

# Nrf2 信号通路在外阴阴道念珠菌病中致病机制的研究进展

廖晴君

(暨南大学附属第一医院)

摘要: 外阴阴道念珠菌病是一种由白念珠菌机会性感染引起的皮肤黏膜疾病, 念珠菌的毒力因素、宿主免疫及阴道微生物群是外阴阴道念珠菌病主要的发病机制。Nrf2 信号通路是细胞抗氧化应激重要的免疫调节通路。该文以 Nrf2 通路在念珠菌性阴道炎发病机制中的抗氧化应激和激活自噬作用进行综述, 旨在研究 Nrf2 信号通路与外阴阴道念珠菌病发病机理间的关系, 有望为外阴阴道念珠菌病精准治疗提供新的研究方向。

关键词: Nrf2 信号通路; 外阴阴道念珠菌病; 白念珠菌; 致病机制

外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)是育龄期女性常见的阴道黏膜感染性疾病, 主要由白念珠菌引起<sup>0</sup>。超过75%的妇女一生中至少一次患有VVC, 其中, 5%~9%的女性12个月中发作4次或4次以上有症状的VVC, 即为复发性外阴阴道念珠菌病(RVVC)<sup>0</sup>。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是机体用来抵抗氧化应激的关键转录因子<sup>0</sup>。研究表明, Nrf2 信号通路在防治 VVC 发生发展中起着非常重要的作用。

## 1. 外阴阴道念珠菌病的发病机制

VVC 及 RVVC 的病原体白念珠菌是一种常见的机会致病菌, 念珠菌的毒力因素、宿主免疫及阴道微生物群是外阴阴道念珠菌病主要致病机制

念珠菌的毒力因素包括黏附分子、形态转换、菌丝形成、生物被膜形成和胞外水解酶等。黏附是白念珠菌是定植的关键环节, 黏附素主要包括凝集素样序列蛋白(ALS)、菌丝细胞壁蛋白(HWP)等, 其通过诱导白念珠菌的网格蛋白依赖性内吞进入上皮细胞及结合异源配体发挥侵袭作用<sup>0</sup>。白念珠菌具有多态性, 主要为酵母态和菌丝态两种形态。白念珠菌通常以酵母态黏附于阴道上皮外层, 当机体免疫受到抑制时, 白念珠菌由酵母态向菌丝态转换, 形成生物被膜牢固地黏附于阴道黏膜表面<sup>0</sup>。在侵入过程中, 白念珠菌会释放相关的水解酶, 以获得营养并破坏宿主细胞。这些水解酶包括分泌型天冬氨酸蛋白酶(SAP)等。

白念珠菌的无症状定植态和致病态的转换不仅仅取决于其毒力, 也受宿主免疫环境和阴道微生物群的影响。其中宿主先天性免疫和适应性免疫的互补和协作在真菌、宿主和微生物群之间的相互作用发挥了重要的保护作用<sup>0</sup>。育龄妇女的阴道微生物群主要乳酸杆菌属为主, 乳酸杆菌对于白念珠菌的生长及毒力因素具有显著的抑制效果<sup>0</sup>。

## 2. Nrf2 信号通路调节机制

核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是机体用来抵抗氧化应激的氧敏感性关键转录因子<sup>0</sup>, 属于碱性亮氨酸拉链(bZIP)家族。在正常生理条件下, Nrf2 位于细胞质中, Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)在细胞质中形成 Keap1-Nrf2 复合物, 有利于 Nrf2 泛素化和随后的蛋白酶体降解<sup>0</sup>。当机体受到刺激使体内活性氧簇(ROS)产生过多, Nrf2 转移到细胞核内并与抗氧化反应元件(ARE)结合。ARE 基因元件由抗氧化酶和药物代谢酶等构成, 可激活编码抗氧化应激酶的下游基因<sup>0</sup>, 包括如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等, 以维持机体氧化还原平衡, 增强细胞对氧化应激的耐受能力<sup>0</sup>。

3. Nrf2 信号通路在外阴阴道念珠菌病致病机制中发挥重要作用

当阴道感染白念珠菌时, 宿主防御系统可通过多形核白细胞(PMNs)产生大量的 ROS, 包括过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)等, 激活 caspase 通路, 诱导白念珠菌发生程序性细胞死亡<sup>0</sup>, 进而引起局部的氧化应激, 导致阴道炎的发生发展。GSH-Px、SOD 等抗氧化酶可减少胞内 ROS 产生, 促使念珠菌对免疫系统的逃逸<sup>0</sup>。NRF2 诱导的含 ARE 细胞保护基因表达, 参与消除促氧化剂以维持细胞稳态<sup>0</sup>。在氧化应激条件下, NRF2 在脱离 Keap1-NRF2 复合物后, 会从细胞质迁移到细胞核, 并激活 NRF2 靶向基因启动子区域中的 ARE, 通过 NRF2 的激活和核积累上调内源性抗氧化防御, 恢复细胞氧化还原稳态<sup>0</sup>。此外, 当患者患 VVC 导致阴道炎时, 氧化应激会产生大量的脂质过氧化产物和自由基, 细胞膜磷脂的变化导致细胞通透性增加, 从而促进过度水肿和上皮细胞坏死<sup>0</sup>, Nrf2 可能通过消除细胞内过多的自由基来抑制 VVC 的发病, 且 Nrf2 转录因子可激活体内抗氧化防御抑制氧化应激, 并可促进 Nrf2 依赖性抗氧化剂的表达。通过 Nrf2 靶向干预氧化应激, 有望为外阴阴道念珠菌病的治疗提供新的机遇。

自噬是真核生物中一种保守的细胞内降解途径, 由细胞应

激引起,可清除被氧化应激所破坏的细胞,对于细胞稳态至关重要。白念珠菌在侵袭巨噬细胞时促使了细胞自身进行了自噬,且多种自噬相关蛋白参与了细胞抗感染免疫<sup>0</sup>。自噬功能异常会导致蛋白错误修饰、细胞内受损物质清除障碍等,继而引发炎症等不良结局诱使VVC发生<sup>0</sup>。越来越多的研究表明,Nrf2通路与自噬存在密切联系,在机体应对VVC等炎症疾病中发挥重要作用。综上,探索自噬调节VVC的机制可为防治VVC提供一种新的治疗思路。

#### 4.总结与展望

VVC具有高发频率和易复发的特点,严重影响女性的身体健康和生质量。Nrf2作为强效抗氧化因子,可能通过减轻氧化应激、诱导自噬等机制而对VVC发挥保护作用,因而靶向Nrf2有望为VVC治疗提供更广阔的前景。但目前关于Nrf2作用于VVC疾病的具体靶点大多局限于分子及细胞层面,未来将需要开展更多关于VVC的多中心的体内外研究,以揭示Nrf2调控VVC的具体机制,为后期研发VVC的靶向新药用以精准治疗提供新的治疗思路。

#### 参考文献:

- [1]Phillips NA, et al. Ibrexafungerp for the treatment of vulvovaginal candidiasis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023 Feb 7;17:363–367.
- [2]Collins LM, et al. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Jan;24(1):48–52.
- [3]Chen W, et al. Transferrin-targeted cascade nanoplatfor for Inhibiting transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and enhancing ferroptosis anticancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2023 Jun 21;15(24):28879–28890.
- [4]Bamford CV, et al. Functional regions of *Candida albicans* hyphal cell wall protein Als3 that determine interaction with the oral bacterium *Streptococcus gordonii*. *Microbiology (Reading).* 2015 Jan;161(Pt 1):18–29.
- [5]Alves CT, et al. *Candida albicans* promotes invasion and colonisation of *Candida glabrata* in a reconstituted human vaginal epithelium. *J Infect.* 2014 Oct;69(4):396–407.
- [6]d'Enfert C, et al. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev.* 2021 May 5;45(3):fuaa060.
- [7]Rodríguez-Cerdeira C, et al. Pathogenesis and clinical relevance of *Candida* biofilms in vulvovaginal candidiasis. *Front Microbiol.* 2020 Nov 11;11:544480.
- [8]Ebrahimpour A, et al. Esomeprazole attenuates inflammatory and fibrotic response in lung cells through the MAPK/Nrf2/HO1 pathway. *J Inflamm (Lond).* 2021 May 19;18(1):17.
- [9]Dodson M, et al. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.* 2019 May;23:101107.
- [10]Loboda A, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Sep;73(17):3221–47.
- [11]Lopes JP, et al. Evasion of Immune Surveillance in low oxygen environments enhances *Candida albicans* Virulence. *mBio.* 2018 Nov 6;9(6):e02120–18.
- [12]Rossi DCP, et al. *Candida albicans* FRE8 encodes a member of the NADPH oxidase family that produces a burst of ROS during fungal morphogenesis. *PLoS Pathog.* 2017 Dec 1;13(12):e1006763.
- [13]Tang Z, et al. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells via a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration. *Cell Death Dis.* 2019 Jul 1;10(7):510.
- [14]Lee JM, et al. NXP031 Improves cognitive impairment in a chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular dementia rat model through Nrf2 signaling. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 11;22(12):6285.
- [15]Akimoto-Gunther L, et al. Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity. *PLoS One.* 2016 Jul 14;11(7):e0158870.
- [16]Hall RA, et al. CO(2) acts as a signaling molecule in populations of the fungal pathogen *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2010 Nov 18;6(11):e1001193.
- [17]史远哲,吴媛媛,肖风丽.自噬在特异性进程中的研究进展[J].*皮肤科学通报*,2022,39(05):474–478.

作者简介:廖晴君(1998.11.07)女,汉族,广东韶关,暨南大学研究生在读,研究方向:白念珠菌的致病机制