·基础研究·

核因子 E2 相关因子 2 在高原低氧暴露大鼠肝脏损伤中的作用及机制

王光瑞,刘伟丽,陈照立*
(军事科学院军事医学研究院,天津 300050)

【摘 要】 **目的** 探索高原低氧环境引起的大鼠肝脏损伤与核因子 E2 相关因子 2(NRF2)间的潜在联系。**方法** 利用高原模拟舱(模拟海拔 6000 米)构建高原低氧环境下 Wistar 大鼠的肝脏损伤模型。通过腹腔注射 NRF2 特异性激动剂特丁基对苯二酚(TBHQ),30 mg/(kg·d)调控 NRF2 的表达。设立包括常氧条件下的对照组(Control 组)、高原低氧组(HH 组)、高原低氧联合 TBHQ 处理组(HH+TBHQ 组)。采用苏木素-伊红(HE)染色和肝脏系数评估大鼠肝脏的病理结构变化。酶联免疫吸附试验检测大鼠外周血及肝脏组织的氧化应激与抗氧化能力。采用超氧化物阴离子荧光探针评估肝脏组织的活性氧水平,并通过原位末端标记法(TUNEL)检测大鼠肝脏组织的凋亡情况。通过实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)与免疫印迹法(WB)检测 NRF2 的信使 RNA(mRNA)及 NRF2 蛋白表达水平。采用 GraphPad Prism 8.0.1 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验和单因素方差分析。**结果** 与 Control 组相比,HH 组大鼠肝脏系数显著升高($P<0.001$),HE 染色显示肝脏组织受损,肝脏谷丙转氨酶(ALT)($P<0.001$)和谷草转氨酶(AST)($P<0.05$)升高,活性氧水平上升($P<0.001$),血清及肝脏中脂质过氧化升高($P<0.05$),抗氧化活力降低($P<0.05$)。相较于 HH 组,HH+TBHQ 组的大鼠肝脏组织中 NRF2 的 mRNA 和蛋白表达均呈现出显著的上升态势($P<0.001$),大鼠肝脏系数下降($P<0.05$),肝脏细胞结构损伤明显改善,血清中的 ALT 和 AST 水平均显著降低($P<0.01$),活性氧显著降低($P<0.01$),血清及肝脏中脂质过氧化水平显著降低($P<0.01$),抗氧化活力显著升高($P<0.05$)。TUNEL 染色结果表明,与 Control 组相比,HH 组大鼠肝脏细胞凋亡显著增加($P<0.01$),而 HH+TBHQ 组大鼠肝脏细胞凋亡水平明显下降($P<0.01$)。**结论** 高原低氧暴露引起肝脏损伤及肝脏功能下降伴随 NRF2 的升高以及细胞凋亡。而上调 NRF2 的表达可以通过减少肝细胞凋亡改善肝脏损伤。

【关键词】 低氧;肝脏功能;核因子 E2 相关因子 2;细胞凋亡
【中图分类号】 R555+.1 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.04.061

Role and mechanism of nuclear factor E2-related factor 2 in liver injury in rats after exposure to high-altitude hypoxia

Wang Guangrui, Liu Weili, Chen Zhaoli*
(Institute of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Tianjin 300050, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the potential link between liver injury caused by high-altitude hypoxic environment and nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) in rats. **Methods** Wistar rat model of hypoxic liver injury was constructed in a plateau simulation chamber (simulated altitude of 6 000 m). The expression of NRF2 was regulated by intraperitoneal injection of the NRF2-specific agonist-tert-butyl hydroquinone (TBHQ), 30 mg/(kg·d). The subjected Wistar rats were then divided into a control group (normoxic condition), high-altitude/hypoxia (HH) group, and hypoxia combined with TBHQ treatment (HH+TBHQ) group. HE staining and liver index were used to assess the pathological structural changes in rat liver. ELISA was employed to determine the oxidative stress and antioxidant capacity (MDA/SOD) in rat peripheral blood and liver tissues. The generation of reactive oxygen species (ROS) in the liver tissues was assessed by DHE probe, and cell apoptosis in the liver was detected by TUNEL staining. The mRNA and protein levels of NRF2 were determined by RT-qPCR and Western blotting, respectively. GraphPad Prism 8.0.1 was applied for statistical analysis. Intergroup comparison was performed using t test or one-way analysis of variance depending on data type. **Results** Compared with the control group, the HH group had significantly higher liver index ($P<0.001$), damaged liver tissue observed by HE staining, elevated liver ALT ($P<0.001$) and AST ($P<0.05$) contents, as well as ROS level ($P<0.001$), enhanced lipid peroxidation ($P<0.05$) but declined antioxidant capacity in both serum and liver tissues ($P<0.05$). TBHQ treatment resulted in obvious increases in both mRNA and protein expression of NRF2 in the liver tissues ($P<0.001$), decreased liver index ($P<0.05$), alleviation of structural damage in liver cells, decreases in serum ALT ($P<0.01$) and AST ($P<0.01$) levels, reduced ROS level ($P<0.01$), declined lipid peroxidation ($P<0.01$) but enhanced antioxidant capacity in both serum and liver tissues ($P<0.05$), when compared with the rats in the HH group. TUNEL staining indicated that the apoptosis in liver cells was significantly increased in the HH group than the control group ($P<0.01$), and the apoptotic level was notably decreased in the HH+TBHQ group ($P<0.01$). **Conclusion** Exposure to high-altitude hypoxic condition

收稿日期:2024-05-15;**接受日期**:2024-09-24
基金项目:国家重点研发计划(2020YFC1512301)
通信作者:陈照立,E-mail:zhaolichen@126.com

causes liver injury and declined liver function, which is accompanied by increases in NRF2 level and cell apoptosis. However, up-regulation of NRF2 can alleviate liver injury by reducing hepatocytic apoptosis.

【Key words】 hypoxia; liver function; nuclear factor E2-related factor 2; cell apoptosis

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2020YFC1512301).

Corresponding author: *Chen Zhaoli*, *E-mail*: *zhaolichen@126.com*

在医学领域,高原低氧环境是指海拔高度超过2 500米的地区,这些地区的氧气稀薄[1]。肝脏作为人体关键的代谢器官,对氧气的需求尤为迫切[2]。当肝脏处于这样的低氧环境中时,其组织会由于氧气供应的短缺和氧化应激的加剧而遭受氧化损伤,引发更为显著的炎症反应,最终导致肝脏损伤[3]。核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)在细胞抗氧化应激反应中扮演着至关重要的角色。作为一种转录因子,它能够有效调控一系列抗氧化酶和热休克蛋白等因子的表达,进而提升细胞的抗氧化及自我修复能力[4]。然而,当NRF2的功能受损或缺失时,细胞将更容易受到氧化应激的侵袭,甚至引发凋亡,这对整个生物体的健康状态都将产生深远影响[5]。细胞凋亡,也被称为细胞的程序性死亡,是一个由基因控制的、细胞主动走向终结的过程[6]。这一过程涉及复杂的生物化学和分子生物学反应,旨在维护生物体内的稳定状态。一旦细胞凋亡的机制出现失调,便与多种疾病的发生有着千丝万缕的联系[7,8]。近期的研究显示,NRF2与细胞凋亡在肝脏损伤中均扮演着举足轻重的角色[9]。特别是在高原低氧环境中,肝脏组织因氧气供应不足和氧化应激的影响,更易发生氧化损伤和炎症反应[10]。而NRF2的激活,则能够通过调节抗氧化和抗炎基因的表达,抑制凋亡信号通路的激活,从而保护肝脏细胞免受凋亡的侵害[11]。然而,关于其具体的分子机制和治疗策略,仍有待进一步深入研究和探索。本研究旨在通过模拟高原低氧环境,观察NRF2在大鼠肝脏细胞中的表达及活性变化,进而探讨NRF2对肝脏细胞凋亡的影响,并深入剖析其调控肝脏细胞凋亡的分子机制,以期为高原低氧环境下肝脏损伤的防治提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 研究材料

1.1.1 主要试剂 脂质氧化(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所),超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所),谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)测试盒(南京建成生物工程研究所),谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)测试盒(南京建成生物工程研究所),原位末端标记法(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)试剂盒(上海罗氏制药有限公司),特丁基对苯二酚(tert-butyl hydroquinone, TBHQ;上海MCE公司),磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS;北京索莱宝公司),组织/细胞裂解液(radio immunoprecipitation assay, RIPA;北京索莱宝公司),二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒(北京索莱宝公司),十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)蛋白上样缓冲液(合肥Biosharp公司),反转录Master(日本TaKaRa公司),柱式Trizol总RNA抽提试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司],兔抗NRF2(武汉三鹰公司),兔抗NQO1(武汉三鹰公司),兔抗KEAP1(武汉三鹰公司),β-actin(美国Bioworld公司),山羊抗兔二抗(美国Bioworld公司)。

1.1.2 主要仪器 台式高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司),倒置荧光显微镜(德国蔡司公司),5810SpectraMax M5酶标仪(美国Molecular Devices公司),A1680蛋白凝胶成像系统(美国GE公司),实时荧光定量PCR仪(美国Life Technologies公司),电泳电转系统(美国Bio-Rad公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组 正常的6~8周龄的无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)级的雄性Wistar大鼠共36只,体质量230~260 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011,本次实验使用的实验动物许可证号:SYXK(军)AMMS-04-2021-031。所开展的动物实验符合实验动物的福利与伦理,严格按照标准规程操作,遵循3R原则。

本研究采用了高原舱设备,用以模拟海拔6 000米的高原环境,并设定每日暴露时间为20 h。在暴露之余的4 h,负责喂食大鼠、进行腹腔注射、清理笼舍以及执行其他必要的饲养管理操作。实验共设置了3个分组:对照组(Control组)、高原低氧组(high-altitude/hypoxia, HH组)以及高原低氧联合TBHQ处理组(HH+TBHQ组),每组大鼠12只。在适应性饲养阶段结束后,对HH+TBHQ组大鼠腹腔注射TBHQ,剂量为30 mg/(kg·d),持续给药4周。随后,HH组和HH+TBHQ组的大鼠被转移至高原舱,以模拟6 000米高原环境,并在整个高原低压低氧处理期间持续给药。大鼠在高原舱内饲养4周后,实验结束,进行各项检测指标的测定,并采集所需样本。

1.2.2 体质量和摄食量采集 大鼠体质量和摄食量在适应性喂养开始进行测量,设定为每两天测量一次。

1.2.3 肝脏脏器系数检测 处死大鼠采集其肝脏，将肝脏置于生理盐水中清洗，确保去除胆囊和系膜组织。使用吸水纸将肝脏表面的溶液吸干，精确称重。根据公式：脏器系数=肝脏质量(mg)/体质量(g)，计算出每只大鼠的脏器系数。

1.2.4 肝组织中 MDA 和 SOD 水平酶联免疫吸附试验 采用酶联免疫吸附试验检测 MDA 和 SOD 水平，操作过程严格遵循说明书进行。

1.2.5 大鼠肝脏活性氧水平检测 室温下复温肝脏组织切片 20 min；配制(4′,6-Diamidino-2-phenylindole, DAPI)工作液(1/500)，避光染色 3 min 后 PBS 清洗；每个切片滴加 50 μl 二氢乙锭(dihydroethidium, DHE)工作液，避光反应 1 h；PBS 清洗；用抗荧光淬灭封片剂封片，避光下显微镜检查并拍照记录。

1.2.6 大鼠肝功能指标检测 采用全自动生化分析仪检测大鼠血清 ALT、AST 水平，具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.7 HE 染色观察肝组织病理变化 采集肝组织，用 4%多聚甲醛溶液固定处理。组织样本经过脱水、石蜡包埋的预处理步骤，切成薄片并脱蜡。对切片进行 HE 染色，将染色后的切片封片，在显微镜下仔细观察，评估和分析肝组织的病理变化。

1.2.8 大鼠肝脏组织 TUNEL 染色 石蜡切片脱蜡脱水后，滴加破膜液通透 8 min，PBS 清洗切片 3 次，每次 7 min，去除多余破膜液；加山羊血清封闭，室温孵育 30 min，甩去血清，滴加 TUNEL 反应液，避光湿盒 37 ℃孵育 50 min，用 TBS 清洗 3 次，每次 7 min，DAPI 溶液核染色，避光室温孵育 10 min，PBS 清洗后封片剂封片，4 ℃保存待镜检和拍照。

1.2.9 实时荧光定量聚合酶链式反应 取各组肝脏组织，Trizol 法提取总信使核糖核酸(messenger RNA，mRNA)，按逆转录试剂盒说明书进行 RNA 逆转录反应合成互补脱氧核糖核酸(complementary DNA，cDNA)。然后以 β-actin 为内参照进行实时荧光定量聚合酶链式反应(reverse transcription quantitative real-time PCR，RT-qPCR)。所用引物序列：内参 β-actin，5′-CTGTGCCCATCTACGAGGGCTAT-3′及 3′-TTTGATGTCACGCACGATTTCC-5′。NRF2，5′TCAGCGACGGAAAGAGTATGA-3′及 3′-CCACTGGTTTCTGACTGGATGT-5′。KELCH 样 ECH 关联蛋白 1(kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)，5′-CTGGAGGATCATACCAAGCAGG-3′ 及 3′-GGATACCCTCAATGGACACCAC-5′。醌氧化还原酶 1(NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NQO1)，5′-GGTGGAAGAAGCGTCTGGAG-3′及 3′-TCTGGTTGTCGGCTGGAATG-5′。由 PCR 曲线得到到达阈值时的循环数(cycle threshold，Ct)值，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行相对定量的分析。

1.2.10 Western blotting 检测肝组织中 NRF2 蛋白的表达 提取各组的肝组织样本，遵循全蛋白提取试剂盒的操作指南，提取总蛋白。采用 BCA 法测定总蛋白浓度，取 40 μg 的总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳。电泳后，将蛋白转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上，室温下使用 5%脱脂奶粉对膜进行 2 h 的封闭处理。加入稀释比例为 1∶2 000 的兔抗 NRF2 多克隆抗体，在 4 ℃条件下孵育过夜。次日，使用含吐温 20 的缓冲盐水(tris-borate-sodium Tween-20, TBST)缓冲液对膜进行三次洗涤，每次持续 10 min。室温下加入稀释比为 1∶10 000 的山羊抗兔二抗，孵育 1 h。再次使用 TBST 缓冲液对膜进行三次洗涤，每次 10 min。使用增强型化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)蛋白印迹检测试剂，在蛋白凝胶成像系统上观察蛋白信号。选择 β-actin 作为内参。利用 ImageJ 软件对蛋白条带进行灰度分析，通过计算目的蛋白与内参蛋白的灰度比值，得出蛋白的相对表达量。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8.0.1 统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两组比较采用 t 检验，两组以上数据比较采用单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高远低氧暴露对大鼠体质量、摄食量及肝脏系数的影响

本研究的 Wistar 大鼠在高原低氧暴露 28 d 后，与 Control 组相比，HH 组大鼠的体质量($P<0.001$)和相对摄食量均明显降低($P<0.001$)，HH 组大鼠的肝脏系数显著升高($P<0.01$)。当对高原低氧暴露大鼠给予 TBHQ 腹腔注射后，与 HH 组相比，HH+TBHQ 组大鼠的体质量($P<0.05$)和相对摄食量均明显降低($P<0.01$)，肝脏系数显著下降($P<0.05$；图 1)。

2.2 高远低氧暴露对大鼠血清/肝脏 MDA-SOD 体系及活性氧水平的影响

与 Control 组相比，HH 组大鼠血清和肝脏中的 MDA 含量显著升高($P<0.05$)，而 SOD 酶活力则明显降低($P<0.05$)；与 HH 组相比，NRF2 表达上调后，大鼠血清和肝脏 MDA 降低($P<0.01$)；SOD 酶活性增强和抗氧化能力改善($P<0.05$)。免疫荧光染色发现，与 Control 组相比，HH 组大鼠肝脏组织的平均荧光强度显著增强($P<0.001$)，与 HH 组相比，HH+TBHQ 组大鼠肝脏荧光强度较 HH 组显著降低($P<0.01$；图 2)。

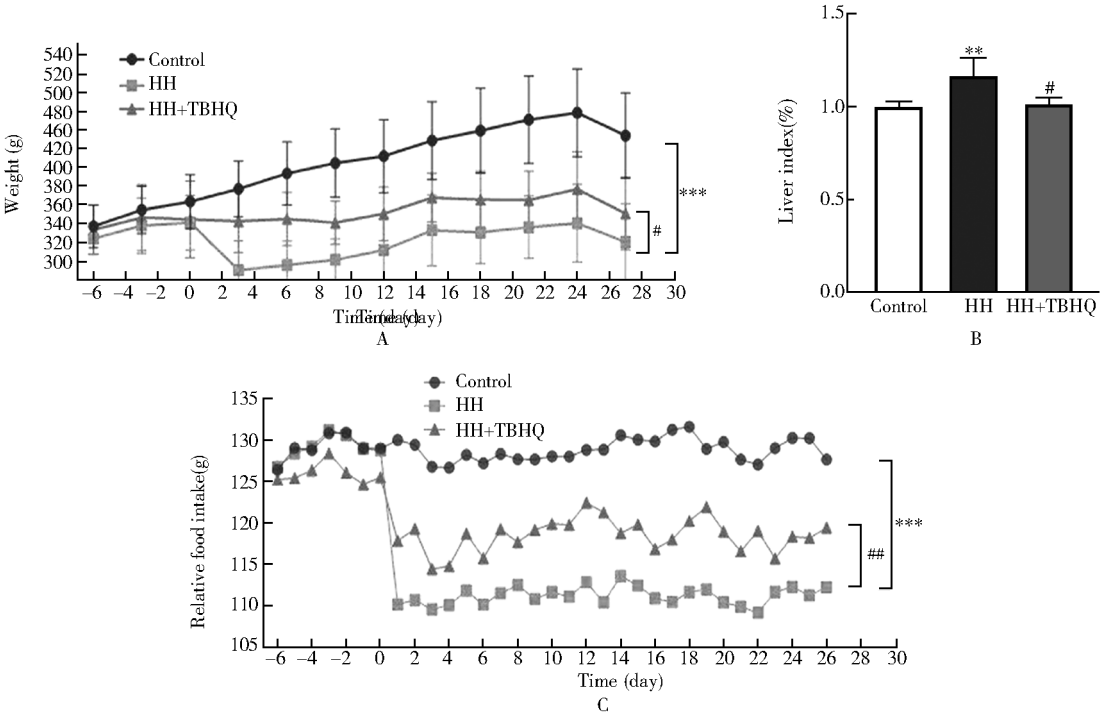


图 1 大鼠体质量、摄食量及肝脏系数检测

Figure 1 Detection of body weight, food intake and liver coefficient of rats ($n=12$)

A: body weight detection of rats; B: liver index of rats; C: food intake of rats. TBHQ: tertiary butylhydroquinone; HH: hypoxia. Compared with control group, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$; compared with HH group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$.

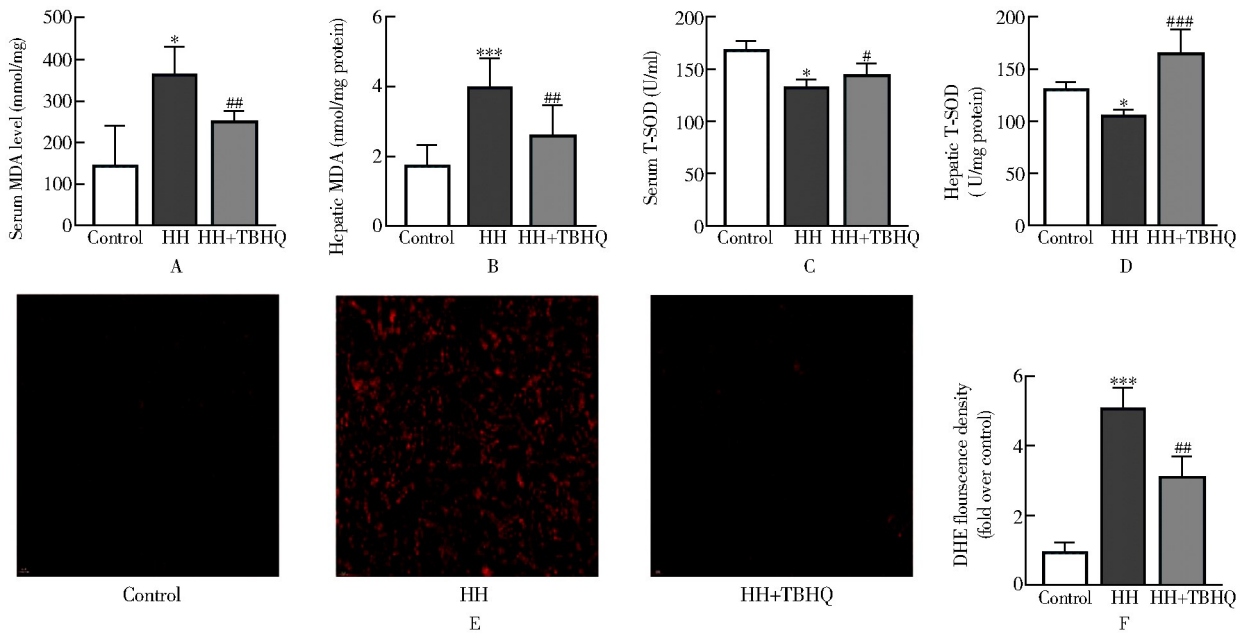


图 2 大鼠肝脏组织抗氧化能力及活性氧水平检测

Figure 2 Detection of antioxidant capacity and ROS levels in rat liver tissues ($n=12$)

A: serum MDA level in rats; B: MDA level in rat liver; C: serum SOD viability in rats; D: SOD viability in rat liver; E: DHE staining (100×); F: relative fluorescence intensity of DHE staining in rat liver. MDA: malondialdehyde; SOD: superoxide dismutase; DHE: dihydroethidium; HH: hypoxia. Compared with control group, $^{*}P<0.05$, $^{***}P<0.001$; compared with HH group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$, $^{\#\#\#}P<0.001$.

2.3 高远低氧暴露对大鼠肝脏组织病理形态及血清 ALT/AST 水平的影响

HE 染色结果显示,在 HH 组中,HE 染色表现出淡染的特征,组织中可见大量的肝细胞呈现出气球样变性,细胞明显肿胀,胞质发生空泡化,局部区域可见肝窦出现淤血扩张的现象,HH+TBHQ 组大鼠肝脏细胞结构较 HH 组明显改善。同时,血生化检测表明,对比 Control 组,HH 组大鼠血清 ALT($P<0.05$)和 AST($P<0.01$)水平呈现出上升的趋势,HH+TBHQ 组大鼠血清 ALT 和 AST 水平较 HH 组显著降低($P<0.01$)。

TUNEL 染色结果表明 HH 组大鼠肝脏细胞凋亡显著增加($P<0.01$),而 HH+TBHQ 组大鼠肝脏细胞凋亡水平得到缓解($P<0.01$;图 3)。

2.4 高原低氧暴露对大鼠 NRF2 通路关键基因表达的影响

RT-qPCR 结果显示,与 Control 组比,HH 组 NRF2 相关基因 KEAP1 表达降低($P<0.05$),NQO1 和 NRF2 表达均升高($P<0.001$),HH+TBHQ 组可以上调大鼠肝脏组织中 NRF2 的 mRNA 呈现出显著的上升态势($P<0.001$)。Western blotting 检测 NRF2、NQO1 及 KEAP1 蛋白水平,结果显示与 mRNA 水平一致($P<0.001$;图 4)。

3 讨 论

高原低氧环境引发的肝脏损伤已成为威胁高原暴露人群健康的重要问题。既往研究表明,在海拔>3 000 米地区,急性高原病患者肝脏血流可减少 40%以上[12],而慢性缺氧可导致肝细胞线粒体功能紊乱和氧化应激失衡[13]。基于 NRF2 信号通路在调节氧化应激反应中的核心地位,及其在平原环境肝损伤修

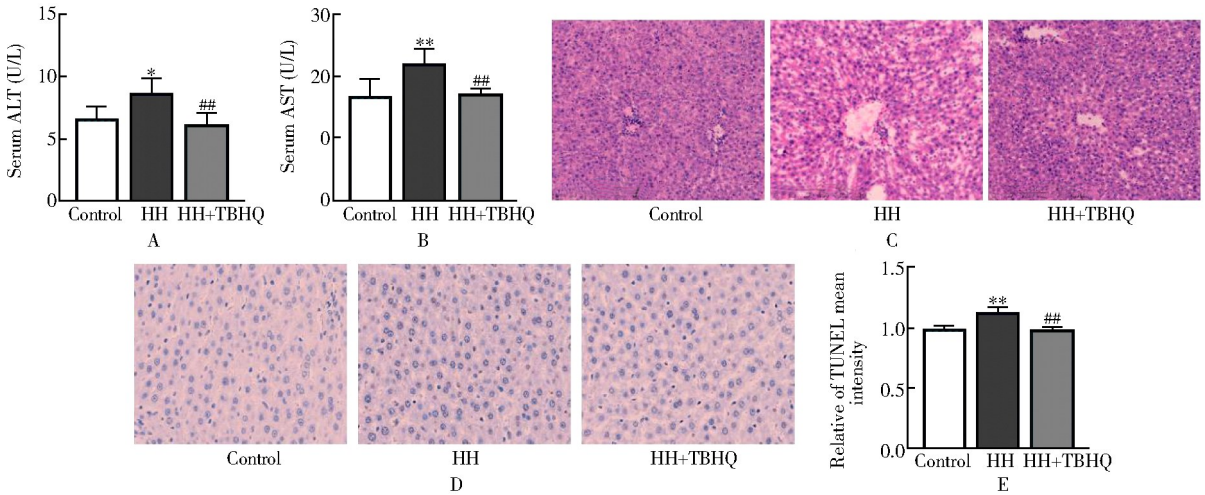


图 3 大鼠肝脏组织的肝功能检测、HE 染色及 TUNEL 染色

Figure 3 Liver function detection of rat liver tissue, HE staining and TUNEL staining ($n=12$)

A: ALT; B: AST; C: HE staining pattern plot in rats (100 ×); D: TUNEL staining in rat liver (100 ×); E: quantification of the apoptosis rate in the rat liver. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; HH: hypoxia; HE: hematoxylin-eosin staining; TUNEL: TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling. Compared with control group, $^{*}P<0.05$, $^{***}P<0.001$; compared with HH group, $^{\#\#}P<0.01$.

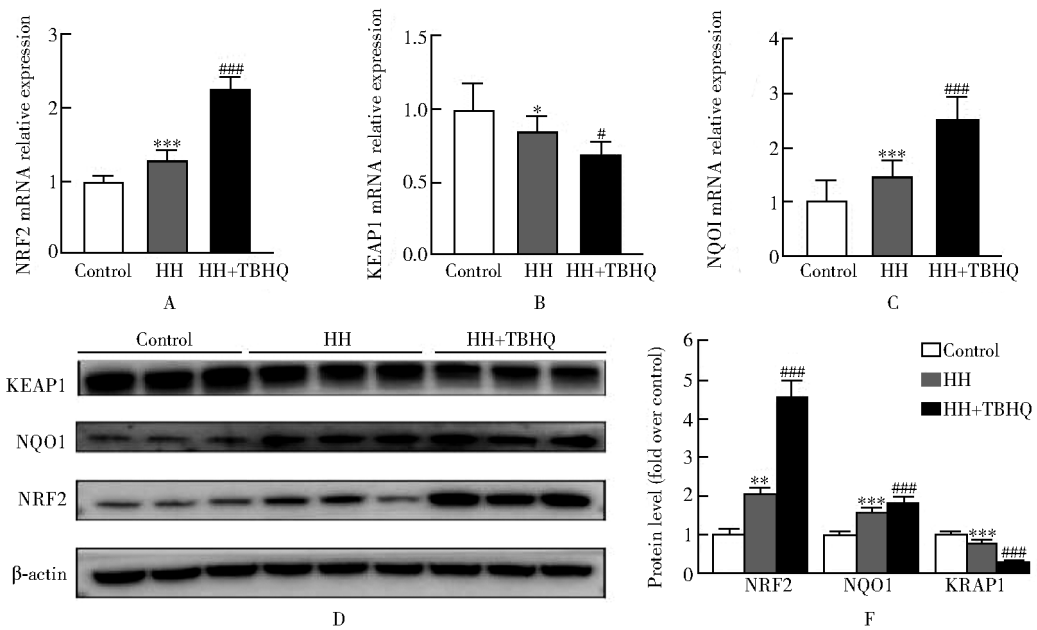


图 4 大鼠肝脏中 NRF2 表达检测

Figure 4 Detection of NRF2 expression in rat liver ($n=3$)

A: relative expression level of NRF2 mRNA in rat liver; B: relative expression level of KEAP1 mRNA in rat liver; C: relative expression level of NQO1 mRNA in rat liver; D: Western blotting result; E: quantification of NRF2, NQO1 mRNA, KEAP1 protein in rat liver. NRF2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2; KEAP1: kelch-like ECH-associated protein 1; NQO1: NAD(P)H quinone dehydrogenase 1; HH: hypoxia. Compared with control group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$; compared with HH group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#\#}P<0.001$.

复中的关键作用[14],本研究首次系统探讨该通路在高原低氧性肝损伤中的动态调控机制,旨在阐明NRF2激活对缺氧性肝损伤的保护效应,为开发靶向NRF2的防治策略提供理论依据与实验证据。

本研究发现,高原低氧暴露条件下,大鼠的肝脏系数出现了显著的升高,这一变化直接反映了肝脏在应对低氧环境时的代偿性增大。同时,血清中的ALT与AST水平也呈现出明显的上升趋势,这两项生化指标的异常升高通常被视为肝细胞受损的敏感标志[15]。此外,ROS与MDA含量显著增加,进一步证实了低氧环境下大鼠肝脏遭受了严重的氧化应激损伤。在显微镜下观察,肝细胞内出现了明显的空泡化现象,且细胞凋亡的数量显著增加,这些病理变化直观地展示了低氧诱导的氧化应激对肝细胞造成的直接伤害。这些数据综合起来,强烈提示我们低氧诱导的氧化应激是引发肝损伤的核心机制。这一结论与Foglia等[16]研究结果一致,即低氧环境通过抑制线粒体复合物的活性,导致电子传递链受阻,进而增加了超氧化物的生成,这些超氧化物在细胞内不断积累,最终引发了脂质过氧化反应,造成了细胞膜结构的严重损伤。与Suzuki等[17]的研究相比,本研究更深入地探讨了低氧暴露下大鼠肝脏的具体病理变化及其分子机制。而Huang等[4]研究虽然也观察到了低氧导致的肝损伤,但并未详细阐述其背后的氧化应激机制。本研究通过检测NRF2及相关蛋白的表达,阐释了低氧诱导肝损伤背后的氧化应激机制。发现在低氧环境下,NRF2的mRNA及蛋白质表达均出现了显著的升高,其负调控因子KEAP1的表达则有所下降。进而表明,NRF2通路的激活可能是机体为了对抗氧化损伤而启动的一种重要的代偿性反应。而且本研究不仅证实了NRF2通路的激活,还进一步观察到了其下游靶基因NQO1的表达上调,这进一步支持了NRF2通过调控其下游靶基因发挥抗氧化保护作用的观点。同时,本实验利用NRF2的特异性激活剂TBHQ,成功激活NRF2的表达,并逆转了低氧暴露对大鼠肝脏的损伤,进一步证明NRF2在高原低氧暴露大鼠肝脏损伤中发挥保护作用。

综上,本研究认为NRF2在高原低氧性肝损伤中发挥关键保护作用,其激活可通过抑制氧化应激和细胞凋亡改善肝脏功能。然而,实验也存在一定的局限性:(1)仅在大鼠模型中进行,其结果是否适用于人类仍需进一步验证;(2)研究中对于NRF2信号通路的激活机制尚未完全明确,需要更深入的研究来揭示其内在机理;(3)虽然上调NRF2表达显示出了诸多积极作用,但未进行反向干预的验证。目前的研究还只是迈出了重要的第一步,未来可深入探讨NRF2在肝脏保护中的具体机制。例如,深入研究NRF2如何调控活性氧代谢、如何影响抗氧化酶的表达和活性以及如何与其他信号通路相互作用等。通过对这些具体机制的揭示,将为高原病的防治提供更加精准、有效的思路和方法,为那些长期生活在高原地区或因特殊原因暴露于高原低氧环境的人们带来更多的健康保障。

【参考文献】

[1] 蒲玲玲, 李天, 王永辉, 等. 部队急进高原损伤防治措施研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(12): 1619-1621. DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2018.12.042.

[2] Wang R, Luo K, Yang J, *et al*. Medication rule of traditional Chinese medicine in the treatment of plateau hypoxia based on data mining[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2023, 48(10): 1453-1463. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230245.

[3] Wu SX, Xiong RG, Huang SY, *et al*. Effects and mechanisms of resveratrol for prevention and management of cancers: an updated review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 63(33): 12422-12440. DOI: 10.1080/10408398.2022.2101428.

[4] Huang W, Zhong Y, Gao B, *et al*. Nrf2-mediated therapeutic effects of dietary flavones in different diseases[J]. Front Pharmacol, 2023, 14(12): 1240433. DOI: 10.3389/fphar.2023.1240433.

[5] Chianese G, Sirignano C, Benetti E, *et al*. A Nrf-2 stimulatory hydroxylated cannabidiol derivative from hemp (cannabis sativa)[J]. J Nat Prod, 2022, 85(4): 1089-1097. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c01198.

[6] Vimala K, Kannan S. Phyto-drug conjugated nanomaterials enhance apoptotic activity in cancer[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125(1): 275-305. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2020.12.003.

[7] Li X, Jing Z, Li X, *et al*. The role of exosomes in cancer-related programmed cell death[J]. Immunol Rev, 2024, 321(1): 169-180. DOI: 10.1111/imr.13286.

[8] Li Y, Guo Y, Zhang K, *et al*. Cell death pathway regulation by functional nanomedicines for robust antitumor immunity[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(3): e2306580. DOI: 10.1002/advs.202306580.

[9] Liu CX, Guo XY, Zhou YB, *et al*. Therapeutic role of Chinese medicine targeting Nrf2/HO-1 signaling pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Integr Med, 2024, 30(10): 949-960. DOI: 10.1007/s11655-024-3657-0.

[10] Thiruvengadam R, Venkidasamy B, Samynathan R, *et al*. Association of nanoparticles and NRF2 with various oxidative stress-mediated diseases[J]. Chem Biol Interact, 2023, 380(1): 110535. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110535.

[11] Carmo HRP, Bonilha I, Barreto J, *et al*. High-density lipoproteins at the interface between the NLRP3 inflammasome and myocardial infarction[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1290. DOI: 10.3390/ijms25021290.

[12] Cai J, Hu M, Chen Z, *et al*. The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 186. DOI: 10.1186/s12967-021-02854-x.

[13] Mohammad Omar J, Hai Y, Jin S. Hypoxia-induced factor and its role in liver fibrosis[J]. PeerJ, 2022, 10(1): e14299. DOI: 10.7717/peerj.14299.

[14] 许晓华, 刘凤岐, 张瑞英. 氧化应激/还原应激在心力衰竭中的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9): 713-716. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.155.

[15] Midha AD, Zhou Y, Queliconi BB, *et al*. Organ-specific fuel rewiring in acute and chronic hypoxia redistributes glucose and fatty acid metabolism[J]. Cell Metab, 2023, 35(3): 504-516. e505. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.02.007.

[16] Foglia B, Novo E, Protopapa F, *et al*. Hypoxia, hypoxia-inducible factors and liver fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(7): 1764. DOI: 10.3390/cells10071764.

[17] Suzuki T, Shinjo S, Arai T, *et al*. Hypoxia and fatty liver[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(41): 15087-15097. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15087.

(编辑: 温玲玲)