

中医药通过调控 Keap1/Nrf2 信号通路对急性肺损伤氧化应激的保护作用

Protective effects of traditional Chinese medicine against oxidative stress in acute lung injury by modulating Keap1/Nrf2 signal pathway

郝国雄¹, 靳晓杰¹, 徐 倩¹,
万家宜¹, 梁夏丽¹, 张丽敏²,
张志明²

(1. 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院 肿瘤科, 甘肃 兰州 730000)

HAO Guo-xiong¹, JIN Xiao-jie¹,
XU Qian¹, WAN Jia-yi¹,
LIANG Xia-li¹, ZHANG Li-min²,
ZHANG Zhi-ming²

(1. Key Laboratory of Molecular Medicine and Chinese Medicine Research on Prevention and Treatment of Major Diseases in Gansu Universities and Colleges, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Oncology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (23JRRA1241); 甘肃省科技计划重大专项基金资助项目 (甘科计 [2022] 1 号-25); 兰州市人才创新创业基金资助项目 (2021-RC-80); 兰州市科技计划基金资助项目 (2023-2-91)

作者简介: 郝国雄 (1996-), 男, 中医医师, 主要从事急危重症方向的相关研究

通信作者: 张志明, 主任医师, 博士生导师
MP: 13099267516

E-mail: zhangzhimingys@163.com

摘要:急性肺损伤 (ALI)/急性呼吸窘迫综合征是以肺血管通透性增加、炎性细胞浸润、肺水肿、弥漫性肺泡损伤和呼吸量减少为特征的危及生命的急性弥漫性肺部炎症损伤。ALI 的发病机制复杂, 而氧化应激是导致肺泡上皮细胞功能障碍, 加剧 ALI 的关键机制。Kelch 环氧氯丙烷相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2 (Keap1/Nrf2) 信号通路是中医药通过调控氧化应激治疗 ALI 的重要信号通路。本文通过对治疗 ALI 的相关中药复方、活性成分进行分析、总结, 发现大量抗氧化活性成分可以通过 Keap1/Nrf2 信号通路调控氧化应激, 发挥改善 ALI 的作用, 这也为 ALI 疾病的防治以及进一步的药物开发提供了依据。

关键词: 中医药; 急性肺损伤; Kelch 环氧氯丙烷相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2; 氧化应激

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.025

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821 (2025) 05-0727-05

Abstract: Objective Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome is a life-threatening acute diffuse inflammatory lung injury characterised by increased pulmonary vascular permeability, inflammatory cell infiltration, pulmonary oedema, diffuse alveolar damage and reduced respiratory output. Its pathogenesis is complex, and oxidative stress is a key mechanism leading to ALI exacerbated by alveolar epithelial cell dysfunction. The Kelch-like ECH associated protein 1 / nuclear factor - E2 - related factor 2 (Keap1/Nrf2) signalling pathway is an important signalling pathway of traditional Chinese medicine in the treatment of ALI by regulating oxidative stress. This paper analyses and summarizes the relevant Chinese medicine formulas and active ingredients for the treatment of ALI, and finds that a large number of antioxidant active ingredients can regulate oxidative stress through the Keap1/Nrf2 signaling pathway and play a role in improving ALI, which also provides a basis for the prevention and treatment of ALI disease and further drug development.

Key words: Chinese medicine; acute lung injury; Kelch-like ECH associated protein 1 / nuclear factor - E2 - related factor 2; oxidative stress

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 或其最晚期形式急性呼吸窘迫综合征是由各种肺部 (肺炎、肺挫伤) 或非肺部 (败血症、创伤) 损

伤引发的严重炎症性肺部过程,其特征是弥漫性肺泡损伤和肺血管通透性增加^[1]。ALI的发病机制复杂,与过度炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和自噬等密切相关,氧化应激在ALI的病程演变中起着至关重要的作用^[2],是导致肺泡上皮细胞功能障碍从而加剧ALI的关键机制^[3]。现阶段ALI的治疗以呼吸支持与抗感染治疗为主。尽管在阐明ALI发病机制和解决机制方面取得了相当大的进展,但迄今为止,大多数都没有成功^[4],这突出了进一步研究和开发新的有效治疗方法的必要性。中医药通过多点显效、协同增效在预防和治疗ALI方面有着较为显著的优势,本文通过总结分析中药复方及活性成分在治疗ALI方面的优势,为临床提供借鉴。

1 中药复方

中药复方依据君臣佐使理论配伍而成,是中医运用辨证论治理论指导临床防病治病的主要手段。各项研究表明,通过靶向调控 Kelch 环氧氯丙烷相关蛋白1/核因子E2相关因子2(Kelch-like ECH associated protein 1/nuclear factor-E2-related factor 2, Keap1/Nrf2)信号通路防治ALI的中药复方在临床上及实验研究中取得较好的效果^[5-13]。

1.1 固本清肺汤

固本清肺汤由黄芩、西洋参、连翘、苍术、蒲公英、败酱草、半夏、麻黄、葶苈子、柴胡、葛根、白芷、金荞麦13味中药组成,具有清热解毒、宣肺化痰、补养正气等作用。ZENG等^[14]研究发现,C57/BL小鼠经低、中、高浓度(2、4、8 g·kg⁻¹)固本清肺汤治疗后,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平分别为(44.00±0.03)、(40.00±0.02)和(45.00±0.02) U·mg prot⁻¹,谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平分别为(90.00±0.40)、(106.00±0.40)和(112.00±0.03) U·mg prot⁻¹, Nrf2水平分别为0.80±0.09、1.10±0.05和1.20±0.11,均显著高于模型组的(37.00±0.01) U·mg prot⁻¹、(90.00±0.01) U·mg prot⁻¹和0.6±0.04,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平分别为(2.20±0.03)、(2.30±0.50)和(2.10±0.60) U·mg prot⁻¹, Keap1水平分别为0.90±0.04、0.80±0.03和0.75±0.04,均显著低于模型组的(3.20±0.40) U·mg prot⁻¹和1.40±0.03,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。中医认为肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和。如果肺气不能下通于肾,肾气不能仰吸肺气下行则发病。当肺气损伤日久,病及于肾,肾

不纳气。肾虚失于摄纳,气浮于上,呼吸异常,表现为气短、喘促、呼多吸少、动则尤甚等症,这与ALI的临床症状极为相似。这说明固本清肺汤能够抑制Keap1蛋白表达,增加Nrf2蛋白表达,抑制氧化应激,改善ALI,不仅与中医理论一致,而且也有现代医学证据佐证。

1.2 大承气汤

大承气汤由大黄、枳实、芒硝、厚朴4味中药组成,具有峻下热结的功效。尚罗锐等^[15]研究发现,SD大鼠经低、中、高浓度(2.5、5.0、10.0 g·kg⁻¹)大承气汤治疗后,MDA水平分别为(2.50±0.03)、(1.90±0.02)和(1.40±0.02) nmol·mg prot⁻¹,均显著低于模型组的(3.20±0.01) nmol·mg prot⁻¹,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);SOD水平分别为(1.70±0.01)、(2.90±0.01)和(3.40±0.01) U·mg prot⁻¹,磷酸化Nrf2蛋白水平分别为0.98±0.02、1.10±0.03和1.40±0.02,均显著高于模型组(0.80±0.02) U·mg prot⁻¹和0.90±0.02,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。大承气汤为泻下剂,寒下,主治阳明腑实证,大便不通,频转矢气,脘腹痞满。肺与大肠相表里,在长期的临床实践中得以证实,这进一步说明大承气汤能够激活Nrf2信号通路,缓解脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)所致的ALI,符合中医学认识。

1.3 疏风解毒胶囊

疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草8味中药组成,具有疏风清热,解毒利咽的作用。LIAO等^[16]研究发现,SD大鼠经100 mg·kg⁻¹疏风解毒胶囊治疗后,谷胱甘肽S-转移酶[glutathione S-transferase, GST; (20.00±0.04) vs (14.00±0.03) ng·mL⁻¹], SOD[(210.00±0.08) vs (148.00±0.02) ng·mL⁻¹]水平和Nrf2蛋白相对表达水平(0.81±0.02 vs 0.43±0.01)均较模型组显著升高,在统计学上差异均有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$);Keap1蛋白相对表达水平为0.43±0.01,显著低于模型组的0.83±0.02,在统计学上差异有统计学意义($P<0.01$)。这说明疏风解毒胶囊能够抑制Keap1表达,增加Nrf2表达,抑制氧化应激,改善ALI。

2 中药活性成分

中药发挥功效的直接物质基础是中药中的活性成分。近年来,随着深入研究,发现对Keap1/Nrf2信号通路具有调控作用的活性成分涉及多类,其中以萜类、碱类、黄酮类等化合物为主,包括川芎嗪、槲皮素、杯苋甾酮、旋覆花总萜、异毛蕊花糖苷、芍药苷、山茱

莼荈苷等。

2.1 蒽类化合物

SHEN 等^[17]研究发现,小鼠经低、中、高浓度(1、5、10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)异木内酯治疗后,MDA 水平分别为(2.90 $\pm$ 0.02)、(2.10 $\pm$ 0.02)和(1.90 $\pm$ 0.02) $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$,均显著低于模型组的(3.40 $\pm$ 0.05) $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);Nrf2 蛋白水平分别为1.20 $\pm$ 0.01、1.50 $\pm$ 0.03 和 2.60 $\pm$ 0.07,均显著高于模型组的0.90 $\pm$ 0.01,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明异木内酯能够激活 Nrf2 信号通路缓解 LPS 导致的氧化应激损伤,改善 ALI。同时发现,异木内酯能够激活 Nrf2 通路,其可能是通过靶蛋白 Keap1 的半胱氨酸与异木内酯的 α, γ -不饱和内酯部分之间形成共价连接,使得 Nrf2 泛素化降解失败,入核引起下游抗氧化因子激活。

2.2 碱类化合物

SHAONA 等^[18]研究发现,ALI 模型小鼠经川芎嗪治疗后,GSH 水平为(58.00 $\pm$ 0.01) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,显著高于模型组的(25.00 $\pm$ 0.01) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.01$)。GSH 作为清除活性氧(reactive oxygen species,ROS)的一种关键酶,其表达量的升高有利于减轻氧化应激导致的损伤。ZHANG 等^[19]研究发现,C57/BL 小鼠经低、中、高浓度(10、20、40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)益母草碱治疗后,SOD 水平分别为(0.60 $\pm$ 0.02)、(0.70 $\pm$ 0.02)和(0.80 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,Nrf2 水平分别为0.60 $\pm$ 0.01、0.70 $\pm$ 0.02 和 0.90 $\pm$ 0.01,均显著高于模型组的(0.20 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$ 和0.40 $\pm$ 0.02,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);MDA 水平分别为(2.50 $\pm$ 0.02)、(2.10 $\pm$ 0.10)和(1.60 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,均显著低于模型组的(4.10 $\pm$ 0.02) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 黄酮类化合物

DENG 等^[20]研究发现,C57BL/6 小鼠经40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 槲皮素治疗后,Nrf2 蛋白相对表达水平和 GSH 水平分别为0.80 $\pm$ 0.01 和(0.65 $\pm$ 0.02) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,均显著高于模型组的0.38 $\pm$ 0.01 和(0.25 $\pm$ 0.02) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);MDA 水平为(2.00 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,显著低于模型组的(3.90 $\pm$ 0.03) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.01$);这表明槲皮素对 LPS 诱导的 ALI 具有显

著的保护作用。

此外,中药旋覆花、荆防、苍术、皂荚等提取物也发挥了同样的功效。SHI 等^[21]研究发现,苍术提取物治疗 ALI 模型大鼠后,治疗组的 SOD、GSH 和 Nrf2 水平分别为(61.00 $\pm$ 0.03) $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$ 、(92.00 $\pm$ 0.04) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 和0.76 $\pm$ 0.02,均显著高于模型组的(26.00 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$ 、(50.00 $\pm$ 0.03) $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 和0.30 $\pm$ 0.02,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);MDA 和 Keap1 水平分别为(24.00 $\pm$ 0.02) $\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$ 和0.70 $\pm$ 0.01,均显著低于模型组的(30.00 $\pm$ 0.03) $\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$ 和1.40 $\pm$ 0.02,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。此外,DONG 等^[22]研究发现,C57/BL 小鼠经低、中、高浓度(100、200、400 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)皂荚提取物治疗后,SOD 水平分别为(100.00 $\pm$ 0.02)、(110.00 $\pm$ 0.02)和(140.00 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,GSH 水平分别为(36.00 $\pm$ 0.01)、(38.00 $\pm$ 0.02)和(39.00 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,Nrf2 水平分别为1.80 $\pm$ 0.01、2.30 $\pm$ 0.02 和 2.50 $\pm$ 0.01,均显著高于模型组的(80.00 $\pm$ 0.03) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$ 、(25.00 $\pm$ 0.01) $\text{U} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$ 和0.90 $\pm$ 0.04,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);MDA 水平分别为(3.20 $\pm$ 0.03)、(2.80 $\pm$ 0.50)和(2.50 $\pm$ 0.60) $\text{nmol} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$,Keap1 水平分别为1.40 $\pm$ 0.02、1.30 $\pm$ 0.02、1.60 $\pm$ 0.01,均显著低于模型组的(4.00 $\pm$ 0.01) $\text{nmol} \cdot \text{mg} \cdot \text{prot}^{-1}$ 和2.00 $\pm$ 0.03,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

Keap1/Nrf2、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、抗氧化反应元件(antioxidant reaction element,ARE)、Toll 样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)/核因子 κB (nuclear factor kappa-B,NF- κB)等均是中药活性成分对 Keap1/Nrf2 信号通路的调控靶点,通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路可以抑制肺上皮细胞的氧化应激反应,减轻肺水肿,减少炎症因子释放,调节氧化应激,减轻 ALI 的发展。中药之所以展现其独特的药效,核心在于其蕴含的丰富化学成分。这些化学成分与中药的功效和药理作用紧密相连,互为因果。对中药进行深入的化学成分研究,不仅有助于科研工作者明确中药产生疗效的实质,而且为科研工作者探索中药在疾病防治中的原理提供了坚实的物质基础和理论前提。本课题组通过以上总结推测中药活性成分作为调控 Keap1/Nrf2 信号通路,尤其是激活 Nrf2,使其入核,可能为 ALI 的预防和治疗提供了一种可行的策略。

3 讨论

ALI的发病机制复杂,与过度炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和自噬等密切相关。而肺部特别容易受到氧化应激损伤,氧自由基持续产生引起的过度氧化应激在ALI的病程演变中起着至关重要的作用^[2]。在肺损伤过程中,肺泡上皮细胞通常是被破坏的初始部位^[23]。肺泡上皮细胞具有关键的生物学功能,一方面对外源性微生物和细颗粒物形成天然物理屏障;另一方面,可以通过激活各种免疫细胞来启动先天免疫。在ALI期间,炎症细胞、蛋白液以及透明膜通过受损的上皮屏障进入肺泡腔,导致低氧血症、肺顺应性降低和呼吸窘迫^[24]。当氧化和抗氧化出现失衡时,即氧化系统增强或抗氧化系统减弱,则会出现氧化应激,在这一过程中,ROS扮演了重要角色^[25]。过高的ROS水平超过了抗氧化系统的能力,会引起氧化应激,从而导致膜脂质过氧化,最终产生MDA,损伤细胞。然而,Nrf2是调节抗氧化的核心角色,在减轻脂质过氧化方面至关重要,Nrf2会被Keap1降解,而抑制Keap1会使Nrf2积聚。

近年来,在ALI疾病的研究中,Keap1/Nrf2信号通路的角色及其复杂机制成为研究热点,尤其是Nrf2蛋白,其通过精细调控包括GSH、SOD及过氧化氢酶(catalase, CAT)在内的抗氧化酶系统,在缓解氧化应激反应中展现出核心作用。鉴于中药在治疗上的多靶点、多通路、多机制特性,本课题组也发现中医药干预ALI的机制涉及多个层面:首先,通过直接激活Keap1/Nrf2通路,增强SOD、GSH等抗氧化因子的表达,有效遏制ROS、MDA及脂质过氧化物(lipid hydroperoxide, LPO)等有害氧化产物的生成,从而减轻肺组织内的氧化应激负担;其次,通过强化该信号通路,调节下游促炎因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、NF- κ B]与抗炎因子[如白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-13]之间的平衡,抑制促炎反应,促进炎症消退,减少组织损伤;再者,通过调控Keap1/Nrf2信号通路在发挥抗氧化、抗炎作用的同时,抑制上皮细胞焦亡和改善细胞凋亡等,产生额外的细胞保护作用,以维持肺泡内皮细胞的完整性。

中药成分的复杂性既是其治疗优势的源泉,也为其深入研究带来了挑战。故为克服这一难题,未来研究可以充分利用计算机辅助药物设计技术,如分子虚拟筛选、高精度分子对接以及分子动力学模拟等,这些技术能够高效、精准地挖掘中药中的潜在活性成分,为中医药治疗ALI及其他疾病的机制研究提供强

有力的技术支持与科学依据。这一策略不仅加速了中药现代化进程,也为全球健康事业贡献了中医智慧与解决方案。

参考文献:

- [1] WU Y, YU X, WANG Y, et al. Ruscogenin alleviates LPS-triggered pulmonary endothelial barrier dysfunction through targeting NMMHC II A to modulate TLR4 signaling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1198—1212.
- [2] ZHANG Y, CUI Y, FENG Y, et al. Lentinus edodes polysaccharides alleviate acute lung injury by inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7328.
- [3] LI J, LU K, SUN F, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 96.
- [4] DONG W, HE B, QIAN H, et al. RAB26-dependent autophagy protects adherens junctional integrity in acute lung injury [J]. *Autophagy*, 2018, 14(10): 1677—1692.
- [5] PIZZINO G, IRRERA N, CUCINOTTA M, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8416763. 2017-07-27 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819546/>.
- [6] MITSUISHI Y, MOTOHASHI H, YAMAMOTO M. The Keap1-Nrf2 system in cancers: Stress response and anabolic metabolism [J/OL]. *Front Oncol*, 2012, 2: 200. 2012-12-26 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23272301/>.
- [7] CHEN Z, ZHONG H, WEI J, et al. Inhibition of Nrf2/HO-1 signaling leads to increased activation of the NLRP3 inflammasome in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 300.
- [8] MILI A, DAS S, NANDAKUMAR K, et al. Molecular docking and dynamics guided approach to identify potential anti-inflammatory molecules as NRF2 activator to protect against drug-induced liver injury (DILI): A computational study [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(19): 9193—9210.
- [9] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727—1745.
- [10] WAKABAYASHI N, ITOH K, WAKABAYASHI J, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation [J]. *Nat Genet*, 2003, 35(3): 238—245.
- [11] KANSANEN E, KUOSMANEN S M, LEINONEN H, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 45—49.
- [12] CANNING P, SORRELL F J, BULLOCK A N. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 101—107.
- [13] NAMANI A, LI Y, WANG X J, et al. Modulation of NRF2 signaling pathway by nuclear receptors: Implications for cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(9): 1875—1885.
- [14] ZENG Z, FU Y, LI M, et al. Guben Qingfei decoction attenuates LPS-induced acute lung injury by modulating the TLR4/NF- κ B and Keap1/Nrf2 signaling pathways [J/OL]. *J Ethnopharmacol*,

- 2024,323;117674. 2024-04-06 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38154525/>.
- [15] 尚罗锐,刘宇寒,李金骁,等.大承气汤调控 Nrf2/TGF- β 1/ERK 通路来减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[J].中国医院药学杂志,2021,41(19):1935—1939,1972.
- [16] LIAO Q W, WENAN CHEN W A, TONG Z F, *et al.* Shufeng Jiedu capsules protect rats against LPS-induced acute lung injury *via* activating NRF2-associated antioxidant pathway [J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(3):317—324.
- [17] SHEN X, CHEN H, ZHANG H, *et al.* A natural sesquiterpene lactone isolinderolactone attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response and acute lung injury through inhibition of NF- κ B pathway and activation Nrf2 pathway in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B):110965.
- [18] SHAONA L, YEXIANG X, SIMENG H, *et al.* Tetramethylpyrazine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury by relieving Golgi stress *via* the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):286.
- [19] ZHANG G, WANG L. Leonurine: A compound with the potential to prevent acute lung injury [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5):358.
- [20] DENG S, LI J, LI J, *et al.* Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis *via* the Sirt1/Nrf2/Gpx4 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(6):118.
- [21] SHI K, XIAO Y, DONG Y, *et al.* Protective effects of atractylodis lancea Rhizoma on lipopolysaccharide-induced acute lung injury *via* TLR4/NF- κ B and Keap1/Nrf2 signaling pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16134.
- [22] DONG Z, CHUNYAN L, TIANPENG H, *et al.* Ethanol extracts of *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC inflorescence ameliorate LPS-mediated acute lung injury by alleviating inflammatory responses *via* the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296:115497. 2022-10-05 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738472/>.
- [23] LIU F, PENG W, CHEN J, *et al.* Exosomes derived from alveolar epithelial cells promote alveolar macrophage activation mediated by miR-92a-3p in sepsis-induced acute lung injury [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:646546. 2021-05-10 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34041043/>.
- [24] LI N, LIU B, XIONG R, *et al.* HDAC3 deficiency protects against acute lung injury by maintaining epithelial barrier integrity through preserving mitochondrial quality control [J/OL]. *Redox Biol*, 2023, 63:102746. 2023-05-20 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37244125/>.
- [25] KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, *et al.* Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11):42.

(收稿日期 2024-09-18)

· 科学文摘 ·

Zerlasiran 降低血清脂蛋白(a)水平的临床研究

引自: NISSEN S E, *et al.* Zerlasiran - a small - interfering RNA targeting lipoprotein(a): A phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 332(23):1992—2002.

克利夫兰诊所的 NISSEN 团队评价了 Zerlasiran 对血清脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 浓度的影响。这是一项多中心试验,招募了 26 个欧洲和南非研究中心的稳定动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患者,要求其血清 Lp(a) 浓度 $\geq 125 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。研究时间为 2023-01-03—2023-04-27,最后的随访时间为 2024-07-01。将入组患者随机分为试验 A (450 mg, 每 24 周注射一次,共 2 次)、B (300 mg, 每 16 周注射一次,共 3 次)、C 组 (300 mg, 每 24 周注射一次,共 2 次) 和安慰剂 A (每 16 周注射一次,共 3 次)、B (每 24 周注射一次,共 2 次) 组。主要结局为 Lp(a) 浓度从基线到 36 周的时间平均百分比变化,并随访至 60 周。

该研究共纳入 178 例患者,其中,试验 A、B、C 组和安慰剂 A、B 组分别为 45、42、44、23 和 24 例。在 178 例患者中,平均年龄为 63.7 岁,46 例女性,基线 Lp(a) 浓度的中位数为 $213 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (四分位间距 177 ~ 282 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$); 172 例患者完成了试验。试验 A、B、C 组与混合安慰剂组相比, Lp(a) 从基线到 36 周的时间平均百分比变化的最小二乘均值分别为 -85.6% [95% 置信区间 (confidence interval, CI): -90.9% ~ -80.3%]、-82.8% (95% CI: -88.2% ~ -77.4%) 和 -81.3% (95% CI: -86.7% ~ -76.0%)。在第 36 周时,试验 A、B、C 组的 Lp(a) 浓度变化中位数 (四分位间距) 分别为 -94.5% (-97.3% ~ -84.2%)、-96.4% (-97.7% ~ -92.3%) 和 -90.0% (-93.7% ~ -81.3%)。最常见的治疗相关药物不良反应是注射部位反应,在药物给药后的第 1 天,2.3% ~ 7.1% 的参与者出现轻度疼痛。在 17 例患者中,共发生 20 起严重不良事件,但没有任何不良事件与研究药物相关。

该研究提示: Zerlasiran 在 ASCVD 患者中耐受性良好,且在 36 周的治疗可以使血清 Lp(a) 浓度降低超过 80%。