

Nrf2 转录因子在脓毒症中的研究进展

王星玉 陈涛 马晓媛 黄文娟 黄祺 刘宽 梁华平

563003 贵州遵义,遵义医学院附属医院重症医学科(王星玉、陈涛);400042 重庆,陆军军医大学第三附属医院野战外科研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室(马晓媛、黄文娟、黄祺、刘宽、梁华平)

通讯作者:梁华平, Email: 13638356728@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.020

【摘要】 脓毒症是严重创伤、大面积烧伤、感染和大手术等急危重患者的严重并发症,可诱发脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS),其发病率和病死率一直居高不下。核转录因子-E2 相关因子 2(Nrf2)是抗氧化应激反应的重要转录因子,它通过调节抗氧化反应元件(ARE)介导的抗氧化酶和 II 相解毒酶的表达,在脓毒症治疗中起关键作用。本文通过对 Nrf2 在脓毒症中的变化、相关调控机制及逆转措施进行综述,旨在为发掘脓毒症的有效干预措施提供参考。

【关键词】 核转录因子-E2 相关因子 2; 脓毒症; 氧化应激

基金项目: 国家自然科学基金(81671906)

Progress on nuclear factor-E2 related factor 2 transcription factors in sepsis Wang Xingyu, Chen Tao, Ma Xiaoyuan, Huang Wenjuan, Huang Qi, Liu Kuan, Liang Huaping

Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China (Wang XY, Chen T); State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Research Institute of Surgery of the Third Affiliated Hospital, the Army Military Medical University, Chongqing 400042, China (Ma XY, Huang WJ, Huang Q, Liu K, Liang HP)

Corresponding author: Liang Huaping, Email: 13638356728@163.com

【Abstract】 Sepsis is a critical complication of severe trauma, large area burns, infection, and major surgery etc., which can induce septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and its incidence and mortality are always high. Nuclear factor-E2 related factor 2 (Nrf2) is an important transcription factor of antioxidant stress response. It plays a key role in the treatment of sepsis by regulating the expression of antioxidant enzyme and phase II detoxification enzyme mediated by antioxidant response element (ARE). In this article we review the changes, related regulation mechanism and reversing measures of Nrf2 in sepsis, aiming to provide a reference for the effective intervention measures of sepsis.

【Key words】 Nuclear factor-E2-related factor 2; Sepsis; Antioxidant stress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671906)

脓毒症是宿主对感染的反应失调所致的危及生命的器官功能障碍^[1],是重症医学科(ICU)重症患者高病死率的主要原因之一^[2-3],其可导致患者远期生活质量明显下降,同时也给全球医疗体系造成了巨大负担^[3]。据重症监护医学会(SCCM)和欧洲重症监护医学会(ESICM)联合成立的国际工作组报告,新定义下的脓毒性休克病死率超过40%^[4],传统的抗感染治疗和器官功能支持技术也未能改善脓毒症的结局。迄今为止,临床领域尚缺乏针对脓毒症的有效干预措施^[5],所以迫切需要寻找新的有针对性的治疗方法。虽然脓毒症的病理生理和损伤机制还不完全清楚,但氧化应激一直被认为在其中起着关键的作用^[2,6],而通过核转录因子-E2 相关因子 2(Nrf2)调控细胞的抗氧化防御在脓毒症治疗中具有重要作用。现就近年来 Nrf2 在脓毒症中的相关研究进展进行综述。

1 Nrf2

1994年,Moï等^[7]首次将 Nrf2 确定为一种识别人 β-珠蛋白基因 NF-E2 结合位点的蛋白,并已克隆出 Nrf2。Nrf2

是 CNC 碱性亮氨酸拉链(bZip)转录因子家族的成员^[8-9],包括 Neh1~6 的 6 个高度保守域^[8,10-11]。Neh1 域编码的 bZip 结构可与肌腱膜纤维肉瘤蛋白(Maf)结合形成异质二聚体^[10,12];Neh2 域位于 Nrf2 的 N-末端,含有 ETGE 四肽序列。ETGE 四肽序列是 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)的 Kelch 结构域与 Nrf2 直接结合的部位^[10-11]。Nrf2 主要在肠、肺和肾等器官组织中大量表达,且常发生解毒反应^[12-13]。研究表明,Nrf2 是 CNC 蛋白家族中活性最强的转录调节因子,主要负责调节细胞对氧化应激源和亲电异种物质的转录反应,与癌症的预防、细胞周期的调控、抗细胞凋亡和多器官保护等都存在密切的关系。

2 Nrf2 在脓毒症中的变化

众所周知,机体发生脓毒症时,激活体内的中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞浸润到感染部位,产生并释放血管活性物质、细胞因子、氧自由基等大量炎性介质,引起多个器官组织血流低灌注、强烈的炎症反应及氧化损伤等,造成多器官功能损伤。大量研究证实,脓毒症可导致机体内 Nrf2

发生改变,进而介导脓毒症后氧化损伤和多器官功能损害的保护作用。Wang^[14]在脂多糖(LPS)诱导人气管上皮细胞炎症模型中证实,人肺支气管上皮细胞株(16-HBE)中Nrf2 mRNA、Nrf2总蛋白和Nrf2核蛋白表达水平增加。陈锋等^[15]报道,LPS诱导的脓毒症脑病模型大鼠脑组织中Nrf2 mRNA、Nrf2总蛋白和磷酸化Nrf2(p-Nrf2)水平显著升高,且Nrf2总蛋白和p-Nrf2水平的变化均与LPS呈剂量依赖性。也有学者发现,在LPS刺激的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中,Nrf2 mRNA和Nrf2蛋白表达均显著增高^[16]。以上结果表明,Nrf2通过其mRNA转录及蛋白表达升高在脓毒症中具有一定的保护作用。

3 Nrf2对脓毒症时氧化应激反应的调控

脓毒症的特征是不受限制的炎症细胞因子释放和炎症反应紊乱^[17-18],伴有明显的氧化应激^[19]。在生理情况下,生物体内活性氧(ROS)的产生和清除系统处于相对稳定状态。当生物体受到各种有害刺激内环境发生改变时,ROS产生增多或体内ROS的清除能力不足,引起体内氧化-还原状态失衡,发生氧化应激。一旦机体处于氧化应激状态,诱导产生的ROS在体内组织细胞中蓄积,当超过机体的清除能力时可导致组织脂质过氧化水平增加,引起DNA氧化损伤和蛋白质的异常表达,触发实质组织细胞发生调节性坏死,最终导致组织损伤和器官功能障碍^[17]。Nrf2主要通过以下信号通路参与脓毒症的氧化应激反应调节。

3.1 Keap1-Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路: Nrf2是细胞抗氧化防御系统的关键转录因子,是氧化应激的敏感性感受器^[8, 17, 20]。Nrf2通过与Keap1及ARE相互作用,可编码许多哺乳动物氧化应激刺激时启动子区的II相解毒酶和抗氧化酶^[21],从而发挥抗氧化反应和细胞保护作用。Keap1-Nrf2-ARE系统是目前公认的抗氧化应激最重要的信号通路^[22]。静息状态下,阻遏蛋白Keap1在细胞质中与Nrf2结合,促进Nrf2的泛素化降解^[23],从而抑制下游通路。当机体发生氧化应激时,Keap1的构象通过丝裂素活化蛋白激酶(MAPKs)、蛋白激酶C(PKC)等途径发生改变^[21],与Nrf2分离,Nrf2转位入细胞核与小Maf蛋白结合形成异型二聚体并与ARE结合^[11],激活其下游靶基因的转录,这些靶基因表达的蛋白有:①抗氧化蛋白,如血红素氧合酶-1(HO-1)^[20]、超氧化物歧化酶(SOD);②I相解毒酶,如ALDO-KETO还原酶(AKR)、NAD(P)H醌氧化还原酶(NQO1);③II相解毒酶,如谷胱甘肽S-转移酶(GST)、谷氨酰半胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM);④抗凋亡蛋白:抗凋亡基因Bcl-x1上调,促凋亡基因Bax下调;⑤III相转运蛋白。通过诱导这些蛋白的表达,Nrf2激活了广泛的细胞防御过程,从而维持机体氧化还原稳态^[24-25]。Kong等^[26]在盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导的脓毒症小鼠模型中发现,与插入loxP位点的氟氧混合对照组相比,溶菌酶M控制下骨髓细胞特异性敲除Keap1(LysM-Keap1^{-/-})的小鼠死亡率、器官损伤、炎症介质的循环水平和菌血症明显降低,而溶菌酶M控制下骨髓细胞特异性敲除Nrf2(LysM-Nrf2^{-/-})的小鼠各指标则显著升高。进一

步实验证明,LysM-keap1^{-/-}脓毒性小鼠的腹腔巨噬细胞比LysM-Nrf2^{-/-}小鼠和对照小鼠表现出增强的细菌吞噬和杀菌活性,其机制可能是在巨噬细胞中通过激活Keap1/Nrf2通路以改善炎症反应失调、降低脓毒症小鼠死亡率。Wang^[14]发现,紫花牡荆素(Casticin)作用于16-HBE后可显著增强LPS诱导的Nrf2 mRNA、Nrf2总蛋白和Nrf2核蛋白表达水平,明显降低Keap1 mRNA和蛋白表达水平,提示紫花牡荆素通过Keap1/Nrf2通路减轻了LPS诱导的炎症反应。

3.2 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)-Nrf2信号通路: PI3K最初被发现是与癌基因产物相关的一种小肌醇脂激酶^[27],参与细胞存活、细胞增殖及细胞转化等生物学效应的调控^[28-30]。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶,也是PI3K信号转导途径中一个重要的下游靶激酶。PI3K/Akt信号通路在细胞周期调控、细胞代谢和细胞凋亡等多种生物学过程中发挥重要作用。当机体受到氧化应激刺激时,可通过酪氨酸蛋白激酶激活PI3K生成三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),与Akt结合并转位到细胞膜暴露其活性位点,这不仅使Akt本身获得催化活性,也可使Akt和磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK-1)同时定位于细胞膜,在PDK-1催化下Akt被完全激活,活化的Akt可引起下游信号通路的磷酸化级联反应^[29-31]。Kang等^[32]报道了细胞松弛素B(抑制肌动蛋白聚合的药物)能将胞质中与肌动蛋白结合的Nrf2转运到细胞核;并且通过肌动蛋白稳定剂鬼笔环肽(phalloidin)进一步证明肌动蛋白在Nrf2移位中的作用;随后又发现,叔丁基对苯二酚(t-BHQ)诱导的氧化应激激活了PI3K激酶,并增加PI3K激酶和Akt的活性。PI3K激酶通路调控Nrf2与肌动蛋白共定位于t-BHQ处理的细胞中,并激活肌动蛋白的重排与解聚,导致Nrf2与Keap1分离,从而使Nrf2-肌动蛋白复合物转位到细胞核^[31-32]。陈壮林等^[31]在兔内毒素休克模型中发现,给予内毒素后肾组织Nrf2和HO-1的mRNA表达上调,p-Akt、Nrf2总蛋白、p-Nrf2、Nrf2核蛋白及HO-1蛋白表达水平增加,SOD活性增强,通过激活PI3K/Akt-Nrf2信号通路抗氧化蛋白表达增加,机体抗氧化损伤能力增强;相反,给予PI3K特异性阻断剂渥曼青霉素(wortmannin)后,内毒素休克兔肾组织Nrf2及HO-1的mRNA表达下调,p-Akt、Nrf2总蛋白、p-Nrf2、Nrf2核蛋白及HO-1蛋白表达水平下降,SOD活性减弱,表明抑制PI3K/Akt后,Nrf2及其下游蛋白表达减少,机体抗氧化损伤能力下降。这些研究结果均提示,PI3K/Akt-Nrf2信号通路在脓毒症引起的氧化应激中可能发挥重要的作用。

3.3 Nrf2抑制核转录因子-κB(NF-κB)信号通路: 生理状态下,NF-κB异二聚体与其抑制蛋白IκBα结合并将NF-κB中的核定位信号保留在细胞质中,阻止NF-κB的核转位和转录活性。当受到氧化应激等刺激时,IκBα被IκBα上游激酶(IKKα)复合物磷酸化,导致随后的泛素化和IκBα的降解而释放NF-κB,NF-κB移入细胞核与相应DNA位点结合^[21, 33-34],从而激活该信号通路以促进炎症反应和调节细胞凋亡^[35]。Thimmulappa等^[10]对Nrf2基因敲除小鼠的研究

显示, LPS 灌注后 30 min, Nrf2^{-/-} 小鼠的肺组织核提取物的 NF-κB DNA 结合活性较野生型小鼠明显增高, 且较 Nrf2^{+/+} 小鼠肺组织中 p65 核水平有更大的提高, 表明 Nrf2 对 NF-κB 活化有抑制作用。此外, 与野生型小鼠相比, 分别应答 LPS 或肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 刺激的 Nrf2^{-/-} 小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)中的 NF-κB 活化水平增加 3 倍和 5 倍。实验研究显示, 与 Nrf2^{+/+} MEFs 相比, 在 Nrf2^{-/-} MEFs 中 TNF-α 或 LPS 诱导 IκBα 磷酸化增加, 同时 Nrf2^{-/-} MEFs 应答 TNF-α 或 LPS 刺激时 IκBα 降解明显增加; 此外, 调节 IκBα 磷酸化的 IκB(KK)激酶的活性也在 Nrf2^{-/-} MEFs 应答 LPS 或 TNF-α 时变得更强, 主要机制可能是 Nrf2 通过抑制 IκBα 降解来抑制 NF-κB 的激活。Li 等^[35]在大鼠肾缺血/再灌注损伤(IRI)模型中发现, 沉默 Nrf2 后 IKKα、NF-κB、p-NF-κB 和 p-IκBα 表达上调, 进一步说明 Nrf2 抑制 NF-κB 信号通路。上述结果表明, Nrf2 通过抑制 NF-κB 通路以减轻炎症反应和降低氧化应激。

4 调节 Nrf2 的药物在脓毒症及其相关疾病中的应用

4.1 穗花杉双黄酮(AMF): AMF 是具有强烈抗炎活性的多酚类化合物^[36]。Zong 和 Zhang^[2]报道, AMF 可以改善 CLP 致脓毒症大鼠全身和肺组织中 TNF-α、白细胞介素-1β (IL-1β) 以及 NF-κB p65 结合活性的增加, 提示其炎症抑制作用; 进一步研究显示, AMF 可防止肺组织中 CLP 诱导的氧化损伤, 而 AMF 的抗氧化作用可被慢病毒短夹 RNA (shRNA) 介导的 Nrf2 沉默抑制。AMF 可以明显阻止 CLP 大鼠肺组织中 Nrf2 mRNA 表达降低和 Nrf2 在谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)启动子中结合活性显著减少, 表明 AMF 通过上调 Nrf2-GCLC 信号、增强 GSH 抗氧化防御、减少氧化应激以及最终改善肺部炎症和组织学损伤, 从而对脓毒症大鼠急性肺损伤(ALI)起到保护作用。

4.2 茯苓酸(PA): PA 是具有抗炎特性、抗氧化活性和抗癌作用等多种生物学活性的传统中药^[37]。Cai 等^[37]研究显示, 在 CLP 诱导的脓毒症急性肾损伤(AKI)大鼠模型中, 中等剂量和高等剂量的 PA 治疗组 TNF-α、IL-6 等炎症因子水平明显低于 CLP 模型组, 表示 PA 抑制炎症的效力; 用 PA 治疗可显著降低肾脏诱导型一氧化氮合酶(iNOS)过表达, 可有效缓解脓毒症诱导的肾毒性损害; 进一步研究证实, 与 CLP 模型组相比, PA 治疗组 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 表达水平均显著升高, 且剂量依赖性增加 Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达水平, 表明 PA 通过 Nrf2/HO-1 信号通路的活化改善脓毒症大鼠 AKI。

4.3 鹿茸: 鹿茸是一种公认的传统医学药用植物, 具有免疫调节、抗衰老、伤口愈合和抗癌等多种药理作用^[38]。Chang 等^[38]报道, 鹿茸水提取物(AVA)可明显减少 LPS 诱导 ALI 模型小鼠一氧化氮(NO)、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎细胞因子的产生, 表明其抗炎特性。AVA 预处理可增加 LPS 诱导 ALI 小鼠抗氧化酶活性, 提示 AVA 的抗炎作用可能与其抗氧化作用有关。他们还证实, 经 AVA 处理 LPS 诱导的 ALI 小鼠后, AMPK 的磷酸化水平增加, Nrf2 和 HO-1 的蛋

白表达水平显著升高, 细胞质中 Keap1 蛋白表达水平显著降低, 其机制可能是 AVA 通过激活 AMPK/Nrf2 通路以改善 LPS 诱导的 ALI。

4.4 15-脱氧-Δ^{12,14}-前列腺素 J₂(15d-PGJ₂): Itoh 等^[13]发现, 在环氧合酶-2(COX-2)诱导剂卡拉胶(carrageenan)介导的急性胸膜炎小鼠模型中, Nrf2^{-/-} 小鼠比野生型小鼠的急性胸膜炎更为严重; 且对胸膜灌洗液分析表明, Nrf2^{-/-} 小鼠的炎症程度明显加重, 持续时间明显延长; 在 COX-2 抑制剂 NS-398 处理的野生型小鼠, 肺中 15d-PGJ₂ 的积累和 Nrf2 靶基因的诱导均显著降低。其机制可能是 15d-PGJ₂ 通过上调 COX-2 激活 Nrf2 诱导的转录通路以防止肺部炎症。也有研究表明, 15d-PGJ₂ 能逆转 NS-398 与抗氧化基因诱导的 ALI 恶化, 提示 15d-PGJ₂ 可能利用 Nrf2 介导的转导通路对 ALI 起保护作用^[39-40]。Gong 等^[41]在抗体上移实验中发现, Nrf2 存在于 15d-PGJ₂ 诱导的复合物中, 且 Nrf2 的下游靶基因 HO-1 表达升高可抑制卡拉胶诱导的急性胸膜炎, 提示 15d-PGJ₂ 可能通过 Nrf2 通路增加 HO-1 表达, 从而提供细胞保护作用。

4.5 贝壳杉烯酸(KA): Kim 等^[42]报道在 LPS (30 mg/kg) 和 D-(+)-氨基半乳糖盐酸盐(500 mg/kg) 诱导的脓毒症 C57BL/6 小鼠中, 80% 的小鼠在脓毒症发病后 24 h 内死亡, 而在同一时间窗接受蛛网膜下腔注射 KA 的小鼠死亡率仅为 20%。他们通过进一步研究发现, KA 可明显增强 NQO1、HO-1 和 GCLC 等 Nrf2 相关基因在炎性肺中的表达, 且 KA 未能明显抑制 LPS 诱导 Nrf2^{-/-} 小鼠的特征性肺炎, 提示 KA 通过激活 Nrf2 对肺炎和脓毒症有治疗效应。

5 总结和展望

氧化应激反应是脓毒症发病机制中最重要的因素之一, 与脓毒症的发生发展及转归密切相关。Nrf2 是内源性抗氧化系统的核心转录调节因子, 且在脓毒症中发挥重要的抗氧化应激和细胞防御作用。因此, 深入研究 Nrf2 如何削弱脓毒症时氧化应激反应给机体造成的损害作用, 对于脓毒症的治疗无疑具有重要的临床意义。但 Nrf2 的异常活化可能产生以下不良反应: ① 持续激活的 Nrf2 参与 NLRP3 驱动的半胱氨酸蛋白酶 1 活化, 以维持巨噬细胞中 IL-1β 的分泌, 因此, 异常活化的 Nrf2 可通过增强巨噬细胞中 NLRP3 基因和 AIM2 基因的炎性体激活发挥促炎症作用^[8, 43]; ② 持续活化的 Nrf2 参与了小鼠巨噬细胞中 ROS 介导的活化转录因子 3(ATF3)超诱导, 而 ATF3 超诱导通过抑制先天细胞因子袭击(尤其是 IL-6)取消了对细菌和真菌的控制, 导致对继发性感染的高度易感性^[44]; ③ 在肝肿瘤细胞中, Nrf2 的过度激活或表达会增强肿瘤细胞对化疗药物的抵抗性, 促进肿瘤细胞存活和肿瘤形成^[25]。推测 Nrf2 在感染性疾病中的研究趋势可能为: ① 使用现代分子生物学新技术揭示 Nrf2 如何干扰 LPS/D-氨基半乳糖胺(D-Gal)等毒性因子对重要器官(肺、肝等)的损伤, 从而发挥保护作用; ② 在药理学方面研发新型的 Nrf2 激活剂, 有效改善感染性疾病模型动物的存活率; ③ 深入研究 Nrf2 信号通路调控的应激反应对全

身感染的疾病耐受是否发挥了作用及怎样发挥作用。目前 Nrf2 介导的信号通路与脓毒症时氧化应激的相关性研究尚在起步阶段,相信随着研究的深入,其分子机制将不断被揭示,新的有效干预措施将不断被发掘。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Zong Y, Zhang H. Amentoflavone prevents sepsis-associated acute lung injury through Nrf2-GCLC-mediated upregulation of glutathione [J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64 (1): 93-98. DOI: 10.18388/abp.2016.1296.
- [3] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [4] He XL, Li DY, Qiao LN, et al. Progress of epidemiology and outcome for sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [5] Napolitano LM. Sepsis 2018: definitions and guideline changes [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19 (2): 117-125. DOI: 10.1089/sur.2017.278.
- [6] Weis S, Carlos AR, Moita MR, et al. Metabolic adaptation establishes disease tolerance to sepsis [J]. *Cell*, 2017, 169 (7): 1263-1275. e14. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.031.
- [7] Velho TR, Santos I, Póvoa P, et al. Sepsis: the need for tolerance not complacency [J]. *Swiss Med Wkly*, 2016, 146: w14276. DOI: 10.4414/smw.2016.14276.
- [8] 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 (21): 9926-9930. DOI: 10.1073/pnas.91.21.9926.
- [9] Soares MP, Ribeiro AM. Nrf2 as a master regulator of tissue damage control and disease tolerance to infection [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43 (4): 663-668. DOI: 10.1042/BST20150054.
- [10] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39 (4): 199-218. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.02.002.
- [11] Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, et al. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116 (4): 984-995. DOI: 10.1172/JCI25790.
- [12] McMahon M, Thomas N, Itoh K, et al. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (30): 31556-31567. DOI: 10.1074/jbc.M403061200.
- [13] Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 236 (2): 313-322. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6943.
- [14] Itoh K, Mimura J, Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13 (11): 1665-1678. DOI: 10.1089/ars.2010.3222.
- [15] Wang J. Casticin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and expression of mucus and extracellular matrix in human airway epithelial cells through Nrf2/Keap1 and NF- κ B pathways [J]. *Phytother Res*, 2018, 32 (7): 1346-1353. DOI: 10.1002/ptr.6067.
- [16] 陈锋,刘英富,李光宗,等.脂多糖诱导脓毒症大鼠脑内氧化损伤及相关信号通路的研究 [J]. *军事医学*, 2016, 40 (9): 703-706. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2016.09.002.
- [17] Chen F, Liu YF, Li GZ, et al. Oxidative damage and related signal pathways caused by lipopolysaccharide induced sepsis in rat brain [J]. *Mil Med Sci*, 2016, 40 (9): 703-706. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2016.09.002.
- [18] Chen H, Xie K, Han H, et al. Molecular hydrogen protects mice against polymicrobial sepsis by ameliorating endothelial dysfunction via an Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28 (1): 643-654. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.07.034.
- [19] 李晶菁,张霞,陈瑜,等. Nrf2 在脓毒症大鼠肝组织中的表达及姜黄素的干预作用 [J]. *重庆医学*, 2013, 42 (24): 2873-2876. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.021.
- [20] Li JJ, Zhang X, Chen Y, et al. The expression of Nrf2 in the sepsis-affected rats' livers and the intervention effects of curcumin [J]. *Chongqing Med J*, 2013, 42 (24): 2873-2876. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.021.
- [21] Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines [J]. *Ann Emerg Med*, 2006, 48 (1): 28-54. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.02.015.
- [22] Crimi E, Sica V, Slutsky AS, et al. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction [J]. *Free Radic Res*, 2006, 40 (7): 665-672. DOI: 10.1080/10715760600669612.
- [23] 王瑜,周满红,陆元兰,等. 5-氨基水杨酸通过 Nrf2-ARE 信号通路对百草枯中毒大鼠肾脏起保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (11): 961-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.001.
- [24] Wang Y, Zhou MH, Lu YL, et al. Protective effect of 5-aminosalicylic acid on the kidney of paraquat poisoning rats by Nrf2-ARE signal pathway [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (11): 961-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.001.
- [25] Shen G, Jeong WS, Hu R, et al. Regulation of Nrf2, NF- κ B, and AP-1 signaling pathways by chemopreventive agents [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7 (11-12): 1648-1663. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1648.
- [26] Ren HL, Lyu CN, Xing Y, et al. Downregulated nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) aggravates cognitive impairments via neuroinflammation and synaptic plasticity in the senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mouse: a model of accelerated senescence [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1132-1144. DOI: 10.12659/MSM.908954.
- [27] Suzuki T, Motohashi H, Yamamoto M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34 (6): 340-346. DOI: 10.1016/j.tips.2013.04.005.
- [28] Sykietis GP, Bohmann D. Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease [J]. *Sci Signal*, 2010, 3 (112): re3. DOI: 10.1126/scisignal.3112re3.
- [29] Tian B, Lu ZN, Guo XL. Regulation and role of nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) in multidrug resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 280: 70-76. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.12.014.
- [30] Kong X, Thimmulappa R, Craciun F, et al. Enhancing Nrf2 pathway by disruption of Keap1 in myeloid leukocytes protects against sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (8): 928-938. DOI: 10.1164/rccm.201102-0271OC.
- [31] Whitman M, Kaplan DR, Schaffhausen B, et al. Association of phosphatidylinositol kinase activity with polyoma middle-T competent for transformation [J]. *Nature*, 1985, 315 (6016): 239-242. DOI: 10.1038/315239a0.
- [32] Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. *Science*, 2002, 296 (5573): 1655-1657. DOI: 10.1126/science.296.5573.1655.
- [33] Foster FM, Traer CJ, Abraham SM, et al. The phosphoinositide (PI) 3-kinase family [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116 (Pt 15): 3037-3040. DOI: 10.1242/jcs.00609.
- [34] Eisenreich A, Rauch U. PI3K inhibitors in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29 (1): 29-36. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00206.x.
- [35] 陈壮林,余剑波,宫丽荣,等. PI3K/Nrf2 通路在内毒素休克兔肾损伤中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32 (1): 129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.022.
- [36] Chen ML, Yu JB, Gong LR, et al. Role of PI3K/Nrf2 signaling pathway in endotoxin-induced acute kidney injury in rabbits [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2016, 32 (1): 129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.022.
- [37] Kang KW, Lee SJ, Park JW, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates nuclear translocation of NF-E2-related factor 2 through actin rearrangement in response to oxidative stress [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62 (5): 1001-1010. DOI: 10.1124/mol.62.5.1001.
- [38] Brouard S, Berberat PO, Tobiasch E, et al. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor NF- κ B to protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (20): 17950-17961. DOI: 10.1074/jbc.M108317200.
- [39] 蔡晓霞,卢中秋.核转录因子- κ B 和核转录因子 E2 相关因子 2 的激活机制及两者间的交互作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*

志, 2015, 22 (4): 438-441. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.031.

Cai XX, Lu ZQ. The activation mechanism and interaction between nuclear transcription factor- κ B and nuclear factor E2 related factor 2 [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 438-441. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.031.

[35] Li J, Li L, Wang S, et al. Resveratrol alleviates inflammatory responses and oxidative stress in rat kidney ischemia-reperfusion injury and H₂O₂-induced NRK-52E cells via the Nrf2/TLR4/NF- κ B pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45 (4): 1677-1689. DOI: 10.1159/000487735.

[36] Huang N, Rizshsky L, Hauck CC, et al. The inhibition of lipopolysaccharide-induced macrophage inflammation by 4 compounds in Hypericum perforatum extract is partially dependent on the activation of SOCS3 [J]. Phytochemistry, 2012, 76: 106-116. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.12.001.

[37] Cai ZY, Sheng ZX, Yao H, et al. Pachymic acid ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and activating the Nrf2/HO-1 pathway in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21 (8): 1924-1931.

[38] Chang JS, Lin HJ, Deng JS, et al. Preventive effects of velvet antler (*Cervus elaphus*) against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting MAPK/NF- κ B activation and inducing AMPK/Nrf2 pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 2870503. DOI: 10.1155/2018/2870503.

[39] Mochizuki M, Ishii Y, Itoh K, et al. Role of 15-deoxy $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J₂ and Nrf2 pathways in protection against acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171 (11): 1260-1266. DOI: 10.1164/rccm.200406-7550C.

[40] 陈冠楠,魏娟,吕欣. Nrf2 在 ALI 中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (3): 270-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.016.

Chen GN, Wei J, Lyu X. Research progress of nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 in acute lung injury [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (3): 270-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.016.

[41] Gong P, Stewart D, Hu B, et al. Activation of the mouse heme oxygenase-1 gene by 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ is mediated by the stress response elements and transcription factor Nrf2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2002, 4 (2): 249-257. DOI: 10.1089/152308602753666307.

[42] Kim KH, Sadikot RT, Joo M. Therapeutic effect of ent-kaur-16-en-19-oic acid on neutrophilic lung inflammation and sepsis is mediated by Nrf2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474 (3): 534-540. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.122.

[43] Zhao C, Gillette DD, Li X, et al. Nuclear factor E2-related factor-2 (Nrf2) is required for NLRP3 and AIM2 inflammasome activation [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (24): 17020-17029. DOI: 10.1074/jbc.M114.563114.

[44] Hoetzenecker W, Echtenacher B, Guenova E, et al. ROS-induced ATF3 causes susceptibility to secondary infections during sepsis-associated immunosuppression [J]. Nat Med, 2011, 18 (1): 128-134. DOI: 10.1038/nm.2557.

(收稿日期: 2018-06-20)

• 科研新闻速递 •

大容量血液滤过治疗重症急性胰腺炎并发 MODS 的疗效评价

预防全身炎症反应综合征(SIRS)的发生是治疗重症急性胰腺炎(SAP)的关键,有学者进行了一项前瞻性对照研究,旨在评价大容量血液滤过(HVHF)治疗 SAP 伴多器官功能障碍综合征(MODS)患者的疗效。研究人员将 40 例 SAP 患者分为对照组(22 例,禁食、胃肠减压、静脉注射生长抑素)和 HVHF 组(18 例,在对照组治疗措施基础上给予 HVHF 治疗),观察患者血清和尿淀粉酶、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)及肝功能变化,记录患者生命体征和腹部症状,并分析并发症和病死率。结果显示:HVHF 组治疗 3 d 和 7 d 的急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)评分明显低于对照组(分:6.3 ± 1.7 比 9.2 ± 2.1, 3.3 ± 0.8 比 6.2 ± 1.7)。HVHF 治疗后,患者血清和尿淀粉酶、WBC、CRP 水平及器官功能的改善情况均显著优于对照组,病死率(16.7% 比 31.8%)和并发症发生率(11.1% 比 40.9%)也明显降低,其他临床指标也得到明显改善。研究者据此得出结论, HVHF 可迅速减少 SAP 患者腹部症状,改善预后,降低病死率,其机制可能是在疾病早期阶段减轻 SIRS 实现的。

喻文,罗红敏,编译自《Medicine (Baltimore)》, 2018, 97 (1) : e9417

气管导管导引条辅助气管插管可提高气管插管首次成功率

气管导管导引条也称探条,是一种简单便宜的气管插管辅助工具,主要用于喉头暴露不良或首次尝试插管失败时。目前尚无在首次插管时常规使用探条的相关临床试验。为此,有学者进行了一项随机临床试验,旨在比较探条插管法与气管导管联合管芯插管法的首次气管插管成功率。研究对象来自明尼苏达州明尼阿波利斯的一家 I 级创伤中心(Hennepin county 医学中心)急诊室。所有气管插管皆由急诊医学的住院医师(通常毕业 ≥ 3 年)或主治医师完成。受试对象为年龄 ≥ 18 岁并需要紧急经口气管插管的患者。研究人员将受试者随机分为两组,一组采用探条辅助插管(n=381),另一组采用气管导管联合管芯插管(n=376)。主要评价指标为至少存在 1 项困难气道特征患者的首次插管成功率,困难气道特征包括口腔分泌物遮盖了喉头视野、气道梗阻或水肿、肥胖、短颈、小下颌、巨舌、面部创伤、颈椎需要固定;其他评价指标包括所有患者的首次插管成功率、首次插管成功且没有并发低氧血症者的首次插管时间、误入食管的发生率及低氧血症发生率。结果显示:共有 757 例患者进入了随机分组,在 380 例至少存在 1 项困难气道特征的患者中,探条辅助插管组首次插管的成功率要高于气管导管联合管芯插管组[96% 比 82%, 差值为 14%, 95% 可信区间(95%CI)=8% ~ 20%]。在所有患者中,探条辅助插管组的首次插管成功率也高于气管导管联合管芯插管组(98% 比 87%, 差值为 11%, 95%CI=7% ~ 14%);探条辅助插管组和气管导管联合管芯插管组首次尝试插管的持续时间分别为 38 s 和 36 s,低氧血症发生率分别为 13% 和 14%,差异均无统计学意义。研究人员据此得出结论,采用探条辅助插管的首次成功率明显高于气管导管联合管芯插管。

罗红敏,编译自《JAMA》, 2018, 319 (21) : 2179-2189