

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0518

文章编号 1671-8852(2026)09-1190-07

# 异丙酚调控 Nrf2/HO-1 信号通路对哮喘小鼠气道炎症的影响

张琼 李娜 张涛 杨凯

华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科 湖北 武汉 430022

**摘要** 目的:建立卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠模型,探讨 Nrf2/HO-1 抗氧化途径在异丙酚减轻哮喘小鼠高气道反应性中的作用。方法:将 50 只 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠随机分为 5 组( $n=10$ ):对照组(C 组)、哮喘组(OVA 组)、低剂量异丙酚干预组(OVA+LP 组)、中等剂量异丙酚干预组(OVA+MP 组)和高剂量异丙酚干预组(OVA+HP 组)。用 OVA 制备哮喘模型,腹腔注射异丙酚( $50, 100, 150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),C 组用 PBS(pH 7.4)代替。采用肺功能仪检测小鼠气道压力;HE 染色观察肺组织病理变化;ELISA 法检测小鼠血清 OVA 特异性 IgE 和支气管肺泡灌洗液(BALF)中 Th2 细胞因子 IL-4、IL-8、IL-13 及 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$  浓度,并行白细胞计数/分类计数;检测小鼠肺组织氧化应激相关指标 MDA、SOD 和 GSH 水平;Western Blot 及免疫组化检测 Nrf2 核转移;RT-qPCR 及 Western Blot 检测小鼠肺组织中 HO-1 蛋白和基因的表达水平。结果:与 OVA 组相比,异丙酚干预组(OVA+LP 组、OVA+MP 组、OVA+HP 组)小鼠气道压力明显降低;肺组织炎症细胞浸润程度减轻;BALF 中 IL-4、IL-8、IL-13 含量降低,IFN- $\gamma$  增加;血清 OVA 特异性 IgE 降低;肺组织 MDA 水平降低,SOD、GSH 的表达水平升高。异丙酚能够增加哮喘模型小鼠肺组织中 Nrf2 蛋白表达水平并促进 Nrf2 核转移,同时呈剂量依赖性地促进 HO-1 在基因和蛋白水平的表达水平。结论:异丙酚在 OVA 诱导的哮喘小鼠模型中能发挥气道保护作用,其机制可能涉及通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路发挥抗氧化作用。

**关键词** 异丙酚;哮喘;氧化应激;Nrf2;HO-1

**中图分类号** R614

**文献标志码** A

## Effect of propofol on airway inflammation in asthmatic mice via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway

ZHANG Qiong, LI Na, ZHANG Tao, YANG Kai

Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

### Abstract

**Objective:** To establish an ovalbumin (OVA)-induced asthmatic mouse model and investigate the role of the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway in the airway protective effects of propofol against hyperresponsiveness in asthmatic mice. **Methods:** Fifty specific pathogen-free (SPF) male BALB/c mice were randomly divided into five groups ( $n=10$ ): control group (C group), OVA group, low-dose propofol intervention group (OVA+LP group), medium-dose propofol intervention group (OVA+MP group), and high-dose propofol intervention group (OVA+HP group). The asthmatic model was established by OVA sensitization and challenge. Propofol ( $50, 100, \text{ and } 150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , respectively)

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82200972)。

作者简介:张琼,女,1991—,医学硕士,主要从事围术期器官保护、疼痛管理等研究,E-mail:1174583798@qq.com。

通信作者:杨凯,E-mail:doctoryk@hust.edu.cn。

was administered intraperitoneally to the intervention groups for 1 week, while the C group received PBS (pH 7.4) instead. Airway pressure was measured using a pulmonary function analyzer; lung histopathological changes were observed by HE staining; serum OVA-specific IgE and IL-4, IL-8, IL-13, and IFN- $\gamma$  levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were detected by ELISA, along with leukocyte count and differential count; MDA, SOD, and GSH levels in lung tissue were measured; Nrf2 nuclear translocation was detected by Western Blot and immunohistochemistry; and HO-1 expression at both mRNA and protein levels was detected by RT-qPCR and Western Blot. **Results:** Compared with the OVA group, propofol-treated groups (OVA+LP, OVA+MP, and OVA+HP) showed significantly reduced airway pressure, alleviated inflammatory cell infiltration in lung tissue, decreased Th2 cytokines (including IL-4, IL-8, and IL-13) and increased Th1 cytokine (IFN- $\gamma$ ) in BALF, reduced serum OVA-specific IgE, decreased MDA levels, and elevated SOD and GSH levels in lung tissue (all  $P<0.05$ ). Propofol increased Nrf2 protein expression and promoted its nuclear translocation in lung tissue, while also dose-dependently upregulating HO-1 expression at both mRNA and protein levels. **Conclusion:** Propofol exerts airway protective effects in OVA-induced asthmatic mice, and its mechanism may involve activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway to exert antioxidant effects.

**Key Words** Propofol; Asthma; Oxidative Stress; Nrf2; HO-1

支气管哮喘是由多种细胞共同参与的气道慢性炎症性疾病,主要特点为多种炎症细胞浸润及可逆性气道高反应性<sup>[1]</sup>。哮喘患者围手术期呼吸系统并发症发生率高达30%,若处理不当可危及患者生命,其主要病理生理机制涉及支气管痉挛和低氧血症的发生<sup>[2]</sup>。针对围手术期危及生命的呼吸道症状,开发新型辅助性干预措施仍具有重要临床价值。异丙酚是一种广泛用于全麻诱导和维持的静脉麻醉药,已有研究<sup>[3-4]</sup>证实异丙酚对哮喘患者具有气道保护作用,但异丙酚在鸡卵清蛋白(ovalbumin, OVA)所致的过敏性哮喘模型中的气道保护作用是否与氧化应激有关,尚无相关报道。

氧化应激作为表征氧化与抗氧化系统失衡的细胞功能状态,其病理效应不仅体现于加重气道炎症反应,更通过调控细胞凋亡、促进平滑肌肥厚、诱导黏液高分泌及驱动纤维化等机制参与哮喘发病进程<sup>[5]</sup>。多项研究<sup>[6-7]</sup>证实,哮喘患者群体存在氧化物质水平升高与抗氧化系统功能受损的特征性改变。转录因子核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路在清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)及维持氧化还原稳态中发挥关键作用<sup>[8]</sup>。Nrf2/HO-1通路广泛参与多种组织器官的抗氧化应激损伤,是机体内最重要的抗氧化应激机制之一。Nrf2信号通路已成为哮喘治疗的重要分子靶标,其通路激活可能为改善哮喘病理进

程提供潜在治疗策略<sup>[9]</sup>。

本研究建立OVA过敏性哮喘小鼠模型,探讨异丙酚在变应性炎症中抗氧化作用的药理机制,探讨异丙酚对哮喘小鼠的抗氧化应激作用,及气道保护作用,从而推广异丙酚在围术期的应用。

## 1 材料与方法

**1.1 试剂与仪器** 过敏原OVA(V级,美国Sigma公司),氢氧化铝凝胶(美国Pierce公司),异丙酚(批号:P028192,英国AstraZeneca公司),氯化乙酰甲胆碱(Mch,日本TCI公司),戊巴比妥钠(美国Merck公司),OVA特异性免疫球蛋白E(IgE)、白细胞介素(IL)-4、IL-8、IL-13、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海博蕴公司),丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒(南京建成生物公司);Nrf2抗体、HO-1抗体、Lamin B抗体(英国Abcam公司),TRIzol、SYBR green containing PCR kit(日本TaKaRa公司),逆转录试剂盒(美国Thermo公司),Nrf2和HO-1引物(上海生工公司),Nrf2、HO-1抗体(英国Abcam公司),动物肺功能检测仪(上海Scireq公司),雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司),光学显微镜(日本Nikon公司)。ECL发光试剂盒(南京凯基生物科技公司);电子转膜仪(美国Bio-Rad公司);酶标仪(美国AI公司)。

**1.2 实验动物及分组** 雄性 BALB/c 小鼠(SPF 级)50 只,6~8 周龄,体质量 18~20 g,来自上海斯莱克实验动物有限公司,在温州医科大学 SPF 级实验动物中心饲养。每笼 6 只饲养,12 h/12 h 光照周期,温度(21~25℃),自由摄食、饮水。采用随机数字表法,将 50 只小鼠随机分为 5 组(每组 10 只):对照组(C 组)、哮喘组(OVA 组)、低剂量异丙酚干预组(50 mg·kg<sup>-1</sup>,OVA+LP 组)、中等剂量异丙酚干预组(100 mg·kg<sup>-1</sup>,OVA+MP 组)和高剂量异丙酚干预组(150 mg·kg<sup>-1</sup>,OVA+HP 组)。

**1.3 哮喘模型制备与干预** 动物实验已获温州医科大学动物保护和利用委员会批准(编号:wydw2012-0026)。参照文献[10]的方法,制备 BALB/c 小鼠的过敏性哮喘模型。C 组小鼠于第 1、13 天腹腔注射生理盐水,并于第 25~31 天,每天雾化 45 min 生理盐水。C 组和 OVA 组于第 25~31 天雾化前 8 min 腹腔注射生理盐水,每天 1 次,连续 7 d。LP 组、MP 组和 HP 组分别于第 25~31 天雾化前 8 min 腹腔注射异丙酚(50、100、150 mg·kg<sup>-1</sup>),每天 1 次,连续 7 d。在最后一次激发后的 24 h 测定小鼠的气道阻力(airway resistance,RL),处死动物,取血液、支气管肺泡灌洗液及肺组织备用。

**1.4 小鼠气道反应性的测定** 末次激发后 24 h,腹腔注射戊巴比妥钠 90 mg·kg<sup>-1</sup>麻醉小鼠,待完全无自主呼吸后行气管插管,接呼吸机行间歇正压通气,雾化激发氯化乙酰甲胆碱(浓度分别为 0、3.125、6.25、12.5、25 及 50 mg·mL<sup>-1</sup>),每次雾化后间歇 3 min,记录 RL,并将氯化乙酰甲胆碱为 0 mg·mL<sup>-1</sup>时所测 RL 定为基线值,计算相对呼吸气道阻力(%RL)。

**1.5 苏木精伊红(HE)染色** 小鼠气道反应性的测定结束后处死小鼠,取右肺组织,10%多聚甲醛固定,然后进行石蜡包埋,切片行 HE 染色、封片,光学显微镜下观察肺组织病理学变化。

**1.6 小鼠支气管肺泡灌洗液中细胞因子检测** 将保存在-80℃的小鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)取出,冰上复融后 4℃3 000 g 离心 10 min,依照 ELISA 试剂盒说明书使用 ELISA 法检测小鼠 BALF 中 IL-4、IL-8、IL-13、IFN-γ 的水平。

**1.7 小鼠血清中 OVA 特异性 IgE 的检测** 各组小鼠抽取约 1 mL 血液置入抗凝管中,离心后取上清,将保存在-80℃的血清取出,冰上复融后 4℃3 000 g 离心 10 min,依照 ELISA 试剂盒说明书检测

小鼠血清中 OVA 特异性 IgE 的水平。

**1.8 小鼠肺组织中 MDA、SOD、GSH 水平的检测** 将肺组织按重量体积比加入 9 倍生理盐水制成 10%的组织匀浆,2 500 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,依照试剂盒说明书分别使用检测试剂盒检测小鼠肺组织中 MDA、SOD、GSH 的水平。

**1.9 Western Blot 检测肺组织蛋白中 HO-1 及 Nrf2 的表达** 提取肺组织的总蛋白、浆蛋白及核蛋白;按照配胶、蛋白上样及电泳、湿转、封闭、孵一抗二抗、显影的顺序进行实验,最后对蛋白显影进行半定量分析,测定 Nrf2 浆蛋白及核蛋白及 HO-1 总蛋白表达。

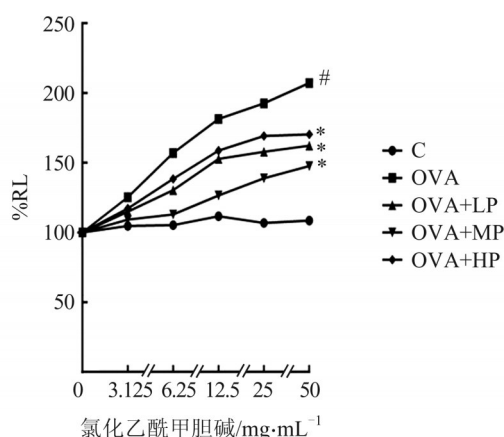
**1.10 免疫组化检测肺组织 Nrf2 的表达** 取右上肺组织,放入 4%多聚甲醛固定过夜。常规取材后,进行梯度乙醇脱水,组织透明处理,浸蜡,石蜡包埋切片。选取已固定好的石蜡切片,常规脱蜡水化,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>灭活内源性过氧化物酶,抗原修复,血清封闭,滴加 Nrf2 一抗及酶标记二抗,孵育,DAB 显色,苏木素复染,脱水封片。显微镜下观察阳性显色为棕黄色。以 PBS 代替一抗为阴性对照。每只动物各选 3 张切片分析,随机选取互不重叠的 5 个视野,在高倍显微镜下观察拍照。

**1.11 RT-qPCR 检测肺组织中 HO-1 表达** 用 TRIzol 法提取小鼠肺组织总 RNA,然后根据 RT-qPCR 试剂盒说明进行逆转录和 PCR 扩增。GAPDH 上游引物序列:5'-TGAAGGGTGGAGC-CAAAAG-3',下游引物序列:5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3';HO-1 上游引物序列:5'-TTACCTTCCCGAACATCGAC-3',下游引物序列:5'-AAGGCGGTCTTAGCCTCTTC-3'。

**1.12 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件处理数据,计量资料行正态性检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 异丙酚对 OVA 诱导的哮喘小鼠气道反应性的影响** 与 C 组(对照组)比较,各组小鼠在雾化吸入相同浓度的氯化乙酰甲胆碱时,RL 值显著上升( $P < 0.05$ );与 OVA 组比较,雾化吸入相同浓度的氯化乙酰甲胆碱时,OVA+LP 组、OVA+MP 组、OVA+HP 组(统称异丙酚干预组)哮喘小鼠 RL 值上升幅度明显降低( $P < 0.05$ ),见图 1。

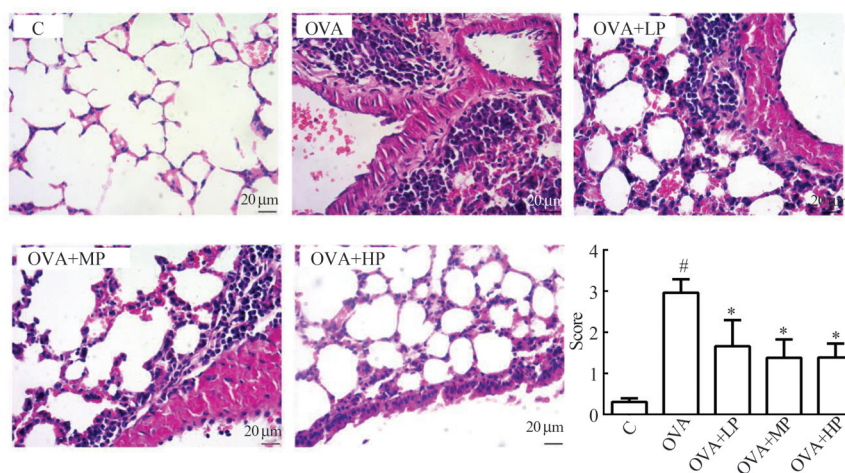


%RL. 相对呼吸气道阻力;# $P<0.05$ ,与C组比较;\* $P<0.05$ ,与OVA组比较。

图1 异丙酚对哮喘小鼠气道反应性的影响

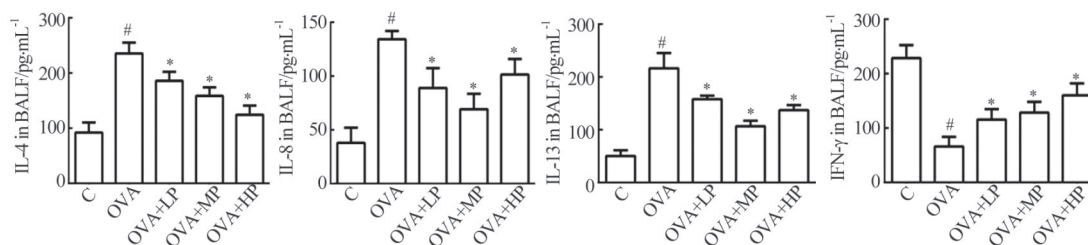
**2.2 异丙酚对OVA诱导的哮喘小鼠肺组织病理改变的影响** HE染色显示,C组小鼠肺组织未见异常,肺泡壁完整,未见明显炎症细胞浸润。OVA组可见支气管管腔变形、狭窄,管壁增厚,肺泡轮廓欠清晰,肺泡壁明显水肿、增厚,可见大量炎症细胞浸润。异丙酚干预组(50、100、150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )仍可见肺泡壁水肿及较多炎症细胞浸润,但病理改变较OVA组明显好转,见图2。

**2.3 异丙酚对OVA诱导的哮喘小鼠Th1/Th2因子失衡的影响** 与C组比较,OVA组BALF中Th2细胞因子IL-4、IL-8、IL-13水平显著增高( $P<0.05$ );Th1细胞因子IFN- $\gamma$ 水平下降( $P<0.05$ ),而异丙酚干预组Th2细胞因子上升和Th1细胞因子下降幅度较OVA组明显缩小( $P<0.05$ ),见图3。



# $P<0.05$ ,与C组比较;\* $P<0.05$ ,与OVA组比较。

图2 各组小鼠肺组织病理变化(HE×400)及病理评分



IL-4. 白细胞介素-4;IL-8. 白细胞介素-8;IL-13. 白细胞介素-13;IFN- $\gamma$ .  $\gamma$ 干扰素;BALF. 支气管肺泡灌洗液;# $P<0.05$ ,与C组比较;\* $P<0.05$ ,与OVA组比较。

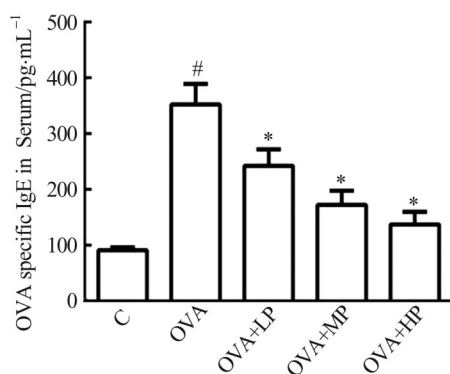
图3 异丙酚对OVA诱导的哮喘小鼠Th1/Th2因子失衡的影响

**2.4 异丙酚对OVA诱导的哮喘小鼠血浆中OVA特异性IgE表达的影响** 与C组比较,OVA组小鼠血液中特异性IgE表达水平明显增高( $P<0.05$ );而异丙酚干预组特异性IgE增高幅度明显低于OVA组( $P<0.05$ ),见图4。

**2.5 异丙酚对OVA诱导的哮喘小鼠肺组织氧化应激的影响** OVA组小鼠肺组织MDA水平明显高于

C组及异丙酚干预组( $P<0.05$ );而OVA组小鼠肺组织GSH水平及SOD活性较C组及异丙酚干预组明显降低( $P<0.05$ ),见图5。

**2.6 异丙酚对OVA诱导的哮喘小鼠肺组织中Nrf2蛋白表达的影响** Western Blot结果显示,相对于C组和OVA组,异丙酚干预组核蛋白中Nrf2的表达水平明显升高( $P<0.05$ );而相对于C组和

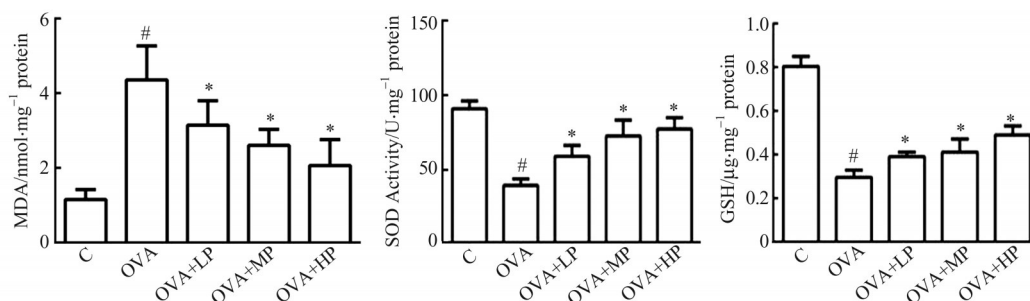


<sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与 C 组比较; <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , 与 OVA 组比较。

图 4 异丙酚对 OVA 诱导的哮喘小鼠血浆中 OVA 特异性 IgE 的表达的影响

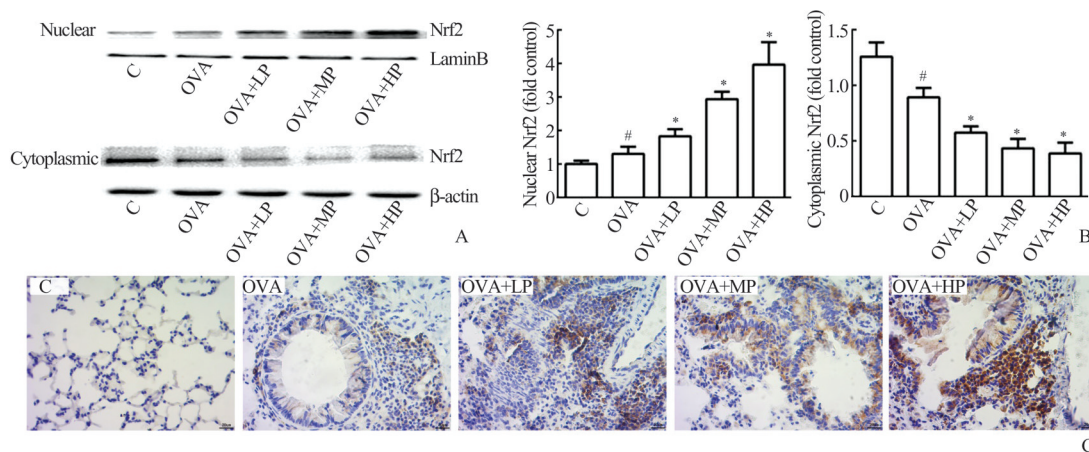
OVA 组, 异丙酚干预组浆蛋白中 Nrf2 的表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。我们进一步用免疫组化检测 Nrf2 的表达情况, 结果表明, 与 C 组比较, OVA 组蛋白表达明显增多 ( $P < 0.05$ ); 与 OVA 组比较, 异丙酚干预组 Nrf2 蛋白表达量进一步增多。这表明异丙酚诱导 Nrf2 的核转移及表达增多 (图 6)。

## 2.7 异丙酚对 OVA 诱导的哮喘小鼠肺组织中 HO-1 基因及蛋白表达的影响 RT-qPCR 结果表



MDA. 丙二醛; SOD. 超氧化物歧化酶; GSH. 还原型谷胱甘肽; <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与 C 组比较; <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , 与 OVA 组比较。

图 5 异丙酚对 OVA 诱导的哮喘小鼠肺组织氧化应激的影响



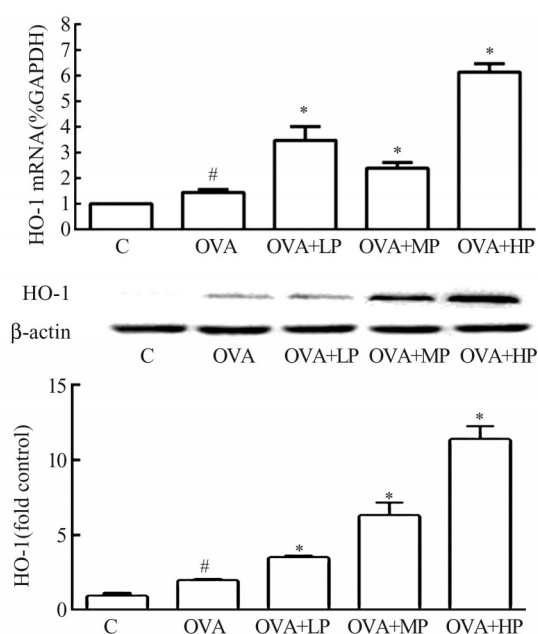
A. 各组 Nrf2 核蛋白及浆蛋白的 Western Blot 结果; B. 各组蛋白相对表达量统计; C. 免疫组化 ( $\times 200$ ) 检测各组 Nrf2 的蛋白表达情况。 <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与 C 组比较; <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , 与 OVA 组比较。

图 6 异丙酚对 OVA 诱导的哮喘小鼠肺组织中 Nrf2 蛋白表达的影响

明, 相对于 C 组和 OVA 组, 异丙酚干预组明显提高 HO-1 在基因水平的表达并呈异丙酚浓度依赖性 ( $P < 0.05$ )。Western Blot 结果显示, 在总蛋白中, 相对于 C 组和 OVA 组, 异丙酚干预组中 HO-1 的表达水平明显升高, 并呈异丙酚浓度依赖性 ( $P < 0.05$ ), 见图 7。

## 3 讨论

气道对各种刺激呈高度敏感状态的现象被称为气道高反应性 (airway hyperresponsiveness, AHR), AHR 是支气管哮喘的基本特征之一, AHR 和哮喘的严重程度呈正相关, 能否降低 AHR 是疗效的重要指标<sup>[11]</sup>。已有研究<sup>[12-14]</sup>证实了异丙酚可使健康及哮喘患者支气管舒张, 降低病人的气道反应性, 对哮喘的治疗起到有益的作用。其机制可能与钙通道、钾通道、环腺苷酸、 $\beta$ -肾上腺素能受体、RhoA 信号转导系统等的调节相关。本研究表明: 在同一氯化乙酰甲胆碱浓度下, 异丙酚组激发的气道阻力明显低于 OVA 组, 提示异丙酚可以降低哮喘小鼠的气道反应性。已有研究<sup>[15]</sup>报道哮喘急性



HO-1. 血红素氧合酶-1; <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与 C 组比较; <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , 与 OVA 组比较。

图7 异丙酚对 OVA 诱导的哮喘小鼠肺组织中 HO-1 mRNA 及蛋白表达的影响

发作的严重程度与气道炎症密切相关。Th1/Th2 细胞平衡失衡是哮喘的主要发病机制之一,其分泌的炎症因子可诱导 IgE 抗体的合成、肥大细胞脱颗粒和气道黏膜渗透,诱导气道炎症反应形成和 AHR<sup>[16-18]</sup>。但异丙酚能否通过抗氧化应激作用改善 OVA 诱导的小鼠支气管哮喘的氧化应激损伤尚未明确。本研究利用 OVA 诱导致敏进行支气管哮喘小鼠造模,在异丙酚干预下,对哮喘气道炎症和氧化应激损伤进行初步研究,为临床选择治疗哮喘药物提供更多的参考依据。在本研究中,OVA 组小鼠肺组织出现明显病理学变化,炎症细胞浸润明显,IgE 表达显著升高,提示造模成功。该结果表明异丙酚可降低哮喘小鼠 BALF 中 Th2 细胞因子 IL-4、IL-8、IL-13 的浓度,提高 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$  浓度,调节 Th1/Th2 失衡;同时,可降低哮喘小鼠血清中 OVA 特异性 IgE 表达水平。相对于 OVA 所致哮喘小鼠组,异丙酚组小鼠肺组织中以嗜酸性粒细胞浸润为主的炎症表现减少明显,这表明异丙酚在 OVA 致敏的哮喘小鼠中具有治疗作用。

近年来炎症诱导的氧化应激在哮喘等慢性气道疾病的发病和发展中的作用受到越来越多的关注。氧化应激和炎症之间存在相互依存关系,氧化应激能够激活多种信号通路诱导或促进炎症的发生<sup>[19-20]</sup>。MDA 是膜脂过氧化的主要产物之一,其含

量反映了膜脂受活性氧伤害的程度。SOD、GSH 水平反映了内源性抗氧化酶的数量和活性。在正常生理条件下体内不断产生自由基,可由内源性抗氧化系统和超氧化物歧化酶等有效清除,保持动态平衡,不会引起机体损伤。哮喘发作时,脂质过氧化物产物 MDA 增多,内源性抗氧化酶的数量和活性物质 SOD、GSH 水平降低,氧化/抗氧化系统的平衡失调<sup>[6, 21]</sup>。本研究显示哮喘小鼠肺组织中 MDA 上升,GSH、SOD 下降,证实了本实验建立的 OVA 所致哮喘小鼠模型中出现了明显的氧化应激;异丙酚明显降低 OVA 所致哮喘小鼠肺组织 MDA 含量,GSH、SOD 水平明显增加,据此研究结果表明,异丙酚既可通过消除脂质过氧化水平防止氧化损伤,也可通过提高内源性抗氧化酶的数量和活性调节抗氧化系统,维持氧化/抗氧化系统的平衡。

已有研究<sup>[22-23]</sup>显示 Nrf2/HO-1 通路是机体抗氧化还原的调节中枢之一,其中 Nrf2 的核移位、HO-1 活化是至关重要的因素。Nrf2 是一种氧化还原敏感的转录因子,是氧化应激反应中的关键因子。HO-1 是 Nrf2 调控的下游靶基因之一,可被炎症等刺激因素诱导,发挥抗炎、抗氧化、细胞增殖等重要生理作用<sup>[8]</sup>。在正常生理条件下,Nrf2 位于细胞质中,与其抑制蛋白 Keap1 耦联,并与肌动蛋白细胞骨架结合被锚定于胞质,处于非活化状态,以维持机体内氧化还原状态的平衡;而受到活性氧或亲核物质的刺激时,Keap1、Nrf2 顺式作用元件(antioxidant response element, ARE)抗氧化系统被激活,胞质中的 Nrf2 与 Keap1 分离,发生去泛素化,进入胞核与 ARE 结合,启动 Nrf2 下游靶基因 HO-1 等抗氧化酶基因的表达,从而发挥抗氧化作用,达到器官保护的作用<sup>[24]</sup>。已有实验<sup>[25]</sup>表明 Nrf2 基因敲除小鼠对哮喘具有高度敏感性,包括 AHR、炎症浸润、黏液分泌和氧化应激等加剧。本研究结果显示异丙酚干预组小鼠肺组织中核蛋白 Nrf2 表达水平明显增加,而浆蛋白 Nrf2 的表达水平明显下调,这表明异丙酚可能诱导了 Nrf2 核转移;免疫组化也印证了异丙酚干预组小鼠肺组织中 Nrf2 表达水平上明显增加;同时 RT-qPCR 及 Western Blot 检测到异丙酚干预组 HO-1 分别在 mRNA 转录和蛋白水平明显高于 OVA 组,并呈异丙酚浓度依赖性。实验结果证实,在 OVA 诱导的哮喘小鼠模型中,异丙酚通过上调 Nrf2 表达,增加下游 HO-1 表达,而发挥抗氧化损伤的肺保护作用。

综上所述,异丙酚能够抑制氧化应激反应,有

效减轻氧化损伤及改善哮喘小鼠气道炎症,其作用机制可能与上调 Nrf2/HO-1 信号通路有关。为临床治疗哮喘提供了更多的药物选择可能,关于异丙酚治疗哮喘的深层机制尚有待进一步研究,以期为哮喘的药物治疗提供更多的理论支持。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

#### 参考文献

- [1] PAPADOPOULOS N G, MILIGKOS M, XEPAPADAKI P. A current perspective of allergic asthma: From mechanisms to management[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 268: 69-93.
- [2] ZHOU J, IWASAKI S, WATANABE A, et al. Synergic bronchodilator effects of a phosphodiesterase 3 inhibitor olprinone with a volatile anaesthetic sevoflurane in ovalbumin-sensitised guinea pigs[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(7): 519-524.
- [3] ROYSE C F, LIEW D F L, WRIGHT C E, et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 87-93.
- [4] BURBURAN S M, XISTO D G, ROCCO P M. Anaesthetic management in asthma[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2007, 73(6): 357-365.
- [5] MICHAELOUDES C, ABUBAKAR-WAZIRI H, LAKHDAR R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma[J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85: 101026.
- [6] FATANI S H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma[J]. *J Asthma*, 2014, 51(6): 578-584.
- [7] VINCENZO S D, FERRANTE G, FERRARO M, et al. Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as determinants of asthma in children[J]. *Biology*, 2023, 12(1): 133.
- [8] XIE Y W, HE Y Z, LIANG J, et al. SIRT5 alleviated eosinophilic asthma through ROS inhibition and Nrf2/HO-1 activation[J]. *Inflammation*, 2025, 48(5): 3169-3179.
- [9] CEN Y H, LI F F, LI Y K, et al. Dimethyl fumarate alleviates allergic asthma by strengthening the Nrf2 signaling pathway in regulatory T cells[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1375340.
- [10] CHEN Y J, CHEN C T, SHIMIZU BASSI G, et al. Asthma research in mice: An overview of current models and their methodological variability[J]. *Int Rev Immunol*, 2025, 44(3): 127-140.
- [11] HABIB N, PASHA M A, TANG D D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2764.
- [12] GRIM K J, ABCEJO A J, BARNES A, et al. Caveolae and propofol effects on airway smooth muscle[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 444-453.
- [13] LIN C C, SHYR M H, TAN P P, et al. Mechanisms underlying the inhibitory effect of propofol on the contraction of canine airway smooth muscle[J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(3): 750-759.
- [14] HANAZAKI M, YOKOYAMA M, MORITA K, et al. Rho-kinase inhibitors augment the inhibitory effect of propofol on rat bronchial smooth muscle contraction[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(6): 1765-1771.
- [15] HWANG Y H, PAIK M J, YEE S T. Diisononyl phthalate induces asthma *via* modulation of Th1/Th2 equilibrium[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 272: 49-59.
- [16] BUTCHER M J, ZHU J F. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 30.
- [17] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2521-2522.
- [18] STONE K D, PRUSSIN C, METCALFE D D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2): S73-S80.
- [19] ATHARI S S. Targeting cell signaling in allergic asthma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 45.
- [20] SAHINER U M, BIRBEN E, ERZURUM S, et al. Oxidative stress in asthma: part of the puzzle[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(8): 789-800.
- [21] LIU K M, HUA S C, SONG L. PM<sub>2.5</sub> exposure and asthma development: The key role of oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3618806.
- [22] LIU Q M, GAO Y, CI X X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7090534.
- [23] YANG J W, MO J J, DAI J J, et al. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1079.
- [24] SÁNCHEZ-ORTEGA M, CARRERA A C, GARRIDO A. Role of NRF2 in lung cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1879.
- [25] KURAMOTO K, MORISHIMA Y, YOSHIDA K, et al. Nrf2 deficiency accelerates IL-17-dependent neutrophilic airway inflammation in asthmatic mice[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(7): 818.

(2025-05-21 收稿)  
编辑 沈建国