

# NRF2 与肺部疾病的关系研究进展

丁颖威 卢中秋

**摘 要** 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid - derived factor 2 - related factor, NRF2), 是一个重要核转录因子, 参与多种生物活动, 是机体抗氧化应激的核心分子, 是超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等抗氧化酶基因的上游, 起到感应器的作用。在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 或自由电子刺激下, NRF2 入核后与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合, 可促进激活下游多个抗氧化、抗炎蛋白及解毒酶等靶基因的表达。肺部结构复杂, 发病机制错综复杂, 近来科学研究发现, 除免疫反应外, 氧化 - 抗氧化失衡也是关键的发病机制。本文就 NRF2 的特征、调控、功能及其与肺纤维化、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺肿瘤等肺部疾病的关系做一综述。

**关键词** 核因子 E2 相关因子 2 氧化应激 肺纤维化 支气管哮喘 慢性阻塞性肺疾病 肺肿瘤

**中图分类号** R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.042

NRF2 是一种细胞内的广泛存在的调控抗氧化酶及Ⅱ相解毒酶的重要转录因子, 其属于碱性亮氨酸拉链结构, 非特异性地表达于多种物种的各个器官<sup>[1]</sup>。NRF2 与 ARE 结合, 启动其下游多个抗氧化基因及解毒酶等的转录翻译, 形成 NRF2/ARE 通路, 被公认为机体抵御氧化损伤的重要保护通路。因此本文对 NRF2/ARE 信号通路在肺部疾病中的作用做一综述。

## 一、NRF2 的特征

NRF2 属于 CNC 转录因子家族, 其氨基酸残基具有了 6 个保守功能区域: Neh1 ~ 6。Neh1 有一个 bZIP 结构, 能够识别 ARE 上的 DNA 基序并与之结合, 进而调节抗氧化活动; Neh2 具有与泛素结合的位点, 因此它对 NRF2 泛素化降解起到正性调节作用; Neh3 能够促进激活 NRF2 的转录活性; Neh4 和 Neh5 是两个相对独立的激活区; Neh6 功能不清<sup>[2]</sup>。ARE 是一个特异性 DNA 启动子结合序列, 位于 NRF2 与Ⅱ相解毒酶及抗氧化基因之间的调节区<sup>[3]</sup>。在非氧化应激情况下, NRF2 与 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 (Kelch - like ECH - associated protein1, Keap1) 结合于细胞质中, 不断由泛素蛋白酶体降解, 从而使 NRF2 处于较低水平; 当细胞处于氧化应激刺激时,

引起 Keap1 - NRF2 复合体的解离, 游离的 NRF2 进入核内, 识别并结合 ARE 序列从而启动调控Ⅱ相解毒酶和抗氧化蛋白的表达, 起到抗氧化性作用<sup>[4]</sup>。

## 二、NRF2 的调控

NRF2 是一种核因子, 主要是进入核内发挥生物学作用。NRF2 进出核的调控主要是通过自身的磷酸化及半胱氨酸残基 (C183) 的变构。大量证据表明 NRF2 的核定位和核积累是因为 NRF2 泛素化的减少, 导致的 Keap1 - NRF2 蛋白复合物解离<sup>[5]</sup>。研究证明核转位过程中, 细胞质中 NRF2 的分子通过可溶性蛋白质激酶识别核定位信号 (nuclear localization signal, NLS), 形成复合体, 然后透过核膜核孔进入细胞核<sup>[6]</sup>。Nrf2 的磷酸化调控影响着 NRF2 进出核。糖原合成酶激酶 - 3 (glycogen synthase kinase - 3 $\beta$ , GSK - 3 $\beta$ ) 是 NRF2 的负性调节因子, 通过磷脂酰肌醇 - 3 激酶 (phosphatidylinositol - 3 kinase, PI<sub>3</sub>K)/丝氨酸/苏氨酸激酶通路, 直接磷酸化 NRF2, 减少 NRF2 的核累积<sup>[7]</sup>。同时, PI<sub>3</sub>K 的诱导剂, 并没有改变 NRF2 泛素化状态<sup>[8]</sup>。这提示 GSK - 3 $\beta$  激活 PI<sub>3</sub>K 通路磷酸化 NRF2, 抑制其活性。

除了 NRF2 磷酸化, NRF2 的半胱氨酸残基 (C183) 的变构可能也可以调控其核定位和核累积<sup>[9]</sup>。Li 等研究发现, 在 Neh5 上存在一条新抗氧化还原敏感性序列, 此序列包含了一个反应性半胱氨酸残基 (C183)。当细胞暴露于化学电子分子和氧化应激, NES 上的半胱氨酸 - 183 残基能够敏锐感应到活性氧和活性氮的存在, 从而激活了核内移信号, 促进 NRF2 内移, 从而其下游抗氧化基因和蛋白表达和活

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LZ12H26001); 浙江省医药卫生平台研究计划重点项目 (2012ZDA034); 浙江省医学创新学科建设计划项目 (11 - CX26); 浙江省中医药重点学科计划项目 (2012 - XK - A28); 浙江省“十二五”重点学科建设项目 (2012 - 207)

作者单位: 325000 温州医科大学附属第一医院急诊医学中心

通讯作者: 卢中秋, 电子邮箱: lzq640815@163.com

性升高,如 GSH 等<sup>[10]</sup>。

### 三、NRF2 生物学功能

研究证实,经 NRF2 信号通路调控的保护性基因数量庞大,这些保护性基因包含 II 相解毒酶类基因、抗氧化蛋白类基因以及抗炎因子类基因等<sup>[11]</sup>。其中抗氧化蛋白酶类基因是这些保护性基因中非常重要的一类,包括 SOD、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase1, HO-1)、依赖还原型辅酶/II 醌氧化还原酶 1、 $\gamma$ -GCS 等。它们在增强细胞抗氧化和抗凋亡中起着非常重要的作用。新近研究发现,氧自由基(ROS)作用于 NRF2 基因敲除大鼠更易诱导氧化损伤,该大鼠对氧化应激耐力显著下降,这更加验证了 NRF2 是调节细胞内氧化还原平衡状态的关键分子<sup>[12]</sup>。

### 四、NRF2 与肺纤维化

肺纤维化是一种慢性进展性疾病,其发病机制尚不完全清楚,但氧化-抗氧化失衡引起氧化应激反应是公认为其发病重要机制之一。肺成纤维细胞是肺纤维化进程中最主要的效应细胞,主要特征为成纤维细胞病理性增生和胶原合成异常增多<sup>[13]</sup>。肺成纤维细胞的来源有自身的肺成纤维细胞的增殖、肺泡上皮细胞的转化及循环纤维细胞的转化 3 种<sup>[14]</sup>。姜黄素具有抑制肺纤维化的作用,是通过抑制肺泡上皮细胞的转化;并且 Zhang 等<sup>[15]</sup>证实,通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 下调 NRF2 基因,弱化了姜黄素抑制肺泡上皮细胞间质表型转化的作用,同时降低 HO-1 的表达。这提示激活 NRF2 是治疗肺纤维化的靶位,其可以通过增强 HO-1 的表达,并抑制肺泡上皮细胞间质表型转化。IPF 病程进展中的另 1 个关键性分子为转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1), 同时也是重要的治疗靶分子。TGF- $\beta$ 1 不但可以诱导循环纤维细胞进入肺脏,而且能够进一步刺激其成纤维细胞的转化<sup>[16]</sup>。它强烈促进细胞外基质的沉积,促进各种细胞外基质成分病理性合成和沉积,同时还是强大的细胞增殖促进剂,促进肺成纤维细胞病理性增殖,在肺纤维化发展中起关键作用。Dong 等<sup>[17]</sup>证实,通过激活 NRF2,可以明显减少肺纤维化标志因子 TGF- $\beta$ 1 的表达;而 NRF2 基因敲除小鼠的肺组织炎性细胞及胶原纤维沉积明显增多。这提示 NRF2 可以有效地延缓肺纤维化的进展,可能是通过抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达。

### 五、NRF2 与支气管哮喘

支气管哮喘的主要特点为气道黏液分泌增加、支气管收缩可逆性、肺部炎症及气道重塑等。越来越多

研究证实,氧化应激在支气管哮喘中起着重要作用,如氧化-抗氧化失衡学说。大量的 ROS 产生造成气道炎症及组织损伤,造成气道重塑,反过来重塑的气道对氧化损伤抗性严重不足,形成恶性循环<sup>[18]</sup>。GSH 作为重要的抗氧化酶,分为还原型 GSH 和氧化型 GSH,其比值是衡量氧化应激水平的重要指标,比值下降表明大量还原型 GSH 被消耗,存在氧化应激。Nadeem 等<sup>[19]</sup>研究发现,在支气管过敏性哮喘的小鼠模型中,支气管组织中大量嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润,气道重构明显;还原型 GSH/氧化型 GSH 比值较正常组显著下降;NRF2 的表达量与  $\gamma$ -GCS 呈正相关,提示支气管哮喘的豚鼠模型中的氧化应激可能是通过激活 NRF2 调节的。

相比正常小鼠,在 NRF2 基因敲除的支气管哮喘小鼠中,气道更敏感,气道高反应性更加明显;在肺泡灌洗液中,炎性细胞和炎性因子都显著增加;相反地,在正常小鼠中有活性更高的抗氧化酶基因<sup>[20]</sup>。这提示 NRF2 在哮喘进程中发挥了重要的保护作用,可能与其调控的抗氧化应答。

### 六、NRF2 与慢性阻塞性肺疾病的关系

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以气流受限为特征的肺部慢性疾病,呈进行性慢性发展,可以预防和治疗。COPD 是呼吸系统常见病,公认的发病因素是吸烟、环境污染、长期暴露于生物烟雾、感染,其中吸烟是最主要因素,感染是造成 COPD 急性加重和病情进展的主要因素。在机体和这些因素相互作用过程中,主要造成了细胞内氧化-抗氧化失衡。

众所周知,烟雾中含有大量有毒物质,导致机体的高氧化应激,直接或间接通过刺激机体产生慢性炎性细胞,加速细胞死亡或衰老,引起肺功能衰退和肺泡的破坏<sup>[21]</sup>。Biswal 等<sup>[22]</sup>研究发现, NRF2 基因敲除的小鼠对烟雾更加敏感,支气管壁及肺泡壁更易受到氧化损伤,更易产生肺气肿。NRF2 在 COPD 模型的支气管上皮组织中 mRNA 和蛋白表达明显增高。与 Cheng 等<sup>[23]</sup>体外研究相一致。在这研究中,暴露于烟雾中的肺上皮细胞主要通过增加 Nrf2 的稳定性和表达来发挥保护作用。缺乏 NRF2 蛋白的表达将会加剧吸氧、机械通气、过敏原、环境污染和药物(博来霉素)等诱导的肺毒性和氧化损伤<sup>[24]</sup>。虽然 NRF2 蛋白对烟雾引起 COPD 的保护作用的分子机制暂不清楚,但是 NRF2 是一个有治疗前途的靶分子。

炎性因子又是 COPD 发生发展过程中的一个重

要因素。NRF2 和核因子 -  $\kappa$ B (nuclear factor - kappa B, NF -  $\kappa$ B) 是在调节促炎因子释放过程中发挥重要作用的两个关键转录因子<sup>[25]</sup>。抑制 NRF2 的表达将显著提高 NF -  $\kappa$ B 活性,从而增多炎性细胞因子的产生,而 NF -  $\kappa$ B 调节 NRF2 转录活性,具有正面和负面影响;同时,在 NRF2 基因敲除的动物模型中,细胞的氧化应激增加,高表达促炎因子,继而激活了 NF -  $\kappa$ B,启动炎性反应,形成了恶性循环。HO - 1 是 NRF2 的下游基因,在 NRF2 负性调控 NF -  $\kappa$ B 过程中起重要作用。NRF2 诱导产生的大量 HO - 1 可以明显抑制 NF -  $\kappa$ B 活性,降低选择黏附分子和血管细胞黏附分子的表达。这说明了 NRF2 是 COPD 中一个关键的治疗靶因子。

### 七、NRF2 与肺部肿瘤的关系

众所周知,肺癌居癌症首位,是全球范围内严重危害人类健康的疾病。由于早期诊断不足,吸烟人口的居高不下以及经济建设带来的环境污染,肺癌中国的发生率及病死率明显增高。除了手术,化疗也是肺癌治疗的重要手段,但是耐药现象的出现严重遏制了化疗的效果。相关体外实验研究也已证实,当用 siRNA 去干扰非小细胞肺癌细胞株内 NRF2 的表达后,其对化疗药物敏感度显著增加。相同的,Homma 等发现 NRF2 的水平与肺肿瘤细胞的耐药性呈正相关。这说明了 NRF2 参与了肿瘤细胞的耐药性的形成。科学家发现在非小细胞肺癌中存在明显的 NRF2 突变,基因突变的 NRF2 活性更高,更易进入细胞核诱导产生大量的 II 相代谢酶。而这些 II 相解毒酶的小分子参与了抗肿瘤药物的 II 相代谢过程,与抗肿瘤药整合,提高抗肿瘤药的水溶性,加快这些药物排泄,减少药物在体内的治疗时间,从而显著减弱了抗肿瘤药物对肺肿瘤的杀伤力。此外,NRF2 通路可以激活 HO - 1 的表达,抑制肿瘤细胞凋亡,产生耐药。在肺癌细胞中,下调 HO - 1 基因表达或抑制 HO - 1 活性,亦可提高肿瘤细胞对顺铂的敏感度。

另外,在具有高转移潜能的肿瘤细胞中高表达 NRF2 蛋白。NRF2 蛋白通过调节金属蛋白酶(metalloproteinase, MMPs),致使细胞内的 E - 钙黏蛋白转化为 N - 钙黏蛋白。过多的 N - 钙黏蛋白能减少 NRF2 抑制剂的表达,进而促进 NRF2 活性,肿瘤细胞耐药性增强,形成恶性循环。而且,通过小 RNA 抑制 NRF2 的表达,明显降低了 MMP - 2 的表达,而增加了 E - 钙黏蛋白 mRNA 的表达水平,导致降低了癌细胞入侵和迁移能力。这说明 NRF2 在肺肿瘤的耐

药及迁移能力发挥了重要作用。

### 八、展 望

虽然 NRF2 在上述肺部疾病的发病机制尚未完全明确,但氧化应激在发病进程中发挥了非常关键的作用。在实验研究中,似乎很多药物都有预防肺纤维化发生和减轻肺纤维化程度的作用,然而运用到临床治疗中,效果往往又不太理想。肺纤维化的发生往往是多个因素共同作用,因此在早期诊断的基础上,合理联合用药,起到全面治疗的效果,可能有望提高肺纤维化患者生活的质量并延长生命。支气管哮喘作为一种慢性气道炎性反应性疾病同样存在着氧化应激。通过内源性或外源性提高机体抗氧化损伤分子机制的研究,将为哮喘的治疗开辟一条新思路。目前,研究发现许多参与肺组织损伤、氧化应激、感染、细胞凋亡和自身免疫的特异性因子、酶和基因等,一些新的治疗方法不断提出,如恢复抗胰蛋白酶的活性或使用 NRF2 依赖抗氧化剂,用以直接对抗细胞凋亡和基质蛋白水解。这为 COPD 治疗方法提供了理论基础。NRF2 在肺肿瘤耐药机制的调节起重要作用,这为肺肿瘤化疗药物耐药方面研究开辟了很好的研究方向。

### 参考文献

- Giudice A, Arra C, Turco MC. Review of molecular mechanisms involved in the activation of the NRF2 - ARE signaling pathway by chemopreventive agents [J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 647: 37 - 74
- Keum YS, Choi BY. Molecular and chemical regulation of the Keap1 - Nrf2 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2014, 19 ( 7 ): 10074 - 10089
- Buendia I, Michalska P, Navarro E, *et al.* Nrf2 - ARE pathway: An emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 84 - 104
- Baird L, Dinkova - Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1 - NRF2 pathway [J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85 ( 4 ): 241 - 272
- Dodson M, Redmann M, Rajasekaran NS, *et al.* KEAP1 - NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity [J]. *Biochem J*, 2015, 469 ( 3 ): 347 - 355
- Anuranjani BM. Concerted action of Nrf2 - ARE pathway, MRN complex, HMGB1 and inflammatory cytokines - implication in modification of radiation damage [J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 832 - 846
- Hayes JD, Chowdhry S, Dinkova - Kostova AT, *et al.* Dual regulation of transcription factor Nrf2 by Keap1 and by the combined actions of  $\beta$  - TrCP and GSK - 3 [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015 ( 4 ): 611 - 620
- Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3/ $\beta$  - TrCP [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88 ( Pt B ): 147 - 157

( 转第 3 页 )

舒张压 < 120mmHg 时可予以观察不进行处理,除非有其他终末器官受累如主动脉夹层、急性心肌梗死、肺水肿或高血压脑病;在患者收缩压 > 220mmHg 或舒张压 121 ~ 140mmHg 时,推荐予以拉贝洛尔 10 ~ 20mg 静脉注射,注射时间 > 1 ~ 2min,每隔 10min 可重复或加倍给药,最大剂量 300mg,或者尼卡地平 5mg/h 静脉注射作为初始剂量,可根据血压逐步增加直至最大滴速 15mg/h,目标是使血压降低 10% ~ 15%;若患者舒张压 > 140mmHg,指南推荐在持续血压监测下予硝普钠静脉注射,初始剂量 0.5μg/(kg · min),目标是使血压降低 10% ~ 15%。对于适合溶栓的患者,溶栓治疗前若收缩压 > 185mmHg 或舒张压 > 110mmHg,建议予拉贝洛尔 10 ~ 20mg 静脉注射,可重复给药 1 次或用硝酸甘油贴膜,如果血压没有降低或不能维持在预期的水平(收缩压 ≤ 185mmHg 和舒张压 ≤ 110mmHg),则不能接受溶栓治疗,溶栓治疗期间或治疗后,则建议前 2h 每 15min 测量 1 次血压,随后 6h 每 30min 测量 1 次,然后的 16h 每 1h 测量 1 次,患者舒张压 > 140mmHg,推荐硝普钠初始剂量 0.5μg/(kg · min) 静脉滴注至预期的血压

(接第 161 页)

- 9 Eggler AL, Gay KA, Mesecar AD. Molecular mechanisms of natural products in chemoprevention: induction of cytoprotective enzymes by Nrf2 [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(Suppl 1): S84 - S94
- 10 Li W, Jain MR, Chen C, *et al.* Nrf2 Possesses a redox - insensitive nuclear export signal overlapping with the leucine zipper motif [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(31): 28430 - 28438
- 11 Vriend J, Reiter RJ. The Keap1 - Nrf2 - antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 401: 213 - 220
- 12 Priestley JR, Kautenburg KE, Casati MC, *et al.* The NRF2 knockout rat: a new animal model to study endothelial dysfunction, oxidant stress, and microvascular rarefaction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(4): H478 - 487
- 13 Chelstowska S, Wajs J, Rzepecki P, *et al.* The role of fibrocytes in pulmonary fibrosis [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2014, 36(211): 39 - 341
- 14 Peng H, Herzog EL. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4): 491 - 496
- 15 Zhang X, Liang D, Guo L, *et al.* Curcumin protects renal tubular epithelial cells from high glucose - induced epithelial - to - mesenchymal transition through NRF2 - mediated upregulation of heme oxygenase - 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1347 - 1355
- 16 Qu Y, Zhang L, Kang Z, *et al.* Ponatinib ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF - beta1/Smad3 pathway [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 34: 1 - 7
- 17 Dong J, Ma Q. Suppression of basal and carbon nanotube - induced oxidative stress, inflammation and fibrosis in mouse lungs by NRF2 [J]. *Nanotoxicology*, 2015: 1 - 11
- 18 Nadeem A, Siddiqui N, Al - Harbi NO, *et al.* TLR - 7 agonist atten-

水平,患者收缩压 > 230mmHg 或舒张压 121 ~ 140mmHg 则仍建议使用拉贝洛尔或尼卡地平,若血压未控制,可以考虑使用硝普钠,患者收缩压 180 ~ 230mmHg 或舒张压 105 ~ 120mmHg 建议使用拉贝洛尔控制血压。

# 参考文献

- 1 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579 - 616
- 2 James PA, Oparil S, Carter BL, *et al.* 2014 evidence - based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507 - 520
- 3 Hypertension EETfMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10): 1925 - 1938
- 4 Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870 - 947  
(收稿日期:2016 - 05 - 20)  
(修回日期:2016 - 05 - 22)
- uates airway reactivity and inflammation through Nrf2 - mediated antioxidant protection in a murine model of allergic asthma. [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 73: 53 - 62
- 19 Nadeem A, Siddiqui N, Alharbi NO, *et al.* Acute glutathione depletion leads to enhancement of airway reactivity and inflammation via p38MAPK - iNOS pathway in allergic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1): 222 - 229
- 20 Sussan TE, Gajghate S, Chatterjee S, *et al.* Nrf2 reduces allergic asthma in mice through enhanced airway epithelial cytoprotective function. [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(1): L27 - 36
- 21 Wei J, Fan G, Zhao H, *et al.* Heme oxygenase - 1 attenuates inflammation and oxidative damage in a rat model of smoke - induced emphysema [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5): 1384 - 1392
- 22 Biswal S, Thimmulappa RK, Harvey CJ. Experimental therapeutics of NRF2 as a target for prevention of bacterial exacerbations in COPD [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(2): 47 - 51
- 23 Cheng L, Li F, Ma R, *et al.* Forsythiaside inhibits cigarette smoke - induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF - kappaB [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 494 - 499
- 24 Divya T, Dineshbabu V, Soumyakrishnan S, *et al.* Celastrol enhances Nrf2 mediated antioxidant enzymes and exhibits anti - fibrotic effect through regulation of collagen production against bleomycin - induced pulmonary fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 246: 52 - 62
- 25 Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross - talk between NRF2 and NF - kappaB response pathways [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 621 - 626  
(收稿日期:2016 - 02 - 27)  
(修回日期:2016 - 03 - 05)