



# 核因子E2相关因子2在运动改善非酒精性脂肪性肝病中的作用\*

赵格<sup>1)</sup> 骆远<sup>2)</sup> 李亚平<sup>3)</sup> 闫燕青<sup>1)</sup> 刘淑靖<sup>4)\*\*</sup>

<sup>1)</sup> 广东科技学院学校体育研究中心, 东莞 523083; <sup>2)</sup> 广州理工学院通识教育学院, 广州 510540;

<sup>3)</sup> 广州华立学院体育部, 广州 511325; <sup>4)</sup> 广州体育学院国家体育总局运动技战术诊断与机能评定重点实验室, 广州 510500)

**摘要** 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路在维持心血管疾病、神经系统退行性疾病以及慢性代谢性疾病中的细胞稳态方面起关键作用。研究表明, 以氧化应激、炎症和线粒体功能失调为特征的慢性疾病可通过增加Nrf2表达来恢复机体氧化还原状态, 治疗或预防疾病。非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种由除酒精以外的其他多种因素导致的以肝脏脂肪变性为特征的慢性代谢性肝脏疾病, 其患病率近年来在全球范围内逐渐增加。运动是防治NAFLD的有效手段, 可通过运动方式、运动强度、运动环境和运动疲劳等因素影响Nrf2信号通路。本文通过阐述Nrf2信号通路的激活、其调控抗氧化的相关机制以及运动对Nrf2信号通路的影响, 以NAFLD的发病机制为基础, 探讨运动、Nrf2和NAFLD之间的关系, 综述Nrf2在运动改善NAFLD中的作用及相关机制。为运动改善NAFLD的分子机制研究提供理论参考依据。

**关键词** 运动, 抗氧化, 核因子E2相关因子2, 非酒精性脂肪性肝病

**中图分类号** G804.2, G804.7

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0274

## 1 Keap1-Nrf2分子结构

核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是由Moi等<sup>[1]</sup>在1994年发现的转录因子, 具有与NF-E2高度同源的亮氨酸拉链DNA结合域, 在组织中广泛表达。Nrf2是一种模块化蛋白, 由7个Nrf2-ECH同源结构域模块组成, 不同模块间的功能不同, 分别命名为Neh1~7, 其中Neh2 (DLG和ETGE区) 是与Kelch样ECH关联蛋白1 (Kelch like ECH-associated protein-1, Keap1) 结合的区域<sup>[2]</sup>。Keap1被认为是Nrf2的负调节关键因子, 拥有4个功能区域: BTB区、IVR区、DGR区和CTR区。Keap1的DGR区识别并结合Nrf2的Neh2区, 通过泛素信号传导和蛋白酶体降解来调节Nrf2蛋白的更新<sup>[3]</sup> (图1)。

## 2 Nrf2调控抗氧化的相关机制

### 2.1 Nrf2信号通路激活的分子机制

#### 2.1.1 Keap1-Nrf2解偶联

Keap1-Nrf2-抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 系统是经典的机体抗氧化还原信号通路。Keap1在组织中广泛表达并存在于细胞质中, 是Nrf2的主要细胞内调节因子, 通过与胞浆中的Nrf2结合控制着该信号通路处于抑制状态。既往有学者提出“门栓假说”来解释Keap1对Nrf2的负调控作用。正常生理状态下, Keap1上的两个DGR区与Neh2上的DLG和ETGE区紧密结

\* 国家自然科学基金 (32100920) 和广东科技学院“创新强校工程” (GKY-2022-CQJG-8) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 13435613905, E-mail: Liusj1987@126.com

收稿日期: 2023-07-11, 接受日期: 2023-10-10

合, 使得 Nrf2 靠近与 Keap1 结合的泛素连接酶 (E3) 骨架蛋白 Cullin 3 (Cul3), 最终 Nrf2 被泛素蛋白酶泛素化, 以氧化还原方式降解<sup>[4]</sup>。当 Keap1-Nrf2 受到诱导应激时, Neh2 上亲和力较高的 ETGE 区虽然仍与 Keap1 的 DGR 区结合, 但亲和力较低的 DLG 区会与 DGR 区解离, Nrf2 泛素化被

抑制, 细胞质中的 Nrf2 含量增多<sup>[5]</sup>, Keap1 上 IVR 区的半胱氨酸残基被氧化, Keap1-Nrf2 复合物结构发生改变, Nrf2 降解减少, 同时 Keap1 位置被占据, 新生成的 Nrf2 从细胞质中易位至细胞核中发挥作用<sup>[6]</sup> (图 1)。

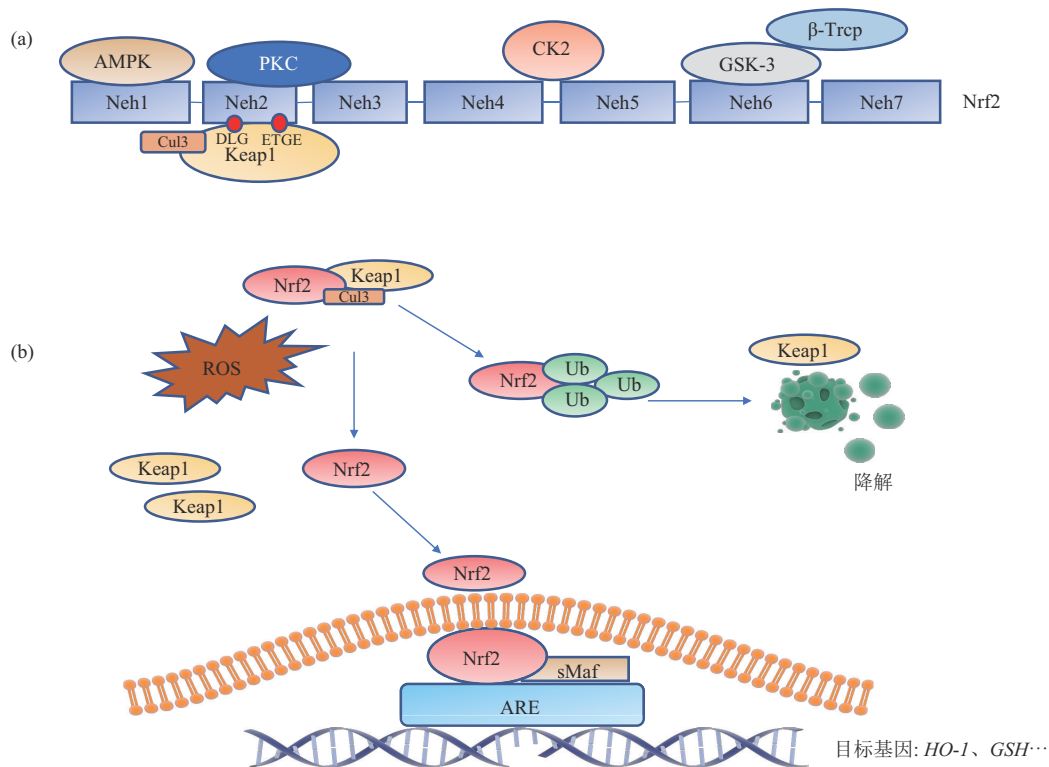


Fig. 1 Schematic diagram of the molecular structure of Keap1-Nrf2 and signaling pathway activation of Nrf2

图1 Keap1-Nrf2复合物分子结构及Nrf2信号通路激活示意图

(a) Keap1-Nrf2复合物分子结构及Nrf2的磷酸化结合位点; (b) Nrf2信号通路激活。

### 2.1.2 Nrf2磷酸化

磷酸化是调节蛋白质活性的一种普遍形式, 在细胞信号转导中起重要作用。研究发现, 多种蛋白激酶通过不同位点的磷酸化, 调节 Nrf2 活性, 激活其信号转导, 其中蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2, CK 2) 和 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 正向调节 Nrf2, 而糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3) 负向调节 Nrf2<sup>[7]</sup>。PKC 通过诱导 Nrf2 上 DLG 和 ETGE 区之间 S40 处磷酸化, 阻碍 Keap1-Nrf2 的相互作用, 减少 Keap1 介导的 Nrf2 降解, 激活 Nrf2 信号转导<sup>[8]</sup>; AMPK 将鼠 Neh1 上 S550 处 (或人类中 Ser558 处)

磷酸化, 可抑制 Nrf2 核输出, 使其在核中积累<sup>[9]</sup>; CK2 通过磷酸化 Neh4 和 Neh5 结构域, 使其核易位速度加快, 促进 Nrf2 靶基因的表达<sup>[10]</sup>。相反, GSK-3 磷酸化 Neh6 结构域, 使其被  $\beta$  转导重复蛋白 ( $\beta$ -transducin repeats-containing proteins,  $\beta$ -TrCP) 识别, 参与 Nrf2 的降解, 导致 Nrf2 靶基因表达受抑制, 负向调控 Nrf2 信号通路<sup>[11-12]</sup> (图 2)。此外, 存在某些蛋白激酶磷酸化位点未确定和多个位点磷酸化 Nrf2 的现象, 如蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)<sup>[7]</sup>。

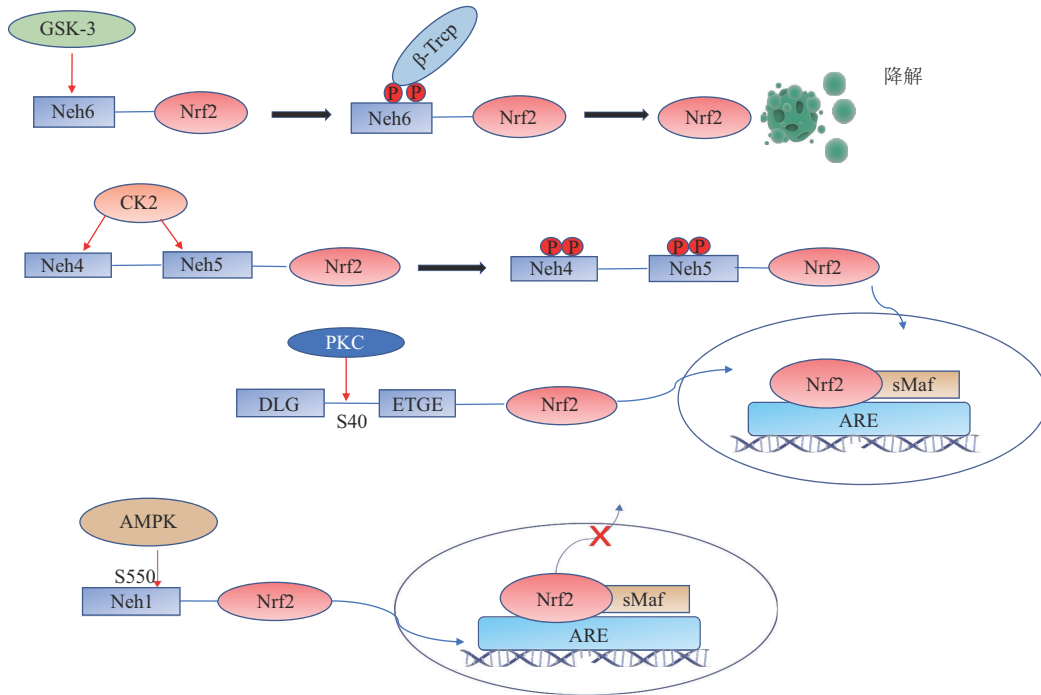


Fig. 2 Schematic diagram of Nrf2 phosphorylation

图2 Nrf2磷酸化示意图

### 2.1.3 Nrf2信号通路的其他激活机制

目前, 有研究表明Nrf2信号通路存在一种非典型激活途径。一些蛋白质, 如p62、p21、PALB2等, 通过与Keap1直接相互作用, 阻止Keap1和Nrf2结合, 降低Nrf2泛素化并增加其核易位和激活<sup>[13]</sup>。

### 2.1.4 Nrf2-ARE异源二聚体

ARE是Maf识别元件相关序列, 可诱导诸多抗氧化基因的表达。在氧化应激时, Nrf2会与Keap1发生解离, 随即易位至细胞核<sup>[14]</sup>, Nrf2中Neh1结构域上的基本区域-亮氨酸拉链结构可以通过与细胞核内的小Maf蛋白结合, 形成异源二聚体, 识别ARE<sup>[15]</sup>, 随后调控例如II相解毒酶等Nrf2下游一系列的靶基因, 参与抗氧化系统反应<sup>[16]</sup>。

## 2.2 Nrf2信号通路下游抗氧化靶基因

目前Nrf2调控的靶基因有250多个, 涉及氧化还原调节、药物代谢(I、II和III期)、蛋白质稳态、转录调控和线粒体功能等多种生物过程<sup>[17]</sup>。其中Keap1-Nrf2-ARE通路, 可通过多种机制调节抗氧化防御系统, 编码其下游内源性保护基因, 包括: II相解毒酶(NQO-1、GST)<sup>[16]</sup>、血红素加氧

酶(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)等, 其中谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic, GCLC)和调节剂亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM)被用于调节还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成<sup>[18]</sup>。这些Nrf2靶基因转录产生的抗氧化酶, 介导消除活性氧(reactive oxygen species, ROS), 影响ROS的稳态, 减轻氧化应激对细胞的损伤。Keap1-Nrf2-ARE信号通路在神经退行性病变、慢性肾病、慢性肝病和癌症等多种疾病中发挥改善氧化应激的作用<sup>[19-22]</sup>。

## 3 运动与Nrf2

### 3.1 运动对Nrf2的影响

Nrf2是介导运动诱导骨骼肌线粒体生物发生过程的重要因子。同时, 运动产生的ROS可能对调节Nrf2信号通路起到促进作用。运动后产生的大量促氧化物质, 使得机体产生氧化应激, 此时Nrf2核易位频率加快, 核内Nrf2的积累可促进下

游抗氧化基因转录。据报道,急性运动后,骨骼肌中Nrf2及其下游HO-1的mRNA表达显著增加<sup>[23]</sup>。与野生型小鼠相比,运动可使Nrf2敲除小鼠的运动表现、能量代谢、抗氧化能力降低<sup>[24]</sup>。野生型小鼠和Nrf2基因敲除小鼠在运动干预后的不同表现,可作为运动激活Nrf2信号通路的直接证据。几乎所有的动物模型都证明了运动训练对于各种组织中Nrf2信号通路的调控作用<sup>[25]</sup>,且这种调控与运动强度、运动方式、运动持续时间、运动环境、个体差异以及运动疲劳等有关。

### 3.1.1 运动强度

关于运动强度对Nrf2的影响目前还存在争议。一种观点认为,无论是高强度间歇运动或传统的中等强度运动都可增加细胞Nrf2的核易位,但高强度间歇运动可能比后者有更大的氧化还原反应<sup>[26]</sup>;也有研究表明,只有剧烈和持续时间较长的有氧运动才能增加机体组织中的Nrf2和其下游蛋白质水平<sup>[27]</sup>。因此关于运动强度对Nrf2的具体影响有待深入研究。

### 3.1.2 运动方式

长期运动与一次急性运动对Nrf2信号通路产生的影响有差异,无论是一次急性运动还是慢性长期运动似乎都能显著上调Nrf2的mRNA表达,但急性运动产生的显著效果会在短时间内恢复至运动前水平<sup>[24]</sup>。在动物研究中,急性运动产生的ROS会激活骨骼肌中的Nrf2,刺激相关抗氧化物质活性增加,表现为线粒体中ROS、GSH和含锰超氧化物歧化酶(manganese-containing superoxide dismutase, MnSOD)水平与Nrf2表达呈正相关<sup>[28]</sup>。同时,慢性规律性运动也能够显著提高肌肉中Nrf2水平<sup>[29]</sup>。与安静组的小鼠相比,急性运动能介导Nrf2核易位的增加,且心肌Nrf2活性是安静组的2倍左右<sup>[30]</sup>。在人群实验中也有相似的结果,有运动习惯的老年人骨骼肌Nrf2通路被激活,氧化还原反应增强以响应促氧化状态。相比之下,久坐不动的老年人会出现Nrf2通路功能失调,损害抗氧化级联反应<sup>[31]</sup>。但到目前为止,尚未发现抗阻运动对Nrf2通路调节的相关研究,这也许是今后研究的新方向。

### 3.1.3 运动持续时间

运动的持续时间会影响Nrf2信号通路,表现为随着持续时间的增加Nrf2信号的激活变得明显<sup>[28]</sup>。研究表明,短时间内运动对小鼠骨骼肌中的Keap1-Nrf2-ARE通路激活没有显著影响,但较

长时间的运动可促进Nrf2核易位,上调ARE依赖性抗氧化转录<sup>[32]</sup>。再如,短时间的急性运动可引起骨骼肌和肝脏损伤,导致炎症和氧化应激增加,Nrf2及其下游基因表达水平即刻升高<sup>[33]</sup>。因此,运动持续时间过短不足以引起蛋白质表达的上升,组织内的蛋白质合成需要更多的时间。在6周的动物实验中就可观察到运动组中肝脏、心脏和肌肉等多个组织中Nrf2蛋白水平显著增加<sup>[34]</sup>;在14周的动物运动干预实验中甚至可以发现Nrf2在整个骨骼肌细胞核与细胞浆中都显著增加<sup>[35]</sup>。

### 3.1.4 运动环境

研究发现,在常氧环境和缺氧环境下,运动对于Nrf2信号通路的激活程度相似,其通过增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)在Ser349位点磷酸化p62/SQSTM1,靶向Keap1进行自噬降解,Nrf2与Keap1的比率显著升高,Nrf2信号通路被激活,同时运动后Keap1水平迅速恢复。但运动对于其下游抗氧化酶的调控作用不一,SOD1蛋白在常氧状态下表达下调,在缺氧时上调,而CAT蛋白在渐进式运动至力竭状态下增加,运动结束后迅速恢复<sup>[36]</sup>。

## 3.2 个体差异在运动对Nrf2作用中的影响

### 3.2.1 性别

性别差异会导致机体分泌激素的差异,雌激素的分泌使雌性小鼠具有较轻的肝脏病理特征。在p62和Nrf2双基因敲除(double knockout, DKO)小鼠模型中,与DKO雄性小鼠相比,DKO雌性小鼠在30周龄后显示有较晚出现的脂肪性肝炎和肥胖,以及较轻的肝脏炎症和纤维化严重程度<sup>[37]</sup>。提示暴露于高脂饮食的雄性小鼠比雌性小鼠更容易受到肝脏氧化应激和Nrf2/Keap1调节的影响。此外,游泳运动可减轻青年雄性小鼠Nrf2/Keap1信号传导,降低氧化应激,但在雌性小鼠中并未发现此现象。雄性小鼠肝脏Nrf2/Keap1通路的下调以及氧化应激的减轻,与其血浆生化参数,如甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Ch)和乳酸脱氢酶(LDH)、谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)活性的改变相关<sup>[38]</sup>。

### 3.2.2 年龄

Nrf2活性是物种寿命的重要调节剂,研究发现,寿命较长的啮齿类动物物种比寿命较短的具有较高水平的Nrf2信号活性,同时其负调节因子Keap1水平显著降低,Keap1与寿命成反比<sup>[39]</sup>。年轻阶段时,Nrf2信号通路的破坏似乎对机体抗氧化能

力的影响很小,但这种影响会随着年龄的增长而逐渐加强,直至老年时逐渐丧失抵抗调节功能,抑制抗氧化基因转录,氧化应激增加<sup>[40]</sup>。而运动训练可以改善因年龄导致的Nrf2信号通路受损。无论是年轻人还是老年人,一次次极量运动会引起Nrf2核积累增加,但这种运动的反应会随着年龄的增长而减弱<sup>[41]</sup>。由于促氧化状态的增强,老年人体内拥有比年轻人更高的细胞核Nrf2基础水平,且机体Nrf2信号反应减弱,抗氧化能力下降。有氧运动可以降低老年人的基础Nrf2表达,改善受损的Nrf2信号通路,恢复正常Nrf2信号传导和下游抗氧化基因的表达<sup>[42]</sup>。

运动对不同年龄群体抗氧化作用不同。研究报告,2 d的急性耐力运动对处于年轻阶段的小鼠引起了显著的抗氧化细胞保护,但却使老年阶段的小鼠Nrf2抗氧化信号功能障碍,加剧氧化应激的发生<sup>[43]</sup>。尽管慢性耐力运动可以增加老年鼠的抗氧化水平,但在老年群体中运动对于Nrf2信号通路抗氧化级联反应中的改变是有差异性和选择性的,耐力运动会使老年鼠和老年Nrf2缺失小鼠心脏肥大,并且老年Nrf2缺失小鼠的心脏结构和功能异常<sup>[44]</sup>。同时,Nrf2缺失小鼠与野生型小鼠相比,出现对运动应激的易感性,且这种适应性不良的结果因衰老而进一步加剧<sup>[30]</sup>。而且,随着年龄的增加,Nrf2出现依赖性下降,导致慢性氧化应激,随后诱导病理过程加速疾病并发症。不同的运动方式会产生不同的影响,急性运动促进细胞保护基因出现瞬时转录,相反耐力运动可能产生严重的氧化应激,抑制运动的益处。适度的运动训练通过维持Nrf2水平促进抗氧化信号,从而保护老化器官免受氧化应激相关的病理过程<sup>[45]</sup>。

### 3.3 运动疲劳和Nrf2激活剂与Nrf2信号通路

运动可以激活Nrf2信号通路,同时Nrf2信号通路也可以改善由运动引起的氧化应激。内环境稳态发生改变,代谢产物的积累等不良因素可以导致运动性疲劳。在过度疲劳型小鼠中可以发现肌肉中抗氧化物质含量降低,ROS水平上升,同时Nrf2相关蛋白质含量下降<sup>[46]</sup>。适度运动诱导的ROS可以通过机体本身抗氧化系统的适应,提高抗氧化能力,同时运动联合Nrf2激活剂对改善肝脏氧化应激的影响更为显著,不仅可以增加Nrf2蛋白及其下游抗氧化基因表达,同时下调Keap1蛋白的表达<sup>[47]</sup>,而且可显著增强抗氧化系统的能力,减轻神经性疾病(如阿尔茨海默病(AD))引起的肝脏

氧化应激,延缓疾病进展<sup>[48]</sup>。

## 4 运动激活Nrf2对非酒精性脂肪性肝病的影响

### 4.1 非酒精性脂肪性肝病与Nrf2

一直以来,氧化应激、炎症、内质网应激等被视为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)进展的重要驱动因素。ROS与脂质过氧化物的增加、抗氧化系统能力的降低被视为氧化应激发生的主要原因。与此同时,胰岛素抵抗介导的氧化磷酸化增加也是氧化应激的主要来源,它引发了肝细胞损伤,诱导炎症,并进一步加重胰岛素抵抗<sup>[49]</sup>。在患有非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的肥胖人群中证实了肝脏胰岛素抵抗、线粒体功能性改变、氧化应激、炎症等肝脏代谢代偿性现象,且在早期肝脏单纯脂肪变性阶段,线粒体呼吸性上调与胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性呈正相关,这些改变是为了适应机体生物能量需求<sup>[50]</sup>。

脂质在肝脏积累是NAFLD发展的第一步,此时脂肪酸合成增加,随后炎症诱导的氧化应激会导致肝细胞一系列损伤,对肝脏产生“二次打击”,从单纯性脂肪肝,进展为NASH,甚至向肝脏纤维化、肝硬化和肝癌演变。Nrf2的激活能够抑制参与脂质合成代谢相关酶,降低肝脏脂质储存。同时抑制促炎细胞因子如白介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,进一步参与调节促炎和抗炎介质,具有抗炎作用<sup>[51]</sup>。慢性肝病患者中存在氧化应激增加和Nrf2高表达的现象,且NASH患者的Nrf2激活与其炎症程度相关,激活Nrf2可改善肝脏抗氧化系统,减少细胞凋亡,降低纤维化和肿瘤发生率,减缓肝病进展<sup>[52]</sup>。肝脏线粒体质量控制失调会导致线粒体功能损伤,包括抗氧化能力下降和ROS生成增加,这是肝脂肪变性发展为NASH的核心。据报道,内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)在原代肝细胞中可激活Nrf2,缺乏eNOS的小鼠线粒体生物发生和周转标志物减少,更容易受到西方饮食诱导的肝脏炎症和纤维化的影响。而原代肝细胞中eNOS的肝细胞特异性功能可通过Nrf2和Bcl2/腺病毒E1B相互作用蛋白3(Bcl2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)维持线粒体

稳态和肝脏炎症健康<sup>[53]</sup>。

激活 Nrf2 很可能会恢复脂肪性肝炎中受干扰的肝脏代谢。有研究表明, 通过 Nrf2/HO-1 信号通路可干扰 NAFLD 小鼠的花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢, 改善小鼠炎症反应和氧化应激<sup>[54]</sup>。线粒体靶向抗氧化剂通过激活 Nrf2/Keap1 途径改善线粒体功能, 上调抗氧化防御系统和自噬, 防止脂肪酸诱导的细胞损伤, 改善 NAFLD<sup>[55]</sup>。在 Nrf2 敲除的 NASH 模型小鼠体内, 通过增加参与脂肪酸代谢的因子, 下调肝脏抗氧化酶水平, 导致肝脏炎症和纤维化的迅速发展<sup>[56]</sup>。同时, 无论是在由甲硫氨酸-胆碱缺乏饮食还是高脂饮食诱导建立的小鼠模型中, 利用 Nrf2 高效激活剂破坏 Nrf2-Keap1 之间的相互结合可以使 NAFLD 活性评分呈剂量依赖性降低, 改善 NASH 和肝脏纤维化<sup>[57]</sup>。综上表明, Nrf2 信号通路不仅可作为肝脏对抗氧化应激的重要调控器, 以保护肝细胞在许多慢性肝病发展过程中免受氧化损伤,

还可作为治疗肝脏疾病的主要靶点, 在减少炎症、内质网应激以及调节糖脂能量代谢方面参与改善 NAFLD, 抑制疾病进展。

#### 4.2 运动激活 Nrf2 改善 NAFLD

AMPK 是一种广泛参与体内葡萄糖、脂质和能量代谢调节的酶。研究报道, 激活 AMPK/Nrf2 信号通路, 可以发挥抗疲劳、抗氧化、抑制衰老等有益作用<sup>[58-59]</sup>, 通过 AMPK/Nrf2 信号轴改善大鼠心肌缺血、肾脏和肝脏的损伤<sup>[60-62]</sup>。运动影响 AMPK 通路的研究已经报道很多, 其在骨骼肌中可被大量激活, 同时也在脂肪组织、肝脏等其他器官中被激活, 可以调控包括能量代谢、血管生成在内的众多机体活动, 改善有关代谢性和慢性疾病<sup>[63]</sup>。最新的研究证明, 通过 AMPK 通路, 其介导的 Nrf2 信号通路激活可以改善高脂饮食诱导的 NAFLD<sup>[64]</sup>。由此推测运动可能是通过激活 Nrf2, 缓解推动肝脏疾病发生的重要因素, 减轻肝脏损伤, 改善 NAFLD (图 3)。

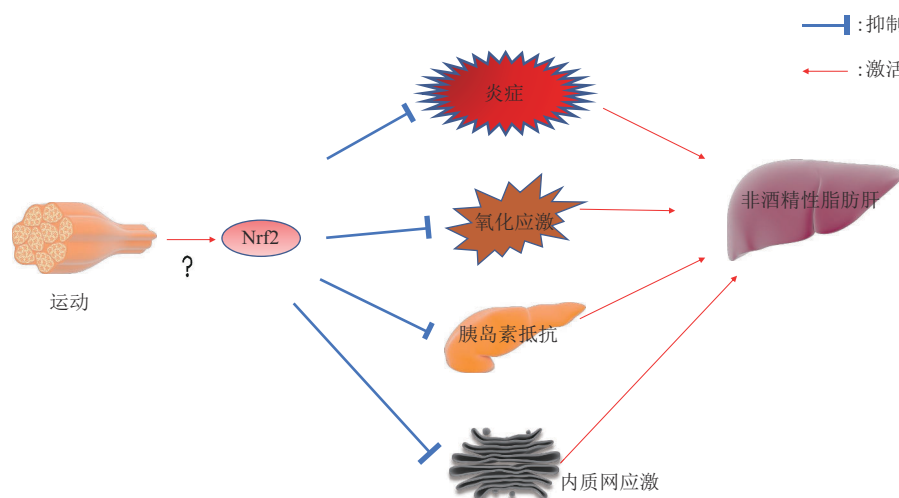


Fig. 3 Schematic diagram of exercise-activated Nrf2 to improve NAFLD

图3 运动激活Nrf2改善NAFLD示意图

##### 4.2.1 运动激活 Nrf2 改善肝脏氧化应激

运动可以通过激活 Nrf2, 抵抗氧化损伤。先前的研究证实, 强迫运动可激活 Nrf2 信号通路, 通过上调抗氧化基因, 防止线粒体诱导的氧化损伤<sup>[65]</sup>。在肝脏中, 运动也有同样的重要作用。有氧运动可增加肝脏 Nrf2 和 HO-1 的蛋白质表达, 调节机体氧化状态, 提高肝脏抗氧化水平<sup>[34]</sup>。在与人类有着相似组织病理形态的斑马鱼 NAFLD 模型中, 12 周的游泳运动可通过 SIRT1/AMPK/ Nrf2 信

号通路, 抑制 NAFLD 模型中 NOX4 产生的过量 ROS, 降低脂质过氧化物 MDA 水平<sup>[66]</sup>。高强度间歇训练 (high intensity interval training, HIIT) 可以改善由肥胖带来的 SOD、GSH-Px 和 CAT 水平降低, HIIT 组和中等强度持续训练 (moderate intensity continuous training, MICT) 组均较安静对照组 Nrf2 水平显著升高。此外, 两种运动干预后肝脏 SOD 活性、GSH-Px 活性显著升高。且 HIIT 在上调线粒体脂质氧化代谢酶活性方面比 MICT 更有

效<sup>[67]</sup>, 提示运动可以通过提高机体Nrf2及其下游的抗氧化因子水平, 改善肝脏氧化应激。

#### 4.2.2 运动激活Nrf2改善肝脏内质网应激

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是指由多种原因导致的内质网异常折叠, 过量ROS可以诱发ERS, ERS通过调控脂肪堆积、胰岛素敏感性和炎症等代谢相关问题加速NAFLD形成。已有研究证实, 有氧运动可减少内质网应激蛋白GRP78和ATF6表达, 降低肝脏ERS, 对于改善NAFLD有积极作用<sup>[68]</sup>。同时, Nrf2与ERS的关系也在相关研究中证实, 病毒性肝炎中抗原过表达可导致ROS增加, 激活Nrf2通路, 同时诱导ERS<sup>[69]</sup>。Nrf2通路激活可对抗ERS带来的蛋白质表达受损和细胞凋亡<sup>[70]</sup>, 无论是高强度有氧运动还是中等强度有氧运动都显现出对ERS的影响, 二者都可以上调Nrf2的表达, 提高抗氧化酶活性和降低肝脏ERS<sup>[67]</sup>。通过促进Nrf2的核易位, 提高抗氧化基因的表达, 激活Nrf2信号通路, 降低肝脏内ROS水平, 并进一步减弱ERS相关的凋亡通路标志物如GRP78、CHOP和cleaved caspase-12的表达, 从而减轻肝脏损伤<sup>[71]</sup>。

#### 4.2.3 运动激活Nrf2改善肝脏炎症

经过8周的运动后, 个体可以降低包括超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、铁蛋白以及M30等在内的炎症标志物<sup>[72]</sup>。经常进行大量体育活动的人, 肝脏炎症和纤维化水平较低。这种负相关关系在高强度运动和肝脏以及体脂水平高的人群中最为明显<sup>[73]</sup>。炎症的激活与巨噬细胞相关, 肥胖会激活肝脏巨噬细胞的表型转换, 由促进组织稳态和修复的M2型向促炎M1型转变, 干扰肝脏稳态、增强肝脏炎症反应, 同时引起胰岛素抵抗发生<sup>[74]</sup>。运动可以通过Nrf2影响Kupffer细胞, 将Kupffer细胞转变为具有免疫的抗炎表型, 减轻缺血再灌注手术引起的肝脏损伤和炎症, 且这种有益效应可持续1周以上<sup>[75]</sup>。说明运动可通过Nrf2通路影响巨噬细胞的表型转换控制促炎反应, 减轻肝脏炎症。

#### 4.2.4 运动激活Nrf2改善胰岛素抵抗

Nrf2除了参与抗炎、抗氧化的生物过程, 它也是葡萄糖/糖原代谢的重要调节因子。在Keap1敲除的小鼠中, Nrf2通过保护胰腺β细胞免受氧化应激和改善外周组织葡萄糖利用来抑制血糖水平, Nrf2显著激活骨骼肌和肝糖原代谢, 但对二者的调节是有差异的<sup>[76]</sup>。在人和小鼠肝脏中, Nrf2随

着肥胖和胰岛素抵抗而下调, 导致对胰岛素抵抗的反应受损<sup>[77]</sup>。Nrf2长期缺乏会减弱运动引起的抗氧化基因增加, 加剧代谢应激诱导的胰岛素抵抗, Nrf2可以参与葡萄糖和脂质调节, 促进运动训练诱导的葡萄糖稳态的改善<sup>[78]</sup>。4周的有氧运动方案可显著激活高脂饮食大鼠骨骼肌组织中抗氧化酶的主要调节因子Nrf2通路并降低了Keap1表达, 同时提高胰岛素敏感性, 降低肝脏脂肪生成因子转录<sup>[79]</sup>。提示运动激活Nrf2, 调节糖脂代谢维持葡萄糖稳态, 降低胰岛素抵抗, 恢复抗氧化能力, 改善NAFLD。

## 5 小 结

规律的运动常被认为是机体抗炎、抗氧化、有利于保持健康的生活方式, 但在某些情况例如急性运动或力竭运动, 这些有益作用可能会丧失, 反而引起严重的不良反应以及器官损伤。运动影响Nrf2信号通路受多种因素影响, 包括运动方式、运动强度、运动持续时间、运动环境、运动疲劳、性别和年龄等。受到现代高脂饮食和久坐的生活方式影响, 目前NAFLD已成为高发的肝脏慢性代谢性疾病, 运动作为无创防治NAFLD的方法备受推崇, 但运动对于改善NAFLD的作用机制还不明确。有研究表明, 运动可通过Nrf2信号通路降低肝脏氧化应激、炎症、内质网应激和胰岛素抵抗, 这些是形成NAFLD的重要驱动因素, 但目前还未有关于Nrf2基因敲除/过表达、离体激动剂/抑制剂的运动干预实验, 缺乏针对运动、Nrf2、NAFLD三者之间的关系的直接证据。未来可以从运动强度和运动方式等几个方面对Nrf2信号通路在运动改善NAFLD的作用机制, 以及推动疾病发展因素之间的相互作用进行探讨和展开研究。

## 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 beta-globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(21):9926-9930
- [2] Hayes J D, Dinkova-Kostova A T. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends Biochem Sci*, 2014, **39**(4): 199-218
- [3] Tong K L, Katoh Y, Kusunoki H, *et al.* Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(8): 2887-2900

- [4] Hayes J D, McMahon M. NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer. *Trends Biochem Sci*, 2009, **34**(4): 176-188
- [5] Tong K I, Padmanabhan B, Kobayashi A, *et al.* Different electrostatic potentials define ETGE and DLG motifs as hinge and latch in oxidative stress response. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(21): 7511-7521
- [6] Tonelli C, Chio I I C, Tuveson D A. Transcriptional regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal*, 2018, **29**(17): 1727-1745
- [7] Liu T, Lü Y F, Zhao J L, *et al.* Regulation of Nrf2 by phosphorylation: consequences for biological function and therapeutic implications. *Free Radic Biol Med*, 2021, **168**: 129-141
- [8] Huang H C, Nguyen T, Pickett C B. Phosphorylation of Nrf2 at Ser-40 by protein kinase C regulates antioxidant response element-mediated transcription. *J Biol Chem*, 2002, **277**(45): 42769-42774
- [9] Joo M S, Kim W D, Lee K Y, *et al.* AMPK facilitates nuclear accumulation of Nrf2 by phosphorylating at serine 550. *Mol Cell Biol*, 2016, **36**(14): 1931-1942
- [10] Apopa P L, He X, Ma Q. Phosphorylation of Nrf2 in the transcription activation domain by casein kinase 2 (CK2) is critical for the nuclear translocation and transcription activation function of Nrf2 in IMR-32 neuroblastoma cells. *J Biochem Mol Toxicol*, 2008, **22**(1): 63-76
- [11] Hayes J D, Ebisime K, Sharma R S, *et al.* Regulation of the CNC-bZIP transcription factor Nrf2 by Keap1 and the axis between GSK-3 and  $\beta$ -TrCP. *Curr Opin Toxicol*, 2016, **1**: 92-103
- [12] Patricia R, I A R, Sudhir C, *et al.* SCF/ $\beta$ -TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner. *Mol Cell Biol*, 2011, **31**(6): 1121-1133
- [13] Silva-Islas C A, Maldonado P D. Canonical and non-canonical mechanisms of Nrf2 activation. *Pharmacol Res*, 2018, **134**: 92-99
- [14] Bellezza, Ilaria, Giambanco, *et al.* Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, **1865**(5): 721-733
- [15] Katsuoka F, Motohashi H, Engel J D, *et al.* Nrf2 transcriptionally activates the mafG gene through an antioxidant response element. *J Biol Chem*, 2005, **280**(6): 4483-4490
- [16] Itoh K, Chiba T, Takahashi S, *et al.* An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **236**(2): 313-322
- [17] Dodson M, Vega M R D L, Cholanians A B, *et al.* Modulating NRF2 in disease: timing is everything. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, **59**(1): 555-575
- [18] He F, Ru X, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(13): 4777
- [19] Osama A, Zhang J, Yao J, *et al.* Nrf2: a dark horse in Alzheimer's disease treatment. *Ageing Res Rev*, 2020, **64**: 101206
- [20] Guerrero-Hue M, Rayego-Mateos S, Vázquez-Carballo C, *et al.* Protective role of Nrf2 in renal disease. *Antioxidants (Basel)*, 2020, **10**(1): 39
- [21] Tang W. Role of Nrf2 in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**(36): 13079
- [22] Schmidlin C J, Dodson M B, Madhavan L, *et al.* Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med*, 2019, **134**: 702-707
- [23] Islam H, Bonafiglia J T, Turnbull P C, *et al.* The impact of acute and chronic exercise on Nrf2 expression in relation to markers of mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*, 2020, **120**(1): 149-160
- [24] Merry T L, Ristow M. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *J Physiol*, 2016, **594**(18): 5195-5207
- [25] Mallard A R, Spathis J G, Coombes J S. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and exercise. *Free Radic Biol Med*, 2020, **160**: 471-479
- [26] Done A J, Newell M J, Traustadóttir T. Effect of exercise intensity on Nrf2 signalling in young men. *Free Radic Res*, 2017, **51**(6): 646-655
- [27] Tutakhail A, Nazary Q A, Lebsir D, *et al.* Induction of brain Nrf2-HO-1 pathway and antinociception after different physical training paradigms in mice. *Life Sci*, 2018, **209**: 149-156
- [28] Wang P, Li C G, Qi Z, *et al.* Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Exp Physiol*, 2016, **101**(3): 410-420
- [29] Sahin K, Orhan C, Tuzcu M, *et al.* Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicol Rep*, 2018, **5**: 598-607
- [30] Muthusamy V R, Kannan S, Sadhaasivam K, *et al.* Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radic Biol Med*, 2012, **52**(2): 366-376
- [31] Safdar A, Debeer J, Tamopolsky M A. Dysfunctional Nrf2-Keap1 redox signaling in skeletal muscle of the sedentary old. *Free Radic Biol Med*, 2010, **49**(10): 1487-1493
- [32] Li T, He S, Liu S, *et al.* Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *Free Radic Res*, 2015, **49**(10): 1269-1274
- [33] Wu C, Zhou S, Ma S, *et al.* Effect of genistein supplementation on exercise-induced inflammation and oxidative stress in mice liver and skeletal muscle. *Medicina (Kaunas)*, 2021, **57**(10): 1028
- [34] Pala R, Orhan C, Tuzcu M, *et al.* Coenzyme Q10 supplementation modulates NF $\kappa$ B and Nrf2 pathways in exercise training. *J Sports Sci Med*, 2016, **15**(1): 196-203
- [35] Strobel N A, Peake J M, Matsumoto A Y A, *et al.* Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, **43**(6): 1017-1024
- [36] Gallego-Selles A, Martin-Rincon M, Martinez-Canton M, *et al.* Regulation of Nrf2/Keap1 signalling in human skeletal muscle during exercise to exhaustion in normoxia, severe acute hypoxia and post-exercise ischaemia: influence of metabolite accumulation and oxygenation. *Redox Biol*, 2020, **36**: 101627
- [37] Watahiki T, Okada K, Warabi E, *et al.* Gender difference in



- development of steatohepatitis in p62/Sqstm1 and Nrf2 double-knockout mice. *Exp Anim*, 2020, **69**(4):395-406
- [38] Jardim N S, Müller S G, Nogueira C W. Swimming training mitigates the sex - specific hepatic disruption caused by a high-calorie diet: the putative modulation of Nrf2/Keap-1 pathway in male mice. *Cell Biochem Funct*, 2021, **39**(5): 646-657
- [39] Lewis K N, Wason E, Edrey Y H, *et al.* Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(12): 3722-3727
- [40] Miller J C, Gounder S S, Kannan S, *et al.* Disruption of Nrf2/ARE signaling impairs antioxidant mechanisms and promotes cell degradation pathways in aged skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1822**(6): 1038-1050
- [41] Done A J, Gage M J, Nieto N C, *et al.* Exercise-induced Nrf2-signaling is impaired in aging. *Free Radic Biol Med*, 2016, **96**: 130-138
- [42] Ostrom E L, Traustadóttir T. Aerobic exercise training partially reverses the impairment of Nrf2 activation in older humans. *Free Radic Biol Med*, 2020, **160**: 418-432
- [43] Gounder S S, Kannan S, Devadoss D, *et al.* Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. *PLoS One*, 2012, **7**(9): e45697
- [44] Shanmugam G, Narasimhan M, Conley R L, *et al.* Chronic endurance exercise impairs cardiac structure and function in middle-aged mice with impaired Nrf2 signaling. *Front Physiol*, 2017, **8**: 268
- [45] Narasimhan M, Rajasekaran N S. Exercise, Nrf2 and antioxidant signaling in cardiac aging. *Front Physiol*, 2016, **7**: 241
- [46] Zhang X, Jing S, Lin H, *et al.* Anti-fatigue effect of anwulignan via the NRF2 and PGC-1 $\alpha$  signaling pathway in mice. *Food Funct*, 2019, **10**(12): 7755-7766
- [47] Rahimi G, Heydari S, Rahimi B, *et al.* A combination of herbal compound (SPTC) along with exercise or metformin more efficiently alleviated diabetic complications through down-regulation of stress oxidative pathway upon activating Nrf2-Keap1 axis in AGE rich diet-induced type 2 diabetic mice. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, **18**(1): 14
- [48] Téglás T, Ábrahám D, Jókai M, *et al.* Exercise combined with a probiotics treatment alters the microbiome, but moderately affects signalling pathways in the liver of male APP/PS1 transgenic mice. *Biogerontology*, 2020, **21**(6): 807-815
- [49] Satapati S, Kucejova B, Duarte J A, *et al.* Mitochondrial metabolism mediates oxidative stress and inflammation in fatty liver. *J Clin Invest*, 2015, **125**(12): 4447-4462
- [50] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, *et al.* Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab*, 2015, **21**(5): 739-746
- [51] Bukke V N, Moola A, Serviddio G, *et al.* Nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated signaling and metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2022, **28**(48): 6909-6921
- [52] Mohs A, Otto T, Schneider K M, *et al.* Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis. *J Hepatol*, 2021, **74**(3): 638-648
- [53] Sheldon R D, Meers G M, Morris E M. eNOS deletion impairs mitochondrial quality control and exacerbates Western diet-induced NASH. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, **317**(4): E605-E616
- [54] Deng X, Ke X, Tang Y, *et al.* Sagittaria sagittifolia polysaccharide interferes with arachidonic acid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease mice *via* Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2020, **132**: 110806
- [55] Amorim R, Simoes I C M, Teixeira J, *et al.* Mitochondria-targeted anti-oxidant AntiOx CIN4 improved liver steatosis in Western diet-fed mice by preventing lipid accumulation due to upregulation of fatty acid oxidation, quality control mechanism and antioxidant defense systems. *Redox Biol*, 2022, **55**: 102400
- [56] Okada K, Warabi E, Sugimoto H, *et al.* Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol*, 2013, **48**(5): 620-632
- [57] Seedorf K, Weber C, Vinson C, *et al.* Selective disruption of NRF2-KEAP1 interaction leads to NASH resolution and reduction of liver fibrosis in mice. *JHEP Rep*, 2022, **5**(4): 100651
- [58] Peng X, Gao L, Aibai S. Antifatigue effects of anshenyizhi compound in acute exercise-treated mouse *via* modulation of AMPK/PGC-1 $\alpha$ -related energy metabolism and Nrf2/ARE-mediated oxidative stress. *J Food Sci*, 2020, **85**(6): 1897-1906
- [59] Li Y, Wang K, Zhu X, *et al.* Ginkgo biloba extracts protect human retinal Müller glial cells from BHP induced oxidative damage by activating the AMPK-Nrf2-NQO-1 axis. *J Pharm Pharmacol*, 2023, **75**(3): 385-396
- [60] Lee C, Yoon S, Moon J O. Kaempferol suppresses carbon tetrachloride-induced liver damage in rats *via* the MAPKs/NF- $\kappa$ B and AMPK/Nrf2 signaling pathways. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(8): 6900
- [61] Tian H, Liang Q, Shi Z, *et al.* Hyperoside ameliorates renal tubular oxidative damage and calcium oxalate deposition in rats through AMPK/Nrf2 signaling axis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2023, **2023**: 5445548
- [62] Zhang Q, Dang Y Y, Luo X, *et al.* Kazinol B protects H9c2 cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced cardiac injury by modulating the AKT/AMPK/Nrf2 signalling pathway. *Pharm Biol*, 2023, **61**(1): 362-371
- [63] Richter E A, Ruderman N B. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J*, 2009, **418**(2): 261-275
- [64] Gao Y, Liu J, Hao Z, *et al.* Baicalin ameliorates high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice *via* adenosine monophosphate-activated protein kinase-mediated regulation of SREBP1/Nrf2/NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Phytother Res*, 2023, **37**(6):2405-2418
- [65] Monir D M, Mahmoud M E, Ahmed O G, *et al.* Forced exercise activates the Nrf2 pathway in the striatum and ameliorates motor

- and behavioral manifestations of Parkinson's disease in rotenone-treated rats. *Behav Brain Funct*, 2020, **16**(1):9
- [66] Zou Y, Chen Z, Sun C, *et al.* Exercise intervention mitigates pathological liver changes in NAFLD zebrafish by activating SIRT1/AMPK/NRF2 signaling. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(20): 10940
- [67] Yuan Z, Xiao-Wei L, Juan W, *et al.* HIIT and MICT attenuate high-fat diet-induced hepatic lipid accumulation and ER stress *via* the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway. *J Physiol Biochem*, 2022, **78**(3): 641-652
- [68] Li J, Huang L, Xiong W, *et al.* Effect of aerobic exercise on GRP78 and ATF6 expressions in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Sports Med Health Sci*, 2023, **5**(2): 112-119
- [69] Smirnova O A, Ivanova O N, Mukhtarov F, *et al.* Hepatitis delta virus antigens trigger oxidative stress, activate antioxidant Nrf2/ARE pathway, and induce unfolded protein response. *Antioxidants (Basel)*, 2023, **12**(4): 974
- [70] Cai M, Hu J Y, Liu B B, *et al.* The molecular mechanisms of excessive hippocampal endoplasmic reticulum stress depressing cognition-related proteins expression and the regulatory effects of Nrf2. *Neuroscience*, 2020, **431**: 152-165
- [71] Sun N, Yang T, Tang Y, *et al.* Lycopene alleviates chronic stress-induced liver injury by inhibiting oxidative stress-mediated endoplasmic reticulum stress pathway apoptosis in rats. *J Agric Food Chem*, 2022, **70**(45): 14414-14426
- [72] Huber Y, Pfirrmann D, Gebhardt I, *et al.* Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, **50**(8): 930-939
- [73] Sherry A P, Willis S A, Yates T, *et al.* Physical activity is inversely associated with hepatic fibro-inflammation: a population-based cohort study using UK Biobank data. *JHEP Rep*, 2023, **5**(1): 100622
- [74] Jager J, Aparicio-Vergara M, Aouadi M. Liver innate immune cells and insulin resistance: the multiple facets of Kupffer cells. *J Intern Med*, 2016, **280**(2): 209-220
- [75] Zhang H, Chen T, Ren J, *et al.* Pre-operative exercise therapy triggers anti-inflammatory trained immunity of Kupffer cells through metabolic reprogramming. *Nat Metab*, 2021, **3**(6): 843-858
- [76] Uruno A, Yagishita Y, Katsuoka F, *et al.* Nrf2-mediated regulation of skeletal muscle glycogen metabolism. *Mol Cell Biol*, 2016, **36**(11): 1655-1672
- [77] Azzimato V, Jager J, Chen P, *et al.* Liver macrophages inhibit the endogenous antioxidant response in obesity-associated insulin resistance. *Sci Transl Med*, 2020, **12**(532): eaaw9709
- [78] Merry T L, Macrae C, Pham T, *et al.* Deficiency in ROS-sensing nuclear factor erythroid 2-like 2 causes altered glucose and lipid homeostasis following exercise training. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, **318**(2): C337-C345
- [79] Yu Q, Xia Z, Liong E, *et al.* Chronic aerobic exercise improves insulin sensitivity and modulates Nrf2 and NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  pathways in the skeletal muscle of rats fed with a high fat diet. *Mol Med Rep*, 2019, **20**(6): 4963-4972

## The Role of Nrf2 in Exercise Improving of NAFLD\*

ZHAO Ge<sup>1)</sup>, LUO Yuan<sup>2)</sup>, LI Ya-Ping<sup>3)</sup>, YAN Yan-Qing<sup>1)</sup>, LIU Shu-Jing<sup>4)\*\*</sup>

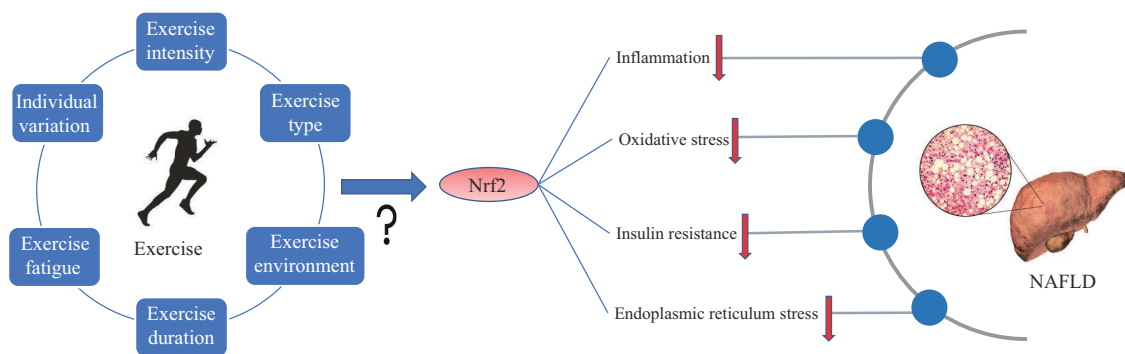
<sup>1)</sup>School Physical Education Research Center, Guangdong University of Science and Technology, Dongguan 523083, China;

<sup>2)</sup>School of General Education, Guangzhou Institute of Science and Technology, Guangzhou 510540, China;

<sup>3)</sup>Department of Physical Education, Guangzhou Huali College, Guangzhou 511325, China;

<sup>4)</sup>Key Laboratory of Sports Technique, Tactics and Physical Function of General Administration of Sport of China, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

### Graphical abstract



**Abstract** In cardiovascular disorders, neurological diseases, and chronic metabolic diseases, the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway is essential for maintaining cell homeostasis. According to studies, boosting Nrf2 expression can be used to cure or prevent chronic diseases that are characterized by oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunction. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic liver disease characterized by hepatic steatosis brought on by a number of causes other than alcohol. In recent years, its incidence has gradually risen across the globe. According to relevant studies, NAFLD and the Nrf2 signaling pathway are tightly connected. Inhibiting lipid production and metabolism-related enzymes, repairing impaired liver metabolism, and lowering hepatic lipid storage are all possible with Nrf2 activation. Exercise is a powerful tool for treating and preventing NAFLD. However, exercise type, exercise intensity, environment, and exhaustion all have an impact on the Nrf2 signaling pathway. By activating Nrf2, exercise can lessen liver inflammation, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and insulin resistance, and ameliorate liver damage to improve NAFLD. The activation of Nrf2 signaling pathway, its associated mechanism of controlling antioxidation, and the impact of exercise on the Nrf2 signaling pathway are all explained in this work. Based on the pathogenesis of NAFLD, this article examines the connection between exercise, Nrf2, and NAFLD, and the current state of knowledge regarding Nrf2's role in the amelioration of NAFLD through exercise. It offers a theoretical frame of reference for future research into how Nrf2 might be used to improve NAFLD.

**Key words** exercise, antioxidant, Nrf2, NAFLD

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0274

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32100920) and the Innovation Enhancing University Project of GUST (GKY-2022-CQJG-8).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-13435613905, E-mail: Liusj1987@126.com

Received: July 11, 2023 Accepted: October 10, 2023