

金诺芬在真菌性角膜炎中的治疗作用和机制研究

王桢涵^{1,2}, 段慧瑾^{1,2}, 高成磊³, 刘 星^{1,2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

³山东第一医科大学第一附属医院(千佛山医院)临床输血科, 山东 济南

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

摘 要

目的: 探索金诺芬(Auranofin)在小鼠烟曲霉菌感染角膜炎模型中的抗炎作用。方法: 采用细胞计数试剂盒(CCK-8)及Calcein/PI细胞活性与细胞毒性检测试剂盒检测金诺芬的细胞毒性, 采用RT-PCR方法检测人角膜上皮细胞(Hcecs)中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6 (IL-6)及趋化因子2 (CCL-2)的mRNA的表达水平; 采用ELISA方法检测Hcecs细胞中的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和CCL2蛋白表达水平; 采用RT-PCR方法检测金诺芬处理后Hcecs细胞中Nrf2、HO-1的mRNA表达水平; 给予Brusatol (简称BT, Nrf2抑制剂)、Znpp (HO-1抑制剂)预处理Hcecs细胞, 检测金诺芬对炎症因子表达情况的影响。结果: 1 μ g/mL的金诺芬对Hcecs细胞活力无影响, PCR结果显示金诺芬可降低真菌感染角膜细胞中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和CCL-2的mRNA及蛋白水平, 差异具有统计学意义; 金诺芬可显著激活Nrf2/HO-1通路, 逆转真菌刺激对炎症因子产生的促进作用。结论: 金诺芬通过抑制炎症因子产生并激活Nrf2/HO-1信号通路在烟曲霉菌感染中发挥抗炎作用。

关键词

金诺芬, 烟曲霉菌, 抗炎

Therapeutic Effect and Mechanism Study of Auranofin in Fungal Keratitis

Zhenhan Wang^{1,2}, Huijin Duan^{1,2}, Chenglei Gao³, Xing Liu^{1,2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Ophthalmology Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 王桢涵, 段慧瑾, 高成磊, 刘星. 金诺芬在真菌性角膜炎中的治疗作用和机制研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2296-2303. DOI: 10.12677/acm.2025.1551622

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 29th, 2025

Abstract

Purpose: To explore the anti-inflammatory effects of Auranofin in a mouse model of *Aspergillus fumigatus*-infected keratitis. **Methods:** The cytotoxicity of Auranofin was detected using a cell counting kit (CCK-8) and a Calcein/PI cell activity and cytotoxicity kit; mRNA expression levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and chemokine 2 (CCL-2) were detected by RT-PCR in human corneal epithelial cells (Hcecs); TNF- α , IL-1 β , IL-6 and CCL2 protein expression levels in Hcecs cells were detected by ELISA; mRNA expression levels of Nrf2 and HO-1 were detected by RT-PCR in Hcecs cells treated with Auranofin; administration of Brusatol (abbreviated as BT, the Nrf2 inhibitor) and Znpp (HO-1 inhibitor) were given to pretreat Hcecs cells, and the effect of Auranofin on the expression of inflammatory factors was detected. **Results:** 1 μ g/mL of Auranofin had no effect on Hcecs cell activity. PCR and ELISA results showed that Auranofin reduced the mRNA and protein levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and CCL-2 in fungal-infected corneal cells, with significant differences; Auranofin significantly activated the Nrf2/HO-1 pathway, reversing the promotion of inflammatory factor production by fungal stimulation. **Conclusion:** Auranofin exerts anti-inflammatory effects in *Aspergillus fumigatus* infection by inhibiting inflammatory factor production and activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Keywords

Auranofin, *Aspergillus fumigatus*, Anti-Inflammatory

Copyright © 2025 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

真菌性角膜炎(FK)是一种难治性角膜感染, 发病率约占感染性角膜炎的 40%, 且在发展中国家的发病率高于发达国家[1]。在亚洲和非洲等人口密集的地区, FK 的发病率呈上升趋势。镰刀菌和曲霉菌是主要病原体[2]。与其他感染性角膜炎相比, 由于缺乏有效的治疗药物和方法, 真菌性角膜炎的预后较差, 致盲率较高。临床上使用的抗真菌药物主要有多烯类、唑类和棘白菌素类, 这些药物对角膜毒性大、渗透性差、治疗效果不理想[3]。因此, 开发一种有效的抗真菌药物非常重要。

金诺芬是一种金基化合物, 其被开发用于治疗类风湿性关节炎已有三十多年的历史, 但随着越来越多的新型抗风湿药物的出现, 其临床应用有所减少, 但由于金诺芬在多种疾病模型中显示出治疗潜力, 对它的研究仍在继续[4]。近年来, 已有研究发现金诺芬对炎症通路和巯基氧化还原酶具有双重抑制作用, 这使其成为癌症和微生物感染治疗的新候选药物。虽然金诺芬抗炎活性的确切机制尚未建立, 但它对外周炎症通路的一系列影响已得到充分证实[5] [6], 已有报道显示金诺芬调节脂多糖(LPS)刺激的单核细胞和巨噬细胞分泌白细胞介素 8 (IL-8)和白细胞介素 6 (IL-6) [7], Kim 等人证实金诺芬调节细胞内信号传导途径, 包括激活促分裂原活化蛋白激酶(MAPK), 抑制 B 细胞的核因子 κ -轻链 - 增强子(NF- κ B)的表达, 抑制促炎细胞因子的表达[8]-[10]。

基于现有的研究成果, 我们推测金诺芬可能是一种治疗 FK 的潜在药物。在我们的研究中, 我们探究

了金诺芬对角膜上皮细胞的毒性作用。然后,我们在体外测试了金诺芬对炎症的调节作用。我们的研究结果确定了金诺芬在烟曲霉中的抗炎相关机制,为角膜烟曲霉的治疗提供了一种新的选择。

2. 材料和方法

2.1. 实验材料

2.1.1. 实验对象

健康的 8 周龄 C57BL/6 雌鼠购于山东济南朋悦有限公司,按照美国眼科和视觉研究协会(ARVO)标准进行处理。RAW264.7 细胞购自中国科学院上海分院, HCEC 由中国广东省广州市中山眼科中心眼表实验室提供,在 37℃ 和 5% CO₂ 下在含有 10%胎牛血清(Gibco)、0.075%生长因子(Gibco)、0.075%胰岛素(Solarbio, 中国北京)、1%青霉素 G (Gibco)和硫酸链霉素(Solarbio)的 DMEM 中培养。

2.1.2. 实验菌株

本次实验中所使用的烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*, AF)菌种来自于中国普通微生物菌种保藏管理中心(北京)。将烟曲霉菌菌株置于含有沙氏培养液的锥形瓶中培养,并在 37℃ 和 120 r/min 条件下孵育 4~7 天,收获菌丝并磨碎,加入磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤,随后用 75%乙醇灭活(4℃, 48 h),加入 DMEM 培养基稀释使其浓度为 1×10^{11} CFU/mL。

2.1.3. 主要实验试剂

将 1 mg 的金诺芬(MCE 公司, 美国)溶于 1 mL 的二甲基亚砜(DMSO)中,以 1 mg/mL 的储备液冻存于-20℃,后续用 DMEM 培养液将其稀释至所需浓度,使稀释后的 DMSO 体积分数为 0.00458。Calcein/PI 细胞活性与细胞毒性检测试剂盒由碧云天提供;RNA exporeagent 由艾科瑞生物公司提供;酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒由 Biolegend 公司提供。

2.2. 实验方法

2.2.1. CCK-8 实验

HCECs 接种于 96 孔板中,并生长 1 至 2 天至 80%密度,然后将 HCEC 与不同浓度的金诺芬(1、2、4、8、16、32、64 μg/mL)或 DMSO (0.5%)混合孵育 24 小时,然后向每个孔中加入 10 μL CCK-8 (Solarbio, Beijing, China)并孵育 2 小时。使用酶标仪读取 450 nm 处的吸光度。

2.2.2. 活死细胞染色实验

为了评估金诺芬对 Hcecs 细胞的毒性作用,将 Hces 细胞置于 12 孔板中培养,直到细胞密度达到约 80%。加入烟曲霉菌孢子(1×10^5 /mL)培养 2 小时,然后用不同浓度的金诺芬和 DMSO 培养。共同培养 8h 后,用 Calcein AM 和碘化丙啶(PI)的混合物在黑暗中对细胞样本染色 30 分钟, PBS 洗涤三次。使用荧光显微镜(徕卡, 200×)拍摄染色细胞。

2.2.3. 细胞刺激

Hcec 细胞接种于 12 孔板,孵育至细胞密度约 80%~90%后换液。将细胞分为 N 组、DMSO 组、金诺芬组、AF 组, AF + DMSO 组及 AF + 金诺芬组,加菌处理组每孔加入 60 μL 灭活烟曲霉菌丝,金诺芬处理组每组加入终浓度为 4 μg/mL 的溶液, 8 h 后收集细胞样本用于细胞 RT-PCR 实验(每组 6 孔); 24 h 后收集细胞上清液,离心后取上清液用于细胞 ELISA 检测(每组 8 孔)。

2.2.4. 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)检测炎症因子

12 孔板 Hcec 细胞用 PBS 洗涤 3 次后,每孔加入 500 μL RNAexporeagent 裂解液裂解,用 200 μL 无

菌黄枪头充分研磨并收集细胞至 EP 管中，提取总 RNA，使用 HiScriptIII RT SuperMix (南京诺唯赞公司) 进行 qRT-PCR 反转录获得 cDNA。最后，使用 qRT-PCR 仪进行扩增反应。引物序列见表 1。

Table 1. Sequences of RT-qPCR primers
表 1. RT-qPCR 引物序列

Gene	Primer Sequence (5'-3')	Gen Bank
β -actin (mouse)	F: GATTACTGCTCTGGCTCCTAGC R: GACTCATCGTACTCCTGCTTGC	NM_007393.5
IL-1 β (mouse)	F: CGCAGCAGCACATCAACAAGAGC R: TGTCTCATCTGGAAGGTCCACG	NM_008361.4
TNF- α (mouse)	F: ACCCTCACACTCAGATCATCTT R: GGTTGTCTTTGAGATCCATGC	NM_013693.3
CCL2 (mouse)	F: CAGCAGGTGTCCCAAAGAAG R: ATTTGGTTCCGATCCAGGTT	NM_011333.3
IL-6 (mouse)	F: CACMGTCGGAGAGGAGAC R: CAGAATTGCCATTGCACAAC	NM_031168.1

2.2.5. 相关蛋白表达检测

应用 ELISA 试剂盒检测 Hcec 细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及 CCL2 的蛋白表达，根据试剂盒说明书方法进行实验。使用酶标仪检测 450 nm 及 570 nm 波长处吸光度。

2.3. 统计学方法

使用 SPSS26.0、GraphPadPrism9.0 软件进行统计学处理。对于 CCK-8、实时荧光定量 PCR 和 ELISA 数据，使用非配对双尾 t 检验确定统计学差异性，所有实验至少重复 3 次，用 $\bar{x} \pm \text{SEM}$ 表示，当 $P < 0.05$ 时，认为数值具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 金诺芬对 Hcec 细胞毒性的影响

为确定金诺芬的安全浓度，分别将不同浓度的金诺芬作用于 HCECs。CCK-8 结果(图 1(A))显示，当金诺芬浓度 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 时，HCECs 的细胞活力不受影响，采用活死细胞染色实验进一步评估金诺芬对 Hcec 细胞的毒性作用，其中活细胞被染成绿色，死细胞被染成红色。结果如图 1(B)所示，随着金诺芬浓度的增加，视野中绿色细胞的数量随之增加，而红色细胞的数量减少， $1 \mu\text{g/mL}$ 以上浓度的金诺芬溶液处理组 Hcec 细胞的存活率低于其他各组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。 $1 \mu\text{g/mL}$ 浓度的金诺芬处理组的细胞存活率与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。后续实验选择 $1 \mu\text{g/mL}$ 作为研究浓度。

3.2. 各组细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及 CCL-2 mRNA 表达水平比较

为了进一步探讨金诺芬在 FK 中的抗炎作用，我们进行了实时荧光定量 PCR，结果如表 2 所示，AF 和 AF + DMSO 组 HCECs 中，TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 CCL-2 的表达均显著高于对照组($P < 0.05$)。金诺芬处理组上述炎症因子水平显著低于 AF + DMSO 处理组。

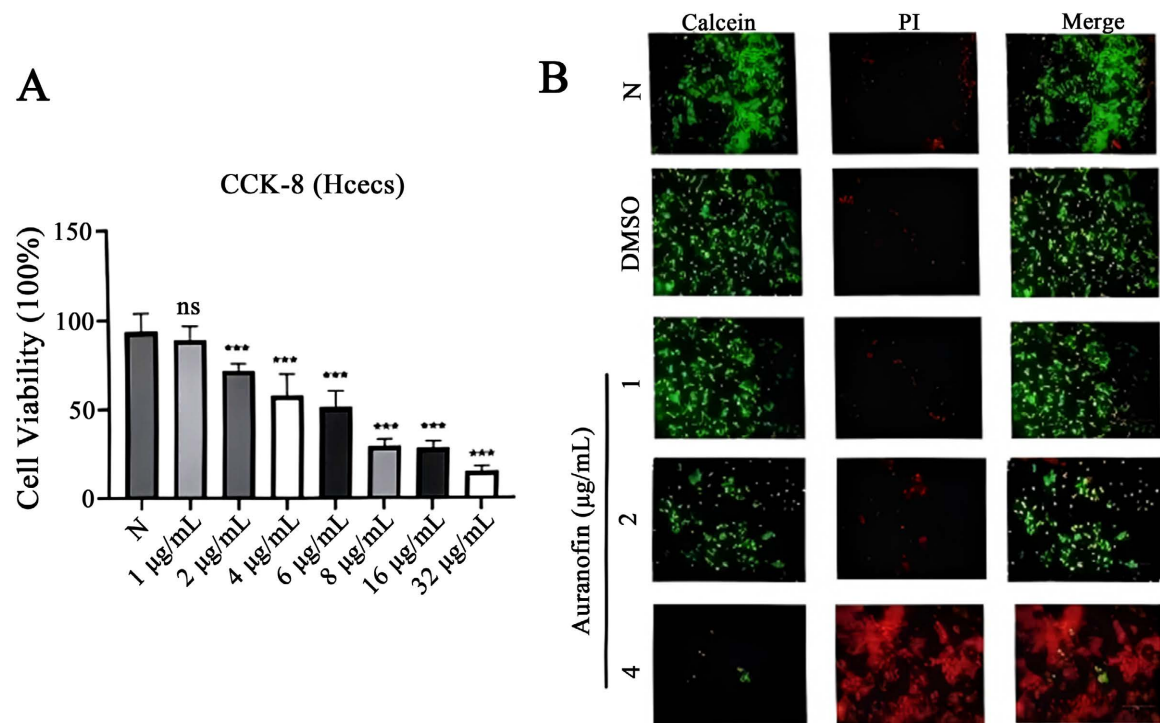


Figure 1. Toxic effects of Auranofin on Hcecs cells
图 1. 金诺芬对 Hcecs 细胞的毒性作用

Table 2. Comparison of the mRNA expression levels of TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 and CCL-2 (n = 4, $\bar{x} \pm s$)
表 2. 各组细胞 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及 CCL-2mRNA 表达水平比较(n = 4, $\bar{x} \pm s$)

组别	组别	TNF- α	IL-1 β	IL-6	CCL-2
A 组	N 组	1.17 $\pm$ 0.25	2.21 $\pm$ 2.46	0.75 $\pm$ 0.62	1.03 $\pm$ 0.24
B 组	AF 组	40.6 $\pm$ 3.26	156.14 $\pm$ 10.64	96.75 $\pm$ 7.86	74.23 $\pm$ 5.72
C 组	AF + DMSO 组	38.3 $\pm$ 3.01	153.87 $\pm$ 10.24	94.29 $\pm$ 7.36	73.86 $\pm$ 5.53
D 组	AF + 金诺芬组	17.2 $\pm$ 1.86	72.63 $\pm$ 5.12	45.72 $\pm$ 3.92	39.52 $\pm$ 2.98

(A 组与 B 组相比差异具有统计学意义, $P < 0.05$; B 组与 C 组间没有显著差异, $P > 0.05$, D 组明显低于 B 组, $P < 0.05$)。

3.3. 各组细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 CCL-2 蛋白表达水平比较

金诺芬可显著降低 HCECs 中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 CCL-2 的蛋白水平, ELISA 结果如图 2 显示, 与 N 组相比, AF 和 AF + DMSO 组中炎症递质 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 CCL-2 的蛋白表达水平明显上调; 金诺芬组与 AF + DMSO 组相比, 炎症递质 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 CCL-2 的蛋白表达水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.4. Nrf2/HO-1 信号通路参与金诺芬对烟曲霉角膜炎的抗炎作用

我们的结果(图 3)表明, 真菌刺激增加了 HCECs 中 Nrf2 和 HO-1 的表达, 并且金诺芬处理增加了由烟曲霉诱导的 HCECs 中 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 水平, 为了进一步确定金诺芬的抗炎作用是否与 Nrf 2/HO-1 轴有关, 我们用 BT (Nrf 2 抑制剂)预处理 HCECs, 结果表明, BT 预处理部分逆转了 TNF- α 、IL-

IL-1 β 和 IL-6 的表达水平。当用 ZnPP (HO-1 抑制剂) 预处理正常 HCEC 时,也可显著减弱金诺芬对 RAW264.7 细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达的抑制作用。

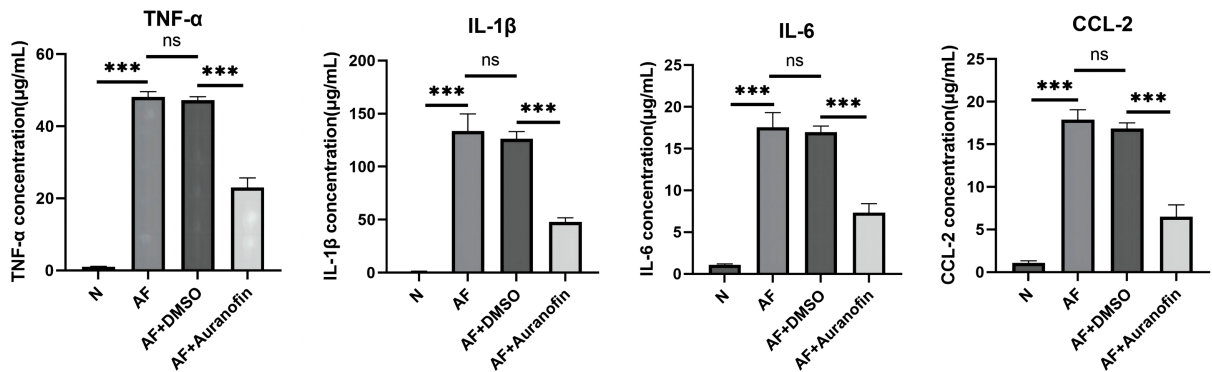


Figure 2. Auranofin reduces the production of inflammatory mediators in *Aspergillus fumigatus*-induced HCECs
图 2. 金诺芬减少烟曲霉诱导的 HCECs 中炎症介质的产生

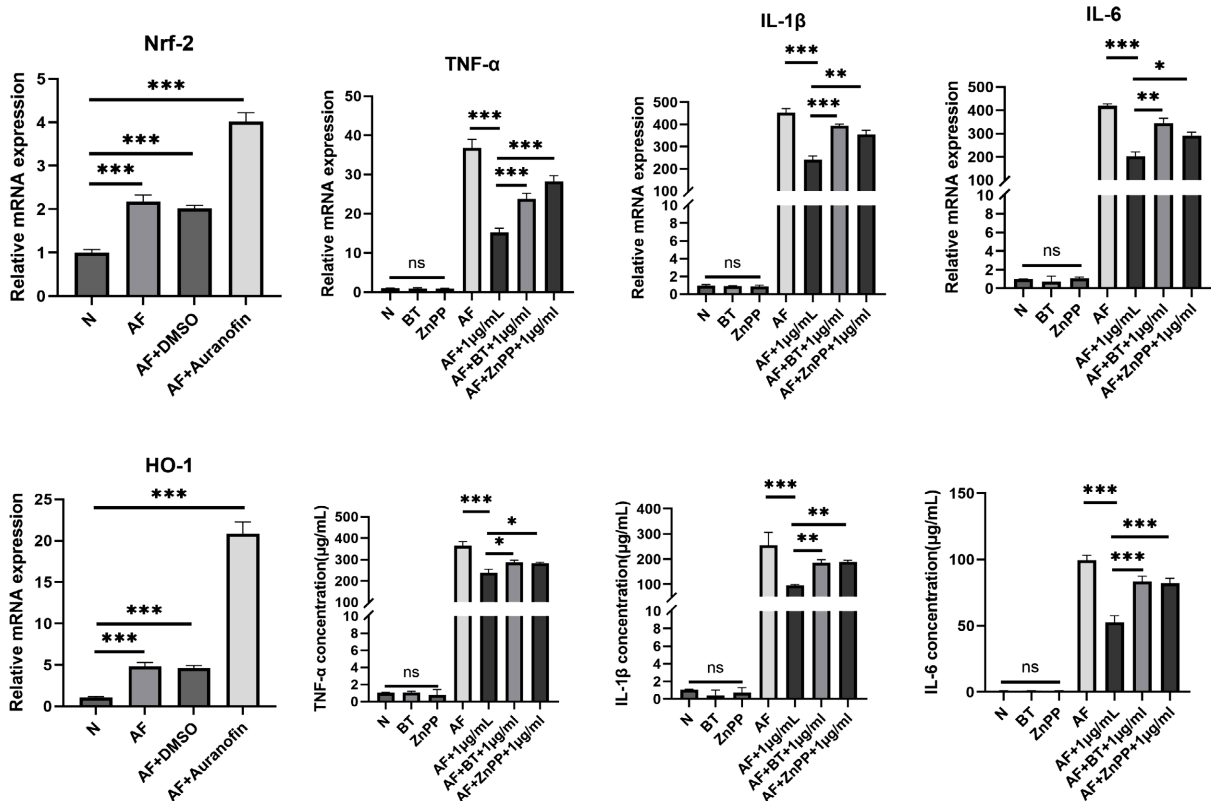


Figure 3. Auranofin attenuates the inflammatory response by activating the Nrf2/HO-1 pathway
图 3. 金诺芬通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻炎症反应

4. 讨论

真菌性角膜炎是致盲的重要原因之一[11]。真菌释放出来的大量有毒物质、酶和其他化学物质黏附在角膜上,刺激角膜产生一些趋化因子和细胞因子,引起炎症反应,严重的炎症反应会伤害角膜组织并损害视力[3]。目前,临床上治疗真菌性角膜炎的常用药物通常具有毒性高、渗透性低等缺点。因此,寻找

新的有效治疗真菌性角膜炎的药物至关重要。

金诺芬是一种金基化合物，具有很强的抗真菌及抗炎能力[12]。然而，目前还没有实验验证金诺芬是否能应用于真菌性角膜炎的治疗。为了确定金诺芬的体外安全性，本文进行了 CCK-8 和活死细胞染色实验，结果显示，金诺芬浓度低于 1 $\mu\text{g/mL}$ 时，体外培养的 Hcecs 活性不受金诺芬的影响。

本研究结果显示，金诺芬抑制由烟曲霉诱导的 HCECs 中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 CCL-2 表达。过度的炎症反应可加重 FK 中的角膜损伤，不利于角膜修复[13]。先前的研究表明，在复发性实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中，金诺芬的治疗减少了中枢神经系统 and 外周免疫细胞中多种炎症介质如 IL-6、IL-17A、iNOS 等的生成[14]。然而，金诺芬调节炎症介质表达的机制仍不清楚。

Nrf2 是氧化反应的关键调节因子，调节数百个基因的表达，不仅包括编码抗氧化酶的基因，还包括参与包括炎症反应，癌症发生和转移，以及组织重塑和纤维化[15]等多种过程的一系列基因。由于其抗氧化能力，Nrf2 在机制上参与各种全身性疾病，包括呼吸系统疾病[16]、心血管和脑血管疾病[17]、退行性疾病、肿瘤[18]，以及多种眼部疾病如干眼症、白内障、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性等。Nrf2 与其调节分子和相互作用蛋白一起，在细胞中执行关键的抗氧化和抗炎功能。通过 Nrf2 调节的基因之一是血红素加氧酶-1 (HO-1)。在肺上皮细胞中，金诺芬可以直接抑制硫氧还蛋白还原酶(Txnrd) 1 的活性，导致细胞 ROS 浓度增加并激活 Nrf2 依赖性反应，其也可以促进 Nrf2 从细胞质向细胞核的转移，进而增强 Nrf2 在抗氧化反应中的作用[19]。Ryuhei Hayashi 已经证明，Nrf2 信号传导在整个角膜上皮伤口愈合过程中被激活，并且其激活在角膜伤口愈合中起保护作用[20]。已经证实，HO-1 诱导减弱了角膜上皮损伤所危及的炎症，如角膜炎，并加速伤口愈合。Nrf2/HO-1 可能在真菌性角膜炎中发挥抗炎作用[21]。此外，已证明金诺芬可以激活 Nrf2/HO-1 信号通路减弱巨噬细胞中的炎症反应[19]。为了确定 Nrf2/HO-1 通路的作用，我们首先检测了感染后 Hcecs 细胞中 Nrf2 和 HO-1 的表达。在用烟曲霉刺激后，Nrf2 和 HO-1 的表达增加，这表明 Nrf2/HO-1 信号通路可能参与 FK 中的免疫应答。然后，我们在金诺芬处理前给予 Nrf2 和 HO-1 的抑制剂预处理，发现细胞中炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平升高，提示当角膜受到烟曲霉菌感染时，金诺芬可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路表达并抑制介导的下游炎症反应来抑制过度炎症反应的发生。目前尚未有明确证据表明金诺芬可以通过直接与 Nrf2 结合从而发挥作用，我们将继续探索金诺芬发挥作用的分子机制。

综上所述，本研究结果显示，金诺芬在烟曲霉菌性角膜炎中具有抑制炎症的作用，其作用机制为激活 Nrf2/HO-1 信号通路从而抑制其介导的下游炎症级联反应。本研究结果为进一步探索金诺芬针对 FK 的临床试验提供了理论依据和实验数据。

致 谢

感谢刘星、段慧瑾、高成磊在本文学术及实验技术方面的指导与支持。

基金项目

山东省自然科学基金(编号 ZR2023MH068)。

注 释

课题资助单位：山东省自然科学基金 ZR2023MH068，未在学术会议上宣读或交流过、未以其他文种发表过。

参考文献

- [1] Niu, L. (2020) Fungal Keratitis: Pathogenesis, Diagnosis and Prevention. *Microbial Pathogenesis*, **138**, Article ID:

103802.

- [2] Mahmoudi, S., Masoomi, A., Ahmadikia, K., Tabatabaei, S.A., Soleimani, M., Rezaie, S., *et al.* (2018) Fungal Keratitis: An Overview of Clinical and Laboratory Aspects. *Mycoses*, **61**, 916-930. <https://doi.org/10.1111/myc.12822>
- [3] Lakhundi, S., Siddiqui, R. and Khan, N.A. (2017) Pathogenesis of Microbial Keratitis. *Microbial Pathogenesis*, **104**, 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.12.013>
- [4] Madeira, J.M., Gibson, D.L., Kean, W.F. and Klegeris, A. (2012) The Biological Activity of Auranofin: Implications for Novel Treatment of Diseases. *Inflammopharmacology*, **20**, 297-306. <https://doi.org/10.1007/s10787-012-0149-1>
- [5] Kim, N., Lee, M., Park, S., Choi, J., Oh, M. and Kim, I. (2007) Auranofin Blocks Interleukin-6 Signalling by Inhibiting Phosphorylation of JAK1 and Stat3. *Immunology*, **122**, 607-614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02679.x>
- [6] Kim, N., Oh, M., Park, H.J. and Kim, I. (2010) Auranofin, a Gold(I)-Containing Antirheumatic Compound, Activates Keap1/Nrf2 Signaling via Rac1/iNOS Signal and Mitogen-Activated Protein Kinase Activation. *Journal of Pharmacological Sciences*, **113**, 246-254. <https://doi.org/10.1254/jphs.09330fp>
- [7] Stern, I., Wataha, J.C., Lewis, J.B., Messer, R.L.W., Lockwood, P.E. and Tseng, W.Y. (2005) Anti-Rheumatic Gold Compounds as Sublethal Modulators of Monocytic LPS-Induced Cytokine Secretion. *Toxicology in Vitro*, **19**, 365-371. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2004.11.001>
- [8] Han, S., Kim, K., Kim, H., Kwon, J., Lee, Y., Lee, C., *et al.* (2008) Auranofin Inhibits Overproduction of Pro-Inflammatory Cytokines, Cyclooxygenase Expression and PGE2 Production in Macrophages. *Archives of Pharmacol Research*, **31**, 67-74. <https://doi.org/10.1007/s12272-008-1122-9>
- [9] Jeon, K., Jeong, J. and Jue, D. (2000) Thiol-Reactive Metal Compounds Inhibit NF- κ B Activation by Blocking I κ B Kinase. *The Journal of Immunology*, **164**, 5981-5989. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.11.5981>
- [10] Park, S. and Kim, I. (2005) The Role of P38 MAPK Activation in Auranofin-Induced Apoptosis of Human Promyelocytic Leukaemia HL-60 Cells. *British Journal of Pharmacology*, **146**, 506-513. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706360>
- [11] Garg, P., Roy, A. and Roy, S. (2016) Update on Fungal Keratitis. *Current Opinion in Ophthalmology*, **27**, 333-339. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000272>
- [12] Shen, S., Shen, J., Luo, Z., Wang, F. and Min, J. (2023) Molecular Mechanisms and Clinical Implications of the Gold Drug Auranofin. *Coordination Chemistry Reviews*, **493**, Article ID: 215323. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215323>
- [13] Zhan, L., Peng, X., Lin, J., Zhang, Y., Gao, H., Zhu, Y., *et al.* (2020) Honokiol Reduces Fungal Load, Toll-Like Receptor-2, and Inflammatory Cytokines in *aspergillus Fumigatus* Keratitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1167/iov.61.4.48>
- [14] Al-Kharashi, L.A., Al-Harbi, N.O., Ahmad, S.F., Attia, S.M., Algahtani, M.M., Ibrahim, K.E., *et al.* (2023) Auranofin Modulates Thioredoxin Reductase/Nrf2 Signaling in Peripheral Immune Cells and the CNS in a Mouse Model of Relapsing-Remitting EAE. *Biomedicine*, **11**, Article No. 2502. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11092502>
- [15] Hybertson, B.M., Gao, B., Bose, S.K. and McCord, J.M. (2011) Oxidative Stress in Health and Disease: The Therapeutic Potential of Nrf2 Activation. *Molecular Aspects of Medicine*, **32**, 234-246. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>
- [16] Tu, W., Wang, H., Li, S., Liu, Q. and Sha, H. (2019) The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/Are Signaling Pathway in Chronic Diseases. *Aging and Disease*, **10**, Article No. 637. <https://doi.org/10.14336/ad.2018.0513>
- [17] Chen, Q.M. and Maltagliati, A.J. (2018) Nrf2 at the Heart of Oxidative Stress and Cardiac Protection. *Physiological Genomics*, **50**, 77-97. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00041.2017>
- [18] Schafer, H., Geismann, C., Arlt, A. and Sebens, S. (2014) Cytoprotection “Gone Astray”: Nrf2 and Its Role in Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **7**, 1497-1518. <https://doi.org/10.2147/ott.s36624>
- [19] Wall, S.B., Li, R., Butler, B., *et al.* (2021) Auranofin-Mediated Nrf2 Induction Attenuates Interleukin 1 Beta Expression in Alveolar Macrophages. *Antioxidants*, **10**, 632.
- [20] Hayashi, R., Himori, N., Taguchi, K., Ishikawa, Y., Uesugi, K., Ito, M., *et al.* (2013) The Role of the Nrf2-Mediated Defense System in Corneal Epithelial Wound Healing. *Free Radical Biology and Medicine*, **61**, 333-342. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.008>
- [21] Liu, S., Qin, T., Zou, F., Dong, H., Yu, L., Wang, H., *et al.* (2023) Pseudolaric Acid B Exerts an Antifungal Effect and Targets SIRT1 to Ameliorate Inflammation by Regulating Nrf2/NF- κ B Pathways in Fungal Keratitis. *Inflammopharmacology*, **32**, 1133-1146. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01408-5>