◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1265-1274

转录因子 Bach1 在肺疾病中的研究进展

马　爱[1]，李晓凤[1]，刘晓菊[2]

[1]兰州大学第一临床医学院，兰州 730000，甘肃；

[2]兰州大学第一医院呼吸与危重症医学科，兰州 730000，甘肃

摘要　BTB-CNC 同源体 1（BTB and CNC homology 1，Bach1）是碱性亮氨酸拉链蛋白家族的重要转录抑制因子，广泛存在于哺乳动物的各种组织中，在氧化应激、血红素代谢、铁死亡、血管生成、血管重构、表观遗传修饰、糖酵解和线粒体功能等关键生物学过程中发挥重要作用。本文主要就 Bach1 在肺疾病中的研究进展进行综述，以期为进一步研究 Bach1 在肺疾病中的调控机制提供新的思路，并探讨其作为治疗靶点的潜在应用价值。

关键词　BTB-CNC 同源体 1；转录因子；肺疾病

中图分类号：R563；R363

文献标志码：A

文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1265-10

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.013

BTB-CNC 同源体（BTB and CNC homology，Bach）属于碱性亮氨酸拉链蛋白家族成员。该家族蛋白在脊椎动物中高度保守，尤其是在功能结构域（BTB 结构域和 bZIP 结构域）及其邻近区域[1]。Bach 蛋白家族包括 Bach1 和 Bach2，其中，Bach1 主要在哺乳动物组织中广泛表达，主要调节氧化应激反应、血红素代谢、铁死亡、血管生成、血管重构、表观遗传修饰、衰老、细胞周期和有丝分裂等生物学过程[2]；Bach2 主要在 B 细胞发育、T 淋巴细胞发育、调节性 T 细胞维持、辅助性 T 细胞可塑性以及干细胞样 $CD8^+$T 细胞的形成过程中发挥广泛作用[3]。本文主要综述了 Bach1 的结构特征、调控机制及其在常见肺疾病中的研究进展，为后续肺疾病的研究和治疗提供新的思路。

2025-09-14 收稿　2025-11-27 修回

甘肃省重点研发计划（22YF7FA083）

马爱，女，在读硕士研究生，研究方向：慢性阻塞性肺疾病。

E-mail: 276314203@qq.com

刘晓菊，通信作者，女，博士研究生，博士生导师，研究方向：慢性阻塞性肺疾病。

E-mail: liuxiaoju835@126.com

1　Bach1 的结构与功能

1.1　Bach1 的结构　Bach1 是一种由 736 个氨基酸组成的碱性亮氨酸拉链蛋白，包含 BTB 结构域、半胱氨酸-脯氨酸（cysteine–proline，CP）基序、bZIP 结构域、胞浆定位信号（图 1）。N 端的 BTB 结构域，是蛋白质相互作用基序，以同源和/或异源低聚物的形式参与转录抑制。Bach1 含 6 个 CP 基序，依次命名为 CP1-CP6，其中 CP3-CP6 基序与血红素结合后，可通过触发 Bach1 失活、核输出和降解，调节血红素稳态[4]。C 端的 bZip 结构域可与细胞核内的小 Maf 蛋白（包括 MAFF、MAFG 和 MAFK）形成异源二聚体，在细胞核内与目的基因结合，从而抑制抗氧化基因的表达[2]。胞浆定位信号是 Bach1 中高度保守的结构，在胞浆定位信号的介导下，Bach1 可从细胞核转移至细胞质，解除对抗氧化基因的抑制作用[4]。

1.2　Bach1 的功能　研究表明，Bach1 可在多种免疫细胞（如中性粒细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞）中表达[2]，广泛参与氧化应激、血红素代谢、铁死亡、血管生成、血管重构、表观遗传修饰、糖酵解和线粒体功能等重要生物学过程。

Bach1 参与氧化应激和血红素代谢过程。在氧化应激条件下，细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平上升，可特异性氧化 Bach1 蛋白中的半胱氨酸残基，致使 Bach1 丧失其转录抑制功能，从而解除对下游抗氧化基因的抑制作用，导致血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）、NAD（P）H 醌脱氢酶 1，谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基，谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基和溶质载体家族 7 成员 11 等多种抗氧化酶基因表达上调。在血红素代谢中，Bach1 与血红素构成双向调控网络：当血红素浓度降低时，Bach1 通过与靶

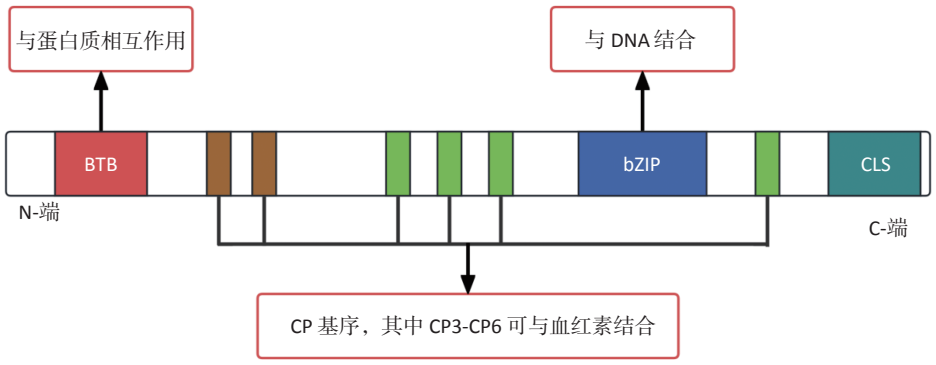


图 1　BTB-CNC 同源体 1 的基本结构

Fig.1　Schematic diagram of basic structure of BTB-CNC homology 1

基因启动子结合，抑制 HO-1 转录；当血红素浓度升高时，血红素直接结合 Bach1，阻断 Bach1 与目的基因 DNA 结合并促进其核输出及降解，从而解除对 HO-1 的抑制，激活后的 HO-1 催化血红素降解，维持血红素稳态，同时生成抗氧化产物。Bach1/HO-1 双向调控通路构成完整的负反馈循环，在氧化应激条件下协同维持细胞内血红素稳态和氧化还原平衡[1]。

Bach1 参与调控铁死亡过程。铁死亡是一种铁依赖、由膜脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡。研究发现，Bach1 是铁死亡的关键促进因子，其可能的机制包括四个方面：(1)通过增强 Fe^{2+}的氧化还原活性，提高细胞内不稳定铁浓度，促进铁死亡；(2)抑制抗氧化系统，如通过抑制 HO-1、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基、谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基和溶质载体家族 7 成员 11 等抗氧化基因的表达，促进铁死亡；(3)抑制相关信号通路，如通过抑制 E-钙粘蛋白的表达灭活 Hippo 通路，激活 Yes 相关蛋白，促进铁死亡；(4)调节脂代谢重编程，如通过抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1，减少油酸的生物合成，降低细胞对铁死亡的抵抗力等[4]。

Bach1 参与调控血管生成过程。血管生成是指在已有血管基础上形成新的血管，包括血管内皮细胞的增殖、迁移及后续的管腔结构重塑等阶段。研究发现，Bach1 是血管生成的负调控因子，可通过多途径整合分子信号，抑制血管生成。如 Bach1 可通过减少血管生成相关基因 HO-1、血管内皮生长因子、IL-8、血管生成素 1 和成纤维细胞生长因子 2 的表达来抑制血管生成，也可通过增加线粒体 ROS 的产生，导致内皮细胞周期停滞和凋亡，从而抑制血管生成[1]。

Bach1 参与调控血管重构过程。血管重构是指血管壁出现的一系列结构和功能异常，如管壁细胞的异常增殖、迁移、凋亡和细胞外基质成分改变所造成的血管壁增厚、管壁/管腔比值增大和纤维化，并伴有血管功能异常。已有研究发现，Bach1 的表达水平与血管重构密切相关，如 miR-155-5p 通过抑制 Bach1 的表达，减轻自发性高血压大鼠的血管平滑肌细胞迁移，改善血管重构[5]；miR-196a-5p 同样通过抑制 Bach1 的表达，对高血压诱导的血管平滑肌细胞氧化应激、生长及血管重构起到保护作用[6]。

Bach1 参与调控表观遗传修饰过程。表观遗传修饰是指通过化学修饰改变 DNA 及其结合蛋白，进而影响基因表达的过程。研究发现，Bach1 主要通过诱导 DNA 甲基化和组蛋白修饰介导靶基因的表达。如 Bach1 通过促进胞质分裂蛋白 1(protein regulator of cytokinesis 1, PRC1)的 DNA 去甲基化并激活其转录，从而促进非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)进展[7]。Bach1/Maf 异源二聚体可招募由 NuRD、SIN3A 和 SWI/SNF 组成的复合物至基因座控制区，通过组蛋白去乙酰化进行染色质重塑，从而抑制 β-珠蛋白基因的转录[4]。

Bach1 参与调控糖酵解过程。糖酵解是指在无氧条件下，葡萄糖在细胞质中被分解成丙酮酸的过程，是生物体获取能量的重要方式，尤其在缺氧环境中，糖酵解对维持细胞的生存至关重要。研究发现，Bach1 可通过诱导糖酵解关键酶单羧酸转运蛋白-1(mono carboxylate transporter 1, MCT-1)、三磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)的转录，增加葡萄糖摄取、糖酵解速率和乳酸分泌[8]。

Bach1 参与调控线粒体功能。线粒体是细胞

的“动力工厂”，是细胞内多项生命活动的参与者，在维持细胞功能和结构稳态中发挥关键作用。研究发现，Bach1 是线粒体电子传递链基因转录的直接抑制因子。在三羧酸循环中，Bach1 的缺失诱导了线粒体电子传递链相关基因的表达，增强线粒体功能[9]；在棕色脂肪组织中敲除孕酮受体膜组分 2 会导致细胞核内不稳定血红素水平下降，并使 Bach1 蛋白趋于稳定，进而影响线粒体生物能量学[6]；抑制 Bach1 激活可减轻线粒体氧化磷酸化损伤从而减轻铅诱导的神经毒性损伤[10]。

2　Bach1 在肺疾病中的研究

研究发现，Bach1 广泛参与肺癌、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、急性肺损伤、肺纤维化、高氧肺损伤及支气管肺发育不良、囊性纤维化等肺疾病的发生发展。Bach1 与肺疾病的关系，如图 2 所示。本文将分别阐述 Bach1 与每个肺疾病的关系，并深入探索其机制。

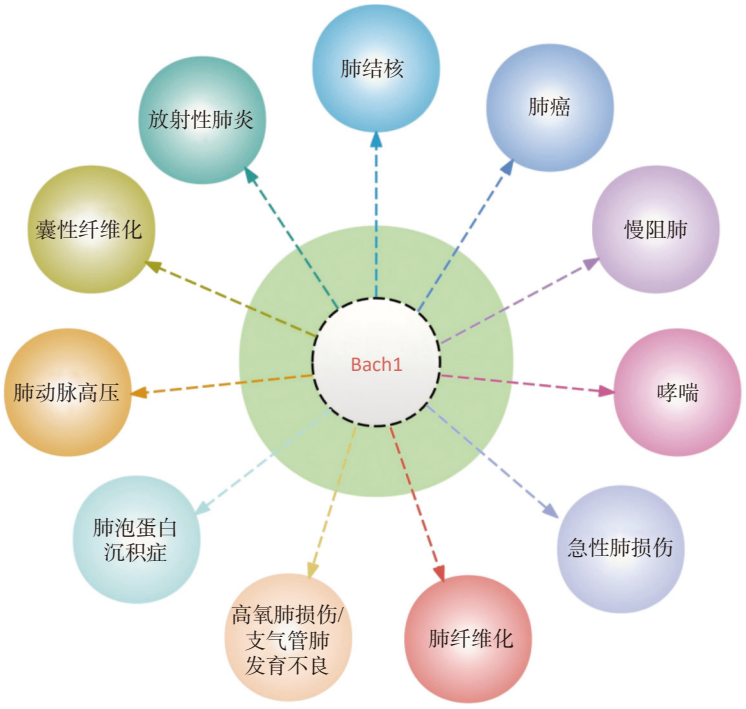


图 2　与 Bach1 蛋白相关的肺疾病

Fig.2　Lung diseases associated with Bach1 protein

2.1　肺癌　肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。Bach1 通过调控肿瘤增殖、转移、血管生成、代谢重编程和化疗耐药等多个生物学过程参与肺癌的发生与发展。

2.1.1　Bach1 通过多种分子机制参与肺癌的发生

多项研究揭示了 Bach1 在肺癌发生发展中的复杂调控机制。最初，Lignitto 等[11]发现，Nrf2/HO-1 通路可通过抑制 F-box 蛋白 22(F-Box protein 22, FBXO22)介导的 Bach1 降解，维持 Bach1 稳定并促进肺癌转移。随后研究发现，Bach1 的表达受到多个上游分子的精密调控，例如 MIR17HG 通过甲基化途径上调 miR-142-3p 以抑制 Bach1，从而延缓 NSCLC 侵袭[12]；而泛素特异性肽酶 47 对 Warburg 效应和 NSCLC 进展的促进作用是通过 Bach1 的去泛素化以及下游 HK2 和 GAPDH 的转录调控介导的[13]。在肿瘤微环境方面，Hao 等[14]发现在慢性间歇性缺氧条件下，ROS-Bach1 轴可增强肺肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)样特性，CSC 是肿瘤增殖、转移的重要原因。Jiang 等[15]进一步证实沉默 Bach1 可通过激活 CD44 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路抑制 CSC 增殖并诱导其凋亡。同时，在肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)中，ROS 激活的 Bach1 进入细胞核后与 PDZ 和 LIM 结构域蛋白 2 启动子结合，抑制其表达，导致 STAT3 持续活化，从而促进肿瘤发展[16]。在转移机制方面，Bach1 通过正向调控整合素 α2 的转录表达，激活 FAK-RAC1-PAK 信号通路并参与肿瘤细胞骨架形成，促进肿瘤迁移[17]，并与 lncRNA AC016727.1/miR-98-5p 轴协同推动 NSCLC 进展[18]。熊腾等[19]

还发现，Bach1 可能通过靶向 miR-92b-3p 调控 NADPH 氧化酶 4 表达，进而促进肺腺癌糖酵解和迁移能力。此外，Bach1 在耐药机制中亦发挥关键作用：Bach1 与锌指蛋白 131 相互作用，避免 E3 泛素连接酶 Cullin3 介导的泛素化降解，促进 RAD51 转录，导致 NSCLC 增殖和化疗耐药[20]。表观遗传层面的研究还发现，甲基胞嘧啶双加氧酶 2 可将 Bach1 招募到 PRC1 启动子区域，Bach1 促进 PRC1 的 DNA 去甲基化并激活其转录，从而促进 NSCLC 恶性进展[6]。

综上所述，Bach1 通过整合转录水平调控（如 Bach1→miR-92b-3p）、转录后调控（如 miR-142-3p→Bach1、miR-92b-3p→NADPH 氧化酶 4）、翻译后修饰（如去泛素化）、表观遗传修饰（如甲基化、去甲基化）、CSC、细胞代谢（如糖酵解）及多条信号通路（如 STAT3、FAK-RAC1-PAK），形成了一个促进肺癌进展、转移和耐药的多层次、多通路的交织复杂的调控网络。

2.1.2　*Bach1 是肺癌治疗的潜在靶点*　研究表明，抑制 Bach1 能够有效抑制肺癌的病程进展。其中，调控游离血红素水平是关键机制之一，外源性补充游离血红素可诱导 Bach1 降解，从而抑制肺癌转移，而抗氧化剂则通过降低游离血红素水平稳定 Bach1，反而促进肺癌转移[21]。基于这一机制，研究人员开发出锡原卟啉Ⅸ /二茂铁纳米药物，该制剂通过双重途径提高游离血红素水平：二茂铁通过化学动力学疗法释放羟自由基直接杀伤肿瘤细胞并诱导游离血红素释放，锡原卟啉Ⅸ抑制 HO-1 活性，进一步提高游离血红素水平，最终通过 FBXO22 介导 Bach1 降解，抑制 NSCLC 进展和转移[22]。此外，研究发现，糖酵解关键酶 MCT-1 抑制剂 AZD3965 和 GAPDH 抑制剂 3-bromopyruvate 阻止 Bach1 诱导的肺癌细胞迁移并减少转移[21]。在靶向干预策略方面，Klenja-Skudrinja 等[23]通过整合 RNA 测序和染色质免疫沉淀测序分析技术，在 Bach1 不同表达水平的肺癌细胞中鉴定出一组 Bach1 直接靶基因，并从中筛选出一种新型的 Bach1 抑制剂芍药苷。研究证实，芍药苷通过 FBXO22 促进 Bach1 降解，并以 FBXO22-Bach1 依赖的方式显著抑制肺癌细胞侵袭。理肺消积丸可通过泛素特异性肽酶 47/Bach1 通路抑制 Warburg 效应，从而抑制 Lewis 肺癌模型小鼠肿瘤生长[24]。此外，三萜类化合物 CDDO-TFEA 和 CDDO-Me 作为 Keap1 和 Bach1 的双重抑制剂，也表现出 Bach1 依赖性的抗侵袭能力，进一步拓展了 Bach1 靶向治疗的药物选择[25]。

综上所述，靶向 Bach1 已成为抑制肺癌进展的有效治疗手段，可通过促进 Bach1 的降解（如锡原卟啉Ⅸ/二茂铁纳米药物、外源性补充血红素）、抑制 Bach1 下游基因转录（如糖酵解关键酶 GAPDH 抑制剂 3-bromopyruvate）、抑制 Bach1 下游基因产物分泌（如 MCT-1 抑制剂 AZD3965）等方式抑制肺癌的转移、侵袭等过程。

2.1.3　*Bach1 作为肺癌预后检测指标*　临床数据显示，Bach1 高表达与患者较短的总生存期显著相关，提示其可能作为早期肺腺癌的独立预后因子[26–27]。此外，Wang 等[27]还发现，Bach1 可促进肺肿瘤血管生成，并与肺肿瘤血管生成基因和蛋白表达相关，提示 Bach1 还可作为预测抗血管生成治疗效果的生物标志物。

2.2　慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）　慢阻肺是一种异质性的慢性肺部疾病，目前为全球前三大死亡原因之一。吸烟是该病最主要的环境危险因素，其发病机制涉及炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡以及免疫调节紊乱等。

研究发现，在吸烟相关的重度肺气肿患者 AM 中 Nrf2、Keap1、Bach1 以及抗氧化基因 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶 2 和 NAD(P)H 醌脱氢酶 1 等表达异常，且与氧化应激增加有关[28]。进一步研究发现，Bach1 和 Nrf2 的动态平衡是调控氧化应激的核心。如在香烟烟雾诱导的人原代支气管上皮细胞中发现，抗氧化基因 HO-1 诱导同时依赖 Nrf2 和 Bach1：Nrf2 通过核转位激活其转录，Bach1 则通过减少与 HO-1 启动子结合发挥作用[29]。冯青青等[30]在慢阻肺肺组织中发现，Bach1 可能通过负调控 γ-谷氨酸半胱氨酸合成酶（γ-glutamylcysteine synthetase，γ-GCS）基因表达，在慢阻肺的氧化/抗氧化调节过程中发挥重要作用。还有研究发现，无论是在 THP-1 细胞还是慢阻肺大鼠模型中，香烟烟雾暴露会通过细胞外调节蛋白激酶 1/2（extracellular regulated protein kinases 1/2，ERK1/2）和 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）通路改变 Nrf2/Keap1-Bach1 平衡，进而调节抗氧化基因 HO-1、γ-GCS 表达[31–32]。此外，当 BEAS-2B 细胞暴露于香烟烟雾后，细胞质中 Nrf2 表达减少，Bach1 表达增加，而细胞核中 Nrf2 表达增加，Bach1 表达减少，使用司来吉兰处理后 Nrf2 与 Bach1 表达恢复正常[33]。以上研究

共同证实 Nrf2/Bach1 在慢阻肺氧化应激失衡中的核心作用，且通过干预 Nrf2/Bach1 可改善氧化应激失衡。

综上所述，Nrf2 与 Bach1 构成的分子平衡系统通过整合 ERK/JNK 信号通路，精确调控抗氧化防御体系，在慢阻肺氧化应激失衡中居于核心地位，为该疾病的靶向治疗提供了新的理论依据。

2.3　支气管哮喘（哮喘）　哮喘是一种具有异质性的慢性气道炎症性疾病，主要表现为反复发作的喘息、气促、胸闷和咳嗽等呼吸道症状，症状随时间推移和强度增加而加剧，并伴有可变的呼气气流受限。

Bach1 可通过调控氧化应激参与哮喘的发生发展。γ-GCS 作为合成谷胱甘肽的限速酶，是细胞内重要的抗氧化酶。研究表明，在哮喘患者痰液炎症细胞中，γ-GCS 的表达受核内 Nrf2/Bach1 蛋白平衡的调控，Nrf2 在核内的表达与 γ-GCS 水平呈正相关，而 Bach1 则起负向调控作用。抗炎治疗可能通过促进 Nrf2 核转位并抑制 Bach1 入核，从而上调 γ-GCS 表达，增强抗氧化能力[34]。在哮喘急性发作期豚鼠模型中亦可观察到类似机制，肺组织及支气管肺泡灌洗液炎性细胞内 γ-GCS 表达显著降低，同时核内 Bach1 水平升高。地塞米松治疗可通过调节 Bach1 的核质转位，促进 γ-GCS 表达，增强抗氧化能力[35]。此外，在屋尘螨诱导的大鼠支气管上皮细胞氧化应激模型中，γ-GCS 表达受到 Krüppel 样转录因子/Nrf2 信号的正向调控和 Bach1 的负向调控，进一步证明 Bach1 在哮喘气道抗氧化防御中的抑制作用[36]。

综上所述，Bach1 通过负向调控 γ-GCS 等抗氧化基因表达参与哮喘发病机制，抑制 Bach1 可能有助于增强气道抗炎与抗氧化能力，为哮喘治疗提供新的干预策略。

2.4　急性肺损伤（acute　lung injury, ALI）　ALI 是由多种诱发因素引起的严重炎症性肺疾病，最终导致急性呼吸衰竭，其主要病理生理表现为弥漫性肺泡损伤和微循环内皮屏障破坏。

Bach1 主要通过调节氧化应激、炎症反应及细胞死亡等生物学过程参与 ALI 发病。研究发现，Bach1 基因敲除可通过减轻炎症反应和氧化应激缓解小鼠脓毒症肺损伤[37]。在肢体缺血再灌注诱发的肺损伤模型中，肢体缺血再灌注可能通过 Bach1/Nrf2 通路调控 HO-1 的表达，从而发挥肺保护作用[38]。进一步研究表明，LPS 刺激 BEAS-2B 细胞后 Bach1 表达升高，而敲除 Bach1 可通过激活 Nrf2/HO-1 通路，减轻氧化应激、炎症反应及铁死亡，从而改善 ALI[39]。此外，Bach1 还参与不同病原体诱导的 ALI 发病。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌诱导的 ALI 中，槐苷通过抑制 Bach1/Akt 通路，减弱巨噬细胞活化，缓解肺损伤[40]。在金黄色葡萄球菌诱导的 ALI 中，Bach1 通过抑制肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 转录，促进 NF-κB 活化及炎症因子产生，敲除 Bach1 则可上调肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 表达，抑制 NF-κB 活化，最终抑制炎症因子产生，显著改善 ALI[41]。值得注意的是，奥美洛酮在 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型中表现出治疗潜力，其机制与特异性抑制 Bach1 介导的铁死亡密切相关[42]。

综上所述，Bach1 通过将参与 ALI 发病的细胞生物学过程（如炎症反应、氧化应激、铁死亡）、信号通路（如 Nrf2/HO-1、NF-κB、Akt）及靶向治疗（如槐苷、奥美洛酮）等整合起来，表明 Bach1 在各种因素诱导的 ALI 中发挥作用，靶向 Bach1 可能是 ALI 潜在的治疗靶点，针对其功能干预可能为 ALI 治疗提供新策略。

2.5　肺纤维化（pulmonary fibrosis, PF）　PF 是一类间质性肺疾病的终末期表现，主要特征为成纤维细胞的异常增殖和大量细胞外基质的积累，导致肺组织结构的改变和功能丧失，进而影响气体交换，患者逐渐出现呼吸困难，最终可能因呼吸衰竭而死亡。其中，氧化应激是 PF 发生发展中炎症与纤维化反应的核心环节。

Nrf2/Bach1 信号通路在 PF 氧化应激调控中起重要作用。研究表明，使用 Bach1 siRNA 干预可通过调节氧化应激，抑制博来霉素诱导的小鼠 PF[43]。临床常用抗纤维化药物吡非尼酮的部分治疗机制即与其抑制 Bach1、增强 Nrf2 介导的抗氧化反应有关[44]。除抗氧化途径外，Bach1 还通过多条信号通路参与 PF 进程。抑制 Bach1 可通过阻断 ERK 信号通路减轻纤维化和炎症反应[45]。此外，Bach1 通过激活转化生长因子 β/母体抗 decapentaplegic 同源物（transforming growth factor-β/Smad, TGF-β/Smad）信号通路促使肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，并在转录水平上提升 FOS 样抗原 2 表达，诱导 M2 型巨噬细胞极化，加重 PF，而 Bach1 缺陷可减轻博来霉素诱导的 PF[46]。以上研究表明，Bach1 可能对肺成纤维细胞是有害的，抑制 Bach1 可以减轻 PF。然而，Bach1

在 PF 中的作用具有细胞类型特异性。一项基于定量质谱与互作组学分析的研究发现，在特发性肺纤维化患者的病理性间充质祖细胞中，Bach1 表达水平升高与细胞凋亡增加相关；而 Bach1 沉默反而增强了特发性肺纤维化病理性间充质祖细胞的存活能力，可能加速疾病进展[47]。

综上所述，Bach1 通过 ERK、Nrf2、TGF-β/Smad 等信号通路参与 PF 的炎症反应、氧化应激、肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化、纤维化等病理过程。但需要注意的是，Bach1 发挥作用具有细胞特异性，未来在探索针对 Bach1 的治疗策略时，需重点关注细胞特异性调控，以期为实现 PF 的精准干预提供潜在方向。

2.6　高氧肺损伤（hyperoxia lung injury, HLI）及支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）　在临床治疗中，氧气是维持生命必需的气体，但高浓度氧疗可能引发氧毒性反应，引起 HLI，甚至可能导致支气管肺发育不良等严重并发症。

Tanimoto 等[48]通过对比 Bach1 基因敲除小鼠与野生型小鼠在 90% 高氧环境中的表现发现：在高氧暴露期间，Bach1 基因敲除小鼠存活时间显著延长，肺损伤程度减轻。Bach1 基因敲除小鼠支气管肺泡灌洗液中 IL-6 水平升高，但经 IL-6 siRNA 干预后小鼠存活率下降，提示 Bach1 缺失可能通过 IL-6 途径增强高氧耐受性。Ito 等[49]进一步研究发现，高氧暴露后，新生 Bach1 基因敲除小鼠肺泡化改善更显著，HO-1、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 表达上调，其作用可能与 HO-1 的抗氧化活性及促炎细胞因子的过表达有关。但值得注意的是，Kassovska-Bratinova 等[50]研究发现，新生小鼠肺内 Bach1 水平升高并与 HO-1 调控区域结合增强，可能是机体的一种代偿反应，以防止 HO-1 达到不再有益的阈值水平。这表明，HO-1 的表达存在阈值效应，HO-1 适度表达具有保护作用，过度表达则可能产生危害。

综上所述，Bach1 在高氧暴露条件下对新生小鼠具有双重调控效应：Bach1 基因敲除可显著改善 HLI，然而，在特定阶段适度升高 Bach1，可通过代偿反应调控 HO-1 等保护性因子，从而发挥积极调控作用。

2.7　囊性纤维化（cystic fibrosis, CF）　CF 是一种由囊性纤维化跨膜调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, CFTR）突变引起的常染色体隐性遗传病。Zhang 等[51]研究发现，氧化应激通过远端 ARE 调节人呼吸道上皮细胞 CFTR 基因表达。在正常生理情况下，Bach1 占据 CFTR 基因远端增强子上 ARE 位点，抑制 CFTR 基因表达；当细胞受到氧化应激时，Nrf2 取代 Bach1 与 ARE 位点结合，启动 CFTR 的应激性表达，维持气道上皮细胞在变化环境中的功能稳态。这表明 Bach1 是 CFTR 氧化应激调节通路中的核心环节。Nandymazumdar 等[52]也进一步发现，Bach1 在 CFTR 表达调控中主要发挥抑制作用，可通过三种机制实现：一是直接结合 CFTR 顺式调节元件，二是通过氧化应激间接调控 CFTR 表达，三是改变 CFTR 基因座的染色质结构。另有研究表明，在正常人支气管上皮细胞系中，miR-155 介导的 Bach1 表达下调伴随着 HO-1 表达升高，但在 CF 中，miR-155 可能丧失对 Bach1 表达的调控，且 Bach1 丧失对 HO-1 的正常抑制作用，这可能与 CF 支气管上皮细胞中 Bach1 蛋白稳定性升高有关[53]。

综上所述，Bach1 通过占据 CFTR 基因的 ARE 位点抑制其表达，氧化应激时可被 Nrf2 取代以恢复表达。然而在 CF 中，miR-155/Bach1/HO-1 调控环路功能紊乱，Bach1 失去对 CF 细胞中 HO-1 表达的正常调控，从而加剧 CF 病情进展。

2.8　其他与 Bach1 相关肺疾病

2.8.1　肺泡蛋白沉积症（pulmonary alveolar proteinosis, PAP）　PAP 是一种罕见的呼吸系统疾病，其特征是肺表面活性物质代谢异常导致脂蛋白在肺泡腔和 AM 内异常沉积。Ebina-Shibuya 等[54]通过实验发现，敲除 Bach1 时小鼠未发生任何肺部病变，但敲除 Bach2 或 Bach1/2 同时敲除时，小鼠都出现肺泡蛋白沉积样病变，且 Bach1/2 双敲除小鼠比 Bach2 敲除小鼠病变更严重，这表明 Bach2 缺陷是 PAP 的主要致病因素，Bach1 缺陷可能起到协同作用。用微阵列和染色质免疫共沉淀测序分析进一步发现，Bach1 和 Bach2 直接抑制参与炎症反应的基因集，并且 Bach2 在抑制作用中发挥主要作用。以上结果表明，Bach1 和 Bach2 可能通过互补机制共同维持 AM 功能和肺表面活性物质稳态。

综上所述，Bach1 敲除本身并不是引发 PAP 的主要原因，但在 PAP 中与 Bach2 敲除互补而发挥协同作用，共同构成一个精细的调控网络。

2.8.2　肺动脉高压（pulmonary hypertension, PH）　PH 是一种以肺血管重构为特征的疾病，表

现为肺血管阻力持续升高和肺动脉压力进行性增高，最终导致右心衰竭甚至死亡。研究发现，低氧上调大鼠体内 Bach1 的转录水平使 Bach1 蛋白表达上调，Bach1 蛋白的高表达可以促进乳酸过量生成，而乳酸的积累会诱导组蛋白 H3 赖氨酸 18 乳酸化表达的增加，进而上调 Prelamin A 蛋白的转录表达从而促进肺动脉平滑肌细胞过度增殖和肺血管重构，从而引起 PH[55]。

综上所述，Bach1 通过表观遗传修饰（如组蛋白乳酸化修饰）、糖酵解（如乳酸的生成）等揭示 PH 的发病机制，抑制 Bach1 为 PH 的防治提供新的治疗方向和策略。

2.8.3　放射性肺炎（radiation pneumonitis，RP）　Bach1 可通过加剧炎症和氧化应激促进 RP 的进展。Huang 等[56]研究发现，在 RP 小鼠肺组织中 Bach1 表达显著升高，而敲除 Bach1 可缓解炎症和氧化应激，显著减轻 X 射线诱导的 RP。体外实验也发现，Bach1 缺失可减轻辐射所致的巨噬细胞氧化损伤和炎症反应，过表达 Bach1 则加剧上述损害。机制上，Bach1 通过直接结合线粒体转录因子 A 启动子区域抑制其转录，沉默 Bach1 则可上调线粒体转录因子 A 表达，增强线粒体功能，缓解炎症和氧化应激。蒋奉娟等[57]研究亦证实，Bach1 基因敲除能够抑制电离辐射引发的巨噬细胞线粒体功能紊乱。

综上所述，Bach1 是促进 RP 进展的关键因子，靶向干预 Bach1 及其介导的线粒体通路，可能为 RP 的防治提供新策略。

2.8.4　肺结核（pulmonary tuberculosis，PTB）　研究表明，Bach1 的表达水平与活动性肺结核的病情进展呈正相关。抑制或敲除 Bach1 可增强结核分枝杆菌（mycobacterium tuberculosis，Mtb）感染宿主抵抗力，延长宿主生存期，减少细菌负荷，减轻肺组织坏死、肉芽肿病变及炎症细胞浸润。其机制可能是 Mtb 感染后引起的氧化应激失控导致脂质过氧化加剧，进而引发铁死亡。在临床研究中还发现，在发病前数月，肺结核患者血液中 Bach1 表达就已上调，提示其有作为疾病进展的风险生物标志物的潜力[58]。

综上所述，Bach1 是 Mtb 感染过程中细胞与组织坏死及宿主抵抗力强弱的关键调控因子，Bach1 通过调控氧化应激加剧肺组织坏死，并增加宿主对 Mtb 易感性。靶向 Bach1 可望成为治疗肺结核的关键策略。

3　总结

综上所述，转录因子 Bach1 在肺疾病中扮演重要的病理生理调节角色，其主要通过转录抑制功能，在细胞保护与内环境稳态维持中发挥作用，进而参与调控炎症反应、氧化应激、纤维化、血管重构、血管生成、铁死亡、糖酵解、CSC、肿瘤微环境、增殖、转移和化疗耐药等多个病理过程（图 3）。

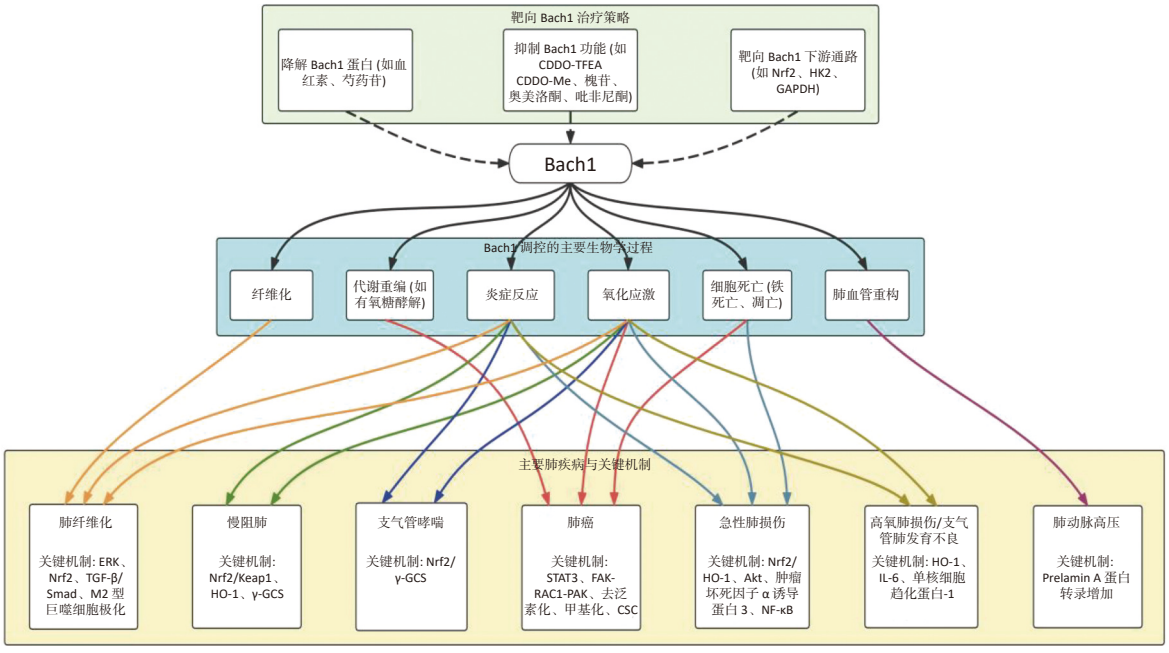


图 3　Bach1 在主要肺疾病中的作用机制及靶向 Bach1 的治疗策略

Fig.3　The mechanism of Bach1 in major lung diseases and therapeutic strategies targeting Bach1

随着对 Bach1 的研究越来越广泛，对其功能的认识越来越深入，开发针对不同疾病特征，靶向 Bach1 的精准治疗策略展现出广阔的临床应用前景，但 Bach1 在疾病发生发展过程中的具体调节机制尚未完全明确，未来需进一步探索 Bach1 在肺疾病发生发展中的分子调控网络及具体作用机制。

参考文献

[1] Wei X, He Y, Yu Y, et al. The Multifaceted roles of BACH1 in disease: implications for biological functions and therapeutic applications [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(10): e2412850.

[2] Padilla J, Lee J. A novel therapeutic target, BACH1,regulates cancer metabolism [J]. Cells, 2021, 10(3): 634.

[3] Liu G, Wang Y, Yi X, et al. BACH2 drives the development and function of group 2 innate lymphoid cells [J]. Sci Adv, 2025, 11(31): eads4323.

[4] Hu D, Zhang Z, Luo X, et al. Transcription factor BACH1 in cancer: roles, mechanisms, and prospects for targeted therapy [J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 21.

[5] Tong Y, Zhou MH, Li SP, et al. MiR-155-5p attenuates vascular smooth muscle cell oxidative stress and migration via inhibiting bach1 expression [J]. Biomedicines, 2023, 11(6): 1679.

[6] Tong Y, Wang DD, Zhang Y L, et al. MiR-196a-5p hinders vascular smooth muscle cell proliferation and vascular remodeling via repressing BACH1 expression [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 16904.

[7] Huang D, Chu X, Wu C, et al. CCNY-mediated phosphorylation and TET2-BACH1-driven DNA demethylation activate PRC1 to augment NSCLC progression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 206.

[8] 解修峰, 孙艳, 赵晓航. 转录因子 BACH1 与人类肿瘤 [J]. 生命科学, 2020, 32(9): 915-921.

[9] Lee J, Yesilkanal AE, Wynne JP, et al. Effective breast cancer combination therapy targeting BACH1 and mitochondrial metabolism [J]. Nature, 2019, 568(7751): 254-258.

[10] Li X, Li X, Xiang C, et al. Lead exposure represses mitochondrial metabolism by activation of heme-binding protein BACH1 in differentiated SH-SY5Y cell [J]. Sci Total Environ, 2022, 853: 158665.

[11] Lignitto L, Leboeuf SE, Homer H, et al. Nrf2 Activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1 [J]. Cell, 2019, 178(2): 316-329. e18.

[12] Wei S, Liu J, Li X, et al. LncRNA MIR17HG inhibits non-small cell lung cancer by upregulating miR-142-3p to downregulate Bach1 [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 78.

[13] Peng J, Li W, Tan N, et al. USP47 stabilizes BACH1 to promote the Warburg effect and non-small cell lung cancer development via stimulating Hk2 and Gapdh transcription [J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(1): 91-107.

[14] Hao S, Zhu X, Liu Z, et al. Chronic intermittent hypoxia promoted lung cancer stem cell-like properties via enhancing Bach1 expression [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 58.

[15] Jiang P, Li F, Liu Z, et al. BTB and CNC homology 1 (Bach1) induces lung cancer stem cell phenotypes by stimulating CD44 expression [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 320.

[16] Li L, Sun F, Han L, et al. PDLIM2 repression by ROS in alveolar macrophages promotes lung tumorigenesis [J]. JCI Insight, 2021, 6(5): e144394.

[17] Chen Y, Jin L, Ma Y, et al. BACH1 promotes lung adenocarcinoma cell metastasis through transcriptional activation of ITGA2 [J]. Cancer Sci, 2023, 114(9): 3568-3582.

[18] Zhang L, Liang J, Qin H, et al. Lnc AC016727.1/BACH1/HIF-1α signal loop promotes the progression of non-small cell lung cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 296.

[19] 熊腾. BACH1 通过调控 miR-92b-3p/NOX4 促进肺腺癌糖酵解和迁移的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.

[20] Fan M, Liu Q, Ma X, et al. ZNF131-BACH1 transcriptionally accelerates RAD51-dependent homologous recombination repair and therapy-resistance of non-small cell lung cancer by preventing their degradation from CUL3 [J]. Theranostics, 2024, 14(18): 7241-7264.

[21] Wiel C, Le Gal K, Ibrahim MX, et al. BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis [J]. Cell, 2019, 178(2): 330-345. e22.

[22] Zhou Y, Du Q, Zhao Q, et al. A heme-regulatable chemodynamic nanodrug harnessing transcription factor Bach1 against lung cancer metastasis [J]. J Colloid Interface Sci, 2022, 610: 698-708.

[23] Klenja-Skudrinja D, Ali KX, Walker D, et al. Identification of a BACH1 lung cancer signature: A novel tool for

understanding BACH1 biology and identifying new inhibitors [J]. Redox Biol, 2025, 85: 103789.

[24] 刘素晓, 赵瑞丽, 谷雨, 等. 理肺消积丸对肺癌模型小鼠肿瘤组织 Warburg 效应及 USP47/BACH1 通路的影响 [J]. 中医杂志, 2025, 66(11): 1157-1164.

[25] Casares L, Moreno R, Ali KX, et al. The synthetic triterpenoids CDDO-TFEA and CDDO-Me, but not CDDO, promote nuclear exclusion of BACH1 impairing its activity [J]. Redox Biol, 2022, 51: 102291.

[26] Zhou J, Liu Z, Zhang H, et al. BACH1: A potential predictor of survival in early-stage lung adenocarcinoma [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3921095.

[27] Wang T, Dong Y, Huang Z, et al. Antioxidants stimulate BACH1-dependent tumor angiogenesis [J]. J Clin Invest, 2023, 133(20): e169671.

[28] Goven D, Boutten A, Leçon-Malas V, et al. Altered Nrf2/Keap1-Bach1 equilibrium in pulmonary emphysema [J]. Thorax, 2008, 63(10): 916-924.

[29] Chang WH, Thai P, Xu J, et al. Cigarette Smoke Regulates the Competitive Interactions between NRF2 and BACH1 for Heme Oxygenase-1 Induction [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2386.

[30] 冯青青, 夏熙郑. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中 Bach1 和 γ-GCS 的表达 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2013, 48(4): 474-477.

[31] Goven D, Boutten A, Leçon-Malas V, et al. Prolonged cigarette smoke exposure decreases heme oxygenase-1 and alters Nrf2 and Bach1 expression in human macrophages: roles of the MAP kinases ERK(1/2) and JNK [J]. FEBS Lett, 2009, 583(21): 3508-3518.

[32] 王梅芳, 戴爱国, 胡瑞成, 等. 转录因子 Nrf2/Bach1 及 MAPK 激酶调控 γ-GCS 在大鼠慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(5): 959-964.

[33] Cui Y, Liu K W, Liang Y, et al. Inhibition of monoamine oxidase-B by selegiline reduces cigarette smoke-induced oxidative stress and inflammation in airway epithelial cells [J]. Toxicol Lett, 2017, 268: 44-50.

[34] 张秀峰, 戴爱国, 胡瑞成. Nrf2/Bach1 调控 γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶在支气管哮喘患者痰中炎症细胞内的表达 [J]. 中国应用生理学杂志, 2010, 26(2): 226-228.

[35] 张秀峰, 戴爱国, 胡瑞成. 支气管哮喘豚鼠肺组织和肺泡灌洗液炎症细胞中 Bach1 和 γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶的表达 [J]. 南华大学学报 (医学版), 2010, 38(3): 322-324+344.

[36] 肖敏敏. KLF2 调控 Nrf2/Bach1 在屋尘螨抗原处理的支气管上皮细胞中对抗氧化应激的作用 [D]. 衡阳: 南华大学, 2012.

[37] 刘传信, 金思豪, 孙姣姣, 等. 抑制 BTB 域和 CNC 同系物 1 表达对脓毒症小鼠肺损伤的作用机制 [J]. 中华传染病杂志, 2025, 43(5): 294-298.

[38] 李艳艳, 孙克玉, 邱志云, 等. Bach1/Nrf2 通路调控 HO-1 在大鼠肢体缺血再灌注后肺损伤中的作用机制研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1253-1256.

[39] Wang RX, Gu X, Zhang SX, et al. Deletion of BACH1 alleviates ferroptosis and protects against LPS-triggered acute lung injury by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 644: 8-14.

[40] Wu Y, He S, Zhang Y, et al. Sophoricoside ameliorates methicillin-resistant Staphylococcus aureus-induced acute lung injury by inhibiting Bach1/Akt pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155846.

[41] Sun J, Liu D, Jin S, et al. Deletion of BTB and CNC homology 1 protects against staphylococcus aureus-induced acute lung injury [J]. J Infect Dis, 2025, 231(3): 734-745.

[42] Wu Y, Zhang Y, Ge L, et al. RTA408 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting Bach1-mediated ferroptosis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142(Pt B): 113250.

[43] Liu Y, Zheng Y. Bach1 siRNA attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by modulating oxidative stress in mice [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(1): 91-100.

[44] Liu Y, Lu F, Kang L, et al. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating Nrf2/Bach1 equilibrium [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 63.

[45] Liu Y, Wang Y, Lu F, et al. BTB and CNC homology 1 inhibition ameliorates fibrosis and inflammation via blocking ERK pathway in pulmonary fibrosis [J]. Exp Lung Res, 2021, 47(2): 67-77.

[46] Liu Y, Li X, Yang Y. BACH1 transcriptionally upregulates FOSL2 to induce M2 macrophages phenotype by activating TGFβ/SMAD signaling to promote the transformation of lung fibroblasts into myofibroblasts [J]. Tissue Cell, 2024, 88: 102407.

[47] Yang L, Gilbertsen A, Smith K, et al. Proteomic analysis of the IPF mesenchymal progenitor cell nuclear proteome identifies abnormalities in key nodal proteins that underlie their fibrogenic phenotype [J]. Proteomics, 2022, 22(13/14): e2200018.

[48] Tanimoto T, Hattori N, Senoo T, et al. Genetic ablation of the Bach1 gene reduces hyperoxic lung injury in mice: role of IL-6 [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(8): 1119-1126.
[49] Ito M, Nagano N, Arai Y, et al. Genetic ablation of Bach1 gene enhances recovery from hyperoxic lung injury in newborn mice via transient upregulation of inflammatory genes [J]. Pediatr Res, 2017, 81(6): 926-931.
[50] Kassovska-Bratinova S, Yang G, Igarashi K, et al. Bach1 modulates heme oxygenase-1 expression in the neonatal mouse lung [J]. Pediatr Res, 2009, 65(2): 145-149.
[51] Zhang Z, Leir SH, Harris A. Oxidative stress regulates CFTR gene expression in human airway epithelial cells through a distal antioxidant response element [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(3): 387-396.
[52] Nandymazumdar M, Paranjapye A, Browne J, et al. BACH1, the master regulator of oxidative stress, has a dual effect on CFTR expression [J]. Biochem J, 2021, 478(20): 3741-3756.
[53] Chillappagari S, Garapati V, Mahavadi P, et al. Defective BACH1/HO-1 regulatory circuits in cystic fibrosis bronchial epithelial cells [J]. J Cyst Fibros, 2021, 20(1): 140-148.
[54] Ebina-Shibuya R, Watanabe-Matsui M, Matsumoto M, et al. The double knockout of Bach1 and Bach2 in mice reveals shared compensatory mechanisms in regulating alveolar macrophage function and lung surfactant homeostasis [J]. J Biochem, 2016, 160(6): 333-344.
[55] 李南萍. BACH1 上调乳酸化修饰促肺高压肺血管重构的作用和机制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2024.
[56] Huang J, Zhang Y, Jiang F, et al. Bach1 Deficiency Ameliorates Radiation Pneumonitis via Activating TFAM Signaling Pathway [J]. Antioxid Redox Signal, 2025, 43(1/3): 75-91.
[57] 蒋奉娟. Bach1 调控巨噬细胞线粒体稳态在放射性肺损伤中的作用研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2023.
[58] Amaral EP, Namasivayam S, Queiroz ATL, et al. BACH1 promotes tissue necrosis and Mycobacterium tuberculosis susceptibility [J]. Nat Microbiol, 2024, 9(1): 120-135.

Research progress of transcription factor Bach1 in lung diseases

MA Ai[1], LI Xiaofeng[1], LIU Xiaoju[2]

[1] The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; [2] Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT BTB and CNC homology 1 (Bach1), a crucial transcriptional repressor within the basic leucine zipper protein family, is ubiquitously expressed across various mammalian tissues. It plays significant roles in key biological processes such as oxidative stress, heme metabolism, ferroptosis, angiogenesis, vascular remodeling, epigenetic modification, glycolysis and mitochondrial function. This article primarily reviews the research progress of Bach1 in lung diseases, aiming to provide new insights for further investigation into its regulatory mechanisms and to explore its potential value as a therapeutic target.

KEYWORDS BTB and CNC homology 1; transcription factors; lung diseases