

小白菊内酯通过调控 铁死亡通路缓解模型大鼠脓毒症诱导的急性肺损伤

张露露, 田 辉*

武汉市中医医院汉阳院区 急诊医学科, 湖北 武汉 430000

摘要:目的 探究小白菊内酯(PTL)通过核因子 E2 相关因子 2-谷胱甘肽过氧化物酶 4(Nrf2-GPX4)铁死亡通路对脓毒症诱导的急性肺损伤(ALI)的影响。方法 将大鼠随机分为对照组、ALI 组[盲肠结扎穿孔(CLP)法构建大鼠 ALI 模型]、ALI+PTL 组、ALI+Nrf2 激动剂(SFN)组、ALI+PTL+Nrf2 抑制剂(ML385)组。血气分析仪和肺湿/干重比分析血气指标和肺水肿情况;HE 染色和 Perls 染色评估病理特征;ELISA、免疫荧光检测氧化应激和铁代谢指标;Western blot 检测 Nrf2-GPX4 通路相关蛋白质水平。结果 与 ALI 组比较,ALI+PTL 组和 ALI+SFN 组大鼠动脉血氧分压(PaO₂)、超氧化物歧化酶(SOD)活性、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、GPX4 阳性细胞率、p-Nrf2/Nrf2 比值、GPX4 蛋白水平上调,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、肺湿/干重比、肺组织病理损伤评分、铁沉积面积百分比、4-羟基壬烯醛(4-HNE)含量、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)含量、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)阳性细胞率、铁蛋白(ferritin)阳性细胞率、血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白水平下调($P<0.05$);与 ALI+PTL 组比较,ALI+PTL+ML385 组可明显逆转上述指标($P<0.05$)。结论 PTL 激活 Nrf2-GPX4 通路缓解脓毒症诱导的大鼠 ALI。

关键词: 小白菊内酯;铁死亡通路;脓毒症;急性肺损伤

中图分类号:R563; R363.2 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2026.09.1207

Parthenolide alleviates sepsis-induced acute lung injury in rat models by regulating the ferroptosis pathway

ZHANG Lulu, TIAN Hui*

Department of Emergency Medicine, Hanyang Branch of Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To explore the effect of parthenolide (PTL) on sepsis-induced acute lung injury (ALI) through nuclear factor erythroid 2-related factor 2-glutathione peroxidase 4 (Nrf2-GPX4) ferroptosis pathway. **Methods** The cecal ligation and puncture (CLP) method was used to construct an ALI rat model. Rats were randomly divided into control group, ALI group, ALI+PTL group, ALI+Nrf2 agonist (SFN) group, and ALI+PTL+Nrf2 inhibitor (ML385) group. Blood gas indicators and pulmonary edema were evaluated by Blood gas analyzer and lung wet/dry weight ratio. HE staining and Perls staining microscopy were used to identify the pathological characteristics. ELISA and immunofluorescence were performed to measure oxidative stress and iron metabolism indicators. Western blot was performed to detect the Nrf2-GPX4 pathway related proteins. **Results** ALI group, ALI+PTL group and ALI+SFN group all showed up-regulation of partial arterial pressure of oxygen(PaO₂), superoxide

收稿日期:2025-07-03 修回日期:2025-11-27

基金项目:武汉市中医药科研项目(WZ22C58)

* 通信作者(corresponding author): rsmuf@163.com

dismutase(SOD) activity, glutathione peroxidase(GSH-Px) activity, glutathione peroxidase 4(GPX4) positive cell rate, p-Nrf2/Nrf2 ratio, and GPX4 protein, but down-regulation of partial arterial pressure of carbon dioxide(PaCO_2), lung wet/dry weight ratio, lung tissue pathological injury score, iron deposition area percentage, 4-hydroxynonenal(4-HNE) content, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine(8-OHdG) content, acyl-CoA synthetase long-chain family member 4(ACSL4) positive cell rate, ferritin positive cell rate and heme oxygenase-1(HO-1) protein ($P<0.05$). In ALI+PTL group and ALI+PTL+ML385 group indicators mentioned above were all significantly reversed ($P<0.05$). **Conclusions** PTL alleviates sepsis-induced ALI by a mechanism of activation of Nrf2-GPX4 pathway.

Key words: parthenolide; ferroptosis pathway; sepsis; acute lung injury

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症常见的并发症,临床发病率和病死率较高^[1]。目前的治疗手段无法从根本阻断铁死亡驱动的肺组织损伤,且存在诱发呼吸机相关肺损伤以及多器官功能障碍等缺点^[2]。因此,探究靶向铁死亡通路的新治疗方案具有重要临床意义。研究显示,小白菊内酯(parthenolide, PLT)是一种从药用植物小白菊(*Chrysanthemum parthenium*, *C. parthenium*)中提取的倍半萜烯内酯类化合物,可通过抑制线粒体介导的血管内皮细胞凋亡,改善脓毒症诱导的凝血病^[3]。然而,PLT是否在脓毒症诱导的ALI中发挥保护功能尚不清楚。据报道,核因子E2相关因子2-谷胱甘肽过氧化物酶4(nuclear factor erythroid 2-related factor 2-glutathione peroxidase 4, Nrf2-GPX4)通路是参与调控氧化应激和铁死亡的核心通路^[4]。已有研究证实,靶向调控Nrf2-GPX4通路可抑制铁死亡,防止脓毒症诱导的包括急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在内的多器官损伤^[5]。因此,本研究通过验证PLT对脓毒症ALI模型的保护作用及分子机制,以期对脓毒症ALI的干预策略开辟全新路径。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF级别6~8周龄雄性SD大鼠30只(武汉万千佳兴生物科技有限公司,许可证号SCXK鄂2021-0011);小白菊内酯(PLT)($\geq 98\%$)、Nrf2激动剂萝卜硫素(sulforaphane, SFN)和抑制剂ML385、HE和Perls染色试剂盒(上海阿拉丁生化公司);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)、谷胱甘肽过氧

化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)ELISA试剂盒(上海酶联生物公司);一抗酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、GPX4、铁蛋白(ferritin)、p-Nrf2、Nrf2、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和 β -肌动蛋白(β -actin)(Abcam公司)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠的分组处理:将30只大鼠随机分为5组($n=6$):对照组、ALI组、ALI+PTL(PTC)组(5 mg/kg PTL)^[3]、ALI+SFN(SFN)组(10 mg/kg SFN)^[7]、ALI+PTL+ML385(PTL+ML385)组(5 mg/kg PTL 和 30 mg/kg ML385)^[8]。采用盲肠结扎穿孔(cecum ligation and puncture, CLP)法构建ALI大鼠模型^[6]。ALI+PTL组、ALI+SFN组和ALI+PTL+ML385组建模后各组大鼠立即腹腔注射相应试剂,单笼饲养24 h进行后续研究。研究经武汉万千佳兴生物科技有限公司动物伦理委员会批准(批号:202409527)。

1.2.2 检测大鼠血气指标、肺水肿的检测及样本获取:单笼饲养24 h后,大鼠麻醉后气管切开连接小动物呼吸机保证动物体征平稳。股动脉采集动脉血0.5 mL,经过血气分析仪测定 PaO_2 、 PaCO_2 。处死大鼠分离肺组织,0.9%氯化钠溶液冲洗后吸干表面水分。称取左肺湿重后置于 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 烘干,称取干重,肺湿/干重比即代表肺水肿情况。右肺组织分为上叶、下叶。其中上叶组织经固定后脱水、透明、包埋制备 $4\text{ }\mu\text{m}$ 切片备用。下叶速冻后分装保存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱备用。

1.2.3 大鼠肺组织病理特征的评估:HE染色:切片脱蜡水化后经苏木精染色5 min,随后伊红染色3 min。再次脱水透明后进行封片。通过显微镜观察后由3名病理医师进行病理损伤评分:0分(无损

伤);1分(轻度炎性细胞浸润);2分(中度炎性浸润且肺泡间隔增厚、少量出血);3分(重度炎性浸润、肺泡结构严重破坏);4分(大面积肺实变、坏死)。
Perls 染色检测:切片脱蜡水花后至于 Perls 染色液中孵育 30 min,随后核固红复染 5 min。脱水透明后封片。通过显微镜结合 Image Pro 软件进行观察,铁沉积面积百分比表示为蓝色铁沉积区域占总面积的百分。

1.2.4 ELISA 检测大鼠肺组织氧化应激指标:取右肺下叶组织冰浴匀浆后离心收集上清液。严格按照 SOD、4-HNE、8-OHdG、GSH 试剂盒方法进行的操作,通过标准曲线计算对应指标在肺组织中的含量。

1.2.5 免疫荧光检测大鼠肺组织铁代谢指标:切片脱蜡水化后通过柠檬酸缓冲液进行抗原修复,随后添加过氧化氢抵消内源性氧化物酶活化。使用 Triton X-100 透膜后添加 5% BSA 封闭 1 h。随后添加一抗 ACSL4、GPX4、ferritin 过夜孵育。次日添加二抗再次孵育 2 h,添加 DAPI 复染细胞核后使用抗荧光猝灭剂封片。经荧光显微镜和 Image J 软件计算阳性细胞占总细胞的百分比。

1.2.6 Western blot 检测大鼠肺组织 Nrf2-GPX4 通路相关蛋白质水平:取右肺下叶组织裂解后提取总蛋白质。蛋白质变性后经分离胶分离后转移到 PVDF 膜上。将膜用 5%脱脂牛奶封闭 2 h。添加一抗 p-Nrf2、Nrf2、GPX4、HO-1 和 β -actin 过夜孵育。次日添加二抗孵育 2 h。使用 ECL 显影后经 Image J 软件分析条带,对蛋白质表达进行半定量。

1.3 统计学分析

GraphPad Prism 8.0 软件进行均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的分析。采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验进行多组间数据差异比较。

2 结果

2.1 PTL 对 ALI 模型大鼠血气指标、肺水肿的影响

与对照组比较,ALI 组大鼠 PaO₂ 下调,PaCO₂、肺湿/干重比上调($P<0.05$);与 ALI 组比较,ALI+PTL 组和 ALI+SFN 组大鼠 PaO₂ 上调,PaCO₂、肺湿/干重比下调($P<0.05$);与 ALI+PTL 组比较,ALI+PTL+ML385 组大鼠 PaO₂ 下调,PaCO₂、肺湿/干重比上调($P<0.05$)(表 1)。

表 1 各组大鼠 PaO₂、PaCO₂ 和肺湿/干重比较
Table 1 Comparison of PaO₂, PaCO₂,2 and lung wet/ery weight ratio among groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

group	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	wet/dry
control	87±8	37±3	4.20±0.31
ALI	49±5 [*]	69±5 [*]	7.19±0.65 [*]
PTL	70±6 [#]	50±5 [#]	5.12±0.50 [#]
SFN	69±6 [#]	52±5 [#]	5.21±0.53 [#]
PTL+ML385	60±4 ^{&}	61±6 ^{&}	6.28±0.27 ^{&}

ALI. acute lung injury; PTL. pathenolide; SFN. Nrf2 agonist; ML385. Nrf2 inhibitor; 1 mmHg = 0.133 kPa; ^{*} $P<0.05$ compared with control; [#] $P<0.05$ compared with ALI; [&] $P<0.05$ compared with PTL.

2.2 PTL 对 ALI 模型大鼠肺组织病理特征的影响

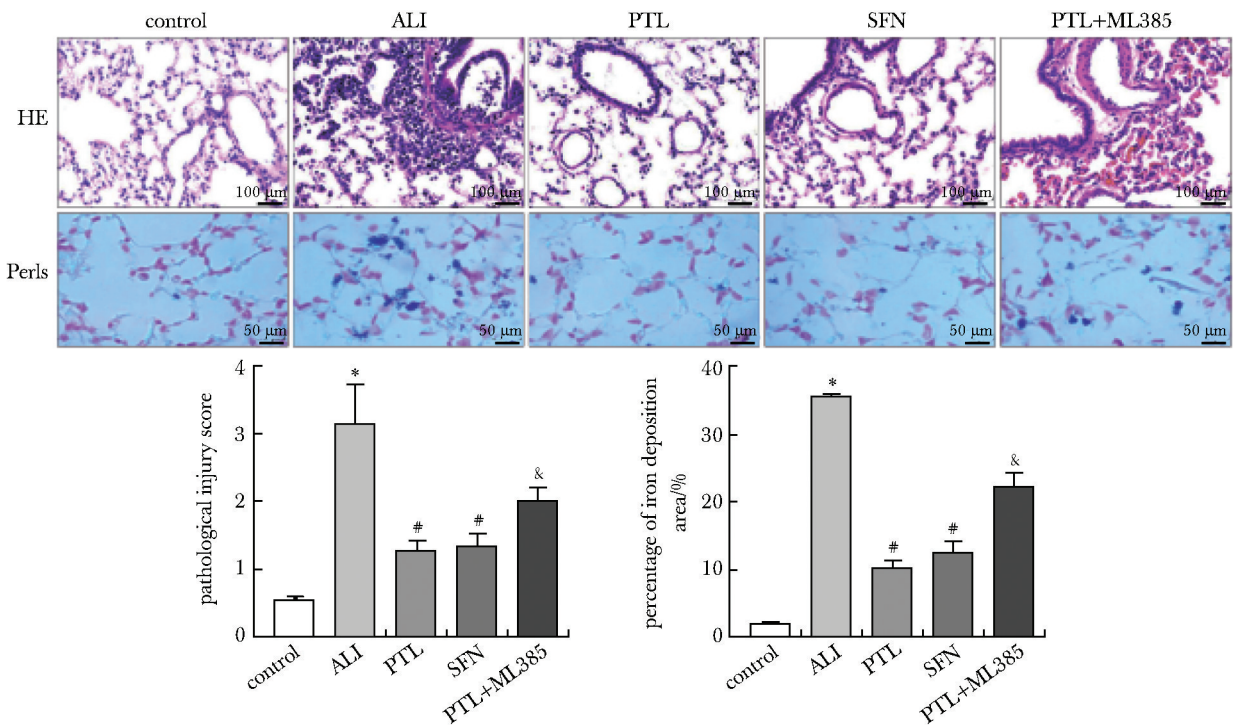
与对照组比较,ALI 组大鼠肺组织病理损伤评分和铁沉积面积百分比上调($P<0.05$);与 ALI 组比较,ALI+PTL 组和 ALI+SFN 组大鼠肺组织病理损伤评分和铁沉积面积百分比下调($P<0.05$);与 ALI+PTL 组比较,ALI+PTL+ML385 组大鼠肺组织病理损伤评分和铁沉积面积百分比上调($P<0.05$)(图 1)。

2.3 PTL 对 ALI 模型大鼠肺组织氧化应激指标的影响

与对照组比较,ALI 组大鼠肺组织 SOD 和 GSH-Px 活性下调,4-HNE 含量、8-OHdG 含量上调($P<0.05$);与 ALI 组比较,ALI+PTL 组和 ALI+SFN 组大鼠肺组织 SOD 和 GSH-Px 活性上调,4-HNE 含量、8-OHdG 含量下调($P<0.05$);与 ALI+PTL 组比较,ALI+PTL+ML385 组大鼠肺组织 SOD 和 GSH-Px 活性下调,4-HNE 含量、8-OHdG 含量上调($P<0.05$)(表 2)。

2.4 PTL 对 ALI 模型大鼠肺组织铁代谢指标的影响

与对照组比较,ALI 组大鼠肺组织 ACSL4 阳性细胞率、Ferritin 阳性细胞率上调,GPX4 阳性细胞率下调($P<0.05$);与 ALI 组比较,ALI+PTL 组和 ALI+SFN 组大鼠肺组织 ACSL4 阳性细胞率、ferritin 阳性细胞率下调,GPX4 阳性细胞率上调($P<0.05$);与 ALI+PTL 组比较,ALI+PTL+ML385 组大鼠肺组织 ACSL4 阳性细胞率、ferritin 阳性细胞率上调,GPX4 阳性细胞率下调($P<0.05$)(图 2)。



ALI, acute lung injury; PTL, pathenolide; SFN, Nrf2 agonist; ML385, Nrf2 nhbitor; * $P < 0.05$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with ALI; & $P < 0.05$ compared with PTL.

图 1 各组大鼠肺组织病理特征比较

Fig 1 Comparison of pathological characteristics in lung tissue of groups of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 2 各组大鼠肺组织 SOD、4-HNE、8-OHdG、GSH 含量比较

Table 2 Comparison of SOD, 4-HNE, 8-OHdG, and GSH levels in lung tissue of groups of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

group	SOD/(U/mg)	4-HNE/(ng/mg)	8-OHdG/(ng/mg)	GSH-Px/(U/mg)
control	285. 32±25. 36	2. 69±0. 25	20. 15±2. 06	80. 36±7. 64
ALI	132. 11±12. 05 *	15. 63±1. 03 *	95. 36±8. 16 *	21. 06±2. 12 *
PTL	201. 39±15. 33 #	4. 79±0. 42 #	37. 62±3. 96 #	63. 20±6. 12 #
SFN	189. 39±15. 62 #	5. 03±0. 51 #	41. 25±5. 03 #	58. 46±5. 66 #
PTL+ML385	169. 32±11. 26 &	9. 87±0. 95 &	66. 18±5. 16 &	45. 29±4. 02 &

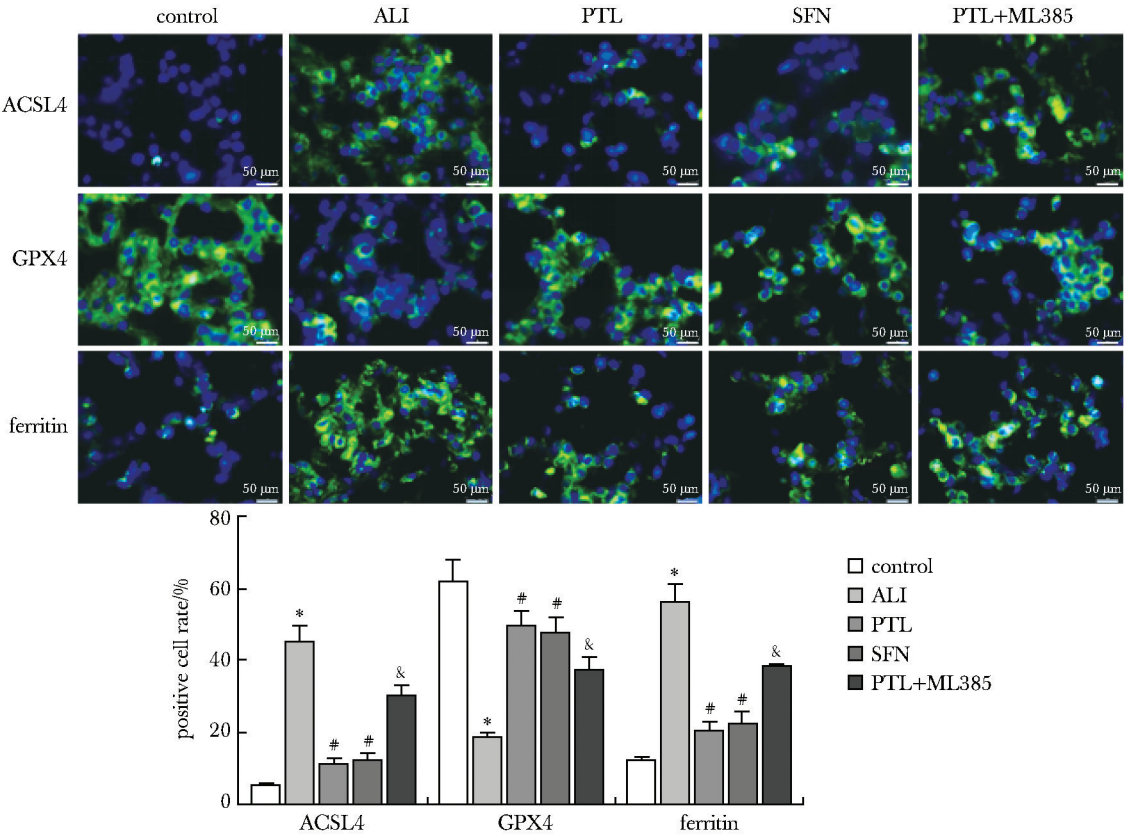
ALI, acute lung injury; PTL, pathenolide; SFN, Nrf2 agonist; ML385, Nrf2 inhibitor; * $P < 0.05$ compared with control; # $P < 0.05$ compared with ALI; & $P < 0.05$ compared with PTL.

2.5 PTL 对 ALI 模型大鼠肺组织 Nrf2-GPX4 通路相关蛋白的影响

与对照组比较,ALI 组大鼠肺组织 p-Nrf2/Nrf2 比值、GPX4 蛋白水平下调,HO-1 蛋白水平上调 ($P < 0.05$);与 ALI 组比较,ALI+PTL 组和 ALI+SFN 组大鼠肺组织 p-Nrf2/Nrf2 比值、GPX4 蛋白水平上调,HO-1 蛋白水平下调 ($P < 0.05$);与 ALI+PTL 组比较,ALI+PTL+ML385 组大鼠肺组织 p-Nrf2/Nrf2 比值、GPX4 蛋白水平下调,HO-1 蛋白水平上调 ($P < 0.05$) (图 3)。

3 讨论

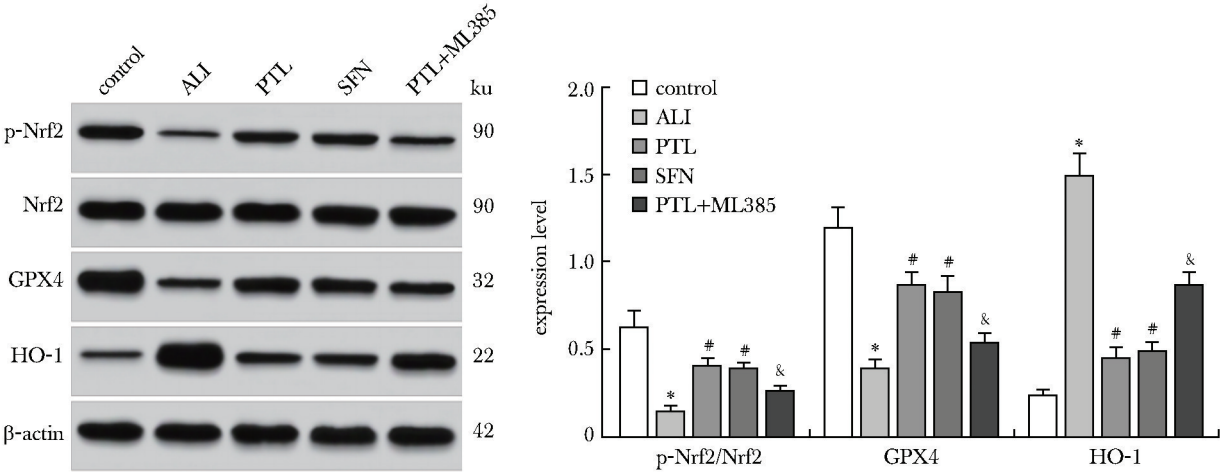
目前临床治疗脓毒症相关的 ALI 以支持疗法为主,难以从根本上阻断疾病发展^[1-2]。因此急需探究新的治疗方案。本研究采用 CLP 法构建 ALI 模型,模拟肠道细菌以及内毒素移位引发全身炎症反应,与临床脓毒症相关的 ALI 的病理过程高度类似。本研究结果显示,CLP 大鼠出现低氧血症、肺水肿以及肺组织病理损伤证实 ALI 模型构建成功。在此基础上探究对 ALI 的治疗具有重要意义。



ALI, acute lung injury; PTL, pathenolide; SFN, Nrf2 agonist; ML385, Nrf2 inhibitor; **P*<0.05 compared with control; #*P*<0.05 compared with ALI; &*P*<0.05 compared with PTL.

图2 各组大鼠肺组织 ACSL4、GPX4、ferritin 阳性细胞率比较

Fig 2 Comparison of ACSL4, GPX4, and ferritin positive cell rates in lung tissue of groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)



ALI, acute lung injury; PTL, pathenolide; SFN, Nrf2 agonist; ML385, Nrf2 inhibitor; A, control; B, ALI; C, PTL; D, SFN; F, PTL+ML385; **P*<0.05 compared with control; #*P*<0.05 compared with ALI; &*P*<0.05 compared with PTL.

图3 各组大鼠肺组织 p-Nrf2/Nrf2 比值及 GPX4 和 HO-1 蛋白水平比较

Fig 3 Comparison of p-Nrf2/Nrf2 ratio and GPX4 and HO-1 protein levels in lung tissue of groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

以往研究中 PLT 在心血管疾病、炎症疾病等多种疾病中均表现出良好的治疗潜力。例如:PTL 通过抑制 NF-κB 信号转导来缓解 CLP 诱导的大鼠急性肾损伤和脂多糖诱导的肾小球系膜细胞损伤^[9]。本研究

中,PLT 治疗后 ALI 大鼠血气指标、肺水肿以及肺组织病理损伤得到明显改善。提示 PLT 缓解 CLP 诱导的 ALI。从机制上看,PLT 下调肺组织中 4-HNE、8-OHdG 含量、ACSL4、ferritin 水平,同时上调 SOD、GSH-Px 酶活性、GPX4 水平。上述结果提示,PLT 在 ALI 治疗中发挥强大的抗氧化能力。进一步研究结果表明,PTL 通过抑制铁释放(ferritin)-减少过氧化底物生成(ACSL4)-增强抗氧化防御(GPX4)的协同机制^[10],系统性调控铁代谢,抑制铁死亡从而发挥肺保护功能。与以往研究中,PLT 通过抗氧化应激改善组织损伤的结论相一致^[10],证实了 PLT 的多靶点保护机制。

研究显示,Nrf2-GPX4 通路是维持细胞氧化还原稳态的主要途径,当细胞受到氧化应激时,Nrf2 发生磷酸化,与结合物 Keap1 解离后被转移至细胞核,激活下游抗氧化物基因转录,GPX4 和 HO-1 作为下游核心蛋白,可通过直接调控脂质过氧化物和螯合游离

铁离子,抑制氧化应激和铁死亡^[11]。激活 Nrf2 相关信号转导通过阻断铁死亡和氧化应激改善脓毒症诱导的 ALI^[12]。本研究结果显示,ALI 大鼠肺组织中 p-Nrf2/Nrf2 比值、GPX4 蛋白水平下调,HO-1 蛋白水平上调,提示 Nrf2-GPX4 通路受到抑制。而 PLT 干预后与 Nrf2 激动剂 SFN 作用一致,表明 PLT 通过激活 Nrf2 通路增强 GPX4 介导的抗氧化能力。通过 ML385 回补实验发现,明确了 PLT 通过激活 Nrf2-GPX4 通路对 ALI 发挥治疗作用。与以往文献中 Nrf2 激活在 ALI 中具有保护作用的机制相符^[11-12]。

综上,本研究首次证实 PLT 激活 Nrf2-GPX4 通路调控铁代谢、抑制铁死亡,进而缓解脓毒症相关的 ALI。然而本研究仍存在不足,一是缺乏 PLT 在体内药理学研究,二是未在临床样本验证。未来研究可结合临床药理学以及临床样本进行验证,为 PLT 的临床转化提供更充分的证据。

参考文献:

- [1] Zhang J, Yan W, Dong Y, *et al.* Early identification and diagnosis, pathophysiology, and treatment of sepsis-related acute lung injury: a narrative review[J]. J Thorac Dis, 2024, 16:5457-5476. doi: 10.21037/jtd-24-1191.
- [2] Xu Y, Xin J, Sun Y, *et al.* Mechanisms of sepsis-induced acute lung injury and advancements of natural small molecules in its treatment[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17:472-489. doi: 10.3390/ph17040472.
- [3] Zhang J, Zhu X, Li Y, *et al.* Parthenolide improves sepsis-induced coagulopathy by inhibiting mitochondrial-mediated apoptosis in vascular endothelial cells through BRD4/BCL-xL pathway[J]. J Transl Med, 2025, 23:80-96. doi: 10.1186/s12967-025-06114-0.
- [4] 郝丹丹, 张垒, 白春英. 靶向铁死亡治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43:1317-1321. doi:10.16352/j.issn.1001-6325.2023.08.1317.
- [5] Zheng Q, Xing J, Li X, *et al.* PRDM16 suppresses ferroptosis to protect against sepsis-associated acute kidney injury by targeting the NRF2/GPX4 axis[J]. Redox Biol, 2024, 78:103417-103429. doi: 10.1016/j.redox.2024.103417.
- [6] Xie C, Wang T, Liu A, *et al.* Sirt4 overexpression modulates the JAK2/STAT3 and PI3K/AKT/mTOR axes to alleviate sepsis-induced acute lung injury[J]. Cell Biochem Biophys, 2025, 83:1785-1798. doi: 10.1007/s12013-024-01588-z.
- [7] Elseweidy MM, Harb NG, Ali AA, *et al.* Sulforaphane substantially impedes testicular ferroptosis in adult rats exposed to di-2-ethylhexyl phthalate through activation of NRF-2/SLC7A11/GPX-4 trajectory [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2025, 39:3163-3175. doi: 10.1007/s00210-024-03440-w.
- [8] Han Y, Li W, Duan H, *et al.* Ligustrazine hydrochloride prevents ferroptosis by activating the NRF2 signaling pathway in a high-altitude cerebral edema rat model[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26:1110-1121. doi: 10.3390/ijms26031110.
- [9] Shou DW, Li YR, Xu XJ, *et al.* Parthenolide attenuates sepsis-induced acute kidney injury in rats by reducing inflammation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023:8759766-8759784. doi: 10.1155/2023/8759766.
- [10] Albalawi RS, Binnmahfouz LS, Hareeri RH, *et al.* Parthenolide phytosomes attenuated gentamicin-induced nephrotoxicity in rats via activation of Sirt-1, Nrf2, HO-1, and NQO1 axis[J]. Molecules, 2023, 28:2741-2759. doi: 10.3390/molecules28062741.
- [11] Wang XX, Li M, Xu XW, *et al.* BNIP3-mediated mitophagy attenuates hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats by inhibiting ferroptosis through p62-KEAP1-NRF2 pathway activation to maintain iron and redox homeostasis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46:33-51. doi: 10.1038/s41401-024-01365-x.
- [12] Zhang H, Wang Y, Wang S, *et al.* Tangeretin alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage via Nrf2 signaling pathway[J]. Chin Med, 2025, 20:11-25. doi: 10.1186/s13020-025-01063-8.