

肺损伤与修复：甲醛、褪黑素与Nrf2信号通路相互作用的研究现状

王碧红¹, 成鼎文¹, 梁 潇¹, 徐 淼¹, 吕建国^{2*}

¹湖北科技学院医学部药学院, 湖北 咸宁

²湖北科技学院临床医学院, 湖北 咸宁

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月13日

摘 要

本文综述了急性肺损伤(acute lung injury, ALI)与修复过程中, 甲醛(formaldehyde, FA)、褪黑素(melatonin, MT)和核因子E2相关因子2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)信号通路的相互作用。FA暴露会导致ALI, 而MT能够通过调节Nrf2信号通路发挥抗氧化和保护作用。Nrf2信号通路在FA和MT的相互作用中发挥中介作用, 共同影响氧化应激和细胞损伤, 从而对抗FA对肺组织的损伤, 并促进肺损伤的修复。然而, 目前的研究仍存在一些局限性和不足, 未来可以从多个角度深入研究, 为ALI的预防和治疗提供新思路和方法。

关键词

肺损伤与修复, 甲醛, 褪黑素, Nrf2信号通路, 相互作用

Lung Injury and Repair: Current Status of Research on the Interaction of Formaldehyde, Melatonin and the Nrf2 Signaling Pathway

Bihong Wang¹, Dingwen Cheng¹, Xiao Liang¹, Miao Xu¹, Jianguo Lv^{2*}

¹School of Pharmacy, Faculty of Medicine, Hubei Institute of Science and Technology, Xianning Hubei

²School of Clinical Medicine, Hubei Institute of Science and Technology, Xianning Hubei

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 13th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王碧红, 成鼎文, 梁潇, 徐淼, 吕建国. 肺损伤与修复: 甲醛、褪黑素与 Nrf2 信号通路相互作用的研究现状 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14410-14416. DOI: 10.12677/acm.2023.1392016

Abstract

This paper reviews the interaction of formaldehyde (FA), melatonin (MT) and nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathways during acute lung injury (ALI) and repair. FA exposure leads to ALI, whereas MT can exert antioxidant and protective effects by regulating the Nrf2 signaling pathway, which plays a mediating role in the interaction between FA and MT, and jointly affects oxidative stress and cellular damage, thus counteracting FA damage to lung tissue and promoting lung injury repair. However, there are still some limitations and shortcomings in the current study, which can be studied in depth from multiple perspectives in the future to provide new ideas and methods for the prevention and treatment of ALI.

Keywords

Lung Injury and Repair, Formaldehyde, Melatonin, Nrf2 Signaling Pathway, Interaction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性肺损伤是一种常见的病理过程,可由多种因素引起,如甲醛暴露、氧化应激等。在这个过程中,细胞会遭受氧化性损伤,导致细胞功能异常。肺损伤后需要进行修复,以恢复肺的正常功能。近年来,越来越多的研究表明,甲醛、褪黑素和 Nrf2 信号通路之间存在相互作用,共同参与了肺损伤与修复的过程。本文将对这方面的研究进行综述,旨在为相关领域的研究提供参考和启示。

2. 研究现状

2.1. 肺损伤的病理生理学背景

肺损伤是一种常见的疾病,其病理生理学变化复杂多样。此外,肺还具有免疫防御、代谢和内分泌等作用。因此,肺损伤对人体的健康具有严重影响。肺损伤的病理生理学变化主要包括炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和组织修复等。炎症反应是肺损伤的主要特征之一,当肺部受到损伤时,炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞等会迅速聚集到损伤部位,释放炎症因子,引起局部炎症反应。氧化应激是指体内活性氧物质过度产生,导致细胞损伤和炎症反应加剧[1]。细胞凋亡是指细胞程序性死亡,在肺损伤修复过程中发挥重要作用[2]。组织修复是指肺损伤后的再生和修复过程,通过细胞去分化和再分化实现肺组织的修复和再生。故了解肺损伤的病理生理学变化对于诊断、治疗和预防肺损伤具有重要意义。

2.2. 甲醛与肺损伤

甲醛是一种常见的室内空气污染物,大多装修室内来源均有甲醛含量,同时含量均过正常水平[3]。甲醛对人体健康的影响主要表现在呼吸系统、免疫系统、神经系统和生殖系统等方面。其中,肺损伤是甲醛对人体健康最直接的影响之一。甲醛可以通过呼吸系统进入人体,会出现 DNA-蛋白质交联(DPC)的诱导,这是甲醛毒性的标志,它是 DNA 分子的一种严重损伤,抑制复制,正常细胞分裂被阻断,导致细胞死亡[4]。甲醛对肺组织的损伤主要表现在:氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、突变和癌变。

2.3. 褪黑素与肺损伤

褪黑素是一种由松果体分泌的激素，主要作用是调节人体的生物钟和睡眠[5]。近年来，研究表明褪黑素还具有抗氧化、抗炎和免疫调节等作用，因此与肺损伤的发生和发展也有一定的关系。在肺损伤的病理生理过程中，氧化应激和炎症反应是重要的因素之一。Kang 等[6]研究发现褪黑素可通过氧化应激靶点从而减轻急性肺损伤中 LPS 诱导的发热，说明褪黑素可以发挥抗氧化作用，清除体内的活性氧自由基，减轻肺组织损伤。此外，Jing 等[7]研究发现褪黑素通过 AMP 激活的蛋白激酶改善肺炎克雷伯氏菌引起的肺细胞炎症和凋亡，表明褪黑素可以抑制炎症反应，减少炎症细胞在肺组织的聚集和分泌，减轻肺组织的程度。此外，褪黑素还具有免疫调节作用，可以抑制和自身免疫反应。然而，目前关于褪黑素与肺损伤的研究还需要进一步深入，需要更多的实验和临床研究来证实其作用和效果。

2.4. Nrf2 信号通路与肺损伤

Nrf2 信号通路是一种重要的细胞内信号传导途径，主要作用是调节抗氧化应激反应和抗炎反应。在正常情况下，Keap1 会促进 Nrf2 的降解，抑制 Nrf2 的转录活性[8]。然而，在应激条件下，Nrf2 可以被磷酸化并从 Keap1 中解离，与 ARE(抗氧化反应元件)结合，激活抗氧化和抗炎基因的转录。Kong 等[9]研究了激活 Keap1~Nrf2 信号通路，可以缓解严重急性胰腺炎相关急性肺损伤的氧化应激和过度自噬，表明 Nrf2 信号通路的激活可以增加抗氧化酶和防御蛋白的表达，减轻肺组织中的氧化应激损伤。

3. 甲醛诱导的肺损伤

3.1. 甲醛的毒理学作用

甲醛的毒理学作用主要包括：呼吸系统损伤，甲醛可以刺激呼吸道黏膜，引起呼吸道炎症和过敏反应，长期接触甲醛可能导致慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘等呼吸系统疾病；免疫系统损伤，甲醛可以抑制免疫细胞的活性，导致免疫力下降，容易感染病毒和细菌；神经系统损伤，甲醛可以影响神经系统的发育和功能，长期接触甲醛可能导致神经行为异常和记忆力减退；生殖系统损伤，甲醛可以影响精子和卵子的质量和活性，长期接触甲醛可能导致不孕不育和胎儿畸形；此外，甲醛还可以诱导细胞凋亡和突变，增加癌症的风险。在肺损伤的病理生理过程中，甲醛可以产生大量的活性氧自由基，引起氧化应激反应，导致肺组织细胞损伤和死亡。

3.2. 甲醛诱导的肺组织氧化应激

在甲醛诱导的肺损伤中，氧化应激反应是一个重要的机制。Silva 等[10]研究发现甲醛可以产生大量的活性氧自由基(ROS)，这些自由基可以攻击细胞膜、蛋白质和 DNA 等生物分子，导致细胞损伤和死亡。在甲醛诱导的氧化应激反应中，肺组织的抗氧化体系可以被激活，以清除自由基和抗氧化应激损伤。然而，如果甲醛的暴露浓度过高或时间过长，抗氧化体系可能无法有效清除自由基，导致肺组织损伤和死亡。

3.3. 甲醛诱导的肺组织炎症反应

在甲醛诱导的肺损伤中，炎症反应也是一个重要的机制。Miranda 等[11]研究发现甲醛可诱导的中性粒细胞性肺组织炎症。甲醛可刺激肺组织释放炎症因子，促进炎症细胞的聚集和分泌，导致炎症反应的发生。炎症反应可以导致肺组织的损伤和死亡，同时还可以促进氧化应激反应的发生，进一步加重肺损伤的程度。在甲醛诱导的肺组织炎症反应中，炎症细胞的激活和炎症因子的释放是关键的一环。其中，中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等炎症细胞可以被甲醛刺激，释放出 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子[12]。这

些炎症因子可以进一步促进炎症反应的发生和加重,导致肺组织的损伤和死亡。在甲醛诱导的肺损伤中,氧化应激反应和炎症反应是相互促进的,共同导致肺组织的损伤和死亡。

4. 褪黑素的保护作用及机制

4.1. 褪黑素的自由基清除作用与抗氧化应激

自由基是一种具有不成对电子的原子或分子,可以对细胞和组织造成损害。在甲醛等有害物质的刺激下,肺组织会产生大量的自由基,导致氧化应激反应的发生,从而损伤肺组织。而褪黑素可以清除自由基,发挥抗氧化应激的作用[13]。研究表明,褪黑素可以与自由基发生反应,将其转化为较为稳定的产物,从而降低自由基的毒性。此外,褪黑素还可以激活细胞内的抗氧化酶,如超氧化物歧化酶、过氧化物酶等,增强细胞的抗氧化能力,减轻氧化应激反应对肺组织的损伤[14]。故褪黑素的自由基清除作用和抗氧化应激能力是其发挥保护作用的重要机制之一。在预防和治疗甲醛诱导的肺损伤时,可以采取有效的措施来增加体内褪黑素的含量,从而增强肺组织的抗氧化能力和损伤修复能力,减轻肺损伤的程度。

4.2. 褪黑素的抗炎作用

除了自由基清除和抗氧化应激作用,褪黑素还具有抗炎作用,对肺组织具有保护作用。在甲醛等有害物质的刺激下,肺组织会产生大量的炎症因子和细胞因子,促进炎症反应的发生和加重。Zhang 等[15]研究发现褪黑素可以抑制炎症反应,减轻肺组织的损伤和功能障碍。褪黑素可以通过抑制炎症因子的释放,发挥抗炎作用。Borges 等[16]褪黑素可以抑制炎症因子 IL-1、IL-6、TNF- α 等的释放,减少炎症细胞的聚集和分泌,从而减轻炎症反应对肺组织的损伤。此外,褪黑素还可以通过调节免疫系统发挥抗炎作用[17]。

4.3. 褪黑素对 Nrf2 信号通路的调节作用

褪黑素还可以通过调节 Nrf2 信号通路来发挥对肺组织的保护作用。Nrf2 是一种重要的细胞保护因子,可以激活细胞内的一系列抗氧化和解毒酶,增强细胞的抵御能力,防止氧化应激和毒性损伤。研究表明,褪黑素可以促进 Nrf2 的核转位和激活,从而增强细胞对有害物质的抵抗能力[18]。具体而言,褪黑素可以与 Keap1 (一种负责 Nrf2 降解的蛋白)相互作用,并抑制其活性。这样, Nrf2 可以在细胞质中保持稳定并继续发挥其保护作用。

5. Nrf2 信号通路在肺损伤与修复中的作用

5.1. Nrf2 信号通路的基本组成及功能

Nrf2 信号通路是一种重要的细胞保护机制,它可以激活细胞内的一系列抗氧化和解毒酶,以应对氧化应激和毒性损伤。Nrf2 信号通路的关键组成部分包括 Nrf2、Keap1 和 ARE。调节多个抗氧化和解毒酶的表达。Nrf2 的存在可以保护细胞免受氧化应激和毒性物质的损伤[19]。在正常情况下, Nrf2 信号通路处于静息状态, Keap1 负责降解 Nrf2,使其保持稳定。然而,当细胞受到氧化应激或毒性物质的刺激时, Nrf2 的降解被抑制,它可以进入细胞核并与 ARE 结合,激活抗氧化和解毒酶的表达,从而保护细胞免受损伤。

5.2. Nrf2 信号通路在肺损伤中的调节作用

Nrf2 信号通路在肺损伤中具有重要的调节作用。当肺组织暴露于氧化应激或毒性物质时, Nrf2 信号

通路可以被激活,以应对这些有害刺激。Li 等[20]研究发现 Nrf2 可以进入细胞核并与 ARE 结合,诱导抗氧化和解毒酶的表达。这些酶可以清除细胞内的自由基和活性氧,减轻氧化应激对肺组织的损伤。此外,Nrf2 还可以诱导多种解毒酶的表达,如谷胱甘肽 S-转移酶,可以促进有毒物质的代谢和排泄,降低其对肺组织的损伤[21]。除了抗氧化和解毒作用,Nrf2 信号通路还可以通过调节细胞凋亡和坏死来保护肺组织。研究表明,Nrf2 可以抑制细胞凋亡和坏死的发生,从而减轻肺的损伤程度[22]。

5.3. Nrf2 信号通路与褪黑素的相互作用

Nrf2 与褪黑素之间存在相互作用,共同参与肺损伤与修复的调节过程。研究表明,褪黑素可以通过激活 Nrf2 信号通路来发挥其保护作用。褪黑素可以与 Keap1 结合,抑制其与 Nrf2 的相互作用,这种抑制作用使得 Nrf2 能够进入细胞核并与 ARE 结合,诱导抗氧化和解毒酶的表达,增强细胞对氧化应激和毒性物质的抵抗能力[23]。此外,褪黑素还可以通过调节 Nrf2 信号通路来促进肺损伤的修复。Fan 等[24]研究发现褪黑素可以诱导细胞因子的表达,促进肺上皮细胞的增殖和修复。

6. 总结与展望

在现有的研究中,关于甲醛、褪黑素和 Nrf2 信号通路的相互作用,仍然存在一些局限性和不足。首先,对于甲醛对 Nrf2 信号通路的影响,目前的研究主要集中在细胞水平和动物实验层面,而对于人体研究的证据相对较少。关于褪黑素对 Nrf2 信号通路的调节作用,虽然已有一些实验结果表明褪黑素可以抑制 Keap1 与 Nrf2 的相互作用,但具体的作用机制和相关信号通路仍需进一步研究和证实。此外,褪黑素在人体内的代谢和作用机制也需进一步探索和研究。最后,对于 Nrf2 信号通路在甲醛与褪黑素相互作用中的中介作用,目前的研究仍需进一步深入和细化。具体而言,Nrf2 信号通路在不同浓度甲醛和不同剂量褪黑素的相互作用中所起的作用,以及 Nrf2 信号通路与其他信号通路的相互作用和调节机制仍需进一步研究和揭示。

未来,随着研究的深入和技术手段的不断进步,我们有望更加全面地了解甲醛、褪黑素和 Nrf2 信号通路的相互作用机制,并以此为依据,探索更加有效的预防和治疗策略,为人类健康提供更好的保障。此外,研究甲醛、褪黑素和 Nrf2 信号通路的相互作用,还具有潜在的经济价值和社会效益。同时,深入研究甲醛、褪黑素和 Nrf2 信号通路的相互作用,还可以提高人们对环境保护和健康生活的认识,促进社会的可持续发展。总之,研究甲醛、褪黑素和 Nrf2 信号通路的相互作用,具有重要的科学意义和实践价值。未来,通过不断深入的研究和技术创新,我们有望揭示其作用机制,为人类健康和社会发展做出贡献。

参考文献

- [1] Swenson, K.E. and Swenson, E.R. (2021) Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Critical Care Clinics*, **37**, 749-776. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>
- [2] Ma, S., Wang, X., Yao, J., Cao, Q. and Zuo, X. (2018) Roles of Apoptosis and Inflammation in a Rat Model of Acute Lung Injury Induced Right Ventricular Dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 1105-1114. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.115>
- [3] Rovira, J., Roig, N., Nadal, M., Schuhmacher, M. and Domingo, J.L. (2016) Human Health Risks of Formaldehyde Indoor Levels: An Issue of Concern. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, **51**, 357-363. <https://doi.org/10.1080/10934529.2015.1109411>
- [4] Ye, X., Ji, Z., Wei, C., McHale, C.M., Ding, S., Thomas, R. and Zhang, L. (2013) Inhaled Formaldehyde Induces DNA-Protein Crosslinks and Oxidative Stress in Bone Marrow and Other Distant Organs of Exposed Mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **54**, 705-718. <https://doi.org/10.1002/em.21821>
- [5] Vasey, C., McBride, J. and Penta, K. (2021) Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin.

- Nutrients*, **13**, Article No. 3480. <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
- [6] Kang, J.Y., Xu, M.M., Sun, Y., Ding, Z.X., Wei, Y.Y., Zhang, D.W. and Fei, G.H. (2022) Melatonin Attenuates LPS-Induced Pyroptosis in Acute Lung Injury by Inhibiting NLRP3-GSDMD Pathway via Activating Nrf2/HO-1 Signaling Axis. *International Immunopharmacology*, **109**, Article ID: 108782. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108782>
- [7] Jiang, W., Liu, J., Zhao, X. and Yang, W. (2022) Melatonin Ameliorates Lung Cell Inflammation and Apoptosis Caused by Klebsiella Pneumoniae via AMP-Activated Protein Kinase. *Inflammopharmacology*, **30**, 2345-2357. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01073-0>
- [8] Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A. and Donato, R. (2018) Nrf2-Keap1 Signaling in Oxidative and Reductive Stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1865**, 721-733. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.02.010>
- [9] Kong, L., Deng, J., Zhou, X., Cai, B., Zhang, B., Chen, X. and Wang, W. (2021) Sitagliptin Activates the p62-Keap1-Nrf2 Signalling Pathway to Alleviate Oxidative Stress and Excessive Autophagy in Severe Acute Pancreatitis-Related Acute Lung Injury. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 928. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04227-0>
- [10] Silva Macedo, R., Peres Leal, M., Braga, T.T., Barioni, É.D., de Oliveira Duro, S., Ratto Tempestini Horliana, A.C. and Lino-dos-Santos-Franco, A. (2016) Photobiomodulation Therapy Decreases Oxidative Stress in the Lung Tissue after Formaldehyde Exposure: Role of Oxidant/Antioxidant Enzymes. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 9303126. <https://doi.org/10.1155/2016/9303126>
- [11] Miranda da Silva, C., Peres Leal, M., Brochetti, R.A., Braga, T., Vitoretti, L.B., Saraiva Camara, N.O. and Lino-dos-Santos-Franco, A. (2015) Low Level Laser Therapy Reduces the Development of Lung Inflammation Induced by Formaldehyde Exposure. *PLOS ONE*, **10**, e0142816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142816>
- [12] Lino-dos-Santos-Franco, A., Correa-Costa, M., dos Santos Durão, A.C.C., de Oliveira, A.P.L., Breithaupt-Faloppa, A.C., de Almeida Bertoni, J. and Tavares-de-Lima, W. (2011) Formaldehyde Induces Lung Inflammation by an Oxidant and Antioxidant Enzymes Mediated Mechanism in the Lung Tissue. *Toxicology Letters*, **207**, 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.09.026>
- [13] Reiter, R.J., Mayo, J.C., Tan, D.X., Sainz, R.M., Alatorre-Jimenez, M. and Qin, L. (2016) Melatonin as an Antioxidant: Under Promises but over Delivers. *Journal of Pineal Research*, **61**, 253-278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
- [14] Ates, G., Tamer, S., Yorulmaz, H., Mutlu, S., Olgac, V., Aksu, A. and Özkök, E. (2022) Melatonin Pretreatment Modulates Anti-Inflammatory, Antioxidant, YKL-40, and Matrix Metalloproteinases in Endotoxemic Rat Lung Tissue. *Experimental Biology and Medicine*, **247**, 1080-1089. <https://doi.org/10.1177/15353702221084933>
- [15] Zhang, Y., Li, X., Grailer, J.J., Wang, N., Wang, M., Yao, J. and Li, X. (2016) Melatonin Alleviates Acute Lung Injury through Inhibiting the NLRP3 Inflammasome. *Journal of Pineal Research*, **60**, 405-414. <https://doi.org/10.1111/jpi.12322>
- [16] Borges, L.D.S., Dermargos, A., Junior, E.P.D.S., Weimann, E., Lambertucci, R.H. and Hatanaka, E. (2015) Melatonin Decreases Muscular Oxidative Stress and Inflammation Induced by Strenuous Exercise and Stimulates Growth Factor Synthesis. *Journal of Pineal Research*, **58**, 166-172. <https://doi.org/10.1111/jpi.12202>
- [17] Muñoz-Jurado, A., Escribano, B.M., Caballero-Villarraso, J., Galván, A., Agüera, E., Santamaría, A. and Túnez, I. (2022) Melatonin and Multiple Sclerosis: Antioxidant, Anti-Inflammatory and Immunomodulator Mechanism of Action. *Inflammopharmacology*, **30**, 1569-1596. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01011-0>
- [18] Ma, H., Wang, X., Zhang, W., Li, H., Zhao, W., Sun, J. and Yang, M. (2020) Melatonin Suppresses Ferroptosis Induced by High Glucose via Activation of the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Osteoporosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 9067610. <https://doi.org/10.1155/2020/9067610>
- [19] Baird, L. and Yamamoto, M. (2020) The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Molecular and Cellular Biology*, **40**, e00099-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00099-20>
- [20] Li, J., Lu, K., Sun, F., Tan, S., Zhang, X., Sheng, W. and Han, W. (2021) Panaxydol Attenuates Ferroptosis against LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice by Keap1-Nrf2/HO-1 Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02745-1>
- [21] Wu, K.C., Zhang, Y. and Klaassen, C.D. (2012) Nrf2 Protects against Diquat-Induced Liver and Lung Injury. *Free Radical Research*, **46**, 1220-1229. <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.700709>
- [22] Lou, J.S., Zhao, L.P., Huang, Z.H., Chen, X.Y., Xu, J.T., Tai, W.C.S. and Xie, T. (2021) Ginkgetin Derived from Ginkgo Biloba Leaves Enhances the Therapeutic Effect of Cisplatin via Ferroptosis-Mediated Disruption of the Nrf2/HO-1 Axis in EGFR Wild-Type Non-Small-Cell Lung Cancer. *Phytomedicine*, **80**, Article ID: 153370. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153370>
- [23] Shah, S.A., Khan, M., Jo, M.H., Jo, M.G., Amin, F.U. and Kim, M.O. (2017) Melatonin Stimulates the SIRT 1/Nrf2

Signaling Pathway Counteracting Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Oxidative Stress to Rescue Postnatal Rat Brain. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **23**, 33-44. <https://doi.org/10.1111/cns.12588>

- [24] Fan, G.H., *et al.* (2021) Melatonin Protects against PM_{2.5}-Induced Lung Injury by Inhibiting Ferroptosis of Lung Epithelial Cells in a Nrf2-Dependent Manner. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **223**, Article ID: 112588. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112588>