HO-1 与常见呼吸系统疾病研究进展

黄琨伦 施婵妹 闵婧琦 邓火金

摘 要 HO-1 是哺乳动物组织细胞微粒体的一种蛋白酶,是血红蛋白代谢的限速酶,在缺氧、应激、发热等状态下表达。H0-1 除降解血红蛋白外,还有对抗氧化应激保护组织器官的作用,被称为"细胞保护的旗帜"。近年来研究表明,HO-1 的表达与慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺癌等常见呼吸系统疾病的发生、发展有较为密切的关系。本文就 HO-1 的表达与常见呼吸系统疾病的关系做简要综述。

关键词 HO-1 氧化应激 慢性阻塞性肺疾病 支气管哮喘 肺纤维化 急性肺损伤 肺癌

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.006

肺具有广泛的呼吸面积,是参与体内气体交换的主要器官,在呼吸运动过程中,外界环境中的各种有毒有害颗粒、气体皆可进入呼吸道及肺引起各种疾病。肺部疾病发病机制复杂,许多疾病机制迄今尚未完全阐明。近年来,氧化/抗氧化失衡在肺部疾病发病中的作用广受人们的关注。血红蛋白加氧酶 1(HO-1)是哺乳动物组织细胞微粒体的一种蛋白酶,是血红蛋白代谢的限速酶,也是内源性一氧化碳(CO)合成的限速酶和关键酶,可将血红蛋白分解成胆红素、CO 和铁,它们均是重要的生物效应分子[1]。H0-1 除降解血红蛋白外,还对抗氧化应激保护组织器官,近年来研究发现,HO-1 的表达与慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘(哮喘)、肺纤维化、急性肺损伤、肺癌等常见呼吸系统疾病的发生、发展有较为密切的关系。

一、HO-1 与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种可防、可治的常见疾病,以持续呼吸道症状和持续气流受限为特征,与气道和(或)肺对有害微粒或气体的异常反应有关。COPD 居全球死亡原因的第 4 位,预计到 2020 年将升至第 3 位[2]。2012 年有超过 300 万的患者死于 COPD,占全球全部死亡人数的 6%。随着吸烟人群的增多以及大气污染的加重,COPD 的发生率和病死率全球范围内仍呈上升趋势,给家庭和社会造成巨大的经济负担,已成为影响公共健康的重大问题和重点防治的慢性病之一。COPD 发病机制复杂,迄今尚未完全阐明,目前研究认为,可能与气道、肺实质及肺血管的慢性炎性、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡及免疫失衡等多种因素有关。其中,以炎性机制和氧化应激机制最为人们所关注。尤其是近年来,伴随着工业化、城镇化的加速发展,环境压力不断增大、大气污染加重、机体反应性氧化物质的增多,氧化应激机制在 COPD 发病中的作用日益受到人们的重视。HO-1 是一种最广泛存在的抗氧化防御酶,具有抗氧化应激损伤、抗炎、抗凋亡等多种生理功能,且可被多种刺激因素所诱导产生高水平的表达。

近年来研究发现,HO-1 对 COPD 发病的多个病理生理环节均有保护作用。动物实验证明,腺病毒转基因小鼠肺组织 HO-1 高表达可明显减轻小鼠弹性蛋白酶诱导的肺气肿[3]。增加肺内 HO-1 的活性能抑制大鼠肺血管结构的重塑。Lee 等[4]在人气道平滑肌细胞体外培养中加入 HO-1 诱导剂钴原卟啉,或用携带人 HO-1 基因的重组腺病毒感染平滑肌细胞,高表达的 HO-1 通过下调氧化应激反应,减轻了 TNF-α 介导的气道炎性,对细胞损伤起到保护作用。HO-1 在 COPD 发生、发展过程中具有重要的调节作用,参与机体的适应性应答和疾病的进程。此外,HO-1 分解血红素的产物也有利于减轻氧化应激及炎性介质等因素对肺组织产生的损伤作用。因此,HO-1 的诱导剂在预防和治疗 COPD 中具有潜在价值,值得进一步研究。

二、HO-1 与哮喘

哮喘是一种伴有炎性细胞浸润和氧自由基形成的气道疾病,本质是气道的非特异性炎症。炎症是哮喘发病的中心环节,Cruse 等[5]研究证实哮喘发作时

基金项目:广东省科技计划项目(20140212,20160215)

作者单位:510282 广州,南方医科大学珠江医院呼吸科

通讯作者:邓火金,电子信箱:denghj51889@126.com

中性粒细胞被激活,形成“呼吸爆发”,产生氧自由基,造成氧化应激反应和炎性细胞浸润,其中氧自由基是产生炎症的主要因素。哮喘发作时,缺氧、酸中毒、游离钙增加、氧化反应、炎性细胞因子分泌、NO增多、血红蛋白类物质增加(如一氧化氮合酶、可溶性鸟苷酸环化酶)等使体内氧化物急剧增加,大量消耗体内原有的抗氧化物,导致氧化/抗氧化失衡。研究发现,在体内抗氧化物大量消耗时会反馈刺激HO-1mRNA的转录,使HO-1蛋白表达增多,活性增加,用以代偿体内抗氧化物的消耗,促进机体对抗哮喘发作时的氧化应激损伤,减轻哮喘的过敏症状或气道高反应性[6]。

三、HO-1与肺纤维化

肺纤维化是由于过多的成纤维细胞聚集和细胞外基质成分沉积而导致正常的肺组织结构改变和功能丧失的一类疾病。HO-1通过抗氧化应激机制对大鼠肺组织纤维化有保护性作用,这种保护作用可能是通过能够抑制ROS产生、抑制促纤维化因子纤溶酶原激活物抑制物-1表达,抑制上皮细胞凋亡,提高IFN-γ来实现的[7]。在研究大鼠肺纤维化HO-1的表达及药物干预的影响模型中发现,HO-1特异性激动剂钴原卟啉可以有效的抑制肺纤维化的形成,而HO-1特异性抑制剂锌原卟啉则加重肺纤维化的程度。Jin等[8]报道指出,在博来霉素诱导应用腺病毒转染HO-1基因大鼠肺纤维化的模型中,成纤维细胞增生受到抑制,同时基质合成也被阻止,使大鼠肺纤维化的形成进程受到抑制。还有研究结果发现,应用HO-1的诱导剂钴原卟啉诱导后的HO-1mRNA和蛋白水平表达均明显增高,并显著抑制了大鼠肺纤维化进程[9]。虽然把HO-1作为肺纤维化治疗的靶点目前还仅限于动物实验研究,但应用HO-1诱导剂治疗肺纤维化有可能成为一种新方法,值得深入研究。

四、HO-1与急性肺损伤

急性肺损伤通常是由严重感染、各种休克、创伤及外科手术等多种原因引起肺毛细血管内皮细胞与肺泡上皮细胞屏障的通透性增高,多种炎性细胞在肺间质和肺泡腔聚集并释放大量促炎介质介导的损伤,往往会发展成急性呼吸窘迫综合征(ARDS),危及患者生命[10]。大量研究证实,当机体发生感染、创伤、氧化应激、缺血-再灌注损伤等情况时,HO-1作为一种内源性活性酶,在受损器官中大量分布,并通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡等多重机制发挥保护组织器官作用[11]。研究表明,HO-1可由细胞穿透肽PEP-1导入从而减轻大鼠肠缺血再灌注诱发的肺损伤[12]。HO-1的保护作用还可能与其催化血红蛋白产生胆绿素、CO清除自由基、减轻脂质过氧化反应,降低半胱氨酸蛋白酶活性以对抗TNF-α的损伤作用和细胞凋亡有关。近年研究还证实,HO-1的诱生是机体抗氧化性损伤和产生适应性变化的重要环节[13,14]。HO-1除降解血红蛋白外,还具有对抗氧化应激而起到保护组织器官的作用,被称为“细胞保护的旗帜”,并逐渐成为目前研究的热点之一[15]。尝试应用外源性HO-1防治内毒素性肺损伤,有可能为临床治疗ARDS和(或)MODS提供新的方法。

五、HO-1与肺癌

HO-1在肿瘤发生、发展中的作用往往与它的细胞保护作用联系在一起。众多研究表明,HO-1在各种肿瘤中表达增高,高表达的HO-1对肿瘤有保护作用。HO-1在肺癌发生、发展中的保护机制尚不明确,目前认为可能有:(1)HO-1可促进血管内皮生长因子(VEGF)表达,并使其有受体敏感度增强,因此,推测HO-1具有促进肿瘤生长的作用[16]。(2)HO-1降解血红蛋白产生的CO可促进VEGF及其受体的合成,促进肿瘤生长[17]。(3)HO-1具有抗凋亡作用,能使肿瘤细胞对各种抗癌疗法产生耐受性,而且化疗和放疗还可刺激肿瘤组织中HO-1的过度表达,在细胞水平对抗化疗和放疗对肿瘤的杀伤作用,起到保护肿瘤细胞的作用。Degese等研究发现,与癌旁组织相比,HO-1在肺癌组织中高表达,并且和临床病理分期相关,利用锌原卟啉抑制小鼠肺癌细胞HO-1的表达明显降低其成瘤率,并促进癌细胞凋亡[18,19]。虽然HO-1及其代谢血红蛋白产物CO在肺癌中的具体作用机制目前尚不清楚。但研究表明,使用HO-1抑制剂作用于肺癌内HO-1靶点很可能成为肺癌治疗的新策略。

六、展　　望

HO-1作为体内调控氧化应激水平的重要物质,在COPD、哮喘、肺纤维化、急性肺损伤、肺癌等常见呼吸系统疾病的发生、发展中起重要作用,其作用机制主要与自身及其催化血红蛋白分解的代谢产物胆绿素和一氧化碳发挥抗炎和抗氧化作用有关。抗炎作用主要与降低中性粒细胞、TNF-α、IL-6水平,升高抗炎性因子IL-10水平有关。抗氧化作用主要是通过HO-1及其催化血红蛋白分解的代谢产物胆绿素和一氧化碳清除氧自由基、减轻脂质过氧化反应

有关。然而,与之相对是,HO-1 也可能对疾病的发生、发展起到促进作用,如 HO-1 的高表达为肺癌的发生及无限增殖提供了有利条件,而且 HO-1 还能通过上调 VEGF 的表达促进肿瘤新生血管的生成,从而加速肺癌的转移。综上所述,HO-1 在常见呼吸系统疾病的发病中或起"有利"或起"有弊"的作用,深入研究其作用机制有可能为常见呼吸系统疾病的发病机制和防治提供新的方法。

参考文献

1 Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide and bilirubin: potential therapies for pulmonary/vascular injury and disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36(2): 175-182

2 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128

3 Shinohara T, Kaneko T, Nagashima Y, *et al* Adenovirus-mediated transfer and overexpreesion of heme oxygenase 1 cDNA in lungs attenuates elastase—induced pulmonary emphysema in mice[J]. Hum Gene Ther, 2005, 16(3): 318-327

4 Lee IT, Luo SF, Lee CW, *et al*. Overexpression of HO-1 protects against TNF-alpha-mediated airway inflammation by down-regulation of TNF RI-dependent oxidative stress[J]. Am J Pathol, 2009, 175(2): 519-532

5 Yamara M, Sekizawa K, Ishizuka S, *et al* Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma[J]. Eur Resp J, 1999, 13(4): 757-760

6 MacLean PD, Drake EC, Ross L, *et al*. Bilirubit in micelles and lipid bilayers; its contribution to the total an tioxidant capacity of human blood plasma[J]. Free Radical Biol Med, 2007, 43(4): 600-609

7 Fredenburgh LE, Perrella MA, Mitsialis SA. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease[J]. Ame J Resp Cell Mole Biol, 2007, 2(2): 158-165

8 Jin C, Zhou D, Lu F. Beneficial effects of early (but not late) intervention of heme oxygenase-1 on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. 2011, 2(2): 239-246

9 李侠,李淑珉,高娟,等. 血红素加氧酶-1 在大鼠矽肺纤维化中的作用[J]. 实用预防医学, 2014, 2011, 10: 1165-1167

10 Matuschak GM, Lechner AJ. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment[J]. Mol Med, 2010, 107(4): 258

11 Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, *et al*. Heme oxygenase/ carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance[J]. Mol Cell Biochem, 2002, 234-235(1/2): 249-263

12 He XH, Li QW, Wang YL, *et al*. Transduced PEP-1-heme oxygenase-1 fusion protein reduces remote organ injury induced by intestinal ischemia/reperfusion[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1057-1065

13 Zampetaki A, Minamino T, Mitsialis SA, *et al*. Effect of heme oxygenaseg-1 overrexpression in two model of lung inflammaton[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2003, 228: 442-446

14 Henningsson R, Alm P, Lundquist I. Evaluation of islet hemle oxygenase-CO and nitric oxide synthase-NO pathways during acute endotoxemia[J]. Am J Phyvsiol, 2001, 280: 1242-1254

15 Takahashi T, Shimizu H, Inoue K, *et al*. Protective role of HO-1 in oxidative tissue injuries[J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 2007, 130(4): 252-256

16 Sunamura M, Duda DG, Ghattas MH, *et al*. Heme oxygenase-1 accelerates tumor angiogenesis of human pancreatic cancer[J]. Angiogenesis, 2003, 6(1): 15-24

17 Marti HH, Risau W. Systemic hupoxia changes the organ-specific distributi of vascular endothelial growth factor and its receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(26): 15809-15814

18 Mountzios G, Fouret P, Soria JC. Mechanisms of disease: signal transduction in lung carcinogenesis-a comparison of smokers and never-smokers[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2008, 5(10): 610-618

19 Degesems MS, Mendizabal JE, Gandini NA, *et al*. Expression of heme oxygenase-1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its correlation with clinical data[J]. Lung Cancer, 2012, 77(1): 168-175

(收稿日期:2018-03-08)
(修回日期:2018-03-28)

(上接第 18 页)

19 Laganà AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 291(5): 1181-1186

20 Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Jr O R, *et al*. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Care, 2006, 29(2): 300-305

21 Legro R, Barnhart H, Wd, Carr B, *et al*. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene[J]. J Clin Endocrinol Meta, 2008, 93(3): 792-800

22 吴薇. 补肾健脾祛浊法治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征临床疗效探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 1: 199-200

23 郑小敏, 华宙佳, 丁彩飞. 苍附导痰汤加减方对痰湿型多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者生殖内分泌及糖代谢的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 3: 216-217

24 张旭宾, 林秀峰, 杜静,等. 六味地黄丸联合达英-35 对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者干预的临床研究[J]. 临床医学, 2011, 31(8): 114-116

25 张亚琴. 针灸对肥胖型多囊卵巢综合征患者脂联素、瘦素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2259-2262

(收稿日期:2018-02-05)
(修回日期:2018-03-05)