DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0513
文章编号 1671-8852(2025)02-0135-07

β-珠蛋白通过调控NRF2/HO-1通路减轻脓毒症诱导的急性肺损伤

王慧娟[1] 雷佳羲[2] 潘明亮[1] 邹丽绢[1] 刘世平[1] 张云龙[1] 竹 雪[1] 王 璐[1] 张召才[3] 宋振举[4] 詹丽英[1]
[1]武汉大学人民医院重症医学科 湖北 武汉 430060；
[2]西安交通大学第一附属医院外科ICU 陕西 西安 710061；
[3]浙江大学医学院附属第二医院重症医学科/浙江省急危重症临床医学研究中心 浙江 杭州 310009；
[4]复旦大学附属中山医院急诊科/复旦大学应急救援与急危重症研究所 上海 200032

摘要 目的：探讨β-珠蛋白(HBB)在脓毒症急性肺损伤中的作用及机制。方法：雄性C57BL/6小鼠随机分成sham组、CLP组和AAV-HBB-CLP组。气管滴注腺病毒构建小鼠肺HBB过表达模型，肠结扎穿孔(CLP)法制备脓毒症肺损伤小鼠模型，HE染色观察肺组织病理形态，计算肺W/D；ELISA法检测小鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-1β、IL-6和MCP-1水平；q-PCR与Western Blot法检测肺NRF2和HO-1的表达水平，免疫荧光法检测NRF2蛋白表达。人脐静脉内皮细胞(HUVECs)细胞分PBS组、LPS组和LPS-Lenti-HBB组，LPS处理后检测细胞中ROS含量。结果：相较于sham组，CLP组小鼠死亡率升高，肺损伤程度加重，血清TNF-α、IL-6、IL-1β、MCP-1和肺NRF2、HO-1表达增多；AAV-HBB-CLP组小鼠相较于CLP组死亡率降低，肺损伤程度下降，NRF2和HO-1表达升高，血清TNF-α、IL-6、IL-1β和MCP-1降低；细胞实验中，HBB显著降低LPS诱导的ROS含量。结论：HBB通过激活NRF2/HO-1减轻脓毒症小鼠的急性肺损伤。

关键词 脓毒症；急性肺损伤；β-珠蛋白；NRF2；HO-1；氧化应激
中图分类号 R34
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Hemoglobin subunit beta alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating the NRF2/HO-1 pathway

WANG Huijuan[1], LEI Jiaxi[2], PAN Mingliang[1], ZOU Lijuan[1], LIU Shiping[1], ZHANG Yunlong[1], ZHU Xue[1], WAN Lu[1], ZHANG Zhaocai[3], SONG Zhenju[4], ZHAN Liying[1]
[1]Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Dept. of Surgical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China;
[3]Dept. of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang Province Clinical Research Center for Emergency and Critical Care Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;
[4]Dept. of Emergency, Zhongshan Hospital Fudan University & Institute of Emergency Rescue and Critical Care, Fudan University, Shanghai 200032, China

课题来源：国家重点研发计划(编号：2021YFC2501800)；国家自然科学基金面上项目(编号：82272226)；武汉市知识创新专项项目(编号：2023020201010165)；武汉大学人民医院交叉创新人才项目(编号：JCRCZN-2022-017)
作者简介：王慧娟，女，1998—，医学硕士，主要从事脓毒症急性肺损伤的基础研究，E-mail：huijuanwang@whu.edu.cn
通信作者：詹丽英，女，1971—，医学博士，主任医师，主要从事脓毒症急性肺损伤和围术期脏器保护研究，E-mail：zhanliying@whu.edu.cn

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of hemoglobin subunit beta (HBB) in acute lung injury caused by sepsis. **Methods:** Male C57BL/6 mice were randomly divided into three groups: the sham group, the cecal ligation and puncture (CLP) group, and the AAV-HBB-CLP group. The mouse lung HBB overexpression model was constructed by endotracheal injection of adenovirus, while the mouse lung injury model was prepared using the CLP method. The pathological morphology of the lung tissue was observed by HE staining, and the lung wet-to-dry (W/D) weight ratio was calculated. Serum levels of inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, IL-6, and MCP-1 were detected by ELISA. The expression levels of NRF2 and HO-1 in the lung were detected by qPCR and Western Blot, with NRF2 protein expression was detected by immunofluorescence. The cells were divided into three groups: the PBS group, the LPS group, and the LPS-Lenti-HBB group. ROS content in HUVECs was detected following LPS treatment. **Results:** Compared with the sham group, the CLP group showed increased mortality, lung injury, and serum levels of TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1, as well as increased lung expression of NRF2 and HO-1. Compared with the CLP group, the AAV-HBB-CLP group exhibited decreased mortality, reduced lung injury, increased expression of NRF2 and HO-1, and decreased serum levels of TNF-α, IL-6, IL-1β, and MCP-1. In cell experiments, HBB significantly reduced LPS-induced ROS content. **Conclusion:** HBB alleviates sepsis-induced acute lung injury by activating NRF2/HO-1.

Key Words Sepsis; Acute Lung Injury; Hemoglobin Subunit Beta; NRF2; HO-1; Oxidative Stress

脓毒症(sepsis)是机体对感染的免疫反应失调所致的危及生命的器官功能障碍,也是急性肺损伤(acute lung injury,ALI)的主要原因[1],急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是ALI更严重和晚期的形式。ALI的病理生理特征包括肺泡上皮细胞和微血管内皮细胞的弥漫性损伤、肺水肿和中性粒细胞来源的过度炎症[2]。ALI/ARDS与脓毒症患者多器官功能障碍综合征的发展密切相关,且尚无针对性治疗,死亡率居高不下[3]。

血红蛋白(hemoglobin,HB)是由两条α-珠蛋白链(HBA)和两条β-珠蛋白(HBB)链组成的四聚体[4]。HB以前被认为是红细胞特有的,但新近研究证实了HB在非红细胞中的表达,包括巨噬细胞、肺泡上皮细胞等[5-6]。非红细胞中,HBB基因簇被包装在无活性的异染色质中[7],在细胞缺氧时,无活性染色质片段的转录和翻译被激活,表达的HBB可以补偿细胞所增加的需氧量;HBB还可通过细胞分裂、炎症调节和一氧化氮清除,在脓毒症相关器官衰竭中扮演重要角色[8-10]。脓毒症小鼠神经元细胞中,HBB水平降低,突触后致密蛋白(postsynaptic density protein-95,PSD-95)水平升高,神经元树突棘密度增加,焦虑和记忆障碍减少[6]。HBB在癌细胞中被选择性地解除抑制,在血源性转移过程中抑制氧化应激,降低细胞中活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生,介导细胞保护作用[11-12]。但是HBB在脓毒症诱导的急性肺损伤中的作用尚未明确。

核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,NRF2)是调节哺乳动物抗氧化反应和Ⅱ期解毒反应的重要转录因子,负责维持细胞氧化还原平衡;在对氧化应激的反应中,NRF2可以进入细胞核并激活抗氧化反应元件(anti-oxidative response element,ARE)以增强细胞的抗氧化防御能力。血红素加氧酶(heme oxygenase-1,HO-1)是机体内一种重要的代谢酶,能将游离血红素分解成一氧化碳、游离铁和胆绿素,参与体内的多种生理和病理生理过程。NRF2/HO-1是重要的内源性抗氧化应激通路,可以抑制ROS等高活性的分子产生,与脓毒性肺损伤、心肌损伤等发生发展密切相关[13]。氧化应激在脓毒症的发生发展中发挥重要作用,早期进行抗氧化干预可能有益于脓毒症防治[14]。

本研究旨在探讨HBB对脓毒症急性肺损伤的肺保护作用以及其具体机制,为该疾病的精准治疗

提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　实验材料

1.1.1　*实验动物*　3～4 周龄的 SPF 级野生型 C57BL/6 小鼠 30 只，体重为 16～18 g，购自鼠来宝生物科技有限公司，在武汉大学人民医院实验动物中心饲养。小鼠在 SPF 环境中饲养至少 1 周，提供标准食物和水。所有实验程序严格按照中国实验动物管理条例进行，该实验经武汉大学人民医院动物研究伦理委员会批准［WDRM 动（福）第 20230404J 号］。

1.1.2　*实验细胞*　细胞实验选用人脐静脉内皮细胞（HUVEC）细胞系，由武汉大学细胞典藏中心提供，用加入 10%FBS（胎牛血清），1% 青霉素＋链霉素双抗的 1640 完全培养基（源培生物）培养于 37 ℃、5%CO_2 培养箱中。

1.1.3　*实验试剂与仪器*　AAV-lung 血清型 HBB 过表达腺病毒（和元生物，上海）、CMV-Lenti-HBB 过表达慢病毒（和元生物，上海）、IL-1β、TNF-α、IL-6 和 MCP-1 ELISA 检测试剂盒（碧云天，上海）、TRIzol 试剂（TaKaRa Bio，日本）、NanoDrop 分光光度计、cDNA 合成试剂盒和 SYBR prescript RT-PCR 试剂盒（Monad Bio，苏州）、LightCycler480（Roche，瑞士）、RIPA 缓冲液和 BCA 蛋白检测试剂盒（塞维尔，武汉）、HO-1、NRF2 和 β-actin 一抗（1∶1 000，Abclonal，武汉）、抗兔二抗（1∶5 000，Affinity，江苏）、化学发光成像系统 ChemiDoc MP（Bio-Rad，上海）。

1.2　实验方法

1.2.1　*小鼠分组及肺组织 HBB 过表达模型的构建*　30 只小鼠随机分为 3 组，sham 组，CLP 组及 AAV-HBB-CLP 组，每组各 10 只。AAV-HBB-CLP 组采用气管滴注法将 50 μL AAV-lung 血清型腺病毒 HBB 过表达载体靶向递送进入小鼠呼吸道，构建肺局部 HBB 过表达模型；CLP 组和 sham 组则气管滴注等量空载腺病毒。4 周后检测 AAV-HBB-CLP 组小鼠肺组织中 HBB 过表达是否成功，成功后 AAV-HBB-CLP 组及 CLP 组小鼠行盲肠结扎术构建小鼠脓毒症模型，sham 组行假手术操作。

1.2.2　*CLP 模型构建*　将 CLP 组和 AAV-HBB-CLP 组小鼠放入气麻箱中，以 3 L/min 的流速通入 2% 异氟烷，待小鼠麻醉完全后将小鼠仰卧位固定于泡沫板上，鼻部固定气麻导管，流速改为 1.5 L/min 维持麻醉。备皮，暴露小鼠腹部皮肤，用安尔碘消毒手术区域，在腹中线作一长约 1 cm 的纵向切口；打开腹腔后在偏右侧找出盲肠，充分暴露盲肠后距末端约 1 cm 处进行结扎，用注射器针头在结扎处远心端刺穿盲肠，镊子轻柔从穿孔中挤出大便，后将盲肠回位于肠腔，逐层缝合关腹。sham 组的小鼠只进行麻醉、固定、开腹及关腹，不行盲肠结扎及穿孔操作。手术结束后，将小鼠放于动物保温垫上，经颈后部皮下注射预热的生理盐水（50 mL/kg）进行补液复苏。待小鼠苏醒后将小鼠按照组别放回笼中，做好标记。观察三组小鼠 24 h 死亡率。为避免实验人员不同而造成的差异，以上同批次小鼠的手术操作均由一人完成。

1.2.3　*肺组织 HE 染色及 SMITH 评分*　颈椎脱臼法处死小鼠后，打开胸腔，取出左肺组织，用纱布蘸干血迹后置于 4% 多聚甲醛固定后石蜡包埋，切片后进行苏木精-伊红（HE）染色，然后使用组织切片数字扫描仪进行扫描并评分。根据肺水肿、肺泡和间质间隙的炎症细胞浸润、肺泡和间质出血、肺不张和透明膜形成，采用 SMITH 法进行 0～4 分半定量分析。每个标本观察 5 个高倍镜视野，按照病变范围占整个视野的比例打分[13]：轻度损伤（＜25%）计 1 分，中度损伤（25%～50%）计 2 分，重度损伤（50%～75%）计 3 分，最大损伤（＞75%）计 4 分，0 分为正常。

1.2.4　*肺湿干重比*　右肺上叶肺组织用无菌纱布蘸干血迹后放入称量仪称重，记录为肺湿重（W），然后放入烘箱中烘干，每隔 12 h 测量一次重量，直到肺组织重量不再变化时记录为干重（D）。肺组织的湿/干重比（W/D）即可反映小鼠肺的水肿程度。

1.2.5　*蛋白免疫印迹检测*　取小鼠肺组织 20 mg，加入 RIPA 裂解液，超声裂解后离心取上清液，使用 BCA 法测定蛋白浓度。各样本在 12%SDS 凝胶上进行电泳，并转移到 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶封闭后孵育一抗过夜。洗涤膜后，在室温下孵育二抗 2 h，洗涤后使用 ECL 化学发光法显色，并使用 Image J 软件量化条带灰度值。

1.2.6　*q-PCR 法检测 mRNA 水平*　用 TRIzol 试剂从肺组织中提取总 RNA，测定 RNA 浓度。逆转录合成 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR 检测。以 β-actin 为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对 mRNA 水平。本研究所涉及的引物序列见表 1。

1.2.7　*ELISA 法检测小鼠血清中的炎症因子水平*　小鼠眼球取血后将全血 1 500 *g* 离心 15 min 分离血清。按照 ELISA 试剂盒说明书分别检测炎症因子

表1 引物序列

基因名称	引物序列(5′—3′)
NRF2-M-FP	GACTACAGTCCCAGCAGAGTG
NRF2-M-RP	TCTGCGTGCTCAGAAACCTC
β-actin-M-FP	CACTGTCGAGTCGCGTCCA
β-actin-M-RP	CATCCATGGCGAACTGGTGG
HO-1-M-FP	GAATCGAGCAGAACCAGCCT
HO-1-M-RP	AAGGAAGCCATCACCAGCTTA

IL-1β、TNF-α和MCP-1的水平。

1.2.8 肺组织免疫荧光检测 脱蜡后组织切片置于盛满EDTA抗原修复缓冲液(pH=9.0)的修复盒中,修复后滴加BSA室温封闭30 min,先后孵一抗、二抗并进行DAPI复染细胞核,避光室温孵育10 min,荧光淬灭剂封片后倒置显微镜下观察目的蛋白的表达,并拍摄照片。

1.2.9 HUVECs细胞分组及处理 将细胞分为3组,PBS组、LPS组和LPS-Lenti-HBB组。PBS组和LPS组细胞用慢病毒空白载体处理,LPS-Lenti-HBB组用HBB过表达慢病毒载体处理。病毒感染细胞72 h后,在倒置荧光显微镜下观察细胞转染情况,可通过镜下细胞中荧光强度判断慢病毒感染目的细胞的效率。确认病毒荧光进入细胞后采用q-PCR和Western Blot检测病毒表达情况。转染成功后,LPS组和LPS-Lenti-HBB组用1 μg/mL LPS处理,PBS组细胞用等体积PBS处理。

1.2.10 细胞ROS含量检测 细胞种入6孔板24 h后按照1.2.9中的细胞分组及处理方法处理细胞,放入37 ℃细胞培养箱内避光孵育8 h后吸除6孔板中培养基,用无血清培养基洗涤2~3次。无血清培养液稀释DCFH-DA至终浓度为10 μmol/L,加入6孔板,每个孔2 mL,放入37 ℃,5%CO_2培养箱中孵育30 min。然后冷PBS冲洗2次,洗去未进入细胞内的DCFH-DA,再用1 mL PBS重悬细胞,流式细胞仪上机检测。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用SNK-q检验,生存率采用log-rank检验,采用Graphpad Prism绘制Kaplan-Meier生存曲线。以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBB降低脓毒症急性肺损伤小鼠死亡率 在CLP处理24 h后,CLP组仅有一只存活,死亡率为90%,而AAV-HBB-CLP组小鼠24 h死亡率为60%,相较于CLP组死亡率显著下降($P<0.05$),根据小鼠死亡情况绘制的生存曲线见图1。

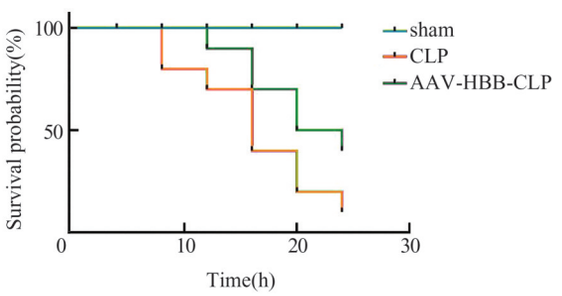


图1 Kaplan-Meier生存曲线比较各组小鼠的死亡率

2.2 小鼠肺组织病理形态变化及肺损伤评分 HE染色显示,相比sham组,CLP组、AAV-HBB-CLP组小鼠肺水肿加重、肺泡壁增厚、中性粒细胞浸润增加;相较于CLP组,AAV-HBB-CLP组小鼠的组织病理学损伤显著减轻(图2A),肺组织损伤评分显著降低($P<0.005$)(图2B)。此外,与CLP组相比,肺局部HBB过表达的小鼠肺组织W/D显著降低,水肿程度显著减轻($P<0.001$)(图2C)。

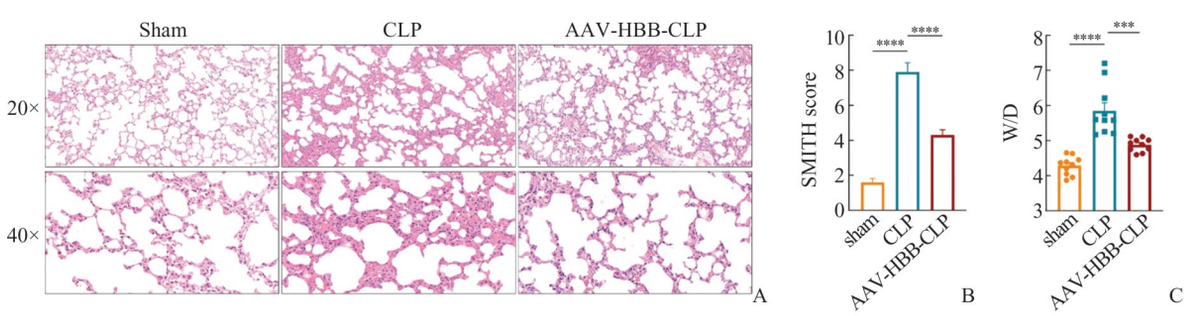


图2 各组小鼠肺组织病理形态变化

A. 各组小鼠肺组织HE染色病理结果;B. 各组小鼠肺损伤SMITH评分;C. 各组小鼠的肺组织湿重干重比。$^{***}P<0.001$,$^{****}P<0.000\,1$

2.3 HBB减轻脓毒症急性肺损伤小鼠炎症程度 结果显示,相比于sham组,CLP组小鼠血清中炎症因子IL-6、TNF-α、IL-1β、MCP-1水平升高;而相较于CLP组,AAV-HBB-CLP组小鼠血清中炎性因子

IL-6、TNF-α、IL-1β、MCP-1 显著降低（$P<0.05$）（图 3）。上述结果表明 HBB 可以减轻脓毒症诱导的急性肺损伤的炎症反应。

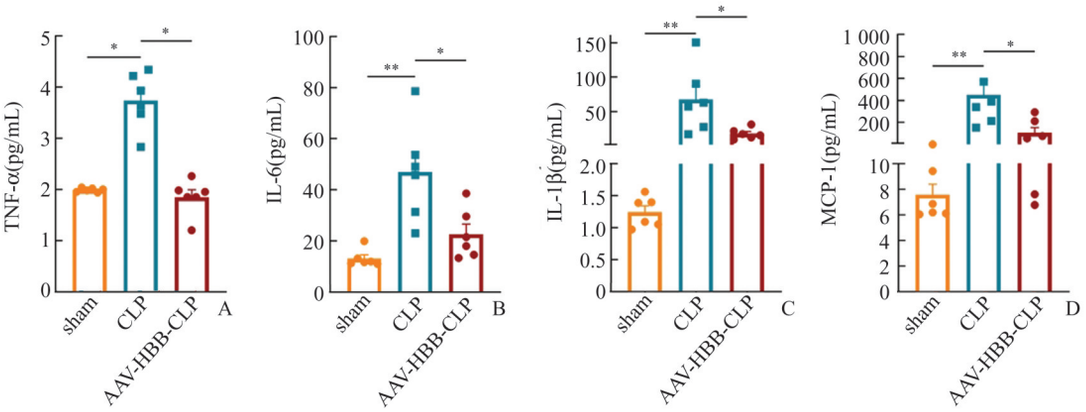


图 3　HBB 减轻脓毒症肺损伤小鼠炎症程度

A～D. 各组小鼠 BALF 中 TNF-α（A）、IL-6（B）、IL-1β（C）、MCP-1（D）的水平。$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

2.4　HBB 过表达降低 HUVEC 中 ROS 的含量　流式细胞术结果显示，与 PBS 组相比，LPS 组细胞中 ROS 的产生显著增多，而与 LPS 组相比，HBB 过表达的 LPS-Lenti-HBB 细胞组的平均荧光强度显著降低，即 ROS 含量减少（$P<0.05$）（图 4），表明 HBB 过表达可以减轻 HUVEC 细胞中 ROS 堆积，减轻细胞损伤。

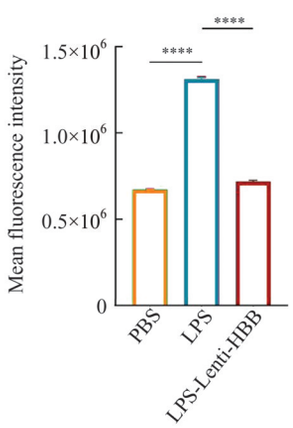


图 4　流式细胞术检测细胞中 ROS

平均荧光强度即代表 ROS 含量。$^{****}P<0.000\ 1$

2.5　HBB 上调 NRF2 和 HO-1 的表达　Western Blot 及 q-PCR 结果显示，与 CLP 组相比，AAV-HBB-CLP 组小鼠肺组织中 NRF2 及 HO-1 在蛋白和 mRNA 水平均显著上调（$P<0.05$）（图 5）。免疫荧光结果表明，CLP 小鼠肺组织中 NRF2 表达量相较于 sham 组升高，而 AAV-HBB-CLP 组小鼠肺组织中 NRF2 表达水平相较于 CLP 组进一步显著升高（图 6）。

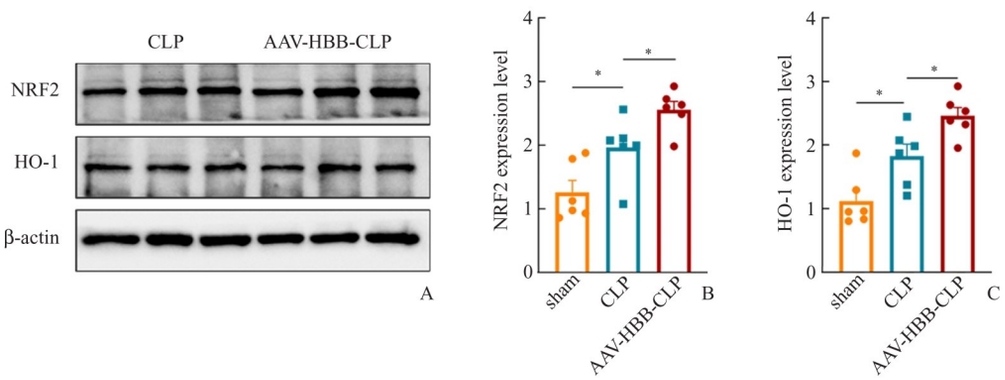


图 5　各组小鼠肺组织中 NRF2 和 HO-1 的表达变化

A. 小鼠肺组织中 NRF2 和 HO-1 蛋白的表达；B～C. 小鼠肺组织中 NRF2（B）和 HO-1（C）在 mRNA 水平的表达变化。$^{*}P<0.05$

3　讨论

脓毒症是宿主对感染免疫调理异常导致的多器官功能障碍综合征[15]。ALI 是脓毒症最早且最常见的并发症。ALI 时肺毛细血管通透性增高，大

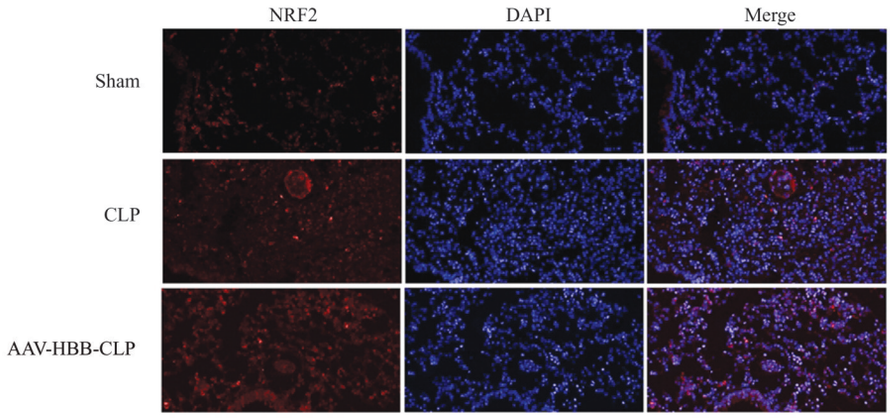


图6 免疫荧光检测小鼠肺组织中NRF2的表达(×40)

量蛋白质和水分渗入肺泡和肺间质,所以肺部炎症反应的病理特征主要表现为肺间质水肿、炎性细胞浸润和肺透明膜形成,这会导致换气功能障碍,引起严重呼吸衰竭[16]。

血红蛋白通常被认为只存在于红系细胞中,其α链(HBA)和β链(HBB)的表达紧密协调,但随着研究逐渐深入,也证实血红蛋白在非红细胞中的表达[17]。高海拔地区动物的HBB表达较低海拔地区动物明显增高,HBB可以上调细胞中铁的水平,提高细胞携氧能力,促进血红蛋白和氧气的结合以及血管生成,这使得高原动物可以适应高海拔环境。且HBB可以抑制氧化应激,防止ROS过度产生,减少细胞凋亡[18-19]。Wu等[6]发现,HBB在脓毒症相关认知障碍小鼠模型的脑组织中表达上调,并与小鼠的焦虑、抑郁和认知障碍相关。也有研究发现HBB基因在甲状腺未分化癌中表达显著降低,且发挥抑制癌细胞生长的作用[20]。然而HBB在脓毒症急性肺损伤中的表达变化及作用机制尚不清楚。

正常情况下,细胞内活性氧的产生与清除处于一种动态平衡状态,当机体的抗氧化系统受损或者发生感染、烧伤、严重外伤、缺血-再灌注等情况下,ROS大量产生,造成氧化-还原不平衡,即氧化应激。炎症诱导的细胞因子激活和氧化应激被认为是脓毒症的核心致病因素[21]。NRF2是一种在控制外部因子诱导的氧化应激中发挥关键作用的转录因子[22-23],控制一系列抗氧化反应元件依赖基因的基础和诱导表达,调节氧化暴露的生理和病理生理反应。敲除小鼠NRF2可显著增加小鼠对多种化学毒性和与氧化病理相关疾病的易感性[24]。HO-1是一种应激诱导反应蛋白,是NRF2调控的Ⅱ期解毒酶之一,可催化血红素氧化形成一氧化碳(CO)、亚铁(Fe^{2+})、胆绿素,并将化合物转化为胆红素,产生具有抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗血栓作用的内源性抗氧化物质[25]。氧化应激发生时,NRF2易位至细胞核,激活HO-1,进一步抑制炎症蛋白,减轻炎症损伤[26]。机体抗氧化应激程序的激活在脓毒症急性肺损伤的预防及治疗中起重要作用。此外,NRF2/HO-1可以诱导细胞自噬[27],抑制细胞铁死亡,减轻组织损伤。

本实验采用CLP法制备小鼠脓毒症急性肺损伤模型。HE染色显示,sham组小鼠肺组织肺泡结构完整,未见明显炎性细胞浸润及红细胞渗出;而CLP组小鼠出现了明显的肺间质水肿,肺泡损伤,红细胞渗出增多和大量炎症细胞浸润,W/D及SMITH评分显著高于sham组,小鼠表现出脓毒症急性肺损伤的典型病理生理改变,这表明本研究脓毒症急性肺损伤的模型构建成功。此外,本实验通过CLP法制备了肺组织过表达HBB小鼠的脓毒症急性肺损伤疾病模型,并与常规CLP组小鼠对比,结果显示HBB显著减轻小鼠肺组织损伤与炎症反应,上调抗氧化应激分子NRF2和HO-1的表达,降低了SI-ALI小鼠的死亡率。而在细胞实验中,LPS诱导的HUVEC细胞系中表现出了ROS含量的增加,而HBB的过表达可以降低ROS水平,减轻细胞损伤效应,进一步验证了HBB可能通过上调NRF2/HO-1通路减轻炎症反应,抑制氧化应激,缓解脓毒症诱导的急性肺损伤。而NRF2/HO-1也是细胞自噬及细胞铁死亡相关的重要信号通路,HBB是否能通过促进自噬、抑制铁死亡减轻脓毒症急性肺损伤的机制有待进一步研究。

综上所述,本研究发现HBB可以改善CLP诱导的小鼠脓毒症急性肺损伤,并可能通过激活NRF2/HO-1信号通路和抑制氧化应激的相关过程发挥作用,表明HBB可作为脓毒症急性肺损伤的特

异性治疗靶位，为该疾病的精准治疗提供理论基础及探索方向。

参考文献

[1] Liu D, Huang S Y, Sun J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.

[2] Xia L J, Zhang C L, Lv N Y, et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages[J]. Theranostics, 2022, 12(6): 2928-2947.

[3] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637.

[4] Gell D A. Structure and function of haemoglobins[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 70: 13-42.

[5] Saha D, Patgaonkar M, Shroff A, et al. Hemoglobin expression in nonerythroid cells: Novel or ubiquitous? [J]. Int J Inflam, 2014, 2014: 803237.

[6] Wu Y, Li P F, Liu L, et al. lncRNA Neat1 regulates neuronal dysfunction post-sepsis via stabilization of hemoglobin subunit beta[J]. Mol Ther, 2022, 30(7): 2618-2632.

[7] Newby G A, Yen J S, Woodard K J, et al. Base editing of haematopoietic stem cells rescues sickle cell disease in mice[J]. Nature, 2021, 595(7866): 295-302.

[8] Liu W S, Baker S S, Baker R D, et al. Upregulation of hemoglobin expression by oxidative stress in hepatocytes and its implication in nonalcoholic steatohepatitis [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24363.

[9] Guo Y J, Yao J J, Guo Z Z, et al. HBB contributes to individualized aconitine-induced cardiotoxicity in mice via interfering with ABHD5/AMPK/HDAC4 axis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(6): 1224-1236.

[10] Lattanzi A, Camarena J, Lahiri P, et al. Development of β-globin gene correction in human hematopoietic stem cells as a potential durable treatment for sickle cell disease[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(598): eabf2444.

[11] Zheng Y, Miyamoto D T, Wittner B S, et al. Expression of β-globin by cancer cells promotes cell survival during blood-borne dissemination[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14344.

[12] Singhal N K, Sternbach S, Fleming S, et al. Betaine restores epigenetic control and supports neuronal mitochondria in the cuprizone mouse model of multiple sclerosis[J]. Epigenetics, 2020, 15(8): 871-886.

[13] Li Y, Feng Y F, Liu X T, et al. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis[J]. Redox Biol, 2021, 38: 101771.

[14] Chow C W, Herrera Abreu M T, Suzuki T, et al. Oxidative stress and acute lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(4): 427-431.

[15] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87.

[16] Lv X, Zhang X Y, Zhang Q, et al. lncRNA NEAT1 aggravates sepsis-induced lung injury by regulating the miR-27a/PTEN axis[J]. Lab Invest, 2021, 101(10): 1371-1381.

[17] Brown N, Alkhayer K, Clements R, et al. Neuronal hemoglobin expression and its relevance to multiple sclerosis neuropathology[J]. J Mol Neurosci, 2016, 59(1): 1-17.

[18] Meegan J E, Shaver C M, Putz N D, et al. Cell-free hemoglobin increases inflammation, lung apoptosis, and microvascular permeability in murine polymicrobial sepsis[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0228727.

[19] Maman S, Sagi-Assif O, Yuan W R, et al. The beta subunit of hemoglobin (HBB2/HBB) suppresses neuroblastoma growth and metastasis[J]. Cancer Res, 2017, 77(1): 14-26.

[20] Onda M, Akaishi J, Asaka S, et al. Decreased expression of haemoglobin beta (*HBB*) gene in anaplastic thyroid cancer and recovery of its expression inhibits cell growth[J]. Br J Cancer, 2005, 92(12): 2216-2224.

[21] Cheung E C, Vousden K H. The role of ROS in tumour development and progression[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(5): 280-297.

[22] Joffre J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(15): 1291-1307.

[23] Xu S Q, Li L L, Wu J, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced small-intestine injury by upregulating SIRT3-mediated oxidative-stress inhibition, mitochondrial protection, and autophagy induction[J]. Front Immunol, 2021, 12: 625627.

[24] Liu W, Zhao Y C, Wang G F, et al. TRIM22 inhibits osteosarcoma progression through destabilizing NRF2 and thus activation of ROS/AMPK/mTOR/autophagy signaling[J]. Redox Biol, 2022, 53: 102344.

[25] Li B, Nasser M I, Masood M, et al. Efficiency of Traditional Chinese medicine targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110074.

[26] Sun Y Y, Zhu H J, Zhao R Y, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. Redox Biol, 2023, 66: 102852.

[27] Cai X P, Hua S Y, Deng J W, et al. Astaxanthin activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis, ameliorating acetaminophen-induced liver injury[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(38): 42887-42903.

（2024-07-09 收稿）
编辑　袁　靓