·综述·

DOI：10.12449/JCH260127

# 核因子E2相关因子2在急性肝损伤中的作用机制与治疗潜力

陶辉跃，杨　娜，刘　杨

山西中医药大学基础医学院，山西 晋中 030619

通信作者：刘杨，liuyang1980@sxtcm.edu.cn（ORCID：0000-0002-6627-5002）；杨娜，yangna@sxtcm.edu.cn（ORCID：0000-0003-0610-0902）

**摘要：**急性肝损伤是严重威胁患者生命安全的疾病，目前尚缺乏理想的治疗方案。核因子E2相关因子2（Nrf2）作为细胞保护转录因子，在急性肝损伤治疗中具有重要潜力。Nrf2通过诱导抗氧化酶表达、调节铁和脂肪酸代谢、保护线粒体功能及抑制炎症反应等机制发挥保护作用；Nrf2通过激活抗氧化响应元件，促进血红素氧合酶1、谷胱甘肽S转移酶、谷氨酰半胱氨酸连接酶等抗氧化酶的表达，增强肝脏的抗氧化能力，从而抑制急性肝损伤发展；Nrf2可调节由不同病因引起的急性肝损伤；姜黄素等天然化合物与奥替普拉等合成化合物可通过不同机制激活Nrf2，增强肝脏抗氧化能力，对急性肝损伤产生保护作用。然而，Nrf2在急性肝损伤治疗中仍面临诸多挑战，作用机制尚未完全阐明，多数仍处于实验研究阶段，未来期望深入研究Nrf2信号通路作用机制，优化药物研发策略，完善激动剂的临床应用理论，为急性肝损伤患者提供更为有效、精准的治疗方案。

**关键词：**核因子E2相关因子2；急性肝损伤；药理作用分子作用机制

**基金项目：**山西省科学技术厅山西省重点国别科技合作项目（202104041101013）；山西中医药大学科技创新团队项目（2022TD2003）；中西医结合防治风湿免疫病山西省科技创新人才重点团队（202204051002033）；山西省中医药管理局科研课题（2024ZYYAD008）；山西省自然科学基金（202203021222272）；山西中医药大学科技创新能力培育计划国家自然科学基金培育专项（2024PY-NS-014）；山西省研究生教育创新计划项目（优秀研究生导师团队项目）（2024TD33）

## The mechanism and therapeutic potential of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in acute liver injury

*TAO Huiyue*, *YANG Na*, *LIU Yang*

*College of Basic Medical Sciences*, *Shanxi University of Chinese Medicine*, *Jinzhong*, *Shanxi 030619*, *China*

*Corresponding authors*: *LIU Yang*, *liuyang1980@sxtcm.edu.cn* (*ORCID*: *0000-0002-6627-5002*); *YANG Na*, *yangna@sxtcm.edu.cn* (*ORCID*: *0000-0003-0610-0902*)

**Abstract**: Acute liver injury poses a serious threat to the life safety of patients, and currently there is still a lack of satisfactory treatment options. As a cytoprotective transcription factor, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) has important potential in the treatment of acute liver injury. Nrf2 exerts a protective effect by inducing the expression of antioxidant enzymes, regulating iron and fatty acid metabolism, protecting mitochondrial function, and inhibiting inflammatory responses, and it can also enhance the antioxidant capacity of the liver and inhibit the progression of acute liver injury by activating antioxidant response element and promoting the expression of the antioxidant enzymes such as heme oxygenase-1, glutathione transferase, and glutamate-cysteine ligase catalytic subunit. Nrf2 can modulate acute liver injury caused by different etiologies. Natural compounds such as curcumin and synthetic compounds such as oltipraz can activate Nrf2 through different mechanisms, enhance the antioxidant capacity of the liver, and thus exert a protective effect against acute liver injury. However, there are still various challenges in Nrf2 in the treatment of acute liver injury, and its mechanism of action remains unclear, with most studies in the stage of experimental study. In the future, it is expected to deeply investigate the mechanism of action of the Nrf2 signaling pathway, optimize drug development strategies, improve the clinical application theories for agonists, and provide more effective and precise treatment regimens for patients with acute liver injury.

**Key words**：Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor 2；Acute Liver Injury；Molecular Mechanisms of Pharmacological Action

**Research funding**：Shanxi Provincial Department of Science and Technology Shanxi Province Key Country Science and Technology Cooperation Project（202104041101013）；Science and Technology Innovation Team Project of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine（2022TD2003）；Shanxi Province Key Team of Scientific and Technological Innovation Talents for the Prevention and Treatment of Rheumatic Immunology with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine（202204051002033）；Shanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine（2024ZYYAD008）；Natural Science Foundation of Shanxi Province（202203021222272）；Shanxi University of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Innovation Capacity Development Program National Natural Science Foundation Cultivation Project（2024PY-NS-014）；Shanxi Graduate Education Innovation Program Project（Outstanding Graduate Tutor Team Project）（2024TD33）

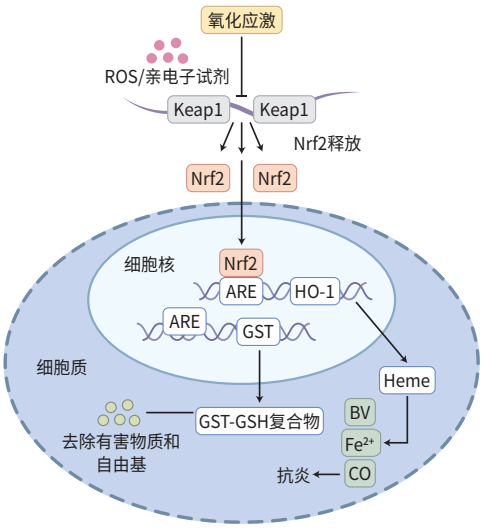
急性肝损伤是指在无慢性肝病基础上，由各种病因导致肝脏细胞损伤而产生的疾病，临床上表现为血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBil）升高，如未及时治疗则会进一步发展为急性肝衰竭、肝性脑病等，严重影响患者的生命安全。目前，急性肝损伤的治疗以液体疗法为主，若出现低血容量休克等特殊情况则给予血管升压素。但现行治疗方案通常会诱发神经系统并发症和心血管系统异常等不良反应，整体疗效与安全性仍有待优化，目前尚未形成治疗急性肝损伤的最优治疗方案[1]。

## 1　核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）在急性肝损伤中的保护机制

Nrf2是Cap'n'collar（CNC）家族中的一种碱性亮氨酸拉链转录因子，是细胞中的一组保护转录因子。在机体受到氧化应激时，Nrf2通过与抗氧化响应元件（anti-oxidative response element，ARE）结合，激活下游多种抗氧化因子及谷胱甘肽氧化还原系统，从而保护细胞免受氧化应激损伤，是细胞抗氧化应激的关键因子[2]。

1.1　抗氧化酶的诱导　Nrf2能够诱导超氧化物歧化酶（super oxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）等多种抗氧化酶的表达，这些酶能够清除体内的自由基，减少氧化应激对细胞的损伤。同时，Nrf2还能够激活醌氧化还原酶1（quinone oxidoreductase 1，NQO1）、SOD、GSH-Px等抗氧化基因的表达，进一步增强细胞的抗氧化能力，降低活性氧（reactive oxygen species，ROS）对细胞的损害。在氧化应激条件下，Nrf2从Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein1，Keap1）的抑制下释放，进入核内并与ARE结合，从而启动抗氧化基因的转录[3]（图1）。

1.2　铁代谢调节　Nrf2通过调控与铁代谢相关的基因表达，影响铁的储存和吸收。Nrf2的活化可以促进铁的储存，减少细胞对铁的吸收，从而限制ROS的产生[4]。此外，Nrf2还可以通过上调NQO1和血红素氧合酶1（heme oxygenase-1，HO-1）等与铁和ROS代谢有关的靶基因表达，从而抑制铁死亡[5]。




注：Nrf2，核因子E2相关因子2；Keap1，Kelch样ECH相关蛋白1；ROS，活性氧；ARE，抗氧化响应元件；HO-1，血红素氧合酶1；Heme，血红素；GST，谷胱甘肽S转移酶；GSH，谷胱甘肽；$Fe^{2+}$，二价铁离子；CO，一氧化碳；BV，胆绿素。

**图1　氧化还原信号中的Nrf2/HO-1/GST信号通路**

**Figure 1　Nrf2/HO-1/GST signaling pathway in redox signaling**

1.3　线粒体功能保护　Nrf2通过调节核基因组编码的线粒体蛋白，并改变ROS和其他影响线粒体功能相关代谢物的平衡，从而影响线粒体功能[6]。研究表明，Nrf2过表达可以促进线粒体生物合成，改善线粒体功能，减少细胞坏死和凋亡[7]。

1.4　脂肪酸代谢调节　在脂肪肝疾病中，Nrf2能够直接调节CD36等脂肪酸代谢相关基因的表达，促进脂肪酸的代谢，从而减轻脂肪肝的程度[8]。

1.5　炎症反应抑制　Nrf2能通过干扰核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）p65转录，抑制诱导型一

氧化氮合酶和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等促炎介质的产生，从而减少炎症反应[9]。此外，Nrf2还可以抑制NF-κB信号通路等炎症相关信号通路的激活，降低肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和IL-6等炎症细胞因子的表达水平，从而减轻炎症反应[10]。激活的Nrf2还能调节炎症细胞的功能。在炎症环境中，Nrf2可以影响巨噬细胞的极化，抑制M1型巨噬细胞的极化并促进M2型巨噬细胞的极化，进而减轻炎症反应对组织的损伤[11]。

## 2 Nrf2在急性肝损伤中的调节机制

Nrf2信号通路是细胞应对氧化应激和毒性物质的重要机制。该通路的核心转录因子Nrf2通过调控多种抗氧化因子和诱导解毒酶的表达[12]，保护细胞免受氧化应激和毒性物质的伤害。在正常生理状态下，Nrf2被Keap1锚定在细胞质中，而Keap1作为Cullin3依赖性E3泛素连接酶复合物的作用底物，能够促使Nrf2发生泛素化且被蛋白酶体快速降解[13]。但当细胞受到ROS或亲电体的攻击时，Nrf2从Keap1中解离且快速转位进入细胞核[14]。细胞内存在多种抵御氧化应激的抗氧化因子，包括维持细胞稳态的调节性和结构性蛋白以及Ⅱ相解毒酶，如SOD、CAT、GSH-Px、还原型谷胱甘肽、NQO1和HO-1等。当机体中ROS或活性氮水平过高时，细胞通过诱导含有ARE的抗氧化因子表达，抑制氧化应激反应[15]。在细胞核中，Nrf2与ARE序列相结合，并与其他核蛋白共同组成ARE的转录活化剂，进而启动ARE介导的HO-1，谷胱甘肽S转移酶（glutathione S-transferases，GST）、谷氨酰半胱氨酸连接酶（glutamate-cysteine ligase，cataltic subunit，GCLC）等抗氧化蛋白和抗氧化酶的转录，参与自由基的拮抗作用[16]。研究表明，Nrf2抗氧化通路通过激活HO-1、GST和GCLC等酶的表达，显著增强肝脏的抗氧化能力，抑制肝脏疾病发展，该通路在调节肝脏代谢、解毒及促进肝细胞再生方面具有重要作用[17]。

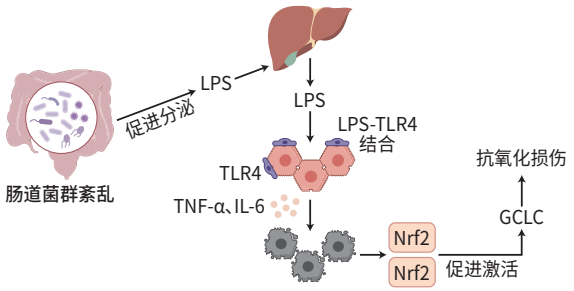
2.1 Nrf2/HO-1信号通路 Nrf2/HO-1信号通路是人体内重要的抗氧化应激通路，主要通过调节HO-1的活性来发挥其功能[18]。如图1所示，在氧化应激条件下，Nrf2被激活并促进HO-1的表达，从而催化血红素氧化为胆绿素（biliverdin，BV）、一氧化碳（carbon monoxide，CO）和游离铁离子[19]，这些代谢产物具有抗氧化和抗炎作用。Nrf2/HO-1信号通路亦是一种器官保护通路，在多种实验性动物模型中均被证实对各种炎症性疾病具有核心调控作用，包括心血管疾病、肺部疾病以及相关代谢性疾病。HO-1的过表达具有有益的治疗效果，并且有望成为多种肝脏疾病的治疗靶点[20]。在心血管疾病中，HO-1通过其抗氧化和抗炎作用，能够减轻动脉粥样硬化和高血压等心血管疾病的影响，研究表明其过表达可以降低血压，减少动脉粥样硬化斑块的形成，并改善血管功能[21]。在肝移植、肝纤维化、肝炎和肝癌等多种肝脏疾病中，HO-1通过其抗炎、抗氧化和抗凋亡作用，能够改善肝细胞损伤和肝功能[22-23]。

2.2 Nrf2/GST信号通路 一项针对小鼠肝和小肠的研究显示，Nrf2缺陷会导致GST表达显著下降，提示Nrf2在调节GST基因表达中具有关键作用[24]。GST是一类与肝脏解毒功能密切相关的酶，主要分布于肝脏内，当肝细胞受到损伤时迅速释放入血，引起血清GST活性升高。除通过ARE调控GST基因的表达外，Nrf2还可能通过其他途径发挥作用，例如Nrf2的小型Maf异二聚体形式也能直接结合ARE并激活下游基因。如图1所示，GST通过结合细胞内的GSH等抗氧化剂，帮助清除体内的有害物质和自由基，从而保护肝脏免受氧化应激的损害。Nrf2信号通路在癌症、糖尿病和神经退行性疾病等多种疾病中发挥重要作用。在癌症中，Nrf2的异常激活与肿瘤的发生和发展密切相关，例如在肝癌细胞中，Nrf2通过上调GST等抗氧化酶的表达增强细胞的抗氧化能力，从而提高其对放化疗的耐受性[25]。

2.3 Nrf2/GCLC信号通路 研究显示，肠道菌群与急性肝损伤之间存在密切联系，能通过肠-肝轴影响引起炎症反应[26]。如图2所示，当肠道菌群失调时，内毒素成分脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）水平升高，通过肠-肝轴进入肝脏，激活肝细胞表面的Toll样受体4（toll-like receptor 4，TLR4）等模式识别受体，进而促进TNF-α、IL-6等促炎细胞因子的表达，引发肝脏炎症并加重肝损伤。据报道，绞股蓝皂苷和甘草提取物均能上调肝脏中Nrf2转录因子的表达，进而激活GCLC，提高肝脏的抗氧化和解毒能力，继而抑制急性肝损伤发展[27-28]。

## 3 Nrf2在不同病因急性肝损伤中的作用

3.1 药物性肝损伤（drug induced liver injury，DILI） DILI是临床上常见的急性肝损伤类型之一，其中对乙酰氨基酚（acetaminophen paracetamol，APAP）过量服用是引发急性肝衰竭的重要原因。研究表明，Nrf2在APAP诱导的急性肝损伤中发挥关键的保护作用。在APAP中毒早期，Nrf2被迅速激活，进而上调一系列抗氧化和解毒酶基因的表达[29]。例如，Nrf2可诱导HO-1的




注：LPS，脂多糖；TLR4，Toll样受体4；TNF-α，肿瘤坏死因子-α；IL-6，白细胞介素-6；Nrf2，核因子E2相关因子2；GCLC，谷氨酰半胱氨酸连接酶。

**图2　Nrf2/GCLC信号通路**

**Figure 2　Nrf2/GCLC signaling pathway**

表达，HO-1催化血红素降解生成BV、CO和游离铁离子。BV在胆绿素还原酶作用下进一步生成TBil，两者均具有强抗氧化活性，能够清除自由基、抑制脂质过氧化[19]；CO则可通过激活鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷信号通路，抑制炎症细胞的浸润和炎症因子的释放[30]。同时，Nrf2可促进GSH的合成，增强细胞的解毒能力，并抑制肝细胞凋亡信号通路的激活，有效减轻APAP诱导的急性肝损伤程度，提高肝脏的再生修复能力[31]。

3.2　*酒精性肝损伤*　长期酗酒可导致酒精性肝病，其中酒精性肝损伤（alcoholic liver injury，ALI）是其早期阶段的主要表现。ALI的病理研究表明，氧化应激是其主要发病机制之一，酒精代谢过程中细胞色素P4502E1产生的ROS是发生氧化应激的主要原因[32]。研究表明，Nrf2是抗氧化反应的关键调节因子，其通过调节HO-1、NQO1等抗氧化基因的表达，增强细胞对氧化应激的抵抗能力，从而预防ALI[33]。在酒精暴露的小鼠模型中，Nrf2的激活能够显著降低血清中的ALT和天冬氨酸氨基转移酶水平，减少肝组织中的丙二醛（malondialdehyde，MDA）等氧化应激标志物的含量，并提高SOD等抗氧化酶的活性[34]。

3.3　*病毒性肝炎*　病毒性肝炎是由多种肝炎病毒感染引起的肝脏疾病，其中甲型、乙型和丙型等肝炎病毒感染可导致急性肝损伤。病毒感染过程中会产生大量的ROS和炎症因子，加剧肝脏的氧化应激和炎症反应，进一步加重肝细胞损伤[35]。在病毒性急性肝损伤的模型中，Nrf2信号通路被广泛研究。例如，在LPS/D-Galn诱导的小鼠急性肝炎模型中，Nrf2与TLR4/NF-κB信号通路共同参与调控炎症反应和肝损伤进程[36]。此外，Nrf2在脓毒症急性肝损伤中也显示出显著的抗氧化应激作用，能够降低血清ALT水平并提高肝组织中Nrf2的表达[37]。同时，Nrf2还可能通过调节细胞内的信号通路，影响病毒的复制和传播。

3.4　*败血症或感染相关肝损伤*　发生败血症时，免疫系统过度反应释放大量TNF-α、IL-6等炎性因子，直接损伤肝细胞[38]，Nrf2的激活可通过增强谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）等抗氧化酶的表达，清除ROS，并抑制NF-κB等促炎通路，从而减轻肝细胞损伤[39]。此外，败血症可诱发肝细胞铁死亡（一种铁依赖性脂质过氧化导致的细胞死亡）。Nrf2通过上调下游基因SLC7A11（溶质载体家族7成员11）和GPX4的表达，维持细胞氧化还原平衡，阻断铁死亡进程[40]。例如，Maresin1通过激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路，可显著减轻败血症所导致的急性肝损伤[39]。

3.5　*化学毒物诱导肝损伤（如四氯化碳、镉）*　四氯化碳经细胞色素P450代谢产生三氯甲基自由基，引发脂质过氧化和氧化损伤。Nrf2激活后，转入细胞核并结合ARE，诱导下游SOD、GSH-Px、HO-1、NQO1等抗氧化酶的表达，从而减轻氧化损伤[41]。同时，Nrf2也能促进排毒，通过调控GST、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶等Ⅱ相解毒酶的表达，加速四氯化碳代谢产物的解毒过程[42]。

## 4　Nrf2激动剂在急性肝损伤治疗中的研究

Nrf2激动剂通过激活Nrf2信号通路，上调多种抗氧化酶的表达，从而抑制氧化应激和炎症反应，在急性肝损伤治疗中展现出潜在价值。

4.1　*天然化合物*

4.1.1　*姜黄素*　姜黄素在急性肝损伤中的保护机制主要通过多靶点协同作用实现，主要包括以下3个方面：（1）激活抗氧化通路：姜黄素作为一种强效Nrf2激动剂，可促进Nrf2核转位，诱导下游HO-1、SOD、CAT等抗氧化酶的表达，增强机体清除ROS、MDA等自由基的能力，减轻脂质过氧化损伤[43]。（2）抑制炎症级联反应：通过阻断NF-κB活化及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体通路，降低TNF-α、IL-1β和IL-6等促炎因子释放，并抑制环氧化酶-2、诱导型一氧化氮合酶等炎症介质生成，减轻肝组织炎性浸润[44]。同时，姜黄素通过激活线粒体自噬清除受损线粒体，阻断核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3/半胱天冬蛋白酶-1介导的炎症爆发。（3）保护细胞结构与功能：在线粒体保护方面，姜黄素可维持呼吸链复合物Ⅰ活性，修复谷胱甘肽系统，减少线粒体ROS产生；在抗凋亡调控方面，其可上调B细胞淋巴瘤-2基因/细胞凋亡调控因子比值，抑制半胱天冬蛋白酶-3/9活化，减少肝细胞凋亡[45]。在治疗急性肝损伤中，姜黄素具有高安全性，显著优于传统肝保护剂Ⅰ期临床试验的验证安全性：口服剂量高达12 g/d时未见肝肾毒性或严重不良反应，血液生化指标保持稳定[46]。

4.1.2 白藜芦醇 白藜芦醇是一种天然多酚类物质，广泛存在于葡萄、蓝莓等植物中，具有强大的抗氧化和抗炎特性[47]。白藜芦醇通过p38丝裂原活化蛋白激酶通路磷酸化Nrf2的Ser40位点，阻断Keap1-Cullin3泛素化降解系统，使Nrf2在10 min内入核启动抗氧化基因转录，进而上调GCLC促进GSH合成，恢复细胞内抗氧化储备，并激活NQO1以稳定抗氧化酶活性[48]。在LPS诱导的ALI小鼠模型中，白藜芦醇可使肺组织SOD活性提升40%、GSH水平增加35%，同时使MDA水平降低50%[49]。在抗炎作用方面，白藜芦醇可阻断TLR4活化，抑制人NF-κB抑制蛋白α降解和NF-κB核转位，下调TNF-α、IL-1β和IL-6等促炎因子表达，在缺血再灌注和脓毒症模型中可使炎症因子水平降低40%~60%[50]。尽管白藜芦醇多靶点特性具有临床潜力，但其生物利用度低和缺乏人体数据的问题仍待解决。未来研究应聚焦于剂型优化、联合用药方案及严谨的临床试验验证[51]。

4.1.3 萝卜硫素（sulforaphane，SFN） SFN是一种异硫氰酸酯类化合物，广泛存在于西兰花、卷心菜等十字花科蔬菜中，是由硫代葡萄糖苷在内源性芥子酶作用下水解生成的[52]。作为一种高效的Nrf2激活剂，SFN能够特异性地与Keap1蛋白上的半胱氨酸残基发生共价结合，使Keap1构象发生改变并释放Nrf2，进而诱导大量抗氧化和解毒酶的表达，有效清除体内的ROS和有害化学物质[53]。在DILI模型中，SFN预处理可显著提高肝组织中Nrf2、HO-1和NQO1等蛋白的表达水平，降低APAP诱导的血清ALT水平升高，减轻肝组织的病理损伤程度，提示SFN可能成为预防和治疗DILI的新型天然药物[54]。目前其临床潜力主要集中于药物性肝损伤、缺血再灌注损伤及脓毒症相关肝损伤的辅助治疗，但仍需进一步开展人体研究验证安全性与有效性。

4.1.4 绿原酸（chlorogenic acid，CGA） CGA是一种富含于杜仲、金银花等植物中的多酚酸，具有免疫保护、抗氧化和抗炎等特性[55]。CGA可以通过调节细胞内的氧化还原状态激活Nrf2：一方面，通过清除细胞内的ROS，减少氧化应激对Keap1-Nrf2复合物的影响，促进Nrf2与Keap1解离；另一方面，通过激活细胞内的磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路等抑制糖原合成酶激酶-3β的活性，有助于Nrf2的稳定和激活[56]。在化学物质诱导的急性肝损伤模型中，CGA可以激活Nrf2，上调其下游抗氧化酶基因的表达，减轻肝脏的氧化损伤和炎症反应，降低血清ALT水平，保护肝细胞。目前临床主要将CGA用于中成药辅助治疗（如茵栀黄口服液），但需注意剂量控制以避免潜在毒性，未来需深化临床研究以明确其最佳治疗窗和长期安全性。

4.2 合成化合物

4.2.1 奥替普拉 近年来研究发现，奥替普拉具有显著的Nrf2激活作用。其通过与Keap1蛋白的特定半胱氨酸残基结合，抑制Keap1对Nrf2的泛素化降解，促进Nrf2的积累和活化[57]。同时，奥替普拉还可以通过激活肝细胞核因子-1，直接上调谷胱甘肽S-转移酶A1等解毒酶的表达，加速对APAP产生的N-乙酰-对苯醌亚胺等毒性代谢物的结合与清除[58]。在急性肝损伤模型中，奥替普拉可有效激活Nrf2，诱导肝组织中抗氧化酶和解毒酶基因的表达，增强肝脏的抗氧化能力，降低氧化应激水平，减少肝细胞损伤和炎症反应[59]。奥替普拉通过抗氧化、促解毒对急性肝损伤发挥显著保护作用，尤其在APAP模型中效果明确。尽管存在剂量限制性毒性及临床数据缺失等不足，但奥替普拉仍为DILI治疗的重要候选药物，未来需通过剂型改良和联合策略推动其临床转化。

4.2.2 甲基巴多索隆（bardoxolone methyl，CDDO-Me） CDDO-Me是一种合成的三萜类化合物衍生物，具有强大的抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性[60]。其可通过抑制Keap1与Nrf2的相互作用、促进Nrf2的磷酸化修饰以及增强Nrf2与ARE的结合能力等多种方式激活Nrf2。在急性肝损伤模型中，CDDO-Me可显著提高肝组织中Nrf2及其下游靶基因（如HO-1、NQO1、GSH合成酶等）的表达水平，降低血清中炎症因子和ALT的含量[61]，减轻肝组织的病理损伤，对药物性、酒精性等多种急性肝损伤均表现出良好的保护效果。其独特的化学结构和高效的Nrf2激活作用使其成为开发新型肝脏保护药物的潜力候选化合物[62]。

4.2.3 富马酸二甲酯（dimethyl fumarate，DMF） DMF作为工业化学中常用的化合物，价格低廉且易于获得，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、神经保护和免疫调节等特性[63]。DMF通过共价修饰Keap1的半胱氨酸残基，阻断Nrf2泛素化降解，促进其核转位；同时通过抑制NF-κB信号通路的抑制蛋白IκB激酶，减少IκB的磷酸化和降解，从而抑制NF-κB的核转位及基因表达，进而减轻炎症反应。此外，DMF还可能通过修饰Keap1或者调节细胞内的氧化还原状态促进Nrf2与Keap1的解离，进而激活Nrf2[64]。在急性肝损伤治疗中，DMF呈现“风险-获益”双面性：风险管控方面，需严格监测患者的肝功能，建立基于基因筛查的个体化用药方案；治疗潜力方面，通过剂型优化和精准给药，其在酒精性、缺血性及自身免疫性肝损伤中具有明确保护价值，尤其适用于N-乙酰半胱氨酸禁忌患者。未来需重点推进肝靶向制剂和适应证拓展的临床研究。

## 5 小结与展望

Nrf2在急性肝损伤治疗中具有重要作用和应用前景，其在细胞抗氧化、解毒代谢、抗炎及抗凋亡等环节中具有核心调控功能，并在多种病因导致的急性肝损伤中显示出明确的保护作用。目前，已有多种Nrf2激动剂具备临床应用转化潜力。然而，目前针对Nrf2在急性肝损伤治疗中的研究仍面临诸多挑战：首先，尽管Nrf2的基本作用机制已初步明确，但在体内复杂的生理病理环境下，其与其他信号通路之间的相互作用网络尚未完全阐明，限制了对Nrf2作用的全面认识以及针对Nrf2治疗策略的精准设计。其次，尽管Nrf2激活剂的开发已取得了一定进展，但大多数仍处于实验研究阶段，其在人体中的安全性、有效性、药代动力学特性以及最佳使用剂量和疗程等问题仍需进一步研究和临床试验验证。未来的研究方向应聚焦于进一步解析Nrf2信号通路的精细调控机制，深入挖掘Nrf2与其他细胞内信号通路之间的相互作用关系，以期发现更多潜在的治疗靶点和药物作用位点。同时，积极推进对Nrf2激活剂的临床前研究和临床试验，优化药物设计与研发策略，提高药物的疗效和安全性，为急性肝损伤患者提供更为有效、精准的治疗方案。

**利益冲突声明：**本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明：**陶辉跃负责课题设计，资料分析，撰写论文；杨娜参与收集数据，修改论文；刘杨负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

## 参考文献：

[1] GARCÍA-CORTÉS M, ORTEGA-ALONSO A, ANDRADE RJ. Safety of treating acute liver injury and failure[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(2): 191-203. DOI: 10.1080/14740338.2021.1955854.

[2] LU XL, JIANG YY, CAO Q. The role of oxidative stress and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(4): 924-927. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256. 2020.04.048.
陆孝良, 蒋元烨, 曹勤. 氧化应激与核因子E2相关因子2在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 924-927. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.048.

[3] ITOH K, WAKABAYASHI N, KATOH Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain[J]. Genes Dev, 1999, 13(1): 76-86. DOI: 10.1101/gad.13.1.76.

[4] ZHANG LY, ZHANG J, JIN YQ, et al. Nrf2 is a potential modulator for orchestrating iron homeostasis and redox balance in cancer cells[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 728172. DOI: 10.3389/fcell.2021.728172.

[5] MA DL, JIANG YJ, LI HB, et al. Research advances in the regulatory mechanism of ferroptosis and its relationship with other cell deaths[J]. J Qingdao Univ Med Sci, 2020, 56(6): 750-753. DOI: 10.11712/jms. 2096-5532.2020.56.098.
马德亮, 姜英健, 李洪波, 等. 铁死亡调控机制及其与其他细胞死亡关系的研究进展[J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(6): 750-753. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2020.56.098.

[6] SHILOVSKY GA, ASHAPKIN VV. Transcription factor Nrf2 and mitochondria-friends or foes in the regulation of aging rate[J]. Biochemistry, 2022, 87(12): 1477-1486. DOI: 10.1134/S0006297922120057.

[7] ZHU LF, TIAN J, JIAN Z, et al. Effects of overexpression of NF-E2 related factor 2 on mitochondrial biosynthesis and function of PIG3V melanocytes in vitiligo[J]. Chin J Dermatol, 2015, 48(6): 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2015.06.002.
朱龙飞, 田军, 坚哲, 等. 过表达NF-E2相关因子2对白癜风黑素细胞PIG3V线粒体生物合成和功能的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(6): 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2015.06.002.

[8] HE BH, LUO MM, WANG X, et al. Study on the protective effect of Yiqi Bushen Tiaozhi recipe on nonalcoholic steatohepatitis based on Nrf2 regulating CD36 expression[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(2): 725-729.
何蓓晖, 罗敏敏, 王潇, 等. 基于Nrf2调节CD36的表达研究益气补肾调脂方对非酒精性脂肪性肝炎的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 725-729.

[9] YE M, HU R. A protective role of Nrf2 in inflammatory disorders[J]. Pharm Biotechnol, 2013, 20(4): 353-356. DOI: 10.19526/j. cnki. 1005-8915.2013.04.017.
叶鸣, 胡容. Nrf2在炎症相关疾病中的保护作用[J]. 药物生物技术, 2013, 20(4): 353-356. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.2013.04.017.

[10] SHEN WY, WEI XF, YAO J, et al. Effect and mechanism of ethyl 3, 4-dihydroxybenzoate from *Artemisia capillaris* thunb. aerial part on non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Wuhan Univ Nat Sci Ed, 2024, 70(2): 177-185. DOI: 10.14188/j.1671-8836.2022.0299.
沈婉莹, 魏晓芳, 姚杰, 等. 茵陈原儿茶酸乙酯对非酒精性脂肪肝的作用及机制[J]. 武汉大学学报(理学版), 2024, 70(2): 177-185. DOI: 10.14188/j.1671-8836.2022.0299.

[11] WEI J. Nrf2 activation protects against ALI/ARDS by regulating macrophage polarization[D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
魏娟. Nrf2活化通过调节巨噬细胞极化减轻ALI/ARDS[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.

[12] XIE JL, LIN MB, HOU Q. Recent advances in the study of Nrf2 and inflammatory respiratory diseases[J]. Acta Pharm Sin, 2015, 50(9): 1080-1087. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015.09.008.
谢建林, 林明宝, 侯琦. 核转录因子Nrf2与肺部炎症疾病研究进展[J]. 药学学报, 2015, 50(9): 1080-1087. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015.09.008.

[13] KOBAYASHI A, KANG MI, OKAWA H, et al. Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(16): 7130-7139. DOI: 10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004.

[14] LI H, YANG L. Molecular regulatory mechanism of Nrf2 antioxidant[J]. Chin J Bioinform, 2018, 16(1): 1-6. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5565. 201708001.
李慧, 杨林. Nrf2抗氧化的分子调控机制[J]. 生物信息学, 2018, 16(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.201708001.

[15] CHENG MJ, GUO J, LIU J, et al. Research progress of Nrf2 and natural product-oriented Nrf2 activator[J]. Nat Prod Res Dev, 2021, 33(1): 165-177. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.1.019.
程茂军, 郭杰, 刘婧, 等. Nrf2及天然产物导向的Nrf2激活剂研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 165-177. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.1.019.

[16] XU YQ, WANG ZQ, ZHANG J, et al. Research advance on antioxidant function of fucoidan[J]. Nat Prod Res Dev, 2020, 32(10): 1782-1793. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.10.021.
徐元庆, 王哲奇, 张静, 等. 岩藻多糖的抗氧化功能研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(10): 1782-1793. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.10.021.

[17] LIN CM, LIANG YJ, ZHANG JW, et al. Research progress of Nrf2/ARE pathway in liver diseases[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2015, 23(1): 67-71. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2015.01.24.
林春梅, 梁荫基, 张金文, 等. Nrf2/ARE通路在肝脏疾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(1): 67-71. DOI: 10.3969/j.

issn.1671-038X.2015.01.24.
[18] NIU KQ, CHANG H, LYU GF, et al. Inhibitory effect of astragaloside Ⅳ on cisplatin-induced liver injury in mice and its mechanism[J]. J Jilin Univ(Med Edit), 2025, 51(2): 370-377. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250211.
牛凯琦, 昌贺, 律广富, 等. 黄芪甲苷对顺铂所致小鼠肝损伤的抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2025, 51(2): 370-377. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250211.
[19] KONG KW, MENG Y, DENG XM. Research progress of Nrf2/HO-1 signaling pathway in acute lung injury[J]. Mil Med J Southeast China, 2022, 24(6): 646-651. DOI: 10.3969/j.issn.1672 271X.2022.06.017.
孔凯文, 孟岩, 邓小明. Nrf2/HO-1信号通路在急性肺损伤中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2022, 24(6): 646-651. DOI: 10.3969/j.issn.1672 271X.2022.06.017.
[20] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.028.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.028.
[21] CAO J, SODHI K, INOUE K, et al. Lentiviral-human heme oxygenase targeting endothelium improved vascular function in angiotensin II animal model of hypertension[J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(3): 271-282. DOI: 10.1089/hum.2010.059.
[22] DAI LH, WU YH. Effect and mechanism of heme oxygenase-1 and its reaction products of heme degradation on liver diseases[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2016, 30(2): 165-172. DOI: 10.3867/j. issn. 10003002.2016.02.012.
戴灵豪, 伍义行. 血红素加氧酶-1及其产物在肝病中的作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(2): 165-172. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.02.012.
[23] LONG Y, YOU ZY, TAN XY, et al. Protective effect of sodium butyrate on acute liver injury in mice induced by lipopolysaccharide combined with D-galactosamine and its mechanism[J]. J Jilin Univ(Med Edit), 2024, 50(6): 1614-1620. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240615.
龙毅, 游子怡, 谭秀英, 等. 丁酸钠对脂多糖联合D-氨基半乳糖诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(6): 1614-1620. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240615.
[24] SHEN GX, KONG AN. Nrf2 plays an important role in coordinated regulation of Phase II drug metabolism enzymes and Phase III drug transporters[J]. Biopharm Drug Dispos, 2009, 30(7): 345-355. DOI: 10.1002/bdd.680.
[25] SUN Y, WANG WM, TAN WB, et al. Progress in Nrf2/ARE signaling pathway and drug-resistance of tumor[J]. Tumor, 2019, 39(7): 582-588. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2019.55.572.
孙颖, 王文淼, 谭文彬, 等. Nrf2/ARE通路与肿瘤耐药性的研究进展[J]. 肿瘤, 2019, 39(7): 582-588. DOI: 10.3781/j. issn. 1000-7431.2019.55.572.
[26] WANG FZ, CUI QR, ZENG YN, et al. Gut microbiota: An important contributor to liver diseases[J]. J South Med Univ, 2020, 40(4): 595-600. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.04.23.
王芳昭, 崔茜如, 曾雨浓, 等. 肠道菌群: 肝脏疾病的重要参与者[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(4): 595-600. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.04.23.
[27] NAN Y, ZHANG W, CHANG JR, et al. Gypenosides protect acute alcoholic liver injury through Nrf2/NF-B signaling pathway in mice[J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(1): 40-45. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-1978.2019.01.010.
南瑛, 张薇, 常晋瑞, 等. 绞股蓝皂苷通过Nrf2/NF-B信号通路发挥抗小鼠急性酒精性肝损伤作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 40-45. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.01.010.
[28] GONG H, YAN M, LI HD, et al. Effects of licorice extract on expression of mice hepatic nuclear factor E2-related factor 2 and its downstream genes[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(2): 135-138.
龚慧, 颜苗, 李焕德, 等. 甘草提取物对小鼠肝脏核因子E2相关因子2及其下游基因表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(2): 135-138.
[29] CHAN K, HAN XD, KAN YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: Detoxification of acetaminophen[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(8): 4611-4616. DOI: 10.1073/pnas.081082098.
[30] ZHANG QL. Role of sGC-cGMP pathway in CO-mediated central regulation of respiration[D]. Chengdu: Sichuan University, 2007.
张奇兰. sGC-cGMP 信号通路在 CO 介导的中枢性呼吸调控中的作用[D]. 成都: 四川大学, 2007.
[31] ZHOU JM, ZHENG QX, CHEN Z. The Nrf2 pathway in liver diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 826204. DOI: 10.3389/fcell.2022.826204.
[32] LU YK, CEDERBAUM AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 44(5): 723-738. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.004.
[33] CHEN J, HU NQ, MAO YQ, et al. Traditional Chinese medicine prescriptions (XJZ, JSS) ameliorate spleen inflammatory response and antioxidant capacity by synergistically regulating NF- κB and Nrf2 signaling pathways in piglets[J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 993018. DOI: 10.3389/fvets.2022.993018.
[34] DAI CX, YUSUF A, SUN H, et al. Protective effects of pulvis fellis ursi on acute alcohol-induced liver injury in mice by regulating Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(11): 4081-4089.
戴晨曦, 阿尔斯拉·玉苏甫, 孙慧, 等. 熊胆粉通过调节Keap1/Nrf2/ARE信号通路产生对急性酒精性肝损伤小鼠的肝保护作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4081-4089.
[35] LIAO Y, HE YH, LUO YW. Role of oxidative stress in acute liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(10): 2402-2407. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.039.
廖月, 何毅怀, 罗亚文. 氧化应激在急性肝损伤中的作用[J]. 临床肝胆病杂 志 , 2022, 38(10): 2402-2407. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2022.10.039.
[36] WANG CL. Study on the protective effect and related mechanism of totalflavonoids of Livistona chinensis fruits on mice acuteliver injury induced by LPS/D-Galn[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018.
王春丽. 蒲葵子总黄酮对 LPS/D-Galn致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
[37] ZHAN WH. Nrf2 in acute liver injury in sepsis (ALI) study in the mechanism of action[J]. China Health Ind, 2014, 11(27): 3-4. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2014.27.092.
谌韦洪. Nrf2在脓毒症急性肝损伤(ALI)中的作用机制研究[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(27): 3-4. DOI: 10.16659/j. cnki. 1672-5654.2014.27.092.
[38] DĄBROWSKA A, WILCZYŃSKI B, MASTALERZ J, et al. The impact of liver failure on the immune system[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9522. DOI: 10.3390/ijms25179522.
[39] GUO YJ, CHEN HM, SUN J, et al. Maresin1 inhibits ferroptosis via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway to protect against sepsis-induced acute liver injury[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 11041-11053. DOI: 10.2147/JIR.S498775.
[40] GU XL, WU GN, SONG Y. Nuclear factor erythroid 2-related factors (Nrf2) and ferroptosis in sepsis-associated acute lung injury[J/CD]. Chin J Lung Dis (Electron Ed), 2024, 17(2): 324-328. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2024.02.035.
顾晓凌, 吴冠楠, 宋勇. 核因子E2相关因子2(Nrf2)与铁死亡在脓毒症相关急性肺损伤中的研究进展[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2024, 17(2): 324-328. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-6902.2024.02.035.
[41] WANG BL, CUI SM, MAO BY, et al. Cyanidin alleviated CCl4-induced acute liver injury by regulating the Nrf2 and NF-κB signaling pathways[J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2383. DOI: 10.3390/antiox11122383.
[42] TAGUCHI K, KENSLER TW. Nrf2 in liver toxicology[J]. Arch Pharmacal Res, 2020, 43(3): 337-349. DOI: 10.1007/s12272-019-01192-3.
[43] LIN PQ, LONG YZ, ZHANG NN, et al. Activation of Nrf2/ARE signal pathway reduces radiotherapy-induced tissue injury[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(11): 1780-1787.

林培琦, 龙远铸, 张霓霓, 等. Nrf2/ARE信号通路激活对放射治疗中减轻组织损伤的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(11): 1780-1787.

[44] SUN Y, PENG ML. Recent advances in curcumin and its derivatives for treatment of liver diseases[J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49(11): 1483-1490. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2014.11.006.
孙永, 彭明利. 姜黄素及其衍生物在肝脏相关疾病中防治作用的研究进展[J]. 药学学报, 2014, 49(11): 1483-1490. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2014.11.006.

[45] XU XY, MENG X, LI S, et al. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1553. DOI: 10.3390/nu10101553.

[46] MU WW, WANG Q, JIA MX, et al. Hepatoprotective effects of albumin-encapsulated nanoparticles of a curcumin derivative COP-22 against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury in mice[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4903. DOI: 10.3390/ijms23094903.

[47] XIE WY, LI Y, ZHU WB, et al. Research progress on resveratrol production by recombinant engineering bacteria fermentation[J]. Sci Technol Food Ind, 2025, 46(11): 379-390. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060085.
谢汶烨, 李媛, 朱万斌, 等. 重组工程菌发酵生产白藜芦醇研究进展[J]. 食品工业科技, 2025, 46(11): 379-390. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060085.

[48] CHEN QJ, XIE LT, WANG JM, et al. Resveratrol inhibits lipopolysaccharide-induced MUC5AC expression and airway inflammation via MAPK and Nrf2 pathways in human bronchial epithelial cells and an acute inflammatory mouse model[J]. Mol Med Rep, 2025, 31(6). DOI: 10.3892/mmr.2025.13522. DOI: 10.3892/mmr.2025.13522.

[49] HUANG WZ, CHEN SN, LI ZH. Research status and ideas on protective effects of traditional Chinese medicine active monomers on tissues and organs based on Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(4): 613-620. DOI: 10.12360/CPB202402002.
黄武祯, 陈斯宁, 黎展华. 基于Nrf2/GPX4信号通路探讨中药活性单体对组织器官保护作用的研究现状与思路[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(4): 613-620. DOI: 10.12360/CPB202402002.

[50] WANG X, SUN YP, LI PX, et al. The protective effects of myricetin against acute liver failure via inhibiting inflammation and regulating oxidative stress *via* Nrf2 signaling[J]. Nat Prod Res, 2023, 37(5): 798-802. DOI: 10.1080/14786419.2022.2089138.

[51] SUN Y, AN GL, SU L, et al. Research progress of resveratrol on liver diseases[J]. China Mod Dr, 2023, 61(4): 137-140. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2023.04.033.
孙岩, 安贵良, 粟仑, 等. 白藜芦醇对肝脏疾病的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(4): 137-140. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2023.04.033.

[52] DAI S. Study on the efficacy and plasma phospholipids metabolism mechanism of sulforaphane for Autism Spectrum Disorde[D]. Changsha: Central South University, 2023. DOI: 10.27661/d.cnki.gzhnu.2023.001089.
戴思. 萝卜硫素治疗孤独症的有效性与血浆磷脂代谢机制的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2023. DOI: 10.27661/d.cnki.gzhnu.2023.001089.

[53] SONG XY, PANG XY, LU YJ. Research progress on sulforaphane in the prevention and treatment of nervous system diseases[J]. Food Sci, 2023, 44(3): 332-340. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-20220322-255.
宋小叶, 庞心怡, 陆颖健. 萝卜硫素在神经系统疾病领域的研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 332-340. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-20220322-255.

[54] ZHU JP, LI YM. The key role of Nrf2 in ischemic stroke[J]. Med Res Educ, 2022, 39(2): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674490X.2022.02.001.
朱健平, 李运曼. Nrf2在缺血性脑损伤中的关键性作用[J]. 医学研究与教育, 2022, 39(2): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674490X.2022.02.001.

[55] TANG C. Effect and mechanism of chlorogenic acid on behavioral of SPS-induced PTSD rats[D]. Chongqing: Chongqing University of Technology, 2024, DOI: 10.27753/d.cnki.gcqgx.2024.001100.
唐灿. 绿原酸对PTSD大鼠行为学的改善效应及机制研究[D]. 重庆: 重庆理工大学, 2024. DOI: 10.27753/d.cnki.gcqgx.2024.001100.

[56] CHEN C, YIN YY, WU XF, et al. Advance in researches on role of MAPK and PI3K/AKT pathways in ROS-induced activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2[J]. Chin J Public Health, 2016, 32(6): 870-873. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-06-41.
陈晨, 殷园园, 武夏芳, 等. 活性氧通过MAPKs和PI3K/AKT通路激活Nrf2研究进展[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(6): 870-873. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-06-41.

[57] HUANG Y, LI WJ, SU ZY, et al. The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond the antioxidant response[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(12): 1401-1413. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.001.

[58] MA X. Analysis of GSTA1 expression regulated by HNF-1 on acetaminophen induced acute hepatic injury in mice[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2016.
马欣. 醋氨酚诱导小鼠急性药物性肝损伤中HNF-1调节GSTA1表达分析[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2016.

[59] YANG Y, LIU FP. Protective effects of SP600125 and otepla on acetaminophil-induced acute liver injury in mice[C]// Veterinary Pharmacology and Toxicology Branch of the Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Proceedings of the 15th Symposium of the Veterinary Pharmacology and Toxicology Branch of the Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine. College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, 2019: 134-135. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.034528.
杨阳, 刘芳萍. SP600125和奥替普拉对醋氨酚诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用[C]//中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会. 中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会第十五次学术讨论会论文集. 东北农业大学动物医学院, 2019: 134-135. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.034528.

[60] LI MY, ZHANG W, HUA MQ. Bardoxolone methyl alleviates acute liver injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. J South Med Univ, 2024, 44(9): 1662-1669. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.09.05.
李明远, 张玮, 华梦晴. 甲基巴多索龙通过抑制NLRP3炎症小体活化缓解小鼠急性肝损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(9): 1662-1669. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.09.05.

[61] LIBY KT, YORE MM, SPORN MB. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(5): 357-369. DOI: 10.1038/nrc2129.

[62] KENSLER TW, WAKABAYASHI N, BISWAL S. Cell survival responses to environmental stresses *via* the Keap1-Nrf2-ARE pathway[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47: 89-116. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046.

[63] SONG CL, JIAO HJ, HAILIQIGULI NRD, et al. Therapeutic effect of dimethyl fumarate on regulating polarization state of macrophages in mice with primary immune thrombocytopenia[J]. Chin J Immunol, 2023, 39(10): 2021-2027. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.10.002.
宋传龙, 焦红杰, 海力其古丽·努日丁, 等. 富马酸二甲酯调节巨噬细胞极化状态对原发免疫性血小板减少症小鼠的治疗效果[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2021-2027. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.10.002.

[64] MANAI F, ZANOLETTI L, ARFINI D, et al. Dimethyl fumarate and intestine: From main suspect to potential ally against gut disorders[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 9912. DOI: 10.3390/ijms24129912.

**收稿日期：**2025-04-27；**录用日期：**2025-09-01
**本文编辑：**王莹

**引证本文：**TAO HY, YANG N, LIU Y. The mechanism and therapeutic potential of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in acute liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 209-216.
陶辉跃, 杨娜, 刘杨. 核因子E2相关因子2在急性肝损伤中的作用机制与治疗潜力[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 209-216.