

- dial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box 1-Toll-like receptor 4-nuclear factor κ B signalling pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(3): 353-361.
- [19] Feng Y, Chen H, Cai J, et al. Cardiac RNA induces inflammatory responses in cardiomyocytes and immune cells via Toll-like receptor 7 signaling[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(44): 26688-26698.
- [20] Zhou DC, Su YH, Jiang FQ, et al. CpG oligodeoxynucleotide preconditioning improves cardiac function after myocardial infarction via modulation of energy metabolism and angiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 4245-4257.
- [21] Pilz PM, Hamza O, Gidlöf O, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates adverse cardiac remodeling and preserves left ventricular function in a rat model of reperfused myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 285: 72-79.
- [22] Zhang DW, Zhang L, Liu JG, et al. Mechanisms of Chinese herbs combined with ischemic preconditioning in protecting myocardium of rats from ischemia-reperfusion injury[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2010, 8(5): 465-471.
- [23] Zhang J, Zhang J, Yu P, et al. Remote ischemic preconditioning and sevoflurane preconditioning synergistically protect rats from myocardial injury induced by ischemia and reperfusion partly via inhibition TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1): 22-32.
- [24] Kim SC, Wu S, Fang X, et al. Postconditioning with a CpG containing Oligodeoxynucleotide ameliorates myocardial infarction in a murine closed-chest model[J]. *Life Sci*, 2014, 119(1-2): 1-8.

收稿日期:2019-07-18

Nrf2 与心血管系统疾病的相关性研究

王茂¹ 王光英¹ 王迪¹ 魏玲^{1,2}

(1. 昆明医科大学研究生部, 云南 昆明 650000; 2. 联勤保障部队第九二〇医院地方干部病房, 云南 昆明 650032)

【摘要】核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 属于碱性亮氨酸转录家族成员, 是抵抗细胞氧化应激的重要转录因子。Nrf2 参与众多生理过程, Nrf2 及下游靶基因的激活不仅能调控细胞氧化应激, 还参与炎症反应和细胞自噬的调节。研究显示, Nrf2 在心血管系统疾病的发生发展中发挥着重要作用。现就 Nrf2 与心血管系统疾病的相关性研究做一综述。

【关键词】Nrf2; 血管老化; 心血管系统疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.019

Correlation Between Nrf2 and Cardiovascular Diseases

WANG Mao¹, WANG Guangying¹, WANG Di¹, WEI Ling^{1,2}(1. *Kunming Medical University Graduate School, Kunming 650000, Yunnan, China*; 2. *Civil Cadres' Ward, The 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming 650032, Yunnan, China*)

【Abstract】Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) is a member of the basic leucine transcript family and is an important transcription factor against cellular oxidative stress. Nrf2 is involved in many pathophysiological processes. The activation of Nrf2 and downstream target genes can not only regulate cellular oxidative stress, but also participate in the regulation of inflammatory response and autophagy. Studies have shown that Nrf2 plays an important role in the development of cardiovascular diseases. This article reviews the relationship between Nrf2 and cardiovascular diseases.

【Key words】Nrf2; Vascular aging; Cardiovascular disease

心血管系统疾病是当今社会死亡率和致残率较高的疾病之一。目前, 心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位, 农村为 45.50%, 城市为 43.16%^[1]。城市化、社会老龄化以及居民不健康的生活习惯等因素导致心血管危险因素逐渐增多。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 被认为是机体抵抗氧化应激的关键调控因子,

Nrf2 不仅参与内皮功能障碍、血管钙化、高血压、糖尿病心肌病和动脉粥样硬化等心血管系统疾病的病理生理基础, 也在血管及心脏保护中发挥着重要作用^[2]。现将近年来 Nrf2 与心血管系统疾病的相关性研究做一综述。

1 Nrf2 概述

Nrf2 属于 CNC 转录因子家族成员, 含有亮氨酸拉

链结构,位于染色体 2q3.1,长约 2.4 kb,其具有 7 个高度保守的结构域,分别为 Neh1~7。其中 Neh1 含有一个亮氨酸拉链结构,能与小 Maf 蛋白构成异二聚体,从而结合抗氧化反应元件(antioxidant responsive element, ARE)启动下游基因转录;Neh2 含有 ETGE 基序、DLG 基序两个结合位点,能与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)结合,负性调控 Nrf2 的转录活性;Neh3 结构域可以充当反式激活结构域,并且它可能参与转录装置组分的相互作用以影响其转录活性^[3]。Neh4 和 Neh5 是两个独立的结构域,它们共同调节细胞保护基因的反式激活;Neh6 结构域中有两个不同的 β -TrCP 识别基序可以调控 Nrf2 的稳定性和活性,其中一个可以被糖原合成酶激酶 3 调节^[4];Neh7 结构域尚未在功能上定义,但研究发现维甲酸 X 受体 α 通过与 Nrf2 的 Neh7 结构域的直接相互作用抑制 NRF2-ARE 信号传导途径^[5]。Keap1 主要调控 Nrf2 转录活性,有 5 个主要的结构域,对 Nrf2 功能起负性调控作用。正常情况下,Nrf2 与 Keap1 蛋白分子偶联并与胞浆肌动蛋白结合锚定在细胞质,处于一种非游离状态,且通过泛素蛋白酶体途径不断降解保持较低的表达量。若细胞受到活性氧(reactive oxygen species, ROS)或亲电子类物质刺激,Keap1 半胱氨酸残基被修饰导致其构象发生改变,Nrf2 与 Keap1 解离转入细胞核。Nrf2 与核内小 Maf 蛋白构成异二聚体,从而结合 ARE 启动 II 相解毒酶与抗氧化应激蛋白基因的表达,发挥细胞抗氧化损伤的作用。

2 Nrf2 与内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞由一层扁平细胞组成,不仅能够进行物质交换,还可以合成和分泌多种活性物质参与维持血管张力、调节血压及抗凝与凝血等过程。据报道,SIRT6 基因过表达可以上调 Nrf2 及血管内皮细胞中 Nrf2 靶基因的表达,减轻内皮细胞中的细胞凋亡及氧化应激,保护血管内皮功能^[6]。血管紧张素 II(Ang II)通过抑制 Nrf2、增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶 2 和抗血管紧张素 1 受体的表达水平并诱导细胞外信号调节激酶(ERK1/2)的磷酸化,显著增加 NADPH 氧化酶活性、ROS 水平并上调促炎细胞因子[包括白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- β 和血管细胞黏附因子]的表达,从而降低抗氧化酶活性,抑制细胞活力,促进细胞凋亡。而雷公藤素通过激活 Nrf2,抑制 NADPH 氧化酶 2/抗血管紧张素 1 受体表达、上调 ERK1/2 的磷酸化,有效地抑制 ROS 物质的产生,改善内皮细胞活性,并改善 Ang II 介导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)损伤。同时研究发现特异性 Nrf2 抑制剂 brusatol 处理

后,对 Ang II 诱导 HUVEC 损伤的保护作用显著减轻,表明 Nrf2 在保护内皮细胞功能中发挥着重要作用^[7]。Tao 等^[8]在蛇床子素对 Ang II 诱导大鼠主动脉内皮细胞凋亡的影响研究中发现,用蛇床子素(10 μ M)预处理大鼠主动脉内皮细胞能显著增加 Nrf2 的表达,同时 Nrf2 下游抗氧化基因包括[血红素加氧酶-1(HO-1)、NADPH 及醌氧化还原酶 1(quinone oxidoreductase 1, NQO-1)]的表达在暴露于 Ang II 中 12 h 的大鼠主动脉内皮细胞内显著上调,表明 Nrf2 在内皮细胞保护作用中发挥着重要作用。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)具有细胞毒性,能抑制内皮细胞中 NO 的合成和释放,导致内皮功能障碍。Li 等^[9]在 ox-LDL 培养的内皮细胞模拟动脉粥样硬化的体外模型中发现,euxanthone(一种黄原酮化合物)通过抑制 Keap1 上调和激活 Nrf2,导致其下游靶基因 HO-1 和 NQO-1 的表达上调,从而抑制氧化应激和炎症反应,减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤。而 Nrf2 敲除清除了 ox-LDL 处理的 HUVEC 中 euxanthone 的细胞保护、抗细胞凋亡、抗氧化和抗炎作用。Mao 等^[10]研究发现,Zedoarondiol 能诱导 Nrf2 从细胞质转位到细胞核,并上调细胞核中 HO-1/NQO-1 和 Nrf2 的表达产生抗氧化作用,并且 Nrf2 的激活可以抑制 ox-LDL 诱导的损伤 HUVECs 中 IL-1 β 、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 1 的分泌和蛋白表达产生抗炎作用,从而减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤。上述研究表明,Nrf2 具有抑制内皮细胞损伤、保护内皮功能的作用。

3 Nrf2 与血管钙化

血管钙化主要表现为血管壁顺应性降低,僵硬增加,是心脑血管系统疾病高发病率和高死亡率的重要原因之一,也是高血压、动脉粥样硬化、血管损伤和衰老等普遍存在的病理生理基础。高浓度的无机磷酸盐可促进血管平滑肌细胞的氧化应激和钙化,导致 Nrf2 的转录激活并促进 Nrf2 的核转位,引起自噬相关蛋白 p62 水平的增加和 Keap1 水平的降低。经典的 Nrf2 激活剂叔丁基对苯二酚通过促进 Nrf2 的核转位和上调 P62 和 Keap1 的表达,显著降低血管平滑肌细胞中的 ROS 水平和钙沉积。相反,用小干扰 RNA 沉默 Nrf2 和 P62 增加了血管平滑肌细胞中 ROS 和钙沉积的水平。表明通过激活 Keap1/Nrf2/P62 信号通路抑制 ROS 的产生来缓解高磷酸盐诱导的血管平滑肌细胞钙化^[11]。Yao 等^[12]在高磷诱导血管钙化的研究中发现,与高磷组和阴性对照组相比,Nrf2、NQO-1、HO-1 和 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶的蛋白质及基因表达在过表达的 Nrf2 组中上调,并且过表达的 Nrf2 组中自噬体和自噬微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain, LC3) II/LC3 I 表达的数量更高,表明激活 Nrf2-ARE 信号通路可通过诱导肾血管平滑肌细胞自噬来预防

高磷血症诱导的血管钙化。Ji 等^[13]发现,迷迭香酸通过调节 Nrf2 信号传导途径对血管钙化发挥拮抗作用,当 Nrf2 沉默时,干扰组和干扰加迷迭香酸组的 Nrf2、NQO-1、HO-1 和骨保护素的蛋白表达显著低于模型组和正常组,导致干扰和干扰加迷迭香酸组的钙化显著高于模型组和给药组,表明 Nrf2 通路在血管钙化中起决定性作用。上述研究表明,Nrf2 在抑制血管钙化的过程中发挥着重要作用。

4 Nrf2 与心脏衰老

心脏衰老不仅影响心脏的收缩及舒张功能,而且还会增加心脏对损伤的易感性,目前心脏衰老的机制尚未达成统一,但主要观点集中在三个方面:氧化应激损伤、炎症反应及细胞自噬降低^[14]。在大鼠心脏缺血再灌注损伤模型中,银杏叶提取物-761 可以诱导丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 磷酸化激活 Akt,促进 Nrf2 转入核内,上调 HO-1 的表达,HO-1 可以催化血红蛋白的降解,产生胆红素、CO 和 Fe^{2+} ,从而减少氧化应激和炎症反应,抑制心肌细胞凋亡以保护心肌^[15]。Sun 等^[16]在心肌缺氧再氧合 (H/R) 模型中发现,人参皂苷 Rb3 通过蛋白激酶样内质网激酶的磷酸化诱导 Nrf2 表达和核转位,促进抗氧化酶 HO-1 的表达,抑制凋亡相关因子 Bax/Bcl-2 的水平,改善 H/R 诱导的 ROS 积累和心肌细胞凋亡。Lian 等^[17]研究发现,高脂肪饮食在野生型 (Nrf2^{+/+}) 和 Nrf2 敲除 (Nrf2^{-/-}) 小鼠中触发心脏损伤,大黄酚能显著且剂量依赖性地上调 Nrf2 蛋白表达,导致其下游抗氧化剂,包括 HO-1、谷胱甘肽半胱氨酸连接酶催化亚基 GCLC 和调节亚基 GCLM 的表达增加,减少 ROS 产生;并且 Nrf2 能降低核因子 κB 抑制因子 α 和磷酸化 κB 抑制蛋白激酶 α 的磷酸化,使 TNF- α 、IL-1b、IL-18 和 IL-6 等促炎细胞因子显著减少,从而预防高脂肪诱导的心脏损伤。Li 等^[18]研究发现,Nrf2 缺失增加了多柔比星 (Doxorubicin, Dox) 诱导的心肌中毒性泛素化蛋白的积累,导致 Dox 诱导的可溶性和不溶性部分 LC3-II 和 p62 蛋白的上调,增加 Dox 诱导的心肌自噬受损,而 Nrf2 的激活通过促进泛素化蛋白聚集体的自噬清除来改善 Dox 诱导的心肌细胞自噬损伤。上述研究表明,Nrf2 通过间接或直接调控心肌氧化应激、炎症反应和自噬等机制延缓心脏衰老。

5 Nrf2 与高血压

高血压是生活中最常见的慢性病,是心血管病最主要的危险因素,以动脉压升高为特征,可伴有血管、脑、心脏和肾脏等器官功能性或器质性改变。在双肾单夹 (2K1C) 大鼠高血压模型中发现,2K1C 高血压导致核 Nrf2 积累减少。用 15 mg/kg 亚硝酸盐处理可增加核 Nrf2 积累,并使 Nrf2 调节的抗氧化基因 (包括超氧化物歧化酶-1、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、

硫氧还蛋白-1 和硫氧还蛋白-2) 的 mRNA 表达增加,从而减弱高血压引起的血管 ROS 浓度和血管功能障碍的增加,导致血压暂时降低或防止其进一步升高^[19]。Lopes 等^[20]研究发现,在易卒中自发性高血压大鼠 (stroke-prone spontaneously hypertensive rats, SHRSP) 中,血管氧化应激增加,Nrf2 和 Nrf2 调节的抗氧化酶下调。L-萝卜硫素 (一种 Nrf2 激活剂) 能降低基础 ROS 水平,增加来自 SHRSP 的血管平滑肌细胞中 NQO-1 和 HO-1 的 mRNA 表达。并且还发现去氧肾上腺素诱导的收缩在 SHRSP 动脉中增加,用 L-萝卜硫素预孵育血管显著降低其反应性,提示血管 Nrf2-抗氧化系统的失调可能导致高血压的氧化应激和相关的血管功能障碍,激活 Nrf2 可以防止高血压进一步发展。上述研究说明,Nrf2 与高血压密切相关,上调 Nrf2 表达可改善高血压并防止其进一步发展。

6 Nrf2 与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是独立于高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病及其他心血管疾病的特异性心肌病。糖尿病心肌病是糖尿病最常见的并发症之一,也是糖尿病患者心力衰竭和死亡的主要原因之一。糖尿病中过量产生的 ROS 物质引起心肌的坏死、细胞凋亡、炎症和纤维化等导致心脏结构和功能的损害,而 Nrf2 及其靶基因对于预防糖尿病心肌病中高葡萄糖诱导的氧化损伤至关重要^[21]。据报道,在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中,木犀草素增加 Nrf2 mRNA 及蛋白的水平,上调其下游靶基因 HO-1 和 NQO-1 的表达减轻心肌组织中的氧化应激,预防糖尿病心肌病^[22]。Li 等^[23]研究发现,依帕列净通过抑制转化生长因子 β /Smad 通路和激活 Nrf2/ARE 信号通路,显著改善糖尿病小鼠的心肌氧化应激损伤和心脏纤维化。每天通过口服强饲法给予 30 只糖尿病 KK-Ay 小鼠依帕列净 [一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,10 mg/(kg·d)],持续 8 周,8 周后发现治疗组中总蛋白或核蛋白的 Nrf2 和 HO-1 水平与未治疗组相比显著增加,表明依帕列净可以促进 Nrf2 的核转位并降低治疗组小鼠的氧化应激水平,减轻糖尿病小鼠心肌氧化应激。上述研究说明,Nrf2 与糖尿病心肌病密切相关,上调 Nrf2 表达可以改善糖尿病心肌病。

7 Nrf2 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是冠心病、血管瘤和脑血管意外等心脑血管疾病的重要原因,主要累及全身大中动脉,如冠状动脉、脑动脉、肾动脉和颈动脉等。动脉粥样硬化可导致管腔缩小,当管腔狭窄到一定程度时能够直接减少甚至阻断重要组织器官的血液供应,导致相应组织或器官出现缺血、梗死。氧化应激诱导的血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生和发展的主要机制。据报道,Lunasin (一种 43-aa 肽) 治疗通过磷脂酰

肌醇-3-羟激酶/Akt/Nrf2/ARE 途径显著上调 HO-1 的表达,从而减少过氧化氢诱导的内皮细胞 ROS 产生,减弱过氧化氢诱导的线粒体依赖性内皮细胞凋亡,并抑制载脂蛋白 E 缺陷小鼠的动脉粥样硬化斑块进展^[24]。Liu 等发现,动脉粥样硬化伴高血压的小鼠或患有动脉粥样硬化的小鼠中 miR-140-5p 表达增加,miR-140-5p 通过抑制 Nrf2/sirtuin 2 (Sirt2) 的蛋白表达来增加氧化应激和 ROS 水平,而在体外实验中也发现 miR-140-5p 的下调通过激活 Nrf2、Sirt2、Keap1 的 HO-1 蛋白质表达减少氧化应激和 ROS 水平,表明 miR-140-5p 通过靶向 Nrf2 和 Sirt2 加重了动脉粥样硬化小鼠的高血压和氧化应激。上述研究说明,Nrf2 与动脉粥样硬化密切相关,上调 Nrf2 表达可以抑制动脉粥样硬化进一步发展。

8 展望

随着中国社会老年化的进展,心血管系统疾病的发病率逐年递增,心脑血管疾病具有“发病率高、致死率高、死亡率高、复发率高和并发症多”等特点,在中国人群死亡原因中已占首位。Nrf2 及下游靶基因调控的氧化应激在心血管系统疾病发生发展中发挥着重要作用。伴随着 Nrf2 研究的不断深入,可能为心血管系统疾病的治疗和预防提供一个新思路。

参考文献

- [1] 胡盛寿.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] 冯健, 何国祥. 核因子相关因子 2 与心血管疾病[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 869-872.
- [3] Nioi P, Nguyen T, Sherratt PJ, et al. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(24): 10895-10906.
- [4] Chowdhry S, Zhang Y, Memahan M, et al. Nrf2 is controlled by two distinct β -TrCP recognition motifs in its Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity[J]. Oncogene, 2013, 32(32): 3765-3781.
- [5] Wang H, Liu K, Geng M, et al. RXR α inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2[J]. Cancer Res, 2013, 73(10): 3097-3108.
- [6] Yang Y, Tian T, Wang Y, et al. SIRT6 protects vascular endothelial cells from angiotensin II-induced apoptosis and oxidative stress by promoting the activation of Nrf2/ARE signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 859: 172516.
- [7] Li M, Liu X, He Y, et al. Celastrol attenuates angiotensin II mediated human umbilical vein endothelial cells damage through activation of Nrf2/ERK1/2/Nox2 signal pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 797: 124-133.
- [8] Tao L, Gu X, Xu E, et al. Osthole protects against Ang II-induced endothelial cell death by targeting NF- κ B pathway and Keap1/Nrf2 pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 142-159.
- [9] Li S, Sun Y, Han Z, et al. Cytoprotective effects of euxanthone against ox-LDL-induced endothelial cell injury is mediated via Nrf2[J]. Life Sci, 2019, 223: 174-184.
- [10] Mao H, Tao T, Wang X, et al. Zedoarondiol attenuates endothelial cells injury induced by oxidized low-density lipoprotein via Nrf2 activation[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(4): 1468-1479.
- [11] Wei R, Enaka M, Muragaki Y. Activation of KEAP1/NRF2/P62 signaling alleviates high phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells by suppressing reactive oxygen species production[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10366.
- [12] Yao L, Wang J, Tian BY, et al. Activation of the Nrf2-ARE signaling pathway prevents hyperphosphatemia-induced vascular calcification by inducing autophagy in renal vascular smooth muscle cells[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12): 4708-4715.
- [13] Ji R, Sun H, Peng J, et al. Rosmarinic acid exerts an antagonistic effect on vascular calcification by regulating the Nrf2 signalling pathway[J]. Free Radic Res, 2019, 53(2): 187-197.
- [14] 李泽龙, 王茂, 鄢东海, 等. Nrf2 与心脏衰老的相关研究进展[J]. 西南国防医药, 2019, 29(1): 97-99.
- [15] Chen XJ, Ren SM, Dong JZ, et al. Ginkgo biloba extract-761 protects myocardium by regulating Akt/Nrf2 signal pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 647-655.
- [16] Sun J, Yu X, Huangpu H, et al. Ginsenoside Rb3 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury via activating the antioxidation signaling pathway of PERK/Nrf2/HMOX1[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 254-261.
- [17] Lian Y, Xia X, Zhao H, et al. The potential of chrysophanol in protecting against high fat-induced cardiac injury through Nrf2-regulated anti-inflammation, anti-oxidant and anti-fibrosis in Nrf2 knockout mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1175-1189.
- [18] Li S, Wang W, Niu T, et al. Nrf2 deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac dysfunction[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 748524.
- [19] Amaral JH, Rizzi ES, Alves-Lopes R, et al. Antioxidant and antihypertensive responses to oral nitrite involves activation of the Nrf2 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 141: 261-268.
- [20] Lopes RA, Neves KB, Tostes RC, et al. Downregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor and associated antioxidant genes contributes to redox-sensitive vascular dysfunction in hypertension[J]. Hypertension, 2015, 66(6): 1240-1250.
- [21] Ge ZD, Lian Q, Mao X, et al. Current status and challenges of NRF2 as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy[J]. Int Heart J, 2019, 60(3): 512-520.
- [22] Li L, Luo W, Qian Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. Phytomedicine, 2019, 59: 152774.
- [23] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 15.
- [24] Gu L, Ye P, Li H, et al. Lunasin attenuates oxidant-induced endothelial injury and inhibits atherosclerotic plaque progression in ApoE(-/-) mice by up-regulating heme oxygenase-1 via PI3K/Akt/Nrf2/ARE pathway[J]. FASEB J, 2019, 33(4): 4836-4850.
- [25] Liu QQ, Ren K, Liu SH, et al. MicroRNA-140-5p aggravates hypertension and oxidative stress of atherosclerosis via targeting Nrf2 and Sirt2[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2): 839-849.

收稿日期:2019-07-28