

硫氧还蛋白与泌尿系结石疾病的研究进展

麦吾拉江·买合木提¹, 木拉提·马合木提^{2*}

¹新疆医科大学第二临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第二附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

泌尿系结石疾病是一种非常常见的外科疾病, 影响着全球10%的人口, 而且泌尿系结石的发病率和患病率每年都在增加。目前, 尿路结石的治疗方法很多, 但其机制尚未完全阐明。主流观点认为氧化应激是结石形成及后续发展的关键。硫氧还蛋白系统是广泛存在于各种细胞中的一种抗氧化系统, 在控制氧化应激中发挥着重要作用。据此, 我们推测硫氧还蛋白可能在泌尿系结石中发挥着生物学作用。本文就Trx在泌尿系结石形成机制中的研究进展作一综述。

关键词

硫氧还蛋白, 泌尿系结石, 氧化应激, Nrf2信号通路

Research Progress on Thioredoxin and Urinary Stone Diseases

Maiwulajiang·Maihemuti¹, Mulati·Mahemuti^{2*}

¹The Second Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Urolithiasis is a very common surgical disease, affecting 10% of the global population, and the incidence and prevalence of urolithiasis are increasing every year. Nowadays, there are many treatments for urinary calculi, but the mechanism of urolithiasis has not been fully elucidated. The mainstream view is that oxidative stress is the key point in the formation and follow-up development of

*通讯作者。

stones. Thioredoxin system is an antioxidant system that widely exists in all kinds of cells and plays an important role in controlling oxidative stress. It is speculated that thioredoxin may play a biological role in urinary calculi. This article reviews the research progress of Trx in the mechanism of urolithiasis.

Keywords

Thioredoxin, Urinary Stones, Oxidative Stress, Nrf2 Signaling Pathway

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

泌尿系结石是指泌尿系统中的任何结石,包括肾脏、输尿管、膀胱或尿道。一个威胁人类健康的常见外科疾病之一。通常伴有急性剧烈的单侧腰部疼痛、恶心、血尿等症状,会增加尿道感染的风险,可并发尿毒症休克、急性肾损伤甚至肾功能衰竭等严重的结果。诸多研究表明过去几十年中全球范围内各个国家及地区中的结石患病率有着上升趋势。1990年至2019年从覆盖204个国家的21个地区收集的数据显示泌尿系结石病例总数及其伤残调整生命年(DALY)和死亡人数随着时间的推移一直在增加[1]。NHANES的数据显示,在美国,从1980至2016年间,泌尿系结石患病率从3.2%上升至10.1% [2]。在我国,1991~2000年,2001~2010年和2011年的年组患病率分别为5.95%,8.86%和10.63%,这表明呈上升趋势[3]。其总体高峰年龄为31~60岁,男性尿石症的高峰年龄为31~50岁,女性为41~60岁。男性比例高于女性,按结石成分在我国最常见的结石类型是草酸钙(CaOx; 65.9%)、碳磷灰石(15.6%)、尿酸盐(12.4%)、鸟粪石(2.7%)和透钙磷石(1.7%) [4]。泌尿系结石也是一种复发性疾病,5~10年内复发率为50%,20年内复发为75% [5],成为许多国家和地区的经济和医疗负担。导致泌尿系结石流行趋势的原因尚未确定。泌尿系结石的病因很复杂,是由多个因素与之相关,如年龄、性别、遗传因素、饮食及营养,职业,地理及气候等[6] [7]。

2. 硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)系统

在哺乳动物细胞中,有两个主要的硫醇依赖性抗氧化剂系统,即Trx和谷胱甘肽抗氧化剂系统。硫氧还蛋白系统是细胞氧化还原平衡的重要贡献者是一种,并参与几乎所有细胞的氧化还原稳态、细胞代谢,增值、DNA合成、蛋白质折叠和抗氧化反应等至关重要细胞生理活动[8]。是一种广泛存于真核细胞的强大的抗氧化系统。

作为一种内源性抗氧化系统,硫氧还蛋白系统是由硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx),硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)和还原型辅酶II烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)组成。其中最为关键的蛋白是Trx。Trx是一种12kDa氧化还原活性蛋白,其活性中心是(-Cys32-Gly-Pro-Cys35-),因为它负责蛋白质的抗氧化功能。位于活性中心的半胱氨酸的排列方式是Cys32更多地暴露在外面,而Cys35则隐藏在核心中,这种空间分布对于Cys32的还原作用很重要[9]。在将还原当量转移至二硫键底物的过程中,其经历可逆氧化以形成二硫键,TrxR使用NADPH作为电子供体将氧化的Trx蛋白质还原为还原状态,并以此循环[10]。可调节多种生物蛋白的还原,如核糖核苷酸还原酶、过氧化物氧还蛋白、磷酸酶和张力蛋白同系物(PTEN)、氧化还原因子-1、甲硫氨酸亚砷还原酶、

转录因子(即 Nrf2、p53、NF- κ B)和凋亡信号激酶[11]。Trx 存在三种异构体: 硫氧还蛋白-1 (Trx-1), 主要存在于细胞质中, 但也可在细胞核和细胞外间隙中找到, 硫氧还蛋白-2 (Trx-2)仅位于线粒体中和硫氧还蛋白-3(Trx-3), 在精子和肠细胞中高度表达[12]。TrxR 是目前唯一已知的还原 Trx 的酶。TrxR 是一种 55 kDa 同二聚体含硒代半胱氨酸的黄素蛋白, 催化位点-Cys-Val-Asn-Val-Gly-Cys-位于 FAD 结构域, 可保持 Trx 还原态[13]。TrxR 也有 3 中亚型与 Trx 对应, 并与 Trx 共同维持细胞氧化还原稳态。硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)也为维生素 D3 上调蛋白 1, 通过与 Trx 之间形成二硫键抑制其还原能力并负向调节抗氧化机制[14]。

3. Trx 与氧化应激

Trx 系统被认为是细胞内主要的抗氧化系统之一, 在维持氧化还原稳态和防止氧化应激方面起着重要作用[15]。TRX 不仅是氧化应激的标志物, 还能引发大量氧化还原依赖性细胞因子, 包括信号转导、基因表达、细胞生长和凋亡, 从而与各种靶颗粒相互作用[16]。

越来越多的研究表明氧化应激与各类癌症, 呼吸系统疾病、心血管疾病、慢性肾病和糖尿病等有关[17], 因此抗氧化研究从未停止。氧化应激通常是指细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和抗氧化剂系统之间平衡的破坏, 然而环境毒素、辐射、炎症和代谢过程等各种因素可能会破坏这种平衡并导致 ROS 过量产生。ROS 是生物体有氧代谢不可避免的副产物, 包括超氧化物(O_2^-)过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基(HO)等。其中羟基自由基反应性最强, 几乎所有的生物分子, 诱发脂质过氧化, 引起 DNA 双链断裂, 使其成为最具破坏性的 ROS 类型[18]。线粒体是 ROS 的主要产生部位。ROS 可通过自氧化反应和电子传输链中的电子泄漏而被动产生方式, 也可为了支持防御病原体和信号转导主动产生方式, 因此与生命的出生到生长发育及后续各个环节密切相关[19]。当 ROS 产生超过其分解代谢时, 细胞内蛋白质、脂质、DNA 的氧化增加, 导致其功能的异常, 形成有毒分子, 并可能将细胞的正常生理过程转化为病理过程[20]。TRX 和 TXNIP 组成的氧化还原复合物具有维持细胞还原环境的功能。正常情况下, 细胞内 Trx 和 TXNIP 以结合状态存在。当机体受到氧化应激时, 细胞内 ROS 产生增加, 从而诱导细胞内 TRX 和 TXNIP 分离并迁移到细胞核或分泌到细胞外发挥抗氧化作用[16]。Trx 可直接通过将蛋白质中氧化的 Cys 二硫化物或 Cys-SOH 还原为硫醇而发挥其抗氧化活性, Trx 还可通过将电子转移到硫氧还蛋白过氧化物酶(peroxiredoxins, PRXs)和蛋氨酸亚砷还原酶(MSR), 从而间接发挥其抗氧化活性[21]。研究表明, 铅诱导的动物模型肾组织中 Trx 及 TrxR 表达降低。天麻素(Gastrodin)可通过激活 Trx 通路来显著缓解肾脏氧化应激和炎症并保护肾组织[22]。

4. 氧化应激与泌尿系结石

肾脏是线粒体含量和耗氧量是仅次于心脏的第二大器官, 高能量需求对于正常的肾功能是必要的, 包括清除血液中的废物、重新吸收营养物质、维持酸碱平衡、调节血压以及维持电解质和液体的平衡都需要消耗大量的能量。肾脏中能量需求最高的肾脏结构是近端小管, 也是含最多线粒体的部位, 因此更容易受到 ROS 引起的损伤[23]。线粒体中电子的泄漏构成了 ROS 的主要来源。内源性 ROS 产生的机制包括线粒体中的氧化磷酸化系统, 内质网应激, 过氧化物酶体的代谢反应, NADPH 氧化酶 2 系统以及酶促反应等。其中线粒体中的氧化磷酸化系统最为关键[24]。线粒体异常可能与急性肾损伤、肾纤维化和糖尿病肾病等疾病有关, 因此, 线粒体异常不仅导致肾小管细胞的能量可用性降低, 而且影响整个肾脏, 导致氧化应激的产生和器官功能的受损[25]。

泌尿系结石的形成都是一个复杂的多步骤过程, 包括尿过饱和、晶体成核、晶体生长和晶体聚集等。目前已经确定的有四种可能的结石形成机制: (1) 在 Randall 块上生长, 主要见于特发性草酸钙($CaOx$)结

石形成者, 其中大部分结石形成于 Randall 块上; (2) 在 Bellini 导管堵塞上生长, 多见于 CaOx 和磷酸钙 (CaP) 患者; (3) 髓内集合管内形成微结石, 仅在膀胱尿时可见; (4) 在肾盏或肾集合系统内形成游离溶液, 见于原发性高草酸尿症或肥胖分流症患者的钙石、电石和羟基磷灰石[26]。氧化应激因导致内皮损伤被认为是结石形成的重要步骤, 与前两种机制有关。肾上皮细胞或其它细胞暴露于 CaOx 或 CaP 晶体会使晶体快速结合到上皮细胞表面, 随后晶体内吞进入细胞, 使肾细胞会分泌 O_2^- 引起氧化应激。此后特定编码基因、转录激活因子、基质调节剂、生长因子和炎症和抗炎分子如 MCP-1、骨桥蛋白(OPN)、前列腺素 E2、骨连接蛋白和纤连蛋白的表达增加。这些分子诱导炎症和纤维化, 以及组织矿化。NADPH 氧化酶抑制剂和 ROS 催化酶(如过氧化氢酶, SOD)可降低 OPN 或 MCP-1 的表达, 可以改善细胞损伤[27]。

5. Trx 与 Nrf2 信号通路

硫氧还蛋白系统的活性在多个层面上受到调节, 包括基因表达、翻译后修饰和蛋白质-蛋白质相互作用。这些调节机制使系统能够响应细胞氧化还原环境的变化, 适应不同的生理或病理条件。Trx 基因表达水平上受到转录因子的调节, 包括核因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2)、TATA 结合蛋白(TBP)和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB) [28]。

Nrf2 是 CNC 亮氨酸拉链转录激活因子家族(CNC-bZIP)成员, 包含六个高度保守的结构域, 是调节细胞氧化应激反应的关键因素。在正常生理条件下, Nrf2 在细胞质中与 Kelch 样表氯醇相关蛋白(Keap1) 结合形成复合物并处于低活性状态。在亲电或氧化应激下, Nrf2 与 Keap1 相互作用被破坏, 从复合物中释放出来并穿梭到细胞核, 能够与细胞核中抗氧化反应元件(ARE)结合使其下游靶基因的表达增强[29][30]。Nrf2 的靶基因调节药物代谢、氧化还原稳态、DNA 修复和炎症, 抗凋亡等过程。其中最为重要的靶基因包括是 Trx, TrxR, 超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽 S 移换酶(GST)和血红素加氧酶 1 (HO-1)等。Trx 不仅通过其启动子中的 ARE 受 Nrf2 调节, 而且 Trx-1 通过将 Nrf2 保持在其还原状态来调节 Nrf2 状态, 从而允许 Nrf2 增加抗氧化酶的表达[31]。除此之外, 还原型 Trx 通过减少小 Maf 蛋白(sMaf) DNA 结合环中的半胱氨酸残基, 促进 Nrf2 与 ARE 结合, 进而激活 Nrf2 的转录[32]。因此 Trx 与 Nrf2 之间存在着直接和间接的相互调控机制。多项实验研究指出通过促进 Nrf2 的激活来调控氧化应激及结石的形成。Wang 等人实验发现[33], Nrf2/HO-1 信号通路与草酸钙结石的形成及发展密切相关, 并 Nrf2/HO-1 的激活可以显著减少草酸盐引起的氧化损伤和尿中草酸钙结石的形成。Klotho 蛋白通过 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路抑制肾小管上皮细胞的氧化应激反应, 减轻肾小管上皮细胞的损伤及凋亡, 同时降低草酸钙晶体对肾小管上皮细胞的粘附作用, 最终抑制草酸钙肾结石的发生[34]。Zhang 等人发现[35], 可以通过抑制氧化应激和激活 Nrf2/HO-1 信号通路来缓解肾结石大鼠 CaOx 晶体沉积和肾组织损伤。因此 Nrf2 在泌尿系结石发生发展中起着关键的作用, 据此可推测 Trx 可能通过与 Nrf2 的相互作用来直接和间接的方式抑制结石的形成。

6. 展望

综上所述, Trx 可在几乎所有的细胞产生和代谢, 与氧化还原稳态密切相关。目前关于 Trx 与泌尿系结石的产生与发展尚无相关研究报告。肾小管上皮细胞的氧化损伤和炎症反应被公认为是草酸钙结石发生发展的一个重要起始环节, ROS 介导的肾小管上皮氧化应激损伤与泌尿系结石的发生与发展有密切关系, Nrf2-ARE 通路是迄今为止发现的最为重要的内源性抗氧化应激通路, 先前的研究也表明 Trx 与 Nrf2-ARE 通路密切相关, 我们提出如下假设: Trx 与泌尿系结石的发生发展具有相关性, 并且 Trx 可能是通过 Nrf2-ARE 通路抗氧化损伤从而发挥预防泌尿系结石的作用。如能证实该假设, 探究 Trx 在泌尿系结石发生发展中的功能, Trx 可能是一种有效的泌尿系结石防治新途径; 血液 Trx 水平的高低也可能成为

潜在的能够预测泌尿系结石的新指标。

参考文献

- [1] Lang, J., Narendrula, A., El-Zawahry, A., *et al.* (2022) Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. *European Urology Open Science*, **35**, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.10.008>
- [2] Chewcharat, A. and Curhan, G. (2021) Trends in the Prevalence of Kidney Stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*, **49**, 27-39. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01210-w>
- [3] Wang, W., Fan, J., Huang, G., *et al.* (2017) Prevalence of Kidney Stones in Mainland China: A Systematic Review. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41630. <https://doi.org/10.1038/srep41630>
- [4] Ye, Z., Zeng, G., Yang, H., *et al.* (2020) The Status and Characteristics of Urinary Stone Composition in China. *BJU International*, **125**, 801-809. <https://doi.org/10.1111/bju.14765>
- [5] Wang, Z., Zhang, Y., Zhang, J., *et al.* (2021) Recent Advances on the Mechanisms of Kidney Stone Formation (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **48**, Article 149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>
- [6] Stamatelou, K. and Goldfarb, D.S. (2023) Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare*, **11**, Article 424. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030424>
- [7] Wagner, C.A. (2021) Etiopathogenic Factors of Urolithiasis. *Archivos Españoles de Urología*, **74**, 16-23.
- [8] Felber, J.G., Kitowski, A., Zeisel, L., *et al.* (2023) Cyclic Dichalcogenides Extend the Reach of Bioreductive Prodrugs to Harness Thiol/Disulfide Oxidoreductases: Applications to Seco-Duocarmycins Targeting the Thioredoxin System. *ACS Central Science*, **9**, 763-76. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01465>
- [9] Jastrzab, A. and Skrzydlewska, E. (2020) Thioredoxin-Dependent System. Application of Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **36**, 362-371. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1867121>
- [10] Hawkes, H.J.K., Karlenius, T.C. and Tonissen, K.F. (2014) Regulation of the Human Thioredoxin Gene Promoter and Its Key Substrates: A Study of Functional and Putative Regulatory Elements. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1840**, 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.013>
- [11] Patwardhan, R.S., Sharma, D. and Sandur, S.K. (2022) Thioredoxin Reductase: An Emerging Pharmacologic Target for Radiosensitization of Cancer. *Translational Oncology*, **17**, Article ID: 101341. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101341>
- [12] Medali, T., Couchie, D., Mougnot, N., *et al.* (2023) Thioredoxin-1 and Its Mimetic Peptide Improve Systolic Cardiac Function and Remodeling after Myocardial Infarction. *The FASEB Journal*, **38**, e23291. <https://doi.org/10.1096/fj.202300792RR>
- [13] Hasan, A.A., Kalinina, E., Tatarskiy, V. and Shtil, A. (2022) The Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, **10**, Article 1757. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071757>
- [14] Pan, M., Zhang, F., Qu, K., *et al.* (2022) TXNIP: A Double-Edged Sword in Disease and Therapeutic Outlook. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 7805115. <https://doi.org/10.1155/2022/7805115>
- [15] Kansal, H., Chopra, V., Garg, K. and Sharma, S. (2023) Role of Thioredoxin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Promising Future Target. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 295. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02574-4>
- [16] Pan, Y., Lu, Y., Zhou, J.D., *et al.* (2022) Prospect of Thioredoxin as a Possibly Effective Tool to Combat OSAHS. *Sleep and Breathing*, **27**, 421-429. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02640-z>
- [17] Liu, Y., Xue, N., Zhang, B., *et al.* (2022) Role of Thioredoxin-1 and Its Inducers in Human Health and Diseases. *European Journal of Pharmacology*, **919**, Article ID: 174756. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174756>
- [18] Zhu, M., Dagah, O.M.A., Silaa, B.B., *et al.* (2023) Thioredoxin/Glutaredoxin Systems and Gut Microbiota in NAFLD: Interplay, Mechanism, and Therapeutical Potential. *Antioxidants*, **12**, Article 1680. <https://doi.org/10.3390/antiox12091680>
- [19] Halliwell, B. (2023) Understanding Mechanisms of Antioxidant Action in Health and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 13-33. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00645-4>
- [20] Ulasov, A.V., Rosenkranz, A.A., Georgiev, G.P., *et al.* (2022) Nrf2/Keap1/ARE Signaling: Towards Specific Regulation. *Life Sciences*, **291**, Article ID: 120111. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120111>
- [21] Ghareeb, H. and Metanis, N. (2020) The Thioredoxin System: A Promising Target For Cancer Drug Development. *Chemistry: A European Journal*, **26**, 10175-10184. <https://doi.org/10.1002/chem.201905792>
- [22] Tian, Z.K., Zhang, Y.J., Feng, Z.J., *et al.* (2021) Nephroprotective Effect of Gastrodin against Lead-Induced Oxidative

- Stress and Inflammation in Mice by the GSH, Trx, Nrf2 Antioxidant System, and the HMGB1 Pathway. *Toxicology Research*, **10**, 249-263. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfab003>
- [23] Wigner, P., Grębowski, R., Bijak, M., *et al.* (2021) The Molecular Aspect of Nephrolithiasis Development. *Cells*, **10**, Article 1926. <https://doi.org/10.3390/cells10081926>
- [24] Donate-Correa, J., Martín-Carro, B., Cannata-Andía, J.B., *et al.* (2023) Klotho, Oxidative Stress, and Mitochondrial Damage in Kidney Disease. *Antioxidants*, **12**, Article 239. <https://doi.org/10.3390/antiox12020239>
- [25] Mendez-Barbero, N., Oller, J., Sanz, A.B., *et al.* (2023) Mitochondrial Dysfunction in the Cardio-Renal Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8209. <https://doi.org/10.3390/ijms24098209>
- [26] Evan, A.P., Worcester, E.M., Coe, F.L., *et al.* (2015) Mechanisms of Human Kidney Stone Formation. *Urolithiasis*, **43**, 19-32. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0>
- [27] Saenz-Medina, J., Muñoz, M., Rodriguez, C., *et al.* (2022) Endothelial Dysfunction: An Intermediate Clinical Feature between Urolithiasis and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 912. <https://doi.org/10.3390/ijms23020912>
- [28] Alokda, A. and Van Raamsdonk, J.M. (2023) Evolutionarily Conserved Role of Thioredoxin Systems in Determining Longevity. *Antioxidants*, **12**, Article 944. <https://doi.org/10.3390/antiox12040944>
- [29] Zhang, Q., Liu, J., Duan, H., *et al.* (2021) Activation of Nrf2/HO-1 Signaling: An Important Molecular Mechanism of Herbal Medicine in the Treatment of Atherosclerosis via the Protection of Vascular Endothelial Cells from Oxidative Stress. *Journal of Advanced Research*, **34**, 43-63. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.06.023>
- [30] Jakobs, P., Serbulea, V., Leitinger, N., *et al.* (2017) Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 and Thioredoxin-1 in Atherosclerosis and Ischemia/Reperfusion Injury in the Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*, **26**, 630-644. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6795>
- [31] Lukosz, M., Jakob, S., Büchner, N., *et al.* (2010) Nuclear Redox Signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, **12**, 713-742. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2609>
- [32] Oberacker, T., Kraft, L., Schanz, M. and Latus, J. (2023) The Importance of Thioredoxin-1 in Health and Disease. *Antioxidants*, **12**, Article 1078. <https://doi.org/10.3390/antiox12051078>
- [33] Wang, J., Bai, Y., Yin, S., *et al.* (2021) Circadian Clock Gene BMAL1 Reduces Urinary Calcium Oxalate Stones Formation by Regulating NRF2/HO-1 Pathway. *Life Sciences*, **265**, Article ID: 118853. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118853>
- [34] Ahmatjan, B., Ruotian, L., Rahman, A., *et al.* (2023) Klotho Inhibits the Formation of Calcium Oxalate Stones by Regulating the Keap1-Nrf2-ARE Signaling Pathway. *International Urology and Nephrology*, **55**, 263-276. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03398-9>
- [35] Zhang, X., Liang, F., Li, T., *et al.* (2023) Metformin Ameliorates Calcium Oxalate Crystallization and Stone Formation by Activating the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway: Two Birds with One Stone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **739**, Article ID: 109568. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109568>