

卷柏总黄酮通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻机械通气相关性肺损伤的机制*

肖国素^{1,2} 余洲^{1,2} 陈丽娜^{2,3} 吴玉婷⁴ 曹珊¹ 张蕾¹ 黄妮雯¹

(1. 贵州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳 550004;
3. 贵阳市公共卫生救治中心, 贵州 贵阳 550000; 4. 贵州医科大学附属医院病理科, 贵州 贵阳 550001)

【摘要】 目的 探讨卷柏总黄酮(TFST)调控 Nrf2/HO-1 信号通路对机械通气相关性肺损伤(VALI)的影响。方法 选取健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,采用随机数字表法分为 4 组,每组 10 只。对照组仅对大鼠插管不进行机械通气;模型组采用潮气量 30 mL/kg,通气频率 60 次/min,吸氧浓度 FiO₂ 21%,吸呼比 1:2,通气时间 4 h 制备大鼠 VALI 模型;TFST 组于造模前 2 周开始每天 1 次卷柏总黄酮混悬液 800 mg/kg 灌胃给药;ML385 组,卷柏总黄酮预保护 2 周并在机械通气前 1 h,将 ML385(Nrf2 抑制剂)30 mg/kg 注射于大鼠腹腔。结束后处死大鼠并收集大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)使用 ELISA 法测定其中 IL-6 及 TNF- α 浓度;且收集大鼠肺组织进行 HE 染色观察其病理学变化后作肺损伤评分,比较各组大鼠肺组织湿重干重比(W/D),检测肺组织中丙二醛(MDA)水平,WST-8 法测定肺组织超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用 Western blot 法检测肺组织 Nrf2 及 HO-1 蛋白的水平。结果 与对照组比较,模型组的肺组织 W/D 值及 MDA 含量,肺损伤评分及 BALF 中 IL-6、TNF- α 升高,肺组织中 SOD 含量,Nrf2、HO-1 蛋白水平降低(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,TFST 组的肺组织 W/D 值及 MDA 含量降低,肺损伤减轻及 BALF 中 IL-6、TNF- α 降低,SOD 含量,Nrf2、HO-1 蛋白水平增加($P < 0.05$);ML385 组则较 TFST 组大鼠肺损伤加重,肺组织 W/D 值及 MDA 含量,BALF 中 IL-6、TNF- α 升高,SOD 含量,Nrf2、HO-1 蛋白水平降低($P < 0.05$)。结论 卷柏总黄酮可通过调节 Nrf2/HO-1 通路激活抗氧化途径改善大鼠机械通气相关肺损伤。

【关键词】 机械通气;肺损伤;卷柏总黄酮;HO-1;Nrf2;氧化应激

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 01. 002

Study on the mechanism of total flavonoids of selaginella tamariscina vulgaris reducing mechanical ventilation related lung injury by regulating Nrf2/HO1 signal pathway

XIAO Guosu^{1,2}, YU Zhou^{1,2}, CHEN Lina^{2,3}, WU Yuting⁴, CHAO Shan¹, ZHANG Lei¹, HUANG Niwen¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China;
2. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;
3. Guiyang Public Health Treatment Center, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China;
4. Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of total flavonoids of selaginella officinalis (TFST) regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway on mechanical ventilation associated lung injury (VALI). **Methods** Forty healthy SPF grade male SD rats were selected and randomly divided into four groups (10 in each group) using a random number table method. The control group only received intubation without mechanical ventilation; In the model group, a rat VALI model was prepared using tidal volume of 30 mL/kg, ventilation frequency of 60 times/min, oxygen uptake concentration of 21% FiO₂, inhalation to exhalation ratio of 1:2, and ventilation time of 4 hours; TFST group, starting from 2 weeks

基金项目:贵州省科技厅基础研究计划项目[黔科合基础-ZK(2022)一般 423];贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwlkj2020-1-023);贵州医科大学附属医院博士科研启动基金项目(I-2019-23)

通讯作者:黄妮雯,主任医师,E-mail:huangniwen@163.com

引用本文:肖国素,余洲,陈丽娜,等.卷柏总黄酮通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻机械通气相关性肺损伤的机制[J].西部医学,2025,37(1): 5-9. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 01. 002

before modeling, was orally administered 800 mg/kg of total flavonoids suspension of *selaginella officinalis* once a day; ML385 group, pre protected with total flavonoids of *selaginella vulgaris* for 2 weeks, and ML385 (Nrf2 inhibitor) 30mg/kg was injected into the intraperitoneal cavity of rats 1 hour before mechanical ventilation. After the end of the experiment, the rats were euthanized and their bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected for the determination of IL-6 and TNF- α using ELISA concentration. And collect rat lung tissue for HE staining to observe its pathological changes, and then score lung injury. Compared the wet to dry weight ratio (W/D) of lung tissue in each group of rats, detected the level of malondialdehyde (MDA) in lung tissue, measured the level of superoxide dismutase (SOD) in lung tissue using WST-8 method, and detected the levels of Nrf2 and HO-1 protein in lung tissue using Western blot method. **Results** Compared with the control group, the W/D value and MDA content of lung tissue, lung injury score, and IL-6 and TNF- α in BALF in the model group were elevated. SOD content, Nrf2 and HO-1 protein levels in lung tissue decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the W/D value and MDA content of lung tissue in the TFST group decreased, lung injury decreased, and IL-6 and TNF- α in BALF decreased. SOD content, Nrf2, HO-1 protein levels increased ($P < 0.05$). The ML385 group had more severe lung injury compared to the TFST group, with W/D values and MDA content in lung tissue, as well as IL-6 and TNF- α in BALF elevated, SOD content and Nrf2 and HO-1 protein levels decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The total flavonoids of *selaginella* can improve mechanical ventilation related lung injury in rats by regulating the Nrf2/HO-1 pathway and activating antioxidant pathways.

【Key words】 Mechanical ventilation; Lung injury; Total flavonoids of *selaginella tamariscina*; HO-1; Nrf2; Oxidative stress

机械通气是广泛应用于临床维持重症患者生命的呼吸支持方式,但如果应用不当,其产生的机械应力可能诱发或加重机械通气相关性肺损伤(Ventilator-induced lung injury, VILI),会明显影响患者的救治成功率,因此需要对 VILI 的发生分子机制及如何预防进行研究^[1-3]。现有研究表明 VILI 的发生与炎症反应及氧化应激密切相关,核因子 E2 相关转录因子 2 (Nuclear factor erythroid₂-related factor 2, Nrf2) 是内源性抗氧化防御的重要调控因子,其可被氧化应激激活并调控多条信号通路,有研究报道了 Nrf2 在急性肺损伤中的作用^[4-5]。血红素加氧酶(Heme Oxygenase, HO-1)作为 Nrf2 下游蛋白也是重要的抗氧化酶对肺损伤也起到重要作用^[6-7]。卷柏为蕨类植物门卷柏科卷柏属植物的干燥全草,是贵州苗族民族习用的民族药,主要用之于呼吸道疾病如气道炎症的诊疗^[8-9],其提取物活性部分主要为卷柏总黄酮(Total flavonoids of *selaginella tamariscina*, TFST)。既往研究表明 TFST 具有抗氧化应激作用及抗炎及抗肿瘤等^[10-11],但其作用机制尚不清楚。本实验拟通过建立机械通气相关性肺损伤大鼠模型,探索 TFST 是否可通过调节 Nrf2/HO-1 通路对 VILI 大鼠起保护作用,以期为贵州民族药卷柏的进一步开发应用提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 6~8 周龄体重约 220~240 g 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只(贵州医科大学动物实验中心提供)。本实验遵循“3R”原则给予人道的关怀,经由贵州医科大学实验动物伦理委员会审批通过(伦理

号:2001069)。

1.1.2 主要实验材料 TFST 购于吉林天药药物研发有限公司;Nrf2 抑制剂 ML385 购于美国 MedChem Express 公司;白介素 6(IL-6)ELISA 试剂盒购于上海广锐生物科技有限公司;苏木素伊红(HE)染色试剂盒、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、MDA、SOD 试剂盒及 HO-1 抗体购于碧云天生物技术研究;Nrf2 抗体购于北京索莱宝(Solarbio)科技有限公司。

1.1.3 主要实验仪器 小动物呼吸机(成都泰盟软件有限公司, HX-100E 中国), ELX800 酶联免疫检测仪(美国伯腾)。

1.2 研究方法

1.2.1 动物分组及模型制备 40 只 SD 大鼠均分为 4 组:对照组(对大鼠气管切开后进行气管插管,并不进行机械通气);机械通气组(气管切开插管后接小动物呼吸机,给予潮气量 30 mL/kg, VF 60 次/min, FiO₂ 21%, 吸呼比 1:2, PEEP 0 cmH₂O, 通气时间 4 h 制备大鼠 VILI 模型);TFST 组(于造模前 2 周开始每天 1 次卷柏总黄酮混悬液 800 mg/kg 灌胃给药);ML385 组[TFST 预保护 2 周并在机械通气前 1 h, 将 ML385(Nrf2 抑制剂)30 mg/kg 注射于大鼠腹腔]。

1.2.2 标本采集 实验结束麻醉处死大鼠,腹主动脉放血,从大鼠胸骨上凹处沿胸骨中线开胸后结扎右侧肺门,以 4℃ 生理盐水 2 mL 经气管插管灌注于左肺滞留一分钟后回收支气管肺泡灌洗液(BALF)并重复 3 次,全部 BALF 进行离心后收集上清液。低温分离右肺组织,取右肺前叶行湿干比检测,右肺中叶组织固定于 10% 多聚甲醛溶液用于病理切片 HE 染色实验,剩余右肺组织液氮冷冻用于 WB 等实验。

1.2.3 检测指标及方法 ①大鼠肺组织湿/干重比值(W/D)测定:选用大鼠右肺上叶进行称重,先将各组大鼠右肺上叶组织用干净滤纸吸干表面水分,置于称量纸上称取得到湿重(W)后,再放置于电热烘干箱烘干 48 h 到恒重后称取各组干重(D),计算各组肺组织湿干重,肺湿/干比值(W/D)=湿肺重/干肺重。②肺组织苏木精伊红(HE)染色:取固定于 10%多聚甲醛溶液中大鼠右肺中叶组织,进行 HE 染色后光镜下观察病理学改变,使用 Smith 肺损伤评分系统对大鼠肺组织的肺水肿、肺泡及间质炎症、肺泡及间质出血、肺不张和透明膜形成进行评估,分别进行 0~4 分的定量分析,肺损伤总分为 4 个参数的分数之和,分数对应的组织病变是:0 分(无病变),1 分(病变 \leq 25%),2 分(病变 $>$ 25%~50%),3 分(病变 $>$ 50%~75%)和 4 分(病变 $>$ 75%)^[12]。③酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-6 及 TNF- α :将收集的大鼠 BALF 离心(3 000 r/min)10 min 后收集上清液,ELISA 法检测各组 BALF 上清液中 IL-6 及 TNF- α 的水平。④肺组织 MDA 及 SOD 测定:取等量液氮冻存的大鼠右肺组织制成肺组织匀浆,然后按照试剂盒说明测定肺组织中的 MDA 及 SOD 水平。⑤ Western blot 法测定大鼠肺组织中 Nrf2 及 HO-1 的蛋白表达水平:各组大鼠取 100 mg 肺组织用以提取蛋白,以 BCA 法定量后各组取等量蛋白样本经 SDS-PAGE 凝胶电泳。转印于 PVDF 膜后用 5%脱脂牛奶封闭 2 h,洗膜并加入一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜,再次洗膜后室温加入二抗 1 h,洗膜 3 次后再滴加 ECL 显色液,显影后进行灰度值分析。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,实验数据均符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间差异使用 Anova 检验,两组间差异的比较采用 t -test 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肺组织(W/D)测定及病理学改变 机械通气 4 h 后,模型组大鼠肺组织 W/D 值增加,差异有统计学意义($P < 0.01$),而卷柏总黄酮预保护后与模型组相比 W/D 值下降($P < 0.01$),ML385 组则较 TFST 组增加($P < 0.05$);HE 染色后于光学显微镜下观察各组肺组织病理学变化,对照组肺组织正常,无明显病理学变化,而模型组大鼠肺泡结构破坏肺泡腔融合,肺泡结构紊乱,炎性细胞和红细胞大量浸润,TFST 组较预模型组明显减轻,ML385 组则较 TFST 组加重。此外模型组相比对照组肺损伤评分明显增加,TFST 预保护后改善了肺损伤评分,ML385 组病理学损伤评分则较 TFST 组增加,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。

2.2 大鼠 BALF 中相关炎症因子含量测定 模型组大鼠 BALF 中炎症因子 IL-6 及 TNF- α 含量与对照组比较明显增加;TFST 组大鼠 BALF 中 IL-6 及 TNF- α 含量与模型组比较明显减少,加用 Nrf2 抑制剂 ML385 后 TFST 的抗炎作用下降,ML385 组则较 TFST 组炎症因子含量升高(ML385 组是应用 ML385 前,加用卷柏总黄酮 TFST 预保护 2 周,是和 TFST 组比较),差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见图 2。

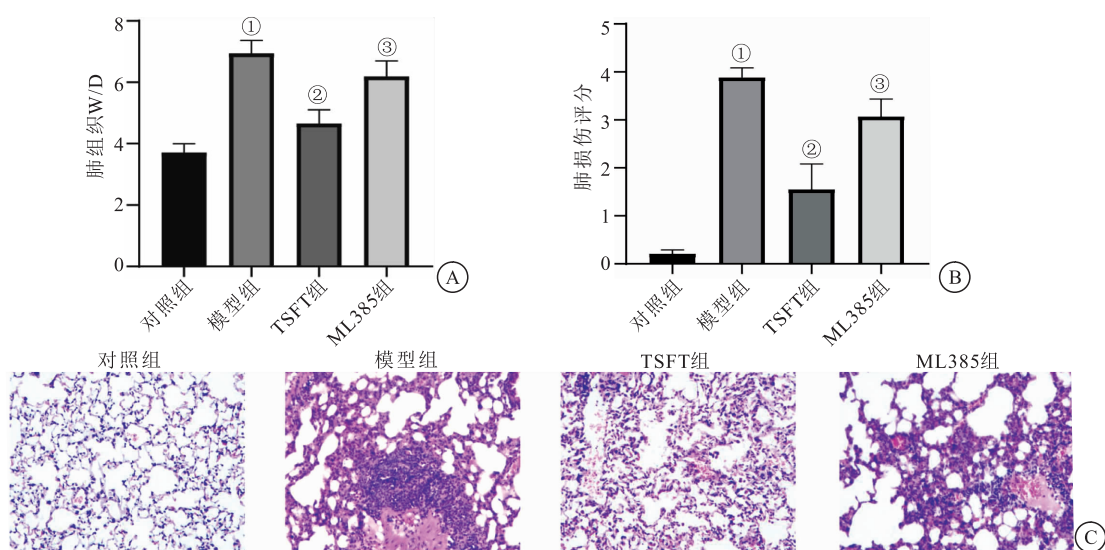


图 1 肺组织(W/D)测定及病理学损伤

Figure 1 Lung tissue (W/D) ratio and pathological damage

注:A.肺组织 W/D 值;B.肺损伤评分;C.代表性肺组织 HE 染色($\times 200$);与对照组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.01$;与 TFST 组比较,③ $P < 0.05$ 。

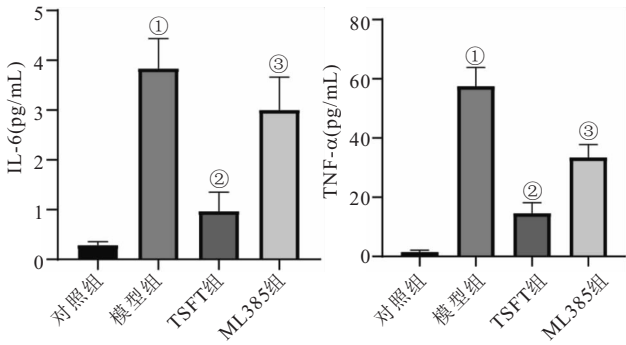


图 2 大鼠 BALF 中炎症因子含量测定

Figure 2 Determination of inflammatory factor content in rat BALF

注:与对照组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.01$;与 TFST 组比较,③ $P < 0.05$ 。

2.3 大鼠肺组织 MDA 及 SOD 测定 与对照组相比,模型组大鼠肺组织 SOD 活性降低、MDA 含量升高;与模型组相比,TFST 组 SOD 水平升高,MDA 含量降低,表明 TFST 预处理组能够明显逆转 VILI 氧化应激损伤。ML385 组与 TFST 组相比,肺组织中 SOD 活性降低,MDA 含量升高。差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),见图 3。

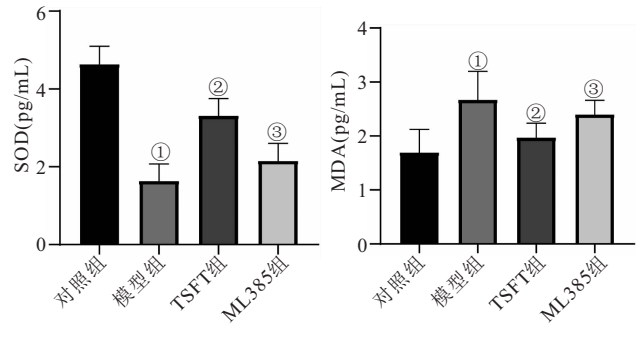


图 3 大鼠肺组织 MDA 及 SOD 测定

Figure 3 Measurement of MDA and SOD in rat lung tissue

注:与对照组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与 TFST 组比较,③ $P < 0.05$ 。

2.4 大鼠肺组织 Nrf2、HO-1 蛋白表达 模型组大鼠肺组织 Nrf2、HO-1 蛋白的表达较对照组降低;与模型组相比,TFST 组大鼠肺组织 Nrf2、HO-1 蛋白的表达升高;与 TFST 组相比,ML385 组肺组织中 Nrf2、HO-1 蛋白的表达降低(ML385 组是应用 ML385 前,加用卷柏总黄酮 TFST 预保护 2 周,是和 TFST 组比较)。差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见图 4。

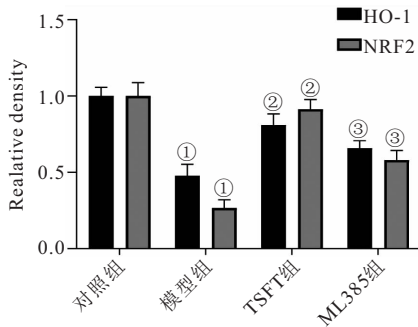
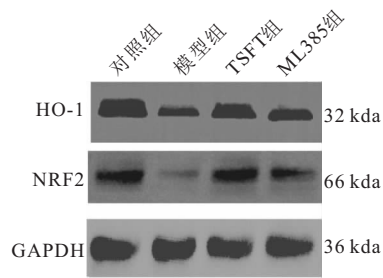


图 4 大鼠肺组织 Nrf2、HO-1 蛋白表达

Figure 4 Expression of Nrf2 and HO-1 proteins in rat lung tissue

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与 TFST 组比较,③ $P < 0.05$ 。



3 讨论

机械通气作为挽救重症患者生命的重要措施应用于临床,但在维持生命的同时如果应用不当可能导致压力伤、容量伤、生物伤等,进而造成肺组织渗透性增加而出现肺组织水肿、肺萎陷伤和炎症反应,引起肺通气及换气功能受损^[13]。现有研究发现激活机体氧化应激反应可诱导或加重 VILI 引起进一步肺损伤^[14],而阻断氧化应激反应可以改善临床预后,因此对抗氧化应激药物改善 VILI 的研究非常重要。本实验通过构建 VILI 大鼠模型,发现与对照组相比,模型组肺组织 W/D 比值及肺损伤评分明显增加;HE 染色显示模型组肺泡壁断裂及肺泡融合,肺间质增厚及大量炎性细胞浸润等提示肺组织病理损伤加重;与对照

组相比,大鼠模型组中 BALF 中 IL-6 及 TNF-α 含量上升,提示 VILI 促使大鼠炎症反应增强,说明本研究大鼠 VILI 模型制备成功。

TFST 是从卷柏中提取的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、降血糖及血脂等作用^[15-16],本课题组研究证实 TFST 对哮喘大鼠气道炎症有明显的抑制作用^[17]。Won 等^[18]发现 TFST 可显著改善衰老模型小鼠的衰老指征,使衰老模型小鼠中大脑 SOD 活性增加、MDA 含量下降,从而具有抗氧化、抗衰老作用;且卷柏黄酮类提取物可显著抑制 LPS 刺激引起的巨噬细胞 MAPK 和 NF-κB 的磷酸化以及 NF-κB 的核易位,并上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,反应了其抗氧化活性,明确表明了 TFST 对氧化应激

有抑制作用。Nrf2 作为机体抗氧化应激的核心分子调控多条信号通路,与多种抗氧化相关基因以及蛋白质修复有关,其激活后可从细胞质转位至细胞核和抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE)结合后启动下游抗氧化应激相关蛋白如 HO-1 的转录,HO-1 蛋白活性增强参与机体抗氧化减少活性氧产生,并清除肺内游离血红素^[19-20]。因此 Nrf2/HO-1 通路是调控内源性氧化应激的关键信号通路,激活该通路可减轻机体的氧化应激损伤。

本研究结果显示,TFST 改善了 VILI 大鼠肺损伤评分并降低了肺组织 W/D 比值,减少了 VILI 大鼠 BALF 中因子 IL-6、TNF- α 水平,证实 TFST 可改善 VILI 大鼠肺损伤。TFST 减少 VILI 大鼠肺组织中 MDA 水平,提升了抗氧化酶 SOD 活性,增加了 VILI 大鼠肺组织 Nrf2、HO-1 蛋白的表达;而应用了 Nrf2 抑制剂 ML385 后,TFST 保护作用下降,与 TFST 组相比,增加了 VILI 大鼠肺损伤评分、肺组织 W/D 比值,BALF 中 IL-6 及 TNF- α 水平,提升 VILI 大鼠肺组织中 MDA 水平降低 SOD 活性,并减少了 Nrf2、HO-1 蛋白的表达。这些表明 TFST 能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路调控抗氧化酶的表达进而减轻氧化应激反应。

4 结论

TFST 可改善大鼠机械通气相关肺损伤,其机制是上调 Nrf2 及其下游 HO-1 蛋白的表达,通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激水平从而减轻机械通气相关肺损伤。

【参考文献】

- [1] MARINI J J, ROCCO P R M, GATTINONI L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice. pressure, energy, and power[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(7): 767-774.
- [2] BITKER L, TALMOR D, RICHARD J C. Imaging the acute respiratory distress syndrome: past, present and future[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(8): 995-1008.
- [3] WILCOX M E, MAAS M B. Beating the clock in ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(11): 1415-1416.
- [4] TAMATAM C M, REDDY N M, POTTETI H R, *et al.* Preconditioning the immature lung with enhanced Nrf2 activity protects against oxidant-induced hypoalveolarization in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19034.
- [5] WEI J, CHEN G N, SHI X, *et al.* Nrf2 activation protects against intratracheal LPS induced mouse/murine acute respiratory distress syndrome by regulating macrophage polarization[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 790-796.
- [6] SUN Z P, WANG F Q, YANG Y Y, *et al.* Resolvin D1 attenuates ventilator-induced lung injury by reducing HMGB1 release in a HO-1-dependent pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105825.
- [7] YUAN J J, ZHANG X T, BAO Y T, *et al.* Heme oxygenase-1 participates in the resolution of seawater drowning-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2018, 247: 12-19.
- [8] 晏英, 王丹, 陈洁, 等. 黔产五种卷柏黄酮含量测定及其对 α -葡萄糖苷酶抑制活性研究[J]. *山地农业生物学报*, 2021, 40(1): 36-42.
- [9] 郑鑫, 温静, 李文兰, 等. 中华卷柏的化学成分和药理作用研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(9): 698-702, 708.
- [10] 张莲珠, 刘君, 李驰坤, 等. 卷柏总黄酮研究进展[J]. *中国医药*, 2022, 17(3): 472-476.
- [11] GAO L Y, YUAN P P, WEI Y X, *et al.* Total flavonoids of *Selaginella tamariscina* (P. Beauv.) Spring ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress via activating MFN2/PERK[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154065.
- [12] SMITH K M, MROZEK J D, SIMONTON S C, *et al.* Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(11): 1888-1897.
- [13] TELIAS I, BROCHARD L J, GATTARELLO S, *et al.* The physiological underpinnings of life-saving respiratory support [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1274-1286.
- [14] AN X N, SUN X T, YANG X M, *et al.* Oxidative stress promotes ventilator-induced lung injury through activating NLRP3 inflammasome and TRPM2 channel[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3448-3455.
- [15] 丁云录, 张莲珠, 赵昱玮, 等. 卷柏总黄酮对 D-半乳糖衰老模型小鼠的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(2): 293-294.
- [16] 樊炼, 吴永平, 瞿慧, 等. 垫状卷柏提取物诱导凋亡抗肿瘤作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(6): 664-670.
- [17] 黄妮雯, 宋盛仁, 杜娟. 卷柏总黄酮对支气管哮喘大鼠气道的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2016, 41(7): 797-800, 805.
- [18] WON A N, KIM S A, AHN J Y, *et al.* HO-1 induction by *Selaginella tamariscina* extract inhibits inflammatory response in Lipopolysaccharide-stimulated raw 264.7 macrophages[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 7816923.
- [19] TORRENTE L, DENICOLA G M. Targeting NRF2 and its downstream processes: opportunities and challenges[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2022, 62: 279-300.
- [20] DINKOVA-KOSTOVA A T, COPPLE I M. Advances and challenges in therapeutic targeting of NRF2[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(3): 137-149.

(收稿日期:2024-03-28; 修回日期:2024-05-21; 编辑:张翰林)