

[文章编号] 1007-3949(2006)14-07-0629-04

·文献综述·

血红素氧合酶 1 的抗氧化生理特性在动脉粥样硬化中的作用

王 星 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血红素氧合酶 1; 动脉粥样硬化; 氧化应激; 综述

[摘要] 血红素氧合酶 1 通过降解血红素产生一氧化碳、胆绿素和铁离子。胆绿素经胆绿素还原酶作用生成胆红素, 铁离子可诱导铁蛋白合成。上述产物具有抗氧化和细胞保护作用, 使血红素氧合酶-1 在维持机体内环境氧化和抗氧化平衡方面具有独特意义。大量证据显示, 血红素氧合酶-1 具有抗动脉粥样硬化作用。对血红素氧合酶-1 表达的调控极有可能成为将来用基因疗法来防治动脉粥样硬化疾病的一个新靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

血红素氧合酶 (heme oxygenase, HO) 是热休克蛋白家族中的一个成员。作为一种广泛存在的抗氧化防御酶, 它能降解血红素 (heme) 产生一氧化碳 (carbonmonoxide, CO)、胆绿素 (biliverdin) 和铁离子 (iron)。胆绿素进一步经胆绿素还原酶作用生成胆红素 (bilirubin), 而铁离子进一步诱导铁蛋白 (ferritin) 的合成。HO-1 是 HO 的一种同工酶。产物的抗氧化和细胞保护作用以及本身的可诱导性使得 HO-1 具有独特的抗氧化生理特性并在动脉粥样硬化的防治中起到重要作用。但具体作用机制目前尚不清楚。本文就 HO-1 抗氧化生理特性在抗动脉粥样硬化中的可能作用机制作一综述。

1 血红素氧合酶 1 的生物学特征

血红素氧合酶 (HO) 是一种氧化应激诱导的基因产物, 又称 HSP-32, 是血红素降解过程中的起始酶和限速酶。HO 的主要功能在于降解血红素将其排出体外。但新近研究指出, HO 降解血红素是为了生成具有调节重要细胞功能的产物: 一氧化碳, 铁离子和胆红素。HO 在人和动物体内有 3 种同工酶: HO-1、HO-2 和 HO-3。它们属于不同基因的产物。HO-1 为可诱导型, 广泛分布于各种组织, 并且在各种细胞中均可高度诱导。HO-2 和 HO-3 为结构型, 分布具有组织特异性。

血红素氧合酶 1 (HO-1) 可由多种化学或物理应激源 (包括血红素、亚硝酸盐、过氧化氢、热休克、紫外线、缺氧和氧化型脂蛋白等) 刺激上调, 也可以通过一些调整机制转录活化^[1]。这些应激源的共同特点是它们多可影响细胞氧化还原状态, 而且它们中的大多数如氧化脂蛋白、高血压、血管壁以及循环单核细胞缺氧等都是动脉粥样硬化已经确定的危

险因子。已经有越来越多的证据表明 HO-1 可通过参与氧化应激反应而在心血管系统特别是动脉粥样硬化疾病中发挥保护作用。

2 血红素氧合酶 1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化时, 大量的细胞因子和生长因子在脉管系统中表达。而 HO-1 的表达贯穿于动脉粥样硬化发展的始终, 提示这一种酶可能参与动脉粥样硬化形成^[2]。小鼠模型试验也提示 HO 可影响动脉粥样硬化的发展。LDL 受体敲除的小鼠用胆固醇饮食饲养后 HO-1 于动脉粥样硬化区域大量表达。HO-1 过表达可导致斑块形成的减少, 而使用 HO-1 抑制剂锡原卟啉 (Sn-protoporphyrin) 可促进斑块的进展^[3]。近期的研究发现, 同时缺乏 HO-1 以及载脂蛋白 E 两种基因 (HO-1^{-/-} 载脂蛋白 E^{-/-}) 的小鼠比单独缺乏载脂蛋白 E 基因 (HO-1^{+/+} 载脂蛋白 E^{-/-}) 的小鼠动脉粥样硬化损伤更为严重及广泛, 而且 HO-1 基因敲除小鼠的动脉平滑肌细胞比野生型小鼠分离的动脉平滑肌细胞更容易被过氧化氢引起细胞死亡^[4]。这表明 HO-1 敲除的小鼠氧化应激的保护机制减弱, 也提示 HO-1 在动脉粥样硬化过程中起到了一定的保护作用。在 WHHL 兔模型中, 通过锡原卟啉抑制 HO-1 可以升高血浆及组织脂质过氧化物水平, 并且加速动脉粥样硬化斑块的形成^[5], 验证了在小鼠模型中获得的结论。HO-1 的临床研究也取得了一定进展。Chen 等^[6] 将 474 例 2 型糖尿病合并冠心病患者与 322 名单纯 2 型糖尿病患者进行 HO-1 基因启动子区的微卫星多态性比较, 发现 2 型糖尿病合并冠心病者携带 L 等位基因 (定义为 GT 重复 ≥ 32 次) 的频率高于单纯 2 型糖尿病患者。这提示 GT 重复次数多的 2 型糖尿病患者可能由于 HO-1 表达相对不足而增加冠心病的危险性。首例人类 HO-1 缺乏病有血栓调节素和 vWF 因子升高伴明显的动脉粥样硬化, 进一步支持 HO-1 对于动脉粥样硬化有防治作用^[7,8]。

[收稿日期] 2005-07-12 [修回日期] 2006-07-22

[作者简介] 王星, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化和血脂。赵水平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为血脂代谢异常与动脉粥样硬化, 现任湖南省心血管病研究所心内科研究室主任。

3 血红素氧合酶 1 抗动脉粥样硬化的可能机制

血红素氧合酶-1(HO-1)的几种产物具有多方面的抗动脉粥样硬化作用。HO-1也不单从抗氧化应激方面抑制动脉粥样硬化的形成。除了其抗氧化作用外,HO-1的抗凋亡、抗炎、抑制平滑肌增殖和血小板黏附等作用都对动脉粥样硬化的防治有重要意义。

3.1 生成胆红素和胆绿素

血红素氧合酶 1(HO-1)分解血红素产生胆绿素,胆绿素进一步经胆绿素还原酶作用生成胆红素。胆红素是一种重要的生理性抗氧化物,其抗氧化活性比维生素 C 和维生素 E 更强。虽然目前尚未将血清胆红素水平低下列入心血管疾病的独立危险因素,但胆红素很可能通过其抗氧化作用减轻动脉粥样硬化的形成。美国 Framingham 心脏研究^[9]的后续工作发现低血清胆红素水平者易患冠心病。Novotny 等^[10]根据已发表研究的荟萃分析发现,在男性中血清胆红素水平和动脉粥样硬化的严重程度呈负相关($P < 0.0001$)。胆红素和胆绿素可能通过下列机制阻止动脉粥样硬化的形成。

3.1.1 抑制脂质过氧化 血红素氧合酶 1(HO-1)抑制脂质过氧化被认为在其动脉粥样硬化保护作用中起重要作用。研究认为 HO-1 的该作用可能与胆红素和胆绿素会减少血浆和脂质过氧化有关^[3]。胆红素是一种内源性抗氧化物,其亲脂性使它能与细胞膜交联而使细胞膜免受脂质过氧化。而胆绿素还原酶可以使胆绿素(氧化形式)转化为胆红素,放大了其抗氧化作用,从而提供了高度的生理性细胞保护作用^[11]。有证据显示,在 LDL 受体敲除小鼠以及使用 HO-1 诱导剂的 WHHL 兔中,其血浆脂质过氧化水平均降低。而使用 HO 抑制剂后两者过氧化水平均会上升,并且 WHHL 兔的肝脏和主动脉脂质过氧化物形成增加^[3,5]。Mayer 等^[12]证明血清胆红素可抑制脂质过氧化,并发现血清胆红素浓度与冠心病患病率呈负相关。

3.1.2 清除活性氧 细胞内氧化应激信号选择性诱导炎症相关基因表达是高血压、高脂血症等危险因素引发 As 共同的分子机制之一,而活性氧(reactive oxygen species, ROS)可能参与了这一过程。不同氧化物前体通过直接刺激或致敏血管细胞,使其产生 ROS,而后者和(或)它们修饰的靶分子将细胞外信号传入细胞内,使致动脉粥样硬化基因表达上调,并进一步使单核细胞向血管壁浸润且释放炎症因子,损伤血管内皮,诱导 VSMC 增殖和迁移^[13,14]。胆绿素和胆红素可清除羟基、单态氧、脂质过氧化物以及低胆固醇酸^[15,16],其作用有赖于两者的氧化还原循环。亲脂性的 ROS 直接作用于胆红素,使其氧化成为胆绿素。胆绿素又在胆绿素还原酶的作用下重新形成胆红素发挥作用。胆红素的循环利用使其能清除 ROS 的能力大大提高^[17]Samb 等^[18]证实胆红素可显著减少豚鼠气道平滑肌细胞 ROS 水平。Keshavan 等^[19]发现胆红素可以抑制 VCAM-1 所介导的鼠脾脏白细胞 ROS 释放。

3.1.3 抑制蛋白激酶 C 的活性 有许多证据提示蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)可能在动脉粥样硬化中发挥作用。PKC 可以在 U937 细胞中诱导基质金属蛋白酶 1(MMP-1)的

表达。而 MMP 家族与动脉粥样硬化斑块的不稳定性相关。PKC 可通过影响核因子 κ B(nuclear factor kappa B)在人主动脉内皮细胞中上调白细胞介素 8(IL-8)。它还促进单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1)介导的单核细胞趋化。人类 PKC 转基因动物模型还显示,PKC 可促进动脉血栓形成,并升高纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1)的水平。以上所有证据都支持 PKC 可能有致动脉粥样硬化作用^[20]。近年来已经有学者提出将 PKC 活性调控作为包括动脉粥样硬化在内的心血管疾病的治疗目标^[21]有报道胆红素能呈浓度依赖性抑制人纤维母细胞 PKC 的活性,而该抑制作用可被胞膜胞浆的活化脂质(activating lipids)浓度升高所逆转^[22]。抑制 PKC 可能是胆红素抗动脉粥样硬化的机制之一,但其具体作用方式还有待进一步研究证明。

3.2 减少铁含量

组织中铁水平升高催化脂质过氧化和 Fenton's 反应,促使 OX-LDL 和氧自由基形成,从而导致氧化应激反应,增加患动脉粥样硬化的危险性^[23,24]。铁是 HO-1 产物之一,HO-1 活性增强时细胞内游离铁的产生必然增加。但同时 HO-1 亦通过以下途径使细胞内铁含量减少。(1)诱导 HO-1 会导致有催化作用的游离铁释放增多,后者可上调铁蛋白为铁储存蛋白。它与铁离子结合成螯合物,降低了有催化活性的可利用铁,进一步降低了其对于损伤性 ROS 形成的促进作用。反应性的铁蛋白表达依靠转录和转译机制调控^[25]。(2)HO-1 使位于内质网的 ATP 依赖性的铁分泌泵表达和活性增强,促进细胞内的铁流出,从而使胞质内铁减少^[26]。HO-1 活性增加的总结果为细胞清除铁的能力增加,细胞对氧化损伤的抵抗力增强。在转染人 HO-1 基因的载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠的主动脉组织中,铁含量和铁沉积明显减少,As 病变程度也减轻^[27]。除了减少铁含量外,HO-1 还通过升高机体的铁蛋白水平发挥保护作用。Hoekstra 等研究日本鹌鹑的主动脉内皮细胞株发现,不易发生动脉粥样硬化的细胞株(atherosclerosis resistant, RES)比起易发生动脉粥样硬化的细胞株(atherosclerosis -susceptible, SUS)来抗氧化应激能力更强,铁蛋白水平也更高。并且认为 HO-1 的表达和铁蛋白水平上调具有抗动脉粥样硬化的作用^[28,11]。

3.3 产生一氧化碳

一氧化碳可结合血红蛋白(Hp),并抑制及改变其生物化学功能,对于电子传递反应产生不同的影响,发挥抗氧化作用^[29]。Lavitrano 等^[30]首次发现一氧化碳对于啮齿目动物外的大型动物的保护作用并研究了其对体内代谢的影响。他们在为猪实行心脏停搏体外循环前用一氧化碳预处理心脏,发现一氧化碳可在缺血后改善心肌的能量代谢,防止心肌水肿和凋亡,并促进其术后恢复。该研究发现,一氧化碳可抑制缺血诱导的还原型吡啶核苷酸生成进而改变细胞的氧化还原状态,并推测一氧化碳有可能参与电子传递反应,减少组织氧耗需求,降低细胞总的代谢水平,发挥心肌保护作用。Gong 等^[31]使用花生四烯酸(AA)等使 E47 细胞中还原型谷胱甘肽水平减少以诱导细胞氧化损伤。试验发现,使用

HO-1 活性抑制剂铬卟啉(chromium mesoporphyrin CrMP) 后可使 AA 等的脂质过氧化作用增强, ROS 产量增多, 线粒体膜电位下降, 细胞毒性作用明显增加。一氧化碳清除剂血红素与 CrMP 作用相似, 而将细胞暴露于外源性一氧化碳可部分降低 AA 的毒性并部分抵消 CrMP 的作用, 效果与转染鼠 HO-1 基因一致。试验提示 HO-1 可能部分通过一氧化碳行使其保护作用。牟娇等^[32] 也通过家兔动脉粥样硬化模型进一步证实了该结论。但在生理情况下, 一氧化碳的抗氧化特性对于人类动脉粥样硬化的确切作用以及该作用能发挥到何种程度尚有待于更进一步的研究证实。

3.4 清除具有促氧化作用的血红素

血红素被认为是一种促氧化分子。大量血红素由血红蛋白的释放促进了 ROS 的生成^[16]。血红素还可催化具细胞毒性的脂质过氧化物形成, 它与内皮细胞的结合又增强了由氧化物引起的组织损伤, 促进细胞组成部分的氧化并进一步导致细胞死亡及诱导炎症反应的发生。血红素还能通过氧化反应导致 DNA 损伤, 催化蛋白质的氧化、交联、降解, 以及损伤脂质双分子层等等。因此, 血红素被认为参与了动脉粥样硬化的病理过程, 并对于心肌组织有较强的毒性作用^[33]。血红素氧化酶系统被认为是体内清除血红素毒性的主要系统。而 HO-1 过表达已被证实能在包括冠状动脉微血管内皮细胞在内的数种细胞内保护其免受血红素以及血红蛋白的毒性作用^[16]。

3.5 心肌细胞保护

Melo 等^[34] 在结扎大鼠冠状动脉前 8 周, 以重组腺相关病毒(rAAV) 作为载体, 直接注射人类 HO-1 基因至大鼠心肌组织, 以评估该基因对于缺血引起的心肌损伤的长期保护作用。该研究发现, 转染 HO-1 基因可使结扎冠状动脉后左室心梗面积减少 75% 以上, 同时伴有心肌脂质过氧化减轻、促凋亡的 Bax 减少、促炎症的白细胞介素 1 β 减少、抗凋亡的 Bcl2 增加。结果提示, 转染 HO-1 基因可部分通过减轻氧化应激、相关炎症反应和抗细胞凋亡来保护心肌。Lu 等^[35] 发现 HO-1 在大鼠的热应激反应中参与了延迟心肌保护。上述结论也在 Tsui 等^[36] 的试验结果中得到进一步证实。

4 进展以及展望

动脉粥样硬化是一个多因性疾病, 而机体内也存在许多的防御系统。HO 系统可能是体内抗动脉粥样硬化重要防御体系之一。近年来大量研究显示, HO-1 有组织细胞保护作用, 但仍有许多问题有待探究。比如, HO 可能同时表现出氧化性和抗氧化作用^[37], 适度诱导有保护作用, 而过度诱导则起损伤作用。所以有必要探明不同病理状态下, HO-1 的最适诱导水平以及调控这一诱导水平的方法。现有的 HO-1 诱导剂多具氧化毒性, 对机体有一定损伤性。所以寻找安全无毒的诱导剂具有较高的临床研究价值。有关人类 HO 基因转导以及基因治疗研究正在进行并已取得一定成果, 但是其安全性和有效性还需经临床和实验研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] Hoekstra KA, Godin DV, Cheng KM. Protective role of heme oxygenase in the blood vessel wall during atherogenesis [J]. *Biochem Cell Biol*, 2004, **82** (3): 351-359
- [2] Wang LJ, Lee TS, Lee FY, Pai RC, Chau LY. Expression of heme oxygenase 1 in atherosclerotic lesions [J]. *Am J Pathol*, 1998, **152** (3): 711-720
- [3] Ishikawa K, Sugawara D, Wang Xp, Suzuki K, Itabe H, Maruyama Y, et al. Heme oxygenase 1 inhibits atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor knockout mice [J]. *Circ Res*, 2001, **88** (5): 506-512
- [4] Yet SF, Layne MD, Liu X, Chen YH, Ith B, Sibinga NE, et al. Absence of heme oxygenase 1 exacerbates atherosclerotic lesion formation and vascular remodeling [J]. *Faseb J*, 2003, **17** (12): 1 759-761
- [5] Ishikawa K, Sugawara D, Goto J, Watanabe Y, Kawamura K, Shiomi M, et al. Heme oxygenase 1 inhibits atherogenesis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Circulation*, 2001, **104** (15): 1 831-836
- [6] Chen YH, Lin SJ, Lin MW, Tsai HL, Kuo SS, Chen JW, et al. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase 1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients [J]. *Hum Genet*, 2002, **111** (1): 1-8
- [7] Yachie A, Niida Y, Wada T, Igarashi N, Kaneda H, Toma T, et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase 1 deficiency [J]. *J Clin Invest*, 1999, **103** (1): 129-135
- [8] Kawashima A, Oda Y, Yachie A, Koizumi S, Nakanishi I. Heme oxygenase 1 deficiency: the first autopsy case [J]. *Hum Pathol*, 2002, **33** (1): 125-130
- [9] Djousse L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study [J]. *Am J Cardiol*, 2001, **87** (10): 1 196-200
- [10] Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, **228** (5): 568-571
- [11] Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (25): 16 093-098
- [12] Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease [J]. *Clin Chem*, 2000, **46** (11): 1 723-727
- [13] Moghadassian MH. Experimental atherosclerosis: a historical overview [J]. *Life Sci*, 2002, **70** (8): 855-865
- [14] Nienhig G, Harrison DG. The AT (1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis [J]. *Circulation*, 2002, **105** (3): 393-396
- [15] Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation [J]. *J Biol Chem*, 1994, **269** (24): 16 712-719
- [16] Alcaraz MJ, Fernandez P, Guillen MI. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase 1 pathway [J]. *Curr Pharm Des*, 2003, **9** (30): 2 541-551
- [17] Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle [J]. *Pediatrics*, 2004, **113** (6): 1 776-782
- [18] Samb A, Taille C, Almolki A, Megret J, Staddon JM, Aubier M, et al. Heme oxygenase modulates oxidant-signaled airway smooth muscle contractility: role of bilirubin [J]. *Am J Physiol*, 2002, **283** (3): L596-603
- [19] Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ, Babcock GF, Cook-Mills JM, Zucker SD. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration [J]. *J Immunol*, 2005, **174** (6): 3 709-718
- [20] Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, **14** (1): 33-37
- [21] Murphy S, Frishman WH. Protein kinase C in cardiac disease and as a potential therapeutic target [J]. *Cardiol Rev*, 2005, **13** (1): 3-12
- [22] Amit Y, Boneh A. Bilirubin inhibits protein kinase C activity and protein kinase C-mediated phosphorylation of endogenous substrates in human skin fibroblasts [J]. *Clin Chim Acta*, 1993, **223** (1-2): 103-111
- [23] Kraml P, Potockova J, Koprivova H, Stipek S, Crkowska J, Zima T, et al. Ferritin, oxidative stress and coronary atherosclerosis [J]. *Vnitř Lek*, 2004, **50** (3): 197-202
- [24] Wolff B, Volzke H, Ludemann J, Robinson D, Vogelgesang D, Staudt A, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP) [J]. *Stroke*, 2004, **35** (2): 453-457

- [25] Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2004, **1012**: 1-13
- [26] Soares MP, Seldon MP, Gregoire IP, Vassilevskaia T, Berberat PO, Yu J, et al. Heme oxygenase 1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation [J]. *J Immunol*, 2004, **172** (6): 3 553-563
- [27] Juan SH, Lee TS, Tseng KW, Liou JY, Shyue SK, Wu KK, et al. Adenovirus-mediated heme oxygenase 1 gene transfer inhibits the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2001, **104** (13): 1 519-525
- [28] Hoekstra KA, Godin DV, Kurtu J, Cheng KM. Effects of oxidant-induced injury on heme oxygenase and glutathione in cultured aortic endothelial cells from atherosclerosis-susceptible and -resistant Japanese quail [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, **254** (1-2): 61-71
- [29] Dulak J, Jozkowicz A. Carbon monoxide -- a "new" gaseous modulator of gene expression [J]. *Acta Biochim Pol*, 2003, **50** (1): 31-47
- [30] Lavitrano M, Smolenski RT, Musumeci A, Maccherini M, Slominska E, Di Florio E, et al. Carbon monoxide improves cardiac energetics and safeguards the heart during reperfusion after cardiopulmonary bypass in pigs [J]. *FasEB J*, 2004, **18** (10): 1 093-095
- [31] Gong P, Cederbaum AI, Nieto N. Heme oxygenase 1 protects HepG2 cells against cytochrome P450 2E1-dependent toxicity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, **36** (3): 307-318
- [32] 牟娇, 何作云, 王晓兵. 血红素氧合酶 1- 一氧化碳和一氧化氮合酶 1- 一氧化氮系统在动脉粥样硬化中的作用及其相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13** (4): 401-405
- [33] Kumar S, Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human [J]. *Toxicol Lett*, 2005, **157** (3): 175-188
- [34] Melo LG, Agrawal R, Zhang L, Rezvani M, Mangi AA, Ehsan A, et al. Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adenovirus-mediated delivery of heme oxygenase gene [J]. *Circulation*, 2002, **105** (5): 602-607
- [35] Lu R, Peng J, Xiao L, Deng HW, Li YJ. Heme oxygenase-1 pathway is involved in delayed protection induced by heat stress against cardiac ischemic reperfusion injury [J]. *Int J Cardiol*, 2002, **82** (2): 133-140
- [36] Tsui TY, Wu X, Lau CK, Ho DW, Xu T, Siu YT, et al. Prevention of chronic deterioration of heart allograft by recombinant adenovirus-mediated heme oxygenase 1 gene transfer [J]. *Circulation*, 2003, **107** (20): 2 623-629
- [37] Ryter SW, Tyrrell RM. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, **28** (2): 289-309

(此文编辑 胡必利)