

- 11 Rubin LH, Carter CS, Drogos L, *et al.* Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia [J]. *Schizophrenia Res*, 2010, 124(1-3):13-21
- 12 Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, *et al.* Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia [J]. *Schizophrenia Research*, 2011, 132(1):50-53
- 13 Feifel D. Oxytocin as a potential therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric conditions [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(1):304-305
- 14 Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, *et al.* Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(7):678-680
- 15 Monstein HJ, Grahn N, Truedsson M, *et al.* Oxytocin and oxytocin - receptor mRNA expression in the human gastrointestinal tract: a polymerase chain reaction study [J]. *Regul Pept*, 2004, 119(1-2):39-44
- 16 İşeri SO, Sener G, Sağlam B, *et al.* Oxytocin ameliorates oxidative colonic inflammation by a neutrophil - dependent mechanism [J]. *Peptides*, 2005, 26(3):483-491
- 17 Ohlsson B, Ringstrom G, Abrahamsson H, *et al.* Oxytocin stimulates colonic motor activity in healthy women [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16(2):233-240
- 18 Asad M, Shewade DG, Koumaravelou K, *et al.* Gastric antisecretory and antiulcer activity of oxytocin in rats and guinea pigs [J]. *Life Sci*, 2001, 70(1):17-24
- 19 Wu CL, Hung CR, Chang FY, *et al.* Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastric emptying by oxytocin in male rats [J]. *Pflugers Arch*, 2002, 445(2):187-193
- 20 Elabd S, Sabry I, Mohasseb M, *et al.* Oxytocin as a novel therapeutic option for type I diabetes and diabetic osteopathy [J]. *Endocr Regul*, 2014, 48(2):87-102
- 21 Erbas O, Taşkıran D, Oltulu F, *et al.* Oxytocin provides protection against diabetic polyneuropathy in rats [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(1):45-53
- 22 Colaianne G, Di Benedetto A, Zhu L, *et al.* Regulated production of the pituitary hormone oxytocin from murine and human osteoblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3):512-515
- 23 Elabd C, Basillais A, Beaupied H, *et al.* Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverse so steoporosis [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(9):2399-2407
- 24 Tamma R, Colaianne G, Zhu LL, *et al.* Oxytocin is an anabolic bone hormone [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(17):7149-7154
- 25 Colaianne G, Sun L, Zaidi M, *et al.* Oxytocin and bone [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 15:307(8):970-977
- 26 Danciu TE, Adam RM, Naruse K, *et al.* Calcium regulates the PI3K - Akt pathway in stretched osteoblasts [J]. *FEBS Lett*, 2003, 536(1-3):193-197
- 27 Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, *et al.* Leptin inhibits osteoclast generation [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(2):200-209
- 28 Oshima K, Nampei A, Matsuda M, *et al.* Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(2):520-526
- 29 Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam - Daher S, *et al.* Oxytocin is a cardiovascular hormone [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2000, 33(6):625-633
- 30 Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(4):599-608
- 31 Petersson M, Cardiovascular effects of oxytocin [J]. *Prog Brain Res*, 2002, 139:281-288
- 32 Gonzalez - Reyes A, Menaouar A, Yip D, *et al.* Molecular mechanisms underlying oxytocin - induced cardiomyocyte protection from simulated ischemia - reperfusion [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412:170-181

(收稿日期:2017-07-20)

(修回日期:2017-08-30)

keap1 - Nrf2 与 NF - κ B 信号通路相关性研究进展

李振喜

摘 要 keap1 是细胞内信号通路中一种非常重要的调节蛋白,其最常见的靶标蛋白是核转录因子 Nrf2,主要介导细胞抗氧化应激反应。keap1 除了能调节 Nrf2,还能直接影响 NF - κ B 信号通路,与炎症、肿瘤、白血病、神经系统疾病等关系密切。keap1 可以介导不同的信号通路,协调不同信号通路的反应。本文主要就 keap1 - Nrf2 与 NF - κ B 信号通路相关性的研究进展做一简要综述。

关键词 keap1 Nrf2 NF - κ B 信号通路

基金项目:福建省泉州市科技计划项目(2014Z57)

作者单位:362011 泉州医学高等专科学校基础医学部

中图分类号 R34

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.005

keap1 (kelch-like ECH-associated protein 1) 是体内一种非常重要的调控蛋白,通过跟靶标蛋白的特异性结合,与泛素蛋白激酶 CUL3/RBX1 组成复合体介导靶蛋白的泛素化降解。Nrf2 (nuclear factor - E2 - re - lated factor 2) 是一种重要的细胞内核转录因子,介导细胞的抗氧化应激反应,keap1 是其主要的调控蛋白。keap1 - Nrf2 信号通路在细胞抗炎性反应、抗肿瘤、神经保护、药物耐药等方面起着重要的作用^[1,2]。除了能调节 Nrf2 介导的氧化应激反应,keap1 还能直接影响 NF - κ B 信号通路,与炎症、肿瘤、白血病、神经系统疾病等关系密切^[3,4]。因此,keap1 作为一种上游蛋白可以影响不同信号通路的反应,可能是协调不同信号通路反应的“桥梁”。本文主要就 keap1 - Nrf2 与 NF - κ B 信号通路之间的联系做一简要综述。

一、keap1 - Nrf2 的结构功能概述

Nrf2 蛋白相对分子质量为 6.6×10^4 ,是一种具有高度保守的碱性亮氨酸拉链结构的转录因子,在未受激活的正常细胞里,Nrf2 受 keap1 调控,呈低水平状态,而且半衰期短^[5]。Nrf2 基因相对保守,主要含有 6 个高度保守的环氧丙氯烷 (epichlorohydrin, EHC) 相关蛋白同源结构域 (Nrf2 - EHC homology, Neh)^[6]:Neh1 区含有一个 bZ - IP 结构域,与核内 sMaf 蛋白形成异二聚体,从而识别并结合 ARE 上的相关序列并启动下游相关基因转录;与 keap1 的结合主要在 Neh2 区;Nrf2 羧基末端区域为 Neh3 区,作为反式激活结构域激活下游相关基因的转录;Neh4 和 Neh5 区结合 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic AMP - response element binding protein, CREB) 参与 Nrf2 转录活性的调控;Neh6 区域是一段富含丝氨酸的非 keap1 依赖的 Nrf2 降解调控区域,参与对 Nrf2 的负性调节^[7]。Wang 等^[8]在研究 NRF2 视黄酸 X 受体 α (RXR α) 对 Nrf2 的阻遏作用的时候发现两种转录因子之间的相互作用涉及人 Nrf2 中包含未定义的氨基酸 209 ~ 316 的区域上,并将其假定为 Nrf2 - ECH 同源 (Neh7) 结构域。

keap1 一级结构含有 624 个氨基酸,包含有 DGR、NTR、BTB/POZ、IVR 和 CTR 等 5 个结构域^[9]。其中,keap1 与 Neh2 的结合位点位于 C - 末端 DGR 区具有 6 个双链甘氨酸重复片段,作为负调控蛋白抑制 Nrf2 转位至细胞核内发挥作用;介导 keap1 蛋白的

二聚化作用的区域为 BTB/POZ,并增强 Nrf2 - keap1 结合力,BTB/POZ 区的核心位点是 Ser - 104,其发生突变将影响 keap1 的二聚化,进而干扰 keap1 结合 Nrf2 的能力;IVR 富含 25 个半胱氨酸残基,其特点是对氧化物或亲电子剂高度敏感,其结构域中的 C257 等作为亲电子或氧化物起反应的直接作用位点^[10]。半胱氨酸巯基受亲电子物质修饰,可引起 DGR 结构域构象发生改变,释放与其结合的 Nrf2。

keap1 含有许多对氧化反应敏感的半胱氨酸残基,其中 C151、C273、C288 对于 keap1 的功能很重要^[11]。C273 与 C288 是 keap1 介导 Nrf2 的泛素化的关键点,是 keap1 - Cul3 - E3 泛素连接酶复合物的底物配体。氧化剂、重金属等的作用导致这些半胱氨酸残基结构的修饰,从而损害了 keap1 - Cul3 - E3 复合体结构的完整性,减弱了其泛素化的能力,使得 Nrf2 得以摆脱束缚。C151 半胱氨酸残基对 Nrf2 的稳定及活性很重要,介导 keap1 对 Nrf2 的释放。在氧化应激压力下,keap1 的 C151 发生磷酸化,与 Nrf2 的结合减弱,释放 Nrf2 进入细胞核启动下游基因的表达。

二、NF - κ B 信号通路简述

NF - κ B 信号通路广泛参与细胞的生存、增殖和分化等相关基因的表达调控,是体内非常经典的一条信号通路,在炎症、细胞增殖、氧化应激、细胞凋亡等过程中发挥重要的作用。NF - κ B 信号的失调与炎症、自体免疫疾病、肿瘤等疾病密切相关^[12,13]。

NF - κ B 家族主要由 P65 (RelA)、RelB、C - Rel、P52/P100 和 P50/P105 等 5 个成员组成。在正常状态下,NF - κ B 家族通常以同源或异源二聚体的形式与抑制 κ B 蛋白 (inhibitory κ B, I κ B) 结合,形成稳定的 NF - κ B/I κ B 复合物,并以无活性的形式存在细胞质中。I κ B 蛋白主要的作用是屏蔽 NF - κ B 二聚体的核定位位点,阻止其进入细胞核;另一方面,细胞核中 I κ B 也可将 NF - κ B 从 DNA 结合位点上解离,使其重新回到细胞质。NF - κ B 信号通路通常可被脂多糖、TNF - α 、IL - 1 β 等诸多因子刺激而激活,其激活通常可以有 3 条途径,即经典途径、旁路途径以及 p53 - 核糖体 S6 激酶 1 (p53 - ribosomal S6kinase 1, p53 - RSK1) 途径,以经典途径为主。经典途径和旁路途径受 I κ B 调控,I κ B 受泛素化作用降解之后激活 NF - κ B。I κ B 激酶 (I κ B kinases, IKK) 复合体介导 I κ B 的磷酸化其主要结构包括 2 个催化亚基 IKK α

(IKK1)、IKK β (IKK2) 和 1 个调节亚基 IKK γ (NEMO)。IKK α 分子中 Ser32 和 Ser36 受 IKK β 磷酸化并被诱导降解, NF- κ B 得以解离转运至细胞核发挥作用, 是激活 NF- κ B 经典途径的关键亚基; IKK α 能促使 NF- κ B 形成同源二聚体参与旁路途径, 促使 NF- κ B 转移进细胞核; IKK γ 可以双向调节 NF- κ B 的活化^[14]。

三、keap1 通过与 IKK β 相互作用影响 NF- κ B 信号通路

keap1 是细胞防御氧化和亲电性应激损伤的重要蛋白, 主要作为 Nrf2 的负调控蛋白参与细胞的抗氧化过程。除了能调控 Nrf2, keap1 还可以作用于 NF- κ B 信号通路, 说明 keap1 是众多信号通路调控的一个关键蛋白^[3]。keap1 主要是通过调控 IKK β 来

影响 NF- κ B 信号通路。IKK β 是经典 NF- κ B 信号通路 IKK 激酶复合物的核心组分, 其活性增强可有效的激活 NF- κ B 信号通路。研究表明, keap1 介导 NF- κ B 信号通路调控主要是通过 IKK β 泛素化来是实现的, keap1 特异性结合 IKK β , 并与泛素连接蛋白 CUL3-RBX1 复合体相连, 介导 IKK β 的泛素化降解(图 1)。在肺癌组织中, 有 3%~41% 出现 keap1 的缺失, 突变和 DNA 甲基化, 而且肺癌组织中 NF- κ B 的异常激活有超过 60%^[15]。国内的研究表明, 在胃癌、结肠癌组织中, IKK β 、keap1 在的癌组织中的表达均较癌旁正常组织要高, 可能是 keap1 或者 IKK β 基因发生突变致二者结合能力减弱, 从而导致二者表达调节失衡, 可能是肿瘤发生的一个重要因素^[16,17]。

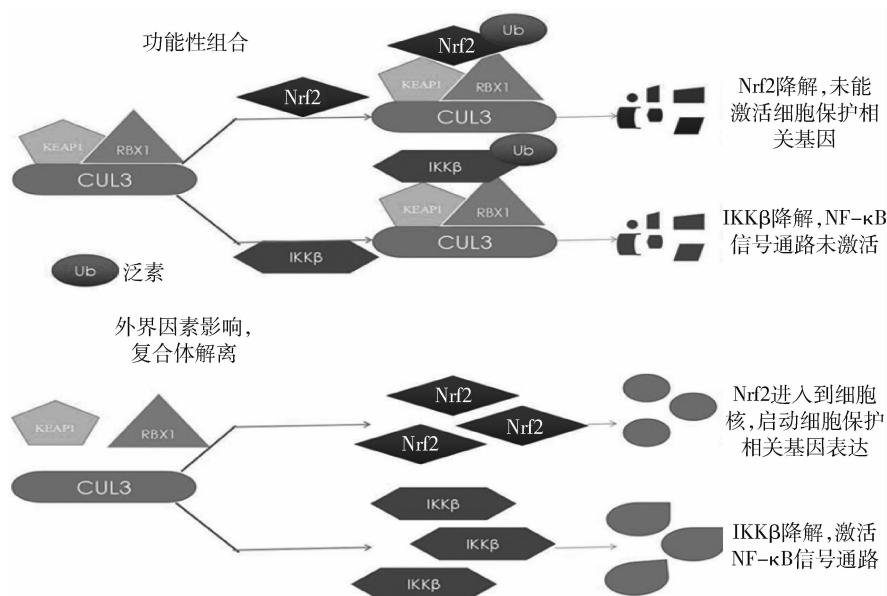


图 1 keap1 调控 Nrf2、IKK β 效应

Lee 等^[3]的研究发现 keap1 调控 IKK β 的泛素化主要是通过 BTB/kelch 区域与 IKK β ETGE (NQE36TGE39) 修饰区域特异性结合, 这种 ETGE 区域只存在于人, 其他动物, 如猩猩、狗、老鼠和兔则没有。而且 keap1 调控 NF- κ B 通路主要是通过 IKK β 来介导, 但是不直接作用于 IKK α 。研究发现 IKK β 特异性结合 keap1 的 3 个关键氨基酸为 Tyr525、Tyr574 和 Tyr334^[18]。keap1 调节 IKK β 也可以通过 HSP90 热休克蛋白来实现。IKK β 在 HSP90 缺失的情况下会通过自噬而降解。keap1 一方面通过抑制 HSP90 结合 IKK β 而启动 IKK β 的自噬降解; 另一方面与 IKK β 结合隐藏其磷酸基团而减少磷酸化^[19]。

说明 keap1 作为调控蛋白它的作用机制可能是多方面的。

四、keap1 作为 NF- κ B 信号通路与 Nrf2 信号沟通的桥梁

Nrf2 是细胞内氧化应激反应中的关键因子, 在细胞抗炎性反应、抗肿瘤、神经保护等方面起着重要的作用。NF- κ B 信号通路广泛参与细胞的生存、增殖和分化等相关基因的表达调控, 在炎症、细胞增殖、氧化应激、细胞凋亡等过程中发挥重要的作用。Nrf2 的缺失可能会导致 NF- κ B 活性的增强从而促进细胞因子的产生, 而 NF- κ B 可以调节 Nrf2 的转录与活性, 对靶基因的表达具有正向及负向的效应, 而

keap1 在两条信号通路中起到关键的作用。应用 siRNA 敲除人脐静脉血管内皮细胞 keap1 基因,则 Nrf2 介导的抗氧化基因的表达上调,并且抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活性及其信号通路。keap1 敲除后,诱导 Nrf-2 依赖的 II 相酶的表达,随后抑制了 TNF- α 诱导的 ROS 在细胞内的累积,ROS 是 NF- κ B 活化所必须的。生理水平的 ROS 作为一种信号调节各种细胞的反应,如细胞增殖和迁移以及基因的表达,但过高的 ROS 对细胞有毒害作用。免疫刺激如 TNF- α 或者 LPS 诱导产生 ROS,然后通过 NF- κ B 信号通路促进炎症基因的表达。

药物抗氧化作用的研究也在印证 NF- κ B 与 Nrf2 两者之间的关系。在胰腺癌细胞系中秦皮乙素可通过结合 keap1 来阻断 keap1 与 Nrf2 的相互作用,

使得 Nrf2 能够进入细胞内累积,并且可能通过弱化 NF- κ B 的信号通路来诱导抗细胞恶性增殖和凋亡的反应。在蛛网膜下出血(SAH)中苦参碱预处理可以减少 TNF- α 和 IL-1 β 的增长水平。苦参碱可部分的下调 caspase-3 蛋白水平,减少 BAX-3 的表达,增强 Bcl-2 的表达,促进细胞凋亡^[20]。苦参碱预处理可部分抑制 SAH-诱导的 Akt 磷酸化作用和 I κ B- α 的磷酸化和降解,减少 NF- κ B P65 蛋白的水平。同时增强 keap1、Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达^[21]。在橙皮素抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞的炎症反应中发现,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌受到抑制,iNOS 和 COX-2 的基因表达减少,NF- κ B (p65) 的磷酸化也受到抑制。同时 Nrf-2 & HO-1 表达上调,keap1 蛋白表达下调^[22](图 2)。

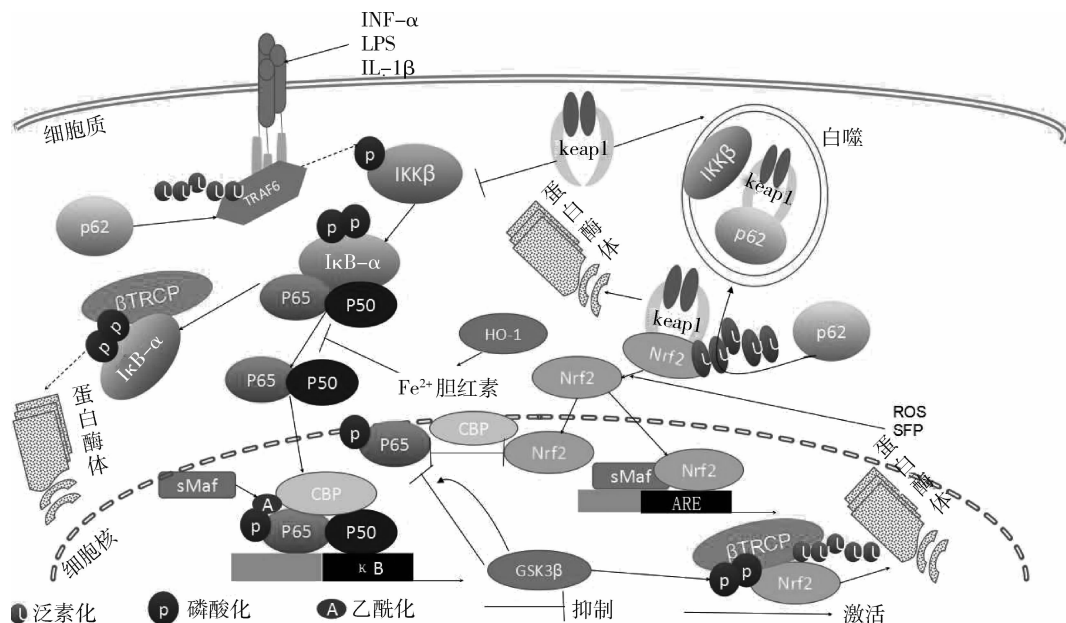


图 2 NF- κ B 与 Nrf2 信号通路相互作用示意图

Nrf2 具有抑制炎症的效应,但是 NF- κ B 同样能够调节 Nrf2 介导的 ARE 的表达,这种调节效应具有复杂性并跟细胞的类型有关。作为 NF- κ B 的亚单位,P65 对 ARE 介导的基因表达具有负向调节作用。过表达的 P65 能够帮助 keap1 在细胞核内的累积。keap1 的细胞核内转运需要核转运蛋白 KPNA6 的帮助,KPNA6 过表达降低 HO-1 和 NQO1 水平^[23]。但是具体的反应有待于进一步研究。P65 抑制 Nrf2 的活性主要是与 Nrf2 竞争性结合转录辅助激活物 CBP-p300 复合体来实现的。CBP-p300 具有组氨酸乙酰转移酶活性,组氨酸的乙酰化作用可以导致染色质结构的松动,暴露 DNA 以利于转录^[24]。此外

CBP-p300 也能够乙酰化 Nrf2 和 P65 的非组氨酸蛋白。二者的赖氨酸残基被装配上乙酰基团后增强基因的转录活性。CBP 能够与 Nrf2 的 Neh4 和 Neh5 结合,导致 Neh1 区域的乙酰化作用。CBP 更容易结合到 Ser²⁷⁶ 磷酸化 P65 上。过表达的 P65 更多的结合到 CBP 上,从而抑制了 Nrf2 转录活性,增强了 κ B 启动基因的转录活性。P65 除了能与 Nrf2 竞争性结合 CBP,还能促进组氨酸脱乙酰酶 HDAC3 与 MafK 结合,抑制 Nrf2 异二聚体的形成,从而减少 ARE-相关基因的表达。另一方面,Nrf2 对 NF- κ B 活性的调节表现在抑制炎症反应上。Cuadrado 等发现 GTP 酶 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (RAC1) 在这一过程中

起到了关键作用。RAC1 可被 LPS 激活,然后激活 Nrf2 介导的 HO - 1 的表达,HO - 1 又反过来抑制 NF - κ B 的活性。另一个 Nrf2 的靶基因,p62 能够调节抗氧化和炎症活性。p62 作为一种蛋白支架通过介导 keap1 的自噬降解来增强 Nrf2 的活性。p62 具有寡聚体化作用,能够促进 TNF - α 受体相关因子 6 (TRAF6)的泛素化作用和活化作用,增强神经生长因子 NGF 介导的 NF - κ B 信号通路。

五、展 望

Nrf2 和 NF - κ B 是调节细胞内氧化还原反应和炎性平衡的关键通路。这些通路之间的相互作用涉及到一系列复杂的分子相互作用,并且依赖于细胞和组织的类型。这些相互作用主要通过转录和转录后的机制来实现,而且随着千变万化的环境而呈现不同的动态变化过程。尽管有相关的证据表明 Nrf2 和 NF - κ B 两条信号通路在相互作用,但是不同的情况下两条信号通路的动态变化特征仍然不知。许多共调节、负反馈及竞争性结合的重要因子仍未明晰。蛋白质复合体的系统性研究和网络化的分析将为今后在生理和疾病状态下操控 Nrf2 和 NF - κ B 的平衡提供良好的策略。

参考文献

- Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2 - Keap1 signaling pathway in cancer[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(20):2179 - 2191
- Lu K, Alcivar A L, Ma J, *et al*. NRF2 induction supporting breast cancer cell survival is enabled by oxidative stress - induced DPP3 - KEAP1 interaction[J]. *Cancer Res*, 2017,77(11):2881 - 2892
- Lee DF,Kuo HP,Liu M,*et al*. KEAP1 E3 ligase - mediated downregulation of NF - kappaB signaling by targeting IKK β [J]. *Mol Cell*, 2009 ,36(1):131 - 140
- Arora R, Sawney S, Saini V, *et al*. Esuletin induces antiproliferative and apoptotic response in pancreatic cancer cells by directly binding to KEAP1 [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):64 - 90
- Zhu J,Wang H, Ji X,*et al*. Different Nrf2 expression between glioma stem cells and non - stem - like cells in glioblastoma. [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(3):693 - 698
- 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
- Nioi P,Nguyen T,Sherratt PJ,*et al*. The carboxy - terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation[J]. *Mole Cell Biol*, 2005, 25(24):10895 - 10906
- Wang H, Liu K, Geng M, *et al*. RXR α inhibits the NRF2 - ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10):3097 - 3108
- Uruno A, Motohashi H. The Keap1 - Nrf2 system as an in vivo sensor for electrophiles[J]. *Nitric Oxide*, 2011, 25(2):153 - 160

- L Baird,AT Dinkovakostova. The cytoprotective role of the Keap1 - Nrf2 pathway[J]. *Arch , Toxicol*, 2011,85(4):241 - 272
- Quinti L, Dayalan NS, Träger U, *et al*. KEAP1 - modifying small molecule reveals muted NRF2 signaling responses in neural stem cells from Huntington's disease patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017,114(23):E4676 - E4685
- Verstrepen L, Beyaert R. Receptor proximal kinases in NF - κ B signaling as potential therapeutic targets in cancer and inflammation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(4):519 - 529
- Sun SC. The non - canonical NF - κ B pathway in immunity and inflammation. [J]. *Nat Revi Immunol*, 2017, advance online publication:1 - 14
- Senad M, Lisa S, Christian F,*et al*. GSK - 3 β controls NF - kappaB activity via IKK γ /NEMO[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):38553 - 38564
- Thu KL, Pikor LA, Chari R, *et al*. Genetic disruption of KEAP1/CUL3 E3 ubiquitin ligase complex components is a key mechanism of NF - kappaB pathway activation in lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(9):1521 - 1529
- 王敏,齐莹莹,陈朔,等. 结肠肿瘤中 UGT1A、Nrf2、Keap1 蛋白表达及意义[J]. *中华内科杂志*,2012,51(7):531 - 535
- 陈文标,杨维群,刘立飞,等. 胃癌组织中 Keap1、IKK β 蛋白表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(6):.638 - 641
- Jiang ZY, Chu HX, Xi MY, *et al*. Insight into the intermolecular recognition mechanism between keap1 and IKK β combining homology modelling, protein - protein docking, molecular dynamics simulations and virtual alanine mutation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e75076
- Probst BL, Mccauley L, Trevino I, *et al*. Cancer cell growth is differentially affected by constitutive activation of NRF2 by KEAP1 Deletion and pharmacological activation of NRF2 by the synthetic triterpenoid, RTA 405 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135257
- Arora R, Sawney S, Saini V, *et al*. Esculetin induces antiproliferative and apoptotic response in pancreatic cancer cells by directly binding to KEAP1 [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):64 - 70
- Liu X, Zhang X, Ma K, *et al*. Matrine alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of PI3K/Akt - mediated NF - κ B inhibition and Keap1/Nrf2 - dependent HO - 1 inductionn [J]. *Cell Mol Biol*, 2016,62(11):38 - 44
- Hua R, Hao J, Liu T, *et al*. Hesperetin suppresses inflammatory responses in lipopolysaccharide - induced RAW 264.7 cells via the inhibition of NF - κ B and activation of Nrf2/HO - 1 pathways [J]. *Inflammation*, 2016, 39(3):1 - 10
- Sun Z, Wu T, Zhao F, *et al*. KPNA6 (Importin alpha7) - mediated nuclear import of Keap1 represses the Nrf2 - dependent antioxidant response. [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(9):1800 - 1811
- Wang B, Zhu X, Kim YT, *et al*. Histone deacetylase inhibition activates transcription factor Nrf2 and protects against cerebral ischemic damage[J]. *Free Rad Biol Med*,2012,52(5):928 - 936
- Liu G H, Qu J, Shen X. NF - kappaB/p65 antagonizes Nrf2 - ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK. [J]. *Biochim Biophy Acta*, 2008, 1783(5):713 - 727

(收稿日期:2017 - 07 - 27)

(修回日期:2017 - 09 - 06)