

【综述】

Nrf2 信号通路在防治肝、肾损伤中的研究进展

黄迪, 刘克辛*

大连医科大学 药学院, 辽宁 大连 116044

摘要: 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是诸多细胞信号通路中最重要的一种, 是一种基础转录调节因子, 主要编码表达多种重要的细胞保护因子, 包括解毒酶、抗氧化蛋白、外排型转运体、抗凋亡蛋白、抗炎因子以及其他的应激反应因子。在肝脏或肾脏因外界条件造成损伤时, Nrf2 通过调节细胞对毒物的代谢排泄、细胞凋亡以及在应激状态下细胞的抗炎抗氧化进程而发挥作用。对 Nrf2 在肝脏、肾脏损伤中的保护作用及其分子机制做一综述, 以期为新药研发提供理论依据。

关键词: 肝损伤; 肾损伤; 细胞保护因子; Nrf2

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2016) 03-0453-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.026

Research progress in role of Nrf2 signaling pathway in repair of kidney and liver injury

HUANG Di, LIU Ke-xin

College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Multifaceted cell defense pathways play the critical role in the maintenance of homeostasis in life. The nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2) pathway is one of the most important cytoprotective pathways, with Nrf2 serving as a master transcriptional regulator of the basal and inducible expression of a multitude of genes encoding detoxification enzymes, anti-oxidant proteins, xenobiotic transporters, anti-apoptotic proteins, anti-inflammatory cytokine and many other stress-response mediators. Liver and kidney injury, induced by some stimuli, could be repaired by the regulation of endogenous and exogenous stresses, apoptosis, inflammatory and oxidative stress. This review provides an update on the mechanism and highlights the beneficial role of Nrf2 which might be a new target of drug development in hepatoprotection and renal protection.

Key words: liver injury; kidney injury; cytoprotective pathways; Nrf2

肝脏是人体最大的代谢器官, 肾脏是最重要的排泄器官, 两者担负着重要的生理功能。而随着人们生活水平的提高, 肝肾脏疾病的发病率逐年升高。目前常见的引起肝肾损伤的主要原因包括缺血缺氧、病毒感染、药物或工业毒物中毒等。目前, 针对其损伤的机制研究是学术界的热点。

多种细胞信号通路在维持细胞、组织和器官的稳态过程中起到至关重要的作用, 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是最重要的一种。1994 年, Nrf2 首次被发现并从人白

血病细胞系 K562 中将其分离出来, 由 NFE2L2 基因编码表达, 包含亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZip) 的转录因子^[1]。正常状态下, Nrf2 在胞质中与胞浆蛋白伴侣分子 Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) 相互作用, 后者是由 Keap1 基因编码表达的一种 Cul3-Rbx1 E3 泛素连接酶复合物的底物适配器^[2]。Nrf2 由 6 个 Neh 功能性区域组成, 包括可与 Keap1 的 C-端 kelch 区域结合的 DLG 和 ETGE 氨基酸基序^[3]。当有外界刺激时, Nrf-2 与 Keap1 分离, 迁移到细胞核中并在胞核中

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273580, 81473280)

作者简介: 黄迪 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物转运体与药代动力学。Tel: (0411)86110415 E-mail: conanhd@163.com

***通信作者** 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药代动力学。Tel: (0411)86110407 E-mail: liukexin@163.com

聚集,上调抗氧化反应元件从而保护产生细胞保护着作用^[4]。在细胞核内,bZip 是 Nrf2 的高度保守序列,它在激活状态下与 Maf、JunD、cJun 等小分子蛋白结合形成异源二聚体,再与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合激活其下游的靶基因,包括谷胱甘肽半胱氨酸连接酶(GCL)、谷胱甘肽过氧化物酶(Gpx)、Sulfiredoxin(Srxn)、

血红素氧化酶 1(HO-1)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、醌氧化还原酶 1(NQO1)、UDP-葡萄糖醛酸(UGT)、多药耐药蛋白(Mrp)等,产生相应的生理功能,Nrf2 的下游靶基因及其主要功能见表 1^[5-6]。Nrf2 入核后产生一系列反应,激活下游的靶基因和重要解毒酶基因的转录,以缓解毒物、氧化应激的产物、药物代谢物等对细胞的毒性作用。

表 1 Nrf2 的下游靶基因及其主要功能

Table 1 Examples of Nrf2 target genes and functions

分类	基因	功能
谷胱甘肽代谢酶	Gcl	谷胱甘肽合成限速酶,催化合成多种谷胱甘肽
	Gpx	催化还原 H ₂ O ₂ ,降低脂质氢过氧化物到其相应的醇
抗氧化物	Srxn	催化氧化的半胱氨酸还原,维持其抗氧化功能
铁代谢	HO-1	催化可溶、有毒的血红素降解
异源性物质代谢	Gst、Nqo1、Ugt	减少自由基的产生
转运体	Mrp	介导某些药物,内外源性毒物以及小分子物质的排泄

Nrf2 一般通过以下几个方面保护细胞^[7-8]:(1)直接提供抗氧化剂;(2)编码酶直接与氧化剂反应使其灭活;(3)增加谷胱甘肽合成和再生的水平;(4)刺激还原性辅酶 II(NADPH)合成;(5)促进解毒酶和转运体表达,促进毒物的代谢排泄;(6)抑制细胞因子介导的炎症反应;(7)调节细胞凋亡进程;(8)提高损伤蛋白质的识别、修复和移除。

研究发现,Nrf2 的激活包括两种方式,一是通过其磷酸化为基础,有多种蛋白激酶可通过 Nrf2 的磷酸化对 Nrf2 的转录进行调控,如,蛋白激酶 C、磷脂酰肌醇-3-激酶等^[9]。二是 Keap1 蛋白的半胱氨酸残基的氧化还原修饰。Keap1 蛋白的 Cys-151, 273 或 288 位点的突变使其无法抑制 Nrf2 的活性或诱导其发生信号转导^[10]。这些研究结果表明,Keap1 结构的完整是有效调控 Nrf2 活性的关键,而在氧化应激条件下,Keap1 的半胱氨酸修饰是诱导 Nrf2 活性的基础。此外,Nrf2 通路可以与其他蛋白相互作用而被调节,如 SQSTM1/p62 可以与 Nrf2 竞争性结合 Keap1 蛋白从而调节后者的降解^[11-12]。

有研究发现,一些药物通过调节 Nrf2 的表达和活性而发挥抗癌、抗凋亡、抗氧化、抗炎等作用,从而对细胞或机体产生保护作用。莱菔硫烷是 Nrf2 的激活剂,通过激活 Nrf2 的表达和活性来缓解慢性肾脏的损伤。Palsamy 等发现白藜芦醇可以使糖尿病肾病大鼠的肌酐和脂质过氧化物水平降至正常大鼠水平;深入研究发现,白藜芦醇通过激活 Nrf2

并且促进其下游基因的表达来缓解大鼠的肾脏损伤^[13-15]。有文献报道^[16],奥体普拉可以通过作用于 Nrf2 起到缓解胆汁淤积造成的肝损伤的作用,并且还可以降低黄曲霉素介导的肝癌的发病率。与其作用相似的药物还包括齐墩果酸衍生物等^[17-18]。因此,以 Nrf2 为作用靶点的激活剂对肾脏和肝脏的保护作用给新药研发提供一个新思路。

1 Nrf2 与代谢酶和转运体

近十年来的研究揭示,在多种内源性和外源性物质的刺激条件下,许多药物代谢酶的调控与多种核受体有关。一些研究表明,细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)的基因表型 CYP2A5 和 CYP3A11 等酶的表达依赖 Nrf2 的活化,Nrf2 对解毒酶和外排型转运体也有直接的调控作用^[19]。

1.1 Nrf2 与代谢酶

在 Nrf2 调节的诸多代谢酶(如 GSTs、NQO1、UGTs 等 II 相药物代谢酶)会在毒物或致癌物质引起的氧化应激、细胞毒性条件下对细胞产生保护作用。对肝脏的研究发现,在 CCl₄ 造成的急性肝损伤模型中,Nrf2 通过调节 UGT1A1 的表达,使后者与游离的胆红素结合生成葡萄糖醛酸化合物从而排出体外,以缓解肝毒性^[19]。GST 可催化还原性谷胱甘肽与亲电物质的结合,从而促进相关代谢产物排出体外。肝损伤后,Nrf2 的下游 GST 的表达明显增高,从而增加毒性物质的排除^[20-23]。

对肾脏的研究发现,在肾缺血再灌注条件下,

相比于 Nrf2 基因敲除小鼠,野生型小鼠促进 Nrf2 下游基因包括 HO-1、Nqo1 的表达以缓解细胞凋亡,并且野生型小鼠的肌酐、尿素氮等反映肾损伤的指标明显好转。此外,用 Nrf2 的小分子诱导剂(抗氧化剂谷胱甘肽和 *N*-乙酰半胱氨酸)预处理野生型和基因敲除小鼠,发现只有野生型小鼠的肾损伤得到明显缓解^[24]。这表明 Nrf2 在缺血再灌注诱导产生的氧化应激所致的肾损伤具有显著的保护作用^[25]。

1.2 Nrf2 与转运体

在多种解毒机制中,转运体与 II 相药物代谢酶的协同作用是重要的排毒过程,内外源性毒物可形成随胆汁和尿液排泄的水溶性代谢产物,后者再经转运体排除体外,从而起到相应的细胞保护作用。研究表明,Nrf2 与多种药物转运体的调节相关,如 Mrps 和有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptide, OATP)^[19]。

Klaassen 等^[26]和 Maher 等^[27]发现,MRPs 蛋白的表达受 Nrf2 激动剂的调节。在 α -萘基异硫氰酸盐(α -naphthylisothiocyanate, ANIT)造成胆汁淤积型肝损伤的模型中,野生型小鼠的 Nrf2 核内表达增加 183%,并且其下游基因 NQO1 的基因表达显著增加。Nrf2 基因敲除型小鼠更易受到肝脏损伤,这与 Nrf2 基因缺失后胆汁在体内淤积有关。野生型小鼠 ANIT 造模后,胆汁外排型转运体 Bsep、Mrp3、Mrp4 以及胆汁酸合成酶(CYP7A1、CYP8A1)表达显著升高,而 Nrf2 基因缺失小鼠则没有上述表现,这就表示 Nrf2 可以通过调控转运体和酶的合成以促进胆汁酸的外排减轻肝脏损伤^[28]。

在顺铂急性肾损伤模型中研究发现,Nrf2 基因敲除小鼠的损伤程度较野生型小鼠更为严重,组织学研究显示中性粒细胞浸润更为明显,诸多炎症因子 p65 和核因子(NF)- κ B 显著增高。在对转运体的考察中发现,野生型小鼠的 Mrp2 和 Mrp4 的表达明显升高,Mrps 的升高可增加对肾小管细胞中的顺铂、内源性毒物的外排作用,避免有毒物质在肾小管细胞中蓄积导致肾小管细胞的大量凋亡^[29-30]。

以上研究表明,Nrf2 可以通过对解毒酶和转运体表达的调节,促进内源性或外源性毒物的代谢和排泄,以起到抑制细胞凋亡、促进细胞恢复功能的作用而发挥明显的肝肾保护作用。

2 Nrf2 与抗氧化应激

在对肝肾损伤的机制研究中发现,氧化应激是诸多肝肾模型的发病机制。有氧生物常暴露于氧化

剂和亲电子环境中,氧化还原系统的动态平衡对维持细胞稳态至关重要。当氧化剂和抗氧化剂的平衡被破坏且趋向氧化状态时,通常伴随着对细胞生存的消极影响,其中包括脂质过氧化,蛋白质、核酸的氧化修饰从而发生氧化应激。研究发现,包括心血管疾病、癌症、神经病变型疾病、糖尿病等多种疾病的发病机制均涉及氧化应激。抗氧化剂和氧化剂的动态平衡常被破坏,因为氧化剂的产生和抗氧化剂的缓冲能力随着机体自身状态和环境的改变而改变。研究发现,调节抗氧化剂水平可维持氧化还原系统的动态平衡,并且可以影响氧化应激反应^[31]。

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指药物或其代谢物引起的肝功能异常,由对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)介导的肝损伤是模拟 DILI 的经典模型。APAP 主要是通过形成硫酸盐和葡萄糖醛酸结合物后排出体外解毒。APAP 由 CYP450 代谢产生有活性代谢产物,代谢物与谷胱甘肽(glutathione, GSH)结合排出体外。当 GSH 被耗尽时,具有亲电子性的代谢产物在肝细胞中蓄积,可引起脂质过氧化反应,干扰细胞内线粒体、内质网以及胞膜的稳定性,进一步导致肝细胞凋亡,造成肝损伤。GCL 促进 GSH 的合成来缓解肝损伤,而 Nrf2 的下游基因 GST 和 NQO1 可助于解毒反应的中间体的代谢。利用胆汁淤积性肝损伤、酒精性肝损伤模型进行研究,发现 Nrf2 均能降低细胞内活性氧种(ROS)以及脂质过氧化物的产生,并且调节其下游的相关靶基因如 HO-1、NQO1、GSH 等以减缓氧化应激反应^[32]。

在顺铂、缺血再灌注、重金属等造成的肾损伤模型中,研究发现 Nrf2 及其下游的相关靶基因在对抗氧化应激产生的细胞损伤中有重要作用^[33]。将 LLC-PK1 细胞的 Nrf2 沉默后,用肌红蛋白孵育,其细胞活性氧含量明显增加,且细胞毒性显著增强。而对氧化应激的其他方面考察发现,缺失 Nrf2 后,细胞的乳酸脱氢酶(LDH)、H₂O₂ 及脂质过氧化物明显增多。用甘油造模后,Nrf2 的核内表达增加而胞质内的表达降低,并且其下游靶基因 HO-1、超氧化物歧化酶(SOD)-1、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、Gpx-1、过氧化氢酶以及 GCL 等 mRNA 的表达显著增加^[34]。

在缺血再灌注导致的肾衰竭模型中研究发现,Nrf2 基因缺失型小鼠的死亡率增加,并且伴随肾脏损伤和血管通透性增加。野生型小鼠 Nrf2 及其下游

基因 HO-1、NQO1 的表达增加以缓解细胞凋亡,并且肌酐、尿素氮等反映肾损伤的指标明显好转。给予外源性抗氧化剂半胱氨酸和谷胱甘肽可明显缓解缺血再灌注导致的肾损伤^[35]。

综合以上几点,表明 Nrf2 无论在肝脏和肾脏的损伤中都能通过调节其下游的相关抗氧化酶的表达而缓解细胞的氧化应激反应从而起到相应的保护作用。

3 Nrf2 与抗炎

研究发现,损伤发生时多半有炎症反应,适度的炎症反应是一种机体的自我保护机制,但其作用紊乱则会导致机体的损伤。敲除 Nrf2 基因可以增强 NF- κ B 的活性及其他相关炎症因子的表达。在基础条件下,Keap1-Cul3-E3 连接酶复合物可以诱导 IKK β 泛素化和蛋白酶体降解;在应激条件下,Keap1 复合物发生构象改变后引起 IKK β 的释放,后者引发 I κ B α 蛋白的降解。同时,IKK β 可磷酸化 p65,增强 p65 的转录活性。有综述文章指出 Nrf2 的下游因子和 NF- κ B 之间的相互作用可以共同调节转录因子的活性,如 Nrf2 下游的抗氧化蛋白 HO-1 可以通过抑制 I κ B α 的降解来限制 NF- κ B 的活性,而抑制 HO-1 的蛋白表达可以增强 p65 的活性^[36-37]。并且,NF- κ B 的靶基因环氧化酶(COX-2)可以使 Nrf2 的转录活性和其抗氧化基因的表达减弱。研究发现,一些药物可以在激活 Nrf2 的同时抑制 NF- κ B 的活性。

在由 CCl₄ 诱导的肝纤维化损伤中,Nrf2 基因缺失型小鼠的损伤程度明显严重,并且相关炎症因子白介素(IL)-1 α 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 以及干扰素(IFN)- γ 的表达明显升高^[38]。非酒精性脂肪性肝是一种慢性肝脏疾病,由于三酰甘油的沉积产生氧化应激和脂质过氧化,进而导致肝细胞的损伤、凋亡,最终导致肝纤维化。研究发现,小鼠肝脏随着造模时间增加,出现肝脏脂肪性病变,并且随着炎症浸润程度增加,Nrf2 的表达增加。进一步研究发现,Nrf2 基因缺失型小鼠对于肝细胞的凋亡更加敏感,这与 Nrf2 减轻氧化应激以及炎症反应相关。研究表明,Nrf2 可以调控体内重要的促纤维化因子转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达,从而减缓肝脏的纤维化进程^[39]。

在肾缺血再灌注损伤中,Nrf2 基因缺失型小鼠的炎症因子角质细胞衍生趋化因子(KC)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)明显升高,而在对野生型

小鼠的样本检测中并没有发现显著的改变^[35]。在顺铂导致的肾损伤组织学研究中,发现 Nrf2 基因缺失小鼠的中性粒细胞浸润更为明显,诸多转录因子 p65 和 NF- κ B 显著增高,相关的下游炎症因子明显升高;而在野生型小鼠中相关组织学病变和炎症因子明显缓解^[36,40]。同样在慢性肾病的研究中发现,Nrf2 在系统性红斑狼疮中起到抑制其进展的作用。并且 Nrf2 的缺失导致了狼疮样自身免疫性肾炎的发生和发展^[41]。

以上结果表明,Nrf2 在损伤造成之后对炎症因子有重要的调控作用,通过调控炎症反应因子来缓解肝肾的损伤。

4 Nrf2 与抗凋亡

近期研究发现,细胞的凋亡和坏死与肝肾损伤的机制密切相关。Nrf2 在细胞的凋亡和增殖的过程中发挥重要作用。Hepa-1 细胞沉默 Nrf2 基因后,Bcl-xl 的表达显著减少。Nrf2 过表达后,Bax 的表达则显著降低。使用 Nrf2 的激活剂 tBHQ 后 Bcl-xl 表达增加,而 Bax 和 caspase-3、caspase-7 的表达减少^[8,42]。在肝脏和肾脏的疾病中,Nrf2 同样在抑制凋亡方面发挥重要作用。

用棕榈酸孵育人原代肝细胞导致的内质网应激损伤中,凋亡转录因子 CHOP 蛋白和细胞凋亡率增加,而合用硫辛酸上调 Nrf2 可使上述现象明显改善。同样的现象在小鼠的肝细胞研究中,发现硫辛酸通过调节 Nrf2 的表达可以缓解棕榈酸引起的 caspase-3 的激活、减少棕榈酸的蓄积、增加脂肪酸的氧化。用硫辛酸治疗后,凋亡蛋白 Bax 表达下降,而抗凋亡蛋白 Bax-xl 表达升高,并且线粒体的膜电位更加稳定。Nrf2 基因沉默后,Nrf2 基因缺失,导致细胞的增殖能力下降,细胞凋亡率上升^[43]。

同样在急性肾损伤中,Nrf2 及其下游的靶基因对细胞凋亡具有抑制作用。在急性肾损伤中研究发现,Nrf2 的下游 HO-1 蛋白可以下调 Bax 的表达,并且降低 caspase-3 和 caspase-9 的活性,而上调 Bcl-xl 和 Bcl-2 的表达,因而起到肾脏保护作用^[44]。

以上表明 Nrf2 可以通过调节凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的表达,进而调控细胞凋亡进程,起到缓解损伤的作用。

5 结语

统计发现,在美国有 50% 的急性肝损伤是由药物的不当使用而引起的毒性损伤或发生过敏反应,并且严重的 DILI 患者可能发生严重的继发性症状,

如不可逆的脑、肾衰竭,甚至导致死亡。DILI 是目前肝脏损伤的研究热点,而且保肝药物具有积极的治疗作用,如可以促进肝细胞的再生、保肝解毒、降酶、利胆等,这些药物广泛应用于临床。Nrf2 对肝脏的保护作用已经较为明确,保肝药物还原谷胱甘肽的抗氧化、调节细胞代谢等作用对肝脏具有显著的治疗作用。因此,Nrf2 作为一个保护和治疗的靶点在新药研发过程中被给予了很大程度的关注,目前针对保护靶点而研发新药已经成为热点,本综述为研究和开发保肝、治疗药物性肝损伤新药提供了一定的理论基础。

Nrf2 在肝脏、肾脏中的保护作用主要表现在:

(1) Nrf2 通过调节代谢酶如 CYP、UGT、GSTs 等增加对体内毒物的代谢,并通过调节转运体如外排性转运体加速其外排;(2) 在应激条件下,Nrf2 发生核位移可调节下游多种抗氧化酶如 HO-1、GSH、Srxn 的表达,从而缓解氧化应激损伤;(3) 当损伤发生时,Nrf2 可以通过调节炎症因子 IL-1 α 、TNF- α 以及 IFN- γ 表达来缓解炎症反应;(4) Nrf2 能够调节 Bcl2 家族中的凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的表达,从而调节 caspase 家族的表达来延缓细胞凋亡的发生。总之,Nrf2 在保护肝、肾损伤中发挥重要的作用,有望为肝肾损伤的治疗和新药研发提供一个新靶点。

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]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 9926-9930.
- [2] Zhang D D, Lo S C, Cross J V, *et al.* Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 10941-10953.
- [3] Tong K I, Kobayashi A, Katsuoka F, *et al.* Two-site substrate recognition model for the Keap1-Nrf2 system: a hinge and latch mechanism [J]. *Biol Chem*, 2006, 387: 1311-1320.
- [4] Copple I M. The Keap1-Nrf2 cell defense pathway--a promising therapeutic target? [J] *Adv Pharmacol*, 2012, 63: 43-79.
- [5] Tong K I, Katoh Y, Kusunoki H. Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 2887-2900.
- [6] Shelton L M, Park B K, Copple I M. Role of Nrf2 in protection against acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2013, 84: 1090-1095.
- [7] Kensler T W, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 89-116.
- [8] Niture S K, Jaiswal A K. Nrf2 protein up-regulates antiapoptotic protein Bcl-2 and prevents cellular apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 9873-9886.
- [9] Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3/beta-TrCP [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88 (Pt B): 147-157.
- [10] Sekhar K R, Rachakonda G, Freeman M L. Cysteine-based regulation of the CUL3 adaptor protein Keap1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 244: 21-26.
- [11] Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, *et al.* The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 213-223.
- [12] Javkhedkar AA, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B, *et al.* Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308: R840-R846.
- [13] Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812: 719-731.
- [14] Saito H, Yoshimura M, Saigo C, *et al.* Hepatic sulfotransferase as a nephroprotecting target by suppression of the uremic toxin indoxyl sulfate accumulation in ischemic acute kidney injury [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141: 206-217.
- [15] Tanaka Y, Aleksunes L M, Cui Y J, *et al.* ANIT-induced intrahepatic cholestasis alters hepatobiliary transporter expression via Nrf2-dependent and independent signaling [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108: 247-257.
- [16] Copple I M, Lister A, Obeng A D, *et al.* Physical and functional interaction of sequestosome 1 with Keap1 regulates the Keap1-Nrf2 cell defense pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 16782-16788.
- [17] Sun C C, Li S J, Yang C L, *et al.* Sulforaphane attenuates muscle inflammation in dystrophin-deficient mdx mice via NF-E2-related Factor 2 (Nrf2)-mediated inhibition of NF-kappa B signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 17784-17795.
- [18] Choi B H, Kang K S, Kwak M K. Effect of redox modulating NRF2 activators on chronic kidney disease [J]. *Molecules*, 2014, 19: 12727-59.

- [19] Shen G, Kong A N. Nrf2 plays an important role in coordinated regulation of Phase II drug metabolism enzymes and Phase III drug transporters [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2009, 30: 345-355.
- [20] Kundu R, Dasgupta S, Biswas A, *et al.* Carlinoside reduces hepatic bilirubin accumulation by stimulating bilirubin-UGT activity through Nrf2 gene expression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82: 1186-1197.
- [21] Casalino E, Calzaretti G, Landriscina M, *et al.* The Nrf2 transcription factor contributes to the induction of alpha-class GST isoenzymes in liver of acute cadmium or manganese intoxicated rats: comparison with the toxic effect on NADPH: quinone reductase [J]. *Toxicology*, 2007, 237: 24-34.
- [22] Li S, Ding Y, Niu Q. Lutein has a protective effect on hepatotoxicity induced by arsenic via Nrf2 signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 315205.
- [23] Ma J Q, Ding J, Zhang L, *et al.* Protective effects of ursolic acid in an experimental model of liver fibrosis through Nrf2/ARE pathway [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39: 188-197.
- [24] Wu Q Q, Wang Y, Senitko M, *et al.* Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPARgamma, and HO-1 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300: F1180-F1192.
- [25] Legrand M, Mik E G, Johannes T, *et al.* Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney [J]. *Mol Med*, 2008, 14: 502-516.
- [26] Klaassen C D, Slitt A L. Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors [J]. *Curr Drug Metab*, 2005, 6: 309-328.
- [27] Maher J M, Cheng X, Slitt A L, *et al.* Induction of the multidrug resistance-associated protein family of transporters by chemical activators of receptor-mediated pathways in mouse liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33: 956-962.
- [28] Tanaka Y, Aleksunes L M, Cui Y J, *et al.* ANIT-induced intrahepatic cholestasis alters hepatobiliary transporter expression via Nrf2-dependent and independent signaling [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108: 247-257.
- [29] Aleksunes L M, Goedken M J, Rockwell C E, *et al.* Transcriptional regulation of renal cytoprotective genes by Nrf2 and its potential use as a therapeutic target to mitigate cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335: 2-12.
- [30] Liu T, Meng Q, Wang C, *et al.* Changes in expression of renal Oat1, Oat3 and Mrp2 in cisplatin-induced acute renal failure after treatment of JBP485 in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264 (3): 423-430.
- [31] Zhang H, Davies K J, Forman H J. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88: 314-336.
- [32] Gum S I, Cho M K. Recent updates on acetaminophen hepatotoxicity: the role of nrf2 in hepatoprotection [J]. *Toxicol Res*, 2013, 29: 165-172.
- [33] Talalay P, Dinkova-Kostova A T, Holtzclaw W D. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis [J]. *Adv Enzy Regul*, 2003, 43: 121-134.
- [34] Wang Z, Shah S V, Liu H, *et al.* Inhibition of cytochrome P450 2E1 and activation of transcription factor Nrf2 are renoprotective in myoglobinuric acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 86: 338-349.
- [35] Liu M, Grigoryev D N, Crow M T. Transcription factor Nrf2 is protective during ischemic and nephrotoxic acute kidney injury in mice [J]. *Kidney Int*, 2009, 76: 277-285.
- [36] Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. The Nrf2 pathway in the progression of renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 1): i19-i24.
- [37] Tian H, Zhang B, Di J, *et al.* Keap1: one stone kills three birds Nrf2, IKKbeta and Bcl-2/Bcl-xL [J]. *Cancer Lett*, 2012, 325: 26-34.
- [38] More V R, Cheng Q, Donepudi A C, *et al.* Alcohol cirrhosis alters nuclear receptor and drug transporter expression in human liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41: 1148-1155.
- [39] Sun C, Li S, Li D. Sulforaphane mitigates muscle fibrosis in mdx mice via Nrf2-mediated inhibition of TGF-beta/Smad signaling [J]. *J Appl Physiol*, 2016, 120: 377-390.
- [40] Aminzadeh M A, Nicholas S B, Norris K C, *et al.* Role of impaired Nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 2038-2045.
- [41] Yoh K, Itoh K, Enomoto A, *et al.* Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis [J]. *Kidney Int*, 2001, 60: 1343-1353.
- [42] Niture S K, Jaiswal A K. Nrf2-induced antiapoptotic Bcl-xL protein enhances cell survival and drug resistance [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 57: 119-131.
- [43] Valdecantos M P, Prieto-Hontoria P L, Pardo V, *et al.* Essential role of Nrf2 in the protective effect of lipoic acid against lipoapoptosis in hepatocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 263-278.
- [44] Goodman A I, Olszanecki R, Yang L M, *et al.* Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins [J]. *Kidney Int*, 2007, 72: 945-953.