

本文引文格式:岑丽君,左远娟,唐乾利.NRF2 信号通路对慢性难愈合创面修复影响的研究进展[J].右江民族医学院学报,2022,44(5):749-753.

【医学综述】

NRF2 信号通路对慢性难愈合创面修复影响的研究进展

岑丽君¹,左远娟²,唐乾利¹

(1. 右江民族医学院,桂西高发病防治重点实验室,广西 百色 533000;

2. 广西中医药大学研究生院,广西 南宁 530001)

摘要: 创面愈合在临床上常见,其是一种复杂且具有高度有序性和协调性的生物学过程;当愈合过程中受到任一外界不良因素干扰,均可影响创面愈合的进度。因此,改变创面愈合环境,缩短愈合时间,促使创面迅速高效地痊愈,现已成为临床实践热点和挑战难题。有研究表明核因子红系-2 相关因子-2(NRF2)信号通路能够参与氧化应激过程中抗氧化基因表达的调节,从而提高细胞保护,减少氧化损伤;其还能通过调节钙离子、线粒体氧化应激、自噬和凋亡来调节抗炎和抗氧化作用以及增加细胞对化学致癌物质和炎症的抵抗力。可见该信号通路在创面愈合过程起到非常关键的作用。故本文将综述 NRF2 信号通路在创面愈合中的作用及其近年来的研究进展,以期对创面愈合相关的临床研究与治疗提供有力的理论依据。

关键词:慢性难愈合创面;核因子红系-2 相关因子-2;氧化应激;抗炎

中图分类号:R264 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2022)05-0749-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.05.024

创面愈合是一个复杂有序的多步骤过程,多由细胞因子、生长因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)参与。在临床上,常将其分为 4 个阶段,主要是快速止血阶段、炎症阶段、增殖阶段以及重塑阶段,其中任一阶段受到干扰均可影响创面的正常愈合。当创面愈合过程受到外界干扰,且超过 1 个月以上的护理仍未痊愈,这就表明慢性难愈合创面的发生^[1],其多由糖尿病、压力性损伤、静脉栓塞、感染等不良因素造成,其中以糖尿病最为多见^[2]。据相关报道,全球有近 10 亿人患有急性和慢性伤口^[3]。在美国,每年用于治疗慢性伤口及其相关并发症的总成本约为 500 亿美元^[4]。而在我国,慢性创面病人占临床外科长期住院病人总数的 1.5%~3%,并呈逐年上升趋势,其中仅糖尿病性溃疡的发病率就由 10 年前的低于 5%上升至 36%左右^[5]。

目前针对该病的治疗方法有:外科清创、敷料、负压吸引、冷大气血浆、生物活性玻璃等治疗方法,这些传统的治疗方法需要严格的患者依从性,同时慢性的继发性高发,因此临床上需要彻底解决这一难题,需要开辟出一种在财务上、生理上和实践中对伤口护理环

境可行的新疗法。随着细胞分子生物学的发展,又相继出现其他细胞靶向治疗方案,如干细胞的使用、生长因子和基因疗法等。这些新兴的治疗手段,靶向性强,安全有效,为进一步探索伤口修复的分子和细胞特征提供了前所未有的机会。由此可见,通过细胞分子生物学研究,将为后期临床解决慢性难愈合创面提供新的可能与方向。核因子红系-2 相关因子-2(nuclear factor E2-related factor 2,NRF2)作为经典的抗氧化转录因子,大量研究证实其具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用,与各种慢性疾病密切相关^[4-5]。遂笔者对 NRF2 信号通路在慢性难愈合创面修复过程中的影响进行综述,以期对创面修复的临床和基础研究带来新的突破口,为早日攻克慢性难愈合创面的治疗提供可靠的依据。

1 NRF2 信号通路激活对创面愈合过程的影响

NRF2 是 Cap-n-Collar 碱性亮氨酸拉链蛋白家族的成员,最初被 ITOH K 等发现认为是 β 珠蛋白基因表达的激活剂,最后被认定是细胞中氧化应激的主要传感器^[6-7]。其具有 7 个功能域(Neh1-7),参与调节 NRF2 的稳定性和转录活性(反式激活)。N 端结构域

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774327);广西特聘专家专项资助(桂人才通字[2019]13 号)

第一作者简介:岑丽君(1988-),女,硕士,主治医师,研究方向:创面修复的基础与临床研究,E-mail:810509659@qq.com

通讯作者简介:唐乾利(1961-),男,博士,二级教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向:普通外科学、创面修复的基础与临床研究,E-mail:htmgx@163.com

负责介于 NRF2 和 Keap1(Kelch-like ECH-associated protein1) 之间低纳摩尔浓度下的相互作用,介导 NRF2 的稳定性和泛素化,而 Neh5 结构域调节 NRF2 的细胞定位^[8-9]。Neh6 结构域作为含 β 转导重复蛋白的结合区域则控制 NRF2 的 Keap1 非依赖性降解。Neh1 结构域则与 NRF2 与抗氧化反应元件(anti-oxidative response element, ARE)序列结合,此外,其还与 UbcM2(E2 泛素偶联酶)相互作用,调节 NRF2 蛋白稳定性^[10]。Neh3 结构域的 C 端与转录共激活剂 CHD6(解旋酶 DNA 结合蛋白)相互作用,负责染色质重塑后 ARE 依赖性基因的跨式活化^[11]。Neh4 和 Neh5 是转录激活结构域,与共激活剂环状磷酸腺苷单磷酸反应性元素结合蛋白结合促进 NRF2 转录,同时还与核辅因子 RAC3/AIB1/SRC-3 相互作用增强 NRF2 靶向调控 ARE 基因表达。Neh7 结构域与视黄酸 X 受体 α 相互作用,从而抑制 NRF2^[12]。

1.1 NRF2 通过氧化应激影响慢性难愈合创面愈合

1.1.1 氧化应激对慢性难愈合创面的影响 氧化应激阻碍了慢性难愈合创面(如糖尿病伤口)愈合的进展^[13-14]。慢性难愈合创面的氧化应激的特征是创面活性氧(ROS)产生与消除不平衡而引起 ROS 水平持续升高^[15]。适当的氧化应激有利于细胞外基质(ECM)的产生,而高水平 ROS 阻碍 ECM 的正常合成,同时严重损害现有的 ECM^[16-18]。例如, H_2O_2 可以破坏组织生长,特别是胶原蛋白的产生,从而防止伤口闭合^[19]。此外,高水平的 ROS 可干扰 TGF- β 1 信号传导,从而影响 ECM 的产生;更甚者,高水平 ROS 促进基质金属蛋白酶(MMP)的产生,这反过来又会影响 ECM 重塑。因此,靶向氧化应激可能是慢性难愈合伤口愈合的潜在有效疗法。

1.1.2 NRF2 信号通路对氧化应激的作用 NRF2 是抗氧化基因表达的关键转录因子,主要作用是检测受伤和发炎组织中的 ROS 积累,并激活抗氧化防御系统。在伤口愈合过程中,ROS 作为氧化损伤的主要驱动力,它使 Keap1 泛素化降解,并与 NRF2 解偶联,解偶联后的 NRF2 进入胞核与抗氧化反应元件(ARE)结合,启动抗氧化基因的转录^[20]。此外,Keap1 还能够降解 NRF2 的 E3 泛素连接酶,维持 NRF2 的表达量^[21]。在正常生理条件下,Keap1 也是一种肌动蛋白结合细胞质蛋白,与 NRF2 和细胞的肌动蛋白细胞骨架相互作用,将 NRF2 隔离在细胞质中,并促进其泛素化随后被蛋白酶体降解^[22-23]。这种“系留”效应维持了氧化还原稳态的细胞保护酶和蛋白质的基础基因表达^[24]。越来越多的研究表明,NRF2/Keap1 是糖尿病创面治疗的重要靶点。NRF2 过表达和 NRF2 活化剂

富马酸二甲酯(DMF)通过介导的糖尿病创面的氧化应激和炎症促进创面愈合^[25]。SOARES M A 等^[26]研究发现,使用 siRNA 靶向沉默 Keap1 的表达可上调 Nrf2 表达,改善氧化还原稳态,加速糖尿病组织再生至接近正常水平。

1.2 NRF2 通过炎症反应影响慢性难愈合创面修复

1.2.1 炎症对慢性难愈合创面的影响 创面炎症是一种非特异性免疫炎症反应,它涉及一系列复杂的事件:①由病原体相关分子模式(PAMPs)介导特异性识别感染信号^[27]或受损组织^[28];②损伤相关分子模式(DAMPs)作为内源性分子,可识别死亡的细胞,并与模式识别受体(PRRs)的相互作用激活免疫系统。当以上信号被成功识别后,跨膜 Toll 样受体(TLR)或炎症小体激活特定的免疫信号通路[核因子 kappa-轻链增强子激活 B(NF- κ B)]。最终 NF- κ B 与 I κ B 解离并易位到核,上调转录过程。这些事件进一步导致级联反应的下一阶段,例如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子的分泌^[29]。随后,这些细胞因子在损伤部位招募免疫细胞(例如单核细胞和嗜中性粒细胞),导致 ROS 和氮物种(RNS)的产生,从而破坏蛋白质和 DNA 等大分子。在正常伤口愈合情况下,为了重新建立组织稳态,修复体会阻断进一步的中性粒细胞募集以进行伤口愈合。然而在慢性创面处均可观察到一种或多种长期存在的炎性因子^[30],使创面处于持续性炎症反应中,细胞组织损伤进一步加重,最终延迟创面的愈合。细胞因子与慢性难愈合创面密切相关,唐乾利团队前期大量研究已证实这观点^[31-34]。由此可见炎症反应是创面修复的必要过程,然而过度炎症则反之。在炎症级联中实现平衡是开发伤口愈合药物的具有挑战性的任务之一。

1.2.2 NRF2 信号通路对 NF- κ B 信号通路作用 B 细胞的 NF- κ B 信号通路作为炎症反应的“经典通路”,它能诱导上述炎症因子的表达转录^[35]。NF- κ B 信号通路被氧化应激刺激时会促进 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)的磷酸化和降解^[36],同时产生炎症细胞因子介导 NRF2/ARE 系统的激活。在糖尿病创面中,NRF2 通过多种机制负向控制 NF- κ B 信号通路。首先,NRF2 通过降低细胞内 ROS 水平来抑制氧化应激介导的 NF- κ B 激活。此外,NRF2 可防止 I κ B α 蛋白酶降解并抑制 NF- κ B 的核易位。据研究发现,NRF2 的激活可以防止 LPS 引起的亲炎细胞因子如 IL-6 和 IL-1 β 的转录性调高^[37],同时 NRF2 还抑制下游 IL-17 和其他炎症因子 Th1 和 Th17 的产生^[38]。在糖尿病慢性难愈合创面中维格列汀通过抑制炎症标志物 TNF- α 、IL-6、激活 NRF2 发挥其潜能,促进创面愈合^[39]。在人类

脐静脉内皮细胞实验发现^[40], NRF2 可通过上调 HO-1 表达, 抑制 TNF- α 刺激 NF- κ B 和 MCP-1 的分泌^[41]。这些结果揭示, 当有炎症的刺激时, NRF2 信号被激活, 抑制了亲炎细胞因子和化疗因子的过度生产, 同时限制了 NF- κ B 的激活。

2 NRF2 缺乏症对慢性难愈合创面的影响

前面已经讲述了 NRF2 激活对伤口愈合的影响, 当前对于伤口愈合中 NRF2 的缺乏也得到了深入的研究。研究表明, NRF2 敲除(KO)小鼠对化学诱导的癌症变化敏感, 这表明 NRF2 可以在一定程度上限制癌症的发展^[42-43]。另一方面, NRF2 在许多不同类型的肿瘤中过度表达, 并且与癌症预后不良有关(包括促进癌细胞增殖和增加癌细胞对化疗药物的抵抗力)^[44-45]。因此, 本课题组认为 NRF2 抑制剂可能使抗癌疗法更有效和敏感。然而, 由于 NRF2 的抑制机制未知和较弱的特异性, 要使它从实验室转向临床使用还需要很长时间。

关于 NRF2 抑制剂在伤口愈合过程中的应用, BRAUN S 等^[46]观察到, NRF2 KO 小鼠伤口处的胶原蛋白产生以及巨噬细胞过度表达促炎细胞因子导致伤口愈合延迟。一般来说, dnNRF2 突变体可以在细胞核中聚集并与 ARES(抗氧化反应元件)结合, 而不会促进转录, 该特征可以防止其他转录因子与 AREs 结合, 从而有效避免了 NRF2 缺失引起的补偿。然而, 一项研究发现, 角质形成细胞特异性 dnNRF2 突变小鼠在正常皮肤和伤口愈合过程中没有显著差异^[47]。NRF2 在不同的细胞和不同的环境中可能具有不同的功能, 面临不同程度的环境影响, 具有不同的靶基因^[48-49]。HIEBERT P 等^[50]发现, 在体外显示缺乏 NRF2 的皮肤成纤维细胞表现出 ROS 水平略有增加, 而与对照组相比, 其增殖和伤口愈合动力学没有观察到差异。因此得出结论, NRF2 在伤口愈合中起着特定的作用。NRF2 缺乏小鼠伤口炎症时间延长, 表明 NRF2 缺乏可能对免疫细胞的募集有一定的影响^[46]。髓系免疫细胞在伤口愈合中具有关键的作用, 因为其可以抵抗入侵的细菌并且通过产生 ROS 来产生促进愈合的因子^[51]。虽然在野生型小鼠的伤口中仅检测到少量 NRF2, 但其细胞保护靶基因 NQO-1 在巨噬细胞和嗜中性粒细胞中强烈表达。将骨髓特异性 NRF2 KO 小鼠切片, 并对伤口进行组织学免疫, 细胞定量分析显示伤口愈合无明显差异^[50]。虽然 NRF2 在伤口愈合中可能起着重要作用, 但其对于正常愈合健康小鼠的伤口愈合可能不是必需的, 只有在慢性难愈合伤口或瘢痕形成等病理性伤口愈合后期有影响。

3 总结与展望

慢性难愈合创面病因复杂多变, 患病率逐年上涨, 尽管近年来对它的研究取得了重大的进展, 但是目前仍无实际的治疗方针。NRF2 信号通路作为氧化应激途径突出的分子, 其可抑制创面处 ROS 的产生从而起到细胞保护作用, 同时还可调控多个炎症因子及炎症通路的基因表达介导炎症反应最终影响创面修复进程。正常伤口愈合过程中 NRF2 不是必须的, 但是在促进慢性难愈合创面愈合是不可或缺的, 在糖尿病引起的难愈合创面研究中就证实了这一论点^[52]。这些发现证明了 NRF2 在组织修复过程中的多方面作用, 同时可能揭示慢性难愈合创面某些重要的机制。然而, 多项研究中也表明 NRF2 信号通路激活在癌症中作用是双重的, 其在抗癌中的作用仍然存在巨大争议, 因此, 临床上使用 NRF2 活化化合物对伤口进行生殖作用前, 应该全面考虑其他潜在的有害活性。这些活化化合物的应用应限于较短的治期, 并排除伤口部位恶性肿瘤的患者。由于不同环境下 NRF2 的激活可导致不同的结果, 因此未来在揭示 NRF2 的有益与有害作用以及相关靶基因及其调控的鉴定的工作将特别重要。只有多纬度了解这些不同点, 安全有效的 NRF2 激活剂才能被开发出来。NRF2 信号通路的激活和抑制对慢性伤口愈合具有多方面的影响, 对其深入研究, 可为伤口愈合的临床研究提供可靠的理论支持。

参考文献:

- [1] 陈端凯, 单云龙, 唐乾利. 从细胞外微环境探讨 MEBT/MEBO 对慢性难愈合创面的修复作用[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2019, 31(4): 236-239.
- [2] PIIPPONEN M, LI D Q, LANDÉN N X. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8790.
- [3] GARRAUD O, HOZZEIN W N, BADR G. Wound healing: time to look for intelligent, 'natural' immunological approaches? [J]. BMC Immunol, 2017, 18(Suppl 1): 23.
- [4] RODRIGUES M, KOSARIC N, BONHAM C A, et al. Wound healing: a cellular perspective[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 665-706.
- [5] 余墨声, 朱占永, 赵月强, 等. 慢性创面的临床治疗进展[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(3): 165-167.
- [6] ITOH K, ISHII T, WAKABAYASHI N, et al. Regulatory mechanisms of cellular response to oxidative stress[J]. Free Radic Res, 1999, 31(4): 319-324.
- [7] MARTIN F, van DEURSEN J M, SHIVDASANI R A, et al. Erythroid maturation and globin gene expression in mice with combined deficiency of NF-E2 and nrf-2[J]. Blood, 1998, 91(9): 3459-3466.

- [8] NAMANI A, LI Y L, WANG X J, et al. Modulation of NRF₂ signaling pathway by nuclear receptors: implications for cancer[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2014, 1843(9): 1875-1885.
- [9] KRAJKA-KUŹNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(3): 393-402.
- [10] KEUM Y S, CHOI B Y. Molecular and chemical regulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2014, 19(7): 10074-10089.
- [11] XIANG M J, NAMANI A, WU S J, et al. Nrf2: bane or blessing in cancer? [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(8): 1251-1259.
- [12] BAI X P, CHEN Y B, HOU X Y, et al. Emerging role of NRF₂ in chemoresistance by regulating drug-metabolizing enzymes and efflux transporters [J]. *Drug Metab Rev*, 2016, 48(4): 541-567.
- [13] CANO SANCHE Z M, LANCEL S, BOULANGER E, et al. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(8): 98.
- [14] ZHANG Z Z, ZI Z Z, LEE E E, et al. Differential glucose requirement in skin homeostasis and injury identifies a therapeutic target for psoriasis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 617-627.
- [15] BESERRA F P, VIEIRA A J, GUSHIKEN L F S, et al. Lupeol, a dietary triterpene, enhances wound healing in streptozotocin-induced hyperglycemic rats with modulatory effects on inflammation, oxidative stress, and angiogenesis[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3182627.
- [16] HE T Y, QUAN T H, SHAO Y, et al. Oxidative exposure impairs TGF- β pathway via reduction of type II receptor and SMAD3 in human skin fibroblasts[J]. *AGE*, 2014, 36(3): 9623.
- [17] DAVIES M J. The oxidative environment and protein damage[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1703(2): 93-109.
- [18] PANG Z Y, JIANG Z X, ZHU R W, et al. Bardoxolone-methyl prevents oxidative stress-mediated apoptosis and extracellular matrix degradation in vitro and alleviates osteoarthritis in vivo[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3735-3747.
- [19] LOO A E K, WONG Y T, HO R, et al. Effects of hydrogen peroxide on wound healing in mice in relation to oxidative damage[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49215.
- [20] SHAW P, CHATTOPADHYAY A. Nrf2-ARE signaling in cellular protection: mechanism of action and the regulatory mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3119-3130.
- [21] DODSON M, de la VEGA M R, CHOLANIANS A B, et al. Modulating NRF₂ in disease: timing is everything[J]. *Ann Rev Pharmacol and Toxicol*, 2019, 59(1): 555-575.
- [22] CHOI B H, KANG K S, KWAK M K. Effect of redox modulating NRF₂ activators on chronic kidney disease [J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 12727-12759.
- [23] ZOJA C, BENIGNI A, REMUZZI G. The Nrf2 pathway in the progression of renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 29(Suppl 1): i19-i24.
- [24] MEAKIN P J, CHOWDHRY S, SHARMA R S, et al. Susceptibility of Nrf2-null mice to steatohepatitis and cirrhosis upon consumption of a high-fat diet is associated with oxidative stress, perturbation of the unfolded protein response, and disturbance in the expression of metabolic enzymes but not with insulin resistance[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(17): 3305-3320.
- [25] LI M, YU H B, PAN H Y, et al. Nrf2 suppression delays diabetic wound healing through sustained oxidative stress and inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1099.
- [26] SOARES M A, COHEN O D, LOW Y C, et al. Restoration of Nrf2 signaling normalizes the regenerative niche [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3): 633-646.
- [27] BANTUG G R, GALLUZZI L, KROEMER G, et al. The spectrum of T cell metabolism in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(1): 19-34.
- [28] YANG D, HAN Z, OPPENHEIM J J. Alarmins and immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 41-56.
- [29] YEUNG Y T, AZIZ F, GUERRERO-CASTILLA A, et al. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(14): 1449-1484.
- [30] OPDENAKKER G, Van DAMME J, VRANCKX J J. Immunomodulation as rescue for chronic atonic skin wounds[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(4): 341-354.
- [31] 王澍, 葛斌, 唐乾利, 等. MEBT/MEBO 对慢性难愈合创面组织中 EGFR 表达的影响 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2018, 30(1): 1-11.
- [32] 唐乾利, 韩珊珊, 付军, 等. MEBT/MEBO 对皮肤创面愈合过程中 VEGF、bFGF、EGF mRNA 表达影响的研究 [J]. *右江民族医学院学报*, 2012, 34(5): 597-601.
- [33] 唐乾利, 李利青, 李辉, 等. MEBT/MEBO 对大鼠糖尿病足创面组织 TGF- β 1、Smad3、P-smad3 表达及形态学结构的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(3): 283-288.
- [34] 唐乾利, 郭满, 吴标良. 血管内皮生长因子的研究现状与进展 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2017, 29(2): 77-87.
- [35] ZHI Z W, TANG X H, WANG Y Q, et al. Sinensetin attenuates amyloid beta₂₅₋₃₅-induced oxidative stress, in-

- flammation, and apoptosis in SH-SY₅Y cells through the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(11): 3012-3024.
- [36] 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.
- [37] KOBAYASHI E H, SUZUKI T, FUNAYAMA R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11624.
- [38] PAREEK T K, BELKADI A, KESAVAPANY S, et al. Triterpenoid modulation of IL-17 and Nrf-2 expression ameliorates neuroinflammation and promotes remyelination in autoimmune encephalomyelitis [J]. *Sci Rep*, 2011, 1: 201.
- [39] 王晓娟, 曹海泉, 袁宁, 等. 维格列汀通过调控炎症细胞因子和 Nrf2 途径促进糖尿病足溃疡创面愈合 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(1): 76-81.
- [40] SHAH P K. Inflammation, neointimal hyperplasia, and restenosis: as the leukocytes roll, the arteries thicken [J]. *Circulation*, 2003, 107(17): 2175-2177.
- [41] PAE H O, OH G S, LEE B S, et al. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187(2): 274-284.
- [42] RAMOS-GOMEZ M, DOLAN P M, ITOH K, et al. Interactive effects of nrf2 genotype and oltipraz on benzo [a] pyrene-DNA adducts and tumor yield in mice [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(3): 461-467.
- [43] XU C J, HUANG M T, SHEN G X, et al. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced skin tumorigenesis in C57BL/6 mice by sulforaphane is mediated by nuclear factor E2-related factor 2 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 8293-8296.
- [44] SOLIS L M, BEHRENS C, DONG W, et al. Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14): 3743-3753.
- [45] OHTA T, IJIMA K, MIYAMOTO M, et al. Loss of Keap1 function activates Nrf2 and provides advantages for lung cancer cell growth [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5): 1303-1309.
- [46] BRAUN S, HANSELMANN C, GASSMANN M G, et al. Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(15): 5492-5505.
- [47] AUF DEM KELLER U, HUBER M, BEYER T A, et al. Nrf transcription factors in keratinocytes are essential for skin tumor prevention but not for wound healing [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(10): 3773-3784.
- [48] MALHOTRA D, PORTALES-CASAMAR E, SINGH A, et al. Global mapping of binding sites for Nrf2 identifies novel targets in cell survival response through ChIP-Seq profiling and network analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(17): 5718-5734.
- [49] CHORLEY B N, CAMPBELL M R, WANG X T, et al. Identification of novel NRF2-regulated genes by ChIP-Seq: influence on retinoid X receptor alpha [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(15): 7416-7429.
- [50] HIEBERT P, WIETecha M S, CANGKRAMA M, et al. Nrf2-mediated fibroblast reprogramming drives cellular senescence by targeting the matrisome [J]. *Dev Cell*, 2018, 46(2): 145-161. e10.
- [51] MARTIN P, LEIBOVICH S J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly [J]. *Trends Cell Biol*, 2005, 15(11): 599-607.
- [52] LI M, YU H B, PAN H Y, et al. Nrf2 suppression delays diabetic wound healing through sustained oxidative stress and inflammation [J]. *Front in Pharmacol*, 2019, 10: 1099.

收稿日期: 2022-03-10; 修回日期: 2022-05-10