

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.05.010

• 文献综述 •

# Nrf2 抗氧化通路在血管衰老相关疾病中的研究进展\*

赵 丽<sup>1</sup> 王 华<sup>2△</sup>

<sup>1</sup> 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250000

<sup>2</sup> 山东省中医院老年医学科, 济南 250000

**关键词** Nrf2 抗氧化通路; 氧化应激; 血管衰老; 研究进展

**中图分类号** R339.38 **文献标志码** A

随着生物年龄的逐渐增加及外界环境刺激的逐渐积累, 人体自身生理机能随之减退, 内环境稳定能力及应对外界环境刺激的能力逐渐降低, 这种最终走向死亡的不可逆转现象称为衰老<sup>[1]</sup>; 其中因不断的内源性和外源性应激及损伤导致的衰老, 称为应激性衰老<sup>[2]</sup>。衰老可导致多种系统疾病, 在过去几十年中, 虽然人类的预期寿命大大增加, 但健康寿命并没有增长<sup>[3]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、高血压、糖尿病、冠心病是最常见的老年性疾病, 并可相互影响, 在很多患者中常同时出现 2 种甚至多种疾病相兼为病, 严重影响患者的生活质量, 并给家庭及社会带来沉重的负担, 其共同特征均与血管衰老密切相关。研究证明, 血管衰老与氧化应激密切相关, 而核因子-E2-相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化通路是目前已知的最强大内源性抗氧化信号通路, 基于此, 本文探讨 Nrf2 抗氧化通路在 AS、高血压、糖尿病、冠心病中的作用机制, 以期为后续的研究及相关疾病的治疗提供思路与参考。

## 1 Nrf2 抗氧化通路在血管衰老中的作用机制

血管衰老与氧化应激密切相关。正常情况下, 体内氧化剂的产生与机体抗氧化能力处于平衡状态; 血管衰老时, 机体氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致血管衰老性改变<sup>[4]</sup>。许多抗氧化途径参与细胞氧化还原稳态, 其中 Nrf2 抗氧化通路的作用是最突出的。

### 1.1 Nrf2 抗氧化通路的结构特征

Nrf2 属于帽领(cap'n'collar, CNC)家族的碱性亮氨酸拉链转录因子, 在体内抗氧化途径中处于核心地

位, 具有调控多种抗氧化剂表达的作用<sup>[5]</sup>。Nrf2 存在于细胞骨架中, 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) (Nrf2 降解的适配器) 相邻<sup>[6]</sup>, 形成 Nrf2/Keap1-抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 抗氧化通路。在生理条件下, Nrf2 结合于 Keap1, 然后迅速被蛋白酶体降解, 半衰期约为 20 min, 导致很多类型的细胞中 Nrf2 蛋白维持在较低水平<sup>[7]</sup>。在氧化应激条件下, 具有亲电性的 Nrf2 诱导剂, 如叔丁基对苯二酚和衣康酸盐等, 与 Keap1 中的半胱氨酸巯基反应, Keap1 构象随之发生变化, 导致 Nrf2 与 Keap1 解离, 然后聚集于细胞核, 并与小 Maf 蛋白反应, 形成异二聚体, 随后与 ARE 结合<sup>[8]</sup>, 启动多种抗氧化剂的转录, 例如谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1)、铁蛋白和 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1] 等, 从而触发保护性抗氧化反应<sup>[9]</sup>。

### 1.2 氧化应激导致血管衰老的作用机制

研究证明, 应激性衰老与血管内皮细胞 (endothelial cell, EC)<sup>[10]</sup> 及血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs)<sup>[11]</sup> 功能障碍密切相关。而 EC 和 VSMCs 功能障碍构成了血管衰老的主要特征<sup>[12]</sup>。与年轻人相比, 老年人的血管抗氧化能力及应激耐受性减弱, 内稳态修复机制失衡, 使血管状态失去平衡<sup>[13]</sup>。内皮功能障碍主要由内皮源性舒张因子的产生减少或作用减弱引起<sup>[14]</sup>。EC 合成和释放一系列内皮源性舒张因子, 包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)、前列腺素、内皮依赖性超极化因子等。其中 NO 对内皮功能至关重要<sup>[15]</sup>, 在老化的血管中, NO 的生物利用

\* 济南市高校自主培养创新团队 (No. 2020GXRC012)

△ 通信作者, Corresponding author, E-mail: wang1386409@163.com

度降低,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生却增加,ROS 与 NO 存在拮抗作用,二者相互作用,造成内皮功能障碍,进一步导致血管衰老<sup>[16]</sup>。VSMCs 作为血管的组成部分,也参与了氧化应激损伤的病理过程。相关研究证明,与年轻小鼠的 VSMCs 相比,年老的小鼠 VSMCs 中 ROS 的产生显著增加,导致年老细胞中的线粒体 DNA 损伤增加,内源性抗氧化活性也随之降低<sup>[17]</sup>。VSMCs 可以分为收缩表型和合成表型 2 种<sup>[18]</sup>,NADPH-4 作为调节 ROS 生成的酶蛋白,其激活或表达增加能够增强过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)的产生,并将 VSMCs 转变为促炎表型<sup>[19]</sup>,炎症反过来又可促进氧化应激的产生,二者在调节血管平滑肌的衰老中具有协同作用<sup>[20]</sup>。

### 1.3 Nrf2 抗氧化通路在血管衰老中的作用

在年轻的血管中,血管抗氧化能力与氧化应激处于平衡状态,随着人体生物年龄的增加,血管的抗氧化能力不足以抵抗氧化应激导致的血管损伤,造成血管衰老<sup>[21]</sup>。衰老诱导的微小核糖核酸(microRNA, miRNA)表达、Nrf2 激活调节因子和核转位途径失调及细胞骨架的改变会导致 Nrf2 的抗氧化反应失调<sup>[22]</sup>。Nrf2 缺乏导致的氧化应激增加及其导致的 EC 促炎表型的改变共同损害内皮功能,出现细胞增殖受损、细胞迁移减少和毛细血管样结构的形成能力受损等改变<sup>[23]</sup>。除了调节血管生成过程外,Nrf2 缺乏还会导致 EC 凋亡率增加,并引起微血管稀疏、新形成的毛细血管结构完整性受损等后果<sup>[24]</sup>。在 VSMCs 中,其稳态随着 Nrf2 驱动的自由基解毒功能的下降及 ROS 导致的慢性低度血管炎症逐渐降低<sup>[25]</sup>。另外 Nrf2 功能障碍被认为是促进血管衰老的新机制。Nrf2 功能障碍在诱导细胞衰老时,血管细胞经历细胞周期停滞,从而降低血管系统的修复和重塑能力;衰老细胞还获得高度炎症性的衰老相关分泌表型,包括促炎细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶的分泌增加,以及气体递质和类花生酸介质的释放等,共同导致血管衰老的发生<sup>[26]</sup>。而 Nrf2 激活则可抑制细胞衰老诱导的不良反应。研究证明,清除转基因小鼠中衰老标志物细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p16<sup>INK4a</sup> 表达阳性的衰老细胞可延长其寿命和总体健康寿命<sup>[27]</sup>,改善血管健康<sup>[28]</sup>。

由上可知,Nrf2 抗氧化通路功能障碍及 ROS 生成增加促进了血管衰老并加剧了年龄相关血管疾病的发病。与年轻血管相比,在老年血管系统中,相同的病理应激源会加剧氧化应激反应,导致 AS、高血压、糖尿病、冠心病等多种疾病的发生。

## 2 Nrf2 抗氧化通路在几种血管衰老性疾病中的作用

### 2.1 Nrf2 抗氧化通路与 AS

AS 以血脂异常和炎症为特征,系涉及动脉内中膜病变的慢性多因素疾病<sup>[29]</sup>。研究证明,AS 的形成与发展与氧化应激密切相关<sup>[30]</sup>。Nrf2 抗氧化通路主要通过保护血管内皮的完整、调控 VSMCs 功能、减少脂质的蓄积及抑制炎症的进展而发挥抗 AS 的作用。

EC 的完整性在 AS 的形成过程中具有重要作用,Nrf2 抗氧化通路可通过多种途径发挥保护 EC 的作用。AS 形成过程中的微小胆固醇结晶具有显著抑制 EC 中 Nrf2 表达的作用,而激活 Nrf2 可以显著减轻微小胆固醇结晶诱导的内皮功能障碍<sup>[31]</sup>。另有研究证明,阻断 Nrf2 抗氧化通路的表达,氧化型低密度脂蛋白刺激的脐静脉 EC 中 SOD、GSH-Px、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶的活性显著降低,而内皮损伤因子、ROS 以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)等氧化应激产物明显升高<sup>[32]</sup>。

VSMCs 在 AS 形成过程中存在表型转换、增殖和迁移、钙化、衰老和凋亡等病理变化,并贯穿于 AS 形成过程的始终<sup>[33-34]</sup>,而 Nrf2 抗氧化通路在其中发挥了重要的作用<sup>[35-36]</sup>。He 等<sup>[35]</sup>认为 Nrf2 可被胆碱激活,通过上调其下游抗氧化蛋白 HO-1 和 NQO-1 的表达,发挥抑制 VSMCs 表型转换、增殖、迁移和血管重塑的作用。Shi 等<sup>[37]</sup>用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导制备了 VSMCs 氧化损伤模型,并用 Nrf2 激活剂激活了 Nrf2 及其下游抗氧化基因的表达,发现 Nrf2 激活可以抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 增强导致的 VSMCs 增殖及收缩表型向合成表型的转换,降低 VSMCs 迁移能力和凋亡率。徐沐琳等<sup>[38]</sup>通过高磷诱导小鼠 VSMCs 钙化模型,并通过 RNA 干扰技术敲除细胞内 Nrf2、慢病毒转染技术过表达细胞内 Nrf2,发现 Nrf2 敲除组 VSMCs 内钙含量较单纯 VSMCs 钙化模型增高,Nrf2 过表达组 VSMCs 内钙含量较单纯 VSMCs 钙化模型降低。Maltese 等<sup>[39]</sup>发现,可溶性 klotho 蛋白可通过诱导 Nrf2 及其下游抗氧化酶 HO-1 和过氧化物酶-1(peroxiredoxin-1, Prdx-1)的表达,提高人主动脉平滑肌细胞中谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,发挥保护血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)介导的人主动脉平滑肌细胞的凋亡和衰老的作用。

脂质在动脉壁中蓄积,导致大量泡沫细胞的形成是 AS 的重要特征<sup>[40]</sup>。Yang 等<sup>[41]</sup>研究发现丹参二醇 C 可激活巨噬细胞中 Nrf2 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulation 2 homolog-1,

SIRT1) 的表达, 随后二者协同作用, 激活 Prdx/三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 信号, 保护巨噬细胞免受氧化型低密度脂蛋白诱导的泡沫细胞形成的影响。炎症参与了 AS 及其并发症形成的全过程。Ren 等<sup>[42]</sup>发现 Nrf2/HO-1 信号通路在金鱼草素处理的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 中表达增加, 白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子的表达下降, 但加入 HO-1 抑制剂锡-原卟啉 (Sn-protoporphyrin, Snpp) 则可显著消除金鱼草素在 LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞中的抗炎作用, 认为 Nrf2/HO-1 信号通路的激活可有效缓解炎症。

激活 Nrf2 抗氧化通路可发挥抗 AS 形成的作用。柚皮素可以促进 RAW 264.7 细胞中 Nrf2 的核内聚集, 增加细胞中 Nrf2 含量, 促进 NQO-1、谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL) 等 II 期解毒酶的表达, 发挥降低 AS 模型小鼠主动脉血管炎症反应、抑制 AS 的作用<sup>[43]</sup>。Saji 等<sup>[44]</sup>用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激诱发人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 氧化损伤模型, 发现从米糠中提取的酚类化合物可通过上调 HUVEC 中的 Nrf2 及其下游抗氧化因子的表达, 发挥抗氧化和抗炎活性, 减轻内皮功能障碍。同样, 多齿蹄盖蕈多糖可增加 Nrf2 及其下游 HO-1 基因的表达, 减少 ROS 的产生, 从而提高 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 损伤的 HUVEC 存活率<sup>[45]</sup>。

综上, Nrf2 抗氧化通路可作用在 AS 形成的各个环节, 该通路的激活可减轻氧化应激导致的 AS 形成。

## 2.2 Nrf2 抗氧化通路与高血压

高血压以血压持续性升高为特点, 氧化应激与抗氧化系统失衡是高血压发生发展的重要机制之一。Nrf2 抗氧化通路可通过多种途径调节高血压及其并发症的发生<sup>[46]</sup>。He 等<sup>[47]</sup>发现茯苓酸可以通过激活 Nrf2 抗氧化通路显著抑制缺氧诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞的增殖并促进其凋亡, 减少 ROS 及氧化产物 MDA 表达, 促进 GSH-Px 和 SOD 等抗氧化因子的表达, 从而逆转右心室肥厚和肺血管重塑, 改善肺动脉高压。另有研究表明, 经钴-原卟啉 [Co(III) protoporphyrin IX chloride, CoPP] 治疗后, 自发性高血压心肌梗死大鼠 HO-1 表达升高, 血压下降, 梗死面积减少, 心功能恢复, 而与 (HO 活性抑制剂) 锡中卟啉 (Tin mesoporphyrin IX dichloride, SnMP) 联合给药后, HO-1 表达受体抑制, 则抑制了上述有益功能, 由此认为 CoPP 通过上调 Nrf2 下游靶基因 HO-1 发挥心血

管保护作用<sup>[48]</sup>。Farooqui 等<sup>[49]</sup>用促氧化剂 L-丁硫氨酸-亚砷亚胺 (L-buthionine sulfoximine, BSO) 制备高血压小鼠模型, 经 Nrf2 抑制剂 ML385 联合治疗后, 小鼠 NQO-1 显著下调, 炎症细胞因子水平、血压、氧化应激较前显著升高, 认为 Nrf2 抑制通过减少 II 期抗氧化防御而加剧了氧化应激和炎症, 并促进了小鼠高血压的发展, 反向证明了 Nrf2 抗氧化通路与高血压的密切关系。而激活 Nrf2 抗氧化通路具有降低高血压的作用。李文娣等<sup>[50]</sup>发现丹参酮 II A 可以增加自发性高血压模型大鼠血液中 Nrf2 及其下游 NQO1 和 HO-1 的蛋白表达, 降低 Ang II、内皮素和血栓素 B2 的含量而发挥降压作用。孟哲等<sup>[51]</sup>发现积雪草酸能够提高血清中 Nrf2 活性, SOD、NQO1、HO-1 蛋白表达以及总抗氧化能力, 并降低氧化应激产物 MDA 的含量, 认为积雪草酸通过激活 Nrf2 抗氧化通路, 可以使心肌组织的抗氧化活性增强, 减轻自发性高血压大鼠的心肌纤维化。

高血压病程长, 并可以引起 AS、脑出血等多种并发症。氧化应激增强是高血压发生发展的重要机制之一, 研究 Nrf2 抗氧化通路在高血压及其并发症中的作用, 可以为后续高血压并发症的治疗及新型降压药的研制提供新思路。

## 2.3 Nrf2 抗氧化通路与糖尿病

在糖尿病患者中, 高血糖会促进 EC 的氧化应激。氧化应激及其导致的炎症反应是促进糖尿病并发症发展的共同刺激因素<sup>[52]</sup>。税晓平等<sup>[53]</sup>发现, 2 型糖尿病模型大鼠经有氧或抗阻运动 8 周后, 大鼠海马中的 Nrf2 和脑源性神经营养因子蛋白表达水平均显著升高, 且有氧运动组 Nrf2 下游抗氧化蛋白 HO-1 表达水平显著升高; 认为 2 型糖尿病大鼠海马中氧化应激增强, 而抗阻运动和有氧运动可通过 Nrf2 途径降低大鼠海马中的氧化应激, 减轻海马神经的损伤。胡寅等<sup>[54]</sup>发现糖尿病视网膜病变模型小鼠抗氧化酶 SOD、神经节凋亡相关蛋白 Bax 和切割型半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cleaved Caspase-3) 均较正常小鼠表达增多, 氧化应激相关产物 MDA 和 8-羟基脱氧鸟苷、视网膜厚度及神经节数量均较正常小鼠降低, 而白藜芦醇可改善高糖引起的视网膜损伤, 且若 Nrf2 敲除会显著降低白藜芦醇的有益作用, 认为白藜芦醇通过激活 Nrf2 和 HO-1, 发挥抑制氧化应激、保护糖尿病性视网膜病变小鼠视网膜和神经节细胞的作用。孔畅等<sup>[55]</sup>发现不同配比的黄芪-当归处理的 2 型糖尿病小鼠肾脏中 Nrf2 及 HO-1 mRNA 表达水平显著升高, 认为黄芪-当归药对能够通过激活 Nrf2/HO-1 抗



氧化通路改善糖尿病小鼠的肾脏损伤。

比起糖尿病本身,糖尿病并发症引起的损害更为严重。Nrf2 抗氧化通路在糖尿病肾病、糖尿病脑病、糖尿病视网膜膜病变等方面均有不同程度的改善作用。研究 Nrf2 抗氧化通路在糖尿病及其并发症中的作用,对改善糖尿病症状及长期预后具有积极意义。

## 2.4 Nrf2 抗氧化通路与冠心病

冠心病以冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉血管狭窄为主要特征,而氧化应激是其发生发展过程中的主要影响因素。Huang 等<sup>[56]</sup>通过高脂饮食制备冠心病小鼠模型,分别给予 10 mg/kg、20 mg/kg 和 40 mg/kg 儿茶素没食子酸,并设置 0.5%胆酸钠对照组,结果发现没食子酸可降低血清中甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平,升高高密度脂蛋白胆固醇、SOD 浓度并上调 HO-1、NQO1 和 Nrf2 的表达;认为没食子酸可通过激活 Nrf2/HO-1/NQO1 抗氧化通路发挥抗氧化、改善血脂水平、减少 AS 斑块、减轻冠心病小鼠心脏组织病理损伤的作用。郭伟伟等<sup>[57]</sup>用饲喂高脂饲料联合腹腔注射垂体后叶注射液的方法建立冠心病大鼠模型,发现大鼠心肌损伤标记物肌酸激酶同工酶(creatinase kinase isoenzymes,CK-MB)、血清心肌钙蛋白 I(cardiac troponin I,cTnI)及氧化应激指标 SOD、GSH、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)和 MDA 的含量均有不同程度的升高,而给予不同浓度的三七皂苷后,大鼠上述指标均有不同程度的降低,降低程度呈剂量依赖性,且腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)/Nrf2/HO-1 信号通路蛋白的表达上调;认为三七皂苷通过激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路抑制心肌细胞氧化应激,发挥改善冠心病大鼠心肌损伤的作用。

可见,Nrf2 抗氧化通路具有抗 AS 形成、改善心肌细胞损伤的作用,对改善冠心病预后具有积极意义。

## 3 小结与展望

本文总结了近年来关于 Nrf2 抗氧化通路在 AS、高血压、糖尿病、冠心病发生发展过程中的研究进展。Nrf2 抗氧化通路是作用最广泛的内源性抗氧化通路,与血管衰老关系密切;而血管衰老是 AS、高血压、糖尿病、冠心病等多种老年性疾病的共同致病因素,研究 Nrf2 抗氧化通路在上述疾病发生发展中的作用,对改善患者预后具有重要意义。但 Nrf2 抗氧化通路在相关疾病中的作用大多数仍停留在动物实验层面,想要应用于临床还需要进行更深层次的研究。

## 参 考 文 献

- [1] 童坦君,张宗玉.衰老机制及其学说[J].生理科学进展,2007,38(1):14-18.
- [2] Rossman MJ,Gioscia-Ryan RA,Clayton ZS,et al. Targeting mitochondrial fitness as a strategy for healthy vascular aging[J]. Clin Sci(Lond),2020,134(12):1491-1519.
- [3] Li Z,Zhang Z,Ren Y,et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. Biogerontology,2021,22(2):165-187.
- [4] Kimball JS,Johnson JP,Carlson DA. Oxidative stress and osteoporosis[J]. J Bone Joint Surg Am,2021,103(15): 1451-1461.
- [5] He F,Ru X,Wen T. NRF2,a transcription factor for stress response and beyond[J]. Int J Mol Sci,202,21(13):4777.
- [6] Dodson M,de la Vega MR,Cholanians AB,et al. Modulating NRF2 in disease: timing is everything[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol,2019,59:555-575.
- [7] Liu Q,Gao Y,Ci X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,2019: 7090534.
- [8] Sivinski J,Zhang DD,Chapman E. Targeting NRF2 to treat cancer[J]. Semin Cancer Biol,2021,76:61-73.
- [9] Yu C,Xiao JH. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6635460.
- [10] 戴春梅,林桐,罗文威,等. 应激性衰老导致血管内皮细胞能量代谢及线粒体功能异常的研究[J]. 中国科技论文,2019,14(8):867-873.
- [11] 王尧,刘大男,赵广建,等. Irisin/PPAR $\alpha$  信号通路对小鼠主动脉平滑肌细胞增殖的作用机制[J]. 中国组织工程研究,2023,27(33):5320-5326.
- [12] Du S,Ling H,Guo Z,et al. Roles of exosomal miRNA in vascular aging[J]. Pharmacol Res,2021,165:105278.
- [13] Koutsaliaris IK,Moschonas IC,Pechlivani LM,et al. Inflammation,oxidative stress,vascular aging and atherosclerotic ischemic stroke[J]. Curr Med Chem,2022,29(34):5496-5509.
- [14] Wen J,Liu C,Deng C. Research progress on the mechanism of aging of vascular endothelial cells and the intervention of traditional Chinese medicine:a review[J]. Medicine(Baltimore),2022,101(49):e32248.
- [15] Mikhed Y,Daiber A,Steven S. Mitochondrial oxidative stress,mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction[J]. Int J Mol Sci,2015,16(7):15918-15953.
- [16] Rossman MJ,LaRocca TJ,Martens CR,et al. Healthy lifestyle-based approaches for successful vascular aging[J].

- J Appl Physiol(1985),2018,125(6):1888-1900.
- [17] Moon SK, Thompson LJ, Madamanchi N, et al. Aging, oxidative responses, and proliferative capacity in cultured mouse aortic smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2001,280(6):H2779-H2788.
- [18] 李晶,谢文辉,柯一郎,等. 血管平滑肌细胞在血管衰老发生发展过程中作用的研究现状[J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2021,23(6):664-666.
- [19] Cai X, Yang C, Shao L, et al. Targeting NOX 4 by petunidin improves anoxia/reoxygenation-induced myocardium injury[J]. *Eur J Pharmacol*,2020,888:173414.
- [20] Chi C, Li D J, Jiang Y J, et al. Vascular smooth muscle cell senescence and age-related diseases: state of the art [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2019,1865(7):1810-1821.
- [21] 袁蓉,信琪琪,施伟丽,等. 血管衰老加剧动脉粥样硬化主要机制及中医药干预作用[J]. *中国中西医结合杂志*,2023,43(5):627-631.
- [22] Ungvari Z, Tarantini S, Nyul-Toth A, et al. Nrf2 dysfunction and impaired cellular resilience to oxidative stressors in the aged vasculature: from increased cellular senescence to the pathogenesis of age-related vascular diseases [J]. *Geroscience*,2019,41(6):727-738.
- [23] Hwang HJ, Kim N, Herman AB, et al. Factors and pathways modulating endothelial cell senescence in vascular aging[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(17):10135.
- [24] de Oliveira MR, Brasil FB, Furstenuau CR. Nrf2 mediates the anti-apoptotic and anti-inflammatory effects induced by gastrodin in hydrogen peroxide-treated SH-SY5Y cells [J]. *J Mol Neurosci*,2019,69(1):115-122.
- [25] Zhou T, Zhang M, Zhao L, et al. Activation of Nrf2 contributes to the protective effect of exendin-4 against angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell senescence [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311 (4): C572-C582.
- [26] Kim MN, Moon JH, Cho YM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (11): 2561-2571.
- [27] Patil P, Dong Q, Wang D, et al. Systemic clearance of p16<sup>INK4a</sup>-positive senescent cells mitigates age-associated intervertebral disc degeneration [J]. *Aging Cell*,2019,18(3):e12927.
- [28] Roos CM, Zhang B, Palmer AK, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice [J]. *Aging Cell*,2016,15(5):973-977.
- [29] Kirichenko TV, Sukhorukov VN, Markin AM, et al. Medicinal plants as a potential and successful treatment option in the context of atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*,2020,11:403.
- [30] de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, et al. Unveiling the role of inflammation and oxidative stress on age-related cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2020,2020:1954398.
- [31] Jin Z, Xiao Y, Yao F, et al. SIRT6 inhibits cholesterol crystal-induced vascular endothelial dysfunction via Nrf2 activation [J]. *Exp Cell Res*,2020,387(1):111744.
- [32] Yan R, Yan J, Chen X, et al. Xanthoangelol prevents ox-LDL-induced endothelial cell injury by activating Nrf2/ARE signaling [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2019,74(2):162-171.
- [33] 许庆华,陈新敬. 二甲双胍对兔动脉粥样硬化血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*,2020,36(5):511-513.
- [34] Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2008,28(5):812-819.
- [35] He X, Deng J, Yu XJ, et al. Activation of M3 AChR (type 3 muscarinic acetylcholine receptor) and Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) signaling by choline alleviates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2020,40(11):2649-2664.
- [36] 庄文雯,杨咏琪,李洪亮,等. 动脉粥样硬化过程中核因子 E2 相关因子 2 对血管平滑肌细胞的调控作用 [J]. *浙江大学学报(医学版)*,2021,50(3):390-395.
- [37] Shi Y, Li S, Song Y, et al. Nrf-2 signaling inhibits intracranial aneurysm formation and progression by modulating vascular smooth muscle cell phenotype and function [J]. *J Neuroinflammation*,2019,16(1):185.
- [38] 徐沐琳. 年龄相关性 NRF2 功能失调对血管中膜钙化的影响及机制研究 [D]. 武汉:华中科技大学,2020.
- [39] Maltese G, Psefteli PM, Rizzo B, et al. The anti-ageing hormone klotho induces Nrf2-mediated antioxidant defences in human aortic smooth muscle cells [J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(3):621-627.
- [40] 江爽,韩燕星,蒋建东,等. 葛根素抗动脉粥样硬化作用及其机制的研究进展 [J]. *药学学报*,2021,56(4):966-971.
- [41] Yang Y, Li X, Peng L, et al. Tanshindiol C inhibits oxidized low-density lipoprotein induced macrophage foam cell formation via a peroxiredoxin 1 dependent pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2018,1864(3):882-890.

- [42] Ren J, Su D, Li L, et al. Anti-inflammatory effects of Aureusidin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via suppressing NF- $\kappa$ B and activating ROS-and MAPKs-dependent Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 387:114846.
- [43] 董豆豆, 张芸, 何慧, 等. 柚皮素促进 Nrf2/II 相解毒酶活性并降低血管炎症反应[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(7):1002-1007.
- [44] Saji N, Francis N, Blanchard CL, et al. Rice bran phenolic compounds regulate genes associated with antioxidant and anti-inflammatory activity in human umbilical vein endothelial cells with induced oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4715.
- [45] Jing L, Sheng J, Jiang J, et al. Chemical characteristics and cytoprotective activities of polysaccharide fractions from *Athyrium multidentatum*(Doll.)Ching[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020;S0141-8130(20)33199-8.
- [46] Dovinova I, Kvandova M, Balis P, et al. The role of Nrf2 and PPARgamma in the improvement of oxidative stress in hypertension and cardiovascular diseases[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 4):S541-S553.
- [47] He Y, Zhong JH, Wei XD, et al. Pachymic acid ameliorates pulmonary hypertension by regulating Nrf2-Keap1-ARE pathway[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(1):56-67.
- [48] Chen TM, Li J, Liu L, et al. Effects of heme oxygenase-1 upregulation on blood pressure and cardiac function in an animal model of hypertensive myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2):2684-2706.
- [49] Farooqui Z, Mohammad RS, Lokhandwala MF, et al. Nrf2 inhibition induces oxidative stress, renal inflammation and hypertension in mice[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(2):175-180.
- [50] 李文娣, 孙娟. 基于 Nrf2 通路研究丹参酮 II A 对自发性高血压大鼠血压及血管活性物质的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(7):1103-1107.
- [51] 孟哲, 腾帅, 王琛, 等. 积雪草酸通过激活 Nrf2 抗氧化通路抑制自发性高血压大鼠心肌纤维化[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8):1073-1078.
- [52] 李雅纯, 刘利飞, 陈志强. 核因子 E2 相关因子 2 通路在糖尿病肾病中的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(20):2497-2501.
- [53] 税晓平, 李春莹, 李明娟, 等. 有氧和抗阻运动干预 2 型糖尿病模型大鼠海马抗氧化应激指标和脑源性神经营养因子表达的变化[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(2):264-269.
- [54] 胡寅, 崔莎, 李卓君, 等. 白藜芦醇通过 Nrf2/HO-1 通路对高糖诱导的视网膜神经节细胞损伤的保护作用机制[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(12):4681-4689.
- [55] 孔畅, 陈东峰, 阴永辉, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨黄芪-当归药对改善糖尿病小鼠肾脏氧化损伤的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6):3165-3170.
- [56] Huang X, Chu Y, Ren H, et al. Antioxidation function of EGCG by activating Nrf2/HO-1 pathway in mice with coronary heart disease[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022:8639139.
- [57] 郭伟伟, 张晓鹏, 李霞, 等. 三七皂苷 R1 调控 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路缓解冠心病大鼠心肌损伤的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(1):36-41.

(收稿日期:2023-05-28)