

论 著

基础研究

姜黄素纳米颗粒激活 Nrf-2/HO-1 通路促使腹腔巨噬细胞 M2 型极化减轻大鼠重症急性胰腺炎早期炎症反应的作用

杨林¹, 廖东旭¹, 王潇玉¹, 范永鸿², 骆助林^{2*}, 文艺^{1,3*}

¹西南交通大学医学院, 四川成都 610031; ²西部战区总医院基础医学实验室, 四川成都 610083; ³西部战区总医院全军普通外科中心, 四川成都 610083

[中图分类号] R576 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2390.2026.0313

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 杨林, 廖东旭, 王潇玉, 等. 姜黄素纳米颗粒激活 Nrf-2/HO-1 通路促使腹腔巨噬细胞 M2 型极化减轻大鼠重症急性胰腺炎早期炎症反应的作用[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 711-722.

[收稿日期] 2025-10-20 [录用日期] 2025-12-28 [上线日期] 2026-03-13

[摘要] **目的** 探讨姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)激活核因子E2相关因子2(Nrf-2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路调控重症急性胰腺炎(SAP)大鼠腹腔巨噬细胞(PMs)的极化状态减轻SAP早期炎症反应的作用及其机制。**方法** (1)采用薄膜水化法制备Cur-NPs。(2)建立SD大鼠SAP模型进行体内实验,动物分为假手术组、Cur-NPs对照组、模型组与Cur-NPs治疗组($n=8$)。检测各组大鼠胰腺组织病理学、血清炎症因子及酶学指标。从SD大鼠提取原代PMs后,采用流式细胞术(CD86、CD163、CD68及CD45)、Western blotting、RT-qPCR检测M1/M2标志物及Nrf-2/HO-1的表达。(3)体外实验分离SD大鼠原代PMs,与SAP腹水共培养,并设置对照组、TBHQ(Nrf-2特异性激动剂)对照组、SAP腹水组、Cur-NPs治疗组与TBHQ治疗组,采用ELISA、免疫荧光、流式细胞术验证Cur-NPs对PMs极化及Nrf-2/HO-1通路的作用。**结果** 本研究成功制备了具有良好稳定性、缓释性和生物安全性的Cur-NPs。在SAP大鼠模型中, Cur-NPs能有效减轻胰腺组织损伤、降低血清淀粉酶和脂肪酶活性,并明显抑制促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的释放($P<0.05$)。机制上, Cur-NPs在体内外均能驱动PMs由促炎M1表型向抗炎M2表型极化,表现为M1标志物(CD86、iNOS)下调与M2标志物(CD163)上调($P<0.05$)。进一步研究显示, Cur-NPs通过促进Nrf-2核转位抑制NF- κ B通路关键蛋白磷酸化水平,明显缓解氧化应激,表现为丙二醛(MDA)含量降低和超氧化物歧化酶(SOD)活性恢复($P<0.05$)。使用Nrf-2特异性激动剂TBHQ能够模拟实现Cur-NPs的上述效应。**结论** Cur-NPs通过激活Nrf-2/HO-1信号通路,可驱动PMs从促炎M1表型向抗炎M2表型极化,缓解SAP早期炎症反应和胰腺组织损伤。该研究为Cur-NPs作为SAP的潜在治疗策略提供了重要的实验依据。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 腹腔巨噬细胞; 细胞极化; 姜黄素; 纳米颗粒

Curcumin nanoparticles alleviate early inflammatory response in severe acute pancreatitis by activating the Nrf-2/HO-1 pathway to promote M2 polarization of peritoneal macrophages

Yang Lin¹, Liao Dong-Xu¹, Wang Xiao-Yu¹, Fan Yong-Hong², Luo Zhu-Lin^{2*}, Wen Yi^{1,3*}

¹College of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu, Sichuan 610031, China

²Basic Medical Laboratory, ³General Surgery Center, Western Theater Command General Hospital, Chengdu, Sichuan 610083, China

*Corresponding author. Wen Yi, E-mail: 13980881194@163.com; Luo Zhu-Lin, E-mail: luozhulin@swjtu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32471419), the National Key Clinical Specialty Project (41792113), and the Independent Innovation Project of Western Theater Command General Hospital (2024-YGLC-B03)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of curcumin nanoparticles (Cur-NPs) in alleviating early inflammatory responses in severe acute pancreatitis (SAP) by activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf-2/HO-1) signaling pathway to regulate the polarization status of peritoneal macrophages (PMs) in SAP rats.

[基金项目] 国家自然科学基金(32471419); 国家临床重点专科项目(41792113); 西部战区总医院自主创新项目(2024-YGLC-B03)

[作者简介] 杨林, 硕士研究生, 主要从事重症急性胰腺炎发病机制及防治策略方面的研究

[通信作者] 文艺, E-mail: 13980881194@163.com; 骆助林, E-mail: luozhulin@swjtu.edu.cn

Methods (1) Using the thin-film hydration method to prepare the Cur-NPs. (2) *In vivo* experiments were performed by establishing an SAP model in Sprague-Dawley (SD) rats. Animals were divided into Sham operation group, Cur-NPs control group, model group, and Cur-NPs treatment group ($n=8$). Pathological changes of pancreatic tissue, serum inflammatory cytokine levels, and enzymatic indicators were detected in each group. Primary PMs were isolated from SD rats, and the expression of M1/M2 markers and Nrf-2/HO-1 was assessed using flow cytometry (CD86, CD163, CD68, CD45), Western blotting, and RT-qPCR. (3) *In vitro*, primary PMs isolated from SD rats were co-cultured with SAP ascites and divided into control group, TBHQ (Nrf-2-specific agonist) control group, SAP ascites group, Cur-NPs treatment group, TBHQ treatment group. ELISA, immunofluorescence, and flow cytometry were used to verify the effects of Cur-NPs on PM polarization and the Nrf-2/HO-1 pathway. **Results** Cur-NPs with favorable stability, sustained-release properties, and biological safety were successfully prepared in this study. In the SAP rat model, Cur-NPs effectively alleviated pancreatic tissue injury, reduced serum amylase and lipase activities, and significantly inhibited the release of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β ($P<0.05$). Mechanistically, Cur-NPs drove the polarization of PMs from the pro-inflammatory M1 phenotype to the anti-inflammatory M2 phenotype both *in vivo* and *in vitro*, as evidenced by downregulation of M1 markers (CD86, iNOS) and upregulation of M2 markers (CD163) ($P<0.05$). Further studies confirmed that Cur-NPs inhibited the phosphorylation levels of key proteins in the NF- κ B pathway by promoting the nuclear translocation of Nrf-2, thereby significantly alleviating oxidative stress, manifested as decreased malondialdehyde (MDA) content and restored superoxide dismutase (SOD) activity ($P<0.05$). Treatment with the Nrf-2-specific agonist TBHQ mimicked the above effects of Cur-NPs. **Conclusions** Cur-NPs effectively drive the polarization of PMs from the pro-inflammatory M1 phenotype to the anti-inflammatory M2 phenotype by activating the Nrf-2/HO-1 signaling pathway, thereby alleviating early inflammatory responses and pancreatic tissue injury in SAP. This study provides important experimental evidence for Cur-NPs as a potential therapeutic strategy for SAP.

[Key words] severe acute pancreatitis; peritoneal macrophages; cell polarization; curcumin; nanoparticles

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种发病急骤、病情危重的消化道疾病,具有高病死率和多种严重并发症的临床特点^[1];其核心机制与固有免疫过度激活密切相关,其中腹腔巨噬细胞(peritoneal macrophages, PMs)作为腹腔局部免疫的首道防线,在炎症进展中起关键作用^[2]。PMs具有表型可塑性:在炎症早期,其主要极化为经典活化的M1表型,产生大量肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 等促炎因子,加剧组织损伤;而在修复期,其则极化为替代活化的M2表型,分泌IL-10等抗炎介质,促进组织修复^[3-4]。在SAP病理进程中,PMs向M1表型的过度极化是推动炎症级联反应、导致疾病恶化的重要环节^[5]。目前SAP的临床治疗策略缺乏针对免疫失衡状态的特异性手段^[6]。姜黄素(Curcumin)作为一种从姜黄根茎中提取的天然多酚化合物,在多种炎症性疾病模型中展现出抗炎、抗氧化活性^[7-8]。然而,姜黄素的水溶性差、生物利用度低、体内代谢快等问题限制了其临床应用^[9]。通过纳米技术构建的姜黄素纳米颗粒(Curcumin nanoparticles, Cur-NPs)能有效提高药物的稳定性,增强药物在炎症部位的靶向蓄积能力,并显著改善药物的生物利用度,显示出良好的临床转化前景^[10]。核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf-2/HO-1)通路是细胞应对氧化应激的核心途径,近年研究发现其也参与调控炎症及免疫细胞的功能^[11]。该通路的激活不仅可诱导多种抗氧化酶的表达,缓

解氧化应激损伤,还可抑制NF- κ B这一重要促炎通路,进而影响巨噬细胞的极化方向^[12]。然而Cur-NPs是否通过该通路调控PMs的M1/M2极化从而缓解SAP及其具体机制尚待深入探讨。基于此,本研究探讨Cur-NPs是否通过调控Nrf-2/HO-1通路诱导PMs的M2型极化,探究其在减轻SAP早期炎症与组织损伤中的免疫调节机制,以期为SAP的免疫靶向治疗策略提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 Cur-NPs的制备、表征、安全性与有效性验证

1.1.1 制备 采用薄膜水化法(thin-film hydration)进行Cur-NPs的制备;该方法作为一种经典的脂质纳米载体构建策略,具有包封率高、工艺可控及稳定性好等特点。简言之,将姜黄素与两亲性磷脂材料共同溶解于有机溶剂氯仿中,经旋转蒸发形成均匀脂质薄膜后,在37℃水浴超声条件下,采用磷酸盐缓冲液(PBS)进行水化,使脂质膜自发卷曲并包封疏水性姜黄素分子,形成纳米尺度的脂质颗粒。

1.1.2 表征 (1)形态学观察:将50 μ l的脂质体悬液滴于铜网上,静置5 min使纳米颗粒吸附。滤纸吸干液体后,滴加50 μ l 2%中性磷钨酸溶液负染,背景呈深色,脂质体区域为浅色,随后进行透射电镜形貌分析。(2)粒径分布和表面电位表征:采用动态光散射法(DLS)检测Cur-NPs的粒径分布与稳定性,取1 ml脂质体悬液置于石英皿中,使用开尔文粒度仪检测粒径;另取1 ml加入电位皿,检测Zeta电位。

(3)载药量(loading content, LC%)和载药效率(loading efficiency, LE%): 制备 200 mg 载姜黄素脂质体, -20 °C 预冻后冻干, 称取 100 mg 冻干粉, 以 1 ml DMSO 完全溶解, 于 425 nm 处测量吸光度并换算姜黄素质量, 根据公式计算 LC% 和 LE%。LC(%)=脂质体中的姜黄素质量/载姜黄素脂质体质量×100%, LE(%)=脂质体中的姜黄素质量/姜黄素的投药质量×100%, LC% 和 LE% 数值见附表 1。(4)药物释放曲线: 将 20 mg 纯化后的载药脂质体置于透析袋中, 于 20 ml 释放介质(含 1% Tween-80 的 PBS)中 37 °C 振荡释放 48 h, 于预定时间点 2、4、8、12、24、36、48 h 取 2 ml 介质并补充等体积新鲜介质, 测定药物浓度, 计算姜黄素的累积释放率。

1.1.3 安全性验证 (1)细胞存活率: 将提取的正常 SD 大鼠(24 只, 购自北京斯贝福生物技术有限公司)的原代 PMs(提取方法见 1.3)接种于 96 孔板, 设置纳米颗粒组、游离姜黄素组、Cur-NPs 组, 贴壁后更换为分别含 100、80、60、40、20、10 μmol/L 药物的培养基, 培养 6、12、24 h 后, 加入 CCK-8 试剂, 孵育一定时间后, 用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度(OD)值, 计算细胞存活率。细胞存活率(%)=[(实验组 OD-空白组 OD)/(对照组 OD-空白组 OD)]×100%。(2)生物安全性: SD 大鼠在 24 h、7 d 重复给予 Cur-NPs(每 24 h 更换含有 10 μmol/L 药物的培养基), 麻醉并处死大鼠, 取心、肝、脾、肺和肾, 用 4% 多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片, 进行 HE 染色。在光学显微镜下观察组织形态结构, 评估有无炎症细胞浸润、水肿、坏死等病理变化。

1.1.4 有效性验证 首先用 SAP 大鼠腹水(造模方法见 1.2)刺激 SD 大鼠原代 PMs, 建立体外炎症模型。将细胞分为纳米颗粒组、游离姜黄素组与 Cur-NPs 组。各组给予含相应药物 10 μmol/L 的培养基, 分别于 6、12、24 及 48 h 时间点收集细胞裂解液, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测 TNF-α 的分泌浓度, 操作严格遵循试剂盒说明书。

1.2 动物模型与分组 健康成年 Sprague-Dawley 大鼠 32 只(雄性, 200~220 g)购自北京斯贝福生物技术有限公司[实验动物许可证号: SCXK(京)20240001], 于清洁动物房中适应性饲养 1 周后, 随机分为 4 组(n=8)。假手术组: 开腹后翻动胰腺组织, 随即关腹, 不注射任何药物; Cur-NPs 对照组: 开腹后翻动胰腺组织, 仅腹腔注射同等剂量的 Cur-NPs (150 mg/kg), 随即关腹; 模型组: 采用经典胆胰管逆行注射法建立 SAP 模型^[13]。大鼠麻醉后, 开腹找到肝门部胆总管, 用动脉夹暂时关闭肝门端, 经十二指肠乳头方向逆行插管, 以 0.1 ml/min 的速率匀速

注入 5% 牛磺胆酸钠(1.0 ml/kg)。Cur-NPs 治疗组: 在 SAP 造模操作完成时, 经腹腔注射 Cur-NPs(单次给药; 以姜黄素计, 150 mg/kg)。本研究获西部战区总医院实验动物伦理委员会审批(2025EC10-ky038), 实验过程符合国家和单位有关实验动物的管理和使用规定。

1.3 大鼠样本采集与处理 血清: 造模后 24 h, 腹腔注射适量戊巴比妥钠麻醉大鼠, 腹主动脉采血, 室温静置 2 h 后, 3000 r/min 离心 15 min, 吸取上清, 分装后于 -80 °C 冻存, 用于后续检测淀粉酶、脂肪酶及炎症因子水平。胰腺组织: 完整摘取胰腺组织, 用预冷的 PBS 冲洗后, 取部分组织于 4% 多聚甲醛溶液中固定, 用于石蜡包埋、切片及 HE 染色。PMs: Cur-NPs 干预后 24 h 采用含 2% 双抗(P1400, 北京索莱宝科技有限公司)的预冷 DMEM 培养基(0.4 mg/ml 肝素钠)进行腹腔灌洗, 收集灌洗液, 1000 r/min 离心 10 min; 若沉淀呈红色, 则加入 3 ml 红细胞裂解液(ammonium-chloride-potassium lysing buffer, ACK 裂解液), 常温裂解 3 min, PBS 溶液清洗细胞 2 次后用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基重悬细胞, 接种于培养皿中, 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 2 h 后, 弃去未贴壁细胞, 所得贴壁细胞即为原代 PMs。

1.4 体外细胞实验 在细胞水平验证 Cur-NPs 的作用及其机制, 设立 5 个处理组: 对照组(正常培养的原代 PMs)、TBHQ 对照组(仅用 10 μmol/L TBHQ 处理正常细胞)、SAP 腹水组(用含 10% SAP 模型大鼠腹水的培养基刺激细胞)、Cur-NPs 治疗组[在 SAP 腹水刺激的同时, 加入 10 μmol/L 的 Cur-NPs(以姜黄素计, 10 μmol/L)共培养]、TBHQ(Tert-Butylhydroquinone)治疗组[在 SAP 腹水刺激的同时, 加入 Nrf-2 特异性激动剂 TBHQ(10 μmol/L)共培养]。各组分别于干预 24 h 后收集细胞, 用于后续检测。

1.5 苏木精-伊红(HE)染色 观察胰腺组织病理学变化 取固定后的胰腺组织, 经石蜡包埋、切片(4 μm 厚度)后进行 HE 染色。由两位不知分组情况的病理学专家, 在光学显微镜下参照 Schmidt 标准^[14]进行盲法病理评分, 评估指标包括水肿、炎症细胞浸润、腺泡坏死和出血程度。

1.6 ELISA 法检测生化与炎症因子水平 严格按照试剂盒说明书操作, 采用 ELISA 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测血清及细胞匀浆中的淀粉酶、脂肪酶活性和 TNF-α、IL-1β 和 IL-10 水平。采用硫代巴比妥酸(TBA)法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 采用黄嘌呤氧化酶(NBT)法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性。

1.7 流式细胞术检测 PMs 中 M1 和 M2 型特异性分子的表达情况 收集细胞悬液, 300×g 离心 5 min 后调

节细胞浓度为 $1 \times 10^7/\text{ml}$ 。吸取 $100 \mu\text{l}$ 调整好浓度的细胞悬液(即包含 1×10^6 个细胞), 加入专用流式管中。各样品用 FITC 标记小鼠抗大鼠 CD86(561961, 美国 Becton, Dickinson and Company 公司)、APC 抗人 CD163(RH1630, 成都诺和生物科技有限公司)、抗大鼠 CD68 重组抗体 PEVio 770(AR2268125, 美国 Pharmacy Benefit Managers 公司)和 PC5.5 抗大鼠 CD45(RR04507, 成都诺和生物科技有限公司)避光孵育 30 min, 采用流式细胞仪(Cyto FLEX, USA)检测, 并分析 M1(CD86⁺)和 M2(CD163⁺)细胞百分比。

1.8 RT-qPCR 检测 PMs 中 M1 和 M2 型特异性分子的 mRNA 表达情况 利用飞捷试剂盒(220011, 上海飞捷生物技术有限公司)提取细胞总 RNA, 反转录为 cDNA 后, 使用 SYBR Green 预混试剂盒(日本 TaKaRa 公司)在 C1000 Touch 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)上检测诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、CD163、Nrf-2、HO-1 mRNA 表达水平, 以 GAPDH 为内参(湖南艾科瑞生物工程有限公司), 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因的相对表达量。引物序列见附表 2。

1.9 Western blotting 检测 PMs 中 M1 和 M2 型特异性蛋白的表达情况 收集各组细胞, 使用预冷的含抑制剂的 RIPA 裂解液冰上裂解 30 min; 4°C 、12 000 r/min 离心 15 min 后, 取上清进行 BCA 法定量蛋白浓度。蛋白样品经 5 $\times$ 上样缓冲液稀释后, 于 100°C 加热变性 8 min。取 15 μg 总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳分离, 随后湿转至 PVDF 膜。用快速封闭液室温封闭 30 min 后, 与以下特异性一抗 4°C 孵育过夜(稀释比均为 1:1000): 兔抗 CD163(abs124249, 上海爱必信生物科技有限公司)、CD86(abs115477, 上海爱必信生物科技有限公司)、iNOS(abs173586, 上海爱必信生物科技有限公司)、HO-1(2D10A5, 武汉三鹰生物技术有限公司)、Nrf-2(HA723302, HUABIO; 20733T, 美国 Cell Signaling Technology 公司)、p-p65(AWA47474, 长沙艾碧维生物科技有限公司)、p-I κ B α (82349, 武汉三鹰生物技术有限公司), 鼠抗 β -actin(2D4H5, 武汉三鹰生物技术有限公司)。次日, 将膜与相应 HRP 标记二抗(1:10 000)室温孵育 1 h。经 ECL 化学发光液显影, 使用 Azure Biosystems a300 成像系统采集并分析条带。

1.10 免疫荧光检测 PMs 中 Nrf-2 核质转移情况 原代 PMs 以 $5 \times 10^5/\text{孔}$ 接种于含爬片的 24 孔板, 按体外实验设计分组干预。细胞经 PBS 清洗, 4% 多聚甲醛溶液室温固定 5 min, 0.1% Triton X-100 透化 10 min, 5% BSA 封闭 1 h。与兔抗大鼠 Nrf-2 一抗(1:200, HA723302, 杭州华安生物技术有限公司) 4°C 过夜, 再与 Alexa Fluor[®] 594 标记二抗(1:500, 8889, 美国 Cell Signaling Technology 公司)避光室温孵育 1 h。所

有样本使用含 DAPI 防荧光淬灭封片剂(P0131, 上海碧云天生物技术有限公司)封片, 随后荧光显微镜(IX83, 日本 Olympus 公司)下观察, 每个样本随机采集不少于 5 个视野。

1.11 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。实验样本量参考同类研究^[2]确定。计量资料首先进行 Shapiro-Wilk 正态性检验及 Levene 方差齐性检验。符合正态分布且方差齐者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 进一步两两比较采用 Tukey's post hoc 检验。不符合正态分布或方差不齐者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验, 进一步两两比较采用 Mann-Whitney U 检验(并校正检验水准)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Cur-NPs 的表征、安全性与有效性验证 透射电子显微镜观察结果显示, Cur-NPs 呈规则球形, 表面光滑, 分散性良好, 无明显聚集(图 1A)。DLS 检测结果显示, Cur-NPs 呈现出较窄且均匀的分布, 粒径约 200.24 nm(图 1B)。Cur-NPs 表面电位为 (-15.3 ± 1.8) mV, 表明颗粒间存在较强的静电斥力, 能有效防止聚集(图 1C)。Cur-NPs 的载药量(LC%)为 6.02%, 载药效率(LE%)达 66.24%(附表 1)。体外释放研究显示, Cur-NPs 呈现缓慢、持续的释放行为(图 1D)。CCK-8 法检测结果显示, 纳米颗粒组在各浓度下细胞存活率均接近 100%, 在相同浓度下, Cur-NPs 组细胞存活率高于游离姜黄素组($P < 0.05$, 图 1E)。在 Cur-NPs 为低浓度(10、20 $\mu\text{mol/L}$)时, 细胞存活率基本无变化; 随着浓度升高($\geq 40 \mu\text{mol/L}$), 细胞存活率开始明显下降, 故后续实验 Cur-NPs 干预剂量选用 10 $\mu\text{mol/L}$ (图 1E); 在相同浓度下, 24 h 干预时 Cur-NPs 组细胞存活状态最好。在 24 和 48 h, 游离姜黄素和 Cur-NPs 均能有效降低 TNF- α 水平; 在 24 h 时, Cur-NPs 组 TNF- α 水平降低更为明显($P < 0.05$, 图 1F), 故后续实验干预时间定为 24 h。HE 染色结果显示, Cur-NPs 在单次给药后 24 h 及重复给药 7 d 后, 主要器官心、肝、脾、肺和肾的组织病理学切片均未观察到明显病变(图 1G), 提示 Cur-NPs 具备体内安全性。

2.2 Cur-NPs 对 SAP 大鼠的治疗效果 HE 染色结果显示, 假手术组大鼠胰腺组织呈现正常的组织学结构, 腺泡完整, 未见炎症细胞浸润; 与假手术组相比, 模型组大鼠胰腺组织损伤明显, 表现为严重水肿、大量炎症细胞浸润、腺泡细胞坏死和出血, 病理学评分明显升高($P < 0.05$)。经 Cur-NPs 治疗后, 胰腺结构基本得以保留, 病理学评分明显降低($P < 0.05$,

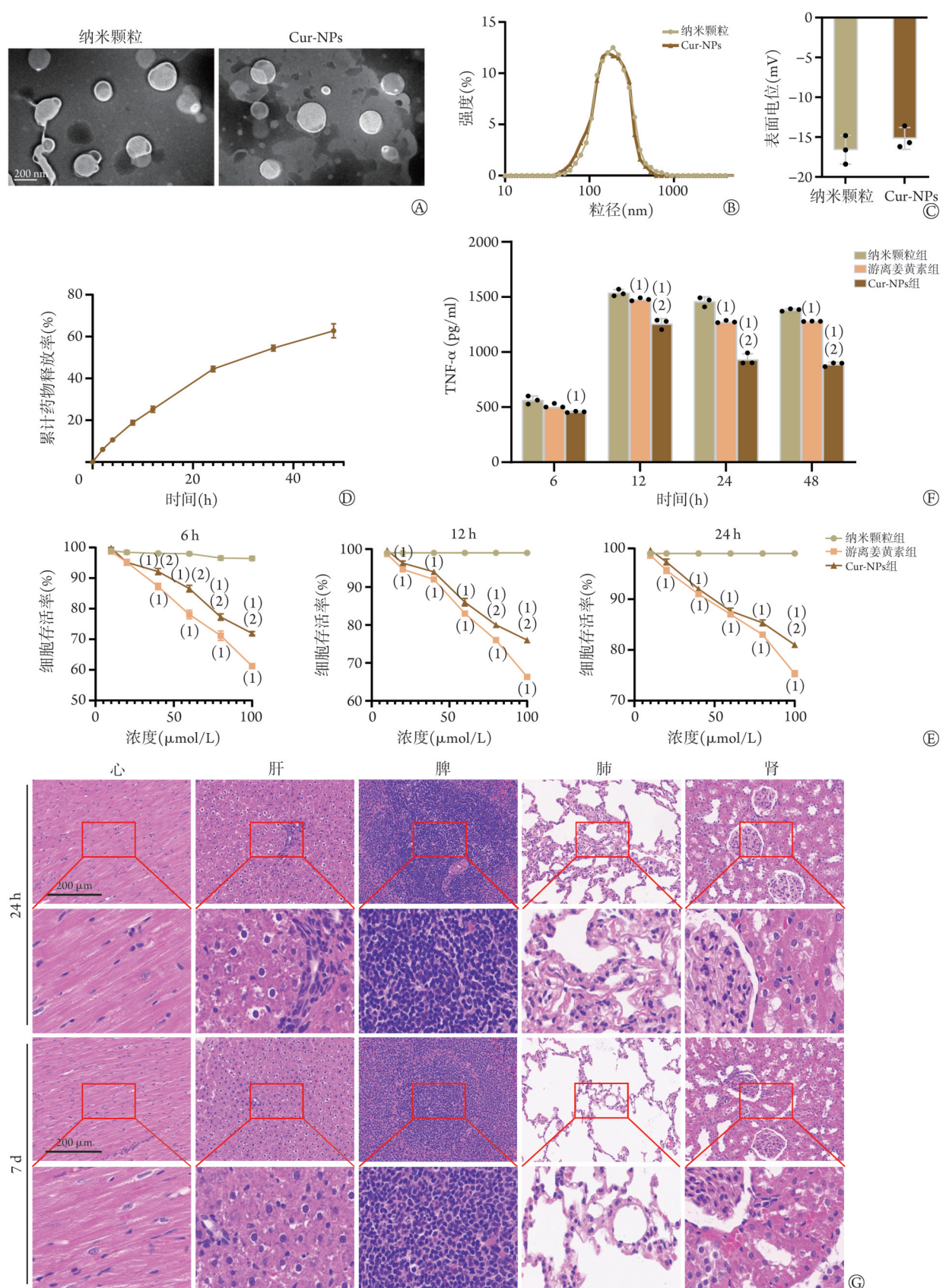


图1 姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)的表征、安全性与有效性验证($n=8$)

Fig.1 Characterization, safety, and efficacy evaluation of curcumin nanoparticles (Cur-NPs) ($n=8$)

A—D. Cur-NPs的形态特征、粒径分布、表面电位分布和体外药物释放曲线; E. Cur-NPs处理6、12、24 h后的细胞存活率; F. 给药后6、12、24及48 h的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平; G. Cur-NPs的安全性验证: 给药24 h、7 d的心、肝、脾、肺、肾HE染色结果。实验独立重复3次。与纳米颗粒组比较, (1) $P<0.05$; 与游离姜黄素组比较, (2) $P<0.05$

图2A)。与假手术组相比,模型组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶活性和TNF- α 、IL-1 β 水平明显升高;与模型组相比, Cur-NPs治疗组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶活

性和TNF- α 、IL-1 β 水平有一定程度下降($P<0.05$, 图2B、C)。以上结果表明, Cur-NPs治疗能减轻SAP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应程度。

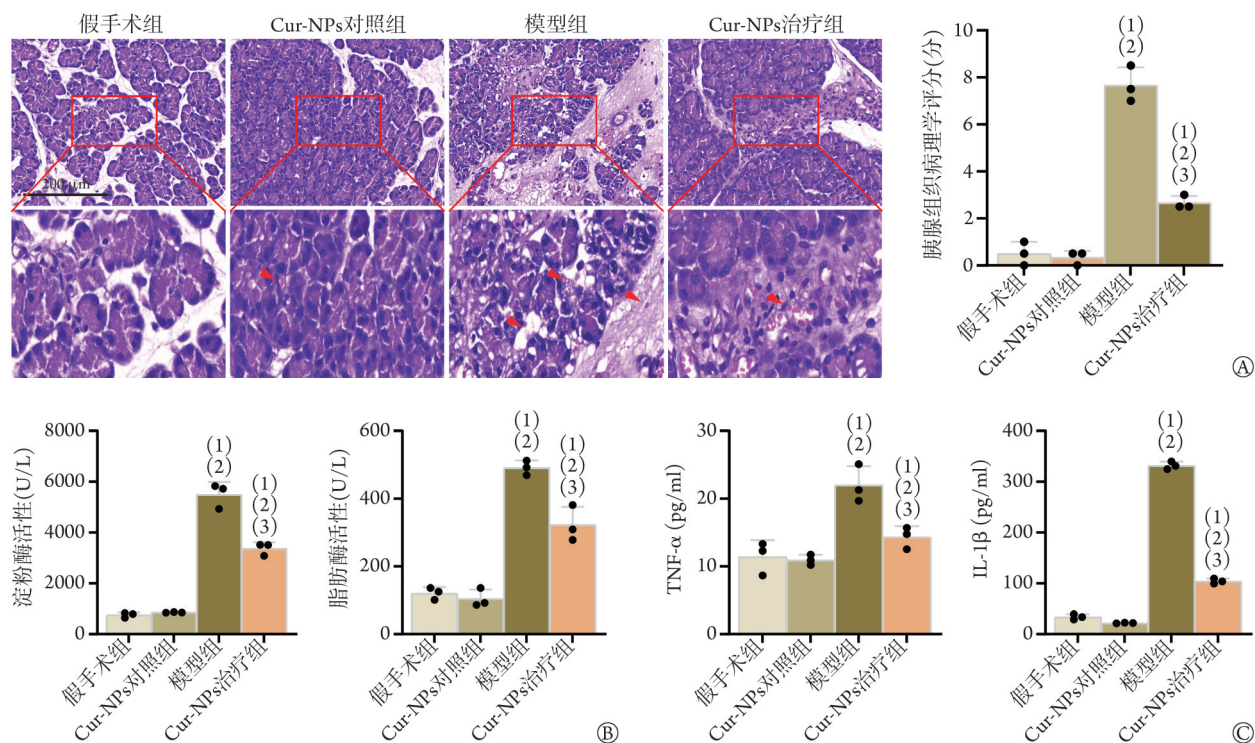


图2 姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠模型的治疗效果($n=8$)

Fig.2 The therapeutic effect of curcumin nanoparticles (Cur-NPs) in a rat model of severe acute pancreatitis (SAP) ($n=8$)

A. 胰腺组织HE染色结果及胰腺组织病理学评分, 红色箭头示坏死区域、炎症细胞浸润和出血部位; B. 血清淀粉酶、脂肪酶活性; C. 血清促炎因子TNF- α 和IL-1 β 水平。实验独立重复3次。与假手术组比较, (1) $P<0.05$; 与Cur-NPs对照组比较, (2) $P<0.05$; 与模型组比较, (3) $P<0.05$ 。TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β . 白细胞介素-1 β

2.3 Cur-NPs对体内PMs向M2表型极化的影响 流式细胞术检测结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠CD86⁺/CD163⁺细胞比值明显增高, 而Cur-NPs干预后CD86⁺/CD163⁺细胞比值明显下降($P<0.05$, 图3A)。在分子水平上, RT-qPCR、Western blotting和生化分析结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠经典M1标志物iNOS、IL-1 β 水平明显升高($P<0.05$), Cur-NPs处理抑制了iNOS、IL-1 β 的表达; M2标志物CD163、IL-10表达呈现相反的方向变化($P<0.05$, 图3B—D)。以上结果表明Cur-NPs能够抑制M1表型同时促进M2分化, 有效重编程SAP过程中的PMs极化。

2.4 Cur-NPs对体内PMs中Nrf-2/HO-1通路的影响 RT-qPCR检测结果显示, 模型组PMs的HO-1和Nrf-2 mRNA表达与假手术组无明显差异($P>0.05$); 与模型组相比, Cur-NPs治疗组HO-1和Nrf-2 mRNA表达水平明显增高($P<0.05$, 图4A)。Western blotting检测结果与RT-qPCR检测结果趋势相似, 与模型组相比, Cur-NPs处理明显上调了Nrf-2和HO-1蛋白表达量($P<0.05$, 图4B)。以上结果表明Cur-NPs能够有效

激活Nrf-2/HO-1信号通路, 该激活作用同时体现在转录和翻译水平。

2.5 Cur-NPs调控Nrf-2亚细胞定位对NF- κ B信号通路激活的影响 免疫荧光检测Nrf-2蛋白亚细胞定位的动态变化, 结果显示, 对照组细胞核浆荧光信号弱, 核浆荧光强度比值接近基线水平; SAP腹水组细胞核内荧光信号轻微增强, 细胞浆内信号相对减弱, 核浆比值高于对照组, 但差异无统计学意义; 与SAP腹水组相比, Cur-NPs治疗组细胞核内荧光信号呈强阳性, 细胞浆内信号明显减弱, 核浆比值达到较高水平。通过给予Nrf-2特异性激动剂TBHQ, 能够模拟类似Cur-NPs干预后的效果($P<0.05$, 图5A、B)。进一步检测NF- κ B信号通路关键蛋白磷酸化水平, 结果显示, 与对照组相比, SAP腹水组细胞中p65和I κ B α 蛋白磷酸化水平明显升高; 与SAP腹水组相比, Cur-NPs治疗组上述蛋白的磷酸化水平明显降低($P<0.05$)。同样, TBHQ治疗组上述蛋白的磷酸化受到明显抑制($P<0.05$, 图5B)。以上结果表明, Cur-NPs能够促使Nrf-2的亚细胞分布改变, 并抑制NF- κ B信号通路的激活。

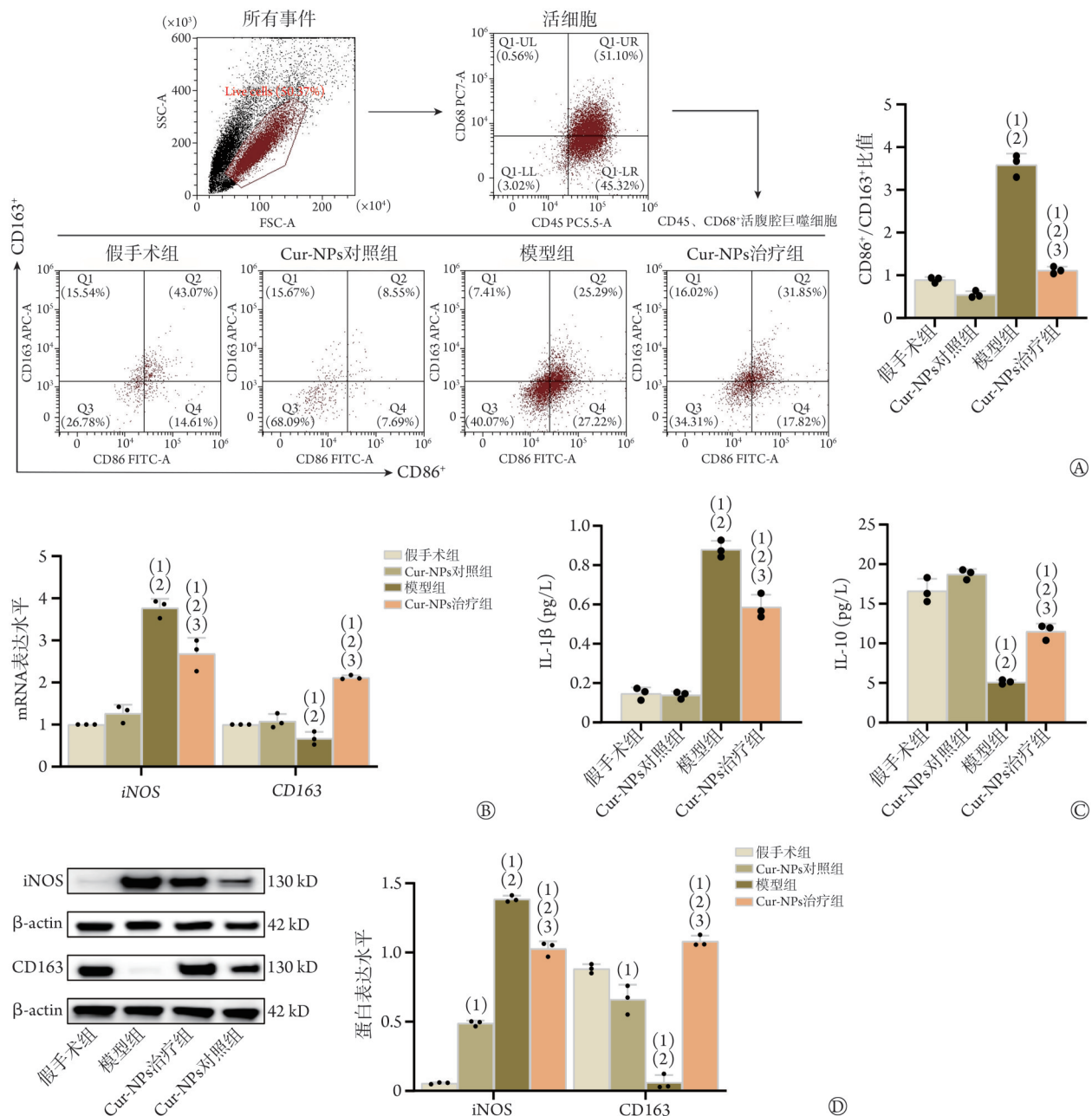


图3 姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)在体内诱导巨噬细胞(PMs)向M2表型极化(n=8)

Fig.3 Curcumin nanoparticles (Cur-NPs) induce polarization of peritoneal macrophages (PMs) toward the M2 phenotype *in vivo* (n=8)

A. PMs表面CD86(M1)和CD163(M2)的流式细胞术分析和CD86、CD163阳性细胞比值; B. iNOS和CD163 mRNA表达水平(以GAPDH为内参基因归一化); C. 血清中促炎细胞因子IL-1 β 表达水平和抗炎细胞因子IL-10表达水平; D. iNOS和CD163蛋白的代表性条带及灰度值定量分析。实验独立重复3次。与假手术组比较, (1) $P < 0.05$; 与Cur-NPs对照组比较, (2) $P < 0.05$; 与模型组比较, (3) $P < 0.05$ 。iNOS, M1巨噬细胞特征表达因子; CD163, M2巨噬细胞特征表达因子; IL-1 β , 白细胞介素-1 β ; IL-10, 白细胞介素-10

2.6 Cur-NPs 诱导体外 PMs 向 M2 表型极化对炎症和氧化应激的影响 流式细胞术检测结果显示, 与对照组相比, SAP 腹水组 PMs 的 M1/M2 表型比值(CD86⁺/CD163⁺)明显升高, Cur-NPs 处理显著逆转了这一趋势, 有效降低了 CD86⁺/CD163⁺ 比值($P < 0.05$, 图 6A)。M1/M2 比值在 SAP 腹水组明显升高, Cur-NPs 干预后则明显回调, TBHQ 治疗组表现出更强的 M2 极化促进作用($P < 0.05$, 图 6A)。Western blotting

检测结果显示, SAP 腹水刺激上调 M1 标志物 CD86 的表达, Cur-NPs 干预后 CD86 表达明显下调($P < 0.05$); 与对照组相比, SAP 腹水组 M2 标志物 CD163 蛋白表达轻度增高; 与 SAP 腹水组相比, Cur-NPs 干预后 CD163 表达明显增高($P < 0.05$, 图 6B)。ELISA 检测结果显示, 与对照组相比, SAP 腹水刺激明显提升炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平($P < 0.05$), 同时 MDA 含量上升、SOD 活性下降($P < 0.05$)。Cur-NPs

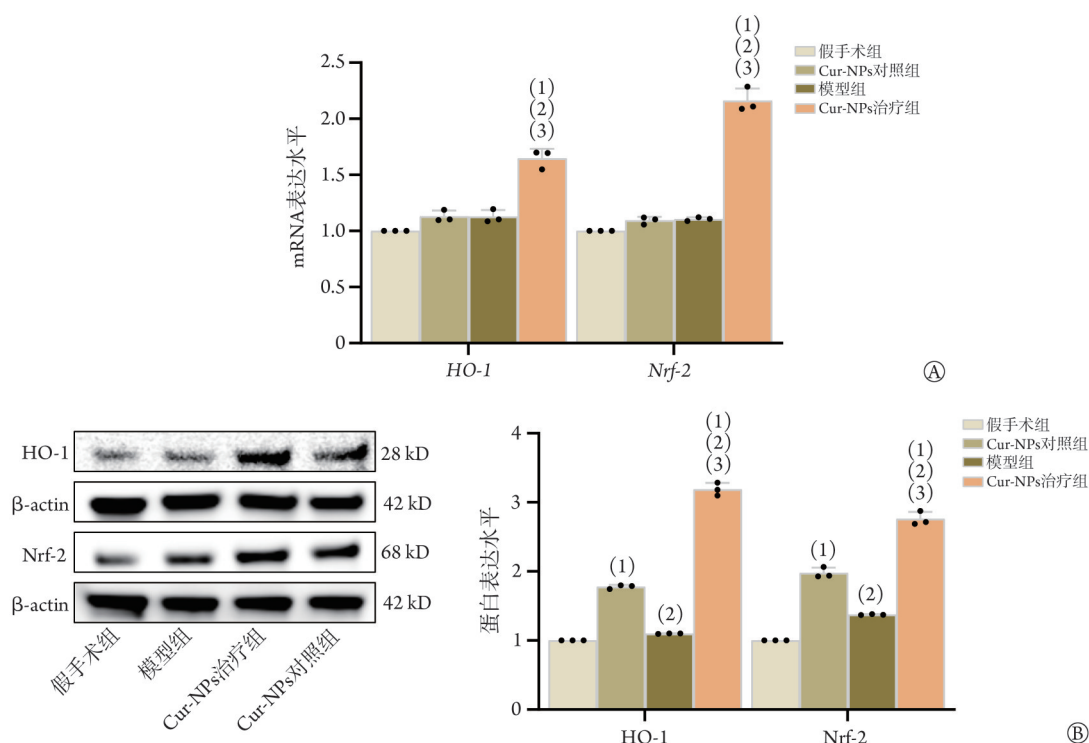


图4 姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)激活体内巨噬细胞(PMs)中Nrf-2/HO-1信号通路(n=8)

Fig.4 Curcumin nanoparticles (Cur-NPs) activate the Nrf-2/HO-1 signaling pathway in peritoneal macrophages (PMs) *in vivo* (n=8)

A. Nrf-2和HO-1 mRNA表达水平(以GAPDH为内参基因归一化); B. Nrf-2和HO-1蛋白的代表性条带及灰度值定量分析。实验独立重复3次。与假手术组比较, (1) $P<0.05$; 与Cur-NPs对照组比较, (2) $P<0.05$; 与模型组比较, (3) $P<0.05$ 。HO-1. 血红素加氧酶-1; Nrf-2. 核因子E2相关因子2

处理可逆转上述变化, 炎症因子水平和MDA含量明显降低、SOD活性升高($P<0.05$, 图6C、D)。TBHQ干预发挥了与Cur-NPs相似的保护效应。以上结果提示, Cur-NPs在体外诱导巨噬细胞M2极化, 从而减轻炎症及氧化应激。

3 讨论

SAP是一种病情凶险的急腹症, 早期炎症级联反应是造成患者死亡的重要原因^[1]。腹腔作为胰腺炎病理过程的始发部位, 是炎症因子产生和扩散的关键场所。PMs作为腹腔内主要的免疫细胞, 也是机体固有免疫系统的重要成员, 其表型极化失衡在SAP病理进程中扮演关键角色^[15-17]。在胰腺炎发病初期, PMs与受损的胰腺组织直接接触, 暴露于富含炎症介质和活化胰酶的微环境中, 这种特殊的病理微环境促使PMs向促炎M1表型极化, 释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等因子, 诱发炎症级联反应并加重组织损伤; 同时, M2型比例下降, 抗炎修复受限, 导致免疫稳态紊乱^[18]。本研究结果显示, 在SAP大鼠模型及体外腹水刺激环境中, PMs表现出显著的M1表型极化倾向, 具体表现为CD86⁺细胞比例明显增加、iNOS表达上调以及促炎因子TNF- α 、IL-1 β 的大量释放。同时伴随着M2表型标志物CD163的表达下

调和抗炎因子IL-10的分泌减少。这种M1/M2平衡的破坏直接导致炎症微环境的失控, 进而加剧胰腺组织损伤和全身炎症反应, 这一发现与本课题组前期研究结果一致^[2]。值得注意的是, 以往研究通过腹腔注射氯化钆或氯磷酸二钠脂质体等选择性清除PMs, 虽能在早期阶段减轻炎症反应和胰腺损伤, 但却忽视了巨噬细胞在组织修复阶段的重要作用^[19]。因此, 通过调控PMs极化状态来维持其功能平衡, 而非简单清除, 可能成为控制SAP早期炎症反应并促进后期组织修复的更为有效的策略。

姜黄素作为一种具有显著抗炎和抗氧化活性的天然多酚化合物, 在多种炎症性疾病模型中展现出良好的治疗潜力^[20-21]。然而, 其低水溶性和较差的生物利用度严重限制了临床应用。纳米药物递送系统的发展为解决这一难题提供了新的技术路径^[9]。本研究成功制备的Cur-NPs具有良好的LE%(66.24%)和缓释特性, 透射电镜和动态光散射分析显示其呈均匀球形, 粒径约200.24 nm, 表面电位为 (-15.3 ± 1.8) mV。这种适宜的粒径分布和表面电荷特性使得Cur-NPs能够通过增强渗透滞留效应在炎症区域富集, 并易于被巨噬细胞主动摄取, 从而提高局部药物浓度。药代动力学研究进一步表明, 与游离姜黄素相比, Cur-NPs的半衰期和组织滞留时间明显延

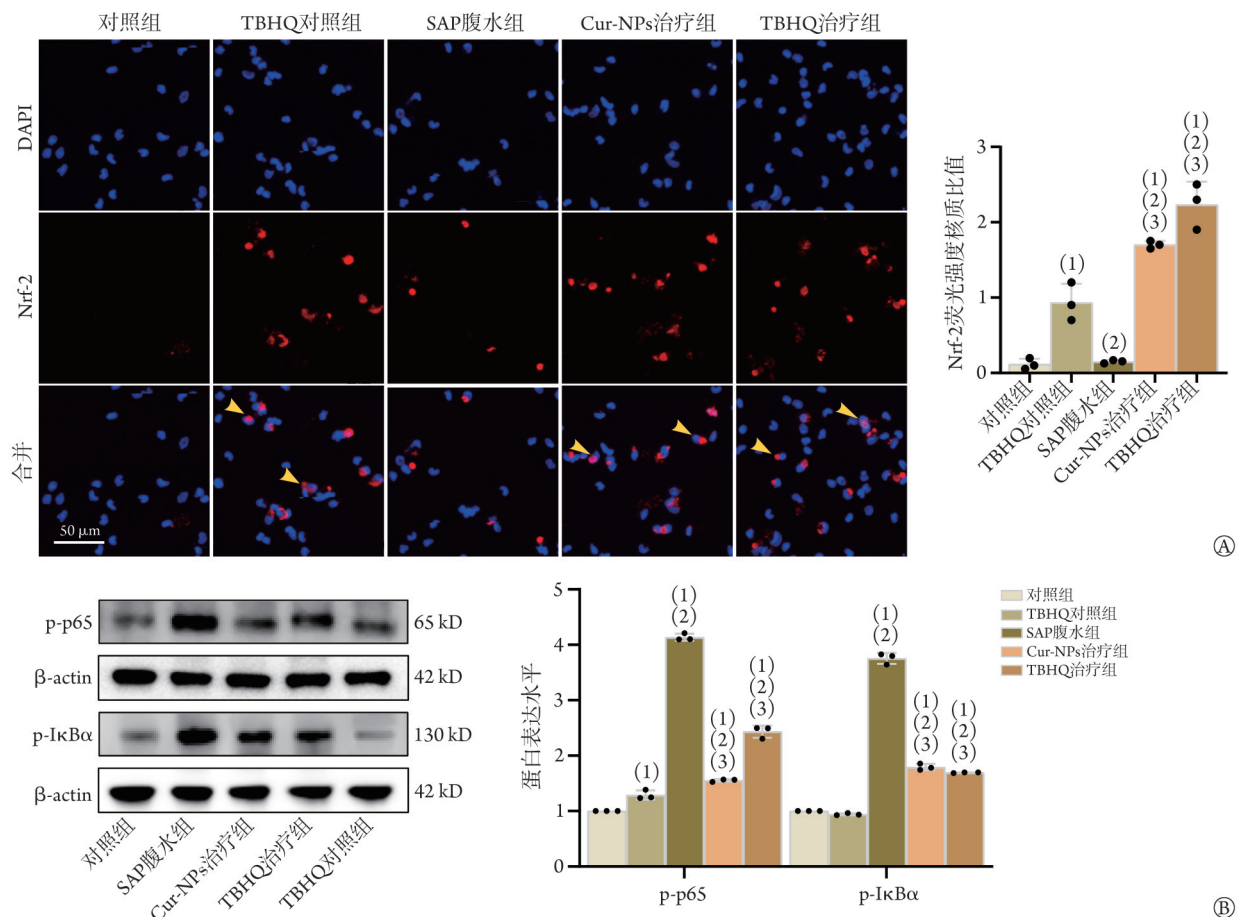


图5 姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)通过调控Nrf-2亚细胞定位以抑制NF-κB信号通路激活($n=8$)

Fig.5 Curcumin nanoparticles (Cur-NPs) inhibit the activation of the NF-κB signaling pathway by modulating the subcellular localization of Nrf-2 *in vitro* ($n=8$)

A. Nrf-2的亚细胞定位(红色)及Nrf-2细胞核/质荧光强度比值定量,细胞核染色蓝色(DAPI),黄色箭头示核易位; B. p-p65和p-IκBα蛋白的代表性条带及灰度值定量分析。实验独立重复3次。与对照组比较, (1) $P<0.05$; 与TBHQ对照组比较, (2) $P<0.05$; 与SAP腹水组比较, (3) $P<0.05$ 。Nrf-2, 核因子E2相关因子2; p-p65, 磷酸化65蛋白; p-IκBα, 磷酸化核因子κB抑制蛋白α

长,对细胞生存影响更小,体现了其靶向递送和稳定性高的双重优势^[22]。重要的是,体内外安全性评价显示Cur-NPs具有良好的生物相容性,在有效剂量范围内,无论短期还是长期实验观察,Cur-NPs对主要脏器均明显的无毒副作用。此外,药效学评价显示,Cur-NPs干预能显著缓解SAP大鼠的胰腺病理损伤,降低血清淀粉酶和脂肪酶活性,同时有效抑制全身炎症因子水平。更为关键的是,研究结果表明Cur-NPs能有效逆转SAP诱导的PMs极化失衡,在基因和蛋白水平上一致表现为M1表型标志物的下调和M2表型标志物的上调,这为解释Cur-NPs的抗炎作用提供了细胞学基础。

为了深入探讨Cur-NPs调控巨噬细胞极化的分子机制,本研究聚焦于Nrf-2/HO-1这一核心抗氧化通路。Nrf-2/HO-1通路不仅是细胞抵御氧化应激的关键防御系统,近年来的研究还发现其在调节炎症反应和免疫细胞功能中发挥着核心作用^[11,23]。当Nrf-2

被激活后,会转位至细胞核内,启动下游包括HO-1在内的一系列抗氧化基因的表达。HO-1通过催化血红素降解产生一氧化碳、胆绿素和胆红素等活性分子,这些代谢产物不仅具有直接的抗氧化作用,还能通过调节多种信号通路发挥抗炎效应^[24-25]。其中,Nrf-2/HO-1通路与NF-κB信号通路之间的交叉对话尤为关键^[26]。NF-κB作为经典的促炎信号通路,在SAP的炎症启动中处于核心地位,而研究表明Nrf-2/HO-1通路的激活可通过多种分子机制(ROS、HO-1的产物一氧化碳和胆红素等)抑制NF-κB信号,包括调节还原态氧化态平衡、影响IκB激酶复合物(IKK)的活化、阻止IκBα的降解以及抑制p65亚基的核转位等^[11,27]。本研究结果显示,在SAP状态下,Nrf-2/HO-1通路关键分子的基因和蛋白表达呈现一定程度的上调,提示该通路在炎症环境中可被应激性激活,这可能是机体的一种内源性保护反应。然而,这种自身激活的程度有限,不足以有效遏制炎症反应的

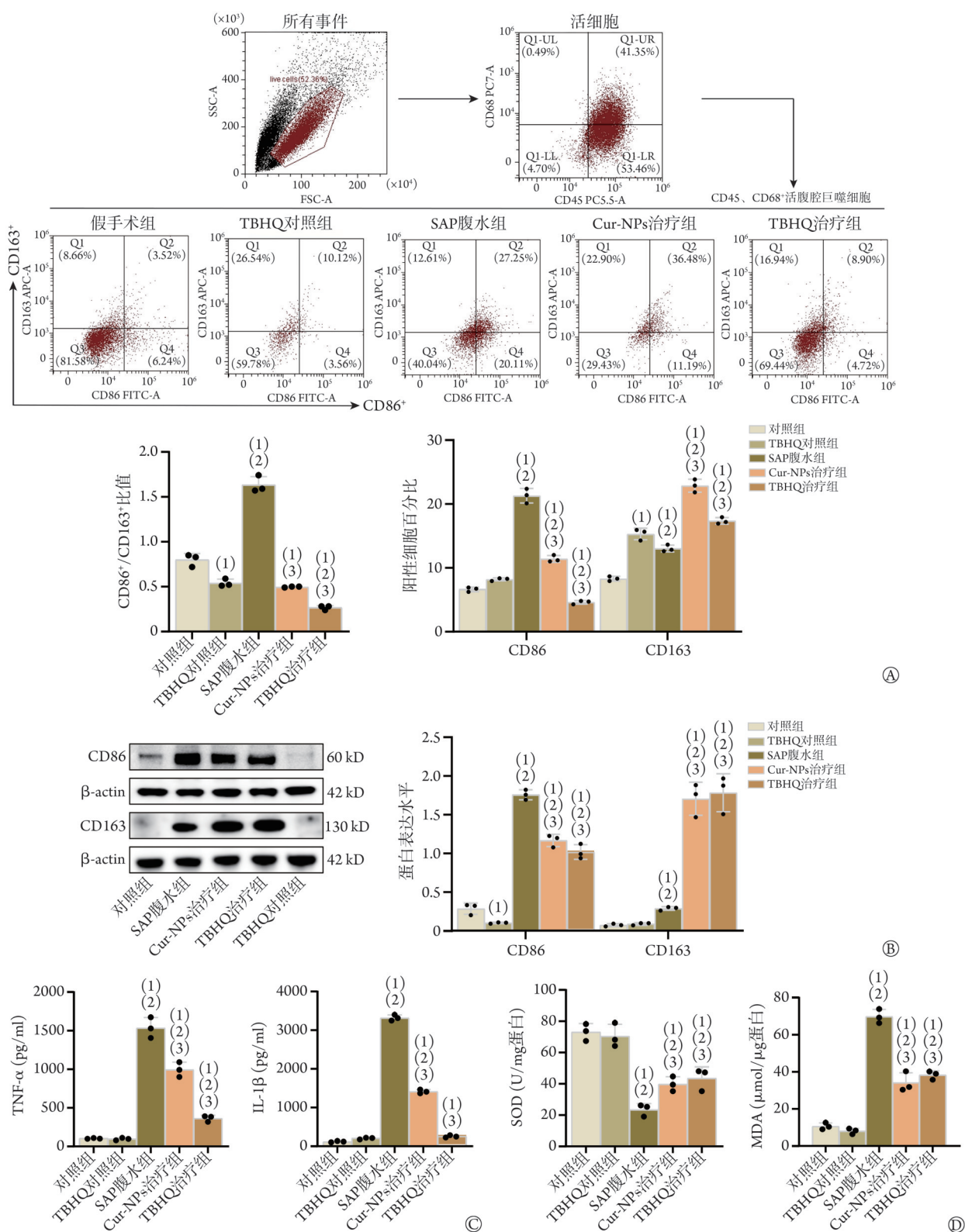


图6 姜黄素纳米颗粒(Cur-NPs)诱导体外巨噬细胞(PMs)向M2表型极化, 缓解炎症和氧化应激(n=8)

Fig.6 Curcumin nanoparticles (Cur-NPs) induce the polarization of primary peritoneal macrophages (PMs) toward the M2 phenotype *in vitro*, thereby alleviating inflammation and oxidative stress (n=8)

A. CD86、CD163、CD68 和 CD45 流式细胞术分析结果、CD86/CD163 阳性细胞比值及 CD86、CD163 阳性细胞百分比结果; B. CD86 和 CD163 蛋白的代表性条带及灰度值定量分析; C. 促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 水平; D. 氧化应激相关指标 MDA 和 SOD 活性。与对照组比较, (1) $P<0.05$; 与 TBHQ 对照组比较, (2) $P<0.05$; 与 SAP 腹水组比较, (3) $P<0.05$ 。CD86. M1 巨噬细胞特征表达因子; CD163. M2 巨噬细胞特征表达因子; CD68 和 CD45. M1 与 M2 巨噬细胞共表达特征表达因子; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL-1β. 白细胞介素-1β; MDA. 丙二醛; SOD. 超氧化物歧化酶

进展。相比之下,经Cur-NPs干预后,Nrf-2和HO-1的表达水平不仅被明显上调,更重要的是Nrf-2蛋白的核转位明显增强,表明Cur-NPs能够有效激活该通路的转录活性,从而实现对其功能的充分调控。与此同时,Cur-NPs处理显著抑制了NF- κ B通路的活化,表现为p65和I κ B α 蛋白磷酸化水平降低。上述结果表明Nrf-2/HO-1通路的充分激活可能直接或间接下调NF- κ B活性。Cur-NPs的抗炎作用源于对Nrf-2/HO-1通路的有效激活,也伴随着对NF- κ B信号的抑制,提示这两条通路之间可能存在拮抗性互作:Nrf-2/HO-1的激活可能是抑制NF- κ B活性的重要上游机制。

为了进一步明确Nrf-2/HO-1通路在Cur-NPs作用中的核心地位,本研究采用Nrf-2特异性激动剂TBHQ进行平行验证^[28]。结果表明,TBHQ处理能够高度模拟Cur-NPs在促进M2极化、抑制炎症因子释放、缓解氧化应激以及抑制NF- κ B通路活化等方面的关键作用,从而为Nrf-2/HO-1通路在Cur-NPs调控巨噬细胞极化中的核心作用提供了支持性证据,也提示Cur-NPs可能作为一类天然Nrf-2激活剂发挥作用。同时,本研究还观察到Cur-NPs能显著改善氧化应激指标,具体表现为降低MDA含量并提高SOD活性。这些抗氧化效应同样可被TBHQ所模拟,进一步确认了Nrf-2/HO-1通路在介导Cur-NPs抗氧化效应中的关键作用。考虑到氧化应激与炎症反应在SAP进程中形成的恶性循环,Cur-NPs通过激活Nrf-2/HO-1这一共同通路,同步发挥抗炎和抗氧化作用。这种多靶点协同机制可能是其在SAP治疗中表现出显著效果的重要原因。

综上所述,本研究成功构建了稳定性良好、具有缓释性和良好生物安全性的Cur-NPs。通过较为系统的体内外实验证实,Cur-NPs在SAP模型中能有效减轻胰腺组织损伤、改善胰腺功能并抑制全身炎症反应。其作用机制在于,Cur-NPs通过激活PMs中Nrf-2/HO-1信号轴、驱动PMs由促炎M1表型向抗炎M2表型极化,并经由通路交互抑制NF- κ B信号,从而协同发挥抗炎与抗氧化效应。这一研究在SAP模型中清晰地将“Cur-NPs纳米递送系统”“Nrf-2/HO-1通路激活”“巨噬细胞M1/M2极化重编程”和“炎症抑制效应”这4个关键环节串联成一个完整的信号轴。该结果不仅为理解姜黄素基于Nrf-2/HO-1信号调控巨噬细胞极化的药理作用提供了新依据,也为开发针对SAP免疫失衡的靶向纳米治疗策略提供了重要的实验参考。

尽管本研究通过多层次的实验设计提供了较为完整的证据链,但仍存在一定的局限性。首先,虽然TBHQ的使用为Nrf-2/HO-1通路的核心作用提供

了正向证据,但若能采用Nrf-2基因敲除或抑制剂(如ML385)进行反向验证,观察在Nrf-2缺失的情况下Cur-NPs的效应是否被削弱或取消,将使结论更为坚实。其次,巨噬细胞极化的调控网络极为复杂,除Nrf-2/HO-1通路外,还可能涉及其他信号通路如信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等的参与。这些通路与Nrf-2之间是否存在交互作用,以及它们在Cur-NPs作用中的具体贡献,是未来需要探索的重要方向。

【附加材料】

附表1—2见<https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2390.2026.0313FJ>。

请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review [J]. JAMA, 2021, 325(4): 382-390.
- [2] Liu RH, Wen Y, Sun HY, et al. Abdominal paracentesis drainage ameliorates severe acute pancreatitis in rats by regulating the polarization of peritoneal macrophages[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(45): 5131-5143.
- [3] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [4] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.
- [5] Chen X, Chen X, Yan D, et al. GV-971 prevents severe acute pancreatitis by remodeling the microbiota-metabolic-immune axis [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8278.
- [6] Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, et al. Current trends in acute pancreatitis: diagnostic and therapeutic challenges[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(18): 2747-2763.
- [7] Laurindo LF, de Carvalho GM, de Oliveira Zanuso B, et al. Curcumin-based nanomedicines in the treatment of inflammatory and immunomodulated diseases: an evidence-based comprehensive review[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(1): 229.
- [8] Sadeghi M, Dehnavi S, Asadirad A, et al. Curcumin and chemokines: mechanism of action and therapeutic potential in inflammatory diseases[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(3): 1069-1093.
- [9] Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises[J]. Mol Pharm, 2007, 4(6): 807-818.
- [10] Ai S, Li Y, Zheng H, et al. Collision of herbal medicine and nanotechnology: a bibliometric analysis of herbal nanoparticles from 2004 to 2023[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 140.
- [11] O'Rourke SA, Shanley LC, Dunne A. The Nrf2-HO-1 system and inflammation[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1457010.
- [12] Xu M, Zhou Y, Xu Y, et al. Supramolecular engineering of nanoceria for management and amelioration of age-related macular degeneration via the two-level blocking of oxidative stress and

- inflammation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(9): e2408436.
- [13] Laukkarinen JM, Van Acker GJ, Weiss ER, *et al*. A mouse model of acute biliary pancreatitis induced by retrograde pancreatic duct infusion of Na-taurocholate[J]. *Gut*, 2007, 56(11): 1590-1598.
- [14] Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, *et al*. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy[J]. *Ann Surg*, 1992, 215(1): 44-56.
- [15] Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(20): 3861-3885.
- [16] Toledo B, Zhu Chen L, Paniagua-Sancho M, *et al*. Deciphering the performance of macrophages in tumour microenvironment: a call for precision immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 44.
- [17] Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(32): 3995-4002.
- [18] Wu J, Zhang L, Shi J, *et al*. Macrophage phenotypic switch orchestrates the inflammation and repair/regeneration following acute pancreatitis injury[J]. *EBioMedicine*, 2020, 58: 102920.
- [19] Moreno SG. Depleting macrophages *in vivo* with clodronate-liposomes[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1784: 259-262.
- [20] Bideshi MV, Jourabchi-Ghadim N, Radkhah N, *et al*. The efficacy of curcumin in relieving osteoarthritis: a meta-analysis of meta-analyses[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(6): 2875-2891.
- [21] Hu P, Li K, Peng XX, *et al*. Curcumin derived from medicinal homologous foods: its main signals in immunoregulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1233652.
- [22] Rahimi HR, Nedaeinia R, Sepehri Shamloo A, *et al*. Novel delivery system for natural products: nano-curcumin formulations[J]. *Avicenna J Phytomed*, 2016, 6(4): 383-398.
- [23] Zhang DD. Thirty years of NRF2: advances and therapeutic challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(6): 421-444.
- [24] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, *et al*. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [25] Zhang DD. The Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway: the regulation and dual function of Nrf2 in cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13(11): 1623-1626.
- [26] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, *et al*. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [27] Cheng HL, Yen CC, Huang LW, *et al*. Selenium lessens osteoarthritis by protecting articular chondrocytes from oxidative damage through Nrf2 and NF- κ B pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2511.
- [28] Wu D, Xu J, Zhang Y, *et al*. tBHQ mitigates fatty liver ischemia-reperfusion injury by activating Nrf2 to attenuate hepatocyte mitochondrial damage and macrophage STING activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112515.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®