

梁涵, 邓洋, 娄超, 等. Nrf2/HO-1 信号通路调控脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(4): 100-107.

Liang H, Deng Y, Lou C, et al. Research progress on regulation of cerebral ischemia-reperfusion injury by Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(4): 100-107.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.04.010

Nrf2/HO-1 信号通路调控脑缺血再灌注损伤的研究进展

梁涵¹, 邓洋², 娄超¹, 于进南¹, 董志强^{3*}, 石瑞丽^{1,2*}

(1. 包头医学院基础医学与法医学院, 内蒙古 包头 014000; 2. 包头医学院公共卫生学院, 内蒙古 包头 014000; 3. 包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014000)

【摘要】 脑缺血再灌注损伤(CIRI)是脑卒中后神经功能恶化的关键病理环节,其发生机制与氧化应激、炎症反应等密切相关,并最终导致神经元严重损害。近年来,介导内源性保护作用的核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路受到了广泛关注。该通路通过调控抗氧化、抗炎及抗凋亡等过程,在维持细胞氧化还原稳态中发挥着核心作用。本文旨在深入探讨Nrf2/HO-1信号通路在CIRI中的激活机制及其多向性保护作用,并基于此分析靶向该通路的治疗潜力,为开发新型神经保护药物提供理论依据,以期优化临床治疗策略、改善患者预后。

【关键词】 Nrf2/HO-1 信号通路;脑缺血再灌注损伤;保护

【中图分类号】 R743.3;R363.2;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)04-0100-08

Research progress on regulation of cerebral ischemia-reperfusion injury by Nrf2/HO-1 signaling pathway

LIANG Han¹, DENG Yang², LOU Chao¹, YU Jinnan¹, DONG Zhiqiang^{3*}, SHI Ruili^{1,2*}

(1. School of Basic Medicine and Forensic Medicine, Baotou Medical College, Baotou 014000, China.

2. School of Public Health, Baotou Medical College, Baotou 014000. 3. the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014000)

【Abstract】 Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) is a key pathological link in the deterioration of neurological function after stroke. Its mechanism is closely related to oxidative stress and the inflammatory response, and ultimately leads to severe neuronal damage. The nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway, which mediates endogenous protective effects, has recently received extensive attention. This pathway plays a central role in maintaining cellular redox homeostasis by regulating antioxidant, anti-inflammatory,

【基金项目】 国家自然科学基金(82360788);包头医学院公共卫生与预防医学一流培育学科科研项目(GWGG-20250806)。

【作者简介】 梁涵(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:脑缺血再灌注损伤的分子机制及药物干预。

E-mail:lh15204901116@163.com

【通信作者】 董志强(1971—),男,硕士,主任药师,硕士生导师,研究方向:抗肿瘤药物毒副作用的机理及治疗。

E-mail:dzq4895@163.com

石瑞丽(1971—),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:脑缺血再灌注损伤的分子机制及药物干预。

E-mail:ruilishi@sina.com * 共同通信作者

and anti-apoptotic processes. This review explores the activation mechanism and multi-directional protective effect of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in CIRI, and analyzes the therapeutic potential of targeting this pathway, to provide a theoretical basis for the development of new neuroprotective drugs to optimize clinical treatment strategies and improve the prognosis of patients with CIRI.

【Keywords】 Nrf2/HO-1 signaling pathway; cerebral ischemia-reperfusion injury; protection

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

据脑卒中相关防治报告数据显示,我国 40 岁及以上人群脑卒中现患病人已超过 1240 万,该疾病的发病速度与致死速度惊人,平均每 10 s 新增 1 例患者,每 28 s 即有 1 人因此死亡,在幸存者群体中,约 75% 存在不同程度的功能障碍,高达 40% 属于重度残疾,脑卒中已成为我国致死和致残的首要病因^[1]。由此可见,该疾病的发生对我们的生活甚至生命造成了极大威胁。脑卒中可以分为出血性和缺血性两种,其中,85% 的脑卒中是由脑血管血流动力学障碍导致脑组织缺血缺氧产生的脑损伤,即为缺血性脑卒中。缺血性脑卒中发生后,尽早实现缺血脑组织的血流再通是减轻神经损伤的核心治疗策略。目前,静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)和机械取栓术是快速恢复血流、挽救缺血性脑组织的重要治疗方法。然而,这些方法受限于极短的治疗时间窗口和严格的适应证^[2]。虽然恢复脑血流是一个重要的过程,但突发缺血缺氧的脑组织在血流再灌注过程中会经历一定程度的损伤,这种情况称为脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)。CIRI 的发生与发展是一个高度复杂的病理生理学过程,涉及多种细胞损伤机制,包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加所导致的氧化应激、细胞内 Ca^{2+} 内流增加引起的钙超载、白细胞聚集引起的炎症反应等^[3],这些机制共同存在并且相互影响,最终形成恶性循环导致细胞的凋亡及坏死。近年来核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路成为研究热点,本文汇总了多篇国内外重要研究文献,旨在对 Nrf2/HO-1 信号通路活性的调控机制及其在 CIRI 中的作用进行总结。

1 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2 作为一种关键的核转录因子,在机体抗

氧化防御系统中发挥重要作用,调控多种细胞保护性信号通路。Nrf2 属于具有碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)结构的 Cap' n' collar 转录因子家族,其分子包含 Neh (Nrf2-ECH homology, Neh) 1 ~ Neh7 等 7 个高度保守的功能域。生理条件下, Nrf2 主要定位于细胞质,其 Neh2 结构域通过 ETGE 和 DLG 基序(结合比例为 1 : 2)与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1)的双甘氨酸重复序列(double glycine repeat, DGR)区域相互作用,因亲和力差异形成铰链-门锁构象,使 Nrf2 处于非活性状态^[4],此结合促使 Nrf2 被蛋白酶体靶向降解,维持其低转录水平^[5]。当氧化应激或外源刺激发生时,Keap1-Nrf2 复合物发生剂量依赖性解离,游离的 Nrf2 随即转位入核,与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,激活下游抗氧化基因的转录^[6]。HO-1 作为 Nrf2 信号通路的下游靶蛋白,是血红素分解代谢的关键限速酶,催化血红素生成 CO、胆绿素和游离铁离子,是重要的保护性抗氧化酶,具有抗氧化、扩血管、改善组织微循环、抑制细胞凋亡及抗炎等多种生物学功能,能够调节并参与机体缺血再灌注损伤中抗氧化应激、抗炎及抗凋亡的过程^[7]。生理状态下,HO-1 表达水平及活性均较低,当组织受缺血等刺激时,通过 Nrf2 介导的转录激活,其表达量显著升高并发挥强效抗氧化效应^[8]。作为氧化应激早期的关键保护因子,HO-1 广泛存在于器官抗氧化防御网络中,可被缺氧、缺血再灌注损伤、内毒素和炎症信号高效诱导。

1.1 Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的作用效果

LEI 等^[9]经过研究发现在缺血再灌注后,脑组织 ROS 急剧增加,细胞核内 Nrf2 表达升高,HO-1 的表达也进一步上调,在使用番茄红素干预

后,细胞内 Nrf2、HO-1 表达水平进一步升高。使用胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 对 2 型糖尿病合并大脑中动脉闭塞造成 CIRI 的大鼠进行研究发现 GLP-1 不仅降低血糖,还可以通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 诱导 Nrf2 蛋白的表达上调和细胞核转移,从而提高 HO-1 的表达和抗氧化酶超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性,降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的含量,起到神经保护作用^[10]。同样,LOU 等^[11]研究表明缺血再灌注后小鼠脑组织的 SOD、过氧化氢酶、抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 以及 Nrf2、HO-1 蛋白的表达明显下降,而经过石竹稀预处理后发现脑组织的抗氧化、抗凋亡能力明显改善,Nrf2、HO-1 的表达水平也明显提高。

1.2 Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的作用机制

Nrf2/HO-1 信号通路被认为是抗氧化应激的主要细胞防御机制,其可以通过不同机制发挥作用,阻止星形胶质细胞和神经元细胞的缺血再灌注损伤发生:(1) 抗氧化应激:CIRI 过程中,脑组织产生大量 ROS 和自由基,导致氧化应激损伤。Nrf2/HO-1 通路被激活后,通过促进抗氧化酶和抗氧化蛋白的表达,如 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 等,消除 ROS 的产生,从而抵抗缺血再灌注对机体造成的氧化应激损伤。(2) 抗炎作用:Nrf2/HO-1 可以有效地降低炎性细胞的数量,并且可以通过增加转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素 (interleukin, IL)-10 的释放并降低核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 的表达来实现上述目的,从而有效地防止细胞的再次破坏,并有助于维持脑组织的健康状态。(3) 抗凋亡:通过调节 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 比例,显著降低半胱天冬酶 (cysteine-aspartic acid proteases, caspase) 的表达,从而有效地减少神经元的死亡率。(4) 促进血管生成和神经再生:Nrf2/HO-1 还参与调控血管生成和神经再生的过程,通过促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,

VEGF) 等表达,改善脑组织微循环,促进受损神经元的修复和再生。(5) 对抗铁死亡:铁死亡的核心是铁依赖性的脂质过氧化物大量累积,而 Nrf2/HO-1 通路的激活,一方面能直接清除脂质过氧自由基,中断脂质过氧化的链式反应,抑制铁死亡,另一方面能上调铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1),将有毒的游离 Fe^{2+} 转化为无毒的储存形式,降低不稳定铁池,从源头上减少芬顿反应 ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$) 的发生。Nrf2/HO-1 通路从多角度抑制神经元铁死亡,减轻 CIRI,改善神经功能预后。(6) 维持自噬的稳态:CIRI 会导致严重的内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 和氧化应激,二者都是强烈的自噬诱导信号。当 Nrf2/HO-1 通路激活后,HO-1 催化产生胆红素,并联合其他一系列抗氧化酶基因高效清除 CIRI 导致的过量 ROS,以此来减轻 ERS 和氧化应激,从而削弱过度自噬的诱导信号,将自噬水平恢复至稳态,促进神经元的存活。

2 Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的调控因子

Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的调控因子包括 Keap1、泛素结合蛋白 p62 (sequestosome 1, p62)、糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、BTB 结构域和 CNC 同源物 1 (BTB and CNC homology 1, Bach1)、过氧化物酶体增殖物激活物受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 等。见表 1。

2.1 Keap1

Keap1 是一种关键的调控蛋白,其能够识别并结合靶蛋白(如 Nrf2),同时募集泛素连接酶核心复合物,进而催化靶蛋白的多聚泛素化,最终介导其通过蛋白酶体途径被降解。Keap1 由 624 个氨基酸构成,其一级结构可划分为 5 个功能域: DGR、N 端宽复合体、BTB/POZ 结构域 (broad complex, tramtrack and bric-a-brac, BTB/poxvirus and zinc finger, POZ)、中间区域 (intervening region, IVR) 及羧基末端区域 (carboxyl-terminal region, CTR)^[12],其结构域分别起着不同的作用,如抑制 Nrf2 转位入核、增强 Nrf2-Keap1 的结合力等。在正常生理条件下,Keap1 与 Nrf2 形成复合

表 1 Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的主要调控因子
Table 1 Key regulators of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in CIRI

调控因子 Regulatory molecules	对 Nrf2/HO-1 的影响 Effects on Nrf2/HO-1	作用细胞/动物模型 Cell/animal models of action	核心调控机制 Core regulatory mechanisms
Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 Keap1	负向调控 (基础态抑制 Nrf2) Negative regulation (basal-state inhibition of Nrf2)	大鼠/小鼠 MCAO 模型; 神经元/胶质细胞 Rat/mouse MCAO models; neurons/glia cells	1. 通过 Cul3/Rbx1 复合物介导 Nrf2 泛素化降解; 2. 氧化应激修饰半胱氨酸残基 (C151/C273/C288) 后解除抑制; 3. DJ-1 阻断 Keap1-Nrf2 结合 1. Mediates Nrf2 ubiquitination and degradation via the Cul3/Rbx1 complex. 2. Inhibition is released upon oxidative stress-induced modification of cysteine residues (C151/C273/C288). 3. DJ-1 blocks Keap1-Nrf2 binding
泛素结合蛋白 p62 p62	正向激活 (增强 Nrf2 稳定性) Positive activation (enhances Nrf2 stability)	p62 敲除小鼠; 大鼠 MCAO 模型 p62 knockout mice; rat MCAO model	1. 通过 KIR 结构域竞争性结合 Keap1, 阻断 Nrf2 降解; 2. 介导 Keap1 自噬性降解; 3. Nrf2 激活后转录上调 p62, 形成正反馈循环 1. Competitively binds to Keap1 via the KIR domain, blocking Nrf2 degradation. 2. Mediates autophagic degradation of Keap1. 3. Nrf2 activation transcriptionally upregulates p62, forming a positive feedback loop
糖原合成酶激酶-3 GSK-3	负向抑制 (促进 Nrf2 降解) Negative inhibition (promotes Nrf2 degradation)	N2A 神经母细胞瘤细胞; 大鼠 MCAO 模型 N2A neuroblastoma cells; rat MCAO model	1. 磷酸化 Nrf2 的 Neh6 结构域 → β-TrCP 介导泛素化降解; 2. 激活状态促进 Nrf2 胞质滞留; 3. Nrf2 反馈抑制 GSK-3 活性 (PI3K/AKT 途径) 1. Phosphorylates the Neh6 domain of Nrf2, leading to β-TrCP-mediated ubiquitination and degradation. 2. Promotes cytoplasmic retention of Nrf2 in its active state. 3. Nrf2 feedback inhibits GSK-3 activity via the PI3K/AKT pathway
BTB 结构域和 CNC 同源物 1 Bach1	竞争性抑制 (阻断 Nrf2 功能) Competitive inhibition (blocks Nrf2 function)	Bach1 缺陷小鼠 MCAO 模型 Bach1 deficient mice MCAO model	1. 与小 Maf 蛋白结合占据 ARE 位点, 抑制 HO-1 转录; 2. 氧化应激时血红素结合 Bach1 → 核输出并降解; 3. 解除抑制后 Nrf2 激活 HO-1 1. Binds to ARE sites as a heterodimer with small Maf proteins, inhibiting HO-1 transcription. 2. Under oxidative stress, heme binds to Bach1, leading to its nuclear export and degradation. 3. Upon inhibition release, Nrf2 activates HO-1
过氧化物酶体增殖物激活受体 γ PPARγ	双向协同调控 Bidirectional synergistic regulation	小胶质细胞; 6-OHDA 神经毒性模型 Microglia; 6-OHDA neurotoxicity model	1. PPARγ 激动剂 (罗格列酮) → 直接激活 Nrf2; 2. Nrf2 上调 PPARγ 表达; 3. HO-1-p62-Nrf2 正反馈 → 间接激活 PPARγ 1. PPARγ agonists (e.g., Rosiglitazone) → directly activate Nrf2. 2. Nrf2 upregulates PPARγ expression. 3. The HO-1-p62-Nrf2 positive feedback loop → indirectly activates PPARγ

体,通过蛋白酶体靶向作用维持 Nrf2 的基础转录活性于低水平状态,在 CIRI 发生后,Keap1 的半胱氨酸残基被修饰,导致 Keap1 构象改变,抑制蛋白酶体降解机制,从而使 Keap1 与 Nrf2 解离,Nrf2 转入细胞核,激活通路下游 HO-1 的转录,促进保护性蛋白的表达^[13]。Keap1 在 IVR 中含有一个核输出信号 (nuclear export signal, NES), 该信号的活性在氧化应激条件下会受到显著抑制^[14]。蛋白去糖化酶 DJ-1 能够干扰 Nrf2 的泛素化修饰过程,并阻碍其与 Keap1 的结合,从而加速 Nrf2 向细胞核内的转运^[15]。研究表明,Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路调控细胞保护基因的表达,是机体抵抗氧化应激的主要防御机制之一^[16]。在 CIRI 中,多种天然化合物展现出调控该通路的潜力。

根皮昔作为去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) 的自然激动剂,可同时调节 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF-κB 和 Nrf2-Keap1 信号模块,减轻神经炎症与氧化损伤,进而发挥神经保护效应^[17]。在 CIRI 模型中,研究者观察到 miR-139-5p 的下调和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nach, lrr and pyd domains-containing protein 3, NLRP3) 的激活诱导细胞焦亡。人参皂苷 Rd 能干预 ROS/硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP)/NLRP3 炎症小体轴,并调控叉头框蛋白 O1 (FoxO transcription factors 1, FoxO1)/Keap1/Nrf2 通路,对抗缺血性脑卒中引发的细胞焦亡^[18]。此外,富含多酚组分 (platelet-rich fibrin, PRF) 在短暂性大

脑中动脉闭塞 (transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO) 模型中表现出显著保护作用, 包括改善神经功能评分、减小梗死体积、保护海马 CA1 区神经元形态, 其机制与激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路、缓解氧化应激密切相关^[19]。综上, Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路是调节 CIRI 的有效机制。

2.2 p62

p62 是多功能接头蛋白家族, 在 CIRI 中发挥着重要的调控功能。p62 通过其微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3) 相互作用区域 (白细胞免疫球蛋白样受体 (leukocyte immunoglobulin-like receptor, LIR)) 与自噬体膜上的 LC3 结合, 同时通过 C 端的泛素样修饰激活酶结构域识别泛素化的蛋白质聚集物, 从而将泛素化底物靶向运送至自噬体进行降解, 这一过程对维持细胞内蛋白质稳态至关重要。在 CIRI 过程中, 神经元内常出现异常蛋白质聚集, 包括过度磷酸化的微管相关蛋白 Tau 和泛素化蛋白聚集物。这些异常蛋白质聚集会形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 最终导致神经元细胞死亡和认知功能下降。研究表明, p62 通过介导这些毒性蛋白聚集物的自噬性降解, 发挥了神经保护作用^[20]。实验研究证明, p62 基因敲除小鼠在海马体和脑中表现出神经毒性 Tau 蛋白聚集物的积累, 并出现海马变性 (萎缩)、炎症反应和神经元损失增加^[20]; 与此同时, p62 又通过调控 Nrf2 通路抑制氧化应激。在 CIRI 发生后, Nrf2 被激活并转移到细胞核中, 与 ARE 结合, 激活 p62 基因的转录, p62 的增加进一步稳定 Nrf2, 形成一个正反馈循环, 增强细胞的抗氧化能力^[20]。

研究表明, p62 过表达会降低 Keap1 水平, 而抑制 p62 则会提高其水平^[21-23]。甘草查尔酮 A 激活 Keap1/Nrf2 信号, 通过丝氨酸 349 磷酸化 p62 抑制关节炎, 这表明 p62 激活可能是触发 Nrf2 保护途径的另一种方式^[21]。在大鼠大脑中动脉闭塞模型中, 再灌注 24 h 后缺血半暗带区域 p62 和 Nrf2 蛋白表达均显著上调, 且两者的免疫荧光共定位信号明显增强, 提示 p62 与 Nrf2 的相互作用在体内条件下被激活。与野生型小鼠相比, p62 敲除小鼠在脑缺血再灌注后 Nrf2 核蛋白

水平降低 40%, HO-1 和醌氧化还原酶 1 表达减少, 同时脑梗死体积增加 27%, 神经功能评分显著恶化, 证实 p62 对 Nrf2 的调控在脑缺血保护中的必要性。研究发现, 木犀草素通过增强自噬活性和 p62 表达, 显著促进 Nrf2 核转位, 在 MCAO 模型中减少氧化应激损伤和神经功能缺陷, 而这种保护作用可被自噬抑制剂氯喹或 p62 沉默所阻断^[22]。补气活血中药复方通过上调 p62 表达激活 Nrf2 通路, 降低 CIRI 后的脂质过氧化产物 MDA 水平, 提高 SOD 活性^[23]。这些研究不仅证实了 p62 在 Nrf2 激活中的关键作用, 也为靶向 p62-Nrf2 轴的治疗策略提供了实验依据。

2.3 GSK-3

作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员, GSK-3 存在两种异构体 (α 与 β 亚型), 其功能涵盖糖原代谢调控、细胞增殖、干细胞更新、程序性死亡及个体发育等关键生物学过程。GSK-3 与 Nrf2 之间存在复杂的相互反馈、调控的机制, 比如 GSK-3 对 Nrf2 具有负向调控的作用: (1) 促进 Nrf2 的泛素化降解, GSK-3 可以在 Nrf2 的 Neh6 结构域对其进行磷酸化, 导致 Nrf2 被 E3 泛素蛋白连接酶识别, 进而发生蛋白酶体降解, 抑制 Nrf2 的活性。换言之, 在正常的生理状态下, 细胞内的 Nrf2 水平主要受到 Keap1 的调节, 而 GSK-3 的这一作用进一步维持了 Nrf2 较低的基础水平, 以避免过度的抗氧化反应。(2) 影响 Nrf2 的核转位, GSK-3 的活性状态会影响 Nrf2 在细胞内的定位。当 GSK-3 被激活时, 会促使 Nrf2 从细胞核转移到细胞质中, 从而抑制其在细胞核内发挥转录因子的作用, 减少抗氧化基因的表达^[24]。当 Nrf2 无法在核内有效积累时, 细胞的抗氧化反应能力就会被削弱, 这可能是 CIRI 中抗氧化防御系统失效的重要机制之一。与此同时, Nrf2 对 GSK-3 也进行反馈性调节: (1) 抑制 GSK-3 的活性, CIRI 发生可以促进 Nrf2 的激活, 进而可以上调一些抗氧化基因的表达, 这些基因产物可能会对 GSK-3 的活性产生抑制作用, 从而形成一种负反馈调节机制。例如, Nrf2 激活后诱导 HO-1 等抗氧化酶的表达, 这些酶在清除细胞内 ROS 的同时, 也可能通过某些信号通路间接抑制 GSK-3 的活性, 进而减少 GSK-3 对 Nrf2 的负向调控^[24]; (2) 影响 GSK-3 的表达, 在某些情况下, Nrf2 还可能通过调

节与 GSK-3 活性密切相关的信号通路,间接影响 GSK-3 的功能。其中,PI3K/AKT 通路是一个重要的交叉点。研究表明,Nrf2 的激活可以增强 PI3K/AKT 信号通路的活性^[25]。

在 CIRI 的背景下,Nrf2 对 GSK-3 的这种反馈调节可能形成一个保护性循环:Nrf2 的激活抑制 GSK-3 的活性,而 GSK-3 活性的抑制又进一步增强 Nrf2 的稳定性和功能,形成一个正反馈环路,增强机体内源性抗氧化作用,发挥神经保护作用,减轻 CIRI^[25]。

2.4 Bach1

转录因子 Bach1 属于碱基区有亮氨酸拉链的转录因子家族,其通常与小肌肉腱膜纤维肉瘤原癌基因同源物(musculoaponeurotic fibrosarcoma, Maf)蛋白形成异源二聚体,作为转录过程中的抑制因子。Nrf2 同样是转录因子,它们共同争夺 AREs,以调节下游抗氧化基因的表达。正常条件下,Bach1 占据主导地位,通过与 AREs 结合抑制与氧化还原平衡相关基因的表达,从而维持细胞的静息状态。然而,在 CIRI 时,Bach1 会被血红素结合后从细胞核移出,并通过泛素-蛋白酶体途径快速降解,这种降解机制为 Nrf2 提供了机会,Nrf2 被释放并转移到细胞核中,使其能够接管 AREs,迅速启动抗氧化基因的表达,如 HO-1 以降解血红素并减少 ROS 水平从而保护神经细胞。也就是说,在 CIRI 中,Bach1 的高水平表达会加重脑组织损伤,从两方面可以阐述:(1)抑制抗氧化基因表达,Bach1 占据 AREs,抑制 Nrf2 依赖的抗氧化基因的表达(如 HO-1 等),从而减少抗氧化酶的合成,增加 ROS 的积累^[26];(2)维持氧化应激状态,Bach1 的高水平表达会维持细胞的氧化应激状态,导致细胞内 ROS 始终处于升高的水平,细胞持续受损。

研究表明,Bach1 缺陷小鼠在 CIRI 模型中表现出更轻的氧化损伤和更好的神经功能恢复情况,这与 HO-1 表达上调密切相关;相反,Nrf2 缺陷小鼠则表现为更严重的氧化损伤和神经功能缺损情况^[27]。抑制 Bach1 或激活 Nrf2 同样可减轻氧化损伤,改善预后。这些发现证实了 Bach1 的抑制性和 Nrf2 的活化性调控在抗氧化防御中的核心作用^[17,18]。

2.5 PPAR γ

PPAR γ 属于配体激活的核转录因子家族,通过特异性调控凋亡相关基因、能量稳态通路及炎症反应网络的表达发挥生物学作用。研究表明,PPAR γ 通过下调促炎介质、调节免疫细胞的选择性激活、诱导抗氧化表达、参与神经干细胞的增殖和分化,增加 VEGF 的表达,维持血脑屏障,降低凋亡因子的表达^[28]。然而,PPAR γ 并不单独发挥作用,事实上,核受体是各种途径(如 Nrf2/HO-1 信号通路)的相互连接点,以下总结了 PPAR γ 与 Nrf2/HO-1 信号通路的相互作用。

PPAR γ 对 Nrf2/HO-1 的调控:(1)直接激活,PPAR γ 激动剂能够以 Nrf2 依赖的方式增强细胞中 PPAR γ 的表达及其转录活性,从而激活 Nrf2^[29];(2)通过下游基因间接调控,PPAR γ 的抗氧化作用可能是通过 Nrf2 调控其下游基因 HO-1 实现的。例如,罗格列酮预处理可增加凝血酶激活的小胶质细胞中 PPAR γ 、Nrf2 及 HO-1 的表达,而通过维甲酸预处理抑制 Nrf2 的表达后,其下游基因 HO-1 的表达也受影响^[30]。Nrf2/HO-1 对 PPAR γ 的调控:(1)Nrf2 调控 PPAR γ 表达,肝细胞特异性 Nrf2 缺乏能够显著抑制 PPAR γ 及其下游脂生成基因的表达,提示 Nrf2 可能通过调控 PPAR γ 及其下游信号通路来促进非酒精性脂肪肝进展^[29];(2)HO-1 参与的正反馈环,HO-1 诱导的自噬可以建立 HO-1-p62-Nrf2 正反馈回路,进而可能影响 PPAR γ 的表达和活性^[31],虽然该研究主要聚焦于 HO-1-p62-Nrf2 回路对肠道通透性的影响,但这也为 PPAR γ 与 Nrf2/HO-1 之间的相互作用提供了间接证据。

在多种神经系统相关疾病中,PPAR γ 与 Nrf2/HO-1 信号通路的协同激活可以增强细胞的抗炎抗氧化能力。例如,XU 等^[32]通过 6-羟基多巴胺诱导神经毒性模型,后加以茶多酚进行调控,发现 PPAR γ 可以激活 PPAR γ 共激活因子 1 α ,进而激活 Nrf2,导致线粒体生物发生,维持细胞氧化还原稳态。研究发现,PPAR γ /Nrf2/HO-1 信号通路的活化可抑制癫痫持续状态模型大鼠海马组织中细胞的铁死亡^[19],这也为今后探究 CIRI 提供了间接依据。

2.6 其他

多种其他因子也参与 Nrf2/HO-1 通路的调

控,这些分子很可能在 CIRI 的病理过程中发挥重要作用,如中性粒细胞弹性蛋白酶、NF- κ B、脂肪源性干细胞外泌体、天然活性成分(β -石竹烯)等。

综上,Nrf2/HO-1 通路上游受到多种因子和信号通路的调控,下游保护机制涵盖抗氧化、抗炎等多重维度,并且多种干预策略可通过靶向该通路发挥保护效应,是 CIRI 治疗的潜在靶点。

3 小结与展望

当 CIRI 发生时,机体会经历长时间的氧化应激,导致神经元的损伤。Nrf2/HO-1 通路治疗 CIRI 的许多可能靶点,仍需要进一步探索。PPAR γ 、Keap1、p62、GSK-3 和 Bach1 等均对 Nrf2/HO-1 信号通路有着直接或间接的调控作用,其中 PPAR γ 和 Nrf2/HO-1 通过一个正反馈环相互联系,维持抗损伤和促生存基因的表达,同时发挥强有力的抑制氧化应激损伤的作用。未来的研究应进一步探索 PPAR γ 和 Nrf2/HO-1 信号通路在 CIRI 中的具体作用机制,以及开发基于这些通路的新型药物,为 CIRI 的治疗提供新的策略。

参考文献:

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2021》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-793.
Report on Stroke Prevention and Treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2021 [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2023, 20(11): 783-793.
- [2] BARON J C. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(6): 325-337.
- [3] 李昕,王芷宁,付璐,等. 缺血-再灌注氧化损伤机制及其对不同器官功能的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 149-154.
LI X, WANG Z N, FU L, et al. Oxidative injury mechanism of ischemia-reperfusion and its effect on various organ functions [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 149-154.
- [4] SILVA-ISLAS C A, MALDONADO P D. Canonical and non-canonical mechanisms of Nrf2 activation [J]. Pharmacol Res, 2018, 134: 92-99.
- [5] 马成,杨慧. 核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1)信号通路在酒精性肝病中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1708-1713.
MA C, YANG H. Role of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway in alcoholic liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(7): 1708-1713.
- [6] WU C T, DENG J S, HUANG W C, et al. Salvianolic acid C against acetaminophen-induced acute liver injury by attenuating inflammation, oxidative stress, and apoptosis through inhibition of the Keap1/Nrf2/HO-1 signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9056845.
- [7] 高原,于文慧,张美君,等. Nrf2/HO-1 信号通路在缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(4): 776-778.
GAO Y, YU W H, ZHANG M J, et al. Research progress of Nrf2/HO-1 signaling pathway and ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2020, 26(4): 776-778.
- [8] LI P, SU L, LI X, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury *via* upregulating expression of Nrf2, HO-1 and NQO-1 in mice [J]. Int J Neurosci, 2016, 126(6): 552-559.
- [9] LEI X, LEI L, ZHANG Z, et al. Neuroprotective effects of lycopene pretreatment on transient global cerebral ischemia-reperfusion in rats: the role of the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 412-418.
- [10] VON KNETHEN A, TZIEPLY N, JENNEWEIN C, et al. Casein-kinase-II-dependent phosphorylation of PPARgamma provokes CRM1-mediated shuttling of PPARgamma from the nucleus to the cytosol [J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 2): 192-201.
- [11] LOU J, CAO G, LI R, et al. β -caryophyllene attenuates focal cerebral ischemia-reperfusion injury by Nrf2/HO-1 pathway in rats [J]. Neurochem Res, 2016, 41(6): 1291-1304.
- [12] URUNO A, MOTOHASHI H. The Keap1-Nrf2 system as an *in vivo* sensor for electrophiles [J]. Nitric Oxide, 2011, 25(2): 153-160.
- [13] ZBOROWSKI V A, HECK S O, VENCATO M, et al. Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to p-chlorodiphenyl diselenide antidepressant-like action in diabetic mice [J]. Psychopharmacology, 2020, 237(2): 363-374.
- [14] VELICHKOVA M, HASSON T. Keap1 regulates the oxidation-sensitive shuttling of Nrf2 into and out of the nucleus *via* a Crm1-dependent nuclear export mechanism [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(11): 4501-4513.
- [15] CUEVAS S, YANG Y, KONKALMATT P, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in the oxidative stress-dependent hypertension associated with the depletion

- of DJ-1 [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1251-1257.
- [16] HAGAN S, KHURANA N, CHANDRA S, et al. Differential expression of novel biomarkers (TLR-2, TLR-4, COX-2, and Nrf-2) of inflammation and oxidative stress in semen of leukocytospermia patients [J]. *Andrology*, 2015, 3(5): 848-855.
- [17] NAITO Y, TAKAGI T, UCHIYAMA K, et al. Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target for gastrointestinal diseases [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48(2): 126-133.
- [18] SUN Y, YANG T, LEAK R K, et al. Preventive and protective roles of dietary Nrf2 activators against central nervous system diseases [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16(3): 326-338.
- [19] 钟茹杰, 王飞宇, 杨海林, 等. PPAR γ -Nrf2-HO-1 信号通路在癫痫持续状态模型大鼠海马组织铁死亡中的调控作用 [J/OL]. *精准医学杂志* [2025-12-10]. <https://jpmcd.qdu.edu.cn/CN/abstract/abstract1168.shtml>. 10.13362/j.jpmcd.202641001.
- ZHONG R J, WANG F Y, YANG H L, et al. The role of PPAR γ -Nrf2-HO-1 signaling pathway in the regulation of ferroptosis in hippocampus of status epilepticus model rats [J/OL]. *J Precis Med* [2025-12-10]. <https://jpmcd.qdu.edu.cn/CN/abstract/abstract1168.shtml>. 10.13362/j.jpmcd.202641001.
- [20] GUREEV A P, SADOVNIKOVA I S, STARKOV N N, et al. p62-Nrf2-p62 mitophagy regulatory loop as a target for preventive therapy of neurodegenerative diseases [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(11): 847.
- [21] SU X, LI T, LIU Z, et al. Licochalcone A activates Keap1-Nrf2 signaling to suppress arthritis *via* phosphorylation of p62 at serine 349 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 115: 471-483.
- [22] 谈心. 木犀草素通过调节 p62/keap1/Nrf2 通路在大鼠脑出血后发挥神经保护作用 [D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- TAN X. Luteolin exerts neuroprotective effects after intracerebral hemorrhage in rats by regulating the p62/keap1/Nrf2 pathway [D]. Suzhou: Soochow University, 2020.
- [23] 陈玉宁, 蒋颖, 廖翔宇, 等. 补气活血合剂干预脑缺血再灌注模型大鼠相关因子及自噬蛋白的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(6): 1152-1158.
- CHEN Y N, JIANG Y, LIAO X Y, et al. Buqi Huoxue Compounds intervene with the expression of related factors and autophagy related proteins in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(6): 1152-1158.
- [24] ROJO A I, DE SAGARRA M R, CUADRADO A. GSK-3 β down-regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress [J]. *J Neurochem*, 2008, 105(1): 192-202.
- [25] 陈文文, 程一峰, 李婷婷, 等. GSK-3 β 及其抑制剂在缺血性卒中的研究进展 [J]. *生命科学*, 2025, 37(3): 313-320.
- CHEN W W, CHENG Y F, LI T T, et al. Research progress of GSK-3 β and its inhibitors in ischemic stroke [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2025, 37(3): 313-320.
- [26] 蒋雪野. 依达拉奉右莰醇通过 Keap1/Nrf2 通路减轻急性缺血性卒中患者外周血中氧化应激反应 [D]. 西宁: 青海大学, 2024.
- JIANG X Y. Edaravone right camphor reduces oxidative stress in peripheral blood of patients with acute ischemic stroke through Keap1/Nrf2 pathway [D]. Xining: Qinghai University, 2024.
- [27] SONG M L, SUN Y Y, YIN H J, et al. p-Coumaric acid alleviates neuronal damage in ischemic stroke mice by promoting BACH1 nuclear export and degradation [J/OL]. *Acta Pharmacol Sin* [2025-12-10]. <https://www.nature.com/articles/s41401-025-01510-0>. 10.1038/s41401-025-01510-0.
- [28] VILLAPOL S. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on brain and peripheral inflammation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(1): 121-132.
- [29] LI L, FU J, LIU D, et al. Hepatocyte-specific Nrf2 deficiency mitigates high-fat diet-induced hepatic steatosis: Involvement of reduced PPAR γ expression [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101412.
- [30] 杭航, 王丽琨, 伍国锋, 等. 罗格列酮预处理对凝血酶激活的小胶质细胞 PPAR γ 、Nrf2 及 HO-1 表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(4): 671-679.
- HANG H, WANG L K, WU G F, et al. Rosiglitazone pretreatment influences expression of PPAR γ , Nrf2 and HO-1 in thrombin-activated microglia [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2016, 32(4): 671-679.
- [31] REN P, LEI W, ZHAO C, et al. HO-1-induced autophagy establishes a HO-1-p62-Nrf2 positive feedback loop to reduce gut permeability in cholestatic liver disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2024, 59(8): 906-917.
- [32] XU Q, CHEN Y, CHEN D, et al. The protection of EGCG against 6-OHDA-induced oxidative damage by regulating PPAR γ and Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Nutr Metab Insights*, 2024, 17: 11786388241253436.