

严重创伤后细胞内源性保护途径的研究进展



秦启顺¹, 王兴盛², 秦启发³, 彭培¹, 党泽亮¹, 姜登宸¹, 徐世红²

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)
2. 甘肃省中医院创伤中心 (兰州 730050)
3. 甘肃省人民医院肾病科 (兰州 730000)

【摘要】 严重创伤是临床常见的急重症, 其病理过程复杂, 通常伴随氧化应激、炎症反应等损伤, 严重威胁患者的生命健康。面对创伤引发的复杂病理变化, 细胞迅速启动多种内源性保护机制, 以适应环境变化并维持细胞稳态。近年来, 关于严重创伤后细胞内源性保护机制的研究取得了重要进展, 特别是热休克反应、自噬机制、抗氧化反应及 DNA 修复机制在创伤后的作用与调控引起了广泛关注。本文综述了上述机制的分子调控过程, 旨在阐明其在减少组织损伤、促进修复及改善临床预后中的潜在作用, 为创伤后细胞的应激反应提供了新的思路与视角。

【关键词】 严重创伤; 内源性保护途径; 热休克反应; 自噬机制; 抗氧化反应; DNA 修复

【中图分类号】 R 641 **【文献标识码】** A

Research progress of endogenous cellular protection pathway after severe trauma

QIN Qishun¹, WANG Xingsheng², QIN Qifa³, PENG Pei¹, DANG Zeliang¹, JIANG Dengchen¹, XU Shihong²

1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
 2. Trauma Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China
 3. Department of Nephrology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China
- Corresponding author: XU Shihong, Email: xushihong2015@163.com

【Abstract】 Severe trauma is a common acute and severe disease in clinic. Its pathological process is complicated, usually accompanied by oxidative stress, inflammation and other injuries, which seriously threaten the life and health of patients. In the face of the complex pathological changes caused by trauma, cells quickly activate a variety of endogenous protective mechanisms to adapt to environmental changes and maintain cell homeostasis. In recent years, important progress has been made in the study of endogenous cellular protection mechanisms after severe trauma, especially the role and regulation of heat shock response, autophagy, antioxidant response and DNA repair mechanism after trauma. This article reviewed the molecular regulation of these mechanisms, aiming to elucidate their potential role in reducing tissue injury, promoting repair and improving

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202411085

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (24YFFA065)

通信作者: 徐世红, 副主任医师, Email: xushihong2015@163.com

clinical prognosis, which provided new ideas and perspectives for post-traumatic cell stress response.

【Keywords】 Severe trauma; Endogenous protection pathway; Heat shock reaction; Autophagy mechanism; Antioxidant reaction; DNA repair

在严重创伤后，细胞会迅速启动一系列内源性保护机制，以应对创伤引发的环境变化和应激反应。这些内源性机制不仅是细胞生存的关键，也为研究如何减少组织损伤、加速修复以及改善临床预后提供了重要理论依据。氧化应激、炎症反应和线粒体损伤等现象在创伤后的细胞中广泛存在，严重影响了细胞稳态和功能。而通过激活包括抗氧化系统、热休克反应（heat shock response, HSR）、自噬机制以及脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）修复等一系列应对机制，细胞能够有效缓解损伤并恢复功能。这些机制相互协同，构建了多层次的保护屏障，帮助细胞在创伤中维持基因组稳定性、减少细胞凋亡并促进组织修复。因此，深入研究这些内源性保护途径的激活机制与调控模式，不仅能够揭示细胞对严重创伤的适应性反应，也为制定更加精准的创伤治疗策略奠定了基础。

1 创伤后内源性保护途径的激活

细胞创伤后应激反应是细胞应对环境中超出正常生理范围的变化而启动的一系列自我保护机制，其核心功能是维持细胞稳态，防止外部或内

部应激引发的损伤。这些反应通过激活多个信号通路，修复蛋白质错误折叠、清除损伤的细胞器，并调节抗氧化和免疫反应^[1]。在严重创伤后，细胞通过检测氧化应激、损伤相关分子模式和炎症信号来识别应激状态。创伤会引发线粒体损伤活性氧（reactive oxygen species, ROS）的产生，激活抗氧化反应和炎症反应，从而触发核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）、热休克因子1（heat shock factor 1, HSF1）等转录因子，启动细胞的自我修复机制^[2]。严重创伤后，细胞内源性保护反应通过多种途径被激活。创伤引发的氧化应激和ROS积累激活Nrf2通路，调控抗氧化酶的表达，从而减少细胞损伤。同时，热休克蛋白（heat shock protein, HSP）通过稳定蛋白质折叠并防止细胞凋亡，增强细胞生存能力。自噬过程也在此过程中发挥作用，清除受损细胞器和蛋白质，维持细胞稳态^[3]。DNA修复机制则在ROS引起的DNA损伤后被激活，修复DNA双链断裂（DNA double-strand breaks, DSBs）和单链断裂（DNA single-strand breaks, SSBs），确保基因组的完整性^[4]。各保护机制协同作用，增强细胞对创伤的耐受力，促进组织修复和愈合，见图1。

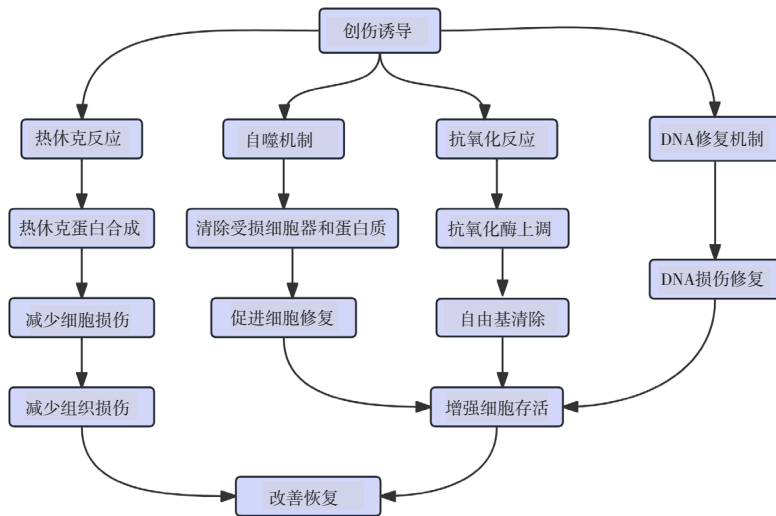


图1 严重创伤后细胞内源性保护途径的机制

Figure 1. Mechanism of endogenous cellular protection pathway after severe trauma

2 抗氧化反应

2.1 氧化应激及其对细胞损伤的影响

严重创伤后，细胞内氧化应激显著增加，主要是由于 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 等自由基的过度生成。这些自由基破坏细胞的脂质、蛋白质和 DNA，进而引发细胞凋亡、坏死及慢性炎症反应。抗氧化系统通过清除自由基和调节细胞内氧化还原状态，有效减少氧化应激引发的继发性损伤，成为创伤后细胞保护的重要机制^[5]。创伤后氧化应激的主要来源是线粒体功能障碍及初次损伤所引发的代谢紊乱。当线粒体电子传递链受损时，过量的 ROS 生成会进一步导致细胞膜脂质过氧化、蛋白质碳化以及 DNA 断裂^[6]。这些氧化损伤不仅破坏细胞结构，还通过激活促凋亡和促炎症信号通路，形成恶性循环，加剧细胞损伤和炎症反应。在创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 中，ROS 和 RNS 的过量生成与线粒体膜电位的丧失密切相关，进一步引发了细胞凋亡和慢性神经炎症^[7]。

2.2 抗氧化机制

抗氧化系统由一系列酶和非酶抗氧化剂组成，这些组分通过清除过量的自由基，减少氧化损伤。主要的抗氧化酶包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 和过氧化氢酶 (Catalase)。SOD 首先将超氧阴离子 (O_2^-) 转化为过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2)，然后通过 GPx 和 Catalase 进一步将 H_2O_2 分解为水和氧气，从而减少自由基的积累及其对细胞结构的破坏。此外，抗氧化剂 (如维生素 C、E) 也能直接清除 ROS，从而进一步缓解自由基对细胞的损害^[8]。Nrf2 是氧化应激反应中的核心调控因子，在常规条件下，Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1 结合并被持续降解。当细胞受到氧化应激时，Nrf2 从 Keap1 中释放，转入细胞核并结合抗氧化反应元件，激活一系列抗氧化基因的表达。Nrf2 激活的抗氧化基因包括血红素加氧酶 1、谷胱甘肽合成酶，这些蛋白质能够增强细胞的抗氧化能力，减少 ROS 的积累及其对细胞结构的损伤。Wu 等的研究发现，在 TBI 中，Nrf2 的激活能够显著减轻神经元的凋亡和神经炎症，减少由 ROS 引发的继发性脑损伤，而 Nrf2 缺失则会加剧氧化损伤和神经炎症^[9]。多种药物通

过激活 Nrf2 信号通路有效调节氧化应激，发挥神经保护作用。白藜芦醇是一种多酚化合物，Liu 等的研究发现，白藜芦醇通过激活 Nrf2/SHH 信号通路减少氧化应激，抑制 M1/M2 型小胶质细胞的极化，降低神经元凋亡，同时减少氧化损伤和炎症反应，从而改善 TBI 后的神经功能^[10]。芸香碱通过 PGK1/KEAP1/NRF2 信号通路激活 Nrf2，减少氧化应激和自由基生成，显著改善 TBI 模型中的认知功能，并增强了抗氧化能力^[11]。CPUY192018 是一种 Nrf2-Keap1 相互作用抑制剂，Abdul-Muneer 等的研究发现，其能够通过阻止 Nrf2 与 Keap1 结合，促进 Nrf2 的核转位，激活下游抗氧化基因的表达，减少 TBI 引发的继发性损伤，显著减少自由基生成并保护脑细胞^[12]。槲皮素通过直接激活 Nrf2 通路，减少氧化应激和神经炎症，保护血脑屏障，并改善脑损伤后的认知功能^[13]。此外，其他植物化学物质也通过激活 Nrf2 通路发挥神经保护作用。Ahmad 等的研究发现，羽扇豆醇通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活，减少 TBI 后的神经炎症和凋亡，减轻氧化应激引发的损伤，改善 TBI 后行为和记忆障碍^[14]。松果菊苷则通过激活 SIRT1 并调控 NOX4-Nrf2 轴，减少脓毒症引发的急性肺损伤中的氧化应激和细胞凋亡，展示了其在创伤后抗氧化治疗中的潜力^[15]。综上，抗氧化系统通过清除自由基来减少氧化损伤，但这仅是细胞应对创伤后环境变化的第一步。HSR 进一步通过稳定蛋白质结构和调节细胞凋亡途径支持细胞生存，并为自噬机制的激活提供条件。

3 热休克反应

3.1 HSP在细胞生存中的作用

HSR 通过复杂的调控机制确保细胞在极端应激条件下的生存能力，其核心在于 HSP 的快速表达和功能调节。HSP 家族成员，尤其是 HSP70 和 HSP90，在应对蛋白质折叠错误及过度积累时充当“分子伴侣”，不仅帮助新合成的多肽链正确折叠，还能够识别和修复被损坏或变性的蛋白质，防止其进一步聚集形成有害的蛋白质簇^[16]。这一机制对于维持细胞内的蛋白质稳态至关重要，防止蛋白质错误折叠引起的细胞毒性，并通过多种细胞路径如自噬和泛素-蛋白酶体途径清除无法修复的蛋白质，确保细胞存活^[17]。在细胞应对严重创伤时，HSP 不仅在蛋白质稳态调

控中起作用,还通过与应激信号通路的交互,调控细胞凋亡和生存路径。HSP70 及 HSP27 通过与线粒体外膜上关键蛋白的相互作用,能够抑制 Caspase 家族蛋白的激活,阻断细胞凋亡信号,维持细胞存活。这种抑制 Caspase 依赖性细胞死亡的功能,尤其是在氧化应激和细胞损伤的情况下,显著延长了受损细胞的寿命,给予其足够的时间进行自我修复^[18]。

3.2 HSP与氧化应激调控

在调控氧化应激方面,HSP70 及 HSP27 通过调动抗氧化蛋白的表达来应对 ROS 的过度生成,减少 ROS 对细胞器特别是线粒体的损伤。这一过程不仅确保了线粒体功能的完整性,防止线粒体诱导的凋亡路径被激活,还能通过直接清除 ROS,减少细胞膜脂质过氧化及 DNA 损伤,防止细胞功能进一步受损^[19]。在压力性损伤模型中,Xu 等的研究发现,在大鼠通过热休克前处理(热水浴)后,皮肤中的 HSP27 表达上升,有效预防了压力性损伤的发展,显著减少了溃疡的发生频率和创面扩展的范围^[20]。这表明 HSP27 能够通过保护组织免于应激性损伤,促进创伤后皮肤的快速愈合。此外,HSP 还通过 HSF1 调节多个应激通路,HSF1 在受到应激信号时会发生三聚化并进入细胞核,激活 HSP 基因的转录。HSP 在细胞应激后的快速生成进一步抑制促凋亡信号通路,如 JNK 和 p38 MAPK 通路。HSF1-HSP 调控轴的激活不仅增强了细胞对蛋白质稳态的维护能力,还帮助应激细胞避开程序性细胞死亡路径,增加细胞的存活机会^[21]。值得注意的是,HSP90 作为一种“分子伴侣”,具有广泛的调控能力,不仅支持蛋白质的折叠,还通过其与多种信号分子的相互作用,调控细胞生长、存活以及应对应激的反应^[22]。HSP90 通过稳定紧密连接蛋白,减少血脑屏障的通透性,防止水肿和炎症因子的渗漏,同时通过抑制氧化应激、降低 ROS 产生来减轻神经元凋亡,从而发挥神经保护作用;研究表明,HSP90 抑制剂 17-DA 能够显著减少脑水肿,保护神经元,并减少紧密连接蛋白的丢失,提供了创伤后神经保护的潜在干预策略^[23]。

4 自噬机制

4.1 自噬过程及其调控机制

自噬机制通过清除受损细胞器和蛋白质来维

持细胞功能,但其作用不仅限于此。自噬过程与 HSR 密切相关,后者在清除无法修复的受损蛋白质和细胞器时,提供了自噬所需的信号。在线粒体自噬中,功能障碍的线粒体通过过量的 ROS 生成或膜电位丧失等信号被识别,触发选择性自噬,从而有效清除损伤部分,防止细胞内毒性积累,维持细胞功能的恢复与平衡^[24]。在这一过程中,PINK1/Parkin 信号通路发挥核心作用。在线粒体膜电位丧失时,PINK1 积累在线粒体外膜招募 Parkin,进行损伤线粒体的泛素化,形成泛素标签。该标签吸引自噬体受体蛋白与自噬体膜结合,标记并包裹损伤线粒体进行降解^[25]。在选择性识别了损伤细胞器后,自噬体开始形成。这一步涉及自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATG)复合物的招募和自噬小泡的生成。ATG(如 ATG5、ATG12 和 LC3)在内质网、线粒体或其他膜结构上组装,形成隔离膜。损伤的细胞器通过自噬受体与 LC3 结合,定位于隔离膜中,并被完全包裹,形成双层膜结构的自噬体^[26]。这个过程确保了细胞能够有效地隔离并最终降解受损的细胞器,同时避免其在胞质中释放出有毒物质。自噬体的形成受雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶等信号通路调控,营养匮乏或应激时,这些通路调节自噬的激活与抑制。自噬体形成后与溶酶体融合,通过多个蛋白复合物协作,实现膜融合并启动内容物降解^[27]。溶酶体中的水解酶降解受损细胞器与蛋白质,生成的产物被细胞回收,支持能量与物质代谢,恢复细胞功能^[28]。

4.2 自噬在创伤与炎症反应中的作用

自噬不仅通过清除损伤的细胞器来维持细胞稳态,还在调控创伤后的炎症反应中起到重要作用。在创伤性脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)中,损伤部位的神经炎症往往会加剧组织损伤,而自噬通过清除受损的线粒体等胞内结构,减少 ROS 的产生,从而抑制炎症信号^[29]。研究表明,自噬功能障碍的小鼠表现出更严重的促炎症反应,伴随神经元损伤加重和运动功能障碍。而药物激活自噬可以降低促炎症因子的表达,并通过减少神经炎症,促进脊髓损伤后的恢复^[30]。Yang 等的研究发现,在 SCI 模型中,雷帕霉素通过抑制 mTOR 通路激活自噬,减少炎症和神经元凋亡,促进神经功能恢复^[31]。此外,Rao 等的研

究发现, β -石杉醇在脑缺血再灌注损伤模型中通过 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬, 减轻神经元凋亡, 显示出良好的神经保护效果^[32]。同时, 白藜芦醇通过调控 lncRNA ZFAS1/miR-150-5p/PINK1 轴增强线粒体自噬, 减轻非小细胞肺癌的药物耐药性, 其机制也可能在创伤和应激损伤中发挥保护作用^[33]。Urolithin A 是一种天然代谢物, 通过 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体自噬, 减少 TBI 中的神经元凋亡, 保护血脑屏障并减轻脑水肿^[34]。Shi 等的研究发现, 颗粒蛋白前体通过增强自噬诱导的抗炎微胶质极化, 减轻急性脊髓损伤中的神经炎症反应, 显著促进了损伤部位的运动功能恢复^[35]。

5 DNA修复机制

DNA 修复在创伤后基因组修复中发挥了重要作用。尤其是在修复由氧化所致的 DNA 双链断裂机制时, 同源重组修复 (homologous recombination repair, HR) 和非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 发挥了关键作用。同时, 自噬机制帮助清除受损的细胞器, 减少 DNA 损伤的持续积累, 从而支持 DNA 修复的高效进行。严重创伤引发的氧化应激和炎症反应可导致 DSBs、SSBs、碱基损伤和核酸的不稳定性。为应对这些损伤, 细胞启动 HR、NHEJ 和碱基切除修复 (base excision repair, BER) 等精确的 DNA 修复机制, 这些机制在维持基因组稳定性、促进细胞存活和防止凋亡中发挥了重要作用。DSBs 是最严重的损伤类型, 能够引发基因组不稳定和细胞死亡, 细胞通过 HR 和 NHEJ 应对这一损伤。HR 在 S 期和 G2 期细胞中通过同源模板进行高保真修复, 而 NHEJ 则在任何细胞周期阶段迅速连接断端, 尽管易引发小规模突变, 但其修复速度更快, 适合应对急性损伤^[36]。NHEJ 是应对急性 DSBs 的关键修复途径, 特别适用于非分裂细胞, 如神经元和肌肉细胞。该途径无需同源模板, 依赖 Ku 蛋白和 DNA-PK 复合物迅速连接 DNA 断端, 尽管修复精度低于 HR, 但其快速反应能力使其在创伤引发的急性 DNA 损伤中具有重要作用^[37]。研究表明, NHEJ 在严重创伤后对维持非分裂细胞的基因组稳定至关重要, 特别是在肌肉纤维和神经系统中^[38]。HR 是高度精确的 DNA 修复机制, 利用同源染色体修

复 DNA 双链断裂, 对造血干细胞尤其重要。它不仅修复损伤, 还抑制基因突变, 维持基因组稳定性。在严重创伤中, 造血干细胞通过 HR 修复 DNA 损伤, 防止突变积累, 确保造血功能的正常运作^[39]。HR 的精确性使其成为细胞应对创伤后复杂 DNA 损伤的重要机制, 在具有高分裂活性的组织中尤为关键。BER 是修复创伤诱发的碱基损伤的重要途径, 尤其在应对氧化应激中发挥关键作用。氧化应激产生的自由基会导致碱基损伤和单链断裂, BER 能够识别并切除受损的碱基, 通过一系列酶促反应修复 DNA 单链上的碱基异常。该机制依赖于 DNA 糖基化酶、APE1 等关键蛋白的作用, 去除损伤的碱基并通过 DNA 聚合酶和连接酶恢复 DNA 链的完整性。BER 在神经元等再生能力有限的细胞中尤为重要, 缺陷的 BER 途径与神经退行性疾病及创伤后脑损伤恶化密切相关, 表明 BER 对神经系统损伤的修复能力至关重要^[40]。

6 小结

在严重创伤后, 细胞内源性保护途径 (如抗氧化反应、HSR、自噬机制和 DNA 修复机制) 发挥着至关重要的作用。抗氧化反应通过调控自由基生成与清除, 增强细胞的应激耐受力, 减少氧化损伤; HSR 通过维持蛋白质稳态并调节细胞凋亡途径, 帮助受损细胞延长存活时间; 自噬机制通过清除受损细胞器和蛋白质, 抑制过度炎症反应, 促进组织修复; DNA 修复机制通过 HR、NHEJ 和 BER 修复创伤引起的 DNA 损伤, 确保基因组的稳定性。这些机制协同作用, 有效增强细胞对创伤的抵抗力, 减少继发性损伤并促进愈合。

在临床应用方面, 基于细胞内源性保护途径的干预策略展现出广阔的前景。增强抗氧化系统和激活 Nrf2 通路的药物已在神经损伤及 TBI 领域取得显著疗效。激活 HSP 可以减少创伤后的细胞凋亡, 促进组织修复; 药物激活自噬过程能够清除损伤细胞器, 恢复细胞功能, 并减轻炎症反应。同时, 激活 DNA 修复机制能够减少基因突变的积累, 提高细胞存活率并防止组织损伤。未来的研究应深入探讨这些途径之间的相互作用, 并根据不同创伤类型的特征制定更精准的治疗策略。随着个性化医学的发

展, 结合细胞内源性保护途径的治疗方案有望大幅提升创伤治疗的效果, 改善患者预后, 并减少并发症的发生。

参考文献

- Cyran AM, Zhitkovich A. HIF1, HSF1, and NRF2: oxidant-responsive trio raising cellular defenses and engaging immune system[J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35(10): 1690–1700. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.2c00131](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00131).
- Suen AO, Chen F, Wang S, et al. Extracellular RNA sensing mediates inflammation and organ injury in a murine model of polytrauma[J]. *J Immunol*, 2023, 210(12): 1990–2000. DOI: [10.4049/jimmunol.2300103](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300103).
- Chen D, Zhang C, Luo J, et al. Activated autophagy of innate immune cells during the early stages of major trauma[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1090358. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1090358](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1090358).
- Wang Y, Su M, Chen Y, et al. Research progress on the role and mechanism of DNA damage repair in germ cell development[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1234280. DOI: [10.3389/fendo.2023.1234280](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1234280).
- Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, et al. Oxidative stress and regeneration[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 154–165. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.004](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.004).
- Lacourt A, Amadéo B, Gramond C, et al. ETIOSARC study: environmental aetiology of sarcomas from a French prospective multicentric population-based case-control study-study protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6): e030013. DOI: [10.1136/bmjopen-2019-030013](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030013).
- Fesharaki-Zadeh A. Oxidative stress in traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13000. DOI: [10.3390/ijms232113000](https://doi.org/10.3390/ijms232113000).
- Ashok A, Andrabi SS, Mansoor S, et al. Antioxidant therapy in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases: role of nanoparticle-based drug delivery systems in clinical translation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 408. DOI: [10.3390/antiox11020408](https://doi.org/10.3390/antiox11020408).
- Wu AG, Yong YY, Pan YR, et al. Targeting Nrf2-mediated oxidative stress response in traumatic brain injury: therapeutic perspectives of phytochemicals[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1015791. DOI: [10.1155/2022/1015791](https://doi.org/10.1155/2022/1015791).
- Liu J, Liao H, Chen Y, et al. Resveratrol inhibits oxidative stress and regulates M1/M2-type polarization of microglia via mediation of the Nrf2/Shh signaling cascade after OGD/R injury in vitro[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(12): 2087. DOI: [10.3390/jpm12122087](https://doi.org/10.3390/jpm12122087).
- Xu M, Li L, Liu H, et al. Rutaecarpine attenuates oxidative stress-induced traumatic brain injury and reduces secondary injury via the PGK1/KEAP1/NRF2 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 807125. DOI: [10.3389/fphar.2022.807125](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.807125).
- Abdul-Muneer PM. Nrf2 as a potential therapeutic target for traumatic brain injury[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(4): 81. DOI: [10.31083/j.jin2204081](https://doi.org/10.31083/j.jin2204081).
- Zamanian MY, Soltani A, Khodarahmi Z, et al. Targeting Nrf2 signaling pathway by quercetin in the prevention and treatment of neurological disorders: an overview and update on new developments[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023, 37(6): 1050–1064. DOI: [10.1111/fcp.12926](https://doi.org/10.1111/fcp.12926).
- Ahmad R, Khan A, Rehman IU, et al. Lupeol treatment attenuates activation of glial cells and oxidative-stress-mediated neuropathology in mouse model of traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6086. DOI: [10.3390/ijms23116086](https://doi.org/10.3390/ijms23116086).
- Xie W, Deng L, Lin M, et al. Sirtuin1 mediates the protective effects of echinacoside against sepsis-induced acute lung injury via regulating the NOX4–Nrf2 axis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11): 1925. DOI: [10.3390/antiox12111925](https://doi.org/10.3390/antiox12111925).
- Rutledge BS, Choy WY, Duennwald ML. Folding or holding?—Hsp70 and Hsp90 chaperoning of misfolded proteins in neurodegenerative disease[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(5): 101905. DOI: [10.1016/j.jbc.2022.101905](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101905).
- Hu C, Yang J, Qi Z, et al. Heat shock proteins: biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities[J]. *MedComm (2020)*, 2022, 3(3): e161. DOI: [10.1002/mco2.161](https://doi.org/10.1002/mco2.161).
- Cyran AM, Zhitkovich A. Heat shock proteins and HSF1 in cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 860320. DOI: [10.3389/fonc.2022.860320](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.860320).
- Hino C, Chan G, Jordaan G, et al. Cellular protection from H₂O₂ toxicity by Fv–Hsp70: protection via catalase and gamma-glutamyl–cysteine synthase[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(4): 429–439. DOI: [10.1007/s12192-023-01349-6](https://doi.org/10.1007/s12192-023-01349-6).
- Xu H, Takashi E, Liang J, et al. Effect of heat shock preconditioning on pressure injury prevention via Hsp27 upregulation in rat models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8955. DOI: [10.3390/ijms23168955](https://doi.org/10.3390/ijms23168955).
- Aolyamat I, Hatmal MM, Olaimat AN. The emerging role of heat shock factor 1 (HSF1) and heat shock proteins (HSPs) in ferroptosis[J]. *Pathophysiology*, 2023, 30(1): 63–82. DOI: [10.3390/pathophysiology30010007](https://doi.org/10.3390/pathophysiology30010007).
- Cabaud–Gibouin V, Durand M, Quéré R, et al. Heat–shock proteins in leukemia and lymphoma: multitargets for innovative therapeutic approaches[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3): 984. DOI: [10.3390/cancers15030984](https://doi.org/10.3390/cancers15030984).
- Zhang JM, Jing Y, Wang K, et al. Inhibition of heat shock protein 90 attenuates the damage of blood–brain barrier integrity in traumatic brain injury mouse model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5585384. DOI: [10.1155/2022/5585384](https://doi.org/10.1155/2022/5585384).
- Garza–Lombó C, Pappa A, Panayiotidis MI, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 105–117. DOI: [10.1016/j.mito.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.01.002).
- Millarte V, Spiess M. RABEP1/Rabaptin5: a link between autophagy and early endosome homeostasis[J]. *Autophagy*, 2022, 18(3): 698–699. DOI: [10.1080/15548627.2021.2021497](https://doi.org/10.1080/15548627.2021.2021497).
- Alcántara C, Patel SR, Carnethon M, et al. Stress and sleep: results from the Hispanic community health study/study of Latinos sociocultural ancillary study[J]. *SSM Popul Health*, 2017, 3: 713–

721. DOI: [10.1016/j.ssmph.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2017.08.004).
- 27 Rabi T, Arandi NZ, Rabi H, et al. Evaluating study approach of dental students in palestine using a study process questionnaire: a cross-sectional study[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2024, 16(Suppl 1): S122-S124. DOI: [10.4103/jpbs.jpbs_412_23](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_412_23).
- 28 Liu C, Liu Y, Chen H, et al. Myocardial injury: where inflammation and autophagy meet[J]. Burns Trauma, 2023, 11: tkac062. DOI: [10.1093/burnst/tkac062](https://doi.org/10.1093/burnst/tkac062).
- 29 Li X, Jiao K, Liu C, et al. Bibliometric analysis of the inflammation expression after spinal cord injury: current research status and emerging frontiers[J]. Spinal Cord, 2024, 62(11): 609-618. DOI: [10.1038/s41393-024-01038-w](https://doi.org/10.1038/s41393-024-01038-w).
- 30 Li Y, Lei Z, Ritzel RM, et al. Impairment of autophagy after spinal cord injury potentiates neuroinflammation and motor function deficit in mice[J]. Theranostics, 2022, 12(12): 5364-5388. DOI: [10.7150/thno.72713](https://doi.org/10.7150/thno.72713).
- 31 Yang B, Yang X. Autophagy exerts a protective role in cervical spinal cord injury by microglia inhibition through the nuclear factor kappa-B pathway[J]. Folia Morphol (Warsz), 2023, 83(1): 113-124. DOI: [10.5603/FM.a2023.0036](https://doi.org/10.5603/FM.a2023.0036).
- 32 Rao J, Wu Y, Fan X, et al. Facilitating mitophagy via Pink1/Parkin2 signaling is essential for the neuroprotective effect of β -caryophyllene against CIR-induced neuronal injury[J]. Brain Sci, 2022, 12(7): 868. DOI: [10.3390/brainsci12070868](https://doi.org/10.3390/brainsci12070868).
- 33 Kong F, Xie C, Zhao X, et al. Resveratrol regulates *PINK1/Parkin*-mediated mitophagy via the lncRNA *ZFAS1-miR-150-5p-PINK1* axis, and enhances the antitumor activity of paclitaxel against non-small cell lung cancer[J]. Toxicol Res (Camb), 2022, 11(6): 962-974. DOI: [10.1093/toxres/tfac072](https://doi.org/10.1093/toxres/tfac072).
- 34 Gong QY, Cai L, Jing Y, et al. Urolithin A alleviates blood-brain barrier disruption and attenuates neuronal apoptosis following traumatic brain injury in mice[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(9): 2007-2013. DOI: [10.4103/1673-5374.335163](https://doi.org/10.4103/1673-5374.335163).
- 35 Shi Q, Wu Y, Zhang B, et al. Progranulin promotes functional recovery in rats with acute spinal cord injury via autophagy-induced anti-inflammatory microglial polarization[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59: 4304-4314. DOI: [10.1007/s12035-022-02836-0](https://doi.org/10.1007/s12035-022-02836-0).
- 36 Bruhn SM, Ingelsrud LH, Bandholm T, et al. Disentangling treatment pathways for knee osteoarthritis: a study protocol for the TREATright study including a prospective cohort study, a qualitative study and a cost-effectiveness study[J]. BMJ Open, 2021, 11(7): e048411. DOI: [10.1136/bmjopen-2020-048411](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048411).
- 37 Hepprich M, Zillig D, Florian-Reynoso MA, et al. Switch-to-semaglutinestudy (STS-Study): a retrospective cohort study[J]. Diabetes Ther, 2021, 12: 943-954. DOI: [10.1007/s13300-021-01016-y](https://doi.org/10.1007/s13300-021-01016-y).
- 38 Sutcu HH, Rassinoux P, Donnio LM, et al. Decline of DNA damage response along with myogenic differentiation[J]. Life Sci Alliance, 2023, 7(2): e202302279. DOI: [10.26508/lsa.202302279](https://doi.org/10.26508/lsa.202302279).
- 39 Li N, Chen H, Wang J. DNA damage and repair in the hematopoietic system[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(6): 847-857. DOI: [10.3724/abbs.2022053](https://doi.org/10.3724/abbs.2022053).
- 40 Zhang H, Chen Y, Jiang Y, et al. DNA double-strand break repair and nucleic acid-related immunity[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(6): 828-835. DOI: [10.3724/abbs.2022061](https://doi.org/10.3724/abbs.2022061).

收稿日期: 2024 年 11 月 16 日 修回日期: 2025 年 01 月 15 日

本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 秦启顺, 王兴盛, 秦启发, 等. 严重创伤后细胞内源性保护途径的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(1): 67-73. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202411085](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202411085).

Qin QS, Wang XS, Qin QF, et al. Research progress of endogenous cellular protection pathway after severe trauma[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(1): 67-73. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202411085](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202411085).