

基于Nrf2/HO-1信号通路的中药有效成分缓解肝损伤研究进展

罗美美^{1,3}, 朱星宇^{1,3}, 胡乐涛^{1,3}, 吴育^{1,2*}, 李伟东^{1,3*}

1. 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室、国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学南通附属医院 临床研究中心, 江苏 南通 226000

3. 南京中医药大学 药学院, 江苏 南京 210023

摘要: 近年研究已证实, 氧化应激是造成肝损伤的重要因素, 研究发现核因子E2相关因子2 (Nrf2)/血红素氧合酶-1 (HO-1) 可以通过调控氧化应激以缓解肝损伤。中药单体或中药复方可以通过调控该信号通路减少氧化应激、铁死亡、炎症和细胞焦亡的发生以缓解肝损伤。对中药中的黄酮类、多糖、酚酸、甾体类等有效成分通过Nrf2/HO-1信号通路在氧化应激与肝损伤之间的相互作用进行综述, 对于寻求靶向Nrf2/HO-1信号通路发挥缓解肝损伤作用的中药提供依据, 同时为中药治疗肝损伤作用机制的深入研究提供参考。

关键词: 中药; 核因子E2相关因子2 (Nrf2)/血红素氧合酶-1 (HO-1) 信号通路; 氧化应激; 肝损伤; 黄酮类; 多糖类; 酚酸; 甾体类

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 07-1638-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.07.024

Research progress on alleviation of liver injury by active ingredients of traditional Chinese medicine based on Nrf 2/HO-1 signaling pathway

LUO Meimei^{1,3}, ZHU Xingyu^{1,3}, HU Letao^{1,3}, WU Yu^{1,2}, LI Weidong^{1,3}

1. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Clinical Research Center, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong Hospital to Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong 226000, China

3. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Oxidative stress is an important factor in liver injury, and studies have found that nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf 2)/heme oxygenase-1 (HO-1) can alleviate liver injury by regulating oxidative stress. Traditional Chinese medicine (TCM) monomers or TCM compounds can alleviate liver injury by regulating this signaling pathway to reduce the occurrence of oxidative stress, ferroptosis, inflammation and pyroptosis. This article integrates the active ingredients such as flavonoids, polysaccharides, phenolic acids, and sterols in TCM to review the interaction between oxidative stress and liver injury through this signaling pathway, which provides strong evidence for seeking TCM that targets the Nrf 2/HO-1 signaling pathway to play a role in alleviating liver injury, provides effective ideas for further exploring the multi-faceted drug effects of effective substances in TCM, and provides a reference for the development of pharmacodynamics and in-depth research on the mechanism of action of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; signal pathway of Nrf 2/HO-1; oxidative stress; liver damage; flavonoids; polysaccharides; phenolic acids; sterols

氧化应激是指机体响应于各种有害刺激而过度产生高反应性分子, 如活性氧(ROS)^[1]。在正常生理条件下, ROS可以从线粒体中持续产生并参与正常的生理代谢, 若ROS的生成超过系统清除ROS

收稿日期: 2024-01-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973484); 国家自然科学基金青年项目(82304736); 南京中医药大学青年基金项目(XZR2021085)

第一作者: 罗美美(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制机制。E-mail: meimeil2022@163.com

*共同通信作者: 李伟东, 男, 博士, 研究员, 研究方向为中药炮制理论及机制、中药饮片质量分析等。E-mail: liweidong0801@163.com

吴育, 女, 博士, 副主任中药师, 研究方向为中药炮制理论及机制。E-mail: wylucky@njucm.edu.cn

的能力,其过量的存在会氧化脂质、蛋白质,对肝细胞等造成不可逆损伤^[2]。细胞为适应氧化应激,可激活许多转录因子,如核因子- κ B(NF- κ B)、核因子E2相关因子2(Nrf2)^[3],还会与谷胱甘肽等抗氧化酶反应,启动内在的防御机制,避免ROS引起的细胞损伤^[4]。

肝脏是人体重要的代谢及解毒器官,参与机体的生物转化和新陈代谢,当肝细胞受到内源或外源因素刺激时,可致肝细胞变性、坏死,引起肝脏损伤^[5]。药物通过促使肝脏内ROS的产生,使机体发生氧化应激,消耗肝脏内谷胱甘肽等抗氧化物^[6],破坏细胞膜^[7],增加肝脏炎症,减少肝细胞内DNA合成与细胞增殖,加快肝细胞凋亡^[8],氧化应激已成为造成肝毒性的重要因素^[9]。

中药具有的多靶点、多途径和多适应证的作用特点和优势,可以有效解决化学药的不足,其含有的多种活性成分包括多糖类、黄酮类、皂苷类、萜类、生物碱等,具有广泛的药理作用,也为药物开发提供宝贵的资源。现代药理研究表明灯盏花乙素^[10]可通过调节Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1)通路抗氧化应激以预防急性酒精性肝损伤。目前,已有国内外学者研究报道,Nrf2/HO-1是重要的抗氧化应激通路,通过调控抗氧化蛋白表达,维持细胞内氧化还原稳态,是与机体氧化应激反应密切相关的经典信号通路之一^[11],Nrf2/HO-1与肝损伤有密切联系,可以通过抗氧化应激发挥多方面的保护作用。因此本文聚焦于Nrf2/HO-1信号通路,对能显著调控该信号通路且能够通过抗氧化应激来发挥减轻肝损伤作用的中药有效成分进行总结,为临床寻找缓解肝损伤的药物提供更丰富的理论依据,同时为新药研发和临床用药提供参考。

1 Nrf2/HO-1信号通路概述

Nrf2负责调节哺乳动物中的细胞氧化还原平衡、保护性抗氧化剂及Ⅱ期解毒反应^[12]。正常状态下Nrf2存在于细胞质中,Keap1形成的E3连接酶复合物负责在生理条件下与Nrf2在胞质螯合^[13-14],使Nrf2泛素化和降解,但发生氧化应激时,Nrf2从E3复合物中释放并易位到细胞核中以激活抗氧化基因的表达式,充当主调节转录因子^[15]。其中醌氧化还原酶-1(NQO1)和HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等一系列基因都是通过Nrf2该序列的结合来调控的。

HO-1是一种重要的Ⅱ期解毒酶,在机体正常状态下,大多数组织中表达量较低,但在氧化应激反

应中高度表达,以此保护细胞抗氧化损伤^[16-17]。HO-1及其酶解产物具有抗炎、抗氧化、调控细胞凋亡等功能,是机体抗氧化应激、维持氧化-抗氧化平衡的关键。这也被认为是各种代谢或肝脏疾病的有益介质^[18-19],特别是对于肝脏中的铁代谢及缓解肝脏炎症和肝纤维化。HO-1的过表达具有很好的治疗效果,这很有可能是多种肝脏疾病的潜在治疗靶点^[20]。

Nrf2/HO-1是一条具有多器官保护作用的通路,在多种肝损伤模型中均发挥关键调控作用且得到验证^[21]。中药可通过该信号通路的激活抑制炎症因子、肝病变、铁死亡、细胞焦亡,调控自噬等增强机体的抗氧化能力,使内环境氧化还原处于动态平衡,减轻肝组织损伤,这为肝损伤提供新的防治策略^[22]。

2 中药有效成分通过Nrf2/HO-1信号通路缓解肝损伤

2.1 抑制炎症因子

7-羟基香豆素(7-HC)天然具有抗氧化和保肝活性,Sami等^[23]给大鼠ig 7-HC(0.25、50、100 mg·kg⁻¹),持续2周,在第15天ip顺铂(CIS,7 mg·kg⁻¹),结果表明,CIS增加血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)和胆红素,并诱发组织损伤,并伴有ROS、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)升高,CIS处理大鼠肝核因子- κ B(NF- κ B)、p65、诱导型NO合酶(iNOS)、促炎细胞因子Bax和胱天蛋白酶3(Caspase-3)上调,抗氧化防御和B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)降低,7-HC预防肝损伤,改善上述指标,通过实验证实了7-HC通过减轻氧化应激和炎症反应及调节Nrf2/HO-1信号通路来预防CIS引起的肝毒性,达到缓解肝细胞损伤、保肝利肝作用的效果。Ali等^[24]用环孢菌素(0、25、50、100 mg·kg⁻¹)ig给药大鼠诱导肝损伤,研究阿魏酸的保肝机制,实验结果表明阿魏酸不能对肝脏、血清氧化应激标志物的浓度、促炎因子等产生任何氧化作用,但是当用环孢菌素和阿魏酸共同ig给予大鼠时,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MDA、亚硝酸盐含量和蛋白质羰基(PC)的浓度呈剂量依赖性降低,Nrf2和HO-1的表达呈剂量相关性上调。推测阿魏酸是通过激活Nrf2/HO-1信号通路,阻断环孢菌素对氧化应激的影响,同时提高细胞抗氧化性并抑制促炎细胞因子、白细胞介素等的表达,以达到保肝利肝的作用。基于木犀草苷(Lut)具有天然的抗炎和抗氧化活性,Han等^[25]探究Lut(0~200 mg·kg⁻¹)对弓形虫诱导的肝损伤的保护

作用,实验结果显示Lut显著降低肝脏中Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B通路关键蛋白TLR4、髓样分化因子(88Myd88)、肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF6)、p-NF- κ B、p65及嘌呤能受体P2X7(P2X7R)/核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(NLRP3)通路中嘌呤能受体P2X7R、NLRP3、半胱天冬酶-1(Caspase-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)的表达,且该信号通路蛋白显著增加,推测对于弓形虫诱导的肝损伤的保护机制可能也是通过激活Nrf2/HO-1抗氧化通路、并抑制相关炎症信号通路而实现的。炎症是组织受损时的保护性应答,存在于肝损伤的各个阶段^[26],Nrf2/HO-1信号通路能够通过调节炎症因子并诱导细胞的内源性抗氧化反应来抵消促炎过程,改善肝损伤,在肝脏炎症的发生和再生中扮演着重要的角色^[27]。

2.2 抑制肝病变

贺国娜等^[28]用40%四氯化碳(CCl_4) sc制备大鼠肝纤维化模型,模型组大鼠给药8周,两周1次,首次剂量为 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,其后 $3\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。研究肝纤维化过程中肝组织中Nrf2 mRNA、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(*NOX4*) mRNA和ROS的变化及其相互之间的关系,发现Nrf2、ROS等因子与肝纤维化的发生密切相关,与ROS促纤维化作用不同,Nrf2具有抗纤维化作用,且Nrf2表达与ROS水平存在正相关性。李仕来等^[29]使用C57BL/6J野生型(WT)小鼠建立肝脏缺血再灌注损伤(I/R)模型,给药组造模前连续3 d进行ig给药($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),结果表明橘皮苷能使肝组织坏死面积明显缩小,促进肝细胞核内Nrf2及HO-1表达,通过该信号通路清除体内氧化物质保护肝脏,减轻缺血再灌注损伤,当使用HO-1抑制剂锌原卟啉(ZnPP , $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行处理时,橘皮苷的缓解肝损伤作用减弱。另有学者将*HO-1*基因敲除模型小鼠置于缺氧、细胞毒素处理的应激环境后,细胞内ROS显著增加,空白小鼠通过Nrf2的激活途径及HO-1的上调,减少ROS来减轻氧化损伤,发挥保护脏器结构功能的效应^[30-31],HO-1缺失会降低机体抗氧化应激能力,减少ROS的清除,更容易发生多器官衰竭和预后差。

2.3 抑制铁死亡

Shi等^[32]ip脂多糖(LPS, $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)/D-半乳糖胺(D-GalN, $800\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)诱导大鼠急性肝衰竭(ALF),研究中药提取物avicularin(AL)有效缓解急性肝衰竭(ALF)的作用机制,将其分为对照组、

LPS/D-GalN组、LPS/D-GalN+AL组,给药组造模前3 d ig AL($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。体内实验表明AL显著缓解了LPS/D-GalN诱导的肝病理损伤、肝酶、炎症细胞因子、ROS和铁水平,结合体外实验结果AL通过阻断TLR4/髓系分化蛋白-88(MyD88)/NF- κ B通路来抑制LPS刺激的RAW264.7细胞的炎症反应,在此过程中Nrf2、HO-1的表达水平较对照组显著升高,因此推断AL可以缓解LPS/D-GalN诱导的ALF的炎症反应和铁死亡,其保护作用与阻断TLR4/MyD88/NF- κ B通路和激活Nrf2/HO-1/GPX4通路有关。松香酸具有显著的抗炎活性,An等^[33]通过ip乙酰氨基酚(APAP, $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)建立小鼠肝损伤模型,探究松香酸(10 、 20 、 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ip)抑制APAP肝损伤的分子机制。松香酸能提高给药组GSH、GPX4、xCT的表达,抑制铁死亡,进一步发现,松香酸通过抑制NF- κ B活化,促使Nrf2和HO-1的活性显著增加。同时体外实验显示,当敲除Nrf2基因时,松香酸对APAP诱导的炎症和铁死亡的抑制被逆转。因此推测松香酸可能是通过调节Nrf2/HO-1通路缓解炎症和铁死亡,减轻APAP导致的肝损伤。所以,上述研究都提示,氧化应激在肝脏疾病中起着重要作用,且氧化应激会激活Nrf2/HO-1信号通路。

2.4 调控自噬

自噬是调节体内环境的一种天然保护机制,当受到外部伤害性刺激时,适当地诱导自噬可以减少对机体的伤害。李欣益等^[34]利用过量APAP($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ip诱导小鼠药物性肝损伤,探究蒙古黄芪多糖(APS)对小鼠药物性肝损伤的保护作用及其机制。实验动物随机分成空白组、蒙古黄芪多糖对照组(APS100)、APAP药物性肝损伤模型组(APAP)、蒙古黄芪多糖治疗组(APAP/APS100),造模组连续ig给药APS($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 14 d。实验发现:APS可以有效缓解APAP诱导的肝损伤,APAP组在蒙古黄芪多糖干预后,磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)、磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK)蛋白表达降低,微管相关蛋白1轻链3-II(LC3-II)/微管相关蛋白1轻链3-I(LC3-I)及螯合体1(P62)蛋白表达上调,提示APS通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,激活Nrf2/HO-1信号通路,发挥抗炎、抗氧化以及激活自噬等药理活性。此外还有研究发现,王萌^[35]建立黄曲霉素B1(AFB1 , $0.05\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)致鸡原代肝细胞损伤模型,探究蒲公英甾醇(0 、 5 、 10 、 $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)经氧化应激及凋亡自噬等途径对AFB1

所致的鸡肝细胞损伤的保护作用,蒲公英甾醇可提高细胞抗氧化应激能力,且呈剂量相关性降低细胞色素 P450 1A5 (*CYP450 1A5*)、细胞色素 P450 3A37 (*CYP450 3A37*)、*Keap1*、苯氯素 1 (*Beclin-1*)、*LC3-I*、*LC3-II*、自噬相关基因 5 (*ATG-5*)、*Caspase-3*、胱天蛋白酶 9 (*Caspase-9*) mRNA 的过度表达,剂量相关性升高 *HO-1*、*NQO1*、*Nrf2* mRNA 的表达。总之,该通路的活化程度不同对自噬的调节效果也不同。

2.5 抑制细胞焦亡

细胞焦亡(pyroptosis)是一种主要由胱天蛋白酶 1 (*Caspase-1*) 介导的细胞程序性坏死,表现为细胞渗透压改变、细胞膜破裂及炎性物质释放,最终导致细胞死亡,炎性小体是炎症的中心调节器,越

来越多的证据表明,*Nrf2* 和炎性小体在不同水平上存在交联。*Si* 等^[36]揭示黄芩苷(0、50、200 mg·kg⁻¹)对减轻高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的潜在机制,实验动物随机分成:对照组、黄芩苷低剂量组、黄芩苷高剂量组,连续 ig 给药 12 周,实验表明:黄芩苷减少了非酒精性脂肪性肝炎(NASH)小鼠肝组织中的脂质积累和炎症,*Nrf2*/*HO-1* 表达增强,*NLRP3*/*Caspase1*/*GSDMD* 水平降低,这些蛋白均参与细胞焦亡途径,另一方面,敲除 *Nrf2* 明显减弱黄芩苷的保护作用,并抑制 *NLRP3*/*Caspase1*/*GSDMD* 介导的细胞焦亡。

基于 *Nrf2*/*HO-1* 信号通路缓解肝损伤的机制示意图见图 1。

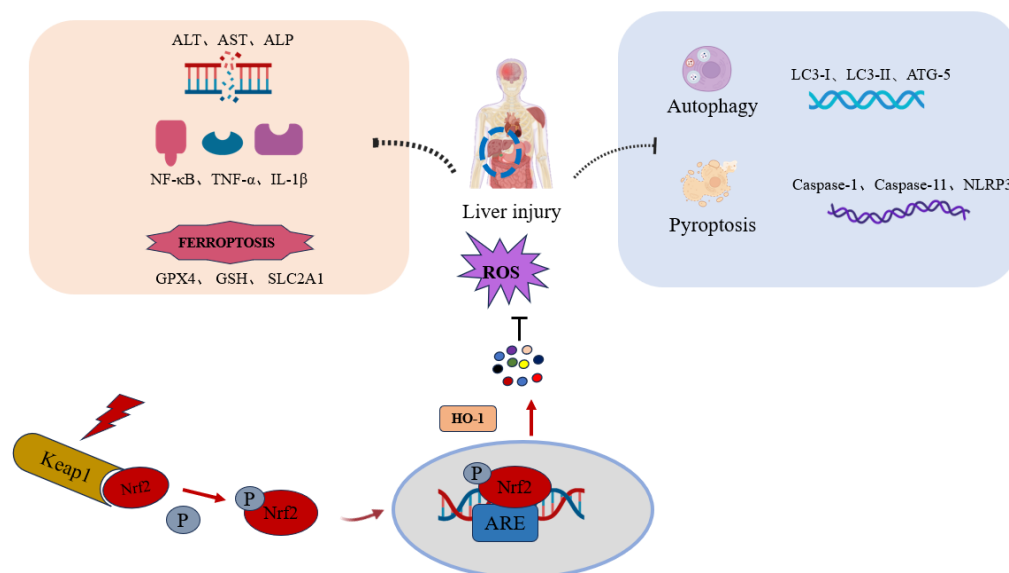


图 1 *Nrf2*/*HO-1* 信号通路调控作用示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the regulation of *Nrf2*/*HO-1* signaling pathway

3 结语与展望

肝损伤是指外来因素入侵,导致肝细胞受损,从而影响肝脏正常生理功能。导致肝脏损伤的因素有很多包括酒精、药物、辐射等,同时药物使用不当、环境污染、食物发霉等也都可能诱发肝脏氧化应激,进而导致严重的肝脏疾病。肝炎、肝癌、病毒性肝炎、肝硬化、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病及药物性肝损伤等是最普遍的肝病类型^[34,37]。近年药物引起的肝损伤报道逐渐增多,已成为临床上肝损伤的重要原因之一,其中氧化应激是造成药物性肝损伤的重要因素。近年来,国内外学者对药物引起的肝损伤进行大量的研究^[38-39],以期找到缓解肝损伤的新途径与新策略。*Nrf2*/*HO-1* 信号通路是抗

氧化应激反应所必需的,该信号通路可通过抑制铁死亡、炎症,调控细胞焦亡、自噬缓解肝损伤。

除上述提到的天然产物外,黄芩素^[8]、槲皮素^[40]、龙胆苦苷^[26]等黄酮类化合物也可通过 *Nrf2*/*HO-1* 信号通路抗氧化应激达到减轻肝损伤的目的,黄酮类化合物是一种广泛存在于多种植物中的主要活性成分,现代药理学研究证实,中药中黄酮类化合物能够通过抑制细胞炎症因子的分泌、激活内源性抗氧化酶的活性,清除体内过多的自由基而减缓氧化应激对机体造成的损伤^[41],对肝脏等相关疾病均具有良好疗效,也是治疗肝损伤待开发的宝贵资源,为后续中药有效成分的研究和开发提供参考和指引。然而中药临床使用的剂量,尤其是有效成

分的含量,大部分具有不稳定性,对于那些已经研究出剂量效应的中药,只有小部分中药有效成分被发现缓解肝损伤的剂量效应方式,同时安全剂量、吸收和生物利用度需要进行更深入的研究。对于评价中药有效成分缓解肝损伤的有效性和安全性,目前仍没有统一的标准^[42]。总体来说,Nrf2/HO-1信号通路为缓解肝损伤提供新的思路和方法。由于疾病的发病机制和发展过程复杂,中药往往不单独使用,合理配伍可减少不良反应,在传统解毒方式除炮制及配伍减毒外,还可重点关注该信号通路,为研究单药或复方减毒提供一种可靠的提示。

本文对中药有效成分基于Nrf2/HO-1信号通路通过抑制氧化应激发挥缓解肝损伤作用进行综述,以期为临床上减轻肝损伤提供了一种行之有效的策略,也为研发靶向Nrf2/HO-1信号通路缓解肝损伤的中药单体或复方提供理论支持,寻找和开发更多有潜力的缓解肝损伤的中药成分及复方,为临床所用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Forbes J M, Coughlan M T, Cooper M E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes [J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1446-1454.
- [2] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. Physiol Rev, 2002, 82(1): 47-95.
- [3] Saed G M, Diamond M P, Fletcher N M. Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(3): 595-602.
- [4] Dilruba S, Grondana A, Schiedel A C, et al. Non-phosphorylatable PEA-15 sensitises SKOV-3 ovarian cancer cells to cisplatin [J]. Cells, 2020, 9(2): 515.
- [5] 薛瑾, 陈应强. Nrf2/HO-1信号通路在肝脏相关疾病中的研究进展 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2022, 62(3): 88-92.
Xue J, Chen Y Q. Research progress of Nrf2/HO-1 signaling pathway in liver-related diseases [J]. J Nanchang Univ Med Sci, 2022, 62(3): 88-92.
- [6] Cao L J, Hou Z Y, Li H D, et al. The ethanol extract of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) protects against triptolide-induced oxidative stress through activation of Nrf2 [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 2752389.
- [7] Li X Y, Li X, Lu J X, et al. Saikosaponins induced hepatotoxicity in mice via lipid metabolism dysregulation and oxidative stress: A proteomic study [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 219.
- [8] Niu C W, Sheng Y C, Yang R, et al. Scutellarin protects against the liver injury induced by diosbulbin B in mice and its mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 301-308.
- [9] 李芝奇, 范琦琦, 陈美琳, 等. 中药肝毒性的物质基础与作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 4082-4095.
Li Z Q, Fan Q Q, Chen M L, et al. Material basis for liver toxicity of traditional Chinese medicine and research progress on its mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(13): 4082-4095.
- [10] Zhang X, Dong Z C, Fan H, et al. Scutellarin prevents acute alcohol-induced liver injury via inhibiting oxidative stress by regulating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting inflammation by regulating the AKT, p38 MAPK/NF- κ B pathways [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(7): 617-631.
- [11] 李彦霖, 郁叶, 郭婷莉, 等. 氧化应激和炎症反应中Nrf2/HO-1与MAPK的相关性 [J]. 医学综述, 2021, 27(1): 8-13.
Li Y L, Yu Y, Guo T L, et al. Correlation between Nrf2/HO-1 and MAPK in oxidative stress and inflammatory response [J]. Med Recapitul, 2021, 27(1): 8-13.
- [12] 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.
- [13] Sykietis G P, Bohmann D. Stress-activated cap'n/collar transcription factors in aging and human disease [J]. Sci Signal, 2010, 3(112): re3.
- [14] 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(3): 213-223.
- [15] Yamamoto M, Kensler T W, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: A thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis [J]. Physiol Rev, 2018, 98(3): 1169-1203.
- [16] Korytina G F, Akhmadishina L Z, Aznabaeva Y G, et al. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Gene, 2019, 692: 102-112.
- [17] McClung J A, Levy L, Garcia V, et al. Heme-oxygenase and lipid mediators in obesity and associated cardiometabolic diseases: Therapeutic implications [J]. Pharmacol Ther, 2022, 231: 107975.
- [18] Yang H, Chen B T, Zhao Z F, et al. Heme oxygenase-1 exerts pro-apoptotic effects on hepatic stellate cells in

- vitro* through regulation of nuclear factor- κ B [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1): 291-299.
- [19] Zhang A Q, Suzuki T, Adachi S, et al. Distinct regulations of *HO-1* gene expression for stress response and substrate induction [J]. *Mol Cell Biol*, 2021, 41(11): e0023621.
- [20] Zhou X M, Yuan W X, Xiong X, et al. HO-1 in bone biology: Potential therapeutic strategies for osteoporosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 791585.
- [21] 马成, 杨慧. 核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路在酒精性肝病中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7): 1708-1713.
- Ma C, Yang H. Role of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway in alcoholic liver disease [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(7): 1708-1713.
- [22] 丁豪帅. 左卡尼汀通过 Nrf2/ARE 途径对模拟高原环境大鼠生殖功能的保护机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- Ding H S. Study on the protective mechanism of levocarnitine on reproductive function in rats simulating plateau environment through Nrf2/ARE pathway [D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [23] Sami D H, Soliman A S, Khowailed A A, et al. The protective effect of 7-hydroxycoumarin against cisplatin-induced liver injury is mediated via attenuation of oxidative stress and inflammation and upregulation of Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(33): 80181-80191.
- [24] Nouri A, Ghatreh-Samani K, Amini-Khoei H, et al. Ferulic acid exerts a protective effect against cyclosporine-induced liver injury in rats via activation of the Nrf2/HO-1 signaling, suppression of oxidative stress, inflammatory response, and halting the apoptotic cell death [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(10): e23427.
- [25] Han C Q, Guan L Z, Xu L. Protective effect of luteoloside against *Toxoplasma gondii*-induced liver injury through inhibiting TLR4/NF- κ B and P2X7R/NLRP3 and enhancing Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Parasitol Res*, 2023, 122(6): 1333-1342.
- [26] 李志芳, 贺晓云, 许孟霞, 等. 龙胆苦苷对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝损伤、肝纤维化、氧化应激和 Nrf2 通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(6): 1405-1410.
- Li Z F, He X Y, Xu M X, et al. Effects of gentiopicoside on liver injury, hepatic fibrosis, oxidative stress and Nrf2 pathway in CCl₄-induced liver fibrosis rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(6): 1405-1410.
- [27] Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage [J]. *J Appl Toxicol*, 2020, 40(1): 151-168.
- [28] 贺国娜, 申凤俊, 吴龙龙. 肝纤维化过程中肝组织中 Nrf2、NOX4 mRNA 表达及血清 ROS 水平的变化 [J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(4): 265-269.
- He G N, Shen F J, Wu L L. Changes in Nrf2 mRNA, NOX4 mRNA, and serum ROS in liver tissue during liver fibrosis [J]. *Int J Dig Dis*, 2019, 39(4): 265-269.
- [29] 李仕来, 尚丽明, 秦权林, 等. 橘皮苷通过激活 Nrf2/HO-1 通路增强自噬保护肝脏缺血再灌注损伤 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 105-108, 286-287.
- Li S L, Shang L M, Qin Q L, et al. Hesperidin induces autophagy to protect against liver ischemia/reperfusion injury via activation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(4): 105-108, 286-287.
- [30] Poss K D, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(20): 10925-10930.
- [31] Yet S F, Perrella M A, Layne M D, et al. Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(8): R23-R29.
- [32] Shi P, Zhu W T, Fu J W, et al. Avicularin alleviates acute liver failure by regulation of the TLR4/MyD88/NF- κ B and Nrf2/HO-1/GPX4 pathways to reduce inflammation and ferroptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(21): 3326-3338.
- [33] An Y, Luo Q, Han D H, et al. Abietic acid inhibits acetaminophen-induced liver injury by alleviating inflammation and ferroptosis through regulating Nrf2/HO-1 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110029.
- [34] 李欣益. 蒙古黄芪多糖对小鼠扑热息痛所致肝损伤的保护作用及机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2021.
- Li X Y. Protective effect and mechanism of astragalus mongholicus polysaccharide on paracetamol-induced liver injury in mice [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2021.
- [35] 王萌. 蒲公英甾醇对 AFB₁ 诱导的鸡原代肝细胞损伤的保护作用研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- Wang M. Protective effect of dandelion sterol on primary liver cell injury induced by AFB₁ in chickens [D]. Yanji: Yanbian University, 2022.
- [36] Shi H L, Qiao F, Lu W T, et al. Baicalin improved hepatic injury of NASH by regulating NRF2/HO-1/NLRP3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 934: 175270.
- [37] Li S, Tan H Y, Wang N, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26087-26124.
- [38] 郭秀欢, 雷艳, 黄宏威, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS

- 和网络毒理学的商陆致肝损伤潜在毒性成分及作用机制探讨 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 37-49.
- Guo X H, Lei Y, Huang H W, et al. Research on potential toxic components and mechanism of liver injury induced by *Phytolacca Radix* based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network toxicology [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(1): 37-49.
- [39] 彭小园, 李野, 封海涛, 等. 基于 16S rDNA 测序技术分析对乙酰氨基酚致肝损伤小鼠肠道菌群变化特征 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 96-102.
- Peng X Y, Li Y, Feng H T, et al. Analysis of gut microbiota changes in APAP induced liver injury in mice based on 16S rDNA sequencing technology [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(1): 96-102.
- [40] Wei C B, Tao K, Jiang R, et al. Quercetin protects mouse liver against triptolide-induced hepatic injury by restoring Th17/Treg balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 53: 73-82.
- [41] 苏圆圆, 王雪艳, 李成林, 等. 中药中黄酮类化合物的药理药效研究进展 [J]. 中兽医医药杂志, 2023, 42(6): 42-46.
- Su Y Y, Wang X Y, Li C L, et al. Pharmacology and efficacy of flavonoid from traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Vet Med, 2023, 42(6): 42-46.
- [42] 闫炳翰, 李志超, 苏辉, 等. 天然产物调控氧化应激治疗骨质疏松症 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(24): 3915-3921.
- Yan B H, Li Z C, Su H, et al. Regulating oxidative stress with natural products for treating osteoporosis [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2024, 28(24): 3915-3921.

[责任编辑 刘东博]