

• 综述 •

核因子 E2 相关因子 2 及其相关通路在脓毒症急性肺损伤中作用的研究进展

仲可琢¹ 刘涵² 杨洋³ 李佳鑫¹ 梁群³

¹ 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 哈尔滨 150040; ² 伦敦大学学院, 伦敦 WC1E 6BT;

³ 黑龙江中医药大学附属第一医院重症医学科, 哈尔滨 150040

通信作者: 梁群, Email: liangqun1@sina.com

【摘要】 脓毒症是由感染引起宿主反应失调所致危及生命的器官功能障碍, 发病率和病死率较高。急性肺损伤 (ALI) 是脓毒症早期常见的并发症之一。炎症反应、氧化应激和铁死亡是脓毒症 ALI 重要发病机制。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 作为重要的抗氧化转录因子, 通过调控多条信号通路, 在缓解肺损伤过程中具有关键作用。本文系统阐述了 Nrf2 的结构及其在脓毒症 ALI 中的保护作用, 重点说明 Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1)、Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)/Nrf2、沉默信息调节因子 1 (Sirt1)/Nrf2 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/Nrf2 通路如何通过协同调控其下游靶基因如 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 等共同缓解氧化应激、抑制炎症因子释放及阻止铁死亡; 并进一步总结了 β -珠蛋白、姜黄素、金丝桃苷等多种药物通过特异性激活上述通路所展现出的肺保护作用, 为相关治疗策略的优化与新药研发提供了扎实的实验依据。本综述旨在为深入理解 Nrf2 在脓毒症 ALI 中的生物学意义, 为日后临床的靶向治疗提供理论依据与研究参考。

【关键词】 核因子 E2 相关因子 2; 脓毒症; 急性肺损伤; 氧化应激; 炎症反应; 铁死亡

基金项目: 国家自然科学基金 (82374400); 黑龙江省“双一流”新一轮建设学科协同创新成果建设项目 (LJGXCG2022-097)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250529-00516

Research advancements on the role of nuclear factor E2-related factor 2 and its related pathways in sepsis-induced acute lung injury

Zhong Kezhuo¹, Liu Han², Yang Yang³, Li Jiaxin¹, Liang Qun³

¹The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medical, Haerbin 150040, China; ²University College London, London WC1E 6BT, United Kingdom; ³Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150040, China

Corresponding author: Liang Qun, Email: liangqun1@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, characterized by high morbidity and mortality. Acute lung injury (ALI) is one of the earliest and most frequent complications of sepsis. Inflammatory response, oxidative stress, and ferroptosis are important pathogenic mechanisms in sepsis-induced ALI. Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), an essential antioxidant transcription factor, plays a pivotal role in alleviating lung injury by regulating multiple signaling pathways. This review systematically elaborates on the structure of Nrf2 and its protective role in sepsis-induced ALI, with a focus on how the Nrf2/heme oxygenase-1 (HO-1), Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/Nrf2, silent information regulator 1 (Sirt1)/Nrf2, and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/Nrf2 pathways collaboratively alleviate oxidative stress, suppress the release of inflammatory factors, and inhibit ferroptosis by regulating downstream target genes such as HO-1, glutathione peroxidase 4 (GPX4), and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11). Furthermore, the article summarizes the lung-protective effects demonstrated by various agents, including β -globin, curcumin, and hyperoside, through the specific activation of these pathways, providing a solid experimental basis for optimizing related treatment strategies and developing new drugs. This review aims to offer a deeper understanding of the biological significance of Nrf2 in sepsis-induced ALI and to provide theoretical support and research insights for future targeted clinical therapies.

【Key words】 Nuclear factor E2-related factor 2; Sepsis; Acute lung injury; Oxidative stress; Inflammatory response; Ferroptosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82374400); Disciplinary Collaborative Innovation Achievement Project of the New Round of "Double First-Class" Construction in Heilongjiang Province (LJGXCG2022-097)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250529-00516

脓毒症是由感染导致的机体反应紊乱引起的危及生命的器官功能障碍^[1], 全球年发病率可达 240/10 万, 住院病死

率高达 20% ~ 50%^[2]。急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是脓毒症早期并发症之一, 脓毒症引起的 ALI 主要表现为肺

部急性水肿、充血和渗出,引发进行性呼吸困难与顽固性低氧血症^[3-4]。炎症反应、氧化应激和铁死亡是脓毒症 ALI 的重要机制^[5-6],其中核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)及其相关信号通路在这些机制中发挥着重要作用。现就 Nrf2 及其相关通路在脓毒症 ALI 中作用的研究进展进行综述,以期治疗脓毒症提供新的策略。

1 Nrf2 的结构

Nrf2(又称 NFE2L2)是锌指蛋白家族 Cap'n'Collar 亚家族的转录因子,能与多种细胞保护因子协同作用,抑制氧化应激^[7]。Nrf2 具有 7 个 CNC 同源性的 Neh 结构域^[8],每个结构域对 Nrf2 的正常功能都至关重要。

Neh1 结构域包含 CNC 家族转录因子亮氨酸拉链式结构域(CNC-bZIP),通过与小 Maf 蛋白结合形成异二聚体,识别并结合抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)上的相关序列^[9]。Neh2 结构域集中在 Nrf2 的 N 端区域^[10],包含两个与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合的基序:一个是对 Keap1 具有高亲和力的 ETGE 基序,另一个是低亲和力的 DLG 基序。Neh2 结构域与 Keap1 之间的双位点识别机制在 Nrf2 的高效泛素化和降解过程中发挥重要作用^[11]。Neh3 结构域位于 Nrf2 的羧基末端,通过与 Nrf2 转录辅助因子 CHD6 结合,反式激活 ARE 依赖基因的表达^[12]。Neh4 和 Neh5 结构域是转录激活结构域(transactivation domain, TA),它们协同与环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein, CREB)这一共激活因子结合,促进 Nrf2 的转录活性^[13]。此外, Neh4 和 Neh5 结构域可与核内共激活因子受体相关共激活因子 3(receptor-associated coactivator 3, RAC3)、乳腺癌扩增因子 1(amplified in breast cancer 1, AIB1)、类固醇受体共激活因子 3(steroid receptor coactivator-3, SRC-3)相互作用,进一步增强 Nrf2 介导的 ARE 靶基因表达^[14]。Neh5 结构域通过氧化还原敏感的核输出信号(nuclear export signal, NES)调节 Nrf2 在细胞内的定位^[15]。Neh6 结构域包含 DSGIS 和 DSAPGS 两个与氧化还原无关的降解基序,通过与 E3 泛素连接酶相连接,在氧化应激条件下介导 Nrf2 的降解^[16]。 β -转导重复蛋白(β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP)是一种 F-box 蛋白,帮助 Nrf2 降解。Neh6 结构域中的 DSGIS 基序通过 β -TrCP 识别 Nrf2,在 DSGIS 中的两个丝氨酸残基的磷酸化对于 Nrf2 通过 β -TrCP 的重组至关重要^[17]。Neh7 结构域则通过与视黄酸 X 受体 α (retinoid X receptor alpha, RXR α)相互作用抑制 Nrf2 的活性^[18]。Neh1~Neh7 结构域在多个水平上共同调节 Nrf2 的稳定性和靶基因的转录激活,是机体抵御氧化应激、减轻脓毒症 ALI 的重要结构基础。

2 脓毒症引发 ALI

2.1 炎症反应与氧化应激:细菌内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是脓毒症 ALI 的关键致病因子。在脓毒症中, LPS 通过与免疫细胞受体结合,增加促炎细胞因子表达,进而诱发炎症反应^[19]。这一炎症反应激活大量中

性粒细胞,被激活的中性粒细胞长时间存活并迁移至炎症部位,释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)、形成中性粒细胞胞外诱捕网来捕捉微生物^[20];同时,这些活化的中性粒细胞通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等促炎介质,促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等因子释放,加剧肺组织损伤^[21]。

氧化应激在脓毒症 ALI 中也起着重要作用。正常肺组织具有氧自由基清除系统,使氧自由基保持动态平衡,适量的氧自由基能杀菌、调节炎症和清除受损细胞。但在脓毒症中,内毒素刺激肺泡巨噬细胞和中性粒细胞等效应细胞,大量释放氧自由基,如超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)^[22]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)能有效催化 $O_2^{\cdot-}$ 转化为过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2),降低氧化应激,保护肺组织^[23]。在脓毒症状态下,抗氧化能力下降,过量的 H_2O_2 未能及时清除,导致芬顿反应,产生羟基自由基($\cdot OH$),加剧氧化应激损伤;同时,髓过氧化物酶可氧化 H_2O_2 生成次氯酸,进一步加重肺损伤和功能恶化^[24-25]。炎症因子与氧化应激相互促进,形成恶性循环,使肺组织损伤加重^[26]。

2.2 铁死亡:铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化物积累引起的细胞死亡形式,主要表现为铁代谢异常、脂质过氧化物积累、抗氧化能力受损^[27]。

2.2.1 铁代谢异常:铁在体内主要以 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 的形式循环。正常情况下,细胞内多余的 Fe^{2+} 可以储存在铁蛋白中,或通过编码基因为 SLC40A1 的铁转运蛋白 1 排出细胞^[28]。当铁稳态调控失衡时, Fe^{2+} 积累会导致炎症反应和氧化应激^[29],并成为铁死亡的关键信号^[30-31]。 Fe^{2+} 能与 H_2O_2 发生芬顿反应生成 $\cdot OH$,攻击细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA),引发脂质过氧化反应,最终导致铁死亡^[32]。Wang 等^[33]研究支持铁代谢紊乱与脓毒症相关肺损伤的潜在联系,其研究显示,脓症患者铁蛋白水平升高,血清铁、转铁蛋白及其饱和度降低;虽然急性呼吸窘迫综合征组与非急性呼吸窘迫综合征组之间上述指标差异不显著,但死亡患者铁蛋白水平更高,转铁蛋白水平更低,提示铁代谢紊乱可能与脓毒症 ALI 的严重程度相关。

2.2.2 脂质过氧化积累:脂质过氧化是铁死亡发生的关键过程,主要通过游离的 PUFA 在脂氧合酶和 ROS 的参与下发生过氧化反应^[34]。PUFA 分子中的碳-碳双键结构对脂质过氧化高度敏感,是脂质过氧化反应的主要底物^[35]。花生四烯酸等 PUFA 在长链酰基辅酶 A 合成酶 4 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 的催化下被脂化后整合入细胞膜磷脂,形成 PUFA-磷脂复合物,随后在脂氧合酶的作用下被氧化为脂质氢过氧化物,激活铁死亡^[36]。此外,丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 4-羟基壬烯醛等次级产物可在脂质双层中形成孔洞,加剧细胞死亡和铁死亡^[37]。有研究者指出,在 ALI 中过量 ROS 可促进磷脂过氧化氢积聚,激活 Toll 样受体,进一步加剧炎症反应,提示脂质过氧化产物不仅是铁死亡的介质,也可能通过诱导炎症反应,参与脓毒症

ALI 的病理进程^[38]。

2.2.3 抗氧化能力受损:在正常生理状态下,细胞内由铁离子、芬顿反应和 ROS 构成的氧化系统与胱氨酸/谷氨酸转运蛋白 System Xc⁻、谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 共同组成的抗氧化系统 (System Xc⁻/GSH/GPX4 轴) 维持氧化还原稳态^[34]。System Xc⁻ 中包含轻链溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)^[39], 负责胞内谷氨酸与胞外胱氨酸按比例交换, 维持细胞对胱氨酸的持续摄取, 被摄取的胱氨酸在细胞中被还原为半胱氨酸, 参与 GSH 的合成^[40-41]。GPX4 是一种重要的磷脂氢过氧化物酶, 能利用 GSH 细胞膜上的磷脂过氧化氢还原为无毒的磷脂质醇, 抑制脂质过氧化, 预防铁死亡的发生^[40, 42]。在感染、炎症等病理状态下, 细胞的抗氧化防御受损, 导致脂质过氧化物积聚, 引发铁死亡^[27, 34]。有研究显示, 在 ALI 小鼠模型中, 谷胱还原蛋白 1 (glutaredoxin-1, Grx1) 的表达和活性显著下降, 导致蛋白质 S-谷胱甘肽化水平升高; 巨噬细胞中 Grx1 的缺失, 通过提高脂肪酸结合蛋白 5 (fatty acid-binding protein 5, FABP5) 在 Cys127 位点的 S-谷胱甘肽化水平, 进而促进 FABP5 与过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR β 、PPAR δ) 的结合并激活下游抗炎通路, 最终抑制炎症反应, 减轻肺组织损伤^[43], 提示 GSH 代谢的调控障碍与氧化应激防御机制密切相关, 进一步支持了抗氧化系统失衡在 ALI 中的重要作用。

3 Nrf2 及其相关通路在脓毒症 ALI 中的作用及药物干预

3.1 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路:HO-1 是 Nrf2 调控的下游靶基因和 II 期解毒酶之一, 作为血红素分解代谢过程中的限速酶, HO-1 催化血红素分解生成具有抗炎、抗氧化作用的一氧化碳和胆绿素, 其中一氧化碳作为气体信号分子介导抗炎效应; 而胆绿素及其转化产物胆红素是强效的内源性抗氧化剂, 因此 HO-1 是 Nrf2 发挥保护作用的重要下游因子^[44]。Nrf2/HO-1 通路是机体应对氧化应激的关键机制。Nrf2 激活后可促进 HO-1 的转录表达, HO-1 表达上调后进一步调节多种下游抗氧化酶的活性, 如 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶。这些酶通过清除 O₂⁻ 和 H₂O₂ 等 ROS 自由基减轻氧化应激损伤, 减少氧化产物的产生, 发挥抗氧化和抗炎作用^[45]。王慧娟等^[46]在盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 诱导的脓毒症 ALI 小鼠模型中发现, β -珠蛋白可以上调肺组织中 Nrf2 与下游靶基因 HO-1 的蛋白表达, 降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子表达水平, 缓解肺组织病理损伤, 减轻肺水肿与 ROS 积聚, 表明 β -珠蛋白通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 发挥抗炎、抗氧化作用。

多种药物可通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻脓毒症 ALI 病理改变。Rao 等^[47]发现, 异白苏烯酮可以通过 Nrf2/HO-1 通路缓解 CLP 诱导的肺组织损伤, 降低支气管肺泡灌洗液中白细胞和中性粒细胞数量, 改善 MDA、髓过氧化物酶、SOD 与 GSH 等氧化应激指标; 同时异白苏烯酮还可以通

过抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 从而减少肺细胞凋亡, 展示出对肺损伤的治疗潜力。Liu 等^[48]通过体内和体外实验研究了溶血磷脂酰胆碱 140 (LPC14:0) 对 LPS 诱导脓毒症 ALI 的影响, 结果表明, LPC14:0 通过激活 Nrf2/HO-1 通路发挥抗炎、抗氧化和屏障保护的多重作用。其中, 在小鼠模型中, LPC14:0 可缓解炎症反应和氧化应激, 提升肺组织中紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 的表达, 改善肺泡上皮屏障功能; 在体外实验中, LPC14:0 可以抑制叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, t-BHP) 诱导的小鼠肺泡上皮细胞 (MLE-12 细胞) 凋亡和屏障功能破坏; 在分子对接实验中, LPC14:0 与 Nrf2 具有高度稳定的结合能力, 当用 Nrf2 特异性抑制剂 ML385 干预后可明显减弱 LPC14:0 对 Nrf2、HO-1 及紧密连接蛋白的作用, 这进一步验证了 Nrf2/HO-1 在 LPC14:0 减轻脓毒症 ALI 中的关键地位。

3.2 Keap1/Nrf2 通路:Keap1/Nrf2 同样是抗氧化应激的重要通路^[49]。Keap1 是一种重要的调控蛋白, 通过特异性识别 Nrf2, 与 Cul3/Rbx1 E3 泛素连接酶复合物发生作用, 介导 Nrf2 的泛素化与降解, 从而调控 Nrf2 在稳态下的蛋白水平^[50]。脓毒症的发生常伴随剧烈的氧化应激反应, Keap1 对 Nrf2 的抑制被打破, Nrf2 从复合物中解离, 迁移至细胞核内, 与 ARE 结合, 激活下游抗氧化酶及 II 相解毒酶等靶基因的转录表达, 该通路的激活有助于清除过量 ROS, 降低 MDA 水平, 并提高 GSH、SOD 等内源性抗氧化物质的活性, 从而缓解氧化应激损伤^[51]。

多种天然产物可以通过调节 Keap1/Nrf2 通路改善脓毒症 ALI。王慧等^[52]和王舒等^[53]通过 CLP 建立的脓毒症 ALI 模型分别探讨了青藤碱和姜黄素对 Nrf2/Keap1 通路的调控作用及对肺组织的保护作用。两项研究表明, 青藤碱和姜黄素都可以显著上调 Nrf2 及其下游 HO-1 的 mRNA 和蛋白表达, 激活 Nrf2/HO-1 通路, 抑制 Keap1 的表达, 同时增强 SOD 活性, 降低 MDA、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平, 减轻氧化应激和炎症反应, 改善肺泡水肿与炎症细胞浸润, 并且这两种药物的保护作用均呈剂量依赖性。在王舒等^[53]的研究中, 进一步检测发现支气管肺泡灌洗液中细胞总数和中性粒细胞数量减少, 疾病评分降低, 表明姜黄素对整体病理状态有改善作用。Chen 等^[54]同样利用这一模型研究了金丝桃苷对肺组织的保护作用, 结果显示金丝桃苷可显著提高小鼠存活率, 减轻肺泡水肿和组织病理损伤, 这与抑制促炎因子释放、铁离子积聚、脂质过氧化、提高 GSH 含量和抗氧化酶的表达有关。金丝桃苷通过与 Keap1 结合, 阻断 Keap1 与 Nrf2 的相互作用, 抑制 Nrf2 泛素化降解, 增强 Nrf2 的表达, 并促进 Nrf2 与 GPX4、SLC7A11 的结合, 增强其转录活性, 抑制铁死亡。其中, 通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 干扰与 Nrf2 抑制剂 ML385 的实验进一步证实, 金丝桃苷的作用依赖于 Nrf2 的激活, 与 HO-1 或 SOD2 无关; 分子模拟与微量热泳动实验显示, 金丝桃苷通过直接结合 Keap1 激活 Nrf2, 表现出较高的亲和力和良好

的生物相容性。这一系列研究成果为 Keap1/Nrf2 通路治疗脓毒症 ALI 提供了理论与实验基础。

3.3 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt1)/Nrf2 通路: Sirt1 是一种Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,它的功能依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,在机体中广泛参与炎症调节、细胞凋亡抑制及自噬过程的调控。大量研究表明, Sirt1 有望成为脓毒症 ALI 的潜在治疗靶点^[55-56]。Sirt1 的活性中心由催化核心区 and 锌指结构域构成,并与 N-末端和 C-末端共同组成其完整的结构框架^[57]。Sirt1 可通过调节 Keap1 构象,促进其与 Nrf2 的解离, Nrf2 进入细胞核后,通过结合 ARE 激活下游靶基因 HO-1、谷胱甘肽 S-转移酶的表达^[58]。这一通路不仅通过增强 ROS 清除和减轻脂质过氧化来对抗氧化应激,还通过调控 Bcl-2/Bax 等凋亡相关因子,协同实现抗炎与抗凋亡的细胞保护作用^[59]。

围绕 Sirt1/Nrf2 通路的保护机制,不同研究从抗炎、抗氧化、抑制铁死亡和维护肺泡屏障等方面进行了多角度探索。Deng 等^[60]研究表明,槲皮素可减轻 LPS 诱导的肺水肿和组织损伤,降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达,恢复 ZO-1 和 Occludin 的水平,从而改善肺泡上皮屏障功能。槲皮素通过上调 Sirt1 表达,促进 Nrf2 核转位,增强 GPX4 表达、GSH 含量,抑制铁离子积聚、脂质过氧化和 ROS 生成,从而抑制铁死亡。Ping 等^[61]在 CLP 诱导的脓毒症小鼠模型与 LPS 诱导的 ATP 细胞模型中证实,绞股蓝皂苷 XLIX 可显著改善肺组织病理损伤,抑制 ROS 生成和 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体活化,其可以通过激活 Sirt1/Nrf2 通路,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡和抑制线粒体自噬的综合作用,提示该通路在脓毒症 ALI 中具有重要意义。

除天然物之外, Bai 等^[62]发现脂肪来源间充质干细胞外泌体可通过激活 Sirt1/Nrf2 通路增强 HO-1 与 GPX4 的表达,减轻氧化应激与铁死亡;此外,其还可抑制巨噬细胞 M1 极化,减少炎症因子释放,同步发挥抗炎作用;在 Sirt1 缺失或敲低的条件下,脂肪来源间充质干细胞外泌体的保护作用明显减弱,说明其效应需经 Sirt1 实现。

3.4 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/Nrf2 通路: PI3K 作为重要信号分子,在细胞存活、增殖与凋亡过程中发挥着不可或缺的作用^[63]。在氧化应激条件下, PI3K 被激活,促进 Akt 的膜定位与激活,进而使下游 Nrf2 磷酸化,提高下游抗氧化基因过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达^[12, 64]。PI3K/Akt 信号通路可激活 Nrf2,其作用可保护细胞免受炎症和氧化损伤^[65]。

针对 PI3K/Akt/Nrf2 通路在脓毒症 ALI 中的保护作用,已有多项研究通过动物实验和细胞实验进行了系统验证。Zhou 等^[66]在 LPS 诱导的脓毒症 ALI 模型中发现,新型查尔酮衍生物 C27 通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路可有效缓解肺部炎症和氧化损伤,表现为降低炎症因子水平,减少 ROS 积聚和细胞凋亡,提升 SOD、GSH 及 HO-1、醌氧化还原酶 1 (NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO-1) 等抗氧化

酶的表达。当使用 PI3K 抑制剂 LY294002 和 Nrf2 抑制剂 ML385 后, C27 的保护作用被部分阻断,说明其机制依赖于 PI3K/Akt/Nrf2 通路的激活。Fang 等^[67]研究显示,松果灵同样通过 PI3K/Akt/Nrf2 通路上调 HO-1 和 NQO-1 的表达,缓解 LPS 诱导的肺损伤与脂质过氧化。这些研究共同揭示了 PI3K/Akt/Nrf2 通路在脓毒症 ALI 防治中的关键作用。

4 Nrf2 介导的铁死亡调控机制

Nrf2 在脓毒症 ALI 中通过调控铁死亡机制发挥作用同样不可忽视。在氧化应激过程中, Nrf2 与 ARE 结合,调控多种与脂质过氧化和铁死亡相关的蛋白质及酶的表达。这些蛋白质和酶在铁死亡的调控中主要涉及铁/金属代谢、中间代谢和 GSH 代谢三类代谢途径^[68]。在铁/金属代谢中, Nrf2 能够调控铁储存蛋白,即铁蛋白轻链和重链。研究已证实,在 Keap1 被敲除后,铁蛋白轻链和重链的转录水平显著上调,促进了胞内铁的安全储存;此外, Nrf2 增强 SLC40A1 的表达,加速铁的细胞外排。这些靶基因协同作用,有效降低了具有催化活性的游离铁池水平,从源头上限制了芬顿反应的发生,是细胞抵抗铁死亡的核心机制^[69-70]。在中间代谢中, Nrf2 通过调节脂质代谢相关因子,如小异源二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP)、PPAR γ 影响细胞对脂质过氧化的敏感性,并通过诱导醛酮还原酶家族 1 成员 C1-C3 (aldo-keto reductase family 1 members C1-C3, AKR1C1-AKR1C3) 与醛脱氢酶 1A1 (aldehyde dehydrogenase 1A1, ALDH1A1) 的表达,促进毒性醛类分别还原为醇或氧化为羧酸,有效清除脂质过氧化产物。此外, Nrf2 还上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,促进还原型辅酶 II (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 的生成,为 GSH 等抗氧化系统提供必要的支持^[68]。在 GSH 代谢中, Nrf2 协调多个下游靶基因,主导了 GSH 的合成、利用与再生。一方面, Nrf2 上调 SLC7A11 的基因表达,增加其编码的半胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白 xCT 对半胱氨酸的摄取,并激活谷氨酸-半胱氨酸连接酶的催化亚基与调节亚基以及谷胱甘肽合成酶,驱动 GSH 的合成;另一方面, Nrf2 调控 GPX4 的表达,在还原脂质过氧化物、遏制铁死亡中发挥重要作用^[71]。此外,一系列利用 GSH 或 NADPH 的解毒与还原酶系如谷胱甘肽 S-转移酶 P1、谷胱甘肽 S-转移酶 α 1、过氧化物氧还蛋白 1、过氧化物氧还蛋白 6、硫氧还蛋白还原酶 1 也受 Nrf2 调控,共同维持细胞氧化还原稳态^[68]。

铁死亡的相关研究进一步揭示了 Nrf2 的关键作用。Zhao 等^[72]研究发现,静脉麻醉药环丙酚通过激活 Nrf2 信号通路缓解 LPS 诱导的 ALI,表现为 GPX4、SLC7A11 表达上调, Fe²⁺、4-羟基壬烯醛水平下降,从而抑制铁死亡,减轻肺组织氧化损伤与炎症反应。Nrf2 敲低与 Nrf2^{-/-}小鼠实验进一步验证了环丙酚的功能依赖 Nrf2 的正常表达。Lai 等^[73]从代谢角度出发,发现脓毒症 ALI 中尿苷代谢失衡,尿苷磷酸化酶 1 (uridine phosphorylase 1, UPP1) 增多;补充外源性尿苷可激活 Nrf2 通路,提高 GPX4、SLC7A11、HO-1 的表达,改善氧化应激,抑制长链酰基辅酶 A 合成酶 4 和巨噬细胞

铁死亡；当 Nrf2 敲低或给予铁死亡诱导剂则会减弱尿苷的保护作用。脓毒症患者外周血中 UPP1 表达升高与免疫细胞浸润水平降低密切相关，提示 UPP1 可能通过影响免疫微环境参与免疫抑制状态的形成。Wang 等^[74]研究阐明了富含 AU 元件结合因子 1 (AU-rich element-binding factor 1, AUF1) 在调控铁死亡中的机制。在铁死亡过程中，F 框 /WD 重复域包含蛋白 7 介导 AUF1 的泛素化降解，降低其蛋白稳定性，导致 AUF1 表达水平下调。AUF1 通过结合并稳定 Nrf2 mRNA 表达，促进 GPX4 表达，并加速 ATF3 mRNA 的降解、解除它对 SLC7A11 的抑制作用，发挥双向调节作用，增强细胞抗氧化能力，抑制铁死亡。AUF1 缺失小鼠在 CLP 模型中肺损伤显著加重，说明 AUF1 在抗氧化、限制铁死亡中发挥关键作用。

有关 Nrf2 及其相关通路在脓毒症 ALI 干预研究中出现的干预药物、作用通路、主要效应及研究类型归纳见表 1。

5 小 结

Nrf2 及其相关通路在脓毒症 ALI 中通过抗氧化、抗炎及抑制铁死亡发挥关键保护作用。Nrf2/HO-1、Keap1/Nrf2、Sirt1/Nrf2、PI3K/Akt/Nrf2 等通路可调节下游 GPX4、SLC7A11 等靶基因，缓解氧化应激与组织损伤；Nrf2 介导的铁死亡调控机制也为靶向治疗提供了新思路。这些通路并非孤立存在，而是相互交联、协同调控脓毒症的发生与进展。未来应

深入阐明 Nrf2 的激活机制与关键调控分子的作用，系统评估临床应用的可行性与安全性，为以 Nrf2 为靶点的药物研发和临床干预提供新方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] DeMerle KM, Angus DC, Baillie JK, et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation [J]. Crit Care Med, 2021, 49 (5): 748–759. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842.

[2] 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.

[3] Shen K, Wang XJ, Wang YW, et al. miR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. Redox Biol, 2023, 62: 102655. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102655.

[4] Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

[5] Chen DQ, Shen MJ, Wang H, et al. Sirt3 maintains microvascular endothelial adherens junction integrity to alleviate sepsis-induced lung inflammation by modulating the interaction of VE-cadherin and β -catenin [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8978795. DOI: 10.1155/2021/8978795.

[6] Xia WF, Pan Z, Zhang HM, et al. Inhibition of ERR α aggravates sepsis-induced acute lung injury in rats via provoking inflammation and oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 2048632. DOI: 10.1155/2020/2048632.

表 1 药物调节 Nrf2 及其相关通路在脓毒症急性肺损伤中的作用

文献	药物名称	作用通路	模型	主要效应
王慧娟等 ^[46]	β -珠蛋白	Nrf2/HO-1	CLP 小鼠模型	上调 Nrf2/HO-1 表达，降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平，减轻肺组织病理损伤、肺水肿与 ROS 积聚
Rao 等 ^[47]	异白苏烯酮	Nrf2/HO-1	CLP 小鼠模型	改善 MDA、MPO、SOD、GSH 等氧化指标，抑制 Bax 表达，上调 Bcl-2 表达，减轻肺损伤与细胞凋亡
Liu 等 ^[48]	溶血磷脂酰胆碱 140	Nrf2/HO-1	MLE-12 细胞 / LPS 小鼠模型	增强肺泡屏障（提升紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 的表达），抗氧化，抗炎、抑制 t-BHP 诱导的凋亡，分子对接表明与 Nrf2 高亲和结合
王慧等 ^[52]	青藤碱	Keap1/Nrf2	CLP 大鼠模型	抑制 Keap1 表达，增强 SOD 活性，降低炎症因子水平，缓解氧化应激和肺泡水肿，呈剂量依赖性
王舒等 ^[53]	姜黄素	Keap1/Nrf2	CLP 大鼠模型	抑制 Keap1 表达，减轻氧化应激和炎症细胞浸润，降低 BALF 中细胞总数和疾病评分，呈剂量依赖性
Chen 等 ^[54]	金丝桃苷	Keap1/Nrf2	CLP 小鼠 / 模拟模型	阻断 Keap1 与 Nrf2 结合，激活下游 GPX4、SLC7A11 水平，抑制铁死亡
Deng 等 ^[60]	槲皮素	Sirt1/Nrf2	LPS 小鼠模型	上调 Sirt1，促进 Nrf2 核转位，增强 GPX4 表达和 GSH 含量，恢复 ZO-1、Occludin 表达，抑制铁死亡
Ping 等 ^[61]	绞股蓝皂苷 XLIX	Sirt1/Nrf2	MLE-12 细胞 / CLP 小鼠模型	抑制 ROS 与 NLRP3 炎症小体，改善肺病理损伤，抑制线粒体自噬
Bai 等 ^[62]	脂肪来源间充质干细胞外泌体	Sirt1/Nrf2	RAW264.7 细胞 / CLP 小鼠模型	抑制 M1 极化，增强 HO-1 和 GPX4 表达，减轻氧化应激与铁死亡，当 Sirt1 缺失时保护作用被削弱
Zhou 等 ^[66]	查尔酮衍生物 C27	PI3K/Akt/Nrf2	Beas-2b 细胞 / LPS 小鼠模型	降低炎症因子和 ROS，提升抗氧化酶表达，PI3K/Nrf2 抑制剂干预后，其保护作用减弱
Fang 等 ^[67]	松果灵	PI3K/Akt/Nrf2	LPS 小鼠模型	上调 HO-1 和 NQO-1 表达，缓解肺损伤和脂质过氧化
Zhao 等 ^[72]	静脉麻醉药环丙酚	激活 Nrf2	LPS 小鼠模型	抑制铁死亡，减轻氧化损伤与炎症
Lai 等 ^[73]	尿苷	激活 Nrf2	LPS 小鼠模型	抑制铁死亡，改善氧化应激，调节免疫微环境
Wang 等 ^[74]	AUF1 (调控因子)	促进 Nrf2 表达	CLP 小鼠模型	增强抗氧化能力，抑制铁死亡

注：Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2，HO-1 为血红素加氧酶-1，CLP 为盲肠结扎穿孔术，TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ，IL-1 β 为白细胞介素-1 β ，IL-6 为白细胞介素-6，ROS 为活性氧，MDA 为丙二醛，MPO 为髓过氧化物酶，SOD 为超氧化物歧化酶，GSH 为谷胱甘肽，LPS 为脂多糖，t-BHP 为叔丁基过氧化氢，Keap1 为 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1，BALF 为支气管肺泡灌洗液，GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4，SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11，Sirt1 为沉默信息调节因子 1，NLRP3 为 NOD 样受体蛋白 3，PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶，Akt 为蛋白激酶 B，NQO-1 为醌氧化还原酶 1

- [7] Wang L, Zhang X, Xiong XX, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (12): 2377. DOI: 10.3390/antiox11122377.
- [8] Kryszczuk M, Kowalczyk O. Significance of NRF2 in physiological and pathological conditions an comprehensive review [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 730: 109417. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109417.
- [9] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865 (5): 721–733. DOI: 10.1016/j.bbamer.2018.02.010.
- [10] Valipour J, Taghizadeh F, Esfahani R, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in female and male fertility [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (9): e29752. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29752.
- [11] Pillai R, Hayashi M, Zavitsanos AM, et al. NRF2: KEAPing Tumors Protected [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (3): 625–643. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0922.
- [12] 张晓慧, 郭娜, 宁海慧, 等. Nrf2 及其信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (1): 81–86. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.01.017.
- [13] Xiang MJ, Namani A, Wu SJ, et al. Nrf2: bane or blessing in cancer? [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140 (8): 1251–1259. DOI: 10.1007/s00432-014-1627-1.
- [14] Namani A, Li YL, Wang XJ, et al. Modulation of NRF2 signaling pathway by nuclear receptors: implications for cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 (9): 1875–1885. DOI: 10.1016/j.bbamer.2014.05.003.
- [15] Bialk P, Wang Y, Banas K, et al. Functional gene knockout of NRF2 increases chemosensitivity of human lung cancer A549 cells *in vitro* and in a xenograft mouse model [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2018, 11: 75–89. DOI: 10.1016/j.omto.2018.10.002.
- [16] 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 degen and the redox-insensitive Neh6 degen [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (30): 31556–31567. DOI: 10.1074/jbc.M403061200.
- [17] Kuga A, Tsuchida K, Panda H, et al. The β -TrCP-mediated pathway cooperates with the Keap1-mediated pathway in Nrf2 degradation *in vivo* [J]. *Mol Cell Biol*, 2022, 42 (7): e0056321. DOI: 10.1128/mcb.00563-21.
- [18] Rao JH, Qiu JN, Ni M, et al. Macrophage nuclear factor erythroid 2-related factor 2 deficiency promotes innate immune activation by tissue inhibitor of metalloproteinase 3-mediated RhoA/ROCK pathway in the ischemic liver [J]. *Hepatology*, 2022, 75 (6): 1429–1445. DOI: 10.1002/hep.32184.
- [19] Shi CY, Wang XJ, Wang LL, et al. A nanotrap improves survival in severe sepsis by attenuating hyperinflammation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 3384. DOI: 10.1038/s41467-020-17153-0.
- [20] Potey PM, Rossi AG, Lucas CD, et al. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential [J]. *J Pathol*, 2019, 247 (5): 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.
- [21] Rebetz J, Semple JW, Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury [J]. *Transfus Med Hemother*, 2018, 45 (5): 290–298. DOI: 10.1159/000492950.
- [22] 刘雨默, 潘郭海容. 脓毒症急性肺损伤发病机制研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (8): 868–871, 876. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.019.
- [23] Liu EX, Chen YT, Xu JM, et al. Platelets inhibit methicillin-resistant staphylococcus aureus by inducing hydroxyl radical-mediated apoptosis-like cell death [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (4): e0244121. DOI: 10.1128/spectrum.02441-21.
- [24] Thomas C, Mackey MM, Diaz AA, et al. Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases associated with iron accumulation [J]. *Redox Rep*, 2009, 14 (3): 102–108. DOI: 10.1179/135100009X392566.
- [25] Urban MV, Rath T, Radtke C. Hydrogen peroxide (H_2O_2): a review of its use in surgery [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2019, 169 (9–10): 222–225. English. DOI: 10.1007/s10354-017-0610-2.
- [26] Kratzer E, Tian YF, Sarich N, et al. Oxidative stress contributes to lung injury and barrier dysfunction via microtubule destabilization [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47 (5): 688–697. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0161OC.
- [27] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [28] Cheng H, Wang N, Ma XY, et al. Spatial-temporal changes of iron deposition and iron metabolism after traumatic brain injury in mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 949573. DOI: 10.3389/fnmol.2022.949573.
- [29] Yoshida M, Minagawa S, Araya J, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 3145. DOI: 10.1038/s41467-019-10991-7.
- [30] Ganz T. Iron homeostasis: fitting the puzzle pieces together [J]. *Cell Metab*, 2008, 7 (4): 288–290. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.008.
- [31] Hadian K, Stockwell BR. SnapShot: ferroptosis [J]. *Cell*, 2020, 181 (5): 1188. e1. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.039.
- [32] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31 (2): 107–125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [33] Wang YM, Gong FC, Qi X, et al. Mucin 1 inhibits ferroptosis and sensitizes vitamin E to alleviate sepsis-induced acute lung injury through GSK3 β /Keap1-Nrf2-GPX4 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2405943. DOI: 10.1155/2022/2405943.
- [34] Lei XL, Zhao GY, Guo R, et al. Ferroptosis in sepsis: the mechanism, the role and the therapeutic potential [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 956361. DOI: 10.3389/fimmu.2022.956361.
- [35] 史阳琳, 杨建雅, 常晴晴, 等. 铁死亡在脓毒症急性肺损伤中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34 (6): 127–134. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.017.
- [36] Kagan VE, Mao GW, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13 (1): 81–90. DOI: 10.1038/nchembio.2238.
- [37] Tang DL, Kroemer G. Ferroptosis [J]. *Curr Biol*, 2020, 30 (21): R1292–R1297. DOI: 10.1016/j.cub.2020.09.068.
- [38] Imai Y, Kuba K, Neely CG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury [J]. *Cell*, 2008, 133 (2): 235–249. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
- [39] Tu H, Tang LJ, Luo XJ, et al. Insights into the novel function of system Xc⁻ in regulated cell death [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (3): 1650–1662. DOI: 10.26355/eurev.202102_24876.
- [40] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (2): 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
- [41] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26 (3): 165–176. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.10.014.
- [42] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156 (1–2): 317–331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [43] Guo YX, Liu YR, Zhao SH, et al. Oxidative stress-induced FABP5 S-glutathionylation protects against acute lung injury by suppressing inflammation in macrophages [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 7094. DOI: 10.1038/s41467-021-27428-9.
- [44] Li B, Nasser MI, Masood M, et al. Efficiency of traditional Chinese medicine targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110074. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110074.
- [45] 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.
- [46] 王慧娟, 雷佳羲, 潘明亮, 等. β -珠蛋白通过调控 Nrf2/HO-1 通路减轻脓毒症诱导的急性肺损伤 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2025, 46 (2): 135–141. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0513.
- [47] Rao YW, Lin H, Rao H, et al. Isoeogonakone alleviates inflammatory response and oxidative stress in sepsis lung injury [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2024, 52 (2): 16–22. DOI: 10.15586/aei.v52i2.1030.
- [48] Liu XL, Su SS, Xia LJ, et al. Lysophosphatidylcholine 14:0 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via protecting alveolar epithelial barrier by activation of Nrf2/HO-1 pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 10533–10546. DOI: 10.2147/

- JIR.S495227.
- [49] Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40 (13): e00099–20. DOI: 10.1128/MCB.00099–20.
- [50] Chen YW, Evankovich JW, Lear TB, et al. A small molecule NRF2 activator BC-1901S ameliorates inflammation through DCAF1/NRF2 axis [J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101485. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101485.
- [51] You LT, Peng HLY, Liu J, et al. Catalpol protects ARPE-19 cells against oxidative stress via activation of the Keap1/Nrf2/ARE pathway [J]. *Cells*, 2021, 10 (10): 2635. DOI: 10.3390/cells10102635.
- [52] 王慧, 龚园其, 周仪华, 等. 青藤碱调控 Nrf2/Keap1 信号通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38 (15): 1896–1900. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.15.009.
- [53] 王舒, 李福星, 王萌, 等. 姜黄提取物调控 Nrf2/Keap1 通路对脓毒症急性肺损伤大鼠的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40 (12): 2580–2584, 2590. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2024.12.020.
- [54] Chen KD, Lu SP, Shi K, et al. Hyperoside attenuates sepsis-induced acute lung injury by Nrf2 activation and ferroptosis inhibition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 145: 113734. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113734.
- [55] Deng ZY, Sun MM, Wu J, et al. SIRT1 attenuates sepsis-induced acute kidney injury via Beclin1 deacetylation-mediated autophagy activation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (2): 217. DOI: 10.1038/s41419-021-03508-y.
- [56] Li XY, Jamal M, Guo PP, et al. Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109363. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109363.
- [57] Li LC, Liu MC, Cao MY, et al. Research progress on SIRT1 and sepsis [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34 (11): 1205–1215. DOI: 10.14670/HH-18-146.
- [58] Tao XF, Sun XC, Xu LN, et al. Total flavonoids from *Rosa laevigata* Michx fruit ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury through inhibition of oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (7): 418. DOI: 10.3390/nu8070418.
- [59] Wu Z, Chen J, Zhao W, et al. Inhibition of miR-181a attenuates sepsis-induced inflammation and apoptosis by activating Nrf2 and inhibiting NF- κ B pathways via targeting SIRT1 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37 (3): 200–207. DOI: 10.1002/kjm2.12310.
- [60] Deng SH, Li J, Li L, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis via the Sirt1/Nrf2/Gpx4 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52 (6): 118. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5321.
- [61] Ping KX, Yang RR, Chen HZ, et al. Gypenoside XLIX activates the Sirt1/Nrf2 signaling pathway to inhibit NLRP3 inflammasome activation to alleviate septic acute lung injury [J]. *Inflammation*, 2025, 48 (1): 42–60. DOI: 10.1007/s10753-024-02041-2.
- [62] Bai XZ, Liu Y, Liu JQ, et al. ADSCs-derived exosomes suppress macrophage ferroptosis via the SIRT1/NRF2 signaling axis to alleviate acute lung injury in sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146: 113914. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113914.
- [63] Keshavarz M, Mahboobi M, Kieliszek M, et al. Engineering of cytolethal distending toxin B by its reducing immunogenicity and maintaining stability as a new drug candidate for tumor therapy; an in silico study [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13 (11): 785. DOI: 10.3390/toxins13110785.
- [64] Zhao Y, Jiang Q, Zhang XF, et al. L-arginine alleviates LPS-induced oxidative stress and apoptosis via activating SIRT1-AKT-Nrf2 and SIRT1-FOXO3a signaling pathways in C2C12 myotube cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (12): 1957. DOI: 10.3390/antiox10121957.
- [65] Yan T, Yu XY, Sun XD, et al. A new steroidal saponin, furotrilliumoside from *Trillium tschonoskii* inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in Raw264.7 cells by targeting PI3K/Akt, MARK and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115: 37–45. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.09.012.
- [66] Zhou LQ, Lin YT, Zhou TF, et al. Evidence that a novel chalcone derivative, compound 27, acts on the epithelium via the PI3K/AKT/Nrf2-Keap1 signaling pathway, to mitigate LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2025, 48 (2): 590–606. DOI: 10.1007/s10753-024-02051-0. Erratum in: *Inflammation*, 2025, 48 (4): 2840. DOI: 10.1007/s10753-024-02226-9.
- [67] Fang JJ, Huang Q, Shi CL, et al. Songorine inhibits oxidative stress-related inflammation through PI3K/AKT/NRF2 signaling pathway to alleviate lipopolysaccharide-induced septic acute lung injury [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 46 (2): 152–160. DOI: 10.1080/08923973.2023.2281902.
- [68] 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.
- [69] Agyeman AS, Chaerkady R, Shaw PG, et al. Transcriptomic and proteomic profiling of KEAP1 disrupted and sulforaphane-treated human breast epithelial cells reveals common expression profiles [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132 (1): 175–187. DOI: 10.1007/s10549-011-1536-9.
- [70] Harada N, Kanayama M, Maruyama A, et al. Nrf2 regulates ferroportin 1-mediated iron efflux and counteracts lipopolysaccharide-induced ferroportin 1 mRNA suppression in macrophages [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 508 (1): 101–109. DOI: 10.1016/j.jabb.2011.02.001.
- [71] Dang RZ, Wang MY, Li XH, et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1): 41. DOI: 10.1186/s12974-022-02400-6.
- [72] Zhao Q, Kong C, Wu XY, et al. Ciprofol prevents ferroptosis in LPS induced acute lung injury by activating the Nrf2 signaling pathway [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24 (1): 591. DOI: 10.1186/s12890-024-03415-w.
- [73] Lai K, Song CK, Gao ML, et al. Uridine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5093. DOI: 10.3390/ijms24065093.
- [74] Wang YC, Chen DY, Xie H, et al. AUF1 protects against ferroptosis to alleviate sepsis-induced acute lung injury by regulating NRF2 and ATF3 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79 (5): 228. DOI: 10.1007/s00018-022-04248-8.

(收稿日期: 2025-05-29)

(本文编辑: 保健媛 马英)

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号, 这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离, 涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端, 我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部, 杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理, 相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神, 加强科学道德和学风建设, 抵制学术不端行为, 端正学风, 维护风清气正的良好学术生态环境, 请广大读者和作者务必提高认识, 规范行为, 以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

(中华医学会杂志社)