

转录因子 Nrf2 在肝脏疾病中的作用 *

吕晓梅 马丽杰 **

(内蒙古医科大学基础医学院药理学教研室, 呼和浩特 010059)

摘要 NF-E2 相关因子 2(nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种能调节肝脏中大量解毒和抗氧化防御基因表达的重要转录因子。氧化应激与各种形式的肝损伤有密切的关系。Nrf2 由亲电体压力或氧化应激激活, 并通过结合抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)诱导其靶基因, 从而对细胞产生保护作用。因此, Nrf2 通路在肝脏疾病中的作用已被深入研究。多种动物模型研究结果表明, Nrf2 通路通过靶基因表达, 在对抗病毒性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝及肝癌方面表现出了不同的生物功能。根据 Nrf2 及其信号通路在对抗肝损伤中产生保护作用的相关文献, 本文综述并讨论了其作为治疗肝损伤的药物作用靶点方面可能的应用前景。

关键词 NF-E2 相关因子 2, 肝损伤, 氧化应激

学科分类号 R966

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0180

NF-E2 相关因子 2(nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2)最初克隆自人类白血病细胞株(K562), 并被鉴定为 Cap-n-collar(CNC)碱性亮氨酸拉链转录因子家族的成员^[1]。Nrf2 的表达在人体组织中几乎无所不在, 其表达在重要的解毒器官中相对较高, 尤其是肝脏和肾脏^[1]。Nrf2 通过与抗氧化和细胞保护基因的抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)序列的相互作用, 在对于氧化应激的适应性应答中产生重要作用。ARE 是一个位于许多具有解毒功能基因的上游启动子区域的 DNA 序列, Nrf2 结合并调节 ARE, 从而调节多种抗氧化酶的表达。Nrf2 在非激活状态下位于细胞质中与结合蛋白 Keap1(kelch-like ECH associating protein 1)相互作用, 并经由泛素-蛋白酶体通路迅速降解。然而, 由于被氧化或者受到亲电压力, Nrf2 碳酸化作用会导致其降解而随后 Nrf2 移位至细胞核^[2]。在细胞核中, Nrf2 与 ARE 序列相结合, 与其他核蛋白共同成为 ARE 应答基因强大的转录活化剂。ARE 介导的抗氧化蛋白和酶^[3], 如亚铁血红素 1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷胱甘肽(glutathione-S-transferases, GST)、C 群链球菌(group C Streptococcus, GCS)、醌氧化还原酶抗体

(NAD(P)H: quinone oxidoreductase1, NQO1)都参与了对增加的亲电体和自由基的拮抗作用(图 1)。

肝脏是生物转化和新陈代谢的主要场所。肝脏是代谢器官, 十分容易产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)所致的损伤。ROS 作为正常代谢和解毒的副产物在肝细胞中产生。因此, 大范围的抗氧化系统在肝脏中发展, 以便一旦 ROS 产生就会被迅速破坏。然而源源不断产生以致过量的 ROS 会引起细胞损伤并引发各种肝脏疾病。病毒性肝炎、酒精性及非酒精性脂肪肝炎是三种主要的慢性肝脏疾病, 这与氧化应激高度相关, 导致肝纤维化、肝硬化及最终阶段的肝细胞癌。因此, 氧化应激在促进肝脏疾病发展方面有重要作用^[4]。Nrf2 的激活在非实质细胞(包括肝星状细胞、Kupffer 细胞及薄壁组织肝细胞)可观察到。除此之外, 多种 Nrf2 靶基因也在肝脏中表达。Nrf2 通过对其靶基因诱导在肝炎、肝纤维化、肝癌发挥复杂的作用。

* 国家自然科学基金资助项目(81360676)。

** 通讯联系人。

Tel: 0471-6657564, E-mail: nmmalj@hotmail.com

收稿日期: 2015-06-30, 接受日期: 2015-08-30

Nrf2 激活在肝脏疾病中起到的保护作用已被广泛研究. Nrf2 基因敲除小鼠已广泛应用于研究 Nrf2 在多种肝损伤模型中的功能. 本文就 Nrf2 在各肝

脏疾病中起到的保护作用机制及其在肝病预防治疗中的应用前景进行综述探讨.

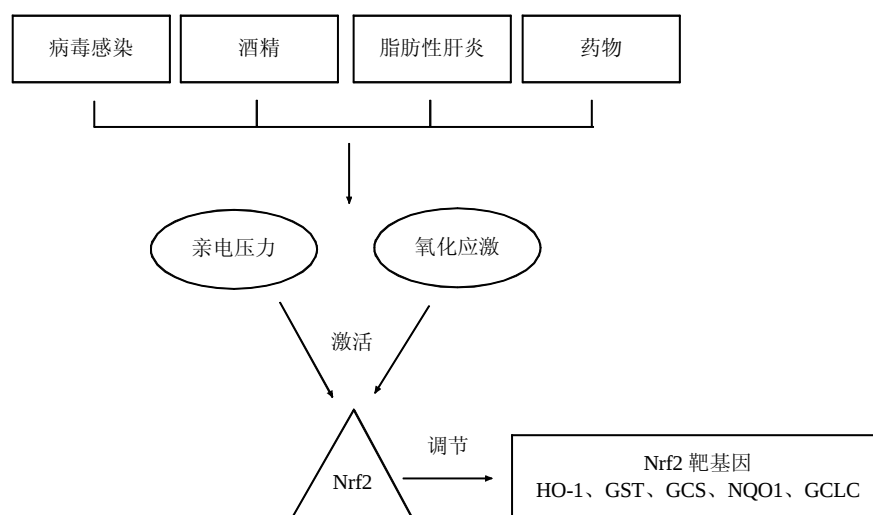


Fig. 1 The protective mechanism of Nrf2 in liver diseases

图 1 Nrf2 对肝损伤的保护作用机制

病毒、酒精、脂肪性肝炎、药物对肝脏造成亲电压力或者氧化应激, 从而激活了 Nrf2 并调节其相关靶基因 HO-1、GST、GCS、NQO1、GCLC, 参与对增加的亲电体和自由基的拮抗作用.

1 Nrf2 在病毒性肝炎中的作用

病毒性肝炎是一种全球性的感染疾病. 至少有 6 种已知的肝炎病毒, 包括 A 型、B 型、C 型、D 型、E 型和 G 型, 但是 B 型和 C 型相对来说更为普遍, 并会导致肝硬化乃至肝癌. 慢性病毒性肝炎可能会导致受感染者中 20% 出现肝硬化. 尽管 HBV 和 HCV 可能各自有多重原因导致, 但是可以肯定的是这两者都与氧化应激密切相关. 然而, 目前只有十分有限的研究检测了 Nrf2 对病毒性肝炎的影响, 因为病毒性肝炎只感染人和黑猩猩, 对其他物种没有作用, 这意味着大鼠、小鼠动物模型在这方面研究是无效的. 因此, 需要更进一步的研究来确定 Nrf2 在病毒性肝炎患者或适合的动物模型中的作用.

1.1 Nrf2 在 HCV 中的影响

HCV 基因组是一个单链的 RNA 分子, 包括 9 600 个碱基并且编码大量的多聚蛋白, 裂解为 11 个结构(以 E1 和 E2 为核心)和非结构(NS)蛋白(NS2~NS5B). HCV 与人类肝细胞的氧化应激相关, 在慢性的 HCV 患者中丙二醛、一氧化氮、过氧化物酶的活性明显高于健康人群^[5]. 在表达早期

阶段, HCV 蛋白经由 Nrf2 刺激抗氧化防御系统上调以保护 HCV 感染的肝细胞免受氧化损伤^[6]. HCV 感染在 Huh7 细胞(一种人类肝癌细胞系)中增加以时间依赖方式发生的 Nrf2 的核移位并增加 Nrf2 依赖的基因诱导, 这有助于细胞生存抵抗 HCV 感染^[7]. 丝裂原活化激酶、酪蛋白激酶 2、磷酸肌醇 3 激酶以及蛋白激酶 C 都参与 HCV 感染细胞中的磷酸化作用及随后的 Nrf2 核移位^[7]. 与此一致, HCV 诱导的 Nrf2 激活在抗氧化剂或 Ca^{2+} 螯合剂作用下可被消除^[7]. 然而, Carvajal-Yepes 等^[8]报道称 HCV 通过增加大量的小 Maf 蛋白修复了 Nrf2-ARE 调控基因的诱导^[8], 负向调节 Nrf2-ARE 介导的基因表达. 小 Maf 蛋白和非结构蛋白 NS3 之间的共定位和直接的相互作用在 HCV 复制细胞中都可观察到. 关于 Nrf2 活性在抗病毒防御中的影响, 其报道中的争议可能是由于实验设计的差异造成的.

1.2 Nrf2 在 HBV 中的影响

HBV 是一种肝脱氧核糖核酸病毒科的环状 DNA 病毒, 且 HBV 基因组编码了 2 种调节蛋白: 乙肝病毒表面大蛋白(LHBs)和乙肝病毒 X 蛋白(HBx). 这 2 种蛋白质调节一系列不同的细胞内信

号转导^[9]. HBV 介导的基因诱导首先由 HBV、HBx 和 LHBs 的两个调节蛋白质开始, 然后由激酶 c-Raf 和 MEK 介导. 有报道称, Nrf2 激活导致了由 HBV 感染的细胞在对抗氧化损伤时受到更好的防护. 除此之外, 细胞中 HBV 感染增加了 Nrf2 所调控的蛋白酶体亚基 PSMB5, 使 HBV 阳性细胞拥有更高的蛋白酶活性, 降低了免疫蛋白酶活性. 然而, Nrf2 活化不会影响 HBV 复制^[10]. 也有分析结果表明, HBV 感染期间 Nrf2 作为抗氧化蛋白具有调节肝再生的作用, 因此, 将氧化应激与肝再生相关联以确保受损伤的细胞能够存活^[11].

2 Nrf2 在药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)中的作用

药物作为异生物质会通过反应中间体的形成、蛋白加合物(protein adduct)积累及药物代谢相关酶的改变而引发肝损伤. 如急性肝衰竭可继发于对乙酰氨基酚(N-acetyl p-aminophenol, APAP)中毒, 并伴有高死亡率. APAP 过量致急性肝衰竭是在欧美国家最频发的原因. 因此, APAP 诱发的毒性已成为研究药物致肝脏疾病的必要模型. 亲电体、自由基和 ROS 常作为 APAP 代谢过程中的中间体或副产物而产生. 这些反应的中间毒性物质引发共价键与生物分子结合进而导致脂质过氧化, 最终发生氧化应激^[12]. 氧化应激随着 APAP 毒性而发生, 这提示了 Nrf2 对 APAP 毒理学的可能作用. 一些研究显示, Nrf2 在保护肝脏免受 DILI 影响方面起到至关重要的作用, 缺少 Nrf2 的小鼠更易遭受 APAP 诱导的肝损伤. 与正常小鼠相比, 接触 APAP 的无 Nrf2 小鼠肝损伤加重且死亡率提高. 除此之外, Nrf2 活化剂 CDDO-Im 通过诱导正常鼠体内 HO-1、NQO1、GCLC 而产生对抗 APAP 肝毒性的保护作用^[13], 然而也有一些证据指出, 对抗 APAP 的自体防御可能有助于抵抗肝损伤的发展, Nrf2 将会在保护性适应中发挥作用. 有关 APAP 处理的肝细胞实验中发现通过延缓 Nrf2 酪氨酸磷酸化及其核排斥、泛素化和降解从而提高了抗氧化防御^[14]. 以低肝毒性剂量的 APAP 预处理的小鼠表现出了对随后高剂量 APAP 毒性的抵抗. 上调支持 Nrf2 的基因之一 Lgals3 会导致细胞凋亡的抑制并减轻线粒体功能紊乱^[15]. 中药对抗二甲基亚硝胺、CCl₄ 或 APAP 诱导的肝损伤的保护作用机制已被研究. 红花^[16]、甜菜苷^[17]、石楠藤^[18]能明显地提高受损肝脏中 Nrf-2 及 HO-1 的表达. 这些结果表明了 Nrf2 通

过激活及随后由 Nrf2 控制的基因表达的诱导, 表现出对抗 DILI 的保肝作用. 此外, 齐墩果酸是一种三萜类化合物具有多种有益作用, 已被证明可通过激活 Nrf2 对抗多种肝脏毒性物质^[19]. DILI、内毒素血症与肝衰竭的程度具有相关性而且可能促进肝脏疾病的恶化. 大部分情况下, 脂多糖通过抑制 Nrf2 的 SUMO 化而降低肝脏 GSH 水平, 最终可导致肝衰竭^[20]. 因此, Nrf2 可能是几个细胞防御相关通路的主要调控者, 肝细胞通过这些通路对抗由外生物质引发的氧化应激.

3 Nrf2 在酒精性肝脏疾病 (alcoholic liver disease, ALD)中的作用

肝脏是酒精的主要代谢场所, 承担了来自饮酒而造成的主要损伤. 酒精通过三个主要的酶途径代谢: 乙醇通过肝细胞中的乙醇脱氢酶催化而氧化、细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)催化微粒体氧化、非氧化性的新陈代谢由脂肪酸乙酯和酶催化^[21-22]. 首先, 乙醇经乙醇脱氢酶催化生成乙醛, 这是一个轻微促纤维化因素. 增加的乙醛产物的一些重要下游效应包括 GSH 消耗、脂质过氧化、ROS 产生及乙醛加和物(acetaldehyde adduct)生成. 越来越多的证据表明, 高半胱氨酸激活 Nrf2 介导的抗氧化反应, 保护了细胞免受氧化损伤^[23]. 在酒精相关的肝病中, 自由基在肝损伤的发病机理中发挥一定作用. 其次, 在慢性饮酒的过程中, 当乙醇脱氢酶达到饱和状态, 酒精通过 CYP2E1 代谢, 并导致更多的乙醛、ROS 和自由基的产生. 在 CYP2E1 的正常催化循环期间, Nrf2 在对抗 ROS 引起的氧化应激中起到关键作用. 临床前实验表明, 乙醇诱导的 CYP2E1 表达也会导致 Nrf2 和 HO-1 上调. 乙醇诱导的氧化应激通过诱导 CYP2E1 上调了 Nrf2 活性, 这反过来调节了乙醇诱导的 CYP2A5 并防止脂肪变性的发生^[24]. 临床茵陈蒿治疗酒精性肝损伤发现, 肝组织病理中的小泡性脂肪变性和轻微坏死显著地减弱, 这与 Nrf2 的调节作用密切相关^[25]. 但仍然不清楚 Nrf2 是否在 ALD 中起到主要的作用. Bardag-Gorce 等^[26]发现在 ALD 大鼠模型的肝脏中 Nrf2 水平明显下降. 而 Wang 等^[27]提出, 肝脏极低密度脂蛋白受体(very low-density lipoprotein receptor, VLDLR)过度表达在 ALD 发病机理中发挥重要作用. 氧化应激诱导的 Nrf2 激活对酒精诱导的肝细胞 VLDLR 上调起到重要作用, 并提高 VLDLR 在原代肝细胞中表达^[28]. 因此, 今后的研究需要进一

步确定 Nrf2 在缓解 ALD 方面起到的作用。

4 Nrf2 在非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中的作用

肥胖和胰岛素抵抗与 NAFLD 有高度相关性, Yates 等^[29]开展了一项对小鼠肝脏基因表达的全面分析, 并揭示了无论基因还是药物对 Nrf2 的激活都诱导大量与脂质代谢相关基因的表达变化。因此, Nrf2 激活似乎在能量代谢中起到重要的作用, 尤其在脂肪性肝病的发展和演进的过程。给小鼠喂以高脂饲料, 正常小鼠的肝脏出现肝脏脂肪沉积物但是没有炎症和纤维化, 而敲除了 Nrf2 的小鼠肝脏中可观察到明显的脂肪变性和炎症产生^[30]。肝 X 受体 α (liver X receptor- α , LXR α)是配体激活转录因子的孤儿核受体超家族成员, 对其调节能刺激肝脏脂肪变性的脂肪酸合成。有报道称, Nrf2 激活抑制了 LXR α 活性及其依赖的肝脏脂肪变性。Kay 等^[31]报道, Nrf2 激活促进法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)脱乙酰作用, 诱导 FXR 靶基因小异二聚体伴侣分子 (small heterodimer Partner, SHP), 这是 LXR α 受抑制的原因。有研究表明, 益生菌能明显诱导 Nrf2 及其相关抗氧化酶, 通过阻碍泛素化提高 Nrf2 表达, 从而抑制肝脏的氧化应激并阻止 NAFLD 的发展^[32]。萝卜硫素能在人肝星状细胞株中通过 Nrf2 介导的对 TGF- β 的信号抑制来减少肝脏纤维化^[33]。除此之外, Nrf2 的激活还能消除 NAFLD 大鼠模型中肝脏的纤维化^[34]。

5 Nrf2 在肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用

肝癌是全球最频发的肿瘤类型之一, 导致每年超过 1 000 000 人死亡。肝癌是第五大最常见的癌症, 是第三大导致癌症死亡的原因。很多来自天然产物的化学预防药物都能通过激活 Nrf2 产生对肿瘤及其他慢性疾病的抑制作用。石榴是一种具有抗氧化特性的水果, 能通过上调 Nrf2 及其靶基因(如肝脏抗氧化基因和致癌物解毒酶)表达减少暴露于二乙基亚硝胺(一种食物中的致癌物质)中的大鼠模型肝癌的发生^[35]。

6 展 望

氧化应激涉及肝脏疾病的发病机制。在氧化应激过程中, Nrf2 被激活并通过靶基因表达来保护肝脏。敲除 Nrf2 基因的小鼠更易受到如化学毒性

对肝脏的影响。除此之外, 大多数 Nrf2 诱导物都用于化学预防来解除致癌物毒性。Nrf2 的激活在对抗炎症反应方面的影响明显, 可防止慢性肝损伤进展, 如 NAFLD 和 ALD; 而 Nrf2 的激活在消除有毒物质方面的影响对急性肝损伤更为重要, 如药物性肝损伤。了解这些差异对于针对性地研究某种特定类型肝损伤有十分重要的意义。在研发治疗药物的过程中可以控制 Nrf2 基因表达靶向抵达病灶, 使药物的治疗更具有专一性。也可通过建立各类型肝损伤动物模型并给予肝脏保护药物, 来研究药物是否通过 Nrf2 通路达到减轻肝脏损伤的目的, 同时可以对比药物具体对哪种类型的肝损伤有更明显的保护效果。因此, Nrf2 应是今后预防和治疗肝脏疾病研究的重要靶点。

参 考 文 献

- [1] Moi P, Chan K, Asunis I, *et al.* Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the betaglobin locus control region. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(21): 9926-9930
- [2] Li W, Kong A N. Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol Carcinog*, 2009, **48**(2): 91-104
- [3] Xu W, Hellerbrand C, Köhler U A, *et al.* The Nrf2 transcription factor protects from toxin-induced liver injury and fibrosis. *Lab Invest*, 2008, **88**(10): 1068-1078
- [4] Zhu R, Wang Y, Zhang L, *et al.* Oxidative stress and liver disease. *Hepatology Research*, 2012, **42**(8): 741-749
- [5] Ozenirler S, Erkan G, Gulbahar O, *et al.* Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyldialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 2011, **22**(1): 47-53
- [6] Lee J C, Tseng C K, Young K C, *et al.* Andrographolide exerts anti-hepatitis C virus activity by up-regulating haeme oxygenase-1 via the p38 MAPK/Nrf2 pathway in human hepatoma cells. *Br J Pharmacol*, 2014, **171**(1): 237-252
- [7] Burdette D, Olivarez M, Waris G. Activation of transcription factor Nrf2 by hepatitis C virus induces the cell-survival pathway. *Journal of General Virology*, 2010, **91**(3): 681-690
- [8] Carvajal-Yepes M, Himmelsbach K, Schaedler S, *et al.* Hepatitis C virus impairs the induction of cytoprotective Nrf2 target genes by delocalization of small maf proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, **286**(11): 8941-8951
- [9] Benn J, Schneider R J. Hepatitis B virus HBx protein activates Ras-GTP complex formation and establishes a Ras, Raf, MAP kinase signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(22): 10350-10354
- [10] Schaedler S, Krause J, Himmelsbach K, *et al.* Hepatitis B virus induces expression of antioxidant response element-regulated genes by activation of Nrf2. *Journ al of Biological Chemistry*, 2010, **285**(52): 41074-41086

- [11] Dayoub R, Vogel A, Schuett J, *et al.* Nrf2 activates augment of liver regeneration(ALR) *via* antioxidant response element and links oxidative stress to liver regeneration. *Mol Med*, 2013, **19**(1): 237–244
- [12] Jaeschke H, McGill M R, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*, 2012, **44**(1): 88–106
- [13] Reisman S A, Buckley D B, Tanaka Y, *et al.* CDDO-Im protects from acetaminophen hepatotoxicity through induction of Nrf2-dependent genes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, **236**(1): 109–114
- [14] Mobasher M A, González-Rodríguez A, Santamaría B, *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B modulates GSK3 β /Nrf2 and IGFIR signaling pathways in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Cell Death Dis*, 2013, **4**(5): e626
- [15] O'Connor M A, Koza-Taylor P, Campion S N, *et al.* Analysis of changes in hepatic gene expression in a murine model of tolerance to acetaminophen hepatotoxicity (autoprotection). *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, **274**(1): 156–167
- [16] Wu S, Yue Y, Tian H, *et al.* Carthamus red from *Carthamus tinctorius* L. exerts antioxidant and hepatoprotective effect against CCl₄ (4)-induced liver damage in rats *via* the Nrf2 pathway. *J Ethnopharmacol*, 2013, **148**(2): 570–578
- [17] Krajka-Kuźniak V, Paluszczak J, Szafer H, *et al.* Betanin, a beetroot component, induces nuclear factor erythroid-2-related factor 2-mediated expression of detoxifying/antioxidant enzymes in human liver cell lines. *Br J Nutr*, 2013, **110**(12): 2138–2149
- [18] Wu Q, Zhang D, Tao N, *et al.* Induction of Nrf2 and metallothionein as a common mechanism of hepatoprotective medicinal herbs. *Am J Chin Med*, 2014, **42**(1): 207–221
- [19] Chen P, Zeng H, Wang Y, *et al.* Low dose of oleanolic acid protects against lithocholic acid-induced cholestasis in mice: potential involvement of nuclear factor-E2-related factor 2-mediated upregulation of multidrug resistance-associated proteins. *Drug Metab Dispos*, 2014, **42**(5): 844–852
- [20] Tomasi M L, Ryoo M, Yang H, *et al.* Molecular mechanisms of lipopolysaccharide-mediated inhibition of glutathione synthesis in mice. *Free Radic Biol Med*, 2014, **68**: 148–158
- [21] Wang Y, Kou Y, Wang X, *et al.* Multifactorial comparative proteomic study of cytochrome P450 2E1 function in chronic alcohol administration. *PLoS One*, 2014, **9**(3): e92504
- [22] Van de Wiel A. The effect of alcohol on postprandial and fasting triglycerides. *Int J Vasc Med*, 2012, **2012**: 862504
- [23] Mani M, Khaghani S, Gol Mohammadi T, *et al.* Activation of Nrf2-antioxidant response element mediated glutamate cysteine ligase expression in hepatoma cell line by homocysteine. *Hepat Mon*, 2013, **13**(5): e8394
- [24] Lu Y, Zhang X H, Cederbaum A I. Ethanol induction of CYP2A5: role of CYP2E1-ROS-Nrf2 pathway. *Toxicol Sci*, 2012, **128**(2): 427–438
- [25] Choi M K, Han J M, Kim H G, *et al.* Aqueous extract of *Artemisia capillaris* exerts hepatoprotective action in alcohol-pyrazolefed rat model. *J Ethnopharmacol*, 2013, **147**(3): 662–670
- [26] Bardag-Gorce F, Oliva J, Lin A, *et al.* Proteasome inhibitor up regulates liver antioxidative enzymes in rat model of alcoholic liver disease. *Exp Mol Pathol*, 2011, **90**(1): 123–130
- [27] Wang Z, Dou X, Li S, *et al.* Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation-induced hepatic very-low-density lipoprotein receptor overexpression in response to oxidative stress contributes to alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*, 2014, **59**(4): 1381–1392
- [28] Jo H, Choe S S, Shin K C, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces hepatic steatosis *via* increased expression of the hepatic very low-density lipoprotein receptor. *Hepatology*, 2013, **57**(4): 1366–1377
- [29] Yates M S, Tran Q T, Dolan P M, *et al.* Genetic versus chemoprotective activation of Nrf2 signaling: overlapping yet distinct gene expression profiles between Keap1 knockout and triterpenoid-treated mice. *Carcinogenesis*, 2009, **30**(6): 1024–1031
- [30] Wang C, Cui Y, Li C, *et al.* Nrf2 deletion causes "benign" simple steatosis to develop into nonalcoholic steatohepatitis in mice fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis*, 2013, **12**: 165
- [31] Kay H Y, Kim W D, Hwang S J, *et al.* Nrf2 inhibits LXR α -dependent hepatic lipogenesis by competing with FXR for acetylase binding. *Antioxid Redox Signal*, 2011, **15**(8): 2135–2146
- [32] Endo H, Niioka M, Kobayashi N, *et al.* Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One*, 2013, **8**: e63388
- [33] Oh C J, Kim J Y, Min A K, *et al.* Sulforaphane attenuates hepatic fibrosis *via* NF-E2-related factor 2-mediated inhibition of transforming growth factor- β /Smad signaling. *Free Radic Biol Med*, 2012, **52**(3): 671–682
- [34] Shimozono R, Asaoka Y, Yoshizawa Y, *et al.* Nrf2 activators attenuate the progression of nonalcoholic steatohepatitis-related fibrosis in a dietary rat model. *Mol Pharmacol*, 2013, **84**(1): 62–70
- [35] Bishayee A, Bhatia D, Thoppil R J, *et al.* Pomegranate-mediated chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis involves Nrf2-regulated antioxidant mechanisms. *Carcinogenesis*, 2011, **32**(6): 888–896

Role of Transcription Factor Nrf2 in Liver Diseases*

LÜ Xiao-Mei, MA Li-Jie**

(Department of Pharmacology, The Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

Abstract NF-E2-related factor-2(Nrf2) is an essential transcription factor that regulates an array of detoxifying and antioxidant defense genes expression in the liver. Oxidative stress could represent a common link between different forms of diseases. Nrf2 activation is initiated by oxidative or electrophilic stress, and induces its target genes by binding to the antioxidant response element (ARE) aimed at cytoprotection. Studies from several animal models suggest that the Nrf2-ARE pathway collectively exhibits diverse biological functions against viral hepatitis, drug-induced liver injury, alcoholic and nonalcoholic liver disease and cancer *via* target gene expression. The relevant literatures concerning the role of the Nrf2 and its pathway in protecting against hepatic injury were summarized and we will discuss the potential application of Nrf2 as a therapeutic target to prevent and treat liver diseases.

Key words Nrf2, hepatic injury, oxidant stress

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0180

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81360676).

**Corresponding author.

Tel: 86-471-6657564, E-mail: nmmalj@hotmail.com

Received: June 30, 2015 Accepted: August 30, 2015