

川陈皮素通过 FOXO3a/SIRT1 通路 减轻脂多糖诱导的肺损伤

杨青 万俊华 范国华

摘要 目的 观察川陈皮素在脓毒症肺损伤中的作用，并探究其潜在机制。**方法** 采用随机数字表法将 48 只 8~10 周的雄性 C57 BL/6 小鼠分为 4 组，即对照组、肺损伤组、治疗组 (5mg/kg) 和治疗组 (10mg/kg)，每组各 12 只。对照组不做任何处理；肺损伤组小鼠腹腔注射脂多糖 (10mg/kg)；治疗组 (5mg/kg) 小鼠接受腹腔注射脂多糖 (10mg/kg) 的同时予以川陈皮素 (5mg/kg) 灌胃；治疗组 (10mg/kg) 小鼠接受腹腔注射脂多糖 (10mg/kg)，同时予以川陈皮素 (10mg/kg) 灌胃。脂多糖腹腔注射 12h 后，检测各组小鼠肺功能及动脉血气，同时留取肺组织，分别从病理学和分子生物学层面评估小鼠肺损伤状况及可能靶点。**结果** 与对照组比较，肺损伤组小鼠气道压力、PaCO₂、肺损伤评分明显增高，PaO₂ 明显降低 ($P < 0.05$)；与肺损伤组比较，治疗组 (5mg/kg) 和治疗组 (10mg/kg) 小鼠气道压力、PaCO₂、肺损伤评分明显降低，PaO₂ 明显升高 ($P < 0.05$)。Western blot 法检测结果显示，与对照组比较，肺损伤组小鼠肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 、TXNIP 和 4-HNE 的蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$)；与肺损伤组比较，治疗组 (5mg/kg) 和治疗组 (10mg/kg) 小鼠肺组织上述蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。此外，肺损伤组小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1 的蛋白表达水平较对照组明显降低 ($P < 0.05$)；与肺损伤组比较，治疗组 (5mg/kg) 和治疗组 (10mg/kg) 小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1 蛋白表达水平明显上调 ($P < 0.05$)。**结论** 川陈皮素可抑制小鼠脓毒症肺损伤并减轻氧化应激和炎性反应，其机制可能与川陈皮素对 FOXO3a/SIRT1 通路激活有关。

关键词 川陈皮素 急性肺损伤 脓毒血症 SIRT1 FOXO3a

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.015

Nobiletin Alleviates LPS-induced Lung Injury via FOXO3a/SIRT1 Pathway. YANG Qing, WAN Junhua, FAN Guohua. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430061, China

Abstract Objective To observe the role of nobiletin in sepsis-induced lung injury and explore its potential mechanism.

Methods According to random number table, 48 male C57 BL/6 mice aged 8~10 weeks were divided into 4 groups, namely control group, lung injury group, treatment group (5mg/kg), and treatment group (10mg/kg), with 10 mice in each group. The mice of control group did not receive any treatment; LPS (10mg/kg) was injected intraperitoneally in mice of lung injury group; the mice of treatment group (5mg/kg) received intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (10mg/kg) and intragastric administration of nobiletin (5mg/kg); the mice of treatment group (10mg/kg) received intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (10mg/kg) and intragastric administration of nobiletin (10mg/kg). After 12 hours of intraperitoneal injection of lipopolysaccharide, the lung function and arterial blood gas of mice in each group were detected, and the lung tissue collected to evaluate the lung injury status and possible targets of mice from the pathological and molecular biological levels. **Results** Compared with the control group, the airway pressure, PaCO₂ and lung injury score in the lung injury group were significantly increased, while PaO₂ was significantly decreased ($P < 0.05$); Compared with lung injury group, the airway pressure, PaCO₂ and lung injury score in the treatment group (5mg/kg) and treatment group (10mg/kg) were significantly decreased, and PaO₂ was significantly increased ($P < 0.05$). Western blot showed that the protein expression levels of IL-1 β , TNF- α , TXNIP and 4-HNE significantly increased in lung injury group ($P < 0.05$); Compared with the lung injury group, the expression levels of the above proteins in the lung tissue of mice in the treatment group (5mg/kg) and the treatment group (10mg/kg) were significantly decreased ($P < 0.05$). In addition, the protein expression levels of FOXO3a and SIRT1 of mice in the lung injury group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$); Compared with the lung injury group, the protein expression levels of FOXO3a and SIRT1 in the treatment group (5mg/kg) and the treatment group (10mg/kg) were significantly up-regulated ($P < 0.05$).

基金项目：湖北省自然科学基金资助项目(2020cfb609)

作者单位：430061 武汉大学人民医院儿科(杨青、万俊华)，胸外科(范国华)

通信作者：万俊华，电子信箱：sunkanmeng66695@163.com

Conclusion Nobiletin can inhibit the lung injury in mice with sepsis by reducing oxidative stress and inflammatory reaction, and its mechanism may be related to the activation of FOXO3a/SIRT1 pathway.

Key words Nobiletin; Acute lung injury; Sepsis; SIRT1; FOXO3a

急性肺损伤是一种严重的呼吸道病理改变,病死率高,目前尚无有效的治疗方法^[1]。急性肺损伤可引起肺水肿、肺泡通透性增加、炎性细胞聚集、弥漫性肺泡损伤,最终导致急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),是顽固性低氧血症的主要原因^[2]。研究表明,脓毒血症是造成急性肺损最常见的原因之一,也是重症监护室死亡的主要病因^[3]。脂多糖是革兰阴性菌外膜的关键成分^[4]。脓毒血症时,大量脂多糖入血,可造成巨噬细胞和中性粒细胞在肺组织中大量浸润并释放炎性细胞因子,促进肺组织炎性反应和氧化应激^[5, 6]。因此,靶向抑制肺组织炎症及氧化应激是治疗脓毒症肺损伤的重要策略。

川陈皮素($3',4',5,6,7,8$ -六甲氧基黄酮)是柑橘类水果果皮中聚甲氧基化黄酮的主要成分^[7]。近年来,川陈皮素因被证实具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、抗肥胖等多重药理活性^[8~11]。既往研究表明,川陈皮素可通过激活叉头框蛋白 O3a(forkhead box O3a, FOXO3a)/沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)信号通路减轻小鼠肝脏缺血再灌注损伤^[12]。此外,川陈皮素还可通过激活 SIRT1 改善缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤^[13]。但川陈皮素在脓毒症肺损伤中的作用及潜在机制目前尚未见报道。本研究观察川陈皮素对小鼠脓毒症急性肺损伤病理表型的影响并探讨可能的分子机制,以期为今后临幊上脓毒症急性肺损伤的治疗提供参考依据。

材料与方法

1. 材料与试剂: 脂多糖(纯度: 97.53%, 批号: S11060)购自上海源叶生物科技有限公司; 川陈皮素(纯度: 95.00%, 批号: S31600)购自上海源叶生物科技有限公司; 一抗白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)(批号: A16288)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(批号: RP01071)、硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TX-NIP, 批号: A9342)、FOXO3a(批号: A0102)、SIRT1(批号 A11267)购自武汉爱博泰克(ABclonal)生物科技有限公司; GAPDH(批号: ab8245)和羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE, 批号: ab48506)购自英

国 Abcam 公司。

2. 实验小鼠及脓毒症肺损伤模型的构建: SPF 级雄性周龄为 8~10 周的 C57 BL/6 雄性小鼠(平均体质量为 22.36 ± 3.11 g)购自湖北省实验动物研究中心。根据随机数表法,将 48 只小鼠分为 4 组,依次为对照组、肺损伤组、治疗组(5mg/kg)、治疗组(10mg/kg),每组各 12 只。对照组不做任何处理; 肺损伤组小鼠接受单次腹腔注射脂多糖(10mg/kg); 治疗组(5mg/kg)小鼠接受腹腔单次注射脂多糖(10mg/kg),同时予以川陈皮素(5mg/kg)灌胃; 治疗组(10mg/kg)小鼠接受腹腔注射脂多糖(10mg/kg),同时予以川陈皮素(10mg/kg)灌胃; 脂多糖注射 12h 后取材。实验动物实验和管理批号: WDRM20210492。脂多糖腹腔注射 12h 后,每组取 6 只小鼠检测肺功能。每组其余 6 只小鼠进行动脉血气检测后留取小鼠双肺组织,左肺组织置于 10% 中性甲醛溶液,右肺组织剪碎后置于冻存管中, -80°C 冻存。

3. 小鼠肺功能检测: 脂多糖注射 12h 后, 使用 50mg/kg 的戊巴比妥钠溶液(2%)以腹腔注射的方式对小鼠进行麻醉。待麻醉诱导成功后, 剃去小鼠心前区毛发, 使用乙醇(75%)消毒皮肤后逐层剪开皮肤直至气管暴露。于两个气管软骨环之间进行气管插管, 使用 AniRes2005 动物肺功能分析系统(北京贝兰博科技有限公司)对小鼠肺功能进行采集。

4. 动脉血气检测: 使用组织剪逐层剪开腹部皮肤并游离腹主动脉。将一次性注射器针头以 <30° 的角度刺入小鼠腹主动脉并抽取动脉血。取完血后,用棉球轻压针眼处,快速拔出针头。使用全自动血气分析仪(RP500, 德国 Siemens 公司)测定小鼠血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO₂)和血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)。

5. H&E 染色: 将小鼠的左上肺组织固定并包埋后切成 4 μ m 的组织切片。使用苏木精和伊红对肺组织切片进行染色。光镜下观察染色结果并对各组小鼠肺损伤程度进行评分,主要观察指标为肺水肿和炎性细胞浸润。评分细则如下: 肺组织正常为 0 分; 轻度 <25% 为 1 分; 25% ≤ 中度 <50% 为 2 分; 50% ≤ 重度 <75% 为 3 分; 75% ≤ 极重度为 4 分。最终得分为肺水肿程度评分和炎性细胞浸润程度评分之和。

6. Western blot 法:用 4℃ 保存的 PBS 对小鼠肺组织充分洗涤后提取肺组织中总蛋白。通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)检测各组小鼠肺组织中相关蛋白的表达水平。一抗稀释倍数如下:IL-1 β (1:1000)、TNF- α (1:500)、TXNIP(1:1000)、4-HNE(1:1000)、FOXO3a(1:500)、SIRT1(1:500)、GAPDH(1:2000)。

7. 统计学方法:应用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对于符合正态分布的数据,多组间比较用单因素方差分析(One-way ANOVA),两组之间比较采用 *t*

检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 川陈皮素对小鼠肺功能和动脉血气的影响:与对照组比较,肺损伤组小鼠气道压力明显增加($P < 0.05$)。两种剂量的川陈皮素处理可明显降低脓毒症小鼠气道压力($P < 0.05$),且 10mg/kg 剂量的川陈皮素对脓毒症小鼠气道压力降低作用较 5mg/kg 剂量更为明显($P < 0.05$)。动脉血气结果显示,肺损伤组小鼠 PaO_2 较对照组明显更低($P < 0.05$), PaCO_2 较对照组明显升高($P < 0.05$)。两种剂量的川陈皮素处理可明显升高脓毒症小鼠动脉血 PaO_2 并降低 PaCO_2 ($P < 0.05$,表 1)。

表 1 各组小鼠肺功能及动脉血气分析

组别	<i>n</i>	气道压力(cmH ₂ O/ml)	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)
对照组	6	0.33 ± 0.03	87.23 ± 9.66	47.11 ± 2.58
肺损伤组	6	$1.13 \pm 0.19^*$	$55.04 \pm 11.62^*$	$78.45 \pm 9.02^*$
治疗组(5mg/kg)	6	$0.83 \pm 0.09^\#$	$67.54 \pm 7.12^\#$	$63.35 \pm 7.03^\#$
治疗组(10mg/kg)	6	$0.66 \pm 0.12^\# \triangle$	$78.56 \pm 6.83^\# \triangle$	$54.13 \pm 8.13^\# \triangle$

与对照组比较,* $P < 0.05$;与肺损伤组比较, $^\#P < 0.05$;与治疗组(5mg/kg)比较, $\triangle P < 0.05$

2. 川陈皮素对小鼠肺病理损伤的影响:H&E 染色组表明(图 1),肺损伤组小鼠较对照组出现了明显的炎性细胞浸润、组织水肿和肺泡间隔增厚,同时其肺损伤评分明显增加(7.44 ± 1.23 分 vs 1.56 ± 0.23 分

分, $P < 0.05$)。治疗组(5mg/kg)和治疗组(10mg/kg)小鼠肺组织炎性细胞浸润、组织水肿和肺泡间隔增厚明显减轻,其肺损伤评分分别为 5.12 ± 0.89 分和 3.33 ± 0.62 分,较肺损伤组均明显降低($P < 0.05$)。

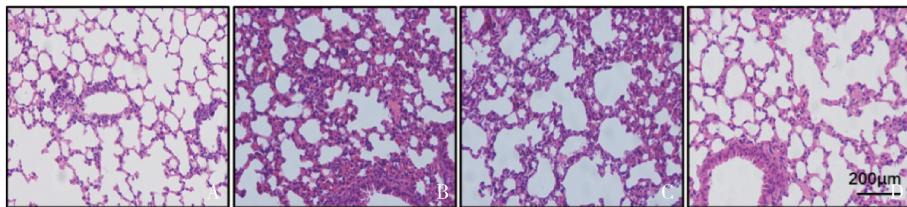


图 1 各组小鼠肺组织 H&E 染色($\times 200$)

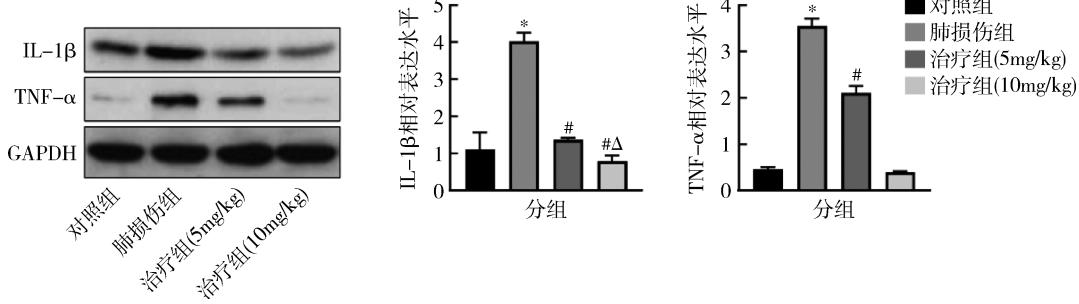
A. 对照组;B. 肺损伤组;C. 治疗组(5mg/kg);D. 治疗组(10mg/kg)

3. 川陈皮素对小鼠肺炎症相关蛋白表达的影响:Western blot 法检测结果显示(图 2),肺损伤组小鼠肺组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白表达水平较对照组均明显升高($P < 0.05$)。两种剂量的川陈皮素处理可明显降低脓毒症小鼠肺组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白表达($P < 0.05$),且 10mg/kg 剂量的川陈皮素对脓毒症小鼠肺组织中 IL-1 β 和 TNF- α 蛋白的下调作用较 5mg/kg 剂量更为明显($P < 0.05$)。

4. 川陈皮素对小鼠肺氧化应激相关蛋白表达的影响:Western blot 法检测结果显示(图 3),肺损伤组小鼠肺组织中 TXNIP 和 4-HNE 的蛋白表达水平较

对照组均明显升高($P < 0.05$)。两种剂量的川陈皮素处理可明显降低脓毒症小鼠肺组织中 TXNIP 和 4-HNE 的蛋白表达($P < 0.05$)。

5. 川陈皮素对小鼠肺组织 FOXO3a 和 SIRT1 蛋白表达的影响:Western blot 法检测结果显示(图 4),肺损伤组小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1 的蛋白表达水平较对照组均明显被下调($P < 0.05$)。两种剂量的川陈皮素处理可明显上调脓毒症小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1 的蛋白表达($P < 0.05$),且 10mg/kg 剂量的川陈皮素对脓毒症小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1 蛋白的上调作用较 5mg/kg 剂量更为明显。

图 2 各组小鼠肺组织 IL-1 β 和 TNF- α 表达 Western blot 法及定量结果

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与肺损伤组比较, # $P < 0.05$; 与治疗组(5mg/kg)比较, △ $P < 0.05$

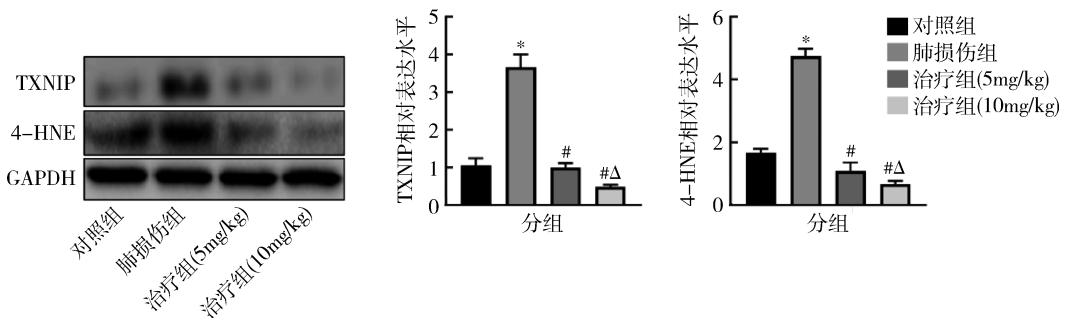


图 3 各组小鼠肺组织 TXNIP 和 4-HNE 表达 Western blot 法及定量结果

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与肺损伤组比较, # $P < 0.05$; 与治疗组(5mg/kg)比较, △ $P < 0.05$

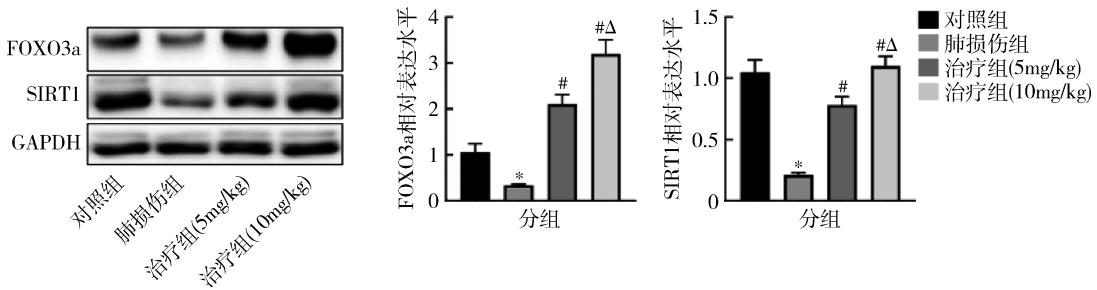


图 4 各组小鼠肺组织 FOXO3a 和 SIRT1 表达 Western blot 法及定量结果

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与肺损伤组比较, # $P < 0.05$; 与治疗组(5mg/kg)比较, △ $P < 0.05$

讨 论

急性肺损伤是一种非均质性炎症疾病,是脓毒血症患者死亡的主要原因之一^[1]。过度激活的炎症和氧化应激被证实是脓毒症肺损伤的主要特征^[1,3]。既往研究表明,脂多糖刺激后,可引起肺组织中多种类型的细胞产生过度炎性反应及氧化应激,包括巨噬细胞,微血管内皮细胞及肺泡上皮细胞^[14~16]。本研究发现,脓毒血症小鼠肺组织中促炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α ,氧化应激标志蛋白 TXNIP 和 4-HNE 的表达水平明显增加。两种剂量(5mg/kg 和 10mg/kg)的川陈皮素可明显降低脓毒症小鼠肺组织中炎症和氧化应激的水平。川陈皮素的这种肺保护作用可

能与其对 FOXO3a/SIRT1 信号通路的激活有关。

SIRT1 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的脱乙酰酶,目前被证实是一种重要的长寿基因。SIRT1 激活被证实可以抵抗代谢降低相关的衰老,高血压和糖尿病^[17]。此外,SIRT1 可通过去乙酰化 p65 抑制炎性反应,维持组织稳态^[18]。既往研究表明,二甲双胍可通过激活 SIRT1 进而抑制内皮细胞焦亡,最终减轻脂多糖诱导的急性肺损伤^[19]。也有研究表明,使用 SIRT1 20 激活 SIRT1 可通过阻断 RhoA/ROCK 通路减轻脂多糖诱导的小鼠肺上皮屏障损伤^[20]。这些研究提示,在脂多糖诱导的肺损伤中,SIRT1 激活可作为潜在的治疗靶点。叉头转录因子 FOXO 亚家族是

SIRT1 的重要下游靶点。SIRT1 可通过介导 FOXO 亚家族的乙酰化/去乙酰化平衡影响哺乳动物细胞的生物学功能^[21]。在 FOXO 亚家族中, FOXO3a 在细胞凋亡、炎症、氧化应激、增殖、DNA 损伤和肿瘤发生中起着关键作用^[22]。既往研究表明, SIRT1 可通过介导 FOXO3a 去乙酰化, 在包括急性肺损伤和急性心肌损伤在内的多种疾病中降低促凋亡和氧化应激相关基因从而发挥保护作用^[23,24]。本研究发现, 脂多糖刺激后, 小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1 的蛋白表达水平明显降低, 两种剂量的川陈皮素可显著上调脓毒症小鼠肺组织中 FOXO3a 和 SIRT1, 因此, 笔者推测川陈皮素的肺保护作用可能与其对 FOXO3a/SIRT1 信号通路的激活有关。

川陈皮素是存在于柑橘类水果果皮中的天然的聚甲氧基类黄酮^[7]。既往研究已经证实川陈皮素具有重要的药理作用, 包括抗炎及抗氧化作用^[7~9]。特别是在各种因素所致的实体器官损伤中, 川陈皮素可通过调控不同的分子靶点发挥器官保护作用。例如, 在大鼠脑缺血再灌注损伤模型中, 川陈皮素预处理可通过抑制过 Rho/ROCK 信号通路减轻神经炎症及氧化损伤^[25]。在小鼠肾脏缺血再灌注损伤中, 川陈皮素预处理可通过激活 PI₃K/Akt 信号通路抑制内质网应激介导的肾小管细胞凋亡^[26]。此外, 川陈皮素可通过抑制 TNF-α、IL-6 和 HMGB1 的产生以及 NF-κB 的激活来阻止小鼠免受脂多糖诱导的脓毒症休克^[27]。本研究揭示, 两种剂量(5 mg/kg 和 10 mg/kg)的川陈皮素均可上调 SIRT1 和 FOXO3a 蛋白表达, 且 10 mg/kg 的川陈皮素对 SIRT1 和 FOXO3a 的蛋白上调作用更为明显。但川陈皮素通过何种机制激活 SIRT1/FOXO3 信号通路, 川陈皮素是否还有其他可能的作用靶点均需要今后进一步探索。

本研究仍存在以下不足:①仅在动物层面探索了川陈皮素对小鼠急性肺损伤的影响, 未在细胞层面进一步验证, 也未表明川陈皮素发挥作用的效应细胞是哪一种;②未验证川陈皮这一肺保护剂量是否会产生心脏、肝脏、肾脏毒性;③未发掘出川陈皮素发挥作用的直接靶点。综上所述, 本研究首次报道川陈皮素可能通过抑制炎症和氧化应激减轻脓毒症肺损伤, 其肺保护作用可能与 SIRT1/FOXO3 的激活有关。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Mokrá D. Acute lung injury – from pathophysiology to treatment [J]. Physiol Res, 2020, 69 (Suppl 3): S353–S366

- 2 Long ME, Mallampalli RK, Horowitz JC, et al. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. Clin Sci: Lond, 2022, 136 (10): 747–769
- 3 Fleischmann – Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital – and ICU – treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and Meta – analysis [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (8): 1552–1562
- 4 Maldonado RF, Sá – Correia I, Valvano MA, et al. Lipopolysaccharide modification in Gram – negative bacteria during chronic infection [J]. FEMS Microbiol Rev, 2016, 40 (4): 480–493
- 5 Dhlamini Q, Wang W, Feng G, et al. FGF1 alleviates LPS – induced acute lung injury via suppression of inflammation and oxidative stress [J]. Mol Med, 2022, 28 (1): 73
- 6 Khanh HN, Maegawa E, Murakami S, et al. N – Chlorotaurine reduces the lung and systemic inflammation in LPS – induced pneumonia in high fat diet – induced obese mice [J]. Metabolites, 2022, 12 (4): 349
- 7 Nakajima A, Ohizumi Y. Potential benefits of nobiletin, a citrus flavonoid, against Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (14): 3380
- 8 Cajas YN, Cañón – Beltrán K, Ladrón GM, et al. Antioxidant nobiletin enhances oocyte maturation and subsequent embryo development and quality [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (15): 5340
- 9 Huang J, Chang Z, Lu Q, et al. Nobiletin as an inducer of programmed cell death in cancer: a review [J]. Apoptosis, 2022, 27 (5–6): 297–310
- 10 Yang X, Deng Y, Tu Y, et al. Nobiletin mitigates NAFLD via lipophagy and inflammation [J]. Food Funct, 2022, 13 (19): 10186–10199
- 11 Salah M, Ismail KA, Khadrawy SM, et al. Nobiletin protects against diabetes – induced testicular injury via hypophysis – gonadal axis upregulation and amelioration of oxidative stress [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49 (1): 189–203
- 12 Dusabimana T, Kim SR, Kim HJ, et al. Nobiletin ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury through the activation of SIRT – 1/ FOXO3a – mediated autophagy and mitochondrial biogenesis [J]. Exp Mol Med, 2019, 51 (4): 1–16
- 13 Chen S, Sun T, Li X et al. Nobiletin alleviates the hypoxia/reoxygenation – induced damage in myocardial cells by modulating the miR – 433/SIRT1 axis [J]. J Food Biochem, 2021: e13844
- 14 Liu Y, Zhang Y, Feng Q, et al. GPA peptide attenuates sepsis – induced acute lung injury in mice via inhibiting oxidative stress and pyroptosis of alveolar macrophage [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 28; 2021: 5589472
- 15 Li Y, Cao Y, Xiao J, et al. Inhibitor of apoptosis – stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion – induced acute lung injury [J]. Cell Death Differ, 2020, 27 (9): 2635–2650
- 16 Lu Z, Feng H, Shen X, et al. MiR – 122 – 5p protects against acute lung injury via regulation of DUSP4/ERK signaling in pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Life Sci, 2020, 1; 256: 117851
- 17 Yang Y, Liu Y, Wang Y, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation [J]. Front Immunol, 2022, 13: 831168

(转第 9 页)

- Biol, 2019, 15(10): 983–991
- 13 陈成英, 蓝利, 袁江浪, 等. 4-辛基衣康酸抑制糖酵解调控 M2 型巨噬细胞极化[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(4): 577–582
- 14 Parga JA, Rodriguez-Perez AI, Garcia-Garrote M, et al. NRF2 Activation and downstream effects: focus on Parkinson's disease and brain angiotensin[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(11), doi: 10.3390/antiox10111649
- 15 Torrente L, DeNicola GM. Targeting NRF2 and its downstream processes: opportunities and challenges [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2022, 62: 279–300
- 16 Dayalan NS, Dinkova-Kostova AT. KEAP1, a cysteine-based sensor and a drug target for the prevention and treatment of chronic disease[J]. Open Biol, 2020, 10(6): 200105
- 17 Olagnier D, Brandstoft AM, Gundersen C, et al. Nrf2 negatively regulates STING indicating a link between antiviral sensing and metabolic reprogramming[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3506
- 18 王玉凤, 王歧黄, 张恒, 等. 衣康酸及其衍生物基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路的药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(19): 1895–1902
- 19 Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, et al. Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 158–166
- 20 Azzimato V, Chen P, Barreby E, et al. Hepatic miR-144 drives fumaryl activity preventing NRF2 activation during obesity[J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1982–1997
- 21 Hooftman A, Angiari S, Hester S, et al. The immunomodulatory metabolite itaconate modifies NLRP3 and inhibits inflammasome activation[J]. Cell Metab, 2020, 32(3): 468–478
- 22 Bambouskova M, Potuckova L, Paulenda T, et al. Itaconate confers tolerance to late NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Rep, 2021, 34(10): 108756
- 23 Jamal UM, Joe Y, Kim SK, et al. IRG1 induced by heme oxygenase-1/carbon monoxide inhibits LPS-mediated sepsis and pro-inflammatory cytokine production[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(2): 170–179
- 24 Bambouskova M, Gorvel L, Lampropoulou V, et al. Electrophilic properties of itaconate and derivatives regulate the IkappaBzeta-ATF3 inflammatory axis[J]. Nature, 2018, 556(7702): 501–504
- 25 Runtsch M C, Angiari S, Hooftman A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages[J]. Cell Metab, 2022, 34(3): 487–501
- 26 Chen LL, Morcelle C, Cheng ZL, et al. Itaconate inhibits TET DNA dioxygenases to dampen inflammatory responses[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(3): 353–363
- 27 Shan Q, Li X, Zheng M, et al. Protective effects of dimethyl itaconate in mice acute cardiotoxicity induced by doxorubicin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(3): 538–544
- 28 Peng X, Su S, Zeng J, et al. 4-Octyl itaconate suppresses the osteogenic response in aortic valvular interstitial cells via the Nrf2 pathway and alleviates aortic stenosis in mice with direct wire injury[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 188: 404–418
- 29 Song H, Xu T, Feng X, et al. Itaconate prevents abdominal aortic aneurysm formation through inhibiting inflammation via activation of Nrf2[J]. EBioMedicine, 2020, 57: 102832
- 30 Yang C, Liu T, Shi GP. Therapeutic potential of tricarboxylic acid cycle metabolite itaconate in cardiovascular diseases[J]. EBioMedicine, 2020, 59: 102938
- 31 Dambrova M, Zuurbier CJ, Borutaite V, et al. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165: 24–37
- 32 Nakkala JR, Yao Y, Zhai Z, et al. Dimethyl itaconate-loaded nanofibers rewrite macrophage polarization, reduce inflammation, and enhance repair of myocardial infarction[J]. Small, 2021, 17(17): e2006992
- 33 Cui X, Tang J, Hartanto Y, et al. NIPAM-based microgel microenvironment regulates the therapeutic function of cardiac stromal cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(44): 37783–37796
- 34 陈丽雅, 王凤翔, 邹琼瑜, 等. 衣康酸酐抗原修复液在改善前处理不佳组织的免疫组织化学染色结果中的应用研究[J]. 中国现代医生, 2023, 60(16): 67–70

(收稿日期: 2022-11-15)

(修回日期: 2022-12-21)

(接第 79 页)

- 18 Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders[J]. Cell Signal, 2013, 25(10): 1939–1948
- 19 Zhang Y, Zhang H, Li S, et al. Metformin alleviates LPS-induced acute lung injury by regulating the SIRT1/NF- κ B/NLRP3 pathway and inhibiting endothelial cell pyroptosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 801337
- 20 Fu C, Hao S, Xu X, et al. Activation of SIRT1 ameliorates LPS-induced lung injury in mice via decreasing endothelial tight junction permeability[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(5): 630–641
- 21 Dilmac S, Kuscu N, Caner A, et al. SIRT1/FOXO signaling pathway in breast cancer progression and metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10227
- 22 McIntyre RL, Liu YJ, Hu M, et al. Pharmaceutical and nutraceutical activation of FOXO3 for healthy longevity[J]. Ageing Res Rev, 2022, 78: 101621
- 23 Mahlooji MA, Heshmati A, Kheiripour N, et al. Evaluation of protective effects of curcumin and nanocurcumin on aluminium phosphide-induced subacute lung injury in rats: modulation of oxidative stress through SIRT1/FOXO3 signalling pathway[J]. Drug Res: Stuttgart, 2022, 72(2): 100–108
- 24 Lin CH, Lin CC, Ting WJ, et al. Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergistic activation of SIRT1 and PI₃K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts[J]. Age-Dordr, 2014, 36(5): 9705
- 25 Huang D, Qin J, Lu N, et al. Neuroprotective effects of nobiletin on cerebral ischemia/reperfusion injury rats by inhibiting Rho/ROCK signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24): 1385
- 26 Liu B, Deng Q, Zhang L, et al. Nobiletin alleviates ischemia/reperfusion injury in the kidney by activating PI₃K/AKT pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 4655–4662
- 27 Li W, Wang X, Niu X, et al. Protective effects of nobiletin against endotoxic shock in mice through inhibiting TNF- α , IL-6, and HMGB1 and regulating NF- κ B pathway[J]. Inflammation, 2016, 39(2): 786–797

(收稿日期: 2023-03-10)

(修回日期: 2023-04-01)