

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.04.006
文章编号: 1005-8982 (2026) 04-0035-08

综述

Nrf2 信号通路在肝脏缺血再灌注损伤中的 保护机制及治疗前景的研究进展*

覃根¹, 邓银芝²

(1. 湖北民族大学 医学部, 湖北 恩施 445000; 2. 恩施土家族苗族自治州中心医院
脾胃病科, 湖北 恩施 445000)

摘要: 肝脏缺血再灌注损伤 (HIRI) 是肝移植和肝切除术后常见且难以避免的并发症, 其发病机制涉及多个病理生理过程, 包括氧化应激、无菌性炎症、线粒体功能障碍和细胞凋亡等。核因子红细胞2相关因子2 (Nrf2) 是细胞抗氧化反应的关键调节因子, 其通过激活血红素加氧酶-1、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等抗氧化因子的表达, 维持细胞的氧化还原平衡。Nrf2 还通过抑制促炎因子的释放及调控炎症信号通路, 减轻炎症反应并减少细胞凋亡, 从而保护肝脏。该文综述了Nrf2在HIRI中的作用机制, Nrf2激活剂的研究进展及其临床转化前景, 并探讨了人工智能、类器官模型等前沿技术在Nrf2研究中的应用价值, 旨在为基于Nrf2通路的HIRI防治策略提供理论依据。

关键词: 肝脏缺血再灌注损伤; Nrf2; 抗氧化应激; 抗炎; 抗凋亡; Nrf2激活剂

中图分类号: R575

文献标识码: A

Research progress on the protective mechanisms and therapeutic prospects of the Nrf2 signaling pathway in hepatic ischemia-reperfusion injury*

Qin Gen¹, Deng Yin-zhi²

(1. School of Medicine, Hubei Minzu University, Enshi, Hubei 445000, China; 2. Department of Spleen and Stomach Diseases, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: Hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) is a common and unavoidable complication following liver transplantation and hepatectomy. Its pathogenesis involves multiple pathophysiological processes, including oxidative stress, sterile inflammation, mitochondrial dysfunction, and apoptosis. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a key regulator of cellular antioxidant responses that maintains cellular redox balance by activating the expression of antioxidant factors such as heme oxygenase-1 (HO-1), superoxide dismutase (SOD), and glutathione (GSH). Nrf2 also protects the liver by inhibiting the release of pro-inflammatory factors, regulating inflammatory signaling pathways, reducing inflammatory responses, and decreasing apoptosis. This review summarizes the mechanistic roles of Nrf2 in HIRI, recent advances in Nrf2 activators, and their prospects for clinical translation. Furthermore, it discusses the application potential of cutting-edge technologies such as artificial intelligence and organoid models in Nrf2-related research, aiming to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of HIRI through targeting the Nrf2 signaling pathway.

收稿日期: 2025-05-16

* 基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目 (No: 2024AFB1027)

[通信作者] 邓银芝, Email: dyzcyj2010@qq.com

Keywords: hepatic ischemia-reperfusion injury; Nrf2; antioxidant; anti-inflammatory; anti-apoptotic; Nrf2 activators

肝脏缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) 作为肝移植与肝切除术后常见且难治的并发症, 其病理进程涉及氧化应激、无菌性炎症、线粒体功能障碍及细胞凋亡等过程, 显著影响患者预后^[1]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 作为细胞抗氧化防御系统的核心调控因子, 通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1-核因子红细胞 2 相关因子 2-抗氧化反应元件 (Kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor erythroid 2-related factor 2-antioxidant response element, Keap1-Nrf2-ARE) 信号通路, 协调血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶 (Superoxidedismutase, SOD)、谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 等抗氧化分子的表达, 在维持氧化还原稳态、抑制炎症级联反应及抗凋亡中发挥重要作用^[2-3]。Nrf2 通路在 HIRI 中的保护机制已被部分阐明, Nrf2 激活剂在临床研究中也取得显著进展, 但其转化应用仍面临靶向性不足、生物标志物缺失及潜在促瘤风险等挑战^[4]。本文系统综述了 Nrf2 在 HIRI 中的作用机制, 阐述了 Nrf2 激活剂的研究进展与临床转化困境, 并聚焦人工智能驱动的靶点发现、类器官模型验证及跨器官调控网络等前沿技术在 Nrf2 研究中的作用, 旨在为基于该通路的精准干预策略提供新视角。

1 Nrf2 的生物学特性

Nrf2 是 Cap'n'Collar 转录因子家族的成员, 由 605 个氨基酸残基组成, 包含 7 个特定功能的结构域, 称为 Nrf2-ECH 同源性结构域 (Nrf2-ECH homology, Neh), 负责保持 Nrf2 的稳定性并调节其转录活性^[5]。在 Neh1 ~ Neh7 这 7 个结构域中, Neh1、3、4 和 5 与转录激活相关, 而 Neh2、6 和 7 是负调节结构域。Nrf2 广泛表达于耗氧器官, 如心脏、肝脏、大脑、肾脏、肌肉和血管等。

在正常状态下, Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合形成复合物存在于细胞质中, 这些复合物在细胞质中被肌动蛋白锚定, 处于低活性的状态。当细胞

遭受氧化应激或其他激活信号时, Nrf2 与 Keap1 解离, 转移到细胞核中与抗氧化应激元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 激活下游抗氧化基因表达^[5-6]。在氧化应激条件下, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的增加, 可以导致 Keap1 的半胱氨酸残基氧化, 进而使 Nrf2 解离并积累在细胞核中, 促进 ARE 依赖的基因表达。Nrf2 的活性也可以通过翻译后修饰如磷酸化、泛素化、乙酰化等进行调控。例如, Nrf2 在 Ser40 位点的磷酸化有助于其从细胞质释放并转移到细胞核。另外, Nrf2 作为转录因子, 可诱导多种抗氧化防御的基因的表达, 例如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氢 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx)、NAD (P) H 醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H quinone dehydrogenase 1, NQO1]、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和铁蛋白等^[7]。

2 Nrf2 在 HIRI 中的抗氧化应激作用

氧化应激是 HIRI 的关键发病机制。氧化剂和亲电子试剂的持续产生导致细胞脂质、蛋白质和核酸的不可逆损伤。机体通过多种细胞保护机制应对氧化应激, 其中抗氧化防御系统以转录调节因子 Nrf2 为核心, 同时细胞存活信号通路蛋白激酶 C/蛋白激酶 B (protein kinase C/protein kinase B, PKC/PKB) 和缺氧响应转录因子缺氧诱导因子- α (hypoxia-inducible factor- α , HIF- α) 等也参与细胞保护过程^[8-9]。Nrf2 由 Nfe2l2 基因编码, 是细胞抗氧化防御的核心调节因子。在 HIRI 过程中, Nrf2 激活抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE), 上调关键抗氧化分子的表达, 包括 HO-1、SOD 等抗氧化酶, 谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基等 GSH 合成酶^[2], 从而维持细胞氧化还原平衡, 减轻 HIRI。

2.1 HO-1

HIRI 病理过程中, ROS 在肝细胞内的过量产生伴随内源性抗氧化防御系统的功能受损, 导致细胞氧化还原稳态失衡和氧化应激状态的恶化。HO-1 作为 Nrf2/ARE 信号通路的关键下游效应分

子,通过催化血红素的氧化分解产生胆绿素、一氧化碳CO和游离亚铁离子 Fe^{2+} ^[10],在HIRI的细胞保护中发挥作用。HO-1介导的细胞保护机制具有双重特征:一方面,通过降解具有促氧化特性的血红素分子,有效阻断血红素介导的脂质过氧化反应和蛋白质氧化损伤;另一方面,血红素分解产物胆绿素及其还原产物胆红素具有强效的抗氧化活性,能够直接清除包括羟基自由基、超氧阴离子、过氧亚硝酸盐和脂质过氧化物在内的多种ROS^[11]。同时,HO-1产生的CO具有抗炎、抗凋亡和血管保护作用^[12]。因此,HO-1构成了Nrf2信号通路抗氧化应激防御的核心效应器,在维护肝细胞氧化还原稳态和减轻HIRI中发挥重要作用。

2.2 SOD

SOD作为细胞内重要的抗氧化酶系统组成部分,广泛分布于需氧细胞的细胞质和线粒体中,主要功能是催化超氧阴离子自由基的歧化反应^[2,13]。在HIRI过程中,氧化应激反应是细胞损伤的重要机制之一。SOD通过催化超氧阴离子自由基转化为过氧化氢和分子氧,有效降低细胞内活性氧水平,从而发挥细胞保护效应。Nrf2作为关键的转录调节因子,在调控包括SOD在内的抗氧化酶基因表达中发挥重要作用。

2.3 GSH

GSH氧化还原系统作为细胞内最重要的硫醇还原剂,在维持细胞氧化还原平衡和清除ROS方面发挥着重要作用。在HIRI中,GSH可通过GPx催化反应清除过氧化物,从而预防氧化损伤^[14]。Nrf2与GSH氧化还原系统之间存在密切关系。研究表明,Nrf2通过结合ARE调控GSH生物合成的关键限速酶—— γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶表达,从而维持肝细胞的抗氧化能力^[15]。此外,Nrf2还通过转录调控谷胱甘肽还原酶表达来促进GSH再生,将GPx作用产生的氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)还原为GSH,进一步增强其抗氧化作用^[3,16]。因此,Nrf2通过调控GSH系统的生物合成和再生,从而减轻HIRI中的氧化应激损伤,保护肝细胞。

3 Nrf2的抗炎作用

在HIRI过程中,炎症反应会加重组织损伤。

研究发现,Nrf2通过上调多种抗氧化基因的表达从而减轻氧化应激,在抗炎过程中发挥关键作用^[17]。清除ROS是Nrf2介导抗氧化应激的主要过程,也是其调控炎症反应的重要机制。Nrf2与关键负性调节因子Keap1共同维持细胞氧化还原平衡,抑制炎症因子释放,调控炎症信号通路,进而减轻炎症反应。

在HIRI中,Nrf2的激活能够显著上调抗炎靶点HO-1的表达。HO-1的产物(如CO和胆绿素)不仅具有抗氧化作用,还能抑制促炎因子的释放,从而减轻肝细胞炎症反应^[10]。此外,Nrf2/ARE系统与炎症信号通路核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)密切相关^[18]。Nrf2通过降低细胞内ROS水平来抑制NF- κ B的活化,从而减少促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和IL-1 β 表达。Nrf2通过抑制mTOR信号通路的过度激活和促进自噬活性,减少促炎蛋白质合成并清除损伤因子,从而在HIRI中发挥重要的抗炎保护作用。

3.1 抑制炎症因子释放

在HIRI过程中,炎症细胞的活化和炎性介质的释放是加剧肝组织损伤的重要机制之一。研究表明,Nrf2信号通路的激活可以通过调控炎症细胞的活化过程,并抑制TNF- α 、IL-6及IL-1 β 等关键促炎因子的表达与释放,进而参与炎症级联反应的调控^[19],缓解HIRI病理进程。

3.2 调控炎症信号通路

在HIRI进程中,炎症反应被认为是导致肝细胞进一步损伤的重要机制之一。近年来研究表明,Nrf2通过调控NF- κ B、mTOR等信号通路参与炎症反应的调节过程^[18]。

NF- κ B是一种对氧化还原状态敏感的转录因子,在HIRI过程中可因氧化应激的激活而介导多种促炎因子(包括TNF- α 、IL-6和IL-1 β 等)的转录表达,进而加重炎症反应和组织损伤。研究表明,Nrf2通过降低细胞内ROS水平,减轻氧化应激对NF- κ B的激活作用,同时维持I κ B- α 蛋白的稳定性,抑制其蛋白酶体降解,阻止NF- κ B向细胞核转位,进而抑制下游促炎基因的表达。此外,

Nrf2 还上调抗炎因子 IL-10 表达水平, 调节炎症反应相关基因活性^[20]。

mTOR 信号通路是细胞内重要的营养感应和生长调节网络。在 HIRI 过程中, Nrf2 的激活可以对 mTOR 复合物 1 过度活化产生抑制效应, 通过调节 S6 激酶 1 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 等下游分子活性, 减少促炎蛋白质的翻译合成过程^[21]。同时, Nrf2 介导的 mTOR 调控还能促进自噬活性的增强, 有助于清除受损的细胞器和蛋白质聚集体, 从而减少内源性炎症信号产生, 发挥潜在的抗炎效应^[22]。

4 Nrf2 的抗凋亡作用

在 HIRI 过程中, 氧化应激与炎症反应相互作用, 促进肝细胞凋亡, 进一步加剧组织损伤。Nrf2 作为细胞内抗氧化防御的关键转录因子, 在正常生理条件下与 Keap1 结合而被抑制, 当细胞遭受氧化应激时, Nrf2 从 Keap1 复合物中释放并转位入核。核内的 Nrf2 通过结合 ARE, 启动下游基因转录, 上调 HO-1、SOD、GPx、NQO1 等抗氧化酶和解毒酶的表达, 有效清除细胞内过量的 ROS 和 RNS, 减轻氧化应激对细胞膜、蛋白质和脱氧核糖核酸 DNA 损伤。同时, Nrf2 与 NF- κ B 信号通路之间存在相互作用。NF- κ B p65 亚单位可以与 Nrf2 竞争转录共激活因子 CREB 结合蛋白结合, 从而影响 2 个通路的活性平衡^[20]。当 Nrf2 通路被激活时, 可以间接抑制炎症反应, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达水平, 减少炎症级联反应引起的细胞凋亡^[19]。

5 Nrf2 激活剂的研究进展

Nrf2 是调节细胞抗氧化防御系统的关键转录因子, 其能通过调控多种抗氧化和解毒酶基因的转录表达来保护肝脏。当 Nrf2 被激活时, 会上调包括 HO-1、SOD、GSH 等抗氧化酶的表达水平, 增强细胞抵御氧化应激的能力, 从而减轻 HIRI。Nrf2 信号通路具有重要的生物学功能, 其已成为药物开发的潜在靶点, 相关研究主要集中在天然化合物和合成小分子化合物 2 个方向。在天然化合物方面, 体外研究显示萝卜硫素作为十字花科蔬菜中的异硫氰酸酯类活性成分, 通过与 Keap1 蛋白的特

定半胱氨酸残基结合激活 Nrf2 通路^[23]。有研究提示, 姜黄素、槲皮素、白藜芦醇等多酚类化合物可调节 Nrf2 活性, 但这些化合物的生物利用度和临床相关性仍需进一步研究^[24]。

在合成化合物的临床转化方面, 二甲基延胡索酸于 2013 年获得美国 FDA 批准, 用于治疗复发-缓解型多发性硬化症^[4], 成为首个成功实现临床应用的 Nrf2 激活剂。然而, Nrf2 激活剂的临床开发也面临挑战, 例如巴多索隆甲酯虽然在针对 2 型糖尿病合并慢性肾病患者的 II 期临床试验中显示出一定的肾保护效应, 但在 III 期试验中因潜在的心血管安全性风险而被提前终止, 提示了该类药物开发的复杂性^[25]。

在 HIRI 的研究中, 动物实验提示 Nrf2 激活剂具有肝保护作用。萝卜硫素、姜黄素等化合物在动物模型中被证实可通过激活 Nrf2-ARE 信号通路来减轻缺血再灌注相关的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡。这些实验研究结果为肝移植、肝切除等临床干预中的器官保护策略提供了理论依据, 但从动物研究向临床应用的转化仍需要更多的临床试验来验证其安全性和有效性^[4]。

6 Nrf2 激活剂的临床转化机遇与挑战

6.1 Nrf2 激活剂的临床转化优势

Nrf2 激活剂在 HIRI 治疗中具有一定的临床转化潜力。从分子机制角度而言, Keap1-Nrf2-ARE 信号通路作为细胞抗氧化应激防御的重要调控网络, 其基本分子机制已有较多研究, 信号传导的主要环节已具备相对明确的分子基础, 部分下游靶基因的功能特征和调控机制已得到初步阐明, 这为相关药物设计和疗效评估提供了理论依据。从安全性角度考虑, Nrf2 信号通路作为机体内源性的细胞保护机制之一, 其适度激活符合生理性调控模式, 相较外源性干预手段具有更好的生物相容性, 已有研究提示一定程度的 Nrf2 激活在发挥保护效应的同时, 可降低过度激活的潜在风险^[5], 此外, 部分 Nrf2 激活剂已在其他疾病领域开展了临床研究^[26], 为其在 HIRI 中的应用提供了初步的安全性数据参考。从临床需求角度分析, HIRI 作为肝脏外科和移植领域的常见并发症, 目前仍缺乏特异性的药物治疗手段, 现有的保护策略主要基于

手术技术改进和围手术期管理优化^[27],因此开发具有明确作用机制和良好安全性谱的Nrf2激活剂有助于补充这部分治疗需求,并有潜力改善肝移植等重大手术的临床结局,具有重要的临床应用价值和研究前景。

6.2 Nrf2激活剂的安全性争议与风险评估

Nrf2激活剂是极具潜力的药理学靶点,但在开发过程中仍存在一定的安全性争议。主要的争议与脱靶效应有关,由于Nrf2激活剂的多靶点特性,其治病机制包含Nrf2通路以外其他机制,有研究表明Nrf2激活剂不同以往的作用机制,如SCHULZE-TOPPHOFF等^[28]研究发现,某些被认为是Nrf2激活剂的化合物,其实际治疗效应并不完全依赖于Nrf2通路,这一发现与传统Nrf2激活剂的作用机制产生了争议。这种多靶点特性不仅增加了疗效预测的复杂性,也使得精确阐述药物作用机制面临挑战。有研究还发现Nrf2具有明显的双重作用特征^[5]。一方面,Nrf2可以保护正常细胞免受氧化损伤,另一方面,在肿瘤细胞中,持续的Nrf2激活可以通过表达抗氧化靶基因帮助癌细胞逃避活性氧损伤,促进癌细胞存活和增殖,并有助于防止放疗和化疗期间药物在癌细胞中的积累,从而保护癌细胞免于凋亡。这种“双刃剑”效应在临床应用中尤为突出。对于接受肝移植或肝切除手术的肝癌患者,Nrf2激活剂的使用需要特别谨慎评估其潜在的促肿瘤风险与组织保护效益之间的平衡。

6.3 Nrf2激活剂的生物学标志物与药物相互作用

6.3.1 Nrf2激活剂的生物学标志物 Nrf2激活剂的生物学标志物在精准医学中具有重要价值。药物候选化合物药代动力学和药效学特性的全面理解在一定程度上依赖于生物学标志物的识别、验证和使用,以优化临床应用^[29]。GSH/GSSG比值是评估细胞氧化还原状态的重要指标,在Nrf2激活剂研究中,GSH测量试图反映氧化应激与GSH生物合成之间的平衡,以及通过Nrf2下游通路基因介导的氧化型谷胱甘肽循环利用。总抗氧化能力、丙二醛氧化还原标志物已被应用于Nrf2激活剂的临床研究中,作为测量氧化产物的替代方法。NQO1和HO-1是广泛研究的Nrf2靶酶,在临床应用中表现出一定的敏感性和定量可靠性,其信使核糖核酸表达水平已在外周血单个核细胞和活检样本中得到评估。

然而,针对Nrf2激活剂的GSH/GSSG和半胱氨酸/胱氨酸氧化还原状态监测尚未开展^[29]。虽然生物标志物对Nrf2激活剂有效性的评估存在局限性,但其在Nrf2激活剂个体化治疗中的潜在价值为精准医学提供了新的发展方向。

6.3.2 肝移植中Nrf2激活剂与免疫抑制剂的相互作用 他克莫司自1994年引入临床后,已成为肝移植术后免疫抑制的标准药物,其通过抑制钙调磷酸酶选择性预防移植排斥反应。Keap1-Nrf2复合体可减轻肝移植中的缺血再灌注损伤,表明Nrf2激活剂与他克莫司可能具有协同的组织保护作用。从药物代谢角度分析,Nrf2激活后主要调节II相代谢酶和转运蛋白的表达,而他克莫司主要通过I相代谢酶细胞色素P450 3A4和细胞色素P450 3A5进行代谢^[30],这表明Nrf2激活剂与他克莫司在肝移植治疗过程中相互影响较小。然而,由于他克莫司药代动力学的复杂性和显著的个体差异,两药联用时仍需密切监测血药浓度,以确保治疗安全性和有效性。

7 跨学科视角下的Nrf2研究

7.1 肠道-肝脏轴与Nrf2的跨器官调控

肠道-肝脏轴与Nrf2的跨器官调控在HIRI中发挥重要作用。有研究表明,肠道菌群及其代谢产物能够通过多种机制调控Nrf2信号通路^[31]。短链脂肪酸(特别是丁酸)通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性,间接激活Nrf2信号通路,增强抗氧化基因表达,从而减轻氧化应激反应。在HIRI过程中,肠道屏障功能受损导致细菌移位和内毒素血症,加剧肝脏炎症反应。Nrf2激活能够维护肠道紧密连接蛋白的表达,增强肠道屏障功能,减少系统性炎症反应对肝脏的二次损伤,从而形成肠道-肝脏轴的保护性调控网络。

7.2 Nrf2激活剂内镜引导下给药

内镜引导药物递送系统利用内镜可视化技术,通过直接注射、喷洒或贴敷等方式将药物精准递送至胃肠道病灶,显著降低全身药物暴露及其潜在副作用,并规避首过效应^[32]。氧化应激在胃肠道疾病发生发展中起着重要作用,其特征为ROS与抗氧化酶系统失衡^[33],进而引发黏膜损伤与炎症反应。将Nrf2激活剂经此内镜平台局部递送至病变组

织,理论上可在病灶处激活 Nrf2-ARE 信号通路,增强局部抗氧化防御能力,同时规避全身给药可能带来的不良反应。尽管这种联合治疗策略具有理论可行性,但其临床效果和安全性仍需进一步研究验证。

8 技术前沿在 Nrf2 研究中的应用

8.1 人工智能在药物发现中的应用

在 HIRI 药物发现研究中,基于结构生物学和计算化学方法,研究者解析 Keap1-Kelch 结构域的三维构象,结合分子动力学模拟与结合位点分析,成功揭示了 Nrf2-Neh2 与 Keap1-Kelch 结构域的关键相互作用位点,由此阐明 HIRI 中氧化应激的发生机制^[34]。同时,通过整合大型化合物数据库资源与实验证据,运用图神经网络和知识图谱驱动的网络药理学方法,可以系统分析 Nrf2 通路炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等生物过程在 HIRI 中的相互作用^[35],为靶向药物开发提供科学依据。

8.2 类器官模型与 Nrf2 机制验证

传统动物模型在 HIRI 研究中存在诸多局限性。种属差异导致的临床转化困难且缺乏系统性分析能力,难以准确反映人体病理生理过程^[36]。相比之下,类器官模型在 HIRI 和 Nrf2 机制验证中展现出显著优势。人源性肝脏类器官能够重现肝脏的多种细胞类型组成和三维空间组织结构,在细胞和组织水平上准确模拟肝脏功能,并可建立患者特异性的肝细胞模型^[37],从而更好地反映人体的生理特征和病理反应。

在 Nrf2 信号通路机制验证方面,类器官模型具有独特的技术优势。该模型能够实时检测 Nrf2 的核转位过程,动态监测下游抗氧化酶基因的表达变化^[15],准确评估细胞内氧化应激状态,这使得类器官模型能保持 Keap1-Nrf2 系统中稳态调节、转录调节和转录后调节等多层次调控网络的生物学完整性。类器官技术的发展,使得分子机制研究更为精准,同时也为精准医学研究和高通量药物筛选提供了重要的技术平台支撑。

8.3 靶向递送技术的最新进展

近年来,Nrf2 激动剂的靶向递送技术在外泌体载药系统的推动下取得了显著进展。研究者们成功构建了基因工程化外泌体载体,通过在外泌体

表面修饰特异性亲和肽段,实现了对目标细胞的精准靶向递送^[38]。研究还发现植物来源的外泌体样纳米囊泡作为天然的药物载体平台展现出独特的优势,例如,姜来源的外泌体能够激活血红素氧合酶-1 等抗氧化基因,而胡萝卜来源的外泌体则可增强巨噬细胞中 Nrf2 的激活^[39]。研究显示,源于干细胞的外泌体具有激活 Nrf2 信号通路的能力,这为 Nrf2 激动剂的临床转化开辟了新的技术途径^[40]。

9 总结

Nrf2 是抗氧化防御系统的核心调控因子,在 HIRI 的发病机制和治疗策略中起着关键作用。激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路可有效上调 HO-1、SOD、GSH 等关键抗氧化因子表达,并发挥抗炎和抑制细胞凋亡的作用,从而保护肝脏。虽然 Nrf2 激活剂在动物模型中显示出显著的肝保护效果,但其向临床应用转化仍面临诸多挑战,包括物种间信号通路差异、临床环境的复杂性、药物安全性争议及个体化治疗策略的缺乏。人工智能、类器官模型、靶向递送技术等新兴技术的发展,为 Nrf2 信号通路研究和相关药物开发提供了新的技术途径和研究视角。未来研究需在深入理解 Nrf2 通路分子机制的基础上,建立更精准的临床转化模型,完善生物标志物评估体系,并借助跨学科方法探索 Nrf2 在不同器官间的调控作用,实现从实验室发现向临床应用的有效转化,为 HIRI 提供更安全有效的治疗手段。

参 考 文 献 :

- [1] TONG G Z, CHEN Y M, CHEN X X, et al. FGF18 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via the USP16-mediated KEAP1/Nrf2 signaling pathway in male mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6107.
- [2] UCAR B I, UCAR G, SAHA S, et al. Pharmacological protection against ischemia-reperfusion injury by regulating the Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 823.
- [3] ZHOU J M, ZHENG Q X, CHEN Z. The Nrf2 pathway in liver diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 826204.
- [4] DINKOVA-KOSTOVA A T, COPPLE I M. Advances and challenges in therapeutic targeting of NRF2[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(3): 137-149.
- [5] LIN L, WU Q, LU F F, et al. Nrf2 signaling pathway: current status and potential therapeutic targetable role in human cancers[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1184079.

- [6] 肖权洲, 卿亚龙, 陈特, 等. GPR30对大鼠椎间盘退行性病变的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(2): 53-59.
- [7] SAHA S, BUTTARI B, PANIERI E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5474.
- [8] YU Q W, CHEN S Y, TANG H W, et al. Veratric acid alleviates liver ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108294.
- [9] ZHANG M, LIU Q, MENG H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 12.
- [10] RYTER S W. Heme oxygenase-1: an anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 555.
- [11] LIU J T, HAN X Y, ZHANG T Y, et al. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 116.
- [12] CHOI Y K, KIM Y M. Regulation of endothelial and vascular functions by carbon monoxide via crosstalk with nitric oxide[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 649630.
- [13] 朱强, 胡国良, 李全春, 等. 鼠神经生长因子、亚低温联合甲强龙在急性脊髓损伤中的应用及对氧化应激水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(23): 79-83.
- [14] VAIRETTI M, di PASQUA L G, CAGNA M, et al. Changes in glutathione content in liver diseases: an update[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 364.
- [15] HIEMSTRA S, FEHLING-KASCHEK M, KUIJPER I A, et al. Dynamic modeling of Nrf2 pathway activation in liver cells after toxicant exposure[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7336.
- [16] HE F, RU X L, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.
- [17] YAO S Y, KASARGOD A, CHIU R, et al. The coming age of antisense oligos for the treatment of hepatic ischemia/reperfusion (IRI) and other liver disorders: role of oxidative stress and potential antioxidant effect[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(6): 678.
- [18] WANG L, HE C Q. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967193.
- [19] LIANG W Q, GREVEN J, QIN K, et al. Sulforaphane exerts beneficial immunomodulatory effects on liver tissue via a Nrf2 pathway-related mechanism in a murine model of hemorrhagic shock and resuscitation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 822895.
- [20] GAO W, GUO L, YANG Y, et al. Dissecting the crosstalk between Nrf2 and NF- κ B response pathways in drug-induced toxicity[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 809952.
- [21] CHO C S, KOWALSKY A H, NAMKOONG S, et al. Concurrent activation of growth factor and nutrient arms of mTORC1 induces oxidative liver injury[J]. *Cell Discov*, 2019, 5: 60.
- [22] KAGEYAMA S, GUDMUNDSSON S R, SOU Y S, et al. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 16.
- [23] DINKOVA-KOSTOVA A T, FAHEY J W, KOSTOV R V, et al. KEAP1 and done? Targeting the NRF2 pathway with sulforaphane[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2017, 69(Pt B): 257-269.
- [24] CLIFFORD T, ACTON J P, COCKSEEDGE S P, et al. The effect of dietary phytochemicals on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activation: a systematic review of human intervention trials[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(2): 1745-1761.
- [25] de ZEEUW D, AKIZAWA T, AUDHYA P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(26): 2492-2503.
- [26] SUN Q, YE F, LIANG H, et al. Bardoxolone and bardoxolone methyl, two Nrf2 activators in clinical trials, inhibit SARS-CoV-2 replication and its 3C-like protease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 212.
- [27] MEURISSE N, MERTENS M, FIEUWS S, et al. Effect of a combined drug approach on the severity of ischemia-reperfusion injury during liver transplant: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e230819.
- [28] SCHULZE-TOPPHOFF U, VARRIN-DOYER M, PEKAREK K, et al. Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(17): 4777-4782.
- [29] YAGISHITA Y, GATBONTON-SCHWAGER T N, MCCALLUM M L, et al. Current landscape of NRF2 biomarkers in clinical trials[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8): 716.
- [30] LUO X, ZHU L J, CAI N F, et al. Prediction of tacrolimus metabolism and dosage requirements based on CYP3A4 phenotype and CYP3A5*3 genotype in Chinese renal transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4): 555-560.
- [31] DONG W P, JIA Y, LIU X X, et al. Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): 71-83.
- [32] BON I, CANO-SARABIA M, de la OSSA N, et al. Corrigendum: development and characterization of a new endoscopic drug-eluting platform with proven efficacy in acute and chronic experimental colitis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 785148.
- [33] NGO V, DUENNWALD M L. Nrf2 and oxidative stress: a general overview of mechanisms and implications in human disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2345.
- [34] GUO S B, MENG Y, LIN L T, et al. Artificial intelligence alphafold model for molecular biology and drug discovery: a machine-learning-driven informatics investigation[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 223.
- [35] JIANG D J, WU Z X, HSIEH C Y, et al. Could graph neural

- networks learn better molecular representation for drug discovery? A comparison study of descriptor-based and graph-based models[J]. *J Cheminform*, 2021, 13(1): 12.
- [36] MAO B L, YUAN W, WU F, et al. Correction: autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 146.
- [37] LAM D T U H, DAN Y Y, CHAN Y S, et al. Emerging liver organoid platforms and technologies[J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1): 27.
- [38] LIN Z D, XU G Y, LU X, et al. Chondrocyte-targeted exosome-mediated delivery of Nrf2 alleviates cartilaginous endplate degeneration by modulating mitochondrial fission[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 281.
- [39] MONDAL J, PILLARISETTI S, JUNNUTHULA V, et al. Extracellular vesicles and exosome-like nanovesicles as pioneering oral drug delivery systems[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 11: 1307878.
- [40] SHEN K, WANG X J, WANG Y W, 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.
- (李科 编辑)

本文引用格式: 覃根, 邓银芝. Nrf2 信号通路在肝脏缺血再灌注损伤中的保护机制及治疗前景的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(4): 35-42.

Cite this article as: QIN G, DENG Y Z. Research progress on the protective mechanisms and therapeutic prospects of the Nrf2 signaling pathway in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(4): 35-42.