

• 综述 •

Keap1/Nrf2/ARE 信号通路可通过调节氧化应激 缓解脓毒症过程中的细胞铁死亡

李嘉柔 王洪亮

哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科, 黑龙江哈尔滨 150086

通信作者: 王洪亮, Email: icuwanghongliang@163.com

【摘要】 脓毒症是感染导致机体宿主反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 在全球有较高的发病率与病死率。脓毒症的重要特征是炎症反应, 剧烈炎症反应产生的细胞因子会激活中性粒细胞, 引起活性氧(ROS)的过量生成, 从而造成组织器官损伤, 并进一步发展为器官功能障碍和衰竭。铁死亡是近些年发现的一种铁依赖性的全新的细胞死亡方式, 其主要机制为二价铁诱导的细胞内脂质过氧化与抗氧化体系[谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)]表达量降低。最近众多研究表明, Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件(Keap1/Nrf2/ARE)信号通路可通过改善氧化应激来缓解脓毒症过程中的细胞铁死亡。本文对 Nrf2 抑制脓毒症过程中细胞铁死亡的有关分子机制研究进行综述, 以期干预脓毒症进展提供预防和治疗思路。

【关键词】 核因子 E2 相关因子 2; 脓毒症; 氧化应激; 铁死亡

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q19137)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210130-00180

Kelch-like ech-associated protein 1/nuclear factor E2-related factor 2/antioxidant response element pathway alleviates ferroptosis in sepsis by regulating oxidative stress

Li Jiarou, Wang Hongliang

Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China

Corresponding author: Wang Hongliang, Email: icuwanghongliang@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, and has a high morbidity and mortality worldwide. The characteristic of sepsis is the inflammatory reaction. Cytokines produced by the severe inflammatory reaction can activate neutrophils and cause excessive production of reactive oxygen species (ROS), thus damage cells and tissue, and further develop into organ dysfunction and failure. Ferroptosis is an iron-dependent form of nonapoptotic cell death discovered recently. Its main mechanism is the intracellular lipid peroxidation induced by iron and the low expression of antioxidant systems [glutathione (GSH) and glutathione peroxidase 4 (GPX4)]. Recently, many studies have shown that Kelch-like ech-associated protein 1/nuclear factor E2-related factor 2/antioxidant response element (Keap1/Nrf2/ARE) signal pathway can improve oxidative stress and alleviate ferroptosis in sepsis. This article reviews the molecular mechanism and research of Nrf2 inhibiting ferroptosis in sepsis, in order to innovate prevention and treatments for the intervention of sepsis.

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

Fund program: Heilongjiang Provincial Postdoctoral Science Foundation of China (LBH-Q19137)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210130-00180

脓毒症是感染导致机体宿主反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。近期发表在《柳叶刀》上的一项数据分析表明, 2017 年全球估计有 4 800 万例脓毒症患者, 约有 20% 死亡病例的死因与脓毒症有着密不可分的关系^[1]。脓毒症的重要特征是炎症反应^[2], 剧烈炎症反应产生的细胞因子会激活中性粒细胞, 引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量生成, 从而造成组织器官损伤, 并进一步发展为器官功能障碍和衰竭^[3]。铁死亡也具有依赖 ROS 的代谢特点, 是近些年广泛讨论的全新细胞死亡方式。最近的观点认为, 核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)信号通路可通过调节氧化应激来缓解脓毒症过程中的细胞铁死亡, 现对此机制进行讨论。

1 氧化应激是脓毒症造成器官损伤的途径

氧化应激是体内 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)产生过多, 从而引起氧化与抗氧化作用失衡的一种状态^[4]。过氧化状态会引起自身炎症免疫调节系统失衡, 导致多器官损伤。

1.1 氧化应激与炎症反应可相互促进: 病原体入侵人体后激发固有免疫, 是机体炎症反应的首要途径, 中性粒细胞作为重要的效应细胞承担防御的功能^[5]。在内毒素致脓毒症动物模型中, 中性粒细胞表面的模式识别受体 CD14 与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)复合物(LBP-LPS)结合。此时, 中性粒细胞不仅可以吞噬复合物, 还可以分泌趋化因子、白

细胞介素(interleukins, IL-8、IL-1)等促炎因子,参与并促进炎症反应。中性粒细胞在吞噬活动时的耗氧量增加,其摄入氧气的 70%~90% 可在还原型辅酶 II 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)和还原型辅酶 I 氧化酶的催化下接受电子形成氧自由基,用于杀灭病原微生物。这一过程被称为“呼吸爆发”或“氧爆发”^[6],是炎症造成细胞损伤的重要途径。

细胞过氧化损伤后造成的组织水肿、缺血会反过来激活补体系统,或产生多种具有趋化活性的物质,如 C3 片段、白细胞三烯等募集并激活中性粒细胞^[6-7],从而形成氧化应激-炎症的恶性循环^[8]。

1.2 氧化应激产生的自由基可损伤细胞结构:ROS 对脂质、蛋白质与 DNA 都有很强的氧化作用。首先,多不饱和脂肪酸的侧链并不稳定,极易受到自由基损伤^[4];其次,ROS 可以通过水解肽键或直接断裂 α -碳原子的方式改变肽链的结构^[9-10];最后,ROS 可以与碱基加成反应,形成异化自由基,破坏碱基之间的氢键和层堆积力,从而导致 DNA 立体构象的改变^[11]。这些生物大分子都是构成生物膜与细胞器的重要成分,因此脓毒症带来的氧化应激损伤会对细胞的生理功能造成很大影响^[12],是细胞凋亡的诱导因素之一。

2 脓毒症过程中存在细胞铁死亡

铁是机体所需的重要微量元素,参与多种生化反应,如氧运输及 DNA 与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成。脓毒症患者大多存在不同程度的铁代谢紊乱^[13],其主要原因是过量的炎性因子扰乱了铁代谢平衡。内毒素诱导单核/巨噬细胞产生的 IL-6 可通过 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3(Janus kinases/signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3)通路增加肝脏及胃肠道铁调素生成,作为铁调素作用靶点的膜铁转运蛋白 1(ferroportin 1, FPI)表达减弱,铁的循环再利用受到阻碍,最终导致细胞内铁离子超载。细胞中游离的铁离子通过 Fenton 反应产生大量自由基^[14],诱导脂质以及其他有机分子过氧化,最后引发细胞死亡。

铁死亡是近些年被发现的一种铁依赖性的,区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的全新细胞死亡方式^[15-16]。与其他细胞死亡方式相比,铁死亡具有 3 个非常明显的特点,即游离铁增加,脂质过氧化物积累,以及区别于自噬、凋亡或坏死的形态学表现(线粒体缩小、嵴减少或消失)。目前研究表明,铁死亡存在于多种急慢性疾病的发展过程中,如神经退行性变、急性肾衰竭和心肌病等^[17-19]。不仅如此,铁死亡与细菌感染引起的细胞组织损伤也密切相关。

在脓毒症患者中,肺部是最常见的感染部位,而铜绿假单胞菌是导致医源性下呼吸道感染的主要病原体之一^[20]。铜绿假单胞菌表达的脂氧合酶将宿主花生四烯酸磷脂酰乙醇胺(ardchidonic acid-phosphatidyl ethanolamine, AA-PE)变为其过氧化产物,并触发人体支气管上皮细胞的铁死亡^[21]。这一发现提示,脂氧合酶驱动的铁死亡可能是铜绿假单胞菌相关疾病的一种新的病理生理机制。

在脓毒症动物模型中发现, LPS 可以诱导多个器官脂质产生过氧化,继而引发铁死亡;而抑制铁死亡可以减轻器官炎症和功能障碍,从而提高存活率。以心肌细胞为例^[19]: LPS 刺激核受体辅激活蛋白 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)的表达,随后 NCOA4 与铁蛋白相互作用,促进其自噬降解并释放出大量游离铁;胞质游离铁通过转运蛋白丝氨酸转运蛋白 1(sideroflexin 1, SFXN1)转运到线粒体,引起线粒体铁超载和 ROS 过多,最终导致心肌细胞脂质过氧化和铁死亡。在肝脏^[22]、肾脏^[23]等其他器官中也证实了铁死亡与脓毒症的并存关系。

在脓毒症过程中存在着多种细胞死亡形式,相较于其他死亡形式,铁死亡发生的时机更早,此时细胞膜与细胞核依旧停留在比较完整的状态,细胞还没有进入到不可逆的死亡阶段。因此,在脓毒症状态下针对铁死亡进行干预来挽救组织器官具有更大的价值和意义。

3 Nrf2 通过调节氧化应激减少脓毒症过程中的铁死亡

Nrf2 是碱性区亮氨酸拉链转录因子(nuclear factor erythroid 2, NF-E2)家族成员,可调节内源性抗氧化反应途径,保护细胞免受氧化应激损伤^[24]。Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ech-associated protein 1, Keap1)/Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路编码许多氧化刺激时启动子区的 II 相解毒酶和抗氧化酶。生理状态下 Keap1 与 Nrf2 结合, Keap1 通过蛋白酶体将 Nrf2 泛素化降解失活。当机体受到炎症刺激时, Keap1 的构象发生变化并释放 Nrf2, Nrf2 快速转移到细胞核,随后与小 Maf 蛋白结合形成异二聚体,并与顺式作用元件 ARE 连接^[25],最终激活转录途径,从而平衡氧化反应,维持细胞内氧化还原稳态。

3.1 Nrf2 激活可延缓脓毒症进程:核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是参与炎症反应与免疫应答的重要元件,因为 NF- κ B 不仅广泛参与细胞对外来刺激的响应,同时具有“快速起效”的特点,即不需要合成新的蛋白质就能够被激活^[26]。在动物模型中, LPS 处理可导致 NF- κ B 磷酸化形式的表达升高,这种改变提示 NF- κ B 途径激活并向细胞核内移位,由此引发的级联反应最终会导致细胞因子的大量产生。免疫系统如此“爆发式”激活会突破生理调节的极限,最终伤害宿主本身。

目前的研究表明, Nrf2 与 NF- κ B 之间的关系十分紧密,存在着相互抑制的调节环路^[27-28]: Nrf2 通过其下游细胞内的信号减少 NF- κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor α , I κ B α)的降解,使其不能与 NF- κ B 分离,这样一来,细胞中的 NF- κ B 就无法与 DNA 结合产生活性。同样, NF- κ B 信号通路的活化可以减少 ARE 的基因转录,并且减少游离环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白的含量,最终防止 Nrf2 转录激活。在 Nrf2 基因敲除的脓毒症小鼠模型中, LPS 增强了 NF- κ B 的活化,使得更多促炎因子[环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-113、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]获得释放;从死

亡率上看,与野生型小鼠相比, Nrf2 敲除小鼠对 LPS 诱发的脓毒性休克更敏感^[28]。

3.2 Nrf2 参与抑制脂质过氧化: 根据前文所述我们可以得知, ROS 与脂质膜上的多不饱和脂肪酸反应引起脂质过氧化, 从而通过 Fenton 反应导致细胞铁死亡。NOX 系统是细胞内 ROS 的主要产生者之一^[29], 被广泛认为是调节 ROS 稳态的关键因素。NOX4 参与中性粒细胞“呼吸爆发”, 在机体内几乎所有组织细胞中都起作用。有证据表明, Nrf2 与 NOX 表达之间存在负反馈调节环路^[30-31]。稳态条件下, NOX4 产生超氧化物和过氧化氢, 而过氧化氢又通过氧化半胱氨酸和使 Keap1 失活两种方式来激活 Nrf2。随后活化的 Nrf2 通过抑制 NOX4 的转录, 从而减少 ROS 的产生。在缺乏 Nrf2 的情况下, 反馈调节缺失, 形成一个促氧化环境, 导致细胞内 ROS 水平升高。

细胞内的 NOX 系统可以产生 ROS, 而 ROS 的消除则主要依靠以谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 为代表的过氧化物酶完成^[15]。谷胱甘肽 (glutathione, GSH)/GPX4 轴是铁死亡级联反应的中心节点, 多种阻断铁死亡进程的信号通路都共用此轴。无论是减少半胱氨酸 (GSH 前体) 的生成, 还是抑制 GPX4 的功能, 都可以引起铁死亡^[32-33]。半胱氨酸转运障碍是影响 GSH/GPX4 轴功能的另一个因素。胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (system Xc⁻) 由 SLC3A3L 和 SLC7A11 两个亚单位组成^[34-35], 它可以摄取胱氨酸并将其还原成半胱氨酸, 参与 GSH 的合成。Erastin (一种铁死亡诱导剂) 可以抑制 system Xc⁻, 阻碍胱氨酸吸收, 导致 GPX 活性降低, 削弱细胞抗氧化能力, 从而导致细胞内的 ROS 升高。这一结果证实了 GSH/GPX4 轴在氧化应激中的防御作用。GSH 系统与 Nrf2 的关系主要体现在: Nrf2 可以诱导谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -glutamylcysteine synthetase, γ -GCS) 和 GPX 的表达, 增加 GSH 的生物合成与再生, 细胞内具有毒性的脂质过氧化氢 (lipid peroxides, L-OOH) 被转化为无毒脂醇 (non-toxic lipids, L-OH), 从而保护富含脂质的细胞膜结构免受过氧化物的干扰及损害。不仅如此, 前文中 GSH/GPX4 轴的上游 system Xc⁻ 也是 Nrf2 的靶向调控位点, Nrf2 可直接结合 SLC7A11 亚单位启动子序列, 然后促进 SLC7A11 的表达, 而抑制 Nrf2 表达或过表达 Keap1 可降低 SLC7A11 蛋白表达水平, 从而增加细胞对铁死亡的敏感性。

另外, Nrf2 还可调控一种 II 相解毒酶, 即谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione-S-transferase, GST) 的表达。GST 在 ROS 或脂质过氧化产生的亲电试剂中发挥解毒作用; Nrf2 基因敲除小鼠中 GST 的 mRNA 与蛋白质含量均减少^[36]。

总而言之, Nrf2 是细胞内的重要转录分子, 被激活后可调控下游多种抗氧化因子, 是维持氧化还原稳态的调节者 (图 1)。

3.3 Nrf2 可调节铁代谢: 科学家们很早就发现脑出血后继发性脑损伤的重要机制之一就是亚铁引起的自由基损伤, 在铁超载诱导的原代星形胶质细胞模型中可以发现, Fe²⁺ 对星形胶质细胞具有时间和浓度依赖性的细胞毒性。此外, 星形

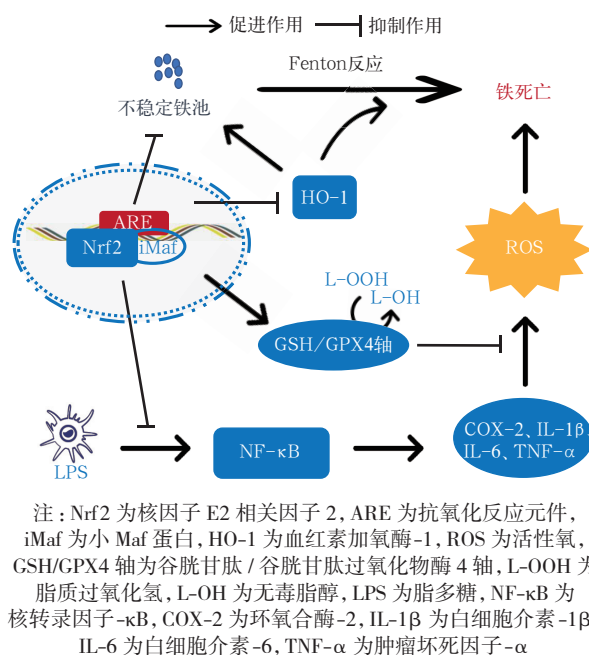


图 1 Nrf2 调节脓毒症过程中细胞铁死亡的信号通路

胶质细胞中 Fe²⁺ 暴露导致 Nrf2 表达呈时间和浓度依赖性增加, 这些现象表明, Nrf2 表达可能作为一种适应性的自我防御机制应对细胞内 Fe²⁺ 的积累。

随着研究不断深入, 人们发现 Nrf2 的确在铁存储、血红素的合成与分解代谢中也发挥了关键作用。细胞内外铁平衡严格受到细胞内铁蛋白重链 (负责储存铁) 和膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, Fpn1) 的调控。LPS 诱导下 Fpn1 mRNA 表达减少, 细胞内铁超载并引发氧化损伤, 而 Nrf2 可减弱 LPS 对 Fpn1 mRNA 的影响^[37]。因此, Nrf2 的激活被认为可以在细胞铁超载的情况下减少细胞内铁, 恢复平衡^[38], 防止氧化应激。

血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 是一种参与铁死亡氧化应激反应的酶, 主要受 Nrf2 的调控。HO-1 可以催化血红素降解为胆绿素、一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 和 Fe²⁺, 增加细胞中的不稳定铁池^[39]。HO-1 过度激活会由于不稳定铁离子的增加而诱导铁死亡进程, 因此大量 HO-1 是具有细胞毒性的。

随着对铁死亡机制的进一步了解, Nrf2 在这一过程中的关键作用变得尤为明显。细胞的抗脂质氧化、铁代谢状态都可以由 Nrf2 靶基因介导。因此, 靶向调节抗氧化转录因子 Nrf2 进而抑制铁死亡是控制炎症反应的一个新方向。

4 结论与展望

脓毒症具有高病死率, 是全球医疗问题, 围绕其相关的科学研究具有较深的探索意义与临床价值。从目前的研究可以发现, Nrf2 作为体内氧化还原平衡的重要调控元件, 可通过促进抗氧化酶表达等途径抑制细胞铁死亡进程。然而, 由于这其中涉及因素的多样性及各因素间可能存在的错综复杂的关系, 目前的了解还非常有限。如何能够减轻脓毒症过程中细胞铁死亡, 是目前相关领域的创新性研究方向。这一

成果可为脓毒症提供新的治疗思路,为改善患者预后带来新的希望。同时,充分揭示铁死亡的发展机制也为研究与其相关的其他重大疾病提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
- [3] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. *Nature*, 2002, 420 (6917): 885–891. DOI: 10.1038/nature01326.
- [4] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- [5] Chanock SJ, el Benna J, Smith RM, et al. The respiratory burst oxidase [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269 (40): 24519–24522.
- [6] Robinson JM, Badwey JA. Production of active oxygen species by phagocytic leukocytes [J]. *Immunol Ser*, 1994, 60: 159–178.
- [7] Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy [J]. *Burns*, 2017, 43 (3): 471–485. DOI: 10.1016/j.burns.2016.09.023.
- [8] Andrades M, Ritter C, Moreira JC, et al. Oxidative parameters differences during non-lethal and lethal sepsis development [J]. *J Surg Res*, 2005, 125 (1): 68–72. DOI: 10.1016/j.jss.2004.11.008.
- [9] Radi R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (12): 4003–4008. DOI: 10.1073/pnas.0307446101.
- [10] Rudyk O, Phinikaridou A, Prysyazhna O, et al. Protein kinase C oxidation is a major cause of injury during sepsis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (24): 9909–9913. DOI: 10.1073/pnas.1301026110.
- [11] Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide *in vitro* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89 (7): 3030–3034. DOI: 10.1073/pnas.89.7.3030.
- [12] 胡荣华, 郑颜磊, 程飞, 等. 脓毒症精准免疫治疗的新进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (4): 504–506. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036.
- [13] Hu RH, Zheng YL, Cheng F, et al. Advances in precision immunotherapeutic research of sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (4): 504–506. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036.
- [14] Ganz T. Systemic iron homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (4): 1721–1741. DOI: 10.1152/physrev.00008.2013.
- [15] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15 (12): 1137–1147. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1.
- [16] Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 130–143. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
- [17] 李博文, 王志维. 铁死亡是一种新的调节性细胞死亡形式 [J]. *基础医学与临床*, 2019, 39 (2): 247–251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.02.021.
- [18] Li BW, Wang ZW. Ferroptosis is a new form of regulatory cell death [J]. *Basic Clin Med*, 2019, 39 (2): 247–251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.02.021.
- [19] Weiland A, Wang YM, Wu WH, et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (7): 4880–4893. DOI: 10.1007/s12035-018-1403-3.
- [20] von Mässenhausen A, Tonnus W, Linkermann A. Cell death pathways drive necroinflammation during acute kidney injury [J]. *Nephron*, 2018, 140 (2): 144–147. DOI: 10.1159/000490807.
- [21] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 303–318. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.009.
- [22] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
- [23] Dar HH, Tyurina YY, Mikulska-Ruminska K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (10): 4639–4653. DOI: 10.1172/JCI99490.
- [24] Wei SS, Bi JB, Yang LF, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10 (5): e173. DOI: 10.1002/ctm2.173.
- [25] McCullough K, Bolisetty S. Ferritins in kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40 (2): 160–172. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.007.
- [26] Ahmed SM, Luo L, Namani A, et al. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (2): 585–597. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
- [27] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
- [28] Perkins ND. The Rel/NF- κ B family: friend and foe [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25 (9): 434–440. DOI: 10.1016/S0968-0004(00)01617-0.
- [29] Jiang T, Tian F, Zheng HT, et al. Nrf2 suppresses lupus nephritis through inhibition of oxidative injury and the NF- κ B-mediated inflammatory response [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (2): 333–343. DOI: 10.1038/ki.2013.343.
- [30] Song XH, Long DX. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267. DOI: 10.3389/fnins.2020.00267.
- [31] Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22 (1): 66–79. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.016.
- [32] Wu KC, Cui JY, Klaassen CD. Beneficial role of Nrf2 in regulating NADPH generation and consumption [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 123 (2): 590–600. DOI: 10.1093/toxsci/ktf183.
- [33] 胡建楠, 刘书畅, 马涛. 基于胆碱能抗炎通路探索脓毒症治疗的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (1): 122–125. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200421-00318.
- [34] Hu JN, Liu SC, Ma T. Research progress of exploring the treatment of sepsis based on cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33 (1): 122–125. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200421-00318.
- [35] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175–185. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
- [36] 姚鹏, 陈勇, 李依玲, 等. 海马神经细胞铁死亡通过 Nrf2/GPX4 信号通路导致脓毒症相关性脑病大鼠认知功能障碍 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1389–1394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.015.
- [37] Yao P, Chen Y, Li YL, et al. Hippocampal neuronal ferroptosis involved in cognitive dysfunction in rats with sepsis-related encephalopathy through the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (11): 1389–1394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.015.
- [38] Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, et al. The cystine/glutamate antiporter system x_c⁻ in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18 (5): 522–555. DOI: 10.1089/ars.2011.4391.
- [39] He F, Ru XL, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (13): 4777. DOI: 10.3390/ijms21134777.
- [40] Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520 (7545): 57–62. DOI: 10.1038/nature14344.
- [41] 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.
- [42] Chiang SK, Chen SE, Chang LC. A dual role of heme oxygenase-1 in cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20 (1): 39. DOI: 10.3390/ijms20010039.
- [43] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (17): 3221–3247. DOI: 10.1007/s00018-016-2223-0.

(收稿日期: 2021-01-30)