doi:10.11659jjssx.05E022065

·基础研究·

阿托伐他汀诱导 Nrf2 缓解非酒精性脂肪性肝病大鼠肝变性

闵方圆[1],覃鸿恩[1],肖 慧[1],周 辉[2],马云飞[1] (1.恩施土家族苗族自治州中心医院药剂科,湖北 恩施 445000;2.湖北民族大学附属民大医院药剂科,湖北 恩施 445000)

[摘 要] **目的** 观察阿托伐他汀对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠肝的保护作用,并探讨其作用机制。**方法** 取 50 只健康 SD 大鼠,随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组,每组 10 只。除对照组采用普通饲料喂养外,其余各组均采用高脂饲料喂养诱导 NAFLD 模型;阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组每日灌胃 2.5 mg/kg、5.0 mg/kg、10.0 mg/kg 阿托伐他汀,连续 4 周。实验结束后,检测血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血糖及血清胰岛素水平;检测肝组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;通过 HE 染色观察大鼠肝组织病理改变;TUNEL 染色检测肝细胞凋亡情况;Western blot 检测肝组织核因子相关因子 2(Nrf2)、p-Nrf-2、血红素加氧酶(HO-1)和奎宁氧化还原酶 1(NQO1)表达。**结果** 阿托伐他汀能明显减轻高脂诱导的 NFALD 大鼠的体质量增加、胰岛素抵抗、血脂异常($P<0.05$);阿托伐他汀能明显改善肝组织脂肪变性,减少肝细胞凋亡;阿托伐他汀能显著提高肝组织抗氧化酶 SOD、GSH-Px 水平,减少 MDA 形成($P<0.05$);此外,阿托伐他汀能明显诱导肝组织 Nrf2 磷酸化,上调 HO-1、NQO1 表达($P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀不仅能改善 NFALD 大鼠血脂紊乱,还可能通过激活 Nrf-2/HO-1/NQO1 信号通路,促进下游抗氧化酶 SOD、GSH-Px 等表达减少氧化应激水平,防止 NAFLD 进展。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;大鼠;阿托伐他汀;脂质代谢;氧化应激

[中图分类号] R575.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-05-16

Atorvastatin alleviates liver degeneration by inducing Nrf2 in rats with non-alcoholic fatty liver disease

MIN Fang-yuan[1], QIN Hong-en[1], XIAO Hui[1], ZHOU Hui[2], MA Yun-fei[1] (1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi Hubei 445000, China; 2. Department of Pharmacy, Minda Hospital Affiliated to Hubei University for Nationalities, Enshi Hubei 445000, China)

Abstract: Objective To observe the protective effect of atorvastatin on liver of rats with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and explore its mechanism of action. **Methods** A total of 50 healthy SD rats were enrolled and randomly divided into the control group, the model group, the low-dose atorvastatin group, the medium-dose atorvastatin group and the high-dose atorvastatin group, with 10 rats in each group. Except that the control group was fed with common diet, the other groups were fed with high-fat diet to induce NAFLD model. The low-dose atorvastatin group, the medium-dose atorvastatin group and the high-dose atorvastatin group were given daily intragastric administration of 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg atorvastatin for 4 weeks. After the experiment, the levels of serum aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), blood glucose and serum insulin were detected. The levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in liver tissues were detected. The pathological changes of rat liver tissue were observed by HE staining. The apoptosis of liver cells was detected by TUNEL staining. The expression of nuclear factor E2 related factors (Nrf2), p-Nrf2, heme oxygenase (HO-1) and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in liver tissues were detected by Western blot. **Results** Atorvastatin could significantly relieve the increase of body mass, insulin resistance and dyslipidemia in high-fat induced NFALD rats ($P<0.05$). Atorvastatin could significantly improve fatty degeneration of liver tissues and reduce apoptosis of liver cells. Atorvastatin could significantly increase the levels of antioxidant enzymes SOD, GSH-Px in liver tissues, and reduce the formation of MDA ($P<0.05$). In addition, atorvastatin could significantly induce phosphorylation of Nrf2 in liver tissues, and up-regulate the expression of HO-1 and NQO1 ($P<0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can not only improve the dyslipidemia of NFALD rats, but also reduce oxidative stress level and prevent NAFLD progress by activating Nrf-2/HO-1/NQO1 signaling pathway and promote the expression of downstream antioxidant enzymes such as SOD, GSH-Px.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; rat; atorvastatin; lipid metabolism; oxidative stress

[基金项目] 2018-2019 年度湖北省中医药科研项目(重点项目)(ZY2019Z014)

[通信作者] 马云飞,E-mail:Myf18694008684@163.com

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)作为代谢综合征的肝表现,近年来患病率呈上升趋势[1-2]。肝内脂质的堆积是 NAFLD 发生的始动因素[3]。研究认为脂质过氧化及氧化应激反应是 NAFLD 进程中肝损伤的重要机制[4]。核因子相关因子 2(nuclear factor E2 related factors,Nrf-2)信号通路是近年来研究的热点信号通路之一,其活化能促进机体产生多种抗氧化酶,有助于抑制活性氧所致的氧化应激反应[5]。阿托伐他汀作为经典的调血脂药物,在 NAFLD 动物模型和患者中能改善血脂和胰岛素抵抗[6-7],但少有研究探讨其对 NAFLD 致病机制中氧化应激的作用。本研究通过构建大鼠 NAFLD 模型,从改善代谢和氧化应激两方面探讨阿托伐他汀对 NAFLD 肝损伤的保护作用,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物、主要试剂与仪器

雄性 SD 大鼠 50 只,体质量 200 ~ 230 g,购自湖北省实验动物研究中心,实验动物生产许可证号 SCXK(鄂)2015-0018。

阿托伐他汀(纯度≥98%,上海吉至生化科技有限公司);兔抗鼠 Nrf-2、p-Nrf-2、血红素加氧酶(heme oxygenase,HO-1)、奎宁氧化还原酶[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1,NQO1]、GAPDH 抗体(英国 Abcam 公司);HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗(美国 CST 公司);天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase,AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)检测试剂盒(南京建成);全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司);酶标免疫分析仪(美国 Biotek 公司)。

1.2 大鼠 NAFLD 模型制备及分组

将 50 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组,每组 10 只。对照组以普通饲料(3.45 kcal/g)喂养,其余组以高脂饲料(脂肪含量 60%,5.24 kcal/g)喂养,自由进食、水;阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组每日分别灌胃 2.5 mg/kg、5.0 mg/kg、10.0 mg/kg 阿托伐他汀(以生理盐水溶解)[8],对照组和模型组同时使用等体积生理盐水灌胃,连续处理 4 周。记录每日体长、体质量和每周食物摄取量,计算肥胖指数,肥胖指数 = 体质量$(g)^{\frac{1}{3}}$ × 1 000/体长(cm)。实验结束后禁食 1 晚,经眼眶采血后处死,摘取肝组织。

1.3 大鼠血生化指标检测

使用全自动血生化分析仪检测血清 AST、ALT、TC、TG、HDL、LDL、血糖及空腹血清胰岛素水平,操作按说明书进行。

1.4 大鼠肝组织 MDA、SOD、GSH-Px 检测

制备肝组织匀浆,4 000 r/min 离心 15 min,取上清液,利用比色法检测上清液中 MDA、SOD 和 GSH-Px 水平,操作按说明书进行。

1.5 大鼠肝组织 HE 染色和 TUNEL 染色

取 10% 福尔马林固定的大鼠肝组织,常规脱水、透明、包埋和 4 μm 切片。将切片分别按照 TUNEL 和 HE 染色步骤染色。封片后分别在光镜下观察肝组织病理改变及细胞凋亡。

1.6 Western blot 检测大鼠肝组织相关蛋白表达

采用 BCA 法对提取蛋白质进行定量后,取 50 μg 上样在 100 V 电压条件下经聚丙烯酰胺凝胶电泳 50 min,300 mA 转膜 1 h 转印至硝酸纤维素膜,5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h 后,加入 GAPDH(1∶1 000)、Nrf-2(1∶500)、p-Nrf-2(1∶500)、HO-1(1∶1 000)、NQO1(1∶1 000)一抗,并于 4 ℃孵育过夜;洗膜后加入二抗室温孵育 2 h,ECL 法显色,Image J 软件分析条带灰度值。

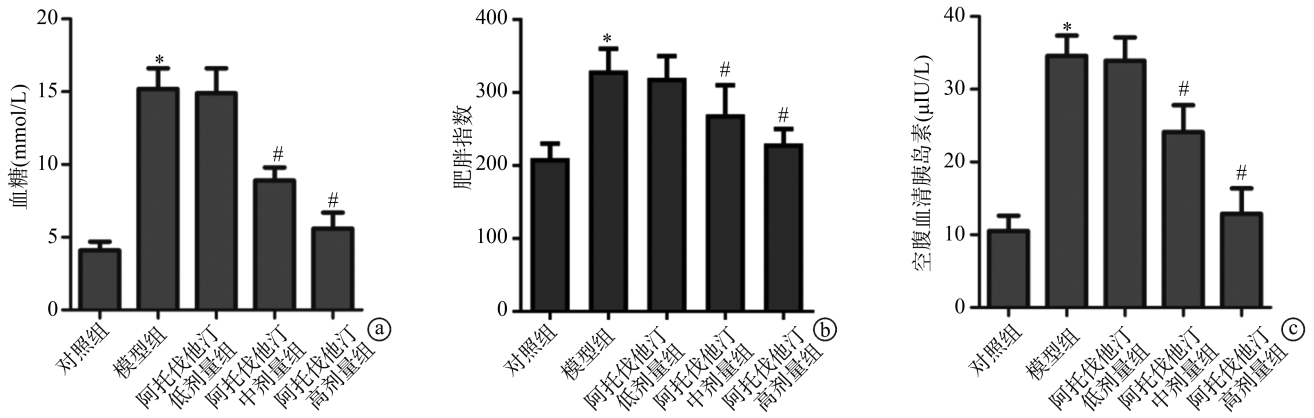
1.7 统计学方法

使用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,GraphPda Prism5 作图,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较采取 *SNK* 法。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血糖、肥胖指数、空腹血清胰岛素比较

与对照组比较,模型组大鼠血糖、肥胖指数、空腹血清胰岛素水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组血糖、肥胖指数、空腹血清胰岛素水平均显著降低($P < 0.05$),见图 1。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 1 各组大鼠血糖、肥胖指数、空腹血清胰岛素水平

2.2 各组大鼠血脂水平比较

与对照组比较,模型组、阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组和阿托伐他汀高剂量组大鼠血清 TC、TG 和 LDL 水平均显著升高($P<0.05$),HDL 水平显著下降($P<0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组血清 TC、TG 和 LDL 水平均显著降低($P<0.05$),HDL 水平显著升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,$n=10$,mmol/L)

组别	TC	TG	HDL	LDL
对照组	1.14±0.21	0.44±0.09	1.26±0.16	0.18±0.05
模型组	4.73±0.44*	1.69±0.21*	0.44±0.08*	0.78±0.09*
阿托伐他汀低剂量组	4.68±0.37*	1.62±0.32*	0.47±0.06*	0.75±0.06*
阿托伐他汀中剂量组	2.92±0.39*#	1.08±0.18*#	0.88±0.09*#	0.39±0.07*#
阿托伐他汀高剂量组	1.82±0.62*#	0.57±0.07*#	1.18±0.14*#	0.28±0.06*#

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

2.3 各组大鼠血清 AST、ALT 水平比较

与对照组比较,模型组、阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组和阿托伐他汀高剂量组大鼠血清 AST、ALT 水平均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组血清 AST、ALT 水平均显著降低($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠血清 AST、ALT 水平比较($\bar{x}\pm s$,$n=10$,U/L)

组别	ALT	AST
对照组	22.56±5.46	44.11±7.69
模型组	148.54±15.68*	86.78±12.35*
阿托伐他汀低剂量组	147.83±11.23*	85.89±9.58*
阿托伐他汀中剂量组	96.23±14.32*#	66.21±8.92*#
阿托伐他汀高剂量组	57.66±10.12*#	52.35±6.13*#

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

2.4 各组大鼠肝组织病理形态改变及肝细胞凋亡情况

光镜下可见对照组大鼠肝细胞形态、小叶结构正常。而模型组肝小叶内肝细胞呈弥漫性脂肪变性,主要为大泡性脂肪变性,也有部分小泡性脂肪变性,小叶内及汇管区可见炎性细胞浸润。不同剂量阿托伐他汀干预后肝脂肪变性程度明显改善,炎性细胞浸润明显减少。TUNEL 染色结果显示,与对照组比较,模型组大鼠肝细胞凋亡增多;与模型组比较,阿托伐他汀呈剂量依赖性减少肝细胞凋亡(图 2)。

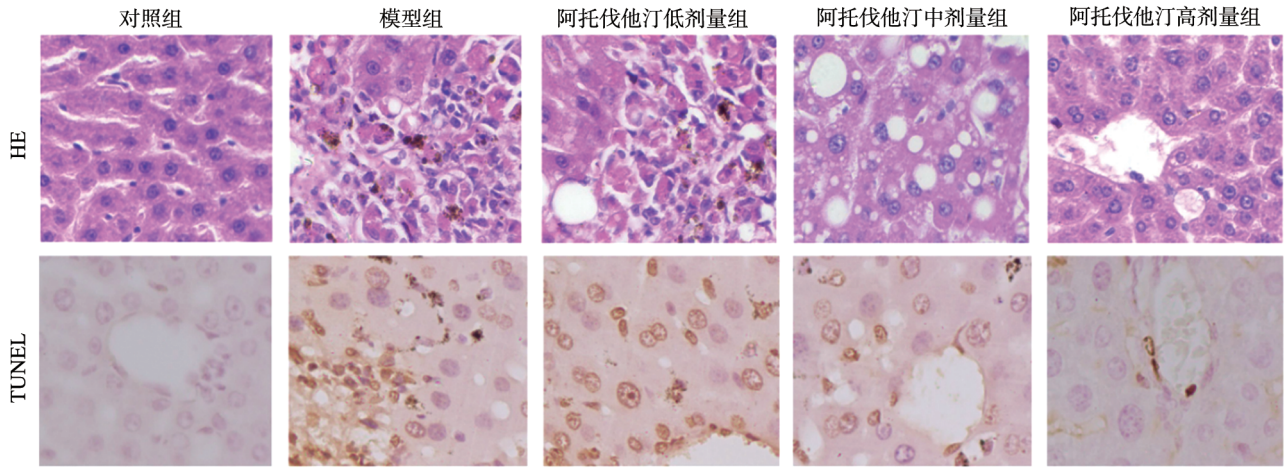


图 2 各组肝组织病理变化及肝细胞凋亡情况(×200)

2.5 阿托伐他汀对 NAFLD 大鼠肝组织 MDA、SOD、GSH-Px 水平的影响

与对照组比较,模型组、阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀中剂量组和阿托伐他汀高剂量组肝组织中 MDA 水平增加($P<0.05$),SOD 及 GSH-Px 水平降低($P<0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组 MDA 水平降低($P<0.05$),SOD 及 GSH-Px 水平升高($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠肝组织 MDA、SOD、GSH-Px 水平比较($\bar{x}\pm s$,$n=10$)

组别	MDA(μmol/L)	SOD(U/mL)	GSH-Px(U/mL)
对照组	4.42±1.23	99.84±11.03	933.09±48.73
模型组	8.35±0.93*	51.53±8.26*	568.20±45.76*
阿托伐他汀低剂量组	8.18±1.01*	55.87±7.03*	580.71±50.84*
阿托伐他汀中剂量组	6.50±0.97*#	71.03±8.14*#	706.80±44.35*#
阿托伐他汀高剂量组	5.27±0.70*#	86.62±7.39*#	840.14±52.68*#

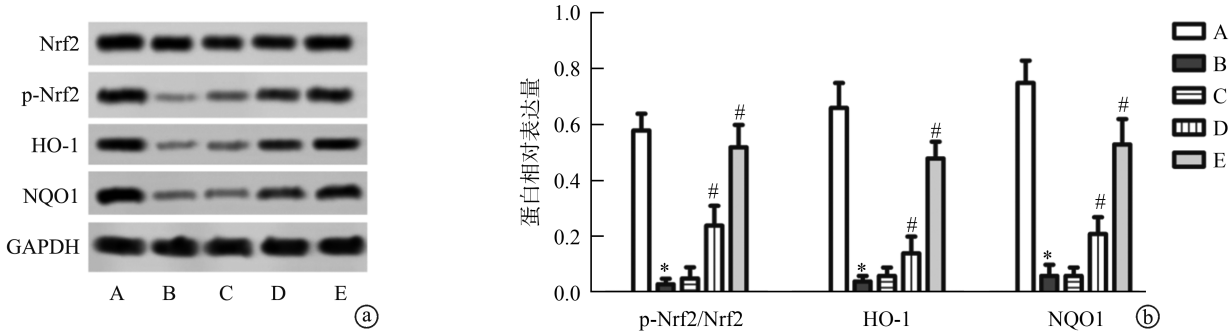
*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

2.6 阿托伐他汀对 NAFLD 大鼠 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路的影响

与对照组比较,模型组 p-Nrf2/Nrf2、HO-1、NQO1 水平降低($P<0.05$);与模型组比较,阿托伐他汀中剂量组、阿托伐他汀高剂量组 p-Nrf2/Nrf2、HO-1、NQO1 水平显著升高($P<0.05$),见图 3。

3 讨论

既往研究认为,肥胖、糖耐量受损和血脂异常与 NAFLD 相关,并可能在其发病中发挥作用[9-11]。本研究 HE 和 TUNEL 染色结果显示,对照组肝组织未见明显病理改变,小叶内无炎性细胞浸润,而模型组肝小叶内见广泛的肝细胞弥漫性脂肪变性,小叶及汇管区内伴有大量炎性细胞浸润,肝细胞凋亡增加,符合 NAFLD 肝损伤的病理形态[12]。另外,模型组 AST、ALT 水平较对照组显著增加,由此可见本研究成功建立了高脂诱导的 NAFLD 模型。



A:对照组;B:模型组;C:阿托伐他汀低剂量组;D:阿托伐他汀中剂量组;E:阿托伐他汀高剂量组;*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$

图 3 各组大鼠肝组织 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路相关蛋白表达

目前“二次打击学说”是被广泛接受的 NAFLD 发生、发展理论。其中胰岛素抵抗与脂代谢紊乱作为始动因素引起肝脂肪变性的首次打击[13];各种因素所致的氧化应激与脂质过氧化损伤,引起肝组织炎症和纤维化的二次打击[14-15]。可见,脂质代谢平衡对减轻肝脂肪变性起到重要作用。阿托伐他汀作为经典的高效调血脂药物在临床应用广泛,但对于其在 NAFLD 中的作用研究较少。本研究结果显示,阿托伐他汀通过改善脂质代谢和氧化应激对肝脂肪变性具有保护作用。NAFLD 被认为是代谢综合征的肝表现,本研究中,高脂饮食大鼠出现体质量增加、高脂血症、胰岛素抵抗以及肝脂肪变性等 NAFLD 模型的典型表现。而阿托伐他汀治疗可以显著改善高脂饮食引起的肝脂肪变性。此外,阿托伐他汀减少了体质量的增长,降低了血清 TC、TG 和 LDL 水平。胰岛素抵抗是肥胖与 NAFLD 相关的中心环节,而他汀类药物被报道具有改善肝胰岛素敏化的作用[16]。本研究中应用阿托伐他汀显著改善了 NAFLD 模型大鼠的胰岛素抵抗,提示阿托伐他汀能影响 NAFLD 发生发展中的关键环节进而发挥治疗作用。

氧化应激与脂质过氧化损伤是 NAFLD 进展中第二次打击的关键。氧化应激使肝 GSH-Px 活力降低,导致脂质过氧化产物过度产生,形成恶性循环。有研究发现肝损伤小鼠 MDA 水平与疾病严重程度密切相关[17]。而 SOD 与 GSH-Px 等酶系统能防止机体发生过氧化损伤[18-19]。本研究证实阿托伐他汀能提高机体的抗氧化力,减轻 NAFLD 大鼠肝损伤。

Nrf-2 在机体对抗氧化应激损伤中发挥重要作用[20-23];Nrf-2 磷酸化激活并与抗氧化反应元件相结合,诱导 HO-1、NQO1 和 GSH-Px 表达,对抗各种因素引发的氧化应激损伤[24-25]。Nrf-2 缺乏被证实在动物模型中表现为对多种肝疾病易感[26]。Sun 等[27]研究中阿托伐他汀通过激活 Nrf-2 信号通路改善心脏缺血再灌注大鼠的氧化应激损伤。本研究结果显示,激活机体内源性 Nrf-2/HO-1/NQO1 信号通路可以对抗氧化应激损伤。Nrf-2 磷酸化是其活化的关键标志。本

研究 Western blot 结果显示,阿托伐他汀可以明显诱导 Nrf-2 的磷酸化并上调 HO-1、NQO1 表达水平,且表现为明显的剂量依赖趋势,因此推测阿托伐他汀可能通过激活 Nrf-2/HO-1/NQO1 信号通路激活对抗 NAFLD 大鼠的氧化应激损伤而发挥肝保护作用。

综上所述,阿托伐他汀不仅能改善 NAFLD 大鼠血脂紊乱,还可通过激活 Nrf-2/HO-1/NQO1 信号通路,促进下游 SOD、GSH-Px 等表达,降低 MDA 水平从而发挥肝保护作用。

[参考文献]

[1] Schonfels W, Beckmann JH, Ahrens M, et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score)[J]. Surg Obes Relat Dis, 2018,14(10):1607 - 1616. doi:10.1016/j.soard.2018.07.012.

[2] Koch LK, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging[J]. Ann Diagn Pathol, 2018, 37(1): 83 - 90. doi:10.1016/j.anndiagpath.2018.09.009.

[3] 李 滨,张佳圆,王凤永,等. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝临床效果及对血脂、肝功能和肝纤维化的影响[J]. 解放军医药杂志,2018,30(10):99 - 102. doi:10.3969/j.issn.2095 - 140X.2018.10.024.

[4] Zhou Y, Ding YL, Zhang JL, et al. Alpinetin improved high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through improving oxidative stress, inflammatory response and lipid metabolism[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97(1): 1397 - 1408. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.035.

[5] Zeng T, Zhang CL, Song FY, et al. The activation of HO-1/Nrf-2 contributes to the protective effects of diallyl disulfide (DADS) against ethanol-induced oxidative stress[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(10): 4848 - 4859. doi:10.1016/j.bbagen.2013.06.028.

[6] 王丽娟,朱兵兵,胡敏华,等. 匹伐他汀与阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病患者疗效比较[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(2):69 - 72. doi:10.3969/j.issn.1672 - 5069.2020.02.017.

[7] 曹开宇,高 星,袁 媛,等. 阿托伐他汀钙对非酒精性脂肪肝脂质储积的影响[J]. 临床与实验病理学杂志,2018,34(4):418 - 423. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2018.04.014.

[8] Vilà L, Rebollo A, Að alsteisson GS, et al. Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats after atorvastatin treatment[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 251(1): 32 - 40. doi:10.1016/j.taap.2010.11.011.

[9] Mirea AM, Tack CJ, Chavakis T, et al. IL-1 family cytokine pathways underlying NAFLD: towards new treatment strategies[J]. Trends Mol Med, 2018, 24(5): 458 - 471. doi:10.1016/j.molmed.2018.03.005.

[10] 于文雪,孙禹欣,金莉莉,等. NAFLD 的发病机制与新型治疗药物研发[J]. 中国细胞生物学学报,2020,42(3):121 - 128. doi:10.11844/cjcb.2020.03.0016.

[11] 王 钰,颜学兵. 非酒精性脂肪性肝炎在研Ⅲ期临床试验新药研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(6):1398 - 1401. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5256.2022.06.037.

[12] 徐静远,邵 勇,鲁晓岚,等. 老年居民非酒精性脂肪性肝病的影响因素和死因分析[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(3):204 - 209. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 3418.2019.03.007.

[13] Xu N, Luo H, Li M, et al. β-patchoulene improves lipid metabolism to alleviate non-alcoholic fatty liver disease via activating AMPK signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111104. doi:10.1016/j.biopha.2020.111104.

[14] Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, et al. The Liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance[J]. Endocr Rev, 2019, 40(5): 1367 - 1393. doi:10.1210/er.2019 - 00034.

[15] Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatos S, et al. Oxidative Stress in NAFLD: Role of nutrients and food contaminants[J]. Biomolecules, 2020, 10(12): 1702. doi:10.3390/biom10121702.

[16] Kleiner DE. Histopathology, grading and staging of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2017, 64(1): 28 - 38. doi:10.23736/S1121 - 421X.17.02445 - X.

[17] 杨婷婷,王 伟,李国全,等. 水飞蓟宾对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(10):102 - 106. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.2016100102.

[18] 孔怡琳,李 工,张玉佩,等. 白藜芦醇对过氧化氢诱导的 L02 肝细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 广东医学,2017,38(20):3070 - 3073. doi:10.3969/j.issn.1001 - 9448.2017.20.002.

[19] 董海影,张 昊,帅智峰,等. β-细辛醚 + 远志皂苷对 APP/PS1 双转基因小鼠 SOD、GSH-PX、CAT、MDA 和 HO-1 表达的影响[J]. 天然产物研究与开发,2017,29(9):1551 - 1557. doi:10.16333/j.1001 - 6880.2017.9.017.

[20] 李 华,徐 鹏,王 黎. 大黄素对急性有机磷农药中毒致肺损伤大鼠肺组织 Nrf-2/ARE 信号通路的影响[J]. 临床肺科杂志,2020,25(5):680 - 684. doi:10.3969/j.issn.1009 - 6663.2020.05.007.

[21] 银 萍,徐福霞,王志强,等. 子宫颈病变中 Nrf2 和 Keap1 蛋白的表达及与预后的关系[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(1):29 - 33. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2021.01.008.

[22] Solano-Urrusquieta A, Morales-González JA, Castro-Narro GE, et al. NRF-2 and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Hepatol, 2020, 19(5): 458 - 465. doi:10.1016/j.aohep.2019.11.010.

[23] 方晨晨,金晓露,徐倩倩,等. 基于 Nrf2 信号通路的电针对脑缺血再灌注模型小鼠细胞凋亡的保护作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3116 - 3120. doi:10.12102/j.issn.1672 - 1349.2019.20.010.

[24] He J, Zhou D, Yan B. Eriocitrin alleviates oxidative stress and inflammatory response in cerebral ischemia reperfusion rats by regulating phosphorylation levels of Nrf2/NQO-1/HO-1/NF-κB p65 proteins[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(12): 757. doi:10.21037/atm - 20 - 4258.

[25] Cattani-Cavalieri I, Valenca SS, Lanzetti M, et al. Acute exposure to diesel-biodiesel particulate matter promotes murine lung oxidative stress by Nrf2/HO-1 and inflammation through the NF-kB/TNF-α pathways[J]. Inflammation, 2019, 42(2): 526 - 537. doi:10.1007/s10753 - 018 - 0910 - 8.

[26] Zhao N, Guo FF, Xie KQ, et al. Targeting Nrf-2 is a promising intervention approach for the prevention of ethanol-induced liver disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(17): 3143 - 3157. doi:10.1007/s00018 - 018 - 2852 - 6.

[27] Sun G, Li Y, Ji Z. Atorvastatin attenuates inflammation and oxidative stress induced by ischemia/reperfusion in rat heart via the Nrf2 transcription factor[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 14837 - 14845.

(编辑:贺绍梅)