and oxidative stress is involved in these processes. This paper summarizes the role of oxidative stress and its mechanism in the process of tissue regeneration, which would provide the basis for the mechanism of regeneration and the treatment of human diseases especially regenerative medicine in the future.

[Key words] Oxidative stress; Reactive oxygen species; Cell proliferation; Regeneration

Paniker 等^[1]于1970年研究谷胱甘肽还原酶在磷酸戊糖途径中的作用时提出氧化应激(oxidative stress, OS)的概念。氧化应激是指机体在内外环境有害刺激条件下,体内产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)过多,并且氧化物的产生超出氧化物的清除,导致氧化系统和抗氧化系统失衡,进而引起细胞和组织的生理及病理反应。OS引起许多细胞

结构损坏,而使机体在分子水平上受到许多损害,特别是核酸、脂质和蛋白质的结构功能发生改变,导致生物体代谢的异常^[2]。

ROS可以由多种刺激而产生^[3]。大多数ROS在线粒体电子传递或氧化反应过程中通过添加电子而连续减少氧而产生^[4]。机体一般通过产生抗氧化剂消除过量的ROS(包括单线态氧分子、超氧化物自由基、过氧化氢和羟基自由基)^[5]。如果ROS的产生超过抗氧化剂的清除能力,那么高浓度的ROS则诱导蛋白质、脂质和DNA等大分子发生氧化损伤,最终导致细胞死亡和机体疾病^[6];然而,低水平的ROS可激活代谢信号并且可增强细胞的存活和增殖^[7]。一氧化氮(nitric oxide, NO)和过氧亚硝酸的浓度显著增加也能增强氧化应激^[8]。NO作为信号分子在神经传递、血压调节、机体防御、平滑肌松弛和免疫调节中发挥作用,在组织伤口愈合过

[收稿日期] 2018-01-02 **[修回日期]** 2018-01-17

[基金项目] 河南省基础与前沿技术研究计划(162300410144);河南省师范大学博士启动基金(QD14176)

[作者简介] 郭建林(1974—),男(汉族),河南林州市人,博士,讲师。

* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)

E-mail: gjianlin@yeah.net Tel: (0373) 3328084

程中, NO 和 ROS 皆是重要的调节因子^[9]。

机体的一部分在损伤、脱落或被截除之后重新生成的过程称为再生。组织损伤后产生 ROS, 且再生组织需要 ROS 的诱导^[10]。氧化应激是一个涉及多条信号通路及相关蛋白的复杂防御过程, 细胞内氧化还原状态与细胞的凋亡、增殖和分化等相关的信号转导途径密切相关^[11]。越来越多的研究证明了氧化应激在再生中的作用, 氧化应激在不同组织再生的重要作用及其途径见图 1。

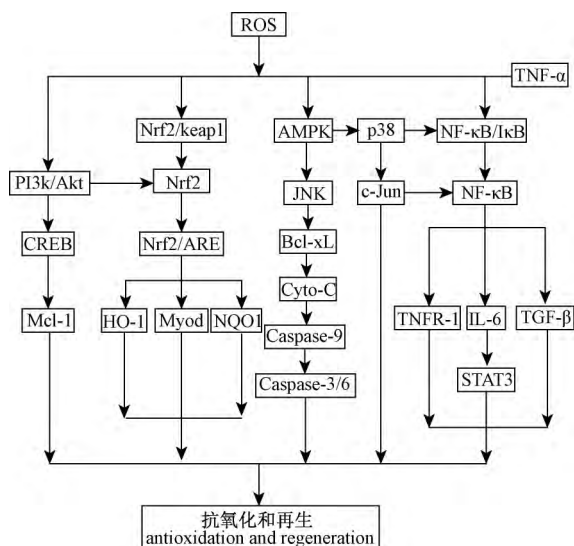


图1 组织再生中活性氧及其相关信号通路示意图

Fig. 1 The diagram of ROS and its related pathways in tissue regeneration

1. 氧化应激与肝再生

核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 是一种细胞内对氧化应激高度敏感的转录因子, 参与调节各种细胞活动, 包括氧化还原平衡、解毒、代谢、自噬、增殖和凋亡。研究表明, Nrf2 在肺、脑、肾等组织器官中有明显的抗氧化应激作用^[12, 13]。

Nrf2 在人体内普遍表达, 主要存在肝等代谢器官中。已有证据表明, 其在调节组织的修复中发挥重要作用^[14]。Beyer 等^[15]发现, 在对小鼠进行部分肝切除 (partial hepatectomy, PH) 之后, 肝中产生大量的 ROS, 引起氧化应激。与对照组相比, 在 PH 后, Nrf2 敲除小鼠的肝再生有显著延迟现象, 肝细胞凋亡速率加倍 (是对照组的 5 倍), 再生肝中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导被改变, 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) /protein kinase B, PI3K/Akt) 信号转导减弱, 在 PH 后 60 h 再生肝细胞数量显著减少, 且与肝功能密切相关的基因表达下调, 如肝细胞特异性转录因子肝细胞核因子 4α (hepatocyte nuclear factor 4α, HNF-4α) 蛋白

缺失, Akt1 和核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 同时发生失活^[16]。表明, Nrf2 在肝脏修复期间对维持再生肝细胞处于完全去分化状态具有重要作用, 这些结果都表明 Nrf2 在肝组织修复中有促进再生的重要作用。

研究表明, Nrf2-抗氧化反应元件 (Nrf2-antioxidant response element, Nrf2-ARE) 系统在肝再生过程中具有重要作用^[17]。在 PH 之后, ARE-luc 转基因小鼠体内 Nrf2-ARE 在肝再生过程中被激活, 术后第 3 天达到顶峰, Nrf2 调控的基因, 如血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO-1) 和 NAD(P)H 脱氢酶 (醌) 1 [NAD(P)H dehydrogenase (quinone) 1, NOQ1] 的表达在术后也明显增加。

核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) 是维持体内氧化还原平衡的重要转录因子, 正常情况下无活性的 NF-κB 主要由 p50 和 p65 亚单位与抑制因子 (inhibitor of NF-κB, IκB) 结合存在于细胞质中。NF-κB 可以被多种刺激活化, 核因子 κB 抑制蛋白 (inhibitor of NF-κB, IκB) 激酶 (IκB kinase a 和 IκB kinase b) 促进 IκB 的磷酸化和降解, 引起 IκB 与 NF-κB 分离。然后激活的 NF-κB 从细胞质转移到细胞核, 参与细胞增殖和存活, 以维持机体的正常运转。NF-κB 的激活在许多生物过程中起着关键作用^[18], 也对体内的氧化应激起到防御的作用。NF-κB 对肝发育和再生的调控已有报道, 如 NF-κB 通过上调白细胞介素 6 (IL-6) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factors, HGF) 的表达调节肝再生^[19]。NF-κB 的激活是在肝损伤或 PH 后肝再生开始时检测到的最早的应答之一, 表明 NF-κB 可能使肝细胞在肝中具有增殖能力且促进损伤肝的再生^[20]。与以往的研究结果相一致, 本实验室的研究结果表明了 NF-κB 信号通路相关的多个关键基因调控大鼠肝再生过程中的肝细胞增殖。此外, NF-κB 途径的 3 个分支参与调控大鼠肝再生中卵圆细胞的增殖^[21]。

肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是各种组织中致使细胞死亡的有效诱导剂。在本实验室前期研究中, 发现在大鼠肝再生期间, TNF-α 在 36 ~ 72 h 表达, 其受体肿瘤坏死因子受体超家族成员 12 a (tumor necrosis factor receptor superfamily 12 a, TNFRSF12 a) 在 2 ~ 36 h 表达^[22]。Yamada 等^[23]发现, TNF 信号通过 I 型肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR-1) 激活与 STAT3 转录因子相关的 IL-6 途径进行肝再生。与对照相比, 在小鼠 2/3 肝切除术后, TNFR-1 敲除小鼠的肝细胞增殖严重受阻, DNA 合成严重减少, NF-κB 几乎被完全抑制, 2 周后仍没有完成正常肝重量比的恢复。

该研究表明, TNFR-1 的 TNF 信号可以激活 NF- κ B 活性, 然后启动 PH 后的肝再生。此外, 在 PH 后 24 h 注射 NF- κ B 抑制剂胶霉毒素的小鼠体内 NF- κ B 失活, 肝细胞 DNA 水平降低。从而证明 NF- κ B 是肝再生期间能够预防细胞凋亡和调控肝细胞周期进程的关键因素^[24]。

PI3K/Akt 途径与细胞抗凋亡作用、抗氧化作用和蛋白质合成等生理过程相关^[25]。研究表明, PI3K 途径下游 Akt 的激活被认为是细胞存活的关键因素之一。有证据表明, PI3K/Akt 途径在肝的再生过程中发挥重要作用, Akt 的失活可导致 PH 后的肝细胞增殖抑制^[26]。Jackson 等^[27]研究发现, 进行部分肝切除后 PI3K 在最早的时间被激活。使用 PI3K 抑制剂, 或者使用 SiRNA 技术对 PI3K 亚基进行选择性地抑制, 发现显著降低肝再生。抑制 PI3K 不仅导致再生肝内的库普弗细胞 (Kupffer cell) 和巨噬细胞减少, 而且 Kupffer 细胞和巨噬细胞发生分泌功能障碍, 导致细胞因子产生减少和肝细胞增殖率降低。该结果表明, PI3K/Akt 通路的激活在 PH 后的肝再生早期发挥关键作用。

p38 MAPK 信号通路与细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡等生理活动密切相关。本实验室之前的研究中利用 IPA 9.0 软件分析了 p38 调节肝再生的分子机制。研究结果显示, 在 PH 后, 卵圆细胞、星状细胞、胆管上皮细胞等 8 种肝细胞的 p38 及其信号通路相关的基因表达水平均显著上升, 表明 p38 相关途径在 8 种肝细胞的增殖再生中均起着重要作用^[28]。

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路在大鼠肝再生中起重要作用, 本实验室利用大鼠基因组 230 2.0 芯片检测了大鼠肝再生中 JNK 信号通路的基因表达谱发现, 52 个 JNK 信号通路相关基因在大鼠肝再生中表达上调, JNK 信号通路的 38 条途径参与调控肝再生^[29]。

2. 氧化应激与肌肉再生

成熟骨骼肌损伤后肌纤维具有显著再生的能力, 这种快速修复过程主要由骨骼肌卫星细胞 (muscle satellite cells, MuSCs) 进行^[30]。在正常状态下, MuSCs 处于静止期, 肌肉发生损伤后, MuSCs 迅速进入细胞周期并进行细胞分化^[31]。ROS 参与肌肉再生的直接证据来源于敲除谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, Gpx1) 的转基因小鼠对氧化剂诱导的感染抗性降低, 并且在缺血/再灌注损伤后持续增加损伤。此外, Lee 等^[32]认为, 与野生型相比, Gpx1 敲除转基因小鼠成肌细胞显示出增殖的减少和凋亡的增加^[32]。

AMP 依赖蛋白激酶 [adenosine 5',

monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 在能量代谢中发挥重要作用^[33]。AMPK 通过维持能量和代谢平衡来抑制内皮细胞氧化应激导致的损伤^[34]。Fu 等^[35]研究了 AMPK 对小鼠骨骼肌再生的作用, 与对照组相比, 敲除 AMPK α 1 基因的小鼠在肌肉发生损伤后卫星细胞的增殖和分化均减少, 肌肉再生受到严重阻碍。该研究结果表明, 卫星细胞中 AMPK α 1 的活性降低, 导致小鼠的肌肉再生受损, 卫星细胞的增殖率受损。此外, 采用药物诱导 AMPK 活化改善了小鼠的肌肉再生。以上结果表明, 在肌肉再生过程中 AMPK 增加了静止期卫星细胞的密度, 增强了卫星细胞增殖。

Zaccagnini 等^[36]发现, 后肢急性缺血 p66^{ShcA} ko 型小鼠肌肉组织再生速度快于野生型小鼠, 而且体外培养的 p66^{ShcA} ko 的卫星细胞具有较低的氧化应激水平和较高的增殖率, 且分化速度高于野生型, p66^{ShcA} ko 小鼠卫星细胞群对于过氧化氢诱导的分化抑制也具有抗性。这些结果表明, 氧化应激在缺血性损伤中有着重要作用, p66^{ShcA} 在由急性缺血诱导的再生途径中起关键作用。

MuSCs 受创伤后, Nrf2 在肌源性因子的表达中发挥作用。Al-Sawaf 等^[37]利用 Nrf2 缺陷小鼠的肌肉损伤模型发现, Nrf2 通过上调成肌分化蛋白 (myogenic differentiation protein, MyoD) 水平促进 MuSCs 增殖, 并通过下调肌细胞生成素抑制 MuSCs 分化。此外, 促进 MuSCs 存活的两个因素 IL-6 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 可在成肌细胞中诱导 Nrf2 活性。因此, Nrf2 通过调节 MuSCs 增殖和分化促进肌肉再生, 对组织再生提供支持。

利用小鼠后肢缺血模型, Togliatto 等^[38]发现, 未经酰化的生长素释放肽通过诱导超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase-2, SOD-2) 的表达促使细胞免受活性氧诱导细胞损伤的现象, 而且能够通过保护卫星细胞免受氧化损伤来诱导卫星细胞进入细胞周期和通过 p38 MAPK 磷酸化促进细胞增殖及组织再生。

3. 氧化应激与神经再生

氧化应激可导致神经元损伤, 调节细胞内信号并最终通过细胞凋亡或坏死导致神经元死亡。在中枢神经系统中, 氧化应激涉及导致各种病理状态下的神经元损伤的机制^[39]。Szepanowski 等^[40, 41]发现, Nrf2 在受损神经部位表达显著增加, 且发现 Nrf2/HO-1 途径的激活剂富马酸二甲酯 (dimethyl fumarate, DMF) 可显著增强 Nrf2 及其下游靶基因 HO-1 的表达, 说明 Nrf2/HO-1 信号通路可促进外周神经再生。研究表明, 褪黑素可以通过清除自由基

减少过氧化反应,也可以直接提高细胞抗氧化活性^[42]。Kaya 等^[43]通过剥离神经周围的神经外膜血管制备坐骨神经损伤模型,然后注射褪黑素干预轴突再生,结果显示,利用褪黑素减少氧化应激,有助于轴突再生。

国外学者报道了 PI3K 信号通路在外周神经轴突再生中的作用。Saijilafu 等^[44]利用小鼠轴突再生模型发现,Akt 的磷酸化水平随着周围神经截断而增加,于坐骨神经损伤之前急性阻断 PI3K 信号传导后,轴突再生受到显著抑制。这些结果表明,PI3K 信号是增加外周神经轴突生长潜能所必需的关键途径,在轴突再生中起重要作用。外周神经损伤之后引起 PI3K-GSK3 信号转导的下游靶标转录因子 Smad1 (drosophila mothers against decapentaplegic 1, Smad1) 的磷酸化,促进轴突再生。PI3K-GSK3-Smad1 信号在成熟神经系统中特异性地促进外周神经轴突再生。

Raivich 等^[45]证明了 c-Jun 在中枢神经系统中轴突再生过程中的作用。敲除 c-Jun 的小鼠,在面神经横断后,可导致神经周细胞延伸、淋巴细胞募集和神经小胶质细胞活化等轴突相关反应严重缺陷。c-Jun 缺失导致神经元恢复的显著减少和功能恢复的极度延迟,但不阻断所有的轴突再生。他们认为 c-Jun 是受伤中枢神经系统中轴突再生的重要调节因子。Hammarlund 等^[46]发现,在线虫体内轴突的断裂中断了双亮氨酸拉链激酶 (dual-leucine zipper kinase 1, DLK-1) 的转运,受损神经元中的 DLK-1 积累导致同源二聚化和活化,随后激活了下游靶标丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK-4) 和 MAPK 来促进神经元轴突再生,因此,可以认为线虫神经轴突断裂之后 MAPK 和 DLK-1 在轴突再生过程中是必不可少的,生长锥的形成需要 DLK-1 的调控。

4. 氧化应激与心肌再生

心脏是机体内耗氧量大、对氧化反应极为敏感的器官,易受到氧化应激带来的损伤,此外,心脏还容易被其他器官产生的氧化应激反应影响,遭受过氧化损伤^[47]。斑马鱼 (*Danio rerio*) 心脏组织再生机制的研究有可能为哺乳动物心脏再生机制提供线索^[48]。NF- κ B 在肝、心、皮肤和骨骼系统的中胚层形成和发育中具有重要作用^[49]。Karra 等^[50]对 NF- κ B 信号通路在斑马鱼心肌再生的作用进行了系列研究。结果表明,NF- κ B 活性在斑马鱼心脏损伤再生过程中被诱导,抑制 NF- κ B 信号可导致斑马鱼受损后心肌再生水平显著降低。此结果表明了在心肌再生期间损伤诱导的 NF- κ B 活化可促进心肌细胞增殖。

Han 等^[51]认为,过氧化氢可作为一种新型的信号,可促进成年斑马鱼的心脏再生。双重氧化酶 (dual oxidase, Duox) 是能够调节 ROS 产生的特殊功能酶,是 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 家族的成员,利用过氧化氢酶过表达与 Duox 抑制剂清除或减少过氧化氢的形成均可显著损害心脏再生,而外源性过氧化氢可以抵消抑制剂对心脏再生的负作用。过氧化氢水平升高使双特异性蛋白磷酸酶 6 (dual specificity phosphatase 6, Dusp6) 不稳定,从而增加细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 的磷酸化。Dusp6 抑制剂有着相似的促再生作用,而 Dusp6 的转录因子过表达使心脏再生受损。过氧化氢通过两个相对独立的途径在募集免疫细胞和促进心脏再生中起双重作用。因此,心脏再生的途径之一是 Duox/Nox2 产生的过氧化氢使 Dusp6 的去阻遏机制,激活 MAPK 信号,促进斑马鱼的心脏再生。以上结果表明,过氧化氢信号在心脏再生中的重要作用。

Parente 等^[52]发现,低氧 (hypoxia, H) /复氧 (reoxidation, R) 损伤的斑马鱼心脏表现出增强的氧化应激、炎症反应、HIF-1 α 依赖性基因的活化、心肌细胞凋亡和坏死的迹象,并抑制心室功能。此外,H/R 还激活与完全恢复心室功能相关的心肌细胞增殖反应,心室功能的初始下降随之完全恢复。表明适当的氧化有助于促进心肌的再生。

Nakada 等^[53]通过建立小鼠前壁心肌梗死模型,发现逐渐减少供氧量引起小鼠严重低氧血症。供氧的减少导致氧化代谢的抑制、活性氧生成的减少和心肌细胞氧化性 DNA 损伤的减少,然后激活心肌细胞有丝分裂,显著促进再生,小鼠心脏重量与体重的比值显著增加,心肌纤维化的降低和左心室收缩功能改善,表明慢性缺氧通过心肌细胞增殖诱导心脏再生。这些结果表明虽然长时间的严重缺氧可能导致细胞的耐受性变差,但是它诱导成体心肌细胞的代谢重新编程,促使其进入细胞周期和心肌再生。

5. 氧化应激与肢体及尾再生

具有截肢或受伤的身体部位再生的能力因物种而异,在脊椎动物中,只有硬骨鱼和两栖类有尾类保留在其整个生命周期拥有这个能力^[54]。成年斑马鱼截肢后 0~12 h 间 ROS 以高浓度存在于截肢表面,到术后 24 h 孤立细胞 (isolated cell) 仍能检测到 ROS 的存在,表明 ROS 对斑马鱼肢体再生的进行至关重要^[55]。

JNK 是 MAPKs 超家族的一个亚族,机体内 ROS 可以激活 JNK,进而上调抗氧化酶的水平来清除 ROS^[56]。有研究发现 Jun 家族基因在斑马鱼截肢

伤口愈合和再生中持续表达,进而发现在截肢后 Jun 蛋白发生磷酸化并促进再生,JNK 抑制剂可下调 Junb 和 Junb1 的磷酸化,表明 JNK 对 Junb 和 Junb1 的磷酸化是再生的必要步骤;研究还认为 Junb 家族蛋白的持续表达和磷酸化是促进组织再生的关键步骤之一。

面临威胁,蜥蜴类动物不仅具有自我截断尾巴的能力,而且逃生后其能够再生新的尾,这是长期进化形成的保护性适应^[57]。Zhang 等^[58]发现,多疣壁虎(*Gekko japonicus*)尾截肢诱导骨骼肌中产生大量 ROS,骨骼肌中 ROS 的适度增加可导致细胞适应和抵抗应激。该研究表明,骨骼肌产生的 ROS 参与尾部再生^[58]。

Love 等^[59]发现,非洲爪蟾(*xenopus laevis*)的蝌蚪在尾截肢诱导尾部再生期间持续产生活性氧,通过药物或遗传方法降低 ROS 水平可抑制细胞增殖并损害尾再生。遗传拯救实验可以恢复 ROS 生产和再生反应的启动,表明损伤诱导产生的 ROS 是组织再生的重要调节剂。此外,他们进而发现损伤后产生的 ROS 促进 Wnt 信号传导,进而诱导再生发生。

6. 氧化应激与肾再生

急性肾损伤主要由缺血性、败血性、毒性损伤的急性肾小管坏死引起,急性肾损伤的恢复很大程度上依赖于肾细胞的再生。Hagemann 等^[60]用分离肾细胞模拟急性肾损伤检验抗氧化因子对肾脏的修复作用。该研究表明,Nrf2 在肾细胞中诱导小鼠双微体 2(murine double minute 2,MDM2)的表达,在肾损伤期间促进肾细胞存活,直接刺激存活的肾细胞的增殖再生,从而促进肾小管细胞单层的愈合。

Zhaleh 等^[61]通过肌肉注射甘油诱导大鼠产生急性肾损伤,然后将转染 Nrf2 质粒的间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)通过静脉注射对急性肾损伤的大鼠进行细胞治疗,发现 Nrf2 对 MSCs 起保护作用,与对照组相比,Nrf2 过表达一组的管状细胞显示出更高的增殖率,此外,MSCs-Nrf2 的细胞治疗增加了修复基因的水平并且显著降低了急性肾损伤标志物的表达水平。该结果表明,MSCs-Nrf2 细胞治疗可以诱导急性肾损伤后的肾功能恢复和再生,Nrf2 的表达改善了 MSCs 体内抗应激环境。

Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)是炎症反应的重要调节因子,与机体内氧化应激有着密切联系。利用缺血再灌注损伤模型,Kulkarni 等^[62]发现,在急性肾损伤恢复期间,肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells,TECs)的凋亡促使 TLR4 刺激肾内树突状细胞和其他吞噬细胞分泌 IL-22 因子,IL-22 对存活的 TECs 具有促有丝分裂的作用,

诱导了损伤后的肾上皮再生。

7. 结语

再生是生物界普遍存在的现象,迄今,关于肝、骨骼肌、心、神经、尾和肢等组织的再生已经成再生生物学领域不断深入研究的热点。我们侧重综述了肝、骨骼肌、心、神经、尾和肢等组织中的 OS 及其相关信号通路对细胞增殖和组织再生的调节作用,及组织再生与损伤部位产生 ROS 密切相关。OS 是一个涉及多条信号通路的复杂过程,其发生往往意味着机体自我调控和修复的进行。再生技术的研究可以为器官移植临床实验提供支持,增加实验条件下组织器官移植的可能性。近年来,使用患者衍生的干细胞进行体外培养,然后重建组织器官进行器官移植,已经取得了少量的临床成功^[63]。

尽管目前人们在再生领域的研究取得了重大的进展,但是完整功能的组织器官的重建仍然面临着重重困难,通过基因敲除、过表达、RNA 干扰和其他方法进一步探究 OS 及其相关信号通路在再生中的作用,有助于我们更加深入地揭示再生的分子机制和人为控制提高组织再生效率,同时给疾病提供新的治疗策略。我们将可以使用个体细胞重建人体器官,避免机体的免疫排斥反应,大大提高器官移植的成功率。总之,再生领域的研究为各种器官疾病的检测和治疗提供了新的策略。

参 考 文 献

- [1] Paniker NV, Srivastava SK, Beutler E. Glutathione metabolism of the red cells. Effect of glutathione reductase deficiency on the stimulation of hexose monophosphate shunt under oxidative stress [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1970, 215(3): 456-460.
- [2] Kmiecik B, Skotny A, Batorycka M, et al. Influence of oxidative stress on tissue regeneration [J]. *Polimery W Medycynie*, 2013, 43(3): 191-197.
- [3] Valko M, Leibfriz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2007, 39(1): 44-84.
- [4] Serras F. The benefits of oxidative stress for tissue repair and regeneration [J]. *Fly*, 2016, 10(3): 128-133.
- [5] Vince AR, Hayes MA, Jefferson BJ, et al. Hepatic injury correlates with apoptosis, regeneration, and nitric oxide synthase expression in canine chronic liver disease [J]. *Veterinary Pathol*, 2014, 51(5): 932-945.
- [6] Si M, Zhang L, Chaudhry MT, et al. *Corynebacterium glutamicum* methionine sulfoxide reductase A uses both mycoredoxin and thioredoxin for regeneration and oxidative stress resistance [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(8): 2781-2796.
- [7] Finkel T. Signal transduction by mitochondrial oxidants [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(7): 4434-4440.
- [8] Festjens N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1757(9-10): 1371-1387.

- [9] Sen CK, Roy S. Redox signals in wound healing[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1780(11): 1348-1361.
- [10] Santabarbara-Ruiz P, Lopez-Santillan M, Martinez-Rodriguez I, et al. ROS-induced JNK and p38 signaling is required for unpaired cytokine activation during drosophila regeneration[J]. *PLoS Genetics*, 2015, 11(10): e1005595.
- [11] Tonks NK. Redox redux: revisiting PTPs and the control of cell signaling[J]. *Cell*, 2005, 121(5): 667-670.
- [12] Pang YL, Zhang WG, Zhang Y, et al. Role of NF-E2-related factor 2 in retinal cell protection[J]. *Acta Anatomica Sinica* 2017 48(5): 617-621. (in Chinese)
庞仪琳, 张卫光, 张艳等. NF-E2 相关因子 2 对视网膜细胞保护作用的研究进展[J]. *解剖学报* 2017 48(5): 617-621.
- [13] Chen B, Lu Y, Chen Y, et al. The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries[J]. *J Endocrinol*, 2015, 225(3): R83-99.
- [14] Dayoub R, Vogel A, Schuett J, et al. Nrf2 activates augmenters of liver regeneration (ALR) via antioxidant response element and links oxidative stress to liver regeneration[J]. *Mol Med*, 2013, (19): 237-244.
- [15] Beyer TA, Xu W, Teupser D, et al. Impaired liver regeneration in Nrf2 knockout mice: role of ROS-mediated insulin/IGF-I resistance[J]. *EMBO Journal*, 2008, 27(1): 212-223.
- [16] Zou Y, Lee J, Nambiar SM, et al. Nrf2 is involved in maintaining hepatocyte identity during liver regeneration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107423.
- [17] Alizai PH, Bertram L, Fragoulis A, et al. In vivo imaging of antioxidant response element activity during liver regeneration after partial hepatectomy[J]. *J Surg Res*, 2016, 206(2): 525-535.
- [18] Mercurio F, Manning AM. Multiple signals converging on NF-kappaB[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(2): 226-232.
- [19] Muriel P. NF-kappaB in liver diseases: a target for drug therapy[J]. *JAT*, 2009, 29(2): 91-100.
- [20] Cook DJ, Patra B, Kuttippurathu L, et al. A novel, dynamic pattern-based analysis of NF-kappaB binding during the priming phase of liver regeneration reveals switch-like functional regulation of target genes[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 189.
- [21] Zhao WM, Qin YL, Niu ZP, et al. Branches of the NF-kappaB signaling pathway regulate proliferation of oval cells in rat liver regeneration[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4): gmr.15017750.
- [22] Chang CF, Zhao WM, Mei JX, et al. Branches of NF-kappaB signaling pathway regulate hepatocyte proliferation in rat liver regeneration[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 7643-7654.
- [23] Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, et al. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(4): 1441-1446.
- [24] Plumpe J, Malek NP, Bock CT, et al. NF-kappaB determines between apoptosis and proliferation in hepatocytes during liver regeneration[J]. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol*, 2000, 278(1): G173-183.
- [25] Ozaki M, Haga S, Zhang HQ, et al. Inhibition of hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in HGF-stimulated antiapoptotic signaling: role of PI3-K and Akt kinase upon rac1[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(5): 508-515.
- [26] Haga S, Ogawa W, Inoue H, et al. Compensatory recovery of liver mass by Akt-mediated hepatocellular hypertrophy in liver-specific STAT3-deficient mice[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5): 799-807.
- [27] Jackson LN, Larson SD, Silva SR, et al. PI3K/Akt activation is critical for early hepatic regeneration after partial hepatectomy[J]. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol*, 2008, 294(6): G1401-1410.
- [28] Yang X, Zhu L, Zhao W, et al. Comparative analysis of regulatory roles of P38 signaling pathway in 8 types liver cell during liver regeneration[J]. *Gene*, 2016, 594(1): 66-73.
- [29] Xu C, Zhi J, Zhao W, et al. Comparative analysis of the role of JNK signaling pathway in regulating cell proliferation and apoptosis of rat liver regeneration and rat acute hepatic failure[J]. *Genetika*, 2012, 48(8): 909-917.
- [30] Dhawan J, Rando TA. Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment[J]. *Trends in Cell Biol*, 2005, 15(12): 666-673.
- [31] Le Moal E, Pialoux V, Juban G, et al. Redox control of skeletal muscle regeneration[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(5): 276-310.
- [32] Lee S, Shin HS, Shireman PK, et al. Glutathione-peroxidase-1 null muscle progenitor cells are globally defective[J]. *Free Radic Biol & Med*, 2006, 41(7): 1174-1184.
- [33] Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 407-416.
- [34] Liang Y, Li J, Lin Q, et al. Research progress on signaling pathway-associated oxidative stress in endothelial cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017 (2017): 1-8.
- [35] Fu X, Zhu M, Zhang S, et al. Obesity impairs skeletal muscle regeneration through inhibition of AMPK[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 188-200.
- [36] Zaccagnini G, Martelli F, Magenta A, et al. p66(ShcA) and oxidative stress modulate myogenic differentiation and skeletal muscle regeneration after hind limb ischemia[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31453-31459.
- [37] Al-Sawaf O, Fragoulis A, Rosen C, et al. Nrf2 augments skeletal muscle regeneration after ischaemia-reperfusion injury[J]. *J Pathol*, 2014, 234(4): 538-547.
- [38] Togliatto G, Trombetta A, Dentelli P, et al. Unacylated ghrelin promotes skeletal muscle regeneration following hindlimb ischemia via SOD-2-mediated miR-221/222 expression[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6): e000376.
- [39] Ataie A, Shadifar M, Ataie R. Polyphenolic antioxidants and neuronal regeneration[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2016, 7(2): 81-90.
- [40] Yao Y, Miao W, Liu Z, et al. Dimethyl fumarate and monomethyl fumarate promote post-ischemic recovery in mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(6): 535-547.
- [41] Szezanowski F, Donaldson DM, Hartung HP, et al. Dimethyl fumarate accelerates peripheral nerve regeneration via activation of the anti-inflammatory and cytoprotective Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(3): 489-491.
- [42] Rapozzi V, Comelli M, Mavelli I, et al. Melatonin and oxidative damage in mice liver induced by the prooxidant antitumor drug, adriamycin[J]. *In Vivo*, 1999, 13(1): 45-50.
- [43] Kaya Y, Savas K, Sarikcioglu L, et al. Melatonin leads to axonal

- regeneration , reduction in oxidative stress , and improved functional recovery following sciatic nerve injury [J]. *Curr Neurovasc Res* , 2015 , 12(1) : 53-62.
- [44] Saijilafu , Hur EM , Liu CM , et al. PI3K-GSK3 signalling regulates mammalian axon regeneration by inducing the expression of Smad1 [J]. *Nat Commun* , 2013 , 4: 2690.
- [45] Raivich G , Bohatschek M , Da Costa C , et al. The AP-1 transcription factor c-Jun is required for efficient axonal regeneration [J]. *Neuron* , 2004 , 43(1) : 57-67.
- [46] Hammarlund M , Nix P , Hauth L , et al. Axon regeneration requires a conserved MAP kinase pathway [J]. *Science* , 2009 , 323(5915) : 802-806.
- [47] Wang Q , Wu Q , Wang SL , et al. Changes of peroxiredoxin III , catalases and superoxide dismutases expression in the heart of rats with hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Anatomica Sinica* , 2015 , 46 (6) : 832-836. (in Chinese)
- 王切. 吴琼. 王素玲 等. 大鼠肝缺血再灌注损伤模型心内过氧化物酶Ⅲ、过氧化氢酶及超氧化物歧化酶的表达变化 [J]. *解剖学报* 2015 46 (6) : 832-836.
- [48] Porrello ER , Mahmoud AI , Simpson E , et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart [J]. *Science* , 2011 , 331(6020) : 1078-1080.
- [49] Beg AA , Baltimore D. An essential role for NF-kappaB in preventing TNF-alpha-induced cell death [J]. *Science* , 1996 , 274 (5288) : 782-784.
- [50] Karra R , Knecht AK , Kikuchi K , et al. Myocardial NF-kappaB activation is essential for zebrafish heart regeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2015 , 112(43) : 13255-13260.
- [51] Han P , Zhou XH , Chang N , et al. Hydrogen peroxide primes heart regeneration with a derepression mechanism [J]. *Cell Res* , 2014 , 24(9) : 1091-1107.
- [52] Parente V , Balasso S , Pompilio G , et al. Hypoxia/reoxygenation cardiac injury and regeneration in zebrafish adult heart [J]. *PLoS One* , 2013 , 8(1) : e53748.
- [53] Nakada Y , Canseco DC , Thet S , et al. Hypoxia induces heart regeneration in adult mice [J]. *Nature* , 2017 , 541(7636) : 222-227.
- [54] Poss KD. Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals [J]. *Nat Rev Genet* , 2010 , 11(10) : 710-722.
- [55] Gauron C , Rampon C , Bouzaffour M , et al. Sustained production of ROS triggers compensatory proliferation and is required for regeneration to proceed [J]. *Sci Rep* , 2013 , 3: 2084.
- [56] Courtial L , Picco V , Grover R , et al. The c-Jun N-terminal kinase prevents oxidative stress induced by UV and thermal stresses in corals and human cells [J]. *Sci Rep* , 2017 , 7: 45713.
- [57] Alibardi L. Morphological and cellular aspects of tail and limb regeneration in lizards. A model system with implications for tissue regeneration in mammals [J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol* , 2010 , 207: iii , v-x , 1-109.
- [58] Zhang Q , Wang Y , Man L , et al. Reactive oxygen species generated from skeletal muscles are required for gecko tail regeneration [J]. *Sci Rep* , 2016 , 6: 20752.
- [59] Love NR , Chen Y , Ishibashi S , et al. Amputation-induced reactive oxygen species are required for successful *Xenopus* tadpole tail regeneration [J]. *Nat Cell Biol* , 2013 , 15(2) : 222-228.
- [60] Hagemann JH , Thomasova D , Mulay SR , et al. Nrf2 signalling promotes ex vivo tubular epithelial cell survival and regeneration via murine double minute (MDM)-2 [J]. *Nephrol , dia Transplant* , 2013 , 28(8) : 2028-2037.
- [61] Zhaleh F , Amiri F , Mohammadzadeh-Vardin M , et al. Nuclear factor erythroid-2 related factor 2 overexpressed mesenchymal stem cells transplantation , improves renal function , decreases injuries markers and increases repair markers in glycerol-induced acute kidney injury rats [J]. *Iran J Basic Med Sci* , 2016 , 19(3) : 323-329.
- [62] Kulkarni OP , Hartter I , Mulay SR , et al. Toll-like receptor 4-induced IL-22 accelerates kidney regeneration [J]. *JASN* , 2014 , 25(5) : 978-989.
- [63] Olausson M , Patil PB , Kuna VK , et al. Transplantation of an allogeneic vein bioengineered with autologous stem cells: a proof-of-concept study [J]. *Lancet* , 2012 , 380(9838) : 230-237.

(编辑 安晓意)