

[文章编号] 1007-3949(2010)18-06-0425-05

• 实验研究 •

血红素氧合酶 1/一氧化碳系统对球囊损伤后 内膜增殖及内皮功能的影响

刘大男¹, 吴立荣¹, 方颖¹, 刘兴德¹, 李屏¹, 何作云^{2*}

(1. 贵阳医学院附属医院心内科, 贵州省贵阳市 550004; 2. 第三军医大学新桥医院心内科, 重庆市 400037)

[关键词] 球囊损伤; 内膜增殖; 内皮功能; 一氧化碳, 内源性; 血红素氧合酶

[摘要] 目的 探讨血红素氧合酶 1/一氧化碳((HO-1)/CO)系统对兔颈动脉球囊损伤后内膜增殖及内皮功能的影响及其可能的作用机制。方法 家兔随机分为对照组、胆固醇组、血红素组、卟啉锌组和假手术组 5组, 每组 10只。对照组予普通饮食, 其余 4组喂饲含 1.5%胆固醇饲料, 血红素组和卟啉锌组同时分别予氯化血红素或锌原卟啉 9腹腔内注射, 2周后实验组行颈总动脉球囊损伤术, 术后续原喂养给药 8周。结果 高胆固醇饮食血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、氧化型低密度脂蛋白)水平显著升高($P < 0.01$)。与对照组比较, 胆固醇组颈动脉一氧化氮生成量、eNOS活性显著降低, 而一氧化碳生成量、血红素氧合酶活性显著增加(P 均 < 0.01), 内膜面积和内膜/中膜面积比值为(0.586 ± 0.090 比 1.381 ± 0.180)。与胆固醇组比较, 氯化血红素干预显著增加血红素氧合酶活性、一氧化碳生成量, 显著降低内皮素 1水平, 内膜面积和内膜/中膜面积比值最小(0.386 ± 0.076 比 0.862 ± 0.164 , P 均 < 0.01); 锌原卟啉 9显著抑制血红素氧合酶活性、一氧化碳生成量, 显著增高内皮素 1水平, 内膜面积和内膜/中膜面积比值最大(0.734 ± 0.096 比 1.843 ± 0.212), 差异均有显著性($P < 0.01$)。结论 高胆固醇饮食加球囊损伤严重损害颈动脉 NOS/NO系统, 血红素氧合酶 1/一氧化碳系统通过代偿和调节 NOS/NO系统及降低内皮素 1表达从而改善内皮功能, 抑制血管损伤后内膜增殖和不良重塑。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Influence of Heme Oxygenase-1-Endogenous Carbon Monoxide System on Neointimal Proliferation and Endothelium Function of Balloon Injured Rabbit Carotid Artery

LU Da-Nan¹, WU Li-Rong¹, FANG Ying¹, Liu Xing-De¹, LI Ping¹, and HE Zuo-Yun²

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China; 2. Department of Cardiology, Xinqiao Hospital Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[KEY WORDS] Balloon Injury; Neointimal Proliferation; Endothelium Function; Carbon Monoxide; Endogenous Heme Oxygenase

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influence of carbon monoxide(CO)/heme oxygenase-1(HO-1) system on neointimal proliferation and endothelium function. **Methods** Fifty rabbits were randomly divided into 5 groups of 10 rabbits. Control group received normal chow(C group), the other rabbits received 1.5% cholesterol diet(Ch group and SH group) or 1.5% cholesterol diet plus heme in(Hm group) or zincprotoporphyrin IX(Zn group) for 10 weeks. At the beginning of 3rd week, Ch group, Hm group and Zn group underwent balloon injury at one side carotid artery. **Results**

High cholesterol diet markedly enhanced the levels of serum TC, TG, LDLC and ox-LDL($P < 0.01$). However they were not much different among these four experimental groups. Compared with control group, arterial NO production and eNOS activity decreased markedly, while CO production and HO-1 activity increased markedly(all $P < 0.01$), the intima area and ratio of intima/media(IM) were respectively 0.586 ± 0.090 vs 1.381 ± 0.180 in Ch group. Compared with Ch group, CO production and HO-1 activity increased markedly in Hm group, while in Zn group they were decreased markedly. Compared with Ch group, arterial endothelin-1(ET-1) level of Hm group reduced markedly while in Zn group they were significantly higher than Ch group. The intima area and ratio of IM were reduced distinctly in Hm group (respectively 0.386 ± 0.076 vs 0.862 ± 0.164) while they were distinctly increased in Zn group (respectively 0.734 ± 0.096 vs 1.843 ± 0.212).

Conclusion Arterial NOS/NO system is impaired significantly in atherosclerotic rabbits induced by high-cholesterol diet and balloon injury. HO-1/CO system plays a key role in improving endothelium function and inhibiting neointimal proliferation. This role is related to the reciprocal relationship between HO-1/CO and NOS/NO system in restenosis and the down-regulated expression of ET-1.

[收稿日期] 2010-03-16 [修回日期] 2010-05-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(39800065), 贵州省科学基金资助项目[黔科合字 J(2006)2074号], 贵州省优秀科技教育人才省长基金项目[黔省专合字(2007)72号]

[作者简介] 刘大男, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的发病机制及防治研究, E-mail为 liudan2000@yahoo.com.cn. 通讯作者何作云, 硕士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事冠心病的发病机制及防治研究, E-mail为 Hzuoyun@yahoo.com.cn. 吴立荣, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病介入、电生理和起搏治疗研究, E-mail为 wlr@medmail.com.cn.

内皮损伤是动脉粥样硬化发生、发展及 PCI 术后再狭窄的始动环节, 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 过度增殖是导致损伤血管内膜增厚, 发生不良重塑, 形成再狭窄的关键因素。血红素氧合酶 - 一氧化碳 - 环一磷酸鸟苷 (HO-CO-cGMP) 细胞信号系统具有调节心血管系统的作用。HO 是血红素分解代谢的限速酶, 可催化降解细胞浆中的血红素产生 CO。HO-1 为诱导型, HO-2、HO-3 为结构型, 血管内皮细胞及平滑肌细胞中均有 HO-1 基因的表达。CO 也是内皮源性舒张因子, 与一氧化氮 (NO) 有相似的作用方式, 能激活可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC), 升高细胞浆中 cGMP 水平, 从而舒张血管平滑肌, 抑制血小板聚集和 VSMC 增殖^[1]。然而, 再狭窄过程中 HO-1/CO 系统的作用、作用机制及靶点不清楚。本研究在兔颈动脉球囊损伤后再狭窄的模型上, 干预 HO-1 的活性, 检测 HO-1、一氧化氮合酶 (NOS) 活性, CO、NO 生成量和内皮素 1 (ET-1) 的变化以及内膜增生程度, 以探讨该系统对球囊损伤后内膜增殖、内皮功能的影响及其可能的调节机制。

1 材料和方法

1.1 动物模型及分组

体重 1.6~2.0 kg 的新西兰大白兔 (购自新桥医院动物研究中心), 单笼、适应性饲养 1 周后随机分为 5 组: 对照组、胆固醇组、血红素组、卟啉锌组及假手术组, 每组 10 只。对照组喂饲普通饲料, 其余 4 组喂饲含 1.5% 胆固醇饲料。血红素组和卟啉锌组同时分别予 15 mg/(kg·d) 氯化血红素、45 μmol/(kg·d) 锌原卟啉 9 腹腔内注射。2 周后, 胆固醇组、血红素组及卟啉锌组家兔经一侧颈外动脉用 2.5~3.0 F 标准球囊导管剥脱颈总动脉内皮, 假手术组除不插入球囊导管外, 其余操作同该 3 组, 再继续原喂养和给药 8 周。氯化血红素、锌原卟啉 9 购自美国 Sigma 公司。

1.2 标本采集及处理

于 10 周末取血后, 以 20% 乌拉坦按 5 mL/kg 经耳缘静脉注射全身麻醉, 固定动物于手术台上。常规消毒、铺单后, 剪开腹腔; 暴露腹主动脉, 逆流方向插管以 100 mmHg 灌注肝素生理盐水, 取颈部正中切口, 分离颈总动脉, 剪断双侧颈静脉引流, 待引流液变清亮后, 在颈总动脉中段处结扎, 予 4℃ 的 4% 多聚甲醛按同样压力灌注固定 30 min, 取颈总动脉 3.0~4.0 cm, 部分血管标本留作 NOS、HO 活性

及 NO、CO 生成量检测, 部分标本置液氮中保存用于分子生物学检测, 中段血管标本 4% 多聚甲醛缓冲液固定后作病理切片。

1.3 血管内膜和中膜面积测定

血管标本固定后经梯度酒精脱水、透明、石蜡包埋, 每个动脉段做 10 张切片, 每张间隔 2 mm, 切片厚度 4 μm, HE 染色。将第 2~9 张完整的血管横切面 HE 染色图像摄入计算机图像分析系统中, 分别测量内膜面积 (I)、中膜面积 (M), 以内膜面积/中膜面积比值 (IM) 作为内膜增殖指数的指标, 取 8 张切片的平均值。内膜面积、中膜面积、管腔面积的测量界定: 以内弹力板围绕面积减管腔面积为内膜面积, 以外弹力板围绕面积减内弹力板围绕面积为中膜面积, 中心为管腔面积。

1.4 血脂测定

于 10 周末, 从兔耳缘静脉采血。采用酶法测定血清脂质 (TC、TG、HDL-C、LDL-C), 试剂盒由上海科华生物技术有限公司提供; 采用双抗体夹心法测定氧化型 LDL (ox-LDL), 试剂盒由上海荣盛生物试剂厂提供。

1.5 血浆及颈动脉中内皮素 1 测定

采用放射免疫法, 分别提取血浆和颈动脉匀浆, 按说明书操作, 由北京华英生物技术有限公司提供检测试剂盒。

1.6 血清一氧化氮微量测定

取血清 500 μL 于 4℃、10 kr/min 离心 15 min, 取上清液 100 μL, 加入 Griess 试剂和 4 mol/L 盐酸各 100 μL, 室温反应 10 min, 用酶标仪在 570 nm 处读取光密度值, 同时以亚硝酸盐作标准曲线, 结果以 NO 转变为亚硝酸盐 (NO²⁻) 表示。

1.7 颈动脉一氧化氮、一氧化碳生成量测定

采用 NO 检测试剂盒, 按照说明书操作, 测定颈动脉孵育液中 NO²⁻ 含量代表 NO 的生成量, 试剂盒由军事医学科学研究所提供。颈动脉 CO 生成量测定参照文献 [2] 方法, 将颈动脉平滑肌组织剪成 3 mm 大小, 置于 2 mL DMEM 培养液中 (含 50 mL/L 纯血红蛋白, 1 mL/15 mg 组织), 置 95% O₂、5% CO₂、37℃ 孵育 2 h 后, 在 569 nm 波长下用碳氧计测定碳氧血红蛋白 (HbCO) 的最大吸收值, 以外源性 CO 和不同浓度的 Hb 制作标准曲线, 根据标准曲线计算 HbCO 量 (μmol/g), 作为颈动脉 CO 的释放量。

1.8 颈动脉一氧化氮合酶、血红素氧合酶活性及血红素氧合酶 1 测定活性检测

NOS 活性采用 ³H-精氨酸转化生成 ³H-胍氨酸测定法; HO 活性参照文献 [3] 测定, HO-1 含量测定采

用 ELISA 法,提取颈动脉匀浆,按说明书操作,试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.9 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析和组间 q 检验。相关资料采用相关分析法计算相关系数, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 血脂水平

与对照组及实验前相比,高胆固醇饮食各组血清 TC、TG、LDLC 和 ox-LDL 水平明显升高,差异有显著性 ($P < 0.01$),高胆固醇饮食各组之间差异无

显著性,而 HDLC 水平变化不显著(表 1)。

2.2 血清一氧化氮水平

与对照组比较,胆固醇组、血红素组、卞啉锌组血清 NO 水平显著降低 ($P < 0.01$),3 组间差异无统计学意义;假手术组 NO 水平变化差异无显著性 ($P > 0.05$ 表 1)。

2.3 血浆和颈动脉内皮素 1 含量

与对照组比较,胆固醇组、血红素组及卞啉锌组血浆和颈动脉组织 ET-1 含量均显著增高 ($P < 0.01$),假手术组 ET-1 含量变化无显著性;与胆固醇组比较,血红素组 ET-1 含量明显降低,卞啉锌组 ET-1 含量明显增高 ($P < 0.01$; 表 1 和表 3)。

表 1 血清脂质、氧化型低密度脂蛋白、一氧化氮和内皮素 1 测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组	假手术组	胆固醇组	血红素组	卞啉锌组
TC (mmol/L)	1.71 ± 0.18	21.89 ± 2.42 ^a	21.64 ± 3.76 ^a	21.79 ± 2.44 ^a	20.86 ± 1.85 ^a
TG (mmol/L)	0.79 ± 0.15	3.30 ± 1.76 ^a	3.18 ± 1.59 ^a	3.24 ± 1.72 ^a	2.98 ± 1.68 ^a
LDLC (mmol/L)	0.81 ± 0.10	15.23 ± 2.70 ^a	15.06 ± 2.50 ^a	14.84 ± 2.53 ^a	15.37 ± 2.72 ^a
HDLC (mmol/L)	1.01 ± 0.32	0.99 ± 0.30	1.09 ± 0.34	1.10 ± 0.31	0.98 ± 0.23
ox-LDL (μmol/L)	1.33 ± 0.26	2.69 ± 0.63 ^a	2.71 ± 0.65 ^a	2.68 ± 0.59 ^a	2.69 ± 0.69 ^a
NO (μmol/L)	170.75 ± 2.25	172.30 ± 2.36	129.16 ± 1.72 ^a	131.43 ± 1.64 ^a	126.74 ± 1.50 ^a
ET-1 (ng/L)	113.88 ± 15.91	118.36 ± 15.26	165.73 ± 15.85	130.94 ± 12.71 ^{ab}	208.79 ± 17.92 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与胆固醇组比较。

表 2 各组中膜、内膜面积及内膜增殖指数 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	内膜面积 (mm ²)	中膜面积 (mm ²)	内膜面积/中膜面积
对照组	0.012 ± 0.004	0.384 ± 0.052	0.032 ± 0.011
假手术组	0.013 ± 0.005	0.395 ± 0.045	0.034 ± 0.008
胆固醇组	0.586 ± 0.090	0.428 ± 0.052	1.381 ± 0.180
血红素组	0.386 ± 0.076 ^a	0.438 ± 0.058	0.862 ± 0.164 ^a
卞啉锌组	0.734 ± 0.096 ^a	0.412 ± 0.051	1.843 ± 0.212 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与胆固醇组比较。

2.4 内膜和中膜面积测定结果

对照组与假手术组颈动脉内皮完整,呈单层袂衬在血管腔表面,未见内膜增生。卞啉锌组内膜增生最显著,胆固醇组次之,血红素组最小。与胆固醇组比较,血红素组内膜面积与内膜增殖指数均显著减小、内膜增殖指数减少 38% ($P < 0.01$),而卞啉锌组内膜面积与内膜增殖指数显著增大、内膜增殖指数增加 33% ($P < 0.01$)。中膜增生在各实验组之间差异无显著性 ($P > 0.05$ 表 2)。

2.5 颈动脉一氧化氮合酶、血红素氧合酶活性

与对照组比较,胆固醇组颈动脉 eNOS 活性降

低 51%,HO 活性升高 74%,NOS 活性升高 66% ($P < 0.01$);卞啉锌组 eNOS、HO 活性分别降低 49%、37%,NOS 活性升高 91% ($P < 0.01$);假手术组各项指标变化不显著 ($P > 0.05$)。与胆固醇组比较,血红素组 HO 活性增加 45%,NOS 活性明显降低 ($P < 0.01$),eNOS 活性无显著性差异;卞啉锌组 HO 活性降低 64%,NOS 活性明显增加 ($P < 0.01$),eNOS 活性差异无显著性(表 3)。

2.6 颈动脉血红素氧合酶 1 含量

与对照组相比,胆固醇组、血红素组颈动脉组织 HO-1 含量均显著增高 ($P < 0.01$),卞啉锌组 HO-1 含量明显降低,假手术组 HO-1 含量变化无显著性 ($P < 0.01$);与胆固醇组比较,血红素组 HO-1 含量明显增高(表 3)。

2.7 颈动脉一氧化氮、一氧化碳生成量

与对照组比较,胆固醇组颈动脉 CO 生成量增加 40% ($P < 0.01$);与胆固醇组比较,血红素组颈动脉 CO 生成量增加 28% ($P < 0.01$),而卞啉锌组 CO 生成量较对照组和胆固醇组分别降低 56% 和 69%

($P < 0.01$)。与对照组比较,胆固醇组、血红素组和卟啉锌组颈动脉 NO 生成量显著减少 ($P < 0.01$); 与胆固醇组比较,血红素组和卟啉锌组 NO 生成量

差异无显著性。假手术组 NO、CO 生成量与对照组比较无统计学意义(表 3)。

表 3 颈动脉一氧化碳、一氧化氮生成量、血红素氧合酶、NOS 活性及血红素氧合酶 1、内皮素 1 含量测定值 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	假手术组	胆固醇组	血红素组	卟啉锌组
CO (nmol/mg tissue)	48.42 ± 5.79	52.57 ± 5.59	67.86 ± 6.84 ^a	86.72 ± 7.49 ^{ab}	21.21 ± 4.25 ^{ab}
NO (nmol/mg protein)	124.63 ± 17.90	120.76 ± 16.19	76.28 ± 13.24 ^a	76.92 ± 12.52 ^a	73.38 ± 13.35 ^a
HO (nmol/mg protein ⁻¹ ·min ⁻¹)	312.65 ± 9.10	325.48 ± 9.16	543.26 ± 8.94 ^a	786.15 ± 11.72 ^{ab}	197.30 ± 7.94 ^{ab}
eNOS (pmol/mg protein ⁻¹ ·min ⁻¹)	118.32 ± 10.87	106.54 ± 9.98	57.83 ± 7.62 ^a	61.86 ± 7.84 ^a	59.78 ± 7.68 ^a
NOS (pmol/mg protein ⁻¹ ·min ⁻¹)	95.86 ± 10.20	98.50 ± 10.20	159.21 ± 12.86 ^a	132.62 ± 11.73 ^{ab}	183.21 ± 14.26 ^{ab}
HO-1 (μg/L)	3.72 ± 0.78	3.68 ± 0.75	6.13 ± 0.98 ^a	9.82 ± 1.49 ^{ab}	1.88 ± 0.53 ^{ab}
ET-1 (pg/mg tissue)	21.33 ± 3.86	23.15 ± 3.72 ^{ab}	65.84 ± 5.89 [*]	40.21 ± 4.23 ^{ab}	79.56 ± 6.80 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与胆固醇组比较。

2.8 内皮素 1 与一氧化碳相关性分析

血清及颈动脉内皮素 1 与 CO 均呈显著负相关 ($r = -0.89$, $r = -0.85$, $P < 0.01$)。

3 讨论

本研究在手术前后均予兔高胆固醇饮食,加之损伤对静止期 VSMC 的激活,旨在促进 VSMC 进入增殖状态及模拟人再狭窄形成过程。研究表明^[4], LDL 氧化成 ox-LDL 后能直接降解和灭活 NO, 中断 NO 受体后信号传导,引起局部血管收缩、VSMC 增殖、血小板粘附聚集、内皮功能障碍,促进动脉血栓形成,导致管腔狭窄。本研究中高胆固醇饮食诱导 TC、LDL、ox-LDL 显著升高,但各组之间差异无显著性,表明氯化血红素干预未能降低血脂水平,HO-1/CO 系统对再狭窄形成的影响可能并非依赖对血脂代谢的调节。

NO 是体内最重要的气体信使分子,由一氧化氮合成酶 (NOS) 以 L 精氨酸为底物合成。NOS 分为结构型 (eNOS) 及诱导型 (iNOS)。eNOS/NO 系统具有调节和保护内皮功能的作用。CO 同样能调节内皮功能,它与 NO 均是最重要的内皮源性舒张因子,二者在维持血管正常生理功能方面具有互补或等同的作用^[5]。由于 NO 与 cGMP 的亲合力比 CO 强 50 倍,因此在生理状态下起主要作用;CO 为应激产生,则病理状态下发挥更有效的作用。本研究显示,高胆固醇饮食加球囊损伤使各组颈动脉 eNOS 活性、NO 生成量显著降低,HO-1 活性和表达、CO 生成量明显增加,以血红素组最显著,NOS 活性显著降低,新生内膜面积和内膜增殖指数则最小;而卟

啉锌组 HO 活性和表达、CO 生成量显著降低,NOS 活性显著升高,新生内膜面积和内膜增殖指数则最大。表明再狭窄形成中 NOS/NO 系统严重受损,HO-1/CO 系统通过增加 HO-1 活性和表达、CO 生成量,降低 NOS 活性发挥代偿性保护作用,HO 抑制剂使该代偿作用减弱,血管重塑则加重。球囊损伤后再狭窄过程中,由于内皮功能受损,内皮源性 eNOS 表达或活性下降、NO 产生减少,而 VSMC 源性的 NOS 表达或活性增加,NO 自由基大量产生,既能刺激细胞凋亡和胶原组织降解,又可与超氧阴离子形成过氧化亚硝酸盐,加重血管损伤^[6-7]。另外,再狭窄过程中 HO-1 诱导性表达和 CO 产生增加,一方面可能通过以下机制抑制 NOS 的活性及产生,减少血管损伤: (1) NOS 是一种细胞色素 P450 型血红蛋白, P450 是 HO-1 的底物,因此 HO-1 活性增加能加速 NOS 的降解; (2) NOS 活性位点需要 2 个血红素分子,HO-1 的活性增加能加速血红素的降解,减少 NOS 的合成; (3) CO 能与 NOS 结合,使之失活^[8]; (4) 血红素分解产生的游离铁能通过抑制核转录进而抑制 NOS 的产生;另一方面 CO 增加能上调 cGMP 水平,从而舒张血管和代偿内皮源性 eNOS 产生 NO 的功能不足。由此可见,HO-1/CO 系统的作用在阻止再狭窄等病理状态下显得更有意义,与本研究结果相一致。本研究证实 HO-1/CO 系统能通过对 NOS/NO 系统的调节和代偿抑制血管损伤后内膜增殖和改善内皮功能。

ET-1 是最重要的内皮源性缩血管因子,与 NO 作用相反,ET-1 能通过强烈而持久的缩血管作用,剂量依赖性地促进 VSMC 增殖。生理状态下二者保持平衡以维持正常血管内皮功能,二者比例失衡是

内皮功能失调的标志^[9]。国外研究及作者前期的研究^[10-12]显示,内源性 CO 可显著抑制 VSMC 增殖。本研究中球囊损伤使 eNOS 合成分泌 NO 减少, ET-1 水平升高,表明存在内皮功能失调;采用激动剂氯化血红素增高 HO-1 活性, CO 生成量显著增加,而 ET-1 显著降低,且与 CO 呈显著负相关,新生内膜面积和内膜增殖指数显著减小,再狭窄程度则减轻;抑制剂锌原卟啉 9 降低 HO-1 活性, CO 生成量显著减少,而 ET-1 显著增高,新生内膜面积和内膜增殖指数显著增大,再狭窄程度则加重;表明 HO-1/CO 系统能通过下调 ET-1 抑制再狭窄。氯化血红素下调 ET-1 的作用可能与 HO-1 能抑制 ET-1 合成所依赖的细胞色素 P450 单加氧酶有关。由于 ET-1 的表达与内皮功能失调和 VSMC 增殖有关,而后者又是再狭窄发生发展的中心环节,因此进一步明确了该系统抑制再狭窄的作用靶点。

综上所述,HO-1/CO 系统能改善内皮功能、抑制血管损伤后内膜增殖和不良重塑,但该作用可能并非依赖对血脂代谢的调节,而可能是通过调节和代偿 NOS/NO 系统以及下调 ET-1 实现。

[参考文献]

- [1] AbdelAziz MT, Mostafa T, Atta H, et al. Putative role of carbon monoxide signaling pathway in penile erectile function [J]. *J Sex Med*, 2009, **6** (1): 49-60
- [2] Morita T, Kourembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide [J]. *J Clin Invest*, 1995, **96** (6): 2 676-682

- [3] Gyongy B, Harry SJ, Jozsef B, et al. Ferritin cytoprotective antioxidant strategem of endothelium [J]. *J Biol Chem*, 1992, **267** (25): 18 148-152
- [4] Yin CC, Lin TK, Huang KT. Superoxide counteracts low-density lipoprotein-induced human aortic smooth muscle cell proliferation [J]. *J Biosci Bioeng*, 2007, **104** (3): 157-162
- [5] Hilaka A, Azma YT, Nakajima H, et al. Nitric oxide and carbon monoxide act as inhibitory neurotransmitters in the longitudinal muscle of C57BL/6J mouse distal colon [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, **112** (2): 231-241
- [6] Stasch JP, Schmidt PM, Nedvetsky PI, et al. Targeting the heme-oxygenized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels [J]. *J Clin Invest*, 2006, **116** (9): 2 552-561
- [7] Gobeil FJr, Zhu T, Braut S, et al. Nitric oxide signaling via nuclearized endothelial nitric-oxide synthase modulates expression of the immediate early genes NOS and mPGES-1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281** (23): 16 058-067
- [8] Tejero J, Biswas A, Wang ZQ, et al. Stabilization and characterization of a heme-oxygenase reaction intermediate in inducible nitric-oxide synthase [J]. *J Biol Chem*, 2008, **283** (48): 33 498-507
- [9] 鹿小燕,李明龙,杨萍,等.老年糖尿病人餐后甘油三酯、血管活性物质变化对血管内皮功能的影响[J].*中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (4): 303-306
- [10] Sun JJ, Kim HJ, Seo HG, et al. YS 49-1-(alpha-naphthyl ethyl)-6-7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline regulates angiotensin II-stimulated ROS production, JNK phosphorylation and vascular smooth muscle cell proliferation via the induction of heme oxygenase-1 [J]. *Life Sci*, 2008, **82** (11-12): 600-607
- [11] 刘大男,何作云,方颖,等.血红素氧合酶-1/一氧化碳系统对胰岛素样生长因子-1诱导的兔血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J].*中华心血管病杂志*, 2006, **5** (2): 108-112
- [12] 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
- (此文编辑 李小玲)