

# 核因子 E2 相关因子 2 在口腔颌面部疾病中的研究进展

The recent advances of Nrf2 in oral and maxillofacial diseases

杨凌<sup>1</sup>, 杜芹<sup>2△</sup>, 费伟<sup>2</sup>, 龚薇<sup>1</sup>

YANG Ling, DU Qin, FEI Wei, GONG Wei

1. 川北医学院口腔医学院, 四川 南充 637100; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)口腔科, 四川 成都 610072

**【摘要】** 核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是由 NFE2L2 基因编码的关键转录因子, 对代谢、炎症、自噬、蛋白酶抑制、线粒体生理和免疫反应的调节至关重要, 已在炎症、代谢、癌症预防和治疗等方面广泛研究。Nrf2 位于一个复杂的调控网络的中心, 所发挥的大部分功能都是相互关联的, 这些功能有助于许多疾病的发生和发展, 特别是与代谢或炎症相关的疾病, 如糖尿病、心血管疾病、肿瘤等。本文就 Nrf2 在口腔恶性肿瘤、唾液腺肿瘤、颞下颌关节炎等口腔颌面部相关疾病的研究进展作一综述。

**【关键词】** 核因子 E2 相关因子 2; 口腔鳞状细胞癌; 唾液腺肿瘤; 颞下颌关节炎

**【中图分类号】** R782 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0174-05

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是一种细胞内转录因子, 在 1994 年被 Moir 首次发现<sup>[1]</sup>。它在调节细胞保护机制中发挥核心作用, 可影响抗氧化酶、代谢酶、解毒酶、药物转运体及炎症相关蛋白的表达<sup>[2]</sup>。Nrf2 属于 cap-n-collor 家族, 其中包含一个保守的碱性亮氨酸拉链结构, 广泛存在于心脏、肺、神经组织等多个器官和组织<sup>[3]</sup>。Nrf2 蛋白具有 7 个保守的 NRF2-ECH 同源性(Neh1-7)结构域, 每个结构域具有不同的生物学功能, 包括调控 Nrf2 的稳定性, 并通过表达参与抗氧化应激反应和药物解毒的基因来调节细胞对毒性和氧化损伤的防御等<sup>[4]</sup>。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH associated protein-1, Keap1) 是一种关键的细胞内 Nrf2 负性调节蛋白, 通过其 Kelch 结构域在细胞质中与 Nrf2 泛素化结合, 限制 Nrf2 进入胞核内并抑制其转录活性。在非应激条件下, Keap1 通过与肌动蛋白细胞骨架的相互作用维持 Nrf2 的低活性状态, 限制抗氧化酶和解毒酶的表达<sup>[5]</sup>。

氧化应激是指细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成速度超过抗氧化系统的清除能力。当 ROS 在胞内过度积累时, 可损伤 DNA、脂质和蛋白质, 诱导细胞凋亡<sup>[6]</sup>。Nrf2 作为胞内氧化还原平衡的关键调控因子, 在细胞遭受氧化刺激等因素影响时, Keap1 的功能受到抑制, 使 Nrf2 从 Keap1 的束缚中释放并转运至胞核内, 与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合, 启动多种抗氧化基因的表达, 如醌氧化还原酶-1(NADPH:

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)等。此外, Nrf2 还可通过调控谷胱甘肽代谢相关酶的表达, 如谷胱甘肽生物合成的限速酶、谷胱甘肽过氧化物酶以及 II 相解毒酶等的表达来调控谷胱甘肽氧化还原系统, 维持谷胱甘肽的生物合成、再生和循环, 从而在细胞抗氧化防御中发挥关键性保护作用<sup>[7]</sup>。

## 1 Nrf2 与颞下颌关节炎

颞下颌关节紊乱病是一种多因素驱动的复杂疾病<sup>[8]</sup>, 炎症和氧化应激在重症的颞下颌关节紊乱病如颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)中起重要作用。既往研究证明, 在骨关节炎(osteoarthritis, OA)动物模型中软骨细胞可发生脂肪化, 促进软骨退行性变并释放促炎因子<sup>[9]</sup>。其中, Nrf2 在软骨保护中起着重要作用。师瑜倩等<sup>[10]</sup>研究发现, HDAC3-Nrf2 信号参与了 TMJOA 软骨细胞的脂肪化调控。其中异常力学刺激可上调组蛋白去乙酰化酶(HDACs)表达, 抑制下游因子 Nrf2 的活性, 导致软骨细胞抗氧化能力下降, 促进软骨细胞脂肪化。He 等<sup>[11]</sup>研究表明, 小分子化合物 BNTA 可通过 ALDH3A1/Nrf2 轴能够显著减轻 TMJOA 大鼠模型中的软骨降解和炎症反应, 进一步机制研究发现, BNTA 通过直接靶向醛脱氢酶 3A1(ALDH3A1)并正向调控 Nrf2 信号通路, 减轻 TMJOA 的炎症反应、软骨细胞外基质(ECM)降解, 降低 ROS 生成, 从而减缓 TMJOA 的进展。江潮等<sup>[12]</sup>研究发现, 姜黄素也可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路在 TMJOA 中发挥抗氧化和软骨保护作用, 降低了炎症因子(COX-2、IL-1 $\beta$ 等)的表达, 并上调 Nrf2 蛋白表达, 其抗炎和软骨保护作用在 Nrf2 沉默

**【基金项目】** 四川省科技厅省自然科学基金(编号: 2023NSFSC1998)

△通讯作者

后显著削弱,表明 Nrf2 在姜黄素介导的保护机制中起到了核心调控作用。此外,Xiong 等<sup>[13]</sup>研究发现,氧化铈纳米颗粒同样能通过清除过量的 ROS 水平发挥强效的抗氧化应激功能,从而抑制 TMJOA 中的髌突软骨的退行性变。通过构建 Nrf2 基因敲低模型,发现敲低 Nrf2 会显著降低 HO-1、SOD 以及其他关键抗氧化基因的 mRNA 表达水平,显著抑制氧化铈纳米颗粒在高 ROS 环境下对细胞外基质的保护作用,表明激活 Nrf2/HO-1 也是氧化铈纳米颗粒保护作用的关键机制。

## 2 Nrf2 与唾液腺肿瘤

**2.1 多形性腺瘤与多形性腺癌** 唾液腺多形性腺瘤(salivary gland pleomorphic adenoma, SPA)是最常见的唾液腺肿瘤,其在唾液腺上皮性肿瘤中所占比例超过 50%,具有交界性肿瘤特征,病程较长,容易种植和复发,且存在恶变风险<sup>[14]</sup>。其发病机制尚不清楚。目前研究已表明,通过诱导氧化应激,可抑制唾液腺肿瘤细胞增殖和迁移能力,促进凋亡<sup>[15]</sup>。刘洪伟等<sup>[16]</sup>发现,Nrf2 在 SPA 和癌在多形性腺瘤(carcinoma in pleomorphic adenoma, CPA)组织中的表达显著高于正常唾液腺组织,其中在 CPA 及复发性 SPA 中,Nrf2 表达率更高,并且其表达水平与肿瘤包膜的完整性、卫星灶的出现及侵袭性等病理特征密切相关。因此推测,Nrf2-Keap1 信号通路可能与 SPA 及 CPA 的生长、病理特征密切相关,其高表达提示肿瘤易复发和恶变,可作为预后评估及鉴别诊断的重要标志物。多形性腺瘤少数可恶变形成多形性腺癌(polymorphous adenocarcinoma, PAC),PAC 是一种恶性上皮性肿瘤,主要影响小唾液腺,是唾液腺恶性肿瘤中第二大最常见类型。Brod 等<sup>[17]</sup>研究发现,在 PAC 细胞的胞质和胞核中均有 Nrf2 的高表达,过氧化物酶还原酶 I(Peroxiredoxin I, Prx I)在 PAC 细胞的细胞质中表达,但 PAC 细胞分泌的金属蛋白酶-2 水平显著低于更具侵袭性的口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。因此,Nrf2-Prx I 轴在低恶性度的 PAC 中可能发挥抗氧化保护作用,帮助肿瘤细胞适应微环境中的氧化应激,但不显著增加其恶性度。

**2.2 腺样囊性癌** 腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是唾液腺最常见的恶性肿瘤之一,占唾液腺恶性肿瘤的 10%<sup>[18]</sup>。临床上最常规的治疗方法是手术切除联合术后放疗,然而,ACC 独特的生物学特性导致其总体生存率仍然较低。有研究报告提示 Nrf2 和芳香烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR)在人的腮腺组织中表达。其中 Nrf2 和

AhR 蛋白在纹状管细胞中均有表达,肌上皮细胞中仅对 Nrf2 表达,而腺泡细胞中无 Nrf2 和 AhR 的表达。Nrf2 和 AhR 共同调控着适应性酶网络,这些网络在氧化应激、炎症反应、免疫功能、药物与毒素代谢、跨膜转运、腮腺的稳态及病理过程(如致癌变)中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。在 ACC 患者中微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)、溶酶体膜蛋白(LAMP2)、Keap1 和 Nrf2 的蛋白表达明显高于多形性腺瘤和正常唾液腺组织<sup>[20]</sup>,提示自噬活性和氧化应激水平升高,且上述蛋白的上调与 ACC 患者的癌变进展及病理学类型相关。有研究表明 ACC 在不同解剖部位的分子特征存在差异,下颌下腺和小唾液腺 ACC 中 ROS/Nrf2 信号通路的表达低于腮腺 ACC,且与较差的预后相关;而腮腺 ACC 表现出更高的 Nrf2 表达,与良好的总生存率相关,这种位点特异性 Nrf2 通路表达量与总生存率呈正相关<sup>[21]</sup>。最近研究发现,蛋白酶体抑制剂已被证明可通过影响关键蛋白的表达抑制肿瘤进程,在肿瘤的治疗中可得到较好的治疗效果<sup>[22]</sup>。近来研究表明,蛋白酶体抑制剂 MG132 可以通过 Nrf2/Keap1 信号通路上调抑制 ACC 细胞活力,并诱导 ACC 细胞凋亡。相反,抑制 Nrf2 也会减弱 MG132 对 ACC 的治疗效果。因此,MG132 可为今后腺样囊性癌的治疗提供更多的实验室基础<sup>[23]</sup>。

## 3 Nrf2 与 OSCC

OSCC(Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC)是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤之一,占口腔癌比例约 90%,其 5 年生存率 50%~68%<sup>[24]</sup>。Fan 等<sup>[25]</sup>研究发现,Nrf2 可通过 Notch 信号通路调控 OSCC 的细胞生物学行为。结果发现 Nrf2 过表达可促进 OSCC 细胞的增殖、迁移、侵袭和克隆形成能力,同时促进细胞周期从 G1 期向 S 期推进;相反,Nrf2 的敲低则抑制了上述癌细胞生物学行为。在某些肿瘤抑制基因,如过表达乳腺癌易感基因 1(BRCA1)也可上调 Nrf2 信号通路,减少氧化损伤,抑制口腔癌细胞的恶性生物学行为<sup>[26]</sup>。这表明 Nrf2 在肿瘤发生中的作用具有双重性,一方面可以防止正常细胞癌变,另一方面过度异常激活的 Nrf2 会促进癌细胞存活与进展。Nrf2/Keap1 信号系统在肿瘤细胞抗氧化应激中也发挥着重要的作用。Huang 等<sup>[27]</sup>研究发现,Keap1、Nrf2 以及抗氧化蛋白(PPIA、Prdx6)在 OSCC 中的表达明显高于正常口腔黏膜组织,这表明 Nrf2/Keap1 通路可能通过调控抗氧化蛋白和细胞侵袭相关蛋白的表达,促进了 OSCC 的发生和进展。在 OSCC 细胞中,氧化应激通过激活 Nrf2/

Keap1 通路,使 Nrf2 转移到细胞核并上调抗氧化蛋白的表达,这一机制使癌细胞抵抗氧化损伤,促进其存活和增殖。因此,针对 Nrf2 的抑制剂可能成为治疗 OSCC 的潜在手段。近来研究发现,多种药物通过该路径抑制 OSCC 细胞的恶性生物学行为,如红景天甙<sup>[28]</sup>,通过下调 Nrf2/Keap1 通路可显著降低 OSCC 细胞中 Nrf2 和 Keap1 的 mRNA 及蛋白相对表达量,进而抑制 OSCC 细胞的增殖和迁移,诱导 OSCC 细胞凋亡。另外,梓醇也可通过调节 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路上调 Keap1 的表达,下调 Nrf2 和 HO-1 的表达,并降低了细胞内 ROS 和丙二醛水平,同时提高了 SOD 活性,进而发挥抗氧化作用并抑制肿瘤生长<sup>[29]</sup>。此外,PPI-siRNA 纳米粒子的最新成果表明,通过共载光敏剂吡啶菁绿和 Nrf2-siRNA,实现了光热疗法与基因沉默增效的光动力疗法的协同作用,Nrf2-siRNA 能够特异性沉默 Nrf2 基因及其下游抗氧化基因,抑制 Nrf2 介导的抗氧化通路,减少光动力疗法过程中 ROS 的分解,从而削弱肿瘤细胞的抗氧化能力,显著提升了光学疗法的抗肿瘤效率,实现了对 OSCC 细胞的高效抑制<sup>[30]</sup>。未来上述药物也许可作为 Nrf2 通路抑制剂,用于辅助治疗 OSCC。

在肿瘤耐药过程中,Nrf2 也可通过 Nrf2-ARE 途径,调控多种抗氧化酶和细胞保护蛋白的表达,导致肿瘤对化疗药物的耐药性<sup>[31]</sup>。目前,TPF 诱导化疗方案(多西他赛联合 5-氟尿嘧啶及顺铂)已被广泛应用于晚期 OSCC 患者的治疗。然而,大约 30% 的患者对该方案表现出耐药性。Nrf2 在肿瘤细胞中通过激活抗氧化相关基因表达促进化疗耐药,而 Nrf2 低表达可削弱了这一耐药机制<sup>[32]</sup>。因此,Nrf2 的表达水平可作为临床筛选化疗敏感患者的重要参考指标。Xu 等<sup>[33]</sup>研究发现,肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 2(TNFAIP2)高表达与顺铂耐药和低 ROS 水平显著相关。其机制为,TNFAIP2 通过其 DLG 结构域与 Keap1 的 Kelch 结构域结合,竞争性抑制 Keap1 对 Nrf2 的泛素化降解,导致 Nrf2 积累并激活其下游抗氧化基因,从而抑制 ROS 介导的 JNK 信号通路,保护癌细胞免受顺铂诱导的凋亡。体内实验进一步证实,靶向 TNFAIP2 能够增强顺铂的治疗效果,降低肿瘤侵袭性并增加肿瘤内 ROS 水平。因此,靶向 TNFAIP2 有望改善耐药患者的化疗效果。

#### 4 Nrf2 与其他口腔颌面部相关疾病

牙源性角化囊肿(odontogenic keratocyst,OKC)是一种具有高生长潜力和复发倾向的局部侵袭性颌骨病变,约占牙源性囊肿的 10%<sup>[34]</sup>。研究表明,

氧化应激可能在 OKC 的发生与发展中发挥了重要作用。赵家欣<sup>[35]</sup>等对 22 例 OKC 患者的囊壁组织及其周围的正常黏膜组织进行了研究,通过免疫组化染色发现,在 OKC 囊壁组织中 Nrf2 蛋白呈阳性表达,而在正常口腔黏膜中无表达。这一发现提示 Nrf2 可能参与 OKC 的氧化应激反应,其在 OKC 囊壁组织中高表达或与 OKC 发展密切相关,但具体机制尚需进一步研究。

口腔黏膜下纤维化是一种慢性、隐匿性、进行性的口腔黏膜疾病,其癌变率高达 7%~30%<sup>[36]</sup>。在口腔黏膜下纤维化患者口腔黏膜组织中氧化应激水平显著高于正常黏膜组织,主要表现为显著的脂质过氧化增加<sup>[37]</sup>。现有研究发现,三七总皂苷可通过激活 Nrf2/GCLC 信号通路发挥抗口腔黏膜下纤维化的作用。具体机制为三七总皂苷促进 Nrf2 入核,上调谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)的表达,从而增强 GSH 的合成,维持细胞内氧化还原平衡,抑制氧化应激反应。并通过下调纤维化相关标志物(如 COL-1)的表达,上调细胞黏附分子(如 E-cadherin)的水平,抑制细胞外基质的过度沉积,进而缓解口腔黏膜下纤维化的病理进程<sup>[38]</sup>。

唾液腺功能减退是老年人及放化疗后患者常见的口腔疾病,患病率为 12%~40%<sup>[39]</sup>。氧化损伤也是导致唾液分泌减少和功能下降的重要因素之一,其中 Keap1-Nrf2 系统在调节氧化应激反应中发挥着核心作用。Wati 等<sup>[40]</sup>研究发现,敲低 Keap1 可激活 Nrf2 信号通路,上调抗氧化基因(如 NQO1、GCLC 等)表达,显著减轻唾液腺衰老过程中的氧化应激、DNA 损伤、细胞凋亡、炎症反应和纤维化等表型。此外,放疗诱导的微血管内皮细胞损伤会导致营养减少,从而使唾液上皮细胞的功能障碍及唾液腺形态变化<sup>[41]</sup>。Yang 等<sup>[42]</sup>研究表明,鞘氨醇-1-磷酸(Sphingosine-1-Phosphate,S1P)通过激活 S1pr1/Akt/eNOS 信号通路,增强 Nrf2 的活性,进而上调抗氧化酶和抗氧化相关基因的表达,抑制氧化应激和 DNA 损伤,最终减少细胞凋亡和衰老,保护唾液腺中的内皮细胞和驻留巨噬细胞免受放射损伤,从而减轻放射性唾液腺功能低下。因此,使用 Nrf2 激活剂适度激活 Nrf2 可能是维持唾液腺功能和预防老年人唾液分泌减少的有效干预手段。

#### 5 小结及展望

综上所述,Nrf2 作为细胞内关键转录因子,在氧化应激、炎症调节、代谢稳态和自噬等生理过程中发挥核心作用。研究发现,Nrf2 在口腔恶性肿

瘤、唾液腺肿瘤、颞下颌关节炎等疾病中发挥重要作用,其活性与疾病发生、进展密切相关,可作为预后和疗效的生物标志物。Nrf2 的调控机制为开发新治疗策略提供了可能。因此,未来研究应进一步探索 Nrf2 在不同疾病中的调控网络及其时空特异性,明确其在病理进程中的具体作用,以优化针对 Nrf2 的干预策略。通过开发特异性 Nrf2 调节剂,实现精准调控其活性,为口腔颌面部疾病的个体化治疗提供新思路。

### 【参考文献】

- [1] Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91(21): 9926-9930.
- [2] Taguchi K, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 system as a molecular target of cancer treatment[J]. *Cancers*, 2020, 13(1): 46.
- [3] Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer[J]. *Genes & development*, 2013, 27(20): 2179-2191.
- [4] 李慧,杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制[J]. *生物信息学*, 2018, 16(1): 1-6.
- [5] Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation[J]. *Nature genetics*, 2003, 35(3): 238-245.
- [6] Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy[J]. *Nature reviews Drug discovery*, 2013, 12(12): 931-947.
- [7] 胡流芳,王迎,任汝静,等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(1): 146-152.
- [8] Wu M, Cai J, Yu Y, et al. Therapeutic agents for the treatment of temporomandibular joint disorders: progress and perspective[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 11: 596099.
- [9] 王俊雁,曹宸喜,胡晓青,等. 小分子药物 BNTA 通过上调 Insig1 缓解高胆固醇引起的骨关节炎[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(5): 671-679.
- [10] 师瑜倩,成娟丽,张勉. HDAC3-Nrf2 信号通路对大鼠颞下颌关节骨关节炎髁突软骨细胞脂肪化的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2024, 40(4): 480-487.
- [11] He K, Lin H, Zhang S, et al. BNTA attenuates temporomandibular joint osteoarthritis progression by directly targeting ALDH3A1: an in vivo and in vitro study[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 124: 110963.
- [12] 江潮. 姜黄素通过激活 Nrf2/ARE 通路在颞下颌关节炎中发挥软骨保护作用[D]. 重庆医科大学, 2020.
- [13] Xiong L, Bao H, Li S, et al. Cerium oxide nanoparticles protect against chondrocytes and cartilage explants from oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11: 1076240.
- [14] 史小烁,刘慧娟,王洁,等. 沉默 XT-I 基因抑制蛋白多糖合成与唾液腺多形性腺瘤侵袭性的抑制[J]. *现代口腔医学杂志*, 2024, 38(3): 168-177.
- [15] 杜洪亮,何等旗,王佳俐,等. 姜黄素调控唾液腺肿瘤细胞增殖和凋亡的机制探讨[J]. *上海口腔医学*, 2022, 31(5): 483-490.
- [16] 刘洪伟,魏丽,林凡忠,等. Nrf2 在唾液腺多形性腺瘤及癌在多形性腺瘤中的表达及意义[J]. *实用口腔医学杂志*, 2021, 37(6): 837-840.
- [17] Brod JM, Demasi APD, Montalli VA, et al. Nrf2-peroxiredoxin I axis in polymorphous adenocarcinoma is associated with low matrix metalloproteinase 2 level[J]. *Virchows Archiv*, 2017, 471(6): 793-798.
- [18] 杨心怡,黄薇薇,黄丽,等. CENPF 调控 PI3K/AKT 信号通路影响唾液腺腺样囊性癌进展[J]. *口腔医学研究*, 2024, 40(9): 803-809.
- [19] Drożdżik A, Kowalczyk R, Uraśńska E, et al. Expression of nuclear receptors (AhR, PXR, CAR) and transcription factor (Nrf2) in human parotid gland[J]. *Acta poloniae pharmaceutica*, 2013, 70(2): 215-219.
- [20] Huang CF, Deng WW, Zhang L, et al. Expression of LC3, LAMP2, KEAP1 and NRF2 in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2016, 22: 109-114.
- [21] Tasoulas J, Schrank TP, Barambe H, et al. Molecular characterization of the salivary adenoid cystic carcinoma immune landscape by anatomic subsites[J]. *Scientific reports*, 2024, 14(1): 15821.
- [22] 周天,涂琦,何庭,等. 蛋白酶体抑制剂在胶质母细胞瘤治疗中的应用进展[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(29): 120-124.
- [23] Xu J, Wu H, Sun J, et al. The anti-tumor effect of proteasome inhibitor MG132 for human adenoid cystic carcinoma: correlate with the emerging role of Nrf2/Keap1 signaling pathway[J]. *Head & Face Medicine*, 2022, 18(1): 15.
- [24] 李欣,裴辰玮,金建秋,等. 光动力疗法在口腔鳞状细胞癌中的研究进展[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2024, 16(10): 85-91.
- [25] Fan H, Paiboonrungruan C, Zhang X, et al. Nrf2 regulates cellular behaviors and Notch signaling in oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 493(1): 833-839.
- [26] Yu X, Deng J, Zhang H, et al. Effects of BRCA1 overexpression via the NRF2/HO1/NQO1 pathway on oral cancer cells proliferation, migration, and apoptosis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(20): e38977.
- [27] Huang CF, Zhang L, Ma SR, et al. Clinical significance of Keap1 and Nrf2 in oral squamous cell carcinoma[J]. *PloS one*, 2013, 8(12): e83479.
- [28] 陈华,李婧,罗梅. 红景天甙通过 NRF2/KEAP1 通路对口腔鳞癌细胞生长的影响[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2024, 22(5): 424-429.
- [29] 陈尧卉,张庚辉,周婷,等. 梓醇调节 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路对口腔鳞癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *河北医药*, 2024, 46(11): 1636-1641.
- [30] 付凯钰,常云汉,史恩宇,等. 共载吡咯菁绿和 Nrf2-siRNA 的多功能纳米粒子对抗口腔鳞状细胞癌的体外作用研究[J]. *口腔医学研究*, 2024, 40(5): 422-428.