

# Nrf2/HO-1信号通路在慢性肝病中的研究

张晓倩, 杨慧, 张晓华 (山西医科大学第一医院 感染病科, 太原 030001)

**摘要:** 核因子相关因子2 (Nrf2) 是调控细胞氧化损伤的关键转录因子, 可与抗氧化物元件 (antioxidant response element, ARE) 结合调控抗氧化物的表达。在氧化应激作用下Nrf2被激活, 诱导其下游血红素加氧酶-1 (HO-1) 等抗氧化酶的表达, 通过抗炎、抗氧化和调控细胞凋亡等机制, 在肝损伤、脂肪肝、肝纤维化及肝癌等慢性肝病方面具有保护作用。本文通过总结近年来有关Nrf2/HO-1信号通路在慢性肝病中的研究进展, 为探索肝病慢性化的发病机制、寻找新的靶点治疗方法提供理论依据。

**关键词:** 核因子相关因子2/血红素加氧酶-1信号通路; 慢性肝病; 氧化应激

## Nrf2/HO-1 signaling pathway in chronic liver diseases

ZHANG Xiao-qian, YANG Hui, ZHANG Xiao-hua (*Department of Infectious Diseases, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China*)

**Abstract:** Nuclear factor-associated factor 2 (Nrf2) is a key transcription factor that regulates the oxidative damage and the expression of antioxidants by oxidizing the original (ARE) in cells. Under oxidative stress, Nrf2 is activated and can induce the expression of antioxidant enzymes such as heme oxygenase-1 (HO-1) in the downstream tissues. Nrf2 has a protective effect in liver injury, fatty liver, liver fibrosis and liver cancer and other chronic liver disease through its anti-inflammatory, anti-oxidation and regulation of apoptosis and other mechanisms. In this paper, the research progress of Nrf2/HO-1 signaling pathway in chronic liver disease in recent years were summarized to provide the theoretical basis for exploring the pathogenesis of chronic liver disease and finding new target therapy.

**Key words:** Nrf2/HO-1 pathway; Liver diseases, chronic; Oxidative stress

## 1 Nrf2/HO-1 信号通路概述

核因子相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 作为一种有效的抗氧化剂存在于人体各种组织中, 是调控细胞氧化损伤的关键转录因子<sup>[1]</sup>。通常Nrf2与Kelch样环氧丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, keap-1) 结合于胞质内, 处于抑制状态, 当受到胞外氧化应激信号刺激后, Nrf2与keap-1解离, 转移到细胞核, 然后与抗氧化物元件 (anti-inflammatory response element, ARE) 结合并诱导其下游抗氧化酶如: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD), 过氧化氢酶 (catalase, CAT)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 和谷胱甘肽硫转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 等高表达, 这些细胞保护蛋白被称为“最终抗氧化剂”, 可使机体免受一些毒性物质的侵害<sup>[2-4]</sup>。

血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO) 存在于人和哺乳动物体内, 共有3种同工酶, 即HO-1、HO-2和HO-3, 其中HO-1为诱导型, 又称热休克蛋白32 (heat shock proteins 32, HSP32), 正常状态下主要分布在血细胞代谢活跃的组织器官如肝、脾和骨髓等。近年来大量基础实验和临床研究证明, HO-1作为体内的一种保护蛋白, 参与了机体多种组织器官的病理生理反应<sup>[5]</sup>。在内源性和外源性起源细胞的有害刺激下, HO-1作为重要的抗氧化酶发挥关键作用, 其一方面可阻止游离血红素参与氧化反应, 另一方面通过其酶解产物 (胆红素、CO) 共同发挥抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡和扩血管、改善组织微循环等作用<sup>[6]</sup>。

实验表明, 氧化应激因素激活Nrf2后可上调HO-1的表达<sup>[7]</sup>, 进一步发挥了HO-1抗炎、抗氧化和抗凋亡等的作用, 从而影响各系统疾病的发生发展<sup>[8]</sup>。研究人员已对Nrf2/HO-1信号通路在肝脏疾病中的保护作用进行了广泛研究, 本文通过总结近年来有关该通路在慢性肝病中的研究进展为探索肝病慢性化的发病机

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.03.008

基金项目: 山西省卫生计生委科研项目 (201601030); 山西省国际合作项目 (2014081053-2)

通讯作者: 杨慧 Email: 576371816@qq.com

制以及寻找新的靶点治疗方法提供理论依据。

## 2 Nrf2/HO-1 信号通路在慢性肝病中的研究

肝脏是体内主要的代谢器官,具有生物转化和新陈代谢的作用。氧化应激是肝病慢性化的重要机制之一,从脂肪变性到纤维化、肝硬化和肝癌,肝氧化应激和炎症持续并参与了这种病理过程。值得注意的是,越来越多的证据表明氧化应激和炎症紧密相关,是在各种病理状况下同时存在并相互作用的基本伴侣,会形成恶性循环,加重肝脏疾病<sup>[9]</sup>。在对乙酰氨基酚所致的肝损伤实验中发现,Nrf2作为一种转录因子,可调节一系列解毒和抗氧化防御基因,从而激活多种抗氧化酶,是目前发现的细胞抗氧化应答的核心途径之一<sup>[10]</sup>。

### 2.1 Nrf2/HO-1信号通路与病毒性肝炎

病毒性肝炎是一种全球性的感染性疾病,最常见肝炎病毒为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)。当人体感染肝炎病毒后,肝细胞受损,自由基代谢紊乱,自由基的增加和脂质过氧化打破了机体本身的氧化/抗氧化体系的平衡,造成肝脏的炎症和坏死<sup>[11]</sup>。在以HO-1诱导的野生型小鼠作为急性乙型肝炎动物模型的研究中,HO-1通过直接在肝细胞转录后逐步降低HBV核心蛋白的稳定性而阻断HBV共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的再补充,进一步抑制HBV的复制,可显著减轻肝损伤<sup>[12]</sup>。同样,在丙型肝炎早期,肝组织中的Nrf2可刺激抗氧化防御系统抵抗HCV的感染,保护肝细胞免于氧化损伤<sup>[13]</sup>。此外,还有研究发现,HCV可通过上调HO-1的表达增加氧化应激对HCV复制子细胞的毒性作用,直接抑制病毒复制<sup>[14]</sup>。

目前治疗病毒性肝炎最常见的是核苷(酸)类似物,也可使用干扰素联合利巴韦林清除病毒,但均无法有效减轻肝脏炎症坏死。HCV治疗方面的研究证实,萝卜硫素可通过Nrf2/HO-1信号通路显著抑制HCV的复制及感染系统中的HCV蛋白和RNA水平。通过用特异性抑制剂敲除HO-1后,萝卜硫素的抗病毒活性减弱,由此可见,萝卜硫素的抗HCV活性依赖于HO-1的表达,且与抗病毒药物的组合在抑制HCV复制中显示出协同效应<sup>[15]</sup>。李磊等<sup>[16]</sup>分别给小鼠注射钴原卟啉(CoPP) IX和锌原卟啉(ZnPP) IX诱导及抑制HO-1的表达,通过检测HO-1的水平及HBV效价,发现注射诱导剂的小鼠其HO-1分泌水平显著上调且HBsAg受到抑制,从而得出HO-1表达的增加可有效抑制HBV复制的结论。当然,在Nrf2/HO-1信号通路抗病毒治疗的领域上仍有待继续深入研究。

### 2.2 Nrf2/HO-1信号通路与酒精性肝病

90%的酒精由肝脏代谢,长期饮酒会造成氧化/抗氧化失衡,诱发酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD),其可能与乙醇在体内经细胞色素同工酶CYP2E1代谢循环可产生ROS,使细胞内ROS生成量增加有关<sup>[17,18]</sup>。乙醇在肝脏中经乙醇脱氢酶分解为乙醛,乙醛的代谢产物(ROS和乙醛蛋白加合物等)可引起肝脏的炎症反应及肝脏脂质过氧化,其产生的过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)等可与乙醛相互结合,进一步加剧肝脏损伤<sup>[19]</sup>。此外,在酒精的作用下,大鼠肝脏发生氧化应激损伤期间HO-1可通过Nrf2被诱导激活,Nrf2及HO-1在肝脏中的表达水平显著升高,发挥抗氧化应激作用<sup>[20]</sup>。

乙醇孵育的人原代肝细胞经槲皮素处理24小时后,细胞中HO-1水平显著升高,并明显减轻了肝细胞中谷胱甘肽(glutathione, GSH)的耗竭、MDA的升高以及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放;相同条件下,经HO-1抑制剂作用的肝细胞HO-1表达下降,GSH、MDA和LDH水平升高,由此得出槲皮素可促使Nrf2转位入核后启动HO-1表达来发挥保护肝脏免受酒精性氧化损伤的结论<sup>[21]</sup>。当然,Nrf2/HO-1信号通路在酒精性肝病中的作用仍需不断探讨。

### 2.3 Nrf2/HO-1信号通路与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)正在成为慢性肝病的最常见原因<sup>[22]</sup>。NAFLD患者的线粒体呼吸链受损导致过量脂质积累和ROS产生,进而使肝脏受损<sup>[23]</sup>。Tanaka等<sup>[24]</sup>将野生型和敲除Nrf2的小鼠喂食高脂肪饮食4周,Nrf2敲除小鼠的肝脏游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)和MDA浓度显著高于野生型小鼠,且敲除Nrf2的小鼠出现严重肝损伤。有研究表明,NAFLD患者的HO-1通过暴露于脂质过氧化产物而被活化,其表达量显著增加<sup>[25]</sup>。可见,Nrf2诱导的HO-1高表达在NAFLD中已成为对抗氧化应激的一种保护机制,是预防氧化损伤和延缓NAFLD进展的潜在靶点。

现有NAFLD治疗方面的研究显示,S-炔丙基半胱氨酸(S-propargyl-cysteine, SPRC)可通过调节抗氧化相关蛋白(HO-1和Nrf2等)并上调蛋白激酶的磷酸化,显著降低肝细胞内ROS和MDA水平,同时,SPRC还增加了SOD活性,对NAFLD有抗氧化作用<sup>[26]</sup>。李晓东等<sup>[27]</sup>通过建立高脂饮食大鼠模型,分别检测山楂总黄酮干预组和正常组对照组大鼠的氧化应激指标及Nrf2和HO-1的表达,发现山

植总黄酮组小鼠的MDA和ROS降低, Nrf2和HO-1表达显著升高, 表明山楂总黄酮可有效促进Nrf2/HO-1的高表达从而减轻氧化反应所致的肝损伤。此外, 动物实验中, 天麻素可通过增加肝脏SOD水平降低ROS及MDA, 促进Nrf2的磷酸化, 刺激其核易位, 增加HO-1的表达, 进一步改善炎症反应及脂质过氧化<sup>[28]</sup>。

**2.4 Nrf2/HO-1信号通路与肝纤维化** 肝纤维化(liver fibrosis)是由肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成增多而降解不足所致, 是进一步向肝硬化发展的重要环节, 病毒性肝炎、药物性肝损害以及酒精性肝病等都有可能发展成肝纤维化<sup>[29]</sup>。氧化应激可调节参与肝纤维化的发生发展, 在临床和动物模型中几乎在所有的纤维化和肝硬化环境中都检测到氧化应激的存在<sup>[30]</sup>。大量实验表明, Nrf2基因敲除的小鼠更易发生对乙酰氨基酚诱导的肝细胞损伤, 从而证实Nrf2/HO-1信号通路可通过对抗氧化损伤来减轻肝纤维化<sup>[31]</sup>。

张丽等<sup>[32]</sup>于体外培养HSC, 用脂多糖造成肝损伤干预后分组, 观察到随着还原型谷胱甘肽浓度的增加, Nrf2及HO-1在细胞核的表达逐渐增强, 而ESM、透明质酸及IV型胶原表达减少, 还原型谷胱甘肽可通过Nrf2/HO-1信号通路抑制HSC的增殖活化, 进一步发挥抗肝纤维化的作用。此外, 一些中药如川穹嗪<sup>[33]</sup>和石楠藤<sup>[34]</sup>等也是通过提高受损肝脏中Nrf2和HO-1的表达来对抗氧化应激, 减轻肝纤维化, 从而延缓或阻止了肝硬化的发展, 降低肝硬化并发症的发生率。

**2.5 Nrf2/HO-1信号通路与肝细胞癌** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一。Furfaro等<sup>[35]</sup>发现Nrf2/HO-1信号通路在各种类型的肿瘤中均有显著表达, 与肿瘤的发生、发展及预后关系密切。在二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导大鼠肝癌发生、苯巴比妥(phenobarbital, PB)作为促进剂的动物实验中, 大鼠接受一定剂量的树脂提取物后, 不仅使脂质过氧化和NO增加, 而且还改善了DEN/PB诱导的大鼠肝脏的抗氧化防御, 并上调了Nrf2和HO-1的表达, 从而减轻了氧化应激和炎症反应<sup>[36]</sup>。黄曲霉素是肝脏致癌物, 在Nrf2激动剂2-氰基-3, 12-二氧齐墩果烷-1, 9(11)-二烯-28-酸咪唑的作用下, 可以通过诱导Nrf2的表达, 降低黄曲霉素-DNA加合物水平来防止肝癌的发生<sup>[37]</sup>。但是, Nrf2/HO-1在肿瘤细胞内的表达也会促进肿瘤细胞增殖、增强肿瘤细

胞对化疗药物及放射治疗的耐受性。异甘草素可通过增加keap-1来提高Nrf2的泛素化降解, 抑制Nrf2易位入核, 使其下游基因的表达减少, Nrf2依赖性抗氧化系统被抑制, 与单独的X射线放射治疗相比, 异甘草素和X射线联合治疗更能抑制肿瘤的生长<sup>[38]</sup>。最新的关于对抗肝细胞癌的研究中发现, 高浓度的阿司匹林通过抑制Nrf2/HO-1信号通路使大量ROS蓄积, 进而增强化疗药物三氧化二砷( $As_2O_3$ )对肝癌细胞的杀伤能力<sup>[39]</sup>。许多实验和临床前研究均证明, Nrf2抑制剂是预防癌症恶性进展的合理工具, Nrf2的激活剂更适合预防癌症。

### 3 展望

慢性肝脏疾病发生发展的关键因素是氧化应激, Nrf2是氧化应激重要的调节因子之一, 在敲除Nrf2基因的实验中, 肝脏更容易受到化学毒性的毒害, 也更容易产生进一步的损伤, 加重疾病的严重程度。Nrf2/HO-1信号通路作为一种重要的内源性抗氧化应激通路, 在肝脏由于各种因素受到氧化应激损伤时被激活, 通过抗氧化作用对肝脏进行保护。以上证据都表明Nrf2/HO-1信号通路在慢性肝病进展中有着重要的作用, 对该通路的进一步研究可为寻找预防和治疗慢性肝脏疾病的重要靶点提供依据。

### 参考文献

- [1] Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factors 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the h-globin locus control regions[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(21):9926-9930.
- [2] Singh A, Venkannagari S, Oh KH, et al. Small molecule inhibitor of NRF2 selectively intervenes therapeutic resistance in KEAP1-deficient NSCLC tumors[J]. ACS Chem Biol, 2016, 11(11):3214-3225.
- [3] Jadeja RN, Upadhyay KK, Devkar RV, et al. Naturally Occurring Nrf2 Activators: Potential in Treatment of Liver Injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016:3453926.
- [4] Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress[J]. Redox Biol, 2015, 6(12):183-197.
- [5] Farombi EO, Surh YJ. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection[J]. J Biochem Mol Biol, 2006, 39(5):479-491.
- [6] 戴灵豪, 伍义行. 血红素加氧酶-1及其产物在肝病中的作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(2):165-172.
- [7] Kang JS, Choi IW, Han MH, et al. Sargassum horneri methanol extract rescues C2C12 murine skeletal muscle cells from oxidative stress-induced cytotoxicity through Nrf2-mediated upregulation of heme oxygenase-1[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:17.
- [8] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life, 2016, 73(17):3221-3247.

- [9] Li S, Tan HY, Wang N, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):26087-26124.
- [10] Wang L, Zhang S, Cheng H, et al. Nrf2-mediated liver protection by esculetin against acetaminophen toxicity through the AMPK/Akt/GSK3 $\beta$  pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 101:401-412.
- [11] Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Tyurina DA, et al. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):3895-3932.
- [12] Protzer U, Seyfried S, Quasdorff M, et al. Anti-Viral activity and hepatoprotection by heme oxygenase-1 in hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4):1156-1165.
- [13] Burdette D, Olivarez M, Waris G. Activation of transcription factor Nrf2 by hepatitis C virus induces the cell-survival pathway[J]. *J Gen Virol*, 2010, 91(Pt3):681-690.
- [14] Zhu Z, Wilson AT, Mathahs MM, et al. Heme oxygenase-1 suppresses hepatitis C virus replication and increases resistance of hepatocytes to hepatocytes to oxidant injury[J]. *Hepatology*, 2008, 48(5):1430-1439.
- [15] Yu JS, Chen WC, Tseng CK, et al. Sulfaphenyl suppresses hepatitis C virus replication by up-regulating heme oxygenase-1 expression through PI3K/Nrf2 pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0152236.
- [16] 李磊, 韩华, 金坤, 等. 血红素加氧酶-1表达对HBV复制的反向调控作用[J]. *肝脏*, 2013, 18(10):667-679.
- [17] 陈丹, 林秀贤, 陈尧. CYP2E1调控酒精性肝病发病机制的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(2):198-203.
- [18] Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease[J]. *Revista Gastroenterol Mex*, 2014, 79(2):135-144.
- [19] Wu KC, Liu J, Klaassen CD. Role of Nrf2 in preventing ethanol-induced oxidative stress and lipid accumulation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 262(3):321-329.
- [20] Bardag-Gorce F, Oliva J, Lin A, et al. Proteasome inhibitor up regulates liver antioxidant enzymes in rat model of alcoholic liver disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 90(1):123-130.
- [21] Ji LL, Sheng YC, Zheng ZY, et al. The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidant signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88:12-23.
- [22] Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease—the heart of the matter[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(10):1369-1376.
- [23] Liu W, Baker SS, Baker RD, et al. Antioxidant mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Current Drug Targets*, 2015, 16(12):1301-1314.
- [24] Chowdhry S, Nazmy MH, Meakin PJ, et al. Loss of Nrf2 markedly exacerbates nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(2):357-371.
- [25] Malaguarner L, Madeddu R, Palio E, et al. Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(1):585-591.
- [26] Li W, Ma F, Zhang L, et al. S-Propargyl-cysteine exerts a novel protective effect on methionine and choline deficient diet-induced fatty liver via Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4690857.
- [27] 李晓东, 陈芝芸, 俞建顺, 等. 山楂叶总黄酮对非酒精性脂肪性肝炎大鼠组织COX-2/Nrf2表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(4):711-715.
- [28] Qu LL, Yu B, Li Z, et al. Gastrodin ameliorates oxidative stress and proinflammatory response in nonalcoholic fatty liver disease through the AMPK/Nrf2 Pathway[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(3):402-411.
- [29] 陈青瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(1):121-124.
- [30] Devi SL, Anuradha CV. Oxidative and nitrosative stress in experimental rat liver fibrosis: protective effect of taurine[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 29(2):104-110.
- [31] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247.
- [32] 张丽, 杨慧, 赵龙凤, 等. 还原型谷胱甘肽对大鼠肝星状细胞增殖及Nrf2/HO-1信号通路的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(7):507-511.
- [33] 杜丽娟. 川芎嗪对CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化大鼠肝组织Nrf2/ARE信号通路的影响及作用机制[D]. 太原:山西医科大学, 2014.
- [34] Wu Q, Zhang D, Tao N, et al. Induction of Nrf2 and metallothionein as a common mechanism of hepato protective medicinal herbs[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(1):207-221.
- [35] Furfaro AL, Traverso N, Domenicott C, et al. The Nrf2/HO-1 axis in cancer cell growth and chemoresistance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, (2016):195817.
- [36] Mahmoud AM, Zaki AR, Hassan AE, et al. Commiphora molmol resin attenuates diethylnitrosamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis by modulating oxidative stress, inflammation, angiogenesis and Nrf2/ARE/HO-1 signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 270:41-50.
- [37] Eaton DL, Schaupp CM. Of mice, rats, and men: could Nrf2 activation protect against aflatoxin hepatocarcinogenesis in humans?[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2014, 7(7):653-657.
- [38] Sun C, Wang ZH, Liu XX, et al. Disturbance of redox status enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(4):1368-1381.
- [39] 胡亚男, 谷仕艳, 张遵真. 阿司匹林增加人肝癌细胞对三氧化二砷敏感性的实验研究及机制探讨[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(2):159-163.

收稿日期: 2017-05-03

张晓倩, 杨慧, 张晓华. Nrf2/HO-1信号通路在慢性肝病中的研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017, 9(3):36-39.