

GSK-3 β 在泌尿系结石形成机制中的作用研究进展*陈策¹ 木拉提·马合木提¹

[摘要] 糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)是一种在睾丸、胸腺、卵巢、肺、脑以及肾脏等组织广泛表达的活性丝氨酸/苏氨酸激酶,通过多种信号途径使细胞底物磷酸化,从而调节多种细胞功能,包括发育、代谢、基因转录、蛋白翻译、细胞骨架组织、细胞周期调控和凋亡等。大量研究发现,GSK-3 β 在氧化应激中发挥着重要的调控作用,而氧化应激是泌尿系结石的发展中起关键作用之一。本文就 GSK-3 β 在泌尿系结石形成机制中的研究进展作一综述。

[关键词] GSK-3 β ;泌尿系结石;氧化应激;Nrf2 信号通路

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.11.017

[中图分类号] R691.4 **[文献标志码]** A

Role of GSK-3 β in the formation mechanism of urinary stones

CHEN Ce Mulati · Mahemuti

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830036, China)

Corresponding author: Mulati · Mahemuti, E-mail: mekit@126.com

Summary Glycogen synthase kinase-3 beta(GSK-3 β) is an active serine/threonine kinase widely expressed in the testicles, thymus, ovaries, lungs, brain, and kidneys, which phosphorylates the cell substrate through a variety of signaling pathways, thereby regulating a variety of cellular functions, including development, metabolism, gene transcription, protein translation, cytoskeletal tissue, cell cycle regulation and apoptosis. A large number of studies have found that GSK-3 beta plays an important regulatory role in oxidative stress, which plays a key role in the development of urinary stones. Therefore, this paper summarizes the research progress of GSK-3 β in the formation mechanism of urinary stones.

Key words GSK-3 β ; urinary stones; oxidative stress; Nrf2 signaling pathway

泌尿系结石是仅次于尿路感染和前列腺疾病的第 3 大泌尿系统疾病。据国内权威研究,中国泌尿系结石患病率为 6.4%,严重地威胁着人类健康^[1]。研究表明,泌尿系结石的形成与全身性疾病有关,包括糖尿病、肥胖症、心血管疾病、高血压和代谢综合征等^[2]。尽管对泌尿系结石的发病机制进行了广泛而深入的研究,但其机制仍不明确。另一方面,越来越多的证据表明氧化-抗氧化失衡在泌尿系结石形成中起重要作用^[3]。

1 糖原合酶激酶-3 与调节核因子 NF-E2 相关因子

糖原合酶激酶-3(GSK-3)是一种含有苏氨酸或丝氨酸氨基酸残基的蛋白激酶,于 1980 年首次被发现是一种调节蛋白激酶,即糖原合成酶(GS),负责在尿苷二磷酸葡萄糖(UDP-Glu)残基的帮助下将糖原转化为葡萄糖^[3]。已经确定的 GSK-3 底物有 40 多种,还有 500 多种其他潜在候选物仍有待验证^[4]。GSK-3 对转录调控、选择性剪接和

mRNA 稳定性有影响。在蛋白质水平上,GSK-3 影响翻译和蛋白质合成、蛋白质活性、定位和降解(包括参与 β -catenin 破坏复合物)^[5]。GSK-3 会影响代谢过程,例如葡萄糖代谢、脂质沉积和积累以及与线粒体生物发生相关^[6]。GSK-3 由两个高度相似的旁系同源物 GSK-3 α 和 β 组成,其中 GSK-3 β 的晶体结构显示了两个结构域激酶折叠:在 N 末端的残基 25~138 构成的 β 链结构域和由残基 139~343 在 C 末端形成的 α 螺旋结构域^[7]。大量研究证实,GSK-3 β 参与调节核因子 NF-E2 相关因子(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)向细胞核易位^[8]。而 Nrf2 是内源性抗氧化系统的重要成员,是氧化应激反应的关键因素,通过与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)相互作用来调控下游抗氧化酶系和 II 相解毒酶。

*基金项目:国家自然科学基金(No:81760128)

¹新疆医科大学第二附属医院泌尿外科(乌鲁木齐,830036)

通信作者:木拉提·马合木提,E-mail: mekit@126.com

2 泌尿系结石与氧化应激

2.1 钙超载

肾小管上皮细胞晶体聚集和黏附是肾结石形成的关键,与体内自由基活动密切相关。钙是最常见的阳离子,以结晶形式与其他阴离子,尤其是草酸盐和磷酸盐一起沉淀在尿液中,这种含钙晶体常见于肾结石患者的尿液中^[9]。草酸盐或磷酸盐晶体形成后可以黏附在损伤的肾小管上皮细胞表面,然后通过巨胞饮作用内化到细胞中,随后通过降解和或溶解消除,这种消除过程的最终产物是游离钙和草酸根离子。如此可导致细胞内钙水平发生变化,发生钙超载,从而对调节细胞内钙稳态的线粒体产生影响^[10]。过量的钙离子会干扰氧化磷酸化(OXPHOS),从而增加活性氧(ROS)的产生。

2.2 肾小管上皮细胞损伤

ROS是由机体在遭受各种有害刺激时,发生氧化应激产生的高活性分子。ROS产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤^[11]。在氧化应激时,细胞内ROS产生超过线粒体清除能力时,即所谓的ROS诱导的ROS释放,会产生过量的ROS,结果使线粒体功能发生改变,导致线粒体蛋白质和酶在三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)和电子传递链(electron transport chain, ETC)中发生mtDNA损伤和氧化修饰^[12]。当机体内氧化与抗氧化作用失衡时, Nrf2可以调控下游一系列的抗氧化蛋白表达,以应对ROS过量产生。这体现了线粒体抗氧化系统在维持所有细胞内ATP的产生和保护线粒体功能方面的重要调节作用。

过量ROS会导致肾小管上皮细胞内线粒体DNA(mtDNA)损伤,随后线粒体裂变和(或)融合过程发生改变,导致上皮细胞损伤、细胞凋亡、炎症反应,易使晶体黏附于上皮细胞,进一步促进泌尿系结石形成^[13]。故认为肾小管上皮细胞损伤以及线粒体释放的ROS被认为是肾结石发展的重要步骤之一。

Liu等^[14]研究发现,用锂处理或GSK-3 β RNA干扰对GSK-3 β 的抑制诱导了 β -连环蛋白(β -catenin)和CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)的mRNA表达,从而使过氧化氢(H₂O₂)、超氧阴离子(O²⁻)和羟基自由基(-OH)含量下降,而超氧化物歧化酶(SOD)活性、过氧化氢酶(CAT)活性升高。因此GSK-3 β 失活导致线粒体生物发生,提高线粒体功能,减弱线粒体通透性,并改善线粒体凋亡,抑制了氧化应激反应,进而抑制肾小管上皮细胞晶体的形成。

3 GSK-3 β 与氧化应激

大量研究表明,肾小管上皮细胞中ROS过量产生引起细胞脂质过氧化,但抗氧化化合物可以应

对这种氧化,并减少细胞和组织损伤,并抑制肾结石的形成^[15]。GSK-3 β 的Ser9残基磷酸化可以抑制ROS的过度产生和释放,从而减少细胞凋亡^[16]。其主要机制主要有GSK-3 β 调节PGC-1 α 降解、GSK-3 β 调节线粒体动态蛋白表达、GSK-3 β 调节氧化呼吸链的活动以及影响细胞周期等。

3.1 GSK-3 β 调节PGC-1 α 降解

GSK-3 β 与其他激酶不同点在于其氨基酸序列上主要有两个不同的磷酸化位点,当N末端的第9位丝氨酸残基(Ser9)发生磷酸化时,GSK-3 β 的活性被抑制;当第216位的酪氨酸残基(Tyr216)发生磷酸化时,GSK-3 β 的活性被激活。GSK-3 β 涉及胚胎发育、细胞分化、凋亡、转录和翻译,维持细胞结构不可或缺^[17]。在肾脏中,GSK-3 β 主要在肾小球和近端肾小管中表达^[18]。GSK-3 β 信号传导在介导线粒体功能中起关键作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1 α (PGC-1 α)是线粒体生物发生和功能的中央调节剂,GSK-3 β 已被证实是调节其降解的重要激酶^[19]。PGC-1 α 和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, mt-TFA)通常被用作评估线粒体生物发生的标志物。氯化锂(Lithium chloride, LiCl)是一种GSK-3 β 抑制剂,研究发现LiCl明显上调PGC-1 α 和mtTFA的表达,导致巨核细胞成熟^[20]。

3.2 GSK-3 β 调节线粒体动态蛋白表达

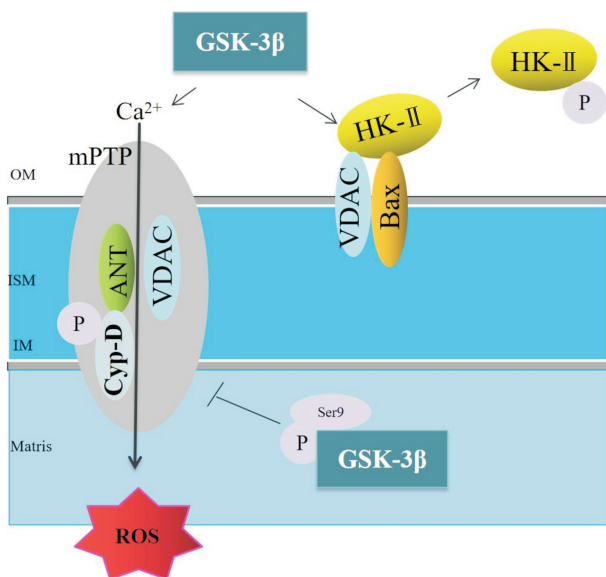
线粒体生物发生的产生通常与裂变和融合过程有关,从而保持细胞最佳功能。线粒体动态蛋白,包括线粒体动力相关蛋白(dynammin-related protein 1, DLP1)、线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)、线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)、MFF线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, MFF)、Fis1线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, FIS1)和OPA1线粒体蛋白酶(OMA1),调节线粒体裂变和融合。而防止线粒体过度裂变、促进线粒体融合往往有助于线粒体功能维持。线粒体融合和裂变之间的动态过程会产生各种副产物,其中大部分是线粒体片段和ROS^[21]。GSK-3 β 失活会下调DLP1和MFF的表达,并减少组织损伤中的线粒体片段^[22]。

GSK-3 β 也参与调节氧化呼吸链的活动,GSK-3 β 高表达诱导较高水平的ROS,并观察到线粒体呼吸链复合体I/III功能异常引起电子转运链功能障碍,影响ROS水平^[23]。GSK-3 β 诱导的复合物I功能障碍促进了ROS的产生,这可以被GSK-3 β 抑制剂LiCl完全消除,GSK-3 β 显著抑制呼吸链中复合物I、II、III和IV的活性,导致ATP产生减弱并产生更多ROS^[6]。

最近研究发现,GSK-3 β 与调节线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放有关^[24]。mPTP位于线粒

体内膜中,在细胞死亡中起关键作用。在正常细胞中,mPTP 是封闭的,mPTP 在氧化应激、钙离子过载、磷酸盐浓度增加和腺嘌呤核苷酸缺乏时被触发和打开。其中 3 个关键成分,包括腺苷酸转运蛋白(ANT)、亲环蛋白 D(CyP-D)和电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channels,VDAC)形成 mPTP,通过 CyP-D 与 ANT 的结合而打开。一旦打开,任何<1500 Da 的分子都可以通过 mPTP 进入线粒体,导致基质膨胀、线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)破坏和 ATP 耗尽。

GSK-3 β 抑制降低了 CyP-D 与 ANT 的结合,这种相互作用可以显著降低 mPTP 的开放阈值。GSK-3 β 对 mPTP 开放和呼吸链的影响中,VDAC 通过与 Bax 和己糖激酶 2(hexokinase 2, HK-II)结合而具有抗凋亡活性。HK-II 磷酸化的释放通过 GSK-3 β 启动了 mPTP 的打开和 Bax 聚集的激活。详见图 1。



注:GSK-3 β 促进 CyP-D 的磷酸化,导致 ANT-CyP-D-VDAC 的形成和 mPTP 开放。GSK-3 β -Ser9 磷酸化与 CyP-D 磷酸化发生物理相互作用,抑制 mPTP 的开放。线粒体中的钙超载通过打开的 mPTP 触发。GSK-3 β 促进 HK-II 磷酸化和 Bax 的聚集^[6]。

图 1 GSK-3 β 调节 mPTP 开放的机制

3.3 调节 GSK-3 β 的信号通路

GSK-3 β 受许多信号通路调控,包括 PI3K-Akt、PKC、Nrf2、 β -catenin、ERK,这些通路参与线粒体活性的调节^[22,25-26]。GSK-3 β 也与 caspase-2 和 caspase-8 的激活相关,可诱导细胞色素 C 的释放,导致线粒体功能障碍和细胞凋亡。

4 GSK-3 β 调节 Nrf2 抗氧化反应

GSK-3 β 的 Ser9 残基磷酸化被发现是通过调节 Nrf2 来削弱抗氧化细胞防御的基本因素^[27],激

活一系列抗氧化蛋白的表达,从而调节抗氧化应激,进而抑制肾小管上皮细胞中的氧化应激损伤。

4.1 Nrf2 调控内源性抗氧化反应

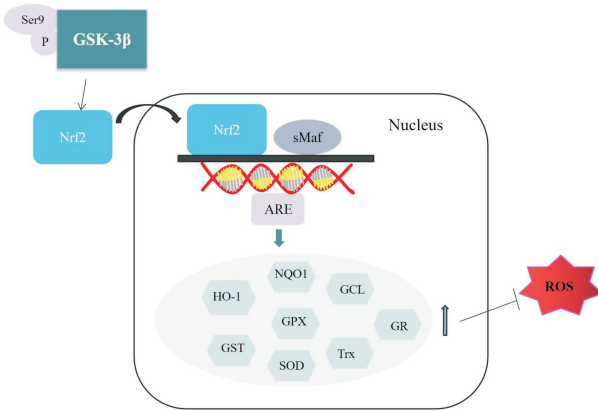
内源性抗氧化反应由 Nrf2 控制,其与靶基因启动子区的抗氧化反应元件(ARE)结合,随后激活编码 II 期解毒酶基因和下游抗氧化酶系的转录,并对氧化应激进行细胞保护防御,这些基因包括血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H 脱氢酶、醌 1(quinone oxidoreductase, NQO1)、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(glutamate cysteine ligase, GCL)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, GST)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)和 SOD^[28]。

4.2 Nrf2 的核易位

在基础条件下,Nrf2 与 Keap1 和泛素连接酶 Cullin 3(Cul3)在细胞质中偶联,Nrf2 通过 Cul3 进行多泛素化,随后导致蛋白酶体降解。在 ROS 的情况下,Nrf2 与 Keap1 解偶联,活化的 Nrf2 转运进入细胞核,与 ARE 的 DNA 序列结合,从而促进抗氧化剂和细胞保护性基因的转录^[29]。已经证明,Akt-GSK-3 β 信号通路参与 Nrf2 的核易位,Nrf2 核易位增多由 GSK-3 β 的 Ser9 残基磷酸化引起,从而改善氧化应激^[30]。而 GSK-3 β 高表达减少 Nrf2 核水平,导致氧化应激^[31]。GSK-3 β 的 Ser9 残基磷酸化抑制 Fyn 核积聚,Nrf2 向细胞核内转运,激活其下游基因 HO-1 和 NQO1 的转录,有助于抗氧化反应^[32]。反之,GSK-3 β 过表达会减弱 Nrf2 入核并加剧细胞损伤,这可以通过 GSK-3 β 抑制剂治疗消除^[33]。另一方面研究认为,Nrf2 信号的这种细胞保护潜力是由成纤维细胞生长因子 19(FGF19)的过度表达介导的,而 FGF19 受 GSK-3 β 的 Ser9 残基磷酸化的影响^[34]。详见图 2。

Shen 等^[35]在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中研究 GSK-3 β 抑制通过 Nrf2/HO-1 通路对肾缺血再灌注诱导的肾损伤的保护作用,用 GSK-3 β 抑制和锌原卟啉(ZnPP)预处理链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肾缺血再灌注损伤,并检测丙二醛(MDA)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、SOD、GSH 的活性,检测肾组织中 Nrf2、HO-1、Bcl-2 和 NF- κ B 的表达。其中 ZnPP 可以拮抗 GSK-3 β 抑制,结果表明 GSK-3 β 抑制可以提高 SOD、GSH 和 IL-10 的水平,降低 MDA、TNF- α 和 NF- κ B 水平,从而减轻肾氧化损伤。先前的研究表明,增强 Nrf2/HO-1 通路起到抗凋亡作用,而 Nrf2 的激活可以诱导 HO-1 的表达,从而增强 Bcl-2 的表达。该研究结果显示,GSK-3 β 抑制预处理增强了 Nrf2、HO-1 和 Bcl-2 的表达,抑制了 NF- κ B 的表达,提示 GSK-3 β 抑制的保护机制在于其通过

抑制促细胞释放的抗炎活性。最重要的是,该研究表明 GSK-3 β 抑制增强了糖尿病缺血再灌注大鼠肾组织中 Nrf2/HO-1 通路的激活。



注:GSK-3 β -Ser9 磷酸化促进 Nrf2 入核,并激活下游靶蛋白 HO-1、NAD(P)H 脱氢酶、NQO1、Trx、GCL、GPX、GST、GR 和 SOD 等发挥抗氧化作用,从而抑制肾小管上皮细胞氧化应激。

图 2 GSK-3 β 调节 Nrf2 信号通路的机制

Lu 等^[36] 研究发现,GSK3 β 是独立于 Keap1 的 Nrf2 关键调节剂,在受损的肾小管上皮细胞中持续过度表达和过度活跃,在引起急性肾损伤(AKI)病因(如容量不足和暴露于放射造影剂或马兜铃酸)而发展为慢性肾脏病(CKD)的患者中,肾小管上皮细胞中持续的 GSK-3 β 过度表达是明显的,同时伴随着氧化损伤、Nrf2 核积累受损和抗氧化基因的诱导减弱表达。进一步发现,在肾小管上皮细胞的过表达 GSK-3 β 组中,Nrf2 抗氧化损伤的能力受到破坏,通过针对性敲除或每周微剂量锂靶向抑制肾小管上皮细胞中的 GSK-3 β ,可恢复肾脏中的 Nrf2 抗氧化反应,并阻碍 AKI 向 CKD 的转变。

总的来说,现有文献表明,抑制 GSK-3 β 可以激活肾小管上皮细胞 Nrf2 入核与 ARE 相互作用来调控下游抗氧化酶系和 II 相解毒酶来发挥抗氧化作用,进而抑制肾小管上皮细胞中的氧化应激,从而减少晶体对肾小管上皮细胞的损伤,减少肾脏内晶体沉积。

5 展望

综上所述,氧化应激在泌尿系结石的发病机制中起着至关重要的作用^[37]。当 ROS 过度产生继而出现细胞损伤,引入许多抗氧化剂化合物来应对此类氧化应激,减少细胞和组织损伤并抑制泌尿系结石形成,抑制氧化损伤可有效抑制泌尿系结石形成^[38-39]。GSK-3 β 下游效应器 Nrf2,即 GSK-3 β 的 Ser9 残基磷酸化可以提高细胞核中的 Nrf2 水平,而 Nrf2 信号通路是细胞抗氧化应激中的经典关键通路,可调控下游靶蛋白来发挥抗氧化作用,其中

下游靶蛋白包括 HO-1、NAD(P)H 脱氢酶、NQO1、Trx、GCL、GPX、GST、GR 和 SOD 等。这些抗氧化酶系可维持细胞体内氧化平衡。肾小管上皮细胞损伤、CaOx 晶体沉积和 ROS 过量产生相互作用促使泌尿系结石形成,这可以通过抗氧化剂和自由基清除剂来改善。肾小球和近端肾小管中表达的 GSK-3 β 通过 Ser9 残基磷酸化增强 Nrf2 抗氧化信号通路,激活一系列抗氧化蛋白的表达,从而调节抗氧化应激,进而抑制肾小管上皮细胞中的氧化应激损伤,减少肾脏内结石的形成,从根本上预防与治疗泌尿系结石。

参考文献

- [1] Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study[J]. BJU Int, 2017, 120(1): 109-116.
- [2] Wang Z, Zhang Y, Zhang J, et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review) [J]. Int J Mol Med, 2021, 48(2): 149.
- [3] Kandar CC, Sen D, Maity A. Anti-inflammatory potential of GSK-3 inhibitors[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(13): 1464-1476.
- [4] Cormier KW, Woodgett JR. Recent advances in understanding the cellular roles of GSK-3 [J]. F1000Res, 2017, 6: F1000 Faculty Rev-167.
- [5] Robertson H, Hayes JD, Sutherland C. A partnership with the proteasome; the destructive nature of GSK3 [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 147: 77-92.
- [6] Yang K, Chen Z, Gao J, et al. The key roles of GSK-3 β in regulating mitochondrial activity [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(4): 1445-1459.
- [7] 董新岩,任珺,盛建中. GSK-3 β 在相关疾病中的作用及致病机制的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2018, 49(2): 5.
- [8] Chethan S, Shanthi S, Freeman ML, et al. Inhibition of GSK-3 β restores delayed gastric emptying in obesity-induced diabetic female mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 319: G481-G493.
- [9] Yasui T, Okada A, Hamamoto S, et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis [J]. Int J Urol, 2017, 24(1): 32-38.
- [10] 崔建伟,白云金,尹山,等. 含钙尿路结石病单核苷酸多态性研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(8): 657-662, 667.
- [11] 江绍钦,李梦强,陈珍霖,等. 氯喹抑制高糖环境下前列腺癌 PC3 细胞增殖机制研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(1): 46-50.
- [12] Millare B, ORourke B, Trayanova N. Hydrogen peroxide diffusion and scavenging shapes mitochondrial network instability and failure by sensitizing ROS-induced ROS release [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15758.
- [13] Müller M, Ahumada-Castro U, Sanhueza M, et al. Mitochondria and calcium regulation as basis of neurodegeneration associated with aging [J]. Front Neurosci,

- 2018,12:470.
- [14] Liu D, Yu H, Gao L, et al. The inhibition of GSK-3 β promotes the production of reactive oxygen species via β -catenin/C/EBP α signaling in the spleen of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 76: 110-120.
- [15] Zeng X, Xi Y, Jiang W. Protective roles of flavonoids and flavonoid-rich plant extracts against urolithiasis: A review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(13): 2125-2135.
- [16] Wang M, Liu Y, Pan RL, et al. Protective effects of Myricarubra flavonoids against hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury via the regulation of the PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5): 2133-2143.
- [17] Shin JH, Kim KM, Jeong JU, et al. Nrf2-heme oxygenase-1 attenuates high-glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition of renal tubule cells by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/GSK-3 β signaling [J]. *J Diabetes Res*, 2019: 2510105.
- [18] Li C, Ge Y, Dworkin L, et al. The β isoform of GSK3 mediates podocyte autonomous injury in proteinuric glomerulopathy [J]. *J Pathol*, 2016, 239(1): 23-35.
- [19] Theeuwes WF, Gosker HR, Schols AMWJ, et al. Regulation of PGC-1 α expression by a GSK-3 β -TFEB signaling axis in skeletal muscle [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(2): 118610.
- [20] Undi RB, Gutti U, Gutti RK. LiCl regulates mitochondrial biogenesis during megakaryocyte development [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2017, 39: 193-201.
- [21] Geto Z, Molla MD, Challa F, et al. Mitochondrial dynamic dysfunction as a main triggering factor for inflammation associated chronic non-communicable diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 97-107.
- [22] 周丽洁. 猴头菌素通过抑制人肝细胞癌 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路诱导线粒体膜通透性转移孔开放 [D]. 华北理工大学, 2020.
- [23] Jin FJ, Wu ZZ, Hu X, et al. The PI3K/Akt/GSK-3 β /ROS/eIF2B pathway promotes breast cancer growth and metastasis via suppression of NK cell cytotoxicity and tumor cell susceptibility [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 38-54.
- [24] Vélez DE, Mestre-Cordero VE, Hermann R, et al. Rosuvastatin protects isolated hearts against ischemia-reperfusion injury: role of Akt-GSK-3 β , metabolic environment, and mitochondrial permeability transition pore [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(1): 85-98.
- [25] Wang C, Cai ZX, Wang W, et al. Piperine regulates glycogen synthase kinase-3 β -related signaling and attenuates cognitive decline in D-galactose-induced aging mouse model [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 75: 108261.
- [26] Li ZG, Zhu HF, Liu C, et al. GSK-3 β inhibition protects the rat heart from the lipopolysaccharide-induced inflammation injury via suppressing FOXO3A activity [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7796-7809.
- [27] Ranea-Robles P, Launay N, Ruiz M, et al. Aberrant regulation of the GSK-3 β /NRF2 axis unveils a novel therapy for adrenoleukodystrophy [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(8): e8604.
- [28] Tu W, Wang H, Li S, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 637-651.
- [29] Renaud CO, Ziros PG, Chartoumpakis DV, et al. Keap1/Nrf2 signaling: a new player in thyroid pathophysiology and thyroid cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 510.
- [30] Ren ZL, Zhong H, Song CC, et al. Insulin promotes mitochondrial respiration and survival through PI3K/AKT/GSK3 pathway in human embryonic stem cells [J]. *Stem Cell Reports*, 2020, 15(6): 1362-1376.
- [31] Li Y, Chu L, Liu CF, et al. Protective effect of GSK-3 β /Nrf2 mediated by dimethyl fumarate in middle cerebral artery embolization reperfusion rat model [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2021, 18(4): 456-464.
- [32] Silva-Palacios A, Ostolga-Chavarría M, Zazueta C, et al. Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 31-40.
- [33] Zhang J, Lai ZP, Chen P, et al. Glycogen synthase kinase-3 β inhibitor SB216763 promotes DNA repair in ischemic retinal neurons [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(2): 394-400.
- [34] Fang Y, Zhao Y, He S, et al. Overexpression of FGF19 alleviates hypoxia/reoxygenation-induced injury of cardiomyocytes by regulating GSK-3 β /Nrf2/ARE signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2355-2362.
- [35] Shen XH, Hu B, Xu GT, et al. Activation of Nrf2/HO-1 pathway by glycogen synthase kinase-3 β inhibition attenuates renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(2): 369-378.
- [36] Lu M, Wang P, Qiao Y, et al. GSK3 β -mediated Keap1-independent regulation of Nrf2 antioxidant response: A molecular rheostat of acute kidney injury to chronic kidney disease transition [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101275.
- [37] 陈攀, 刘冬冬, 李哲铭, 等. 草酸钙结石与氧化应激相关性的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2021, 47(1): 5.
- [38] Zeng X, Xi Y, Jiang W. Protective roles of flavonoids and flavonoid-rich plant extracts against urolithiasis: A review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(13): 2125-2135.
- [39] Ergul AB, Kara M, Karakukcu C, et al. High doses of boron have no protective effect against nephrolithiasis or oxidative stress in a rat model [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 186(1): 218-225.