

综 述

Nrf2/HO-1 信号通路在急性肺损伤中的研究进展

孔凯文, 孟 岩综述, 邓小明审校

【摘要】 核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是细胞内一种重要的转录因子, 被激活后可促进其下游血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达。HO-1 是血红素降解过程的限速酶, 能够催化血红素降解为胆绿素、 Fe^{2+} 和一氧化碳。由于 HO-1 及其催化产物具有显著的抗氧化和抗炎作用, 近些年受到越来越多的关注。最近研究发现, Nrf2/HO-1 信号通路在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 中能够减轻炎症反应和氧化应激损伤, 抑制细胞焦亡和铁死亡, 进而减轻肺损伤。文章就 Nrf2/HO-1 信号通路在 ALI/ARDS 的最新研究成果进行综述。

【关键词】 核因子 E2 相关因子 2; 血红素加氧酶-1; 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)06-0646-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.06.017

Research progress of Nrf2/HO-1 signaling pathway in acute lung injury

KONG Kai-wen, MENG Yan reviewing, DENG Xiao-ming checking

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University/Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) is a key transcription factor in cells, which can promote the expression of its downstream heme oxygenase-1 (HO-1) when activated. HO-1 is the rate-limiting enzyme in the degradation process of heme, which can catalyze the degradation of heme into biliverdin, Fe^{2+} and carbon monoxide. HO-1 and its catalytic products have received more and more attention in recent years due to their significant antioxidant and anti-inflammatory effects. Recent studies have found that Nrf2/HO-1 signaling pathway in ALI/ARDS can reduce the inflammatory response and oxidative stress injury, inhibit cell pyroptosis and ferroptosis, and then reduce lung injury. This article describes the latest research results of Nrf2/HO-1 signaling pathway in ALI/ARDS, in order to provide new therapeutic ideas.

【Key words】 nuclear factor E2-related factor 2; heme oxygenase-1; acute lung injury; acute respiratory distress syndrome

0 引 言

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS) 是由于肺泡-毛细血管屏障通透性增加导致的双侧肺水肿和低氧血症的急性发作, 因高死亡率和缺乏有效的治疗药物一直备受关注^[1]。ALI/ARDS 的发病机制尚未完全了解, 目前认为氧化应激和剧烈的炎症反应在 ALI/ARDS 进展中扮演着

重要角色^[2]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2) 是细胞内一种重要的转录因子, 被激活后可促进抗氧化酶和解毒酶的表达, 在维持氧化还原稳态、代谢平衡和蛋白质稳态中起关键作用^[3]。血红素加氧酶 1 (heme oxygenase, HO-1) 是 Nrf2 的其中一个下游, 是血红素代谢过程的限速酶, 具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等多种作用^[4]。最近的研究发现, Nrf2/HO-1 信号通路在 ALI/ARDS 中能够减轻炎症反应和氧化应激损伤, 抑制细胞焦亡和铁死亡, 进而减轻肺损伤。本文就 Nrf2/HO-1 信号通路在 ALI/ARDS 的研究进展作一综述, 以期对 ALI/ARDS 的治疗和特效药物的

作者单位: 200433 上海, 海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院麻醉科 (孔凯文、孟 岩、邓小明)

通信作者: 邓小明, E-mail: dengphd@smmu.edu.cn

研发提供新的思路。

1 ALI/ARDS 的定义

1967 年, Ashbaugh 等^[5]通过一份病例报告对 ARDS 进行了初步描述,这份病例报告描述了成人危重症患者出现急性低氧血症、非心源性肺水肿、肺顺应性降低、呼吸做功增加以及需要正压通气等临床症状,这些症状的出现与一些临床疾病相关,如胸部外伤、肺炎、脓毒症和误吸等。在这之后提出并使用了多种定义,直至 1994 年,美国-欧洲共识会议(the American-European Consensus Conference, AECC)的定义发表。AECC 将 ARDS 定义为急性低氧血症($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$),后前位胸片示双侧肺浸润影,临床无左心房高压的证据;AECC 还引入了急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的概念,采用的标准和 ARDS 类似,但低氧血症相对较轻($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$)^[6]。2012 年欧洲重症医学年会对这一定义进行了更新,制定了柏林定义,根据氧合水平,将 ARDS 分为轻度($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$)、中度($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$)和重度($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$)^[7]。目前,ARDS 的诊断多取决于临床标准,这是因为在大多数情况下,通过肺组织的病理样本评估肺损伤程度是不切实际的,而凭借肺泡灌洗液和血液样本检验也不能诊断 ARDS。有效且可靠的定义对于开展流行病学研究至关重要,临床医师也需要此类定义来实施临床诊断、与患者及家属讨论预后以及规划医疗资源。

2 ALI/ARDS 的病因和发病机制

ALI/ARDS 的常见病因和危险因素分为两种:①直接因素,肺炎(细菌和病毒,真菌较少见)、胃内容物误吸和外伤(如肺挫伤)、缺血-再灌注损伤(体外循环和肺切除术后)、呼吸机相关性肺损伤、溺水(误吸海水或淡水)以及吸入烟雾或有毒气体等;②间接因素,由其他系统性疾病所致的肺损伤,如非肺源性脓毒症、急性胰腺炎、输血相关急性肺损伤以及失血性休克等^[2]。

目前 ALI/ARDS 的病理机制尚未完全了解,但已有研究证明氧化应激和炎症反应在 ALI/ARDS 的病理过程中扮演着十分重要的角色。各种损伤性刺激,如细菌、病毒、高氧、胃内容物误吸以及呼吸

机相关性肺损伤等都会直接破坏肺组织,同时诱导炎症反应,从而对肺组织造成二次损伤。首先,损伤性刺激会激活 II 型肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)表面的 Toll 样受体,诱导趋化因子的分泌,从而将循环中的免疫细胞募集到肺泡内^[8]。中性粒细胞迁移穿过肺泡上皮后,释放毒性介质,包括蛋白酶、活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)^[9]。中性粒细胞在宿主免疫反应中扮演着重要角色,但其释放的毒性介质同时损伤了肺泡毛细血管内皮和肺泡上皮。肺泡上皮损伤还包括肺泡上皮细胞质膜的损伤,这可能是细菌释放的成孔毒素、高氧和机械拉伸等引起的^[10]。此外,血管内皮钙粘蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)的稳定性降低,肺泡毛细血管通透性增加^[11]。这会导致大量红细胞渗出并释放出血红蛋白,血红蛋白分解后引起肺泡内游离血红素水平增加,加剧氧化应激损伤^[12]。总之,以上因素综合作用增加了肺泡-毛细血管屏障的通透性,进一步促进了炎症细胞的迁移,同时更多富含蛋白质的水肿液流入肺泡腔,显著影响了气体交换,最终导致患者低氧血症,需要机械通气。随着病程进展,肺泡毛细血管损伤和肺间质水肿逐渐加重, CO_2 排出能力下降,从而引发高碳酸血症,这也是 ALI/ARDS 患者肺死腔增加的原因^[13]。此外,ALI/ARDS 期间,许多内源性修复机制也受到了特异性抑制。例如低氧血症、高碳酸血症和流感病毒等其他因素会下调钠离子通道和/或下调 Na^+/K^+ -ATP 酶的活性,导致 ALI/ARDS 患者的肺泡液清除功能受损^[14]。高碳酸血症还会抑制肺泡上皮细胞的增殖,影响肺组织的自我修复^[15]。

3 Nrf2/HO-1 信号通路的活化

Nrf2/HO-1 信号通路活化的关键是提高 Nrf2 的活性,这取决于其蛋白质水平,因此通过调控 Nrf2 蛋白的合成和降解过程可改变其活性。在正常生理状态下,Nrf2 存在于细胞质中,Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)分别与 Nrf2 的 DLG 模体和 ETGE 模体结合,其中与 ETGE 模体的亲和性较高,而与 DLG 模体的亲和性较低^[16]。Cullin 3(CUL3)以支架蛋白的形式与 Keap1 的 BTB 结构域结合共同形成 E3 泛素

连接酶复合体,然后该复合体通过 Keap1 特异性识别 Nrf2 并介导其泛素化,泛素化后的 Nrf2 被 26S 蛋白酶体降解^[17]。这种降解机制使得细胞质中的 Nrf2 蛋白维持在一个较低的水平,确保只有一小部分新合成的 Nrf2 可到达细胞核以调节靶基因的基础表达。当外界刺激存在时,如 ROS、亲电子试剂和来自三羧酸循环以及糖酵解过程的中间代谢产物等,可迅速对 Keap1 内的半胱氨酸残基进行氧化修饰,以解除其对 Nrf2 的抑制作用^[18]。先前认为 Keap1 与 DLG 模体结合的丧失是 Nrf2 蛋白稳定性和氧化应激期间水平增加的主要途径,但最近一项关于蛋白质-蛋白质相互作用的研究表明,亲电子试剂不影响 Keap1 与 Nrf2 的 DLG 模体或 ETGE 模体的结合^[19]。Keap1 内半胱氨酸残基的氧化使其无法招募 E3 连接酶进行 Nrf2 的泛素化,Nrf2 的半衰期随之延长,在细胞质中逐渐蓄积。此外,自噬蛋白 p62 是解除 Keap1 对 Nrf2 的抑制作用的另一个机制。p62 通常会标记受损的蛋白质或细胞器以供自噬体识别,然后在溶酶体中进行降解。p62 蛋白中的 STGE 模体与 Nrf2 的 ETGE 模体结构相似,也可与 Keap1 结合^[20]。PI3K-Akt-mTOR 信号通路的激活会诱发 STGE 模体中 Ser349 的磷酸化,使 p62 与 Keap1 结合得更紧密,然后通过自噬增加 Keap1 的降解^[21]。因此,自噬过程常常伴随着 Nrf2 蛋白的积累。

Nrf2 在细胞质中蓄积后进入细胞核,与小 Maf 蛋白形成异二聚体,然后共同与靶基因启动子区域的抗氧化反应元件(antioxidant response elements, ARE)结合^[22]。在许多抗氧化基因和解毒基因的启动子区域中都包含 ARE,均可被 Nrf2 激活后,因此 Nrf2 在保护细胞免受外界刺激损伤的过程中扮演重要角色。HO-1 是 Nrf2 的其中一个下游,作为一种应激蛋白和代谢酶,参与调节细胞稳态、免疫防御以及炎症反应,在多种急性器官损伤中发挥保护作用。近来的研究表明,ALI/ARDS 患者的肺泡内血红蛋白和游离血红素的水平显著增高,加剧了氧化应激损伤和 Toll 样受体激活后引发的炎症反应^[12]。HO-1 是血红素降解过程的限速酶,能够催化血红素降解为胆绿素(biliverdin, BV)、Fe²⁺和一氧化碳(carbon monoxide, CO)^[4]。然后, BV 在胆绿素还原酶的作用下转化为胆红素(bilirubin, BR), BV 和 BR 均有很强的抗氧化活性,新的研究还发现 BR

具有免疫调节作用以及对脂质代谢过程的调控作用^[23]。Fe²⁺具有促氧化作用,但当它合成铁蛋白后具有抗氧化活性,能够发挥细胞保护作用^[24]。CO 可改善线粒体功能,从而调节下游信号通路,最终产生抗凋亡、抗炎和免疫调节作用^[25]。

在正常生理状态下,肺组织内存在一定水平的 Nrf2 和 HO-1,这对维持细胞内稳态十分重要。目前,已有多项研究发现,Nrf2/HO-1 信号通路通过清除过量的 ROS、抑制细胞因子风暴、铁死亡和细胞焦亡,在多种因素诱发的 ALI/ARDS 中发挥保护作用。

4 Nrf2/HO-1 信号通路在 ALI/ARDS 中的保护作用

革兰阴性菌感染是诱发 ALI/ARDS 的重要原因之一,革兰阴性菌外膜的主要成分脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS),可引起剧烈的炎症反应。在经气管内注射 LPS 诱发 ALI/ARDS 的小鼠模型中,炎症反应在 2~4 h 内发生,并在 24~48 h 达到高峰,小鼠肺组织表现为弥漫性肺泡损伤、中性粒细胞浸润和肺水肿^[26]。研究发现,Nrf2/HO-1 信号通路的激活可以减轻 LPS 诱发的炎症反应,包括抑制 AMs 和肺泡上皮细胞释放炎症因子(如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等),以及减少中性粒细胞的迁移等,从而减轻肺水肿^[27]。LPS 诱发 ALI/ARDS 的另一个重要机制是氧化应激,而且 ROS 的病理性增加还会加剧炎症反应,因此抑制氧化应激是减轻肺损伤的关键。在 LPS 诱发 ALI/ARDS 的小鼠模型中,Nrf2/HO-1 信号通路被激活后可显著逆转 LPS 诱发的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的表达减少,同时清除过量生成的 ROS,从而减轻氧化应激损伤,减轻肺水肿,促进肺泡-毛细血管屏障的修复^[28]。目前,对于 Nrf2/HO-1 信号通路在 ALI/ARDS 中发挥抗炎和抗氧化作用的具体机制尚未完全了解,还需要更多的研究对这些机制进行详细阐述。已有研究报道,Nrf2/HO-1 信号通路被激活后,能够抑制肺泡上皮细胞中炎症小体 NLRP3 的活化,进而抑制了其下游 caspase1 的激活,一方面中断了炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,另一方面抑制了 GSDMD 的裂解,从而减少了细胞焦亡^[29]。此外,最近研究发现铁死亡也是 ALI/ARDS 病程进展

的机制之一,而 Nrf2/HO-1 信号通路的激活可以明显降低肺组织中的 Fe^{2+} 浓度,提高 GSH-Px 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平和活性,抑制脂质过氧化,从而减少了肺泡上皮细胞铁死亡的发生。

除 LPS 之外, Nrf2/HO-1 信号通路在其它直接因素诱发的 ALI/ARDS 中也可通过抑制炎症反应和氧化应激来减轻肺损伤。如在葡聚糖凝胶诱导的大鼠肺损伤模型中, Nrf2/HO-1 信号通路能够抑制肺泡毛细血管内皮细胞表达黏附分子,包括 ICAM-1 和 VCAM-1,以减少炎症细胞黏附、游走和浸润,以减轻炎症反应和肺水肿^[31]。机械通气 (mechanical ventilation, MV) 是危重患者发生呼吸衰竭常用的救治方法,但 MV 会在一定程度上加重肺损伤,即呼吸机诱发性肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI)。Xu 等^[32]的研究发现, Nrf2/HO-1 信号通路被激活后可减轻 VILI 中的炎症反应,通过抑制 NF- κ B 的核转位,进而抑制其下游炎症因子的释放,包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等。肺缺血/再灌注损伤 (lung ischemia/reperfusion injury, LIRI) 多发生于肺栓塞、体外循环和肺移植术后,与患者的不良预后相关。研究表明, Nrf2/HO-1 信号通路的激活可以有效抑制 caspase-1/GSDMD 通路引发的巨噬细胞焦亡^[33],同时还能够提高 SOD、GSH-PX 和过氧化氢酶等抗氧化酶的水平和活性,以消除反应性自由基,恢复氧化和抗氧化反应之间的平衡^[33]。ALI/ARDS 也是海水淹溺最常见的并发症,低温、高渗的海水进入肺内后,破坏肺泡-毛细血管屏障,诱发氧化应激和炎症反应,进而导致低氧血症和肺水肿。有文献报道,在海水淹溺性肺损伤小鼠模型中,使用富马酸二甲酯激活 Nrf2 后, HO-1 的表达随之增加,进而清除了肺内过量生成的 ROS,同时抑制了脂质过氧化,肺泡上皮细胞铁死亡减少^[34]。除发挥抗炎和抗氧化作用外, HO-1 还可通过促进细胞再生,在肺损伤的修复期也发挥着重要作用^[35]。

此外,在由其他间接因素导致的 ALI/ARDS 中, Nrf2/HO-1 信号通路也发挥着重要的保护作用。Yu 等^[36]的研究发现在经盲肠结扎术诱发的脓毒症肺损伤小鼠模型中, Nrf2 被活化后进入细胞核,促进其下游 HO-1 的表达, HO-1 蛋白水平的增加能够抑制巨噬细胞释放晚期促炎因子 HMGB1,以减轻炎症反应。还有研究报道,在急性胰腺炎诱发的 ALI/ARDS 中, Nrf2/HO-1 信号通路被激活后也可通过抑

制肺泡上皮细胞种炎症小体 NLRP3 的活化来减轻炎症反应和肺组织损伤,而使用 ML385 抑制 Nrf2 的活性后发现, HO-1 的表达减少,肺损伤随之加重^[37]。此外,肠缺血/再灌注损伤 (intestinal ischemia/reperfusion, II/R) 和脑缺血/再灌注损伤 (cerebral ischemia/reperfusion injury, CI/RI) 常常会诱发远端器官损伤,肺损伤最为常见。Dong 等^[38]研究发现,在 II/R 诱发的急性肺损伤中,与野生型小鼠相比, Nrf2^{-/-}小鼠肺内 HO-1 的 mRNA 和蛋白水平降低,膜脂过氧化增加, GSH 水平降低,电镜下观察到 II 型肺泡上皮细胞铁死亡增多。由此可看出,在 II R 诱发的肺损伤中, Nrf2/HO-1 信号通路同样可通过抑制铁死亡发挥保护作用。在 CI/RI 诱发的 ALI/ARDS 中, Nrf2 激活后诱导 HO-1 的基因转录,可减轻氧化应激损伤,促进氧化还原稳态恢复,从而减轻肺损伤^[39]。

5 Nrf2/HO-1 信号通路的激活策略

既往研究证明,在 ALI/ARDS 中, Nrf2/HO-1 信号通路被激活后能够发挥抗炎和抗氧化作用,从而减轻肺损伤和肺水肿,改善肺的气体交换功能。目前,已有多项动物实验证明 Nrf2/HO-1 信号通路是中草药治疗 ALI/ARDS 的有效靶点。Huang 等^[27]的研究发现荔枝草提取物 salviplenoid A 可促进 Nrf2 的表达和核转位,进而激活 Nrf2/HO-1 信号通路。和厚朴酚、人参环氧炔醇和大黄素也可激活 Nrf2/HO-1 信号通路,但其发挥作用的具体机制尚未明确^[29-30,37]。此外,促红细胞生成素衍生物螺旋 B 表面肽、异补骨脂查尔酮和脂氧素受体激动剂 BML-111 等化合物在 ALI/ARDS 中也可促进 Nrf2/HO-1 信号通路的激活^[28,31-32]。然而,这些治疗方式目前还只用于实验动物,其发挥作用的具体机制、使用方法以及安全性等问题,还需要大量的研究。

6 结语与展望

ALI/ARDS 在危重患者中发病率和死亡率一直居高不下,临床上仍缺乏有效的治疗方法。ALI/ARDS 的发病机制尚未完全了解,还需要更多的研究来进行全面的阐述。目前认为炎症反应和氧化应激及其诱发的细胞焦亡和铁死亡是 ALI/ARDS 的主要特征。Nrf2/HO-1 信号通路通过清除过量的 ROS、抑制细胞因子风暴、铁死亡和细胞焦亡,在

多种因素诱发的 ALI/ARDS 中发挥保护作用。因此, Nrf2/HO-1 信号通路有望成为 ALI/ARDS 治疗药物研发的新靶点。目前, 已有多种中草药被证明可在 ALI/ARDS 发病过程中激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 但仍处于动物实验阶段, 其能否用于临床还有很多问题需要研究和讨论。探究减轻炎症反应和氧化应激损伤的方法以恢复肺的气体交换功能仍是未来的研究方向。

【参考文献】

- [1] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300):622-637.
- [2] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):18.
- [3] Chen QM. Nrf2 for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(9):729-744.
- [4] Campbell NK, Fitzgerald HK, Dunne A. Regulation of inflammation by the antioxidant haem oxygenase 1[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7):411-425.
- [5] Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, et al. Acute respiratory distress in adults[J]. *Lancet*, 1967, 290(7511):319-323.
- [6] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. *J Crit Care*, 1994, 9(1):72-81.
- [7] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *Jama*, 2012, 307(23):2526-2533.
- [8] Xu G, Wan H, Yi L, et al. Berberine administrated with different routes attenuates inhaled LPS-induced acute respiratory distress syndrome through TLR4/NF- κ B and JAK2/STAT3 inhibition[J]. *Eu J Pharmacol*, 2021(1):174349.
- [9] Hazeldine J, Lord JM. Neutrophils and COVID-19: Active Participants and Rational Therapeutic Targets [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:680134.
- [10] Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome[J]. *JAMA*, 2003, 289(16):2104-2112.
- [11] Frye M, Dierkes M, Küppers V, et al. Interfering with VE-PTP stabilizes endothelial junctions in vivo via Tie-2 in the absence of VE-cadherin[J]. *J Exp Med*, 2015, 207:2267-2287.
- [12] Shaver CM, Wickersham N, Mcneil JB, et al. Cell-free hemoglobin promotes primary graft dysfunction through oxidative lung endothelial injury[J]. *Jci Insight*, 2018, 3(2):e98546.
- [13] Mekontso Dessap A, Gendreau S, Vieillard-Baron A. Respective roles of hypercapnia and acidosis in acute distress respiratory syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(6):787-788.
- [14] Gwozdzińska P, Buchbinder BA, Mayer K. Hypercapnia impairs ENaC cell surface by promoting phosphorylation, polyubiquitination and endocytosis of β -ENaC in a human alveolar epithelial cell line[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:591.
- [15] Vohwinkel CU, Lecuona E, Sun H, et al. Elevated CO2 Levels Cause Mitochondrial Dysfunction and Impair Cell Proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(43):37067-37076.
- [16] Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H, et al. Keap1 Recruits Neh2 through Binding to ETGE and DLG Motifs: Characterization of the Two-Site Molecular Recognition Model [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8):2887-2900.
- [17] Zhang DD, Lo SC, Cross JV, et al. Keap1 Is a Redox-Regulated Substrate Adaptor Protein for a Cul3-Dependent Ubiquitin Ligase Complex[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(24):10941-10953.
- [18] Dinkova-Kostova AT, Kostov RV, Canning P. Keap1, the cysteine-based mammalian intracellular sensor for electrophiles and oxidants[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 617:84-93.
- [19] Horie Y, Suzuki T, Inoue J, et al. Molecular basis for the disruption of Keap1-Nrf2 interaction via Hinge & Latch mechanism [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):576.
- [20] Jiang T, Harder B, Rojo de la Vega M, et al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt. B):199-204.
- [21] Ichimura Y, Waguri S, Sou YS, et al. Phosphorylation of p62 Activates the Keap1-Nrf2 Pathway during Selective Autophagy [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(5):618-631.
- [22] 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.
- [23] Kunutsor SK, Bakker SJL, Gansevoort RT, et al. Circulating Total Bilirubin and Risk of Incident Cardiovascular Disease in the General Population [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3):716-724.
- [24] Yachie A, Varga Z, Jacob HS, et al. Heme, heme oxygenase, and ferritin: how the vascular endothelium survives (and dies) in an iron-rich environment [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(12):2119-2137.
- [25] Ryter SW, Choi A. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation [J]. *Transl Res*, 2016, 167(1):7.
- [26] Lee W, Chang HL, Lee J, et al. Botanical formulation, TADIOS, alleviates lipopolysaccharide (LPS)-Induced acute lung injury in mice via modulation of the Nrf2-HO-1 signaling pathway-Science Direct [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270:113795.
- [27] Huang J, Fan R, Zou Y, et al. Salviplenoid A from *Salvia plebeia* attenuates acute lung inflammation via modulating NF- κ B and Nrf2 signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2021, 35

- (3):1559-1571.
- [28] Bi XG, Li ML, Xu W, *et al.* Helix B surface peptide protects against acute lung injury through reducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress via activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (12): 6919-6930.
- [29] Liu Y, Zhou J, Luo Y, *et al.* Honokiol alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via Nrf2 activation in vitro and in vivo[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):127.
- [30] Li J, Lu K, Sun F, *et al.* Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Trans Med*, 2021, 19(1):96.
- [31] Gao D, Liu F, Li Z, *et al.* Isobavachalcone attenuates Sephadex-induced lung injury via activation of A20 and NRF2/HO-1 in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 848:49-54.
- [32] Xu JQ, Li H, Chen L, *et al.* BML-111 accelerates the resolution of inflammation by modulating the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways in rats with ventilator-induced lung injury[J]. *Int immunopharmacol*, 2019, 69:289-298.
- [33] Lin F, Xiao J, Liang F, *et al.* Preconditioning with rHMGB1 ameliorates lung ischemia-reperfusion injury by inhibiting alveolar macrophage pyroptosis via the Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Transl Med*, 2020, 18(1):301.
- [34] Qiu YB, Wan BB, Liu G, *et al.* Nrf2 protects against drowning-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):232.
- [35] Xqsa B, Chen WA, Ybq A, *et al.* Heme oxygenase-1 attenuates seawater drowning-induced acute lung injury through a reduction in inflammation and oxidative stress-ScienceDirect[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74:105634.
- [36] Yu Y, Yang Y, Yang M, *et al.* Hydrogen gas reduces HMGB1 release in lung tissues of septic mice in an Nrf2/HO-1-dependent pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69:11-18.
- [37] Gao Z, Sui J, Fan R, *et al.* Emodin Protects Against Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation via Nrf2/HO-1 Signaling[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:1971-1982.
- [38] Dong H, Qiang Z, Chai D, *et al.* Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13):12943-12959.
- [39] Fan JH, Lv H, Li J, *et al.* Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):7695-7077.

(收稿日期:2022-05-25; 修回日期:2022-07-11)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)