

综 述

Nrf2 及其通路在脓毒症相关性脑病中的研究进展

孟小舟综述, 张利东审校

【摘要】 脓毒症相关性脑病(SAE)发病机制复杂,死亡率高,传统的临床干预手段简单且有限,存活患者可能会发生长期认知功能障碍。核转录因子-E2 相关因子 2(Nrf2)是抗氧化和抗炎机制的中心调节因子,研究表明 Nrf2 可调节多种信号通路改善 SAE 预后和认知功能。因此 Nrf2 可能是 SAE 潜在的治疗靶点,Nrf2 激活剂可能是 SAE 有前景的新型治疗策略。文章主要就 Nrf2 及其通路在 SAE 中的调节机制及 Nrf2 激活剂的研究进展进行综述。

【关键词】 核转录因子-E2 相关因子 2;脓毒症相关性脑病;认知功能;Nrf2 激活剂

【中图分类号】 R742 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)06-0636-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.06.015

Research progress of Nrf2 and the related pathways in sepsis-associated encephalopathy

MENG Xiao-zhou reviewing, ZHANG Li-dong checking

(Department of Anesthesiology, Jinling Hospital, Jinling School Clinical Medicine, Nanjing Medical University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Sepsis-associated encephalopathy (SAE) has complex pathogenesis and high mortality. Traditional clinical interventions are simple and limited, and surviving patients may develop long-term cognitive dysfunction. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a central regulator of antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, and studies have shown that Nrf2 can regulate multiple signaling pathways to improve prognosis and cognitive function of SAE. Therefore, Nrf2 may be a potential therapeutic target for SAE. Nrf2 activator may be a promising novel therapeutic strategy for SAE. This review focuses on the regulatory mechanism of Nrf2 and the related pathways in SAE and the research progress of Nrf2 activator.

【Key words】 nuclear factor erythroid 2-related factor 2; sepsis-associated encephalopathy; cognitive function; Nrf2 activator

0 引 言

大脑在脓毒症期间耗氧量高,抗氧化、抗炎能力差,中枢神经系统易受到氧化和炎症过程介导的损伤,因此高达 70% 的脓毒症患者会进展至脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)。SAE 不仅会增加死亡率和住院时间,还可能导致长期的身体和认知损伤,包括注意力、处理速度、联想学习、视觉感知、工作记忆和语言记忆

障碍^[1]。据报道氧化应激、神经炎症、神经元凋亡、血脑屏障完整性损伤或脑微循环障碍、氨基酸或神经递质异常、线粒体功能障碍、肠道菌群移位等多种因素参与了 SAE 的发病机制,但具体机制尚未确定^[2]。这些因素均可导致脑组织微环境的改变,进而增加海马神经元兴奋性毒性损伤引起认知功能障碍^[3]。SAE 的传统临床干预手段如使用抗菌药物简单且有限,效果差,预后差,目前研究证实通过抗氧化、抗炎等途径可改善 SAE 患者的预后和认知功能。核转录因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是调节哺乳动物的抗氧化反应和 II 期解毒反应的重要转录因子,负责维持细胞氧化还原平衡。既往研究发现 Nrf2 作为最重要的内源性抗氧化因子,在多种神经退行性

基金项目:军委后勤保障部卫生局军事医学创新工程专项基金(20WQ025)

作者单位:210002 南京,南京医科大学金陵临床医学院(东部战区总医院)麻醉科(孟小舟、张利东)

通信作者:张利东, E-mail: ldzhang1968@163.com

疾病中通过提高抗氧化防御能力发挥神经保护作用^[4]。现有研究表明 Nrf2 在 SAE 中介导抗氧化、抗炎等机制减轻 SAE 的脑损伤,改善 SAE 的预后和认知功能。深入研究 Nrf2 在 SAE 中的作用和调节机制,可为 SAE 的治疗寻找新的干预靶点,有利于研发治疗 SAE 的新型药物。

1 SAE 相关氧化应激机制

SAE 的病理生理学是复杂和多因素的,包括许多相互交织的机制,如氧化应激、神经炎症、神经元凋亡、血脑屏障完整性损伤和线粒体功能障碍等。其中,氧化应激(oxidative stress, OS)诱导的神经元凋亡在 SAE 的发病和进展中起着至关重要的作用,是大脑功能障碍的主要原因。氧化应激是全身炎症反应的主要促进剂和介质,可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的大量产生和氧化因子、促炎因子的增加以及抗氧化系统的抑制,引起内质网应激、线粒体功能障碍、脑细胞钙稳态破坏,影响神经胶质细胞、神经元和 BBB 的正常结构和功能,这在很大程度上导致与 SAE 相关的脑损伤和认知损伤,甚至导致 SAE 患者预后差以及死亡率增加^[5]。除既往研究的 MDA、SOD 等氧化指标,临床研究还发现 SAE 患者血浆和 CSF 中的抗坏血酸水平均显著低于正常人,而 CSF 中抗坏血酸水平与神经系统症状的严重程度相关。而动物实验揭示了 GRK2、Ngb 蛋白可能成为具有潜力的防治 SAE 的靶点,这些研究都表明抗氧化可能是治疗 SAE 的有效途径^[6]。人体已进化出一个复杂的 OS 反应系统,在 ROS 作用下可诱导一系列保护蛋白来减轻氧化损伤,Nrf2/ARE 是迄今为止发现的最重要的内源性抗 OS 信号通路,提示我们 Nrf2 有潜力预防或减轻氧化应激对 SAE 的影响。

2 Nrf2 概述

Moi 等^[7]首先将 Nrf2 描述为 β -珠蛋白基因表达的激活剂,后来将其描述为细胞内氧化应激的主要传感器。Nrf2 由 7 个具有不同功能的结构域组成^[8]。Neh1 结构域负责与小肌肉腱膜性纤维肉瘤蛋白(small musculoaponeurotic fibrosarcoma, sMaf)的结合和二聚以及核定位信号(nuclear localization signal, NLS)的调控,以增强 Nrf2 转录活性。Neh2 结构域介导 ETGE 和 DLG 两种基序结合 Keap1 调控 Nrf2

稳定性。Neh3、Neh4 和 Neh5 结构域结合 CREB 结合蛋白 CBP,增强 Nrf2 转录活性,Neh5 结构域还负责调控 Nrf2 的细胞定位。Neh6 结构域调控非 Keap1 依赖性的 Nrf2 降解,并结合 β -转导重复相容蛋白(β -TrCP)调控 Nrf2 稳定性。Neh7 结构域直接结合 Nrf2 的抑制因子维甲酸 X 受体 α (RXR α),抑制 Nrf2 转录活性。Neh1-Neh7 结构域共同构成 Nrf2 的结构基础,调控数百个参与抗氧化反应的下游基因,包括抗氧化酶和 II 期解毒酶。Nrf2 在神经退行性疾病中上调抗氧化酶的表达、抑制神经胶质细胞介导的炎症反应以及改善线粒体功能,提示 Nrf2 是一种靶向神经退行性疾病认知功能的治疗途径^[9]。随着对 Nrf2 的深入研究,发现 Nrf2 可参与调节未折叠蛋白反应、调节蛋白酶体活性、调节干细胞的增殖和分化等过程,提示 Nrf2 在中枢神经系统领域具有广阔的研究前景。

3 Nrf2 在 SAE 中的作用

SAE 后脑组织中 ROS 和促炎因子增加,造成血管内皮细胞线粒体氧化应激和细胞凋亡,导致 ROS 和促炎因子进入脑组织中诱发神经元损伤,进而造成认知功能障碍。维持机体氧化还原平衡和恢复稳态的主要机制是 Nrf2 途径,而 Nrf2 活性随年龄的增长而下降是 SAE 的主要危险因素之一。Nrf2 可减轻氧化应激损伤,并提高脑神经元存活率,保护人类或啮齿动物来源的星形胶质细胞。敲除 Nrf2 导致 SAE 小胶质细胞和星形胶质细胞的海马反应性胶质细胞增生增加,改变脑组织微环境和影响神经元结构和功能造成脑损伤导致认知功能障碍^[10]。而激活 Nrf2 可上调抗氧化防御反应、降低炎症反应、改善线粒体功能和维持蛋白质稳态来改善认知损伤^[11]。研究发现 Nrf2 敲除小鼠易受 LPS 诱导的急性炎症攻击,而激活 Nrf2 可保护被 LPS 攻击的小鼠免于死亡。陈锋等^[12]报道在 LPS 诱导 SAE 大鼠脑内氧化损伤过程中,脑组织中 Nrf2 mRNA 水平、Nrf2 总蛋白水平以及 p-Nrf2 水平都显著升高,同时上述水平的变化均与 LPS 具有剂量相关性,提示 Nrf2 以总蛋白水平与磷酸化水平两种形式参与 SAE 氧化过程。所以,Nrf2 可能通过增加 mRNA 和蛋白表达减轻 SAE 氧化损伤和认知损伤。

4 Nrf2 相关信号通路对 SAE 的调节机制

4.1 Keap1/Nrf2/ARE 通路 Kelch 样 ECH 关联

蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 是一种富含半胱氨酸巯基的氧化还原损伤传感器, 已知锚定在肌动蛋白细胞骨架。Keap1 与 Nrf2 相互抑制, 在正常条件下, Keap1 负调控 Nrf2 并最终降解 Nrf2。在氧化应激环境下, Nrf2 因 Keap1 构象变化而与 Keap1 分离, 并从细胞质易位到细胞核中与 sMaf 蛋白或转录因子 C-JUN 和 JUND 异源二聚化。异二聚体识别并结合 ARE 调节一系列编码抗氧化酶、解毒酶、代谢改变酶和应激反应蛋白酶的表达, 发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗钙超载等多种功能, 在神经退行性疾病中发挥神经保护作用^[4]。Keap1/Nrf2 通路的分子激活和细胞保护活性由四个不同但相互关联的成分组成: ①Nrf2 活性的化学激活剂; ②这些激活剂的蛋白传感器 Keap1; ③转录因子 Nrf2 调节对激活剂和氧化应激的转录反应; ④提供该途径的细胞保护输出的靶基因。Keap1/Nrf2/ARE 通路是机体最重要的抗氧化通路, 是治疗氧化应激和神经炎症相关疾病的关键靶点。Cui 等^[13]证实 GYY4137 通过 keap1 的活化激活 Nrf2/ARE 通路, 并在 SAE 小鼠体内发挥抗氧化、抗炎和抗凋亡作用, 从而保护血脑屏障的完整性, 改善 SAE 的预后。ML385 作为 Nrf2 抑制剂可直接结合到 Nrf2 的 Neh1 结构域, 降低 Nrf2 转录活性, 通过抑制抗氧化酶上调和增加凋亡蛋白表达逆转了 Nrf2/ARE 通路对 SAE 小鼠的保护作用。因此 Keap1/Nrf2/ARE 通路作为预防和治疗 SAE 的潜在靶点, 在 SAE 中发挥着至关重要的神经保护作用。

4.1.1 Nrf2/HO-1 通路 血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 是一种具有细胞保护作用的抗氧化酶, 可通过调节氧化损伤、减轻炎症反应、拮抗细胞凋亡和促进血管生成而发挥神经保护作用^[14]。Nrf2 增加 mRNA 和蛋白表达诱导激活 HO-1, 神经元中 HO-1 增强了神经营养因子的上调, 可以抵抗各种形式的细胞死亡, 包括坏死、凋亡和新近发现的调节性细胞死亡 (RCD)。Zakaria 等^[15]在 LPS 诱导 SAE 小鼠模型中发现 LPS 诱导 HO-1 mRNA 表达轻微增强, Ho-1 酶活性下降, 研究认为吡格列酮通过增强 HO-1 mRNA 的表达和恢复 HO-1 酶活性可改善 LPS 诱导的多巴胺能神经元丢失和神经行为障碍。Tang 等^[16]发现 Nrf2/HO-1 通路不仅可通过减少 ROS 的生成来发挥抗氧化保护作用, 还可促使巨噬细胞/小胶质细胞从促炎 M1 表型到抗炎 M2

表型的极化, 显著降低促炎因子表达。Zhang 等^[11]在 CLP 诱导 SAE 大鼠模型中发现, 维生素 C 增加海马核和总 Nrf2 和 HO-1 的表达, 显著降低血清及海马中的 TNF- α 、IL-6、MDA 含量以及海马中的 MMP-9 活性, 显著升高血清及海马中的 SOD、IL-10 浓度, 提示靶向 Nrf2/HO-1 通路可减轻海马组织病理改变, 减轻全身炎症和神经炎症, 改善血脑屏障通透性, 抑制脑组织氧化应激来改善 SAE 认知功能。以上研究表明 HO-1 作为 Nrf2 下游蛋白可为 SAE 认知功能提供一种治疗靶点。

4.1.2 Nrf2/GPX4 通路 谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是生物抗氧化系统中抗氧化酶类的重要成员, 可利用谷胱甘肽 (glutathione, r-glutamyl cysteinyl + glycine, GSH) 的还原形式作为电子供体抑制脂质过氧化来减少氧化损伤。Ingond 等^[17]发现敲除 GPX4 会导致小鼠胚胎死亡, 而表达低酶活性突变 GPX4 的小鼠在出生后第 18 天死于大脑过度氧化应激, 表明 GPX4 对于防止氧化应激介导的神经元损伤至关重要。GPX4 在细菌感染和多微生物脓毒症中具有保护作用, 可能成为开发有效控制感染和脓毒症药物的关键分子靶点。Kang 等^[18]发现 GPX4 及其减少脂质过氧化的能力对于小鼠巨噬细胞焦亡和脓毒症致死率具有负性调节作用。这项研究首次揭示了 GPX4 通过抑制细胞焦亡在脓毒症中的保护作用, 这为开发有效的靶向脂质过氧化和促进 GPX4 活性治疗脓毒症奠定了基础。Nrf2 调控多种氧化基因的转录, 这些基因参与了 GPX4-GSH 介导的铁死亡防御。铁死亡是一种由 GSH 合成中断或 GPX4 抑制引起的细胞死亡机制, 并伴随着 ROS 的表达升高和线粒体功能障碍。姚鹏等^[19]在 LPS 诱导 SAE 大鼠模型中发现 Def 组相比 SAE 组, 海马 Nrf2、GPX4 表达及血清铁含量显著增加, 海马 NOX1、MDA、铁含量及血清 IL-6、NSE 含量明显降低, 表明激活 Nrf2/GPX4 通路可降低大鼠海马区铁沉积和氧化应激水平, 减轻神经元退行性变, 明显改善认知功能。以上结果表明 Nrf2 通过促进 GPX4 活性抑制氧化应激和铁死亡并改善 SAE 相关神经元损伤。

4.2 Nrf2/NF- κ B 通路 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 调节 ROS 和促炎因子 (细胞粘附分子 1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等) 的表达, 因此可认为 NF- κ B 启动了脓毒症炎症级联反应。Nrf2 负调节

NF- κ B, Nrf2 通过抗氧化反应降低细胞中 ROS 的表达减弱 NF- κ B 的表达。NF- κ B p65 亚单位通过与 CBP 的 CH1-KIX 结构域或局部组蛋白低乙酰化的竞争性相互作用,在转录水平上抑制 Nrf2。Pan 等^[20]首次证明 Nrf2 和 NF- κ B 之间相互作用,研究发现敲除 Nrf2 小鼠的星形胶质细胞的培养能够增强依赖于经典的 NF- κ B 通路的促炎因子的产生,这些促炎介质的过表达导致过多星形胶质细胞死亡加重脑损伤。Chen 等^[21]在 CLP 诱导 SAE 大鼠模型中发现 SAE 激活了 Nrf2 的表达,H2 进一步增强了 Nrf2 的表达。H₂可减轻 SAE 小鼠 M1 至 M2 表型的小胶质细胞/巨噬细胞极化,并减轻大脑皮层促炎因子的释放,改善神经元损伤和认知功能,但 Nrf2 敲除小鼠没有这种神经保护作用。P65 是 NF- κ B 异二聚体的亚单位,诱导 NLRP3 和 IL-1 β 的转录。P65/NF- κ B 通过与 NLRP3 相互作用,在 LPS 刺激后诱导 NLRP3 的激活,而 NF- κ B 抑制剂可显著降低 NLRP3 的激活^[22]。这项研究表明 Nrf2/NF- κ B 通路 与 Nrf2/NLRP3 通路协同作用共同参与调控 SAE 认知功能。

4.3 Nrf2/NLRP3 通路 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)是脑损伤中含量最丰富的炎症体,NLRP3 激活 caspase-1 将前 IL-1 β 转化为生物活性 IL-1 β ,从而启动局部炎症反应。炎症反应促进 ROS 释放,ROS 作用于 NLRP3 的上游,并直接或间接地通过 MAPK/NF- κ B 通路激活 NLRP3 活性,而 LPS 结合 TLR4 或感知病原体相关的分子模式增强 NLRP3 启动和激活 NLRP3 炎症体组装来增强促炎反应^[23]。Xie 等^[24]在 CLP 诱导 SAE 小鼠模型中发现 SAE 组小胶质细胞 Nrf2 和 NLRP3 的表达增加,MCC950 作为 NLRP3 抑制剂可抑制 SAE 诱导的 NLRP3 的表达,减少 IL-1 β 和 IL-18 的释放以及改善神经元和线粒体功能。H₂增加 Nrf2 的表达,抑制 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达,减轻炎症反应、神经元凋亡和线粒体功能障碍改善认知损伤,而 Nrf2 敲除小鼠则没有这种神经保护作用。但炎症体的异常激活与蛋白质错误折叠疾病有关,因此在将 Nrf2 作为 SAE 治疗靶点之前,进一步研究 Nrf2 激活炎症体功能的机制非常重要。

4.4 GSK-3 β /Nrf2 通路 糖原合成酶激酶 3 β

(glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是调控非 Keap1 依赖性 Nrf2 稳定性的关键蛋白。GSK-3 β 介导 DSGIS 基序磷酸化后,Nrf2 的 Neh6 结构域有效结合 β -TrCP 促进 Nrf2 蛋白酶体降解。GSK-3 β 可磷酸化 Fyn,Fyn 在病理条件下通过磷酸化、核输出和蛋白酶体降解调节 Nrf2 表达。Zhu 等^[25]在 LPS 诱导 SAE 大鼠模型中发现异甘草素增加海马突触素、PSD-95、BDNF、SOD、GSH 和 BCL-2 的表达,降低 BAX、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 C-C 基序趋化因子配体 3 的表达,表明 GSK-3 β /Nrf2 通路可能通过磷酸化依赖性失活 GSK-3 β ,增强 Nrf2 反应性抗氧化酶和抑制 NF- κ B 反应性促炎因子的表达,保护 LPS 诱导的神经元损伤和认知损伤。

4.5 SIRT1/Nrf2 通路 沉默调节蛋白 1(Sirtuin 1, SIRT1)广泛表达于中枢神经系统,催化非组蛋白和组蛋白脱乙酰化来调节基因表达,参与脑生理功能的维持,表现出神经保护和抗炎作用。Xu 等^[26]在 LPS 诱导 SAE 大鼠模型中认为 SIRT1 可能是认知功能潜在的作用靶点。研究发现红景天苷增加 Sirt1、Nrf2 的表达,上调 SOD 浓度,增加 Bcl-2 的表达,下调 MDA 活性,降低 Bax、caspase-3 和 caspase-9 的表达,表明 SIRT1/Nrf2 通路通过 SIRT1 激活 Nrf2 依赖性的抗氧化和抗炎活性来改善 LPS 引起的脑炎症性损伤和认知损伤。

4.6 其他 据报道 Nrf2 改善 SAE 认知功能的途径还包括 Nrf2/AQP4、PI3K/Akt/Nrf2 等通路。Liu 等^[10]研究表明敲除 Nrf2 促进 LPS 诱导的 AQP4 表达增加,加重小鼠认知功能障碍;敲除 AQP4 可减少 LPS 诱导的神经炎症改善小鼠认知功能,为 SAE 潜在的 Nrf2/AQP4 机制提供了证据。Liao 等^[27]研究发现丹参素冰片酯激活 PI3K/Akt/Nrf2 通路,诱导 Nrf2 和抗氧化酶表达均伴随 p-PI3K、p-Akt 水平升高,改善 LPS 诱导的 SAE 认知损伤。以上 Nrf2 通路并非单独存在,而是互相作用共同改善 SAE 预后和认知功能。Nrf2 在 SAE 中的具体调节机制复杂,仍需要我们进一步研究探索。

5 Nrf2 激活剂

5.1 动物实验研究 目前研究发现有不少药物可治疗啮齿动物 SAE,如富马酸二甲酯、白藜芦醇、姜黄素等传统的 Nrf2 激活剂。在 SAE 模型中使用这些抗氧化剂介导 Nrf2 的激活,提高啮齿动物的存活

率,减轻多器官损伤和认知损伤。不同于传统的 Nrf2 激活剂, Keap1-Nrf2 PPI 抑制剂已成为激活 Nrf2 的一种新方法,可通过非共价相互作用竞争性地直接破坏 Keap1-Nrf2 PPI,成为治疗 SAE 的潜在药物来改善认知功能。MSC 外泌体是中枢神经系统疾病的强效抗炎纳米治疗剂^[28],MSC 外泌体在体内均能与海马星形胶质细胞结合,减轻炎症反应,改善 LPS 诱导的线粒体功能障碍^[29],表明外泌体可能作为 Nrf2 激活剂改善 SAE 认知功能。MSC 外泌体因其高安全性和多靶点效应,使其在脓毒症及认知功能障碍的治疗中引起广泛的研究兴趣。Nrf2 在 SAE 动物模型中的作用及其机制的研究为临床研究提供理论依据,有利于研发新型高效的 Nrf2 激活剂,但 Nrf2 激活剂或其它治疗 SAE 药物结合的临床疗效需要进一步通过临床研究来确定。

5.2 临床研究 目前许多传统的 Nrf2 激活剂正在进行临床研究,如 DMF、SFN、CDDO-Me、Oltipraz,且 Keap1-Nrf2 PPI 抑制剂的研发也已取得显著进展。目前 Nrf2 激活剂有以下问题亟待解决^[30]:①亲电 Nrf2 激活剂的潜在缺陷是会与除 Keap1 外的蛋白质中的氧化还原敏感半胱氨酸发生反应表现出脱靶效应,表现为对 Keap1 的选择性可能不高,因此应研发具备靶向选择性的 Nrf2 激活剂;②大多数 Keap1-Nrf2 PPI 抑制剂含有极性基团,通常导致血脑屏障穿透性差,如何提高体内疗效和穿透血脑屏障到达中枢神经系统是一个挑战;③Nrf2 可能是癌症进展、转移和耐药性的驱动因素。应用 Nrf2 激活剂来对抗炎症可能会导致 Nrf2 下游基因的异常表达,从而诱导肿瘤发生和对放化疗的抵抗。由于在脓毒症治疗中仅急性使用 Nrf2 激活剂,所以 Nrf2 的致癌潜力可以忽略不计。因此应开发高度特异性的 Nrf2 激活剂,以尽量减少其多效性效应。目前还没有关于 Nrf2 激活剂在 SAE 患者中的临床试验^[31],因此需要 Nrf2 在 SAE 领域的临床前和临床研究。

6 结 语

深入研究发现 Nrf2 在 SAE 中的作用越来越突出,未来研究目标是研究 Nrf2 在 SAE 中的具体调节机制,将 Nrf2 及其下游靶蛋白的表达水平作为预测和诊断 SAE 的指标。此外,针对 Nrf2 相关通路的靶点研发药物治疗 SAE 患者具有广阔的临床应用前景。当前 SAE 研究面临高度异质性和难以转化为

临床实践的困境,而新冠肺炎的研究涉及 Nrf2 的预防策略,以防止病毒摄取、DNA 或 RNA 复制和细胞因子表达为主题,这可能是突破 SAE 临床治疗瓶颈的重要途径。

【参考文献】

- [1] Ren C, Yao RQ, Zhang H, *et al.* Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression[J]. *J Neuroinflammation*, 2020,17(1):14.
- [2] Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, *et al.* Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review [J]. *Neurotherapeutics*, 2020,17(2):392-403.
- [3] Tian M, Qingzhen L, Zhiyang Y, *et al.* Attractylone attenuates sepsis-associated encephalopathy and cognitive dysfunction by inhibiting microglial activation and neuroinflammation [J]. *J Cell Biochem*, 2019,10:1002.
- [4] Zhang C, Zhao M, Wang B, *et al.* The Nrf2-NLRP3-caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of Celastrol in Parkinson's disease[J]. *Redox Biol*, 2021,47:102134.
- [5] Danielski LG, Giustina AD, Goldim MP, *et al.* Vitamin B6 Reduces Neurochemical and Long-Term Cognitive Alterations After Polymicrobial Sepsis: Involvement of the Kynurenine Pathway Modulation[J]. *Mol Neurobiol*, 2018,55(6):5255-5268.
- [6] 杨 梅, 钱素云. 脓毒症相关性脑病的生物学标志物研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(6):411-412.
- [7] 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 U S A*, 1994,91(21):9926-9930.
- [8] Panda H, Wen H, Suzuki M, *et al.* Multifaceted Roles of the KEAP1-NRF2 System in Cancer and Inflammatory Disease Milieu [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(3): 538.
- [9] Saha S, Buttari B, Profumo E, *et al.* A Perspective on Nrf2 Signaling Pathway for Neuroinflammation: A Potential Therapeutic Target in Alzheimer's and Parkinson's Diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021,15:787258.
- [10] Liu L, Kelly MG, Yang XR, *et al.* Nrf2 Deficiency Exacerbates Cognitive Impairment and Reactive Microgliosis in a Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammatory Mouse Model [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020,40(7):1185-1197.
- [11] Zhang N, Zhao W, Hu ZJ, *et al.* Protective effects and mechanisms of high-dose vitamin C on sepsis-associated cognitive impairment in rats [J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):14511.
- [12] 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.
- [13] Cui W, Chen J, Yu F, *et al.* GYY4137 protected the integrity of the blood-brain barrier via activation of the Nrf2/ARE pathway in

- mice with sepsis[J]. *FASEB J*, 2021,35(7):e21710.
- [14] 朱宇, 张志俊, 刘科蓝. 枸杞多糖通过 Nrf2/HO-1 信号对百草枯致肺损伤的保护作用[J]. *东南国防医药*, 2021,23(6):566-569.
- [15] Zakaria A, Rady M, Mahran L, *et al.* Pioglitazone Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Oxidative Stress, Dopaminergic Neuronal Loss and Neurobehavioral Impairment by Activating Nrf2/ARE/HO-1[J]. *Neurochem Res*, 2019,10:1002.
- [16] Tang B, Zhu J, Zhang B, *et al.* Therapeutic Potential of Triptolide as an Anti-Inflammatory Agent in Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Experimental Colitis[J]. *Front Immunol*, 2020,11:592084.
- [17] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, *et al.* Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis[J]. *Cell*, 2018,172(3):409-422.
- [18] Kang R, Zeng L, Zhu S, *et al.* Lipid Peroxidation Drives Gasdermin D-Mediated Pyroptosis in Lethal Polymicrobial Sepsis[J]. *Cell Host Microbe*, 2018,24(1):97-108.
- [19] 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):1389-1390.
- [20] Pan H, Wang H, Wang X, *et al.* The absence of Nrf2 enhances NF-kappaB-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes[J]. *Mediators Inflamm*, 2012,2012:217580.
- [21] Chen H, Dong B, Shi Y, *et al.* Hydrogen Alleviates Neuronal Injury and Neuroinflammation Induced by Microglial Activation via the Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 Pathway in Sepsis-associated Encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2021,466:87-100.
- [22] Chen S, Tang C, Ding H, *et al.* Maf1 Ameliorates Sepsis-Associated Encephalopathy by Suppressing the NF-kB/NLRP3 Inflammatory Signaling Pathway [J]. *Front Immunol*, 2020,11:594071.
- [23] Ma MW, Wang J, Dhandapani KM, *et al.* NADPH Oxidase 2 Regulates NLRP3 Inflammasome Activation in the Brain after Traumatic Brain Injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:6057609.
- [24] Xie K, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Hydrogen attenuates sepsis-associated encephalopathy by NRF2 mediated NLRP3 pathway inactivation[J]. *Inflamm Res*, 2020,69(7):697-710.
- [25] Zhu X, Liu J, Chen S, *et al.* Isoliquiritigenin attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment through antioxidant and anti-inflammatory activity [J]. *BMC Neurosci*, 2019,20(1):41.
- [26] Xu N, Huang F, Jian C, *et al.* Neuroprotective effect of salidroside against central nervous system inflammation-induced cognitive deficits: A pivotal role of sirtuin 1-dependent Nrf-2/HO-1/NF-kappaB pathway [J]. *Phytother Res*, 2019,33(5):1438-1447.
- [27] Liao S, Wu J, Liu R, *et al.* A novel compound DBZ ameliorates neuroinflammation in LPS-stimulated microglia and ischemic stroke rats: Role of Akt (Ser473)/GSK3beta (Ser9)-mediated Nrf2 activation[J]. *Redox Biol*, 2020,36:101644.
- [28] 肖权, 徐长明, 王永超, 等. 间充质干细胞源性外泌体调控 NF-kB 信号通路抑制髓核细胞凋亡[J]. *东南国防医药*, 2020,22(5):449-455.
- [29] Xian P, Hei Y, Wang R, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice [J]. *Theranostics*, 2019,9(20):5956-5975.
- [30] Zhou H, Wang Y, You Q, *et al.* Recent progress in the development of small molecule Nrf2 activators: a patent review (2017-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020,30(3):209-225.
- [31] Yagishita Y, Gattbonton-Schwager TN, McCallum ML, *et al.* Current Landscape of NRF2 Biomarkers in Clinical Trials [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020,9(8):716.
- (收稿日期:2022-05-18; 修回日期:2022-07-13)
(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)