

## 金属硫蛋白 2A 与心脑血管疾病的研究进展

戴明强, 焦蓉, 徐彩霞, 谢慧星 综述, 李天发, 李继科 审校

(海南医学院第一附属医院心血管病研究所, 海南省海口市 570102)

[关键词] 金属硫蛋白 2A; 心血管疾病; 脑血管疾病; 氧化应激; 细胞凋亡

[摘要] 近年来的研究发现, 金属硫蛋白 2A (MT2A) 是一种重要的抗氧化应激分子。MT2A 基因多态性与冠心病、动脉粥样硬化密切相关, 它具有降低脑缺血再灌注损伤和保护心肌等作用, 对心脑血管疾病的影响与其对炎症、氧化应激、细胞凋亡以及内皮功能等密切相关。文章主要综述 MT2A 与心脑血管疾病的关系及其影响机制。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Progress of metallothionein 2A in cardiovascular and cerebrovascular diseases

DAI Ming-Qiang, JIAO Rong, XU Cai-Xia, XIE Hui-Xing, LI Tian-Fa, LI Ji-Ke

(Department of Cardiovascular Institute, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

[KEY WORDS] Metallothionein 2A; Cardiovascular disease; Cerebrovascular disease; Oxidative stress; Apoptosis

[ABSTRACT] Recently, some studies have found that metallothionein 2A (MT2A) is an important antioxidant stress molecule. MT2A gene polymorphism is closely related to coronary heart disease and atherosclerosis. MT2A has the effect of reducing cerebral ischemia-reperfusion injury and protecting the myocardium. The effect of MT2A on cardiovascular and cerebrovascular diseases includes inflammation, oxidative stress, apoptosis and endothelial function. This article reviews the relationship between MT2A and cardiovascular, cerebrovascular diseases.

心脑血管疾病以其高致残率和高致死率严重危害人类健康。近年来对金属硫蛋白 2A (metallothionein 2A, MT2A) 的研究发现, MT2A 主要通过清除自由基、减轻钙超载、稳定细胞膜、抗脂质过氧化而发挥抗氧化应激作用。研究发现 MT2A 基因多态性与冠心病、动脉粥样硬化等疾病的发生发展和严重程度密切相关。MT2A 可降低脑缺血再灌注损伤以及对心肌发挥保护作用。因此, 对 MT2A 影响心脑血管疾病机制的进一步深入研究必将有助于促进心脑血管疾病易感人群的早期筛选、个体化预防以及新的分子靶点药物研制。相关机制研究显示, MT2A 通过对炎症、氧化应激、细胞凋亡以及内皮功能等的作用进而影响心脑血管疾病的发生发展。本文将对 MT2A 与心脑血管疾病的关系及其影响机制的研究进展做一综述。

### 1 MT2A

#### 1.1 MT2A 的结构

金属硫蛋白 (MT) 是低分子量蛋白质, 其普遍存在细菌、真菌、真核生物、动物等各种生物体内, 富含半胱氨酸, 具有较强的金属结合能力<sup>[1]</sup>。MT2A 是 MT 的亚型之一, 由 61 个氨基酸组成, 其特征性在于低分子量 (7 kDa), 高半胱氨酸含量 (30%) 和缺乏芳香族氨基酸残基<sup>[2]</sup>。MT2A 可形成  $\alpha$  域和  $\beta$  域, 并形成哑铃型构象<sup>[3]</sup>。MT2A 启动子区域包含金属响应元件、糖皮质激素反应元件、抗氧化反应元件、环磷酸腺苷应答元件、组织纤溶酶原激活物反应元件和干扰素应答元件, MT2A 的核心启动子区域含有单核苷酸多态性, 具有 87% 的纯合子典型 (AA) 和 12.3% 的杂合子 (AG)<sup>[1]</sup>。

[收稿日期] 2017-07-27

[修回日期] 2017-09-18

[基金项目] 国家自然科学基金 (81660064); 海南省自然科学基金项目 (20158338); 海南医学院科研培育基金 (HY2014-007); 海南医学院 2016 年国家大学生创新项目 (201611810052); 海南医学院第一附属医院青年培育基金 (4602252016378)

[作者简介] 戴明强, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发生与防治, E-mail 为 392677085@qq.com。通讯作者李继科, 博士后, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发生与防治, E-mail 为 jike0335@163.com。

## 1.2 MT2A 的分布

迄今为止,共发现 11 个人金属硫蛋白异构体,包括 MT-1(A, B, E, F, G, H, M, X)、MT-2(称为 MT2A)、MT-3 和 MT-4,其中 MT-1 和 MT2A 均在各种器官、组织和培养细胞中表达,而 MT-3 主要在脑中表达,MT-4 在上皮组织中最丰富<sup>[4]</sup>。虽然 MT-1 和 MT2A 由于其分布、表达和具有相似功能经常一起研究,但 MT2A 在调节自噬和凋亡中具有其特殊的机制<sup>[5]</sup>。

## 1.3 MT2A 的功能

MT2A 通过调节体内金属的平衡而发挥重金属解毒功能,研究发现 MT2A 还具有调节细胞周期、对抗细胞变性和凋亡、刺激细胞生长和修复、血管生成调节等作用<sup>[6-7]</sup>。近年来的研究发现 MT2A 是一种重要的抗氧化应激分子,其主要通过清除自由基、减轻钙超载、稳定细胞膜、抗脂质过氧化而发挥抗氧化应激作用<sup>[8]</sup>。

# 2 MT2A 基因多态性与疾病的关系

Yang 等<sup>[9]</sup>对冠心病患者与健康受试者进行检查,发现 MT2A-838G/C 基因多态性与冠心病相关,冠心病患者 MT2A-838C 的等位基因频率高于健康对照组,C 等位基因携带者(包括基因型 GC + CC)的冠心病风险为 G 等位基因携带者的 1.562 倍,C 等位基因可能是冠心病易感基因,也可能对冠状动脉疾病的严重程度有影响。Giacconi 等<sup>[10]</sup>通过对动脉粥样硬化患者的研究表明,动脉粥样硬化患者 MT2A 表达水平升高,微量元素浓度(锌、铜、镁、铁)发生变化,MT2A-838G / C 的基因多态性中 C 等位基因携带者是动脉粥样硬化的主要发生者,MT2A-838G / C 的基因多态性可能影响炎症标志物及锌的可利用性,这些都可能促进动脉粥样硬化的发展。Giacconi 等<sup>[11]</sup>人的研究发现 MT2A-209A/G 基因多态性可能与 2 型糖尿病和动脉粥样硬化有关,其主要可能影响这两种疾病中白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、高血糖、血脂和胰岛素抵抗。上述研究都为 MT2A 基因多态性与心血管疾病的相关提供了可靠依据,提示 MT2A 基因多态性与心血管疾病密切相关。

## 3 MT2A 与心血管疾病

Cong 等<sup>[12]</sup>人在对 MT2A 过表达的实验研究结果表明,MT2A 改善年龄相关的心脏肥大、重塑和功

能障碍,MT2A 对心肌发挥保护作用,通过特异性 MT2A 基因沉默而消除,金属硫蛋白 2A 可能通过抑制核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)通路激活等来预防年龄相关的心肌病。Xue 等<sup>[13]</sup>人用人类 MT2A 基因稳定转染大鼠心源性 H9c2 细胞系,当细胞暴露于过氧化氢时,细胞显示出活性氧产生量的显著降低,人类 MT2A 在心源性细胞系中的稳定过表达对心肌细胞发挥氧化保护作用。糖尿病性心肌病是一种临床上独特的疾病,其可广泛损伤血管及组织等,例如心肌细胞异常,或由心肌毛细血管基底膜增厚所表现的微血管损伤,而 MT2A 可防止早期内皮损伤和毛细血管基底膜增厚,MT2A 可能为潜在的治疗糖尿病性心肌病的靶点分子<sup>[14]</sup>。目前针对 MT2A 与心血管系统疾病(如高血压、冠心病、心肌病等)的临床研究较少,尤其是大规模的病例数据分析研究,尚需进一步的研究明确 MT2A 与心血管系统疾病的关系。

## 4 MT2A 与脑血管疾病

Trendelenburg 等<sup>[15]</sup>人在对小鼠诱导局灶性脑缺血后 14 h 的研究结果显示,MT-2A 是缺血半球中显著上调的转录物,短暂缺血 2 h 后,MT-1 和 MT-2A mRNA 表达增加,16 h 后最大,蛋白质免疫印迹实验和免疫组织化学实验显示缺血半球的 MT2A 上调,而双重标记显示 MT2A 与星形胶质细胞以及单核细胞/巨噬细胞的标志物共定位,MT2A 缺陷型小鼠发生梗死概率比野生型小鼠大 3 倍,并且神经学测试结果明显更差。Diaz-Ruiz 等<sup>[16]</sup>人研究发现短暂性脑缺血再灌注后,MT2A 明显升高,MT2A 高表达组的梗死面积明显低于对照组,其神经损伤也明显减少,结果表明 MT2A 可能是一种新型的脑血管神经保护分子以预防缺血性损伤。现有的研究已明确 MT2A 与脑血管疾病相关,但相关临床研究和机制研究尚无报道,需进一步的机制研究及临床研究才能使 MT2A 更好的应用于临床患者的治疗。

## 5 MT2A 与血管损伤相关疾病

Ma 等<sup>[5]</sup>人研究发现 MT2A 通过调节细胞内游离锌水平,以抑制细胞凋亡并促进血管内皮细胞中的自噬,敲除 MT2A 可抑制这种现象发生。Schulkens 等<sup>[17]</sup>人在对血管内皮细胞的研究中发现,基底内皮表达 MT 家族以 MT2A 为主,siRNA 介

导的 MT2A 敲低后,人脐静脉内皮细胞的增殖减少和迁移增加,所有这些发现证明 MT2A 和血管生成之间的联系。Liu 等人的研究发现 MT2A 是血管炎症反应的重要参与因子<sup>[18]</sup>。Albrecht 等<sup>[19]</sup>人发现人脐静脉内皮细胞予蛇毒刺激 3 h 金属硫蛋白(例如 MT1H、MT2A、MT1X)和细胞色素 P450 基因表达较非刺激对照显著增加,其研究还表明出血性蛇毒引起的急性血管损伤主要涉及 MT2A 的抗氧化反应。Chen 等<sup>[20]</sup>人在研究异黄酮对血管内皮细胞中镉诱导的细胞毒性的可能干预时发现,异黄酮可以在预处理或共处理中逆转镉的细胞毒性,这些作用可能与其能诱导 MT2A 的高表达有关,进一步为 MT2A 在血管内皮损伤的研究与应用提供依据。Liang 等<sup>[21]</sup>对研究脂多糖(LPS)刺激的内皮细胞基因表达变化中发现脂多糖相关因子 1 (lipopolysaccharide-associated factor 1, EOLA1) 和 MT2A 的物理相互作用可能在炎症反应中具有细胞保护的重要作用,提示 MT2A 可能通过炎症反应参与血管内皮细胞生理病理变化。

以上研究提示 MT2A 是重要的血管内皮损伤参与因子,有望成为与血管内皮损伤相关疾病的靶向治疗分子。

## 6 MT2A 影响心脑血管疾病的可能机制

研究发现 MT2A 可改善心脏肥大、心肌重塑和心脏功能障碍<sup>[12]</sup>。对于糖尿病性心肌病的广泛血管损伤,MT2A 可防止早期内皮损伤和毛细血管基底膜增厚<sup>[14]</sup>。MT2A 缺陷型小鼠发生梗死概率比野生型小鼠大 3 倍,并且神经学测试结果明显更差<sup>[15]</sup>。短暂性脑缺血再灌注后,MT2A 高表达组的梗死面积明显低于对照组,其神经损伤也明显减少<sup>[16]</sup>。在对血管内皮细胞的研究中发现,MT2A 敲低后,血管内皮细胞的增殖减少和迁移增加,进而影响血管生成<sup>[17]</sup>。

### 6.1 抗氧化应激作用

大量研究表明,氧化应激在各种疾病的发病机制中起重要作用,如冠心病、脑梗死等,更多的证据表明,作为自由基清除剂的 MT2A 可能保护细胞和组织免受氧化应激<sup>[9,22]</sup>。线粒体应激(mitochondrial stress, MS)、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、溶酶体通透性应激(lysosomal membrane permeabilization stress, LMPS)、生物膜脂质过氧化损伤(lipid peroxidation injury, LPI)与氧化

应激相互影响进而参与疾病的发生发展<sup>[8]</sup>。Xu 等<sup>[23]</sup>人在研究血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的心脏 ERS 中,发现 MT2A 可以抑制增强子结合蛋白的同源蛋白的表达从而保护心脏免受氧化应激损伤。Yang 等<sup>[24]</sup>人的研究则指出 ERS 导致的氧化应激增加左心室直径,抑制心脏收缩,并引起肝损伤,但 MT2A 显著减弱或消退此现象。Yang 等<sup>[25]</sup>人的一项研究也证实 MT2A 对 ERS 诱发的心肌氧化应激可能发挥保护作用。Ullio 等<sup>[26]</sup>人的研究则提示上调 MT2A 导致的溶酶体递送是自噬保护细胞免受 LMPS 所致氧化应激损伤的关键机制。Diaz-Ruiz 等<sup>[16]</sup>人发现 MT2A 可以抑制大鼠瞬时脑缺血再灌注后的 LPI 和改善大脑功能恢复。Duan 等<sup>[27]</sup>人发现 MT2A 对线粒体超氧化物具有抗氧化作用。而 Bragina 等<sup>[28]</sup>人的研究也证实 MT2A 的过表达可以减少氧消耗,下调细胞 ATP 水平,降低氧化磷酸化能力,并间接与线粒体复合物相互作用,这可能与金属结合后对某些呼吸酶的抑制有关。Kang 等<sup>[29]</sup>人在对心肌缺血再灌注的研究中,发现 MT2A 可以抑制由线粒体应激引起的心肌缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡。Xue 等<sup>[13]</sup>人发现人类 MT2A 在心源性细胞系中的过表达对心肌细胞发挥氧化保护作用。Albrecht 等<sup>[19]</sup>人发现在出血性蛇毒引起的急性血管损伤中,MT2A 通过发挥抗氧化反应参与疾病的发生发展。Velic 等<sup>[14]</sup>人在对糖尿病性心肌病研究中发现,MT2A 的抗氧化活性可能会减轻局部氧化应激并减少下游过量的微血管细胞外基质形成,进而抑制糖尿病性心肌病的发生发展。氧化应激可能为 MT2A 影响心脑血管疾病的主要机制之一(图 1)。

### 6.2 抑制细胞凋亡

细胞凋亡广泛参与包括心脑血管疾病在内的各种疾病的发生发展过程。Yang 等<sup>[25]</sup>人的研究发现,MT2A 通过抑制心肌细胞凋亡而延缓心脏衰竭的进展。Ma 等<sup>[5]</sup>人报道敲除 MT2A 可能下调 Zn 水平,影响细胞凋亡。Liu 等<sup>[18]</sup>人的研究也证实 MT2A 在血管内皮细胞中发挥抗凋亡作用。Diaz-Ruiz 等<sup>[16]</sup>人研究发现短暂性脑缺血再灌注后,MT2A 可能通过抑制凋亡等作用从而减少梗死面积,对脑血管神经起保护作用。

### 6.3 抑制炎症因子的释放

MT2A 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 调节细胞炎症反应和内皮过表达的 EOLA1<sup>[30]</sup>。氧化应激后可释放大炎症细胞因子而参与疾病的发生发展,而 MT2A 可以抑制炎症细胞因子如 IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor



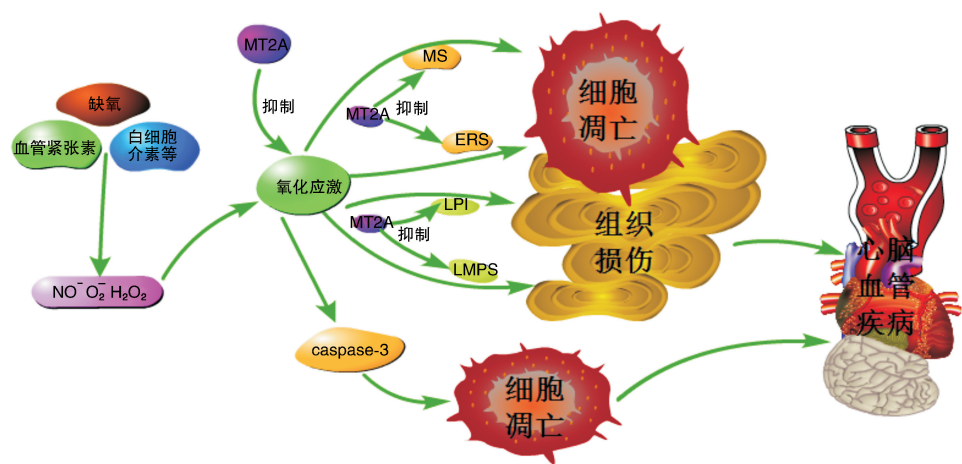


图 1. MT2A 的抗氧化应激作用  
Figure 1. The role of MT2A in oxidative stress

necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的活化<sup>[31]</sup>。MT-1/2 敲除会显著加重间歇性缺氧条件下核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 信号通路诱导的肾脏氧化损伤和炎症反应<sup>[32]</sup>。Cong 等<sup>[12]</sup> 人的研究也证实 MT2A 通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路激活来预防年龄相关的心肌病。Giacconi 等<sup>[10]</sup> 人在对动脉粥样硬化患者的研究中发现 MT2A-838G/C 的基因多态性可能影响炎症标志物等。Liu 等<sup>[18]</sup> 人发现 MT2A 在炎症反应中起作用, 调节 IL-6 的表达, 是血管炎症反应的重要参与因子。Liang 等<sup>[21]</sup> 人的研究同样提示 MT2A 可能通过炎症反应参与血管内皮细胞生理病理变化。

6.4 改善血管内皮功能

多种心脑血管疾病 (如动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管并发症等) 的发生发展与内皮损伤密切相关<sup>[33]</sup>。Ma 等<sup>[5]</sup> 研究发现 MT2A 调节细胞内游离锌水平, 对血管内皮细胞产生抑制凋亡和促进自噬的作用, 这种现象可通过沉默 MT2A 抑制。Schulkens 等<sup>[17]</sup> 发现血管基底内皮细胞表达以 MT2A 为主, MT2A 敲低可导致人脐静脉内皮细胞的增殖减少和迁移增加, 所有这些发现表明了 MT2A 和血管生成之间的联系。Chen 等<sup>[20]</sup> 人的研究发现 MT2A 可能通过逆转镉的细胞毒性而发挥对血管内皮的保护作用。Liang 等<sup>[21]</sup> 人的研究发现内皮细胞中 EOLA1 和 MT2A 的相互作用参与血管内皮的生理病理变化。在对糖尿病性心肌病的研究中, Velic 等<sup>[14]</sup> 人发现 MT2A 可防止早期内皮损伤和心肌毛细血管基底膜增厚。Giacconi 等<sup>[10]</sup> 人发现动脉粥样硬化患者 MT2A 的表达明显升高。以上研究证实 MT2A 对血管内皮细胞发挥保护作用, 其通过

不同的机制, 进而影响与血管内皮细胞相关的心脑血管疾病 (如冠心病、动脉粥样硬化、糖尿病性心脏病等) 的病理生理改变。

7 小结与展望

综上所述, MT2A 与心脑血管疾病密切相关, MT2A 基因多态性与冠心病及动脉粥样硬化患病风险相关, 也可能与动脉粥样硬化严重程度相关; MT2A 降低脑缺血再灌注损伤从而发挥脑血管神经功能保护作用。在 MT2A 机制和功能方面的研究, 通过从临床研究、动物实验和体外实验等多个层面揭示 MT2A 在心脑血管疾病中的可能作用, 氧化应激、炎症、细胞凋亡、血管内皮细胞功能等是 MT2A 参与心脑血管疾病发生发展的主要机制。在心脑血管疾病的研究中, 对 MT2A 的研究主要集中在其抗氧化应激作用。虽然目前对 MT2A 研究已取得一定的进展, 但是关于 MT2A 与心脑血管疾病的研究仍存在一些问题需要解决, 例如, 需要更多的临床研究及流行病学研究证明 MT2A 与心脑血管疾病的高度相关, MT2A 作用心脑血管疾病的具体相关信号通路仍不明确, MT2A 是否能够成为心血管疾病中其他分子的靶向分子, MT2A 调节自噬的机制是否在心脑血管疾病发挥关键作用等, 这些都有待进一步的深入研究。

[参考文献]

[1] Kayaalti Z, Soylemezoglu T. The polymorphism of core promoter region on metallothionein 2A-metal binding protein in turkish population[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37(1): 185-190.  
[2] Vasak M. Advances in metallothionein structure and functions[J]. J

- Trace Elem Med Biol, 2005, 19(1): 13-17.
- [3] Chen SH, Chen L, Russell DH. Metal-induced conformational changes of human metallothionein-2A: a combined theoretical and experimental study of metal-free and partially metalated intermediates[J]. J Am Chem Soc, 2014, 136(26): 9 499-508.
  - [4] Kimura T, Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 336.
  - [5] Ma H, Su L, Yue H, et al. HMBOX1 interacts with MT2A to regulate autophagy and apoptosis in vascular endothelial cells[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15 121.
  - [6] Nielsen AE, Bohr A, Penkowa M. The balance between Life and death of cells: roles of metallothioneins [J]. Biomark Insights, 2007, 1: 99-111.
  - [7] Takahashi S. Positive and negative regulators of the metallothionein gene[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 795-799.
  - [8] Ling XB, Wei HW, Wang J, et al. Mammalian metallothionein-2A and oxidative stress[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9). pii: E1483. doi: 10.3390/ijms17091483.
  - [9] Yang XY, Sun JH, Ke HY, et al. Metallothionein 2A genetic polymorphism and its correlation to coronary heart disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(24): 3 747-753.
  - [10] Giacconi R, Muti E, Malavolta M, et al. The +838 C/G MT2A polymorphism, metals, and the inflammatory/immune response in carotid artery stenosis in elderly people[J]. Mol Med, 2007, 13 (7-8): 388-395.
  - [11] Giacconi R, Cipriano C, Muti E, et al. Novel -209A/G MT2A polymorphism in old patients with type 2 diabetes and atherosclerosis: relationship with inflammation (IL-6) and zinc [J]. Biogerontology, 2005, 6(6): 407-413.
  - [12] Cong W, Niu C, Lv L, et al. Metallothionein prevents age-associated cardiomyopathy via Inhibiting NF-kappaB pathway activation and associated nitrate damage to 2-OGD [J]. Antioxid Redox Sign, 2016, 25(17): 936-952.
  - [13] Xue W, Liu Q, Cai L, et al. Stable overexpression of human metallothionein-IIA in a heart-derived cell line confers oxidative protection[J]. Toxicol Lett, 2009, 188(1): 70-76.
  - [14] Velic A, Laturnus D, Chhoun J, et al. Diabetic basement membrane thickening does not occur in myocardial capillaries of transgenic mice when metallothionein is overexpressed in cardiac myocytes[J]. Anat Rec (Hoboken), 2013, 296(3): 480-487.
  - [15] Trendelenburg G, Prass K, Priller J, et al. Serial analysis of gene expression identifies metallothionein-II as major neuroprotective gene in mouse focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2002, 22 (14): 5 879-888.
  - [16] Diaz-Ruiz A, Vacio-Adame P, Monroy-Noyola A, et al. Metallothionein-II inhibits lipid peroxidation and improves functional recovery after transient brain ischemia and reperfusion in rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 436 429.
  - [17] Schulkens IA, Castricum KC, Weijers EM, et al. Expression, regulation and function of human metallothioneins in endothelial cells [J]. J Vasc Res, 2014, 51(3): 231-238.
  - [18] Liu Y, Liu H, Chen W, et al. EOLA1 protects lipopolysaccharide induced IL-6 production and apoptosis by regulation of MT2A in human umbilical vein endothelial cells [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 395(1-2): 45-51.
  - [19] Albrecht EA, Dhanasekaran SM, Tomlins S. Immediate early inflammatory gene responses of human umbilical vein endothelial cells to hemorrhagic venom[J]. Inflamm Res, 2011, 60(3): 213-217.
  - [20] Chen J, Jin TY. Influence of isoflavones on cadmium-induced adverse effects in vascular endothelial cells (ECV 304) [J]. Biomed Environ Sci, 2005, 18(3): 146-152.
  - [21] Liang Z, Yang Z. Identification and characterization of a novel gene EOLA1 stimulating ECV304 cell proliferation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325(3): 798-802.
  - [22] Dong F, Li Q, Sreejayan N, et al. Metallothionein prevents high-fat diet induced cardiac contractile dysfunction: role of peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1alpha and mitochondrial biogenesis[J]. Diabetes, 2007, 56(9): 2 201-212.
  - [23] Xu J, Wang G, Wang Y, et al. Diabetes- and angiotensin II-induced cardiac endoplasmic reticulum stress and cell death: metallothionein protection[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(8A): 1 499-512.
  - [24] Yang L, Hu N, Jiang S, et al. Heavy metal scavenger metallothionein attenuates ER stress-induced myocardial contractile anomalies: role of autophagy[J]. Toxicol Lett, 2014, 225(3): 333-341.
  - [25] Yang L, Wang J, Yang J, et al. Antioxidant metallothionein alleviates endoplasmic reticulum stress-induced myocardial apoptosis and contractile dysfunction[J]. Free Radic Res, 2015, 49(10): 1 187-198.
  - [26] Ullio C, Brunk UT, Urani C, et al. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells[J]. Autophagy, 2015, 11(12): 2 184-198.
  - [27] Duan Q, Wang T, Zhang N, et al. Propylthiouracil, perchlorate, and thyroid-stimulating hormone modulate high concentrations of iodide instigated mitochondrial superoxide production in the thyroids of metallothionein I/II knockout mice[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2016, 31(1): 174-184.
  - [28] Bragina O, Gurjanova K, Krishtal J, et al. Metallothionein 2A affects the cell respiration by suppressing the expression of mitochondrial protein cytochrome c oxidase subunit II [J]. J Bioenerg Biomembr, 2015, 47(3): 209-216.
  - [29] Kang YJ, Li Y, Sun X, et al. Antiapoptotic effect and inhibition of ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in metallothionein-overexpressing transgenic mice[J]. Am J Pathol, 2003, 163(4): 1 579-586.
  - [30] Leng W, Lei X, Meng H, et al. EOLA1 inhibits lipopolysaccharide-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression by association with MT2A in ECV304 cells[J]. Int J Inflam, 2015, 2015: 301 562.
  - [31] Stankovic RK, Chung RS, Penkowa M. Metallothioneins I and II: neuroprotective significance during CNS pathology [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(3): 484-489.
  - [32] Wu H, Zhou S, Kong L, et al. Metallothionein deletion exacerbates intermittent hypoxia-induced renal injury in mice [J]. Toxicol Lett, 2015, 232(2): 340-348.
  - [33] 饶璇, 李元建. 内皮细胞损伤与修复的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(5): 531-535.

(此文编辑 许雪梅)