

Advances in Research on the Regulatory Effect of SFN on Cognitive Dysfunction in Type 2 Diabetes

Qiang Liu¹ Hui Fang^{2*} Xiaoxiao Wang³ Ying Yang³ Jiaqi Liu¹ Xiangyu Xue¹

1. Department of Endocrinology, Tangshan Workers Hospital, North China University of Technology, Tangshan, Hebei, 063000, China

2. Tangshan Workers Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China

3. Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China

Abstract

The paper discusses the latest evidence about the beneficial effects of sulforaphane (SFN) on in vivo and in vitro models of different diseases and discusses the strong biological activity of SFN in oxidative stress, inflammation and metabolism. After discussion, we find that SFN is an important antioxidant. A large number of experimental studies have shown that SFN, as an inducer of Nrf2 pathway, can play an antioxidant role by up regulating the expression of Nrf2 and its downstream genes. The SFN has great medicinal value for the treatment of diabetes cognitive function, which provides a new idea for the future clinical treatment.

Keywords

SFN; diabetic cognitive dysfunction; Nrf2

莱菔硫烷对2型糖尿病认知功能障碍的调控作用研究进展

刘强¹ 房辉^{2*} 王啸啸³ 杨莹³ 刘嘉琦¹ 薛翔宇¹

1. 华北理工大学附属唐山市工人医院内分泌二科, 中国·河北唐山 063000

2. 唐山市工人医院, 中国·河北唐山 063000

3. 河北医科大学, 中国·河北石家庄 050000

摘要

论文通过再述有关莱菔硫烷(SFN)对不同疾病的体内和体外模型的有益作用的最新证据,讨论了SFN在氧化应激、炎症和代谢中具有很强的生物活性,经过论文讨论发现莱菔硫烷是一种重要的抗氧化物质。大量实验研究表明SFN作为Nrf2通路的诱导剂,可以通过上调Nrf2及其下游基因的表达来发挥抗氧化作用。莱菔硫烷对于糖尿病认知功能的治疗具有很大的药用价值,为以后的临床治疗提供了一种新思路。

关键词

莱菔硫烷; 糖尿认知功能障碍; Nrf2

1 引言

随着城市化进程的加快,人们的生活水平得到了极大的提高,这些都影响着人们的生活,物质文化也得到了极大的丰富,同时人们的健康也出现很多问题。比如糖尿病,糖尿病病人会出现吃得多、喝得多、尿的多和体重减轻的症状,同时相应的随着糖尿病的病情进展,自身也会出现许多糖尿病并发症,糖尿病并发症也糖尿病本身一样,严重影响着人们的身体健康,这导致出现了人们不论是工作还是生活质量都会出现下降的情况。糖尿病并发症很多,其中一个就是中枢神经系统病变。糖尿病认知功能障碍主要体现在学习和记忆能力的减退,执行功能减退,反应涣散复杂精细运动减低

和语言障碍。糖尿病病人会出现氧化应激,是目前发现的最为重要的抗氧化应激通路^[1-3]。体内的氧化应激影响着很多系统,比如:氧化应激伤害机体的内皮细胞,内皮细胞损害后,导致炎性细胞浸润,大量的炎性细胞,使机体进一步的损害,成为一个恶性循环。当人体的内部代谢系统出现问题或人体遇到外部环境中的毒性物质以及一些反应性氧化剂,活性氧物质会引起机体出现氧化应激反应。当机体的正常细胞中氧化物质较多时,就会出现其他的症状,机体会通过自己一些列的调剂对活性氧化剂进行抗氧化防御系统进行抵消,以保证人体自身所需要的氧化物质。

如果体内的活性氧化物质过多,就会对身体产生很大的

危害,产生氧化应激,进而损害正常细胞功能的进行,正常的细胞功能得到破坏会促进机体出现一些慢性疾病和癌症的发生^[4-6]。活性氧化剂不光是在单核生物中存在,在复杂的人体中同样存在,是一个不可或缺的调节剂,但是这样调节剂是适度的,一旦超过机体所承受的范围,就会出现各种问题。氧化信号和抗氧化防御中常见的主题是反应性半胱氨酸硫醇基氧化还原信号。Nrf2是细胞对氧化剂抗性的新兴调节剂。Nrf2控制一系列抗氧化剂反应元件依赖性基因的基础和诱导表达,以调节氧化剂暴露的生理和病理生理结果,同时Nrf2具有抗氧化作用。

莱菔硫烷是一种重要的抗氧化物质。大量实验研究表明SFN作为Nrf2通路的诱导剂,可以通过上调Nrf2及其下游基因的表达来发挥抗氧化作用^[7]。论文旨在探讨Nrf2对2型糖尿病小鼠认知功能障碍的保护作用和莱菔硫烷对2型糖尿病小鼠代谢影响和认知功能障碍的保护作用,为今后糖尿病的治疗方面提供新的想法。

1 氧化应激在2型糖尿病及并发症在发病过程中的重要作用

氧化应激是机体在促氧化物的产生和清除之间的一种失衡的状态。氧化应激是扮演着一个重要的角色在许多疾病的发病机制。特别是它与阿尔茨海默病(AD)的病因,与年龄相关的神经退行性疾病和老年痴呆的最常见原因^[8]。大量过剩的供能物质需要被消耗,体内的氧化活性物质增多。大量临床数据表明糖尿病并发症与持续的高血糖水平具有密切的关系^[9]。2型糖尿病是一种体内多器官协同出现问题造成的一种疾病。氧化应激在2型糖尿病及并发症起着重要的作用。

2.1 氧化应激与胰岛β细胞损伤

研究发现持续慢性高血糖的发生与胰岛β细胞的功能全部或者部分丧失功能有关,其中一个因素是昼夜中断,倒班、时差综合症、屏幕时间增加都会作为潜在因素^[10]。最近也有大量的研究指出,在肥胖合并2型糖尿病的患者体内进行检测,会发现其体内游离脂肪酸(FFA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平较高。游离脂肪酸、同型半胱氨酸与胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能密切相关^[11]。

2.2 氧化应激与肝脏的胰岛素抵抗的关系

肝脏是体内重要的代谢器官,在体内正常的生理状态下,

脂肪在肝脏中合成,同时抑制肝脏糖异生其他物质产生葡萄糖的产生;在胰岛素抵抗的状态下,糖异生途径出现问题,会导致对胰岛素的作用下降,胰岛素水平得不到控制,从而导致肝脏产生葡萄糖的量增多,与此同时肝脏的脂肪合成仍保持较高水平,表现在肝脏的血浆脂肪酸(FA)和甘油三酯(TAG)水平异常增高。在胰岛素抵抗时会抑制肝脏葡萄糖的产生同时肝脏的脂肪合成仍高是最近人们关注的热点^[12-13]。所以在胰岛素抵抗时,该信号通路的一些关键因子的磷酸化反应的水平会出现明显降低,但肝脏脂质合成会依然增加。大量的脂肪堆积会造成体内炎性细胞浸润,同时会使体内继续出现胰岛素抵抗,造成一个恶性循环,所以氧化应激是一个连连相扣的环节。

2.3 氧化应激与脂肪组织的胰岛素抵抗

研究发现胰岛素抵抗会引起促炎性巨噬细胞的局部积累。从机理上讲,脂肪细胞中的胰岛素抗性导致趋化因子单核细胞趋化蛋白1(MCP1)的产生,该蛋白可募集单核细胞并激活促炎性巨噬细胞^[14]。提示氧化应激和胰岛素抵抗之间存在着必然的联系。目前实验研究表明胰岛素抵抗与减少胰岛素/mTORC2信号和高架MCP1生产从肥胖人体内脏脂肪组织。饮食导致肝脂质蓄积和葡萄糖不耐症,仅伴有中度炎症和氧化应激。这意味着氧化应激可能是这些代谢改变的结果,而不是原因,并且表明明显的肝氧化应激可能应该在脂肪变性阶段的末尾发生,从而导致胰岛素抵抗和脂肪性肝炎^[15]。长期使用高脂饲料喂饲动物可致动物糖耐量及胰岛素耐量下降,使肝组织内脂质累积水平和活性氧水平显著增加,丙二醛含量增加约30%,胰岛素信号分子P-Akt蛋白表达下降约45%,Nrf2、NRF-1和mtTFA蛋白表达下降20%~30%^[16]。

2.4 氧化应激与肌肉组织的胰岛素抵抗

氧化应激(OS)负面影响骨骼肌衰老的实验模型的动态平衡。然而,对循环系统之间的关联标记和肌肉质量的参数和功能,及其对运动训练的反应^[17]。在衰老的实验模型中,氧化应激(OS)对骨骼肌稳态产生负面影响。然而,人们对人体中循环OS标记物与肌肉质量和功能参数之间的关联以及它们对运动训练的反应知之甚少^[18]。尤其是在亚洲人群中,采用双能X射线吸收法(DEXA)数据调查了肌肉质量和甘油三酯质量是否与胰岛素抵抗和代谢综合征存在的一定的关系。使用DEXA记录将参与者分为四类(低肌肉/低脂肪,低肌

肉/高脂肪, 高肌肉/低脂肪和高肌肉/高脂肪)。最小二乘均值和发生率比 (IRR) 用于评估肌肉量和甘油三脂量与胰岛素抵抗的相关性。潜在的混杂因素进行调整后, 高肌肉/低脂肪与胰岛素抵抗相比显著降低胰岛素抵抗^[19]。据报道, 胰岛素的作用涉及体外的活性氧 (ROS) 和氧化应激, 但是骨骼肌氧化应激是高脂喂养后新兴的胰岛素作用负调节剂。NEFA 可能会增强氧化应激和胰岛素抵抗。我们调查了有或没有 NEFA 升高的胰岛素对肌肉 ROS 生成和胰岛素信号传导的急性影响, 以及与肌肉线粒体功能改变的潜在关联^[20]。

2. 5 氧化应激与糖尿病并发症

糖尿病引起的体内的一系列并发症, 使身体的健康遭到严重的损害。氧化应激在糖尿病并发症的发生发展中起着重要作用。糖尿病的代谢出现问题, 同时会使身体的其他系统同样会出现问题。例如: 它也是心血管疾病的主要危险因素, 并通过高血糖症引起的内皮损伤和损害生理性血管修复而影响心血管系统。此外, 高血糖症通常与代谢综合征群中的肥胖症。这导致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 加速, 从而引起心血管事件和死亡的风险很高。在这种情况下, 选择最合适的降糖药物将有助于医生减少糖尿病患者过多的心血管风险^[21]。糖尿病引起的体内高糖状态, 使体内的内皮细胞也遭受到破坏, 从而引起一系列的炎症反应, 内皮细胞损伤失去对自身的调节, 从而引起其他系统的其他疾病的发生。

3 Nrf2 在疾病中的作用及激活剂的研究进展

Nrf2 在多种体内蛋白表达的核转录表达中起着关键作用, 它是机体氧化应激反应的起着调节中枢的作用, 其介导的这一信号通路参与了炎症、肿瘤等多种病理过程的发生发展^[22]。

3. 1 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路及 Nrf2 诱导的内源性抗氧化酶

在机体的正常生理状态下, 细胞中的 Nrf2 与其抑制因子相结合, 同时受 Keap 1 泛素化的影响, 从而使体内蛋白酶体系大量的降解细胞和组织^[23]。Nrf2 属于碱性亮氨酸拉链家族, 其介导很多氧化还原和解毒作用的基因表达, 被认为是抗氧化防御系统的主控环节之一^[24]。Nrf2 的活性主要由 Keap1 负性调节。当 Nrf2 失去 Keap1 的约束, 从而在细胞内与小的转录因子组成异二聚体和目的基因的 ARE 相结合, 进行下面的

转录过程^[25]。现在研究发现体内的很多的氧化还原反应都在很大程度上和 Nrf2 的调节作用有关系^[26]。从而对该信号通路在抗氧化应激作用及其调控机制的过程中能够顺利进行提供了保证。

3. 2 Nrf2 激活剂

除神经退行性疾病之外, Nrf2 在体内的抗氧化还原反应中有着重要的位置, 它使机体免受氧化应激的损伤。Kong 等^[27]研究发现, 如果缺失 Nrf2 基因不仅在疾病的急性加重期对单侧输尿管梗阻造成肾损伤, 在以后的疾病发生过程中也造成损害作用。缺少 Nrf2 基因会是体内的抗氧化作用减弱, 抗氧化作用减弱会同时使体内的氧化活性物质增多, 造成系统紊乱。因此寻找安全有效的 Nrf2 激活剂^[28, 29]。已经成为药物研发的新方向。2 型糖尿病 (T2DM) 相关的氧化应激会导致认知缺陷和阿尔茨海默氏病 (AD)。莱菔硫烷 (SFN) 是 Nrf2 的药理激活剂, 可在氧化应激 (OS) 条件下引发 Nrf2 介导的细胞内防御, 包括抗氧化剂和抗炎反应。SFN 降低了 DM 小鼠海马中 A β 1-42 噬菌斑。SFN 的这种保护作用可能是由于 DM 小鼠中 Nrf2 调节的抗氧化剂防御缺陷的激活所致, 因为 SFN 增加了 Nrf2 核积累以及抗氧化酶 HO-1 和 NQO1 的下游表达并降低了活性氧的水平 DM 小鼠大脑中的 / 氮物种 (ROS / RNS)。结果证实, SFN 有潜力作为治疗剂来保护 T2DM 患者免受与 Nrf2 调节的抗氧化防御素上调相关的认知缺陷和 AD 样病理病变^[30]。

3. 3 Keap1-Nrf2-ARE 在体内氧化应激损伤中的保护作用

经过大量动物实验证明该信号通路的激活很大程度减少了体内氧化活性物质的产生, 同时使体内的胰岛素抵抗得到改善, 并恢复体内的细胞紊乱的过程, 同时也是体内的抗氧化应激得到改善, 减少体内氧化应激反应, 从而来保护体内的胰岛 β 细胞的作用。Shah 等^[31]研究证明, 假设该通路出现问题, 体内的一些氧化反应就会出现紊乱。日本学者 Akira Uruno 等^[32]研究表明该通路能够糖尿病的发生发展过程得到阻止。该通路在机体的抗氧化应激方面, 具有重要的意义, 使机体氧化应激损伤中起到防御保护的作用。

4 莱菔硫烷对代谢性疾病的调控效果研究进展

在最近几年中, 已经测试了许多来自植物和蔬菜的分子

的抗氧化、抗炎和抗衰老特性。其中之一是莱菔硫烷 (SFN)，一种存在于十字花科蔬菜中的异硫氰酸盐。SFN 通过激活 Nrf2 途径同时抑制体内的氧化应激和炎症反应。通过抑制 HDAC 和 DNA 甲基转移酶并改变线粒体动力学，它还具有表观遗传学作用。此外，SFN 通过激活蛋白酶体来保持蛋白质组稳态，这已被证明可以延长细胞寿命并防止神经变性退化^[33]。

4. 1 莱菔硫烷对于在糖代谢中的改善作用

许多研究显示连续通过糖酵解增加葡萄糖代谢衰老。Hariton 等^[34]有证据表明，每周一次用 1 μ M SFN 处理可延缓人类 MRC-5 和 BJ 成纤维细胞的衰老，表现出热量限制类似拟态的活性，并减少蛋白质和 DNA 的氧化损伤。细胞衰老与进步通过糖酵解和标记的葡萄糖代谢率增加。这增加线粒体功能障碍，从而增加蛋白质组和基因组氧化损伤。SFN 还增强了通过转谷氨酰胺酶交联的蛋白质的清除，否则清除会增加衰老。这表明筛选化合物以对抗衰老相关的糖酵解超负荷可能是鉴定具有抗衰老活性的化合物的有效策略，SFN 在长寿中对健康有益的作用可能涉及通过葡萄糖和糖酵解限制性反应的延缓衰老。

4. 2 莱菔硫烷在对抗肥胖中的潜在作用

在实验动物和人类中，大量的脂肪堆积是导致胰岛素抵抗的主要致病因素，胰岛素抵抗总是与能量代谢受损相关，导致骨骼肌，肝脏以及胰岛细胞内甘油三酯含量增加。SFN 可以增加体内某些脂肪溶解酶，从而诱导脂肪细胞水解。SFN 诱导的白色脂肪细胞褐变提高了细胞燃料的利用率，SFN 的应用是对抗肥胖和与肥胖相关的代谢紊乱的一种有前途的策略^[35]。所有莱菔硫烷在控制肥胖方面具有一定的潜在作用。

4. 3 莱菔硫烷对中枢神经系统的影响

神经炎症是神经系统疾病的共同特征。炎性小体在先天免疫系统内形成多蛋白复合物，可响应各种刺激（例如病原体和压力）诱导炎症。炎性小体使一些炎症小体，它们促进神经炎症和脑病^[36]。Hernandez-Rabaza 等^[37]表明，向患有高氨血症的 Wistar 雄性大鼠 SFN 给药可降低 IL-1b 和 GABA，并增加 IL-4 和 IL-10。此外，还观察到，在 2 个月大的 C57BL / 6 小鼠中，由于 LPS 引起的神经炎症，导致其认知功能下降 7d，在给予 LPS 之前 30 分钟用 SFN 预处理可以改

善时空行为，并且与仅使用脂多糖 (LPS) 的动物相比，记忆力更强^[38]。如前所述，目前最认可的机制解释是 SFN 减少神经炎症的机制是由于转录因子 Nrf2 的激活及其靶基因表达的增加。另一个有趣的机制是 SFN 参与减少神经炎症而提出的另一个通过抑制转录因子 NF- κ B。在暴露于肽 A β 1-42 的人巨噬细胞 (THP-1) 模型中诱发炎症状态并随后用 SFN 处理的模型中，IL-1b 和 TNF- α 的水平降低，并且与 NF- κ B 易位性降低相关^[39]。这些结果表明，在细胞氧化还原状态可能起主要作用的情况下，SFN 的作用可能是通过 Nrf2 激活和 NF- κ B 抑制的组合机制实现的。多发性硬化症的特征是氧化还原状态受损，由于 Nrf2 转录因子介导的抗氧化反应作用的不足造成的^[40]。由于氧化应激和神经炎症主要与认知功能的下降有关，因此在不同的动物模型中，SFN 治疗已被用作改善认知功能的可行疗法也就不足为奇了。

5 莱菔硫烷的应用前景与展望

在论文中，笔者通过再述有关莱菔硫烷 (SFN) 对不同疾病的体内和体外模型的有益作用的最新证据。讨论了 SFN 在氧化应激，炎症和代谢中具有很强的生物活性，重点是 Nrf2 途径介导的机制。就 SFN 的抗炎作用而言，改善了其他致病过程，例如肥大和纤维化。特此强调，SFN 对中枢神经系统的影响，尤其对糖尿病认知功能方面的作用。目前最认可的机制解释是 SFN 减少神经炎症的机制于转录因子 Nrf2 的激活及其靶基因表达的增加。SFN 对 T2DM 神经保护的作用机制尚不完全清楚，需要进一步的研究探索，随着研究的不断深入，莱菔硫烷对于糖尿病认识功能的治疗，具有很大的药用价值，为以后的临床治疗提供了一种新思路。鉴于其特性，SFN 可以被视为天然药物最前沿的植物化学。

参考文献

- [1] Shokeir, A.A., et al., Activation of Nrf2 by Ischemic Preconditioning and Sulforaphane in Renal Ischemia/Reperfusion Injury: a Comparative Experimental Study, 2014(03):313.
- [2] Yang, N., et al., Caffeic acid phenethyl ester up-regulates antioxidant levels in hepatic stellate cell line T6 via an Nrf2-mediated mitogen activated protein kinases pathway. World J Gastroenterol, 2017(07):1203-1214.
- [3] Yagishita, Y., et al., Nrf2 Improves Leptin and Insulin Resistance

- Provoked by Hypothalamic Oxidative Stress. *Cell Reports*, 2017(08):2030–2044.
- [4] Ma, Q., Transcriptional responses to oxidative stress: Pathological and toxicological implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 2010(03):376–393.
- [5] Balaban, R.S., S. Nemoto, and T. Finkel, Mitochondria, Oxidants, and Aging. *Cell* 2005(04):483–495.
- [6] Kensler, T.W., N. Wakabayashi, and S. Biswal, Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1–Nrf2–ARE Pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007(01):89–116.
- [7] Lan, A., et al., Chemoprevention of oxidative stress–associated oral carcinogenesis by sulforaphane depends on NRF2 and the isothiocyanate moiety. 2016(33):53502–53514.
- [8] Cheignon, C., et al., Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer’s disease. *Redox Biol*, 2018(14):450–464.
- [9] Gubitosi–Klug and R. A., The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions: Figure 1. *Diabetes Care*, 2014(01):44–49.
- [10] Lee, J., et al., Untimely Oxidative Stress in β –cells Leads to Diabetes – Role of Circadian Clock in β –cell Function. *Free Radic Biol Med*, 2018.
- [11] 白桂荣. 肥胖合并 2 型糖尿病患者游离脂肪酸、同型半胱氨酸的水平及其临床意义 [J]. *宁夏医学杂志*, 2019(09):117.
- [12] Sanders, F.W.B. and J.L. Griffin, De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews*, 2016.
- [13] Yang, Q., V. Archana, and K.B. B., Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018.
- [14] Shimobayashi, M., et al., Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. 2018.
- [15] Feillet–Coudray, C., et al., Long–Term Measures of Dyslipidemia, Inflammation, and Oxidative Stress in Rats Fed a High–Fat/High–Fructose Diet. *Lipids*, 2019(01):332.
- [16] 刘颖, 傅晗, 师腾瑞. 高脂饲料喂饲 C57 小鼠诱发胰岛素抵抗过程中肝脏氧化应激水平及 Nrf2、NRF-1 和 mtTFA 蛋白表达的变
化. *癌变·畸变·突变*, 2015(03):196.
- [17] Carru, C., et al., Associations between markers of oxidative stress, skeletal muscle mass and function and to the influence of resistance exercise training, in older adults. *Experimental Gerontology*, 2018.
- [18] Carru, C., et al., Markers of oxidative stress, skeletal muscle mass and function, and their responses to resistance exercise training in older adults. *Experimental Gerontology*, 2018.
- [19] Kim, K. and M.P. Sang, Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross–sectional study. *Sci Rep*, 2018(01):2703.
- [20] Barazzoni, R., et al., Fatty acids acutely enhance insulin–induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor– κ B inhibitor (I κ B)–nuclear factor– κ B (NF κ B) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction. 2012(03):773–782.
- [21] Rigato, M., G.P. Fadini, and A. Avogaro, Diabetes and the Cardiovascular System. 2019.
- [22] 易小芳 and 谭超, Nrf2/ARE 通路调节机制的研究进展. *天津医药*, 2015(05):131–133.
- [23] et al, I.W.K., Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino–terminal Neh2 domain. *GENES & DEVELOPMENT*, 1999(01):76–86.
- [24] Nezu, M., N. Suzuki, and M. Yamamoto, Targeting the KEAP1–NRF2 System to Prevent Kidney Disease Progression. *American Journal of Nephrology*, 2017(06):473–483.
- [25] Itoh, K., et al., An Nrf2/Small Maf Heterodimer Mediates the Induction of Phase II Detoxifying Enzyme Genes through Antioxidant Response Elements. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 1997(02):0–322.
- [26] Luke, et al., Role of Nrf2 in protection against acute kidney injury. 2013.
- [27] Kong, W., et al., Nrf2 deficiency promotes the progression from acute tubular damage to chronic renal fibrosis following unilateral ureteral obstruction. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017(05):5.
- [28] Montserrat, R.D.L.V., et al., NRF2–targeted therapeutics: New targets and modes of NRF2 regulation. *Curr Opin Toxicol*, 2016(01):62–70.

- [29] Yamawaki, K., H. Kanda, and R. Shimazaki, Nrf2 activator for the treatment of kidney diseases. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2018.
- [30] Pu, D., et al., Protective effects of sulforaphane on cognitive impairments and AD-like lesions in diabetic mice are associated with the upregulation of Nrf2 transcription activity. *Neuroscience*, 2018.
- [31] Shah, Z.A., et al., Role of Reactive Oxygen Species in Modulation of Nrf2 following Ischemic Reperfusion Injury. *Neuroscience*, 2007(01):53-59.
- [32] Gang, C., et al., Role of the Nrf2-ARE pathway in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neuroscience Research*, 2011.
- [33] Roberto, et al., Sulfoaphane - role in aging and neurodegeneration. *Geroscience*, 2019.
- [34] Geeta, N., K. Ashutosh, and S.S. S, Nrf2 and NF- κ B modulation by sulforaphane counteracts multiple manifestations of diabetic neuropathy in rats and high glucose-induced changes. *Current neurovascular research*, 2011.
- [35] Zhang, H.Q., et al., Sulforaphane induces adipocyte browning and promotes glucose and lipid utilization. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2016.
- [36] Pennisi, M., et al., Inflammasomes, hormesis, and antioxidants in neuroinflammation: Role of NRLP3 in Alzheimer disease. *Journal of Neuroscience Research*, 2016.
- [37] Hernandez-Rabaza, V., et al., Neuroinflammation increases GABAergic tone and impairs cognitive and motor function in hyperammonemia by increasing GAT-3 membrane expression. Reversal by sulforaphane by promoting M2 polarization of microglia. *Journal of Neuroinflammation*, 2016.
- [38] Jie, G., et al., Sulforaphane alleviates lipopolysaccharide-induced spatial learning and memory dysfunction in mice: the role of BDNF-mTOR signaling pathway. *Neuroscience*, 2018.
- [39] Jhang, K.A., et al., Sulforaphane rescues amyloid- β peptide-mediated decrease in MerTK expression through its anti-inflammatory effect in human THP-1 macrophages. *Journal of Neuroinflammation*, 2018.
- [40] Jeffrey, L., Are Astrocytes the Predominant Cell Type for Activation of Nrf2 in Aging and Neurodegeneration? *Antioxidants*, 2017.