

活性氧的氧化还原机制在介入性损伤后血管平滑肌细胞增殖中的作用

盛 林¹, 刘亚军² 综述, 潘其兴¹ 审校

(1. 山东医科大学附属医院心内科, 济南 250012; 2. 山东省平度市人民医院心内科, 平度 266700)

[主题词] 活性氧; 肌, 平滑; 增殖; 氧化还原

[摘 要] 介入性动脉损伤后, 局部血管平滑肌细胞和成纤维细胞均可通过 NADH/NADPH 氧化酶途径产生活性氧。而活性氧作为第二信使可改变细胞内氧化还原平衡状态, 直接或间接地激活细胞内多种信号蛋白激酶和转录因子, 促进血管平滑肌细胞增殖, 最终导致血管再狭窄。

[中图分类号] R329. 2⁺ 8 [文献标识码] A

再狭窄(restenosis, RS) 是影响经皮冠状动脉腔内血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 远期

疗效的主要障碍。近年研究报道抗氧化剂可显著降低 PTCA 后 RS 的发生^[1,2], 提示氧化还原作用可能是影响再狭窄发生、发展的重要机制之一。本文就 PTCA 后活性氧产生的途径和活性氧(O_2^- 、 H_2O_2 、 $\bullet OH$ 、 $O_2\bullet$) 对血管平滑肌细胞(vascular

[作者简介] 盛 林, 男, 1961 年出生, 山东医科大学 98 级博士研究生

smooth muscle cells, VSMC) 增殖的影响作一综述, 以探讨氧化还原机制在血管损伤后 VSMC 增殖中的作用和应用抗氧化剂防治血管再狭窄的潜在治疗价值。

1 介入性动脉损伤后活性氧产生增多

文献[3]报道 PTCA 后极短时间内局部血管壁细胞即可产生超氧阴离子(O_2^-)及脂质过氧化产物, 冠状静脉内脂质过氧化产物丙二醛含量也较 PTCA 前显著增高。Grech 等^[4]使用自旋捕捉和电子顺磁共振分光技术, 首次直接定量检测急性心肌梗死患者冠状静脉氧自由基水平, 证实 PTCA 后 O_2^- 生成增加, 并观察到 PTCA 后早期 O_2^- 增加有两个高峰期, 即 PTCA 后 1.5~3.5 h 和 18~24 h 达高峰(已排除再闭塞)。第一次高峰与缺血再灌注后 O_2^- 爆发式产生有关, 而第二次高峰可能与损伤血管局部的中性白细胞浸润、激活并释放 O_2^- 有关^[3-5]。上述研究虽然获得了 PTCA 后早期 O_2^- 及丙二醛生成增多的直接证据, 但无法排除因机械性损伤导致细胞破坏和动脉硬化斑块破裂等因素参与释放 O_2^- 和脂质过氧化物的可能性。由于受研究技术和方法的限制, 尚无法在活体上证实产生 O_2^- 的真正的细胞来源。Nunes 等^[6]对猪冠状动脉 PTCA 14 天后 O_2^- 的生成情况以及应用抗氧化剂对 O_2^- 的影响进行了研究, 结果表明, 损伤血管段与未损伤血管段、同一血管的损伤段与未损伤段相比, O_2^- 产生前者是后者的 2~3 倍。而经抗氧化剂维生素 C、E 或两者联合处理后, O_2^- 产生明显减少, 且与正常对照组无明显差异。Nunes 和 Kara 还对猪 PTCA 后血管损伤段 O_2^- 的细胞来源进行了深入研究, 认为 VSMC、内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和中性白细胞都参与了 O_2^- 的生成过程^[6,7]。冠状动脉损伤后 3 天损伤处有中性白细胞, 7 天后消失, 14 天时仅有少量单核/巨噬细胞, 据此推断, 中性白细胞、单核/巨噬细胞不可能是冠状动脉损伤晚期(14 天) O_2^- 生成的主要来源。剥离损伤段血管内皮细胞后再测局部 O_2^- , 发现 O_2^- 仅减少了 10%, 因此, 内皮细胞也不可能是 O_2^- 的主要来源。Nunes 等据此认为, PTCA 后 O_2^- 可能主要来自血管中膜和新生内膜的平滑肌细胞和成纤维细胞。但是应当指出, 由于 PTCA 前人冠状动脉粥样斑块与猪的正常冠状动脉有较大不同, 故 Nunes 的这一观点有待证实。

2 介入性动脉损伤后超氧阴离子增多的机制

目前认为, 血管损伤后参与 O_2^- 生成的途径可能主要包括: ①线粒体的氧化呼吸作用; ②膜结合的 NADH/NADPH 依赖的电子转移链; ③花生四烯酸代谢酶; ④黄嘌呤氧化酶; ⑤某些组织代谢产物的自氧化作用。其中 NADH/NADPH 途径可能是产生 O_2^- 的最重要的途径^[8-10]。PTCA 机械性损伤导致血管局部发生一系列复杂的病理生理变化, 使巨噬细胞和 VSMC 等释放多种细胞因子、生长因子以及某些血管肽类物质(如血管紧张素 Ang)^[11-13]。这些物质可以诱导 VSMC 和成

纤维细胞通过 NADH/NADPH 氧化酶产生 O_2^- ^[8,10,14]。Kamal 等^[9]用差速离心法分析 VSMC 亚细胞成分中 O_2^- 生成情况, 对不同亚细胞成分的标记酶活性和化学发光之间的关系进行统计分析。结果显示, 只有 NADH-细胞色素 C 还原酶活性与化学发光的分布范围相关, 并且与 NADH 依赖性生成 O_2^- 的微粒体的位置分布相吻合, 提示微粒体 NADH 依赖性的电子传递链系统可能是生成 O_2^- 的重要机制。Rajagopal 等^[10]和 Griending 等^[15]最近的研究结果也表明, VSMC 膜结合的 NADH/NADPH 氧化酶可能是生成 O_2^- 的最主要的途径。其他系统例如环氧合酶、脂氧合酶、胞质的黄嘌呤氧化酶系统、线粒体电子传递链可能不是主要途径。

经皮冠状动脉腔内血管成形术后 O_2^- 增多的机制还与 O_2^- 清除物减少有关。Lafon^[16]和 Blann^[17]报道, PTCA 后患者血浆和红细胞中 O_2^- 清除物如硒、 α -生育酚和谷胱甘肽过氧化酶均减少, 这可能是由于细胞内 O_2^- 过多而清除物被消耗所致。

3 活性氧诱导血管平滑肌细胞增殖的信号转导

活性氧除具有消灭病原微生物的基本作用外, 还具有其他一些重要的生物活性: 即充当对外界刺激反应的细胞内第二信使, 活化信号, 转导级联反应, 刺激 VSMC 分裂、增殖。例如, 细胞因子和生长因子可诱导 VSMC 产生活性氧^[14,18-20], 继而改变细胞内氧化还原状态, 活化对氧化还原敏感的信号蛋白酶或转录因子, 调节原癌基因表达, 促进细胞增殖。

3.1 超氧阴离子刺激血管平滑肌细胞增殖的信号调控作用

LY83583 能自由通过细胞膜进入 VSMC 内, 通过 NADH/NADPH 氧化酶产生 O_2^- 。Bass 等^[21]报道, 1 $\mu\text{mol/L}$ LY83583 刺激 VSMC 产生 O_2^- 的量为对照组的 4.5 倍, ^3H 胸腺嘧啶掺入率和细胞计数也较对照组分别增加 175% 和 300%, 并且证明了 O_2^- 诱导 VSMC 增殖的关键环节是活化了细胞外信号调节酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)。证据有三:

①对抗 ERK 单克隆抗体免疫沉淀蛋白分析证明 LY83583 激活的是 ERK2(42 kDa mitogen activated protein kinase, 42 kDa MAPK) 和 ERK1(44 kDa MAPK); ②Tiron 能清除 LY83583 产生的 O_2^- , 当 VSMC 培养基中同时加入 Tiron 和 LY83583 时, Tiron 能显著抑制 LY83583 对 MAPK 的活化作用; ③ H_2O_2 活化 MAPK 是蛋白激酶 C 依赖性的, 蛋白激酶 C 活化后通过直接激活 Ras/ERK 通路诱导 VSMC 原癌基因表达。用佛波醇 12, 13-丁二酸盐(phorbol 12, 13-dibutyrate, PDBU)预处理使 VSMC 的蛋白激酶 C 活性下调后, 再用 LY83583 刺激 VSMC 则不能激活 ERK。Bhunia 等^[22]进一步揭示, 内源性 O_2^- 通过改变细胞内氧化还原状态, 活化了氧化还原敏感的信号蛋白激酶 P21(ras) 和 44 kDa MAPK, 进而调节 *c-fos* 表达, 促进 VSMC 增殖。抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸和还原型谷胱甘肽可以通过补充巯基来改变细胞内氧化还原状态, 阻断 MAPK 和 P21(ras) 活化。

3.2 活性氧对核因子- κB 的信号调控作用

LY83583 对 MAPK 的活化效应弱于佛波醇肉豆蔻醋酸盐 (phorbol myristate acetate, PMA), 但两者诱导 *c-fos* 和 *c-myc* mRNA 转录的活性却相似, 提示 MAPK 可能不是活性氧诱导 VSMC 增殖的唯一信号调控机制。目前认为, 核因子- κ B (nuclear factor- κ B 核因子- κ B) 是活性氧裂效应的另一重要调控机制, 两者关系十分密切。VSMC 在介入性损伤、病毒(巨细胞病毒等)感染或细胞因子刺激时, 活性氧生成增多, 并通过以下途径活化 NF- κ B^[23~29]。Ras-GTP 或具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的 Raf-1, 可能是多种诱导物诱导 NF- κ B 活化的共同环节。当细胞内活性氧增多时, Ras 或 Raf-1 被激活, Raf-1 直接使 NF- κ B-I κ B 复合物磷酸化, 导致 I κ B 解离, 活化的 NF- κ B 转入核内调节靶基因。④NF- κ B 活化后与巨细胞病毒启动子中的 κ B 位点结合, 调节病毒即刻早期基因(immediately-early gene 即刻早期基因)表达 IE72 和 IE84 两种蛋白。其中 IE72 以反式激活自身启动子促进巨细胞病毒复制, 而 IE84 则与野生型 p53 结合阻断其功能, 从而促使 VSMC 过度增殖。⑤活化的 NF- κ B 还可以反式激活环氧化酶-2 启动子, 转译环氧化酶-2。花生四烯酸通过环氧化酶-2 进行代谢并活化 NADPH 氧化酶, 产生更多的活性氧。活性氧再通过上述 ④、⑤两个正反馈途径进一步刺激病毒复制和 VSMC 增殖。活化的蛋白激酶 C 使 NF- κ B-I κ B 复合物磷酸化, 解除 I κ B 的抑制作用, 释放出有活性的 NF- κ B。Shibutani 等^[29]进一步证明巨细胞病毒感染人主动脉平滑肌细胞后首先激活 G 蛋白, 然后再依次 MAPK 激酶 \rightarrow MAPK \rightarrow 胞浆磷脂酶 A2 \rightarrow 花生四烯酸 \rightarrow 活性氧, 最后激活 NF- κ B。

3.3 过氧化氢的信号调控作用

研究表明, 细胞内、外过氧化氢浓度适度增加, 可以促使 VSMC 增殖^[14, 19, 20]。Sundaresan 等^[14]报道, 血小板源性生长因子刺激 VSMC 数分钟后, 细胞内过氧化氢浓度即可升高, 同时伴随 MAPK 酪氨酸磷酸化和³H 胸腺嘧啶掺入率增加。然而随着细胞内过氧化氢清除物过氧化氢酶浓度增加, MAPK 的活化效应受到抑制, 可见, 过氧化氢作为第二信使参与了血小板源性生长因子刺激 VSMC 增殖的信号转导过程。其机制可能是血小板源性生长因子刺激细胞内过氧化氢浓度升高, 选择性灭活酪氨酸磷酸酶的催化活性^[30], 改变了激酶-磷酸酯酶之间的平衡, 从而活化了 MAPK。但是, 也有大量文献报道过氧化氢可以触发 VSMC 凋亡^[31, 32]。Li 等^[32]研究显示, 反复接触黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤或过氧化氢-铁(Fe^{2+})将诱导 VSMC 发生凋亡。深入研究揭示, 导致 VSMC 凋亡的活性氧分子不是 O_2^- , 而是过氧化氢-铁(Fe^{2+})。造成上述过氧化氢发挥不同生物学效应的机制目前还不清楚, 推测研究方法, 包括细胞增殖的评价方法不同和过氧化氢浓度及使用方法的的不同可能是重要原因。在活体组织上, VSMC 在活性氧刺激下是否表达抗凋亡基因 *bcl-2*, 是细胞能否发生凋亡的关键^[33]。Malik 等^[34]的研究提示, 介入损伤后中膜 VSMC 在血管损伤早期以凋亡为主, 而晚期(>14 天)则以增殖为主。内膜 VSMC 由于抗凋亡基因 *bcl-2* 表达上调而不易发生凋亡。但 Pollman 没有指出是何种活性氧分子诱导凋亡和增殖。总之, 上

述研究提示过氧化氢可能具有刺激 VSMC 增殖和诱导 VSMC 凋亡的双重作用。在 RS 和动脉粥样硬化形成过程中的不同阶段, 过氧化氢可能由于细胞外不同条件刺激而发挥不同的信号调控作用。

4 活性氧调控信号转导的氧化还原机制

细胞内氧化还原状态决定于活性氧及其氧化产物与抗氧化物, 尤其是巯基/二硫化物之间的平衡。在许多类型细胞中, 对氧化还原敏感的蛋白激酶和转录因子都参与了细胞信号转导, 例如 MAPK、p21、激活物蛋白-1(activator protein-1 激活物蛋白)和 NF- κ B 等。这些蛋白分子上半胱氨酸侧链的 CH_2-SH 是感受胞液氧化还原状态的关键结构, 它与蛋白激酶之间的信息传递以及转录因子与 DNA 结合有密切关系。AP-1 和 NF- κ B 是目前研究得较为清楚的受氧化还原调节的两个转录因子。AP-1 是 Jun 和 Fos 蛋白二聚体。Fos 和 Jun 蛋白 DNA 结合域内赖氨酸-半胱氨酸-精氨酸结构中的半胱氨酸是高度保守的单一半胱氨酸。半胱氨酸保持在还原状态是 AP-1 结合 DNA 所必需的条件^[35]。当细胞内活性氧增多时, 半胱氨酸被氧化成可逆的次黄酸和亚硫酸, 能促进 AP-1 与 DNA 结合。而半胱氨酸的巯基被烷化剂或巯基氧化剂二酰胺氧化为二硫键时, AP-1 与 DNA 结合的活性明显下降, 提示保持半胱氨酸的还原状态可以调控 AP-1 转录活性。胞液中的硫氧还原蛋白具有氧化还原作用, 可以通过其分子表面巯基的还原作用使 AP-1 分子 DNA 结合域的半胱氨酸残基保持还原状态, 从而增强 AP-1 的转录活性^[35]。


NF- κ B 分子中高度保守的 Rel 同源区起始部一段短链氨基酸(RxxRxxRxxC 结构, R= 精氨酸, C= 半胱氨酸, X= 其它氨基酸), 是直接结合 DNA 所必需的。而且, 该结构中唯一的半胱氨酸也必需保持在还原状态才能有效地结合 DNA^[36]。胞液中氧化型谷胱甘肽浓度中等程度升高能有效活化 NF- κ B, 而氧化型谷胱甘肽浓度过高则抑制 NF- κ B 与 DNA 结合, 过低则不能激活 NF- κ B^[8]。VSMC 经氧化物或干扰素- α 短暂刺激后, 胞液中氧化物和硫氧还原蛋白生成增多。氧化物使 NF- κ B 从 NF- κ B-I κ B 复合物中解离出来, 而硫氧还原蛋白使 NF- κ B 保持在还原状态, 从而促进 NF- κ B 核转位并结合 DNA。谷胱甘肽等抗氧化剂通过调节细胞氧化还原环境抑制 NF- κ B-I κ B 解离, 降低 NF- κ B 活性^[38, 39]。

5 结语

介入性动脉损伤后通过 NADH/NADPH 氧化酶使 VSMC 活性氧生成增加。后者作为第二信使改变细胞内氧化还原状态, 参与许多与细胞信号转导有关的蛋白激酶和转录因子活化, 通过 Ras/ERK、NF- κ B 以及其他尚未阐明的信号通路激活靶基因, 调控 VSMC 增殖和分化。因此, 氧化还原机制在再狭窄发生中具有重要作用, 阐明 VSMC 增殖的氧化还原机制不仅有助于进一步揭示再狭窄发生的本质, 而且可以为抗氧化疗法防治再狭窄提供理论依据。

参考文献

- [1] Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, et al. Preventive effects of probucol on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. *Am Heart J*, 1996, **132**: 23– 29
- [2] Tareif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty [J]. *N Eng J Med*, 1997, **337**: 365– 372
- [3] Robert MJD, Young IS, Trouton TG, et al. Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty[J]. *Lancet*, 1990, **336**: 143– 145
- [4] Grech ED, Dodd NJF, Jackson MJ, et al. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1996, **77**: 122– 127
- [5] Kowalski J, Pawlicki L, Kasmider M, et al. The effect of coronary angioplasty on superoxide anion generation and lipid peroxidation. Priority of pharmacological intervention[J]. *Pol J Pharmacol*, 1995, **47**: 163– 168
- [6] Nunes GL, Robinson K, Kalynych A, et al. Vitamin C and E inhibit O₂⁻ production in the pig coronary artery[J]. *Circulation*, 1997, **96**: 3 593– 601
- [7] Kara SP, Gravanis MB, Santoian EC, et al. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, **20**: 467– 474
- [8] Meier B, Radeke HH, Selle S, et al. Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor- α [J]. *Biochem J*, 1989, **263**: 539– 545
- [9] Kamal M, Mohazzab H, Michael S, et al. Sites of superoxide anion production detected by lucigenin in calf pulmonary artery smooth muscle [J]. *Lung Cell Mol Physiol*, 1994, **11**: L815– L822
- [10] Rajagopal S, Kurz S, Muzel T, et al. Angiotensin E_{21} -mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation[J]. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 1 916– 923
- [11] Fuster V, Falk E, Fallon IT, et al. The three processes in leading to post PTCA Restenosis: Dependence on the lesion substrate[J]. *Thrombosis Haemostasis*, 1995, **74**: 552– 559
- [12] Libby P, Schwartz D, Brogi E, et al. A cascade model for restenosis[J]. *Circulation*, 1992, **86** (suppl 4): 47– 52
- [13] Nikol S, Huehns TY, Hofling B, et al. Molecular biology and post-angioplasty restenosis[J]. *Atherosclerosis*, 1996, **123**: 18– 21
- [14] Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction [J]. *Science*, 1995, **270**: 296– 299
- [15] Griending K, Ollerenshaw JD, Minieri CA, et al. Angiotensin E_{21} stimulates NADH and NADPH activity in cultured vascular smooth muscle cell[J]. *Circ Res*, 1994, **74**: 1 141– 148
- [16] Lofon A, Marwick TH, Chisom GM, et al. Decreased free radical scavengers with reperfusion after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 1996, **131**: 219– 223
- [17] Blann A, Midgley H, Burrows G, et al. Free radical, antioxidants, and endothelial cell damage after percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. *Coron Artery Dis*, 1993, **4**: 905– 910
- [18] Shibamura M, Kuroki T, Nose K, et al. Superoxide as a signal for increase in intracellular pH [J]. *J Journal Cellular Physiology*, 1988, **136**: 379– 383
- [19] Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression[J]. *Circ Res*, 1992, **70**: 593– 599
- [20] Herbert JM, Bono FC, Savi P. The mitogenic effect of H₂O₂ for vascular smooth muscle cell is mediated by an increase of the affinity of basic fibroblast growth factor for its receptor [J]. *FEBS Letters*, 1996, **395**: 43– 47
- [21] Bass A, Berk BC. Differential activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂ and O₂⁻ in vascular smooth muscle cell[J]. *Circ Res*, 1995, **77**: 29– 36
- [22] Bhunia AK, Han H, Snowden A, et al. Redox-regulated signaling by lactosylceramide in the proliferation of human aortic smooth muscle cells[J]. *J Bio Chem*, 1997, **272**: 15 642– 649
- [23] Sen CK. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants[J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, **55**: 1 747– 758
- [24] Finco TS, Baldwin AS. K^{B} site-dependent induction of gene expression by diverse inducers of nuclear factor K^{B} requires Raf-1[J]. *J Bio Chem*, 1993, **268**: 17 676– 679
- [25] Speir E, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Aspirin attenuates cytomegalovirus infectivity and gene expression mediated by cyclooxygenase-2 in coronary artery smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 1998, **83**: 210– 216
- [26] Speir E, Shibutani T, Yu ZX, et al. Role of reactive oxygen intermediates in cytomegalovirus gene expression and in the response of human smooth muscle cell to viral infection[J]. *Circ Res*, 1996, **79**: 1 143– 152
- [27] Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction[J]. *FASEB J*, 1997, **11**: 118– 124
- [28] Speir E, Modali R, Huang ES. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis[J]. *Science*, 1994, **265**: 391– 394
- [29] Shibutani T, Johnson TM, Yu ZX, et al. Pertussis toxin-sensitization pathways as mediators of the signal transduction pathways activated by cytomegalovirus infection of smooth muscle cells[J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 2 054– 061
- [30] Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription[J]. *FASEB J*, 1996, **10**: 709– 720
- [31] Li PF, Dietz R, von Harsdorf R, et al. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell[J]. *FEBS Lett*, 1997, **404** (2– 3): 249– 252
- [32] Li PF, Dietz R, von Harsdorf R, et al. Differential effect of hydrogen peroxide and superoxide anion on apoptosis and proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation*, 1997, **96**: 3 602– 609
- [33] Pollman MJ, Hall JL, Gibbons CH, et al. Determinants of vascular smooth muscle cell apoptosis after balloon angioplasty injury [J]. *Circ Res*, 1999, **84**: 113– 121
- [34] Malik N, Francis SE, Holt CM, et al. Apoptosis and cell proliferation after porcine coronary angioplasty[J]. *Circulation*, 1998, **98**: 1

- 657- 665
- [35] Abate C, Patel L, Auscher , et al. Redox regulation of Fos and Jun DNA- binding activity in Vitro[J]. *Science*, 1990, **249**: 1 157 - 161
- [36] Kumar S, Rabson AB, Gelians C. The RxxRxRxxC motif conserved in all Rel/ κ B proteins is essential for the DNA- binding activity and redox regulation of the ν - Rel oncoprotein[J]. *Mol Cell Biol*, 1992, **12**: 3 094- 106
- [37] Droge W, Schulze OK, Mihm S, et al. Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology [J]. *FASEB J*, 1994, **8**: 1 131- 138
- [38] Hayashi T, Ueno Y, Okamoto T. Oxidoreductive Regulation of Nuclear Factor κ B[J]. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 11 380- 388
- [39] Hirota K, Matsui M, Iwata S, et al. AP- 1 transcriptional activity is regulated by a direct association between thioredoxin and Ref- 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, **94**: 3 633- 638
- (此文 1999- 05- 07 收到, 1999- 11- 30 修回)
- (此文编辑 朱雯霞)