

血红素氧合酶 1 的生物学特性及其在冠心病防治中的作用

李 谔 综述, 黄维义 审校

(泸州医学院附属医院心内科, 四川省泸州市 646000)

[关键词] 血红素氧合酶 1; 冠心病; 动脉粥样硬化

[摘要] 血红素氧合酶 1(HO-1)是一种热休克蛋白,它也是血红素降解过程中的限速酶。HO-1 能将具有氧化性质的血红素分解生成具有抗氧化性质的胆红素和抗炎作用的 CO 而发挥抗炎与抗氧化应激等细胞保护功能。鉴于包括动脉粥样硬化、PCI 术后再狭窄、心肌梗死在内的冠心病都与活性氧诱导的氧化应激损伤及炎症密切相关,近年已有大量研究证明 HO-1 在阻止动脉粥样硬化、PCI 术后再狭窄及改善心肌梗死预后等方面均能起到重要作用,预示 HO-1 有望成为冠心病防治的新靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Biological Property of Heme Oxygenase-1 and Its Preventive and Therapeutical Effects in Coronary Heart Disease

LI Chen, and HUANG Wei-Yi

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[KEY WORDS] Heme Oxygenase-1; Coronary Heart Disease; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Heme oxygenase-1 (HO-1), a stress response protein, is the rate-limiting enzyme in the metabolism of free heme. HO-1 could serve a cytoprotective function by degrading the oxidant heme and generating the antioxidant bilirubin and anti-inflammatory molecule carbon monoxide. Coronary artery diseases including atherosclerosis, myocardial infarction, and restenosis after percutaneous coronary intervention are all associated with reactive oxygen species-induced oxidative stress injury and inflammation. Numerous studies have recently demonstrated HO-1 plays an important function in preventing atherosclerosis, restenosis and improving the myocardial infarction prognosis. HO-1 might be identified as a promising therapeutic target in the prevention and treatment of coronary heart disease.

以动脉粥样硬化为基础的冠心病在我国增长十分迅速,业已成为影响国民健康的最主要病因之一。炎症与氧化应激现已被公认为动脉粥样硬化发生、发展的中心环节,并以此指导着动脉粥样硬化防治方法的深入探究。近年发现,血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)是细胞内的一种可诱导的关键抗氧化酶,在拮抗组织细胞炎症与氧化应激损伤中不可或缺。研究表明,上调 HO-1 表达不仅能有效阻止动脉粥样硬化,还能抑制 PCI 术后再狭窄、改善心肌梗死预后,从而对冠心病的防治具有重要作用。本文对国内外近年有关 HO-1 的重要功能及其在冠心病防治中的作用研究进展作一综述。

1 HO-1 的生物学概况

血红素氧合酶(heme oxygenase, HO)是血红素降解过程中的限速酶,在红细胞新陈代谢中对血红素的分解起到至关重要的作用。在哺乳动物中迄今已发现 HO 有三种亚型:HO-1、HO-2 和 HO-3。HO-1 于 1968 年最先被发现,其本质为一种热休克蛋白,分子量约为 32 kDa。HO-1 为 HO 的诱导型,大量研究显示,HO-1 基因启动子内包含有应激反应元件、热休克元件、低氧反应元件等大量的调节元件,多种转录因子包括 AP-1、Nrf2、Bach1、HIF-1 等均参与 HO-1 基因转录的调节^[1]。HO-1 在基础状态下主要表达于负责降解衰老红细胞的脾脏、肝脏及骨髓的网状内皮细胞中,但在诱导条件下则可迅

[收稿日期] 2015-04-07

[修回日期] 2015-10-31

[作者简介] 李谔,硕士研究生,研究方向为介入心脏病学,E-mail 为 465464814@qq.com。通讯作者黄维义,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为介入心脏病学,E-mail 为 hwy6881@126.com。

速高表达于多种其他组织细胞中。已知众多致氧化应激的理化因素均是 HO-1 的强诱导因子,包括血红素、内毒素、炎症及促炎症细胞因子、缺氧、重金属、紫外线等。这些因素主要通过 MAPK 信号途径、PI3K/Akt 信号途径及 PKC 信号途径参与诱导 HO-1 表达^[2]。HO-2 于 1986 年才被被发现,为 HO 的结构型,分子量约为 36 kDa,几乎表达于体内所有器官与组织细胞之中,但在基础状态下以脑和睾丸内的表达较为丰富。糖皮质激素是已知能增加 HO-2 表达的唯一刺激因素。虽然 HO-1、HO-2 均为 HO 同工酶,具有催化降解血红素的共同活性结构位点,但是两者对应的基因完全不同,蛋白质一级结构也仅有 43% 的同源性^[3]。HO-3 的发现最晚,其氨基酸排列顺序与 HO-2 相似,但分解代谢血红素的能力很低,生理功能尚未完全明了,有研究报道大鼠体内编码 HO-3 的基因很可能来自于 HO-2 基因的假基因序列^[4]。

相比较而言,诱导型的 HO-1 在病理生理条件下的作用最为突出。HO-1 主要能将血红素分解为胆绿素、CO 以及 Fe^{2+} 。其中,胆绿素通过 NADPH 提供电子并在胆绿素还原酶的催化作用下还原为胆红素,曾长期被视为有毒代谢废物的胆绿素/胆红素直到 1987 年才被证实为有益的机体内源性抗氧化剂,能高效清除多种形式的自由基而有显著的细胞保护作用^[5-6]。另一产物 CO 则是与 NO 类似的细胞气体信号分子,可通过 p38 MAPK 信号转导通路调节相关细胞因子的产生而有效发挥抗炎、抗细胞凋亡等作用^[7],并能通过激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)以增加细胞内的环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平而在脉管系统中起到舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖、抗血栓形成等作用^[8]。由 HO 催化产生的 Fe^{2+} 本身会促进氧化损伤,但它能诱导铁蛋白合成并被后者螯合清除,从而间接发挥一定的细胞保护作用。大量研究业已证明,HO-1/胆红素/CO 共同组成的内源性保护系统在应对炎症与氧化应激细胞损伤中起着不可或缺的作用^[9]。

2 HO-1 的抗动脉粥样硬化作用

动脉粥样硬化与冠心病是当今人类健康的第一杀手,但其发病机制至今不详。研究显示,吸烟、高血压、糖尿病及血脂代谢异常等危险因素都可通过增加活性氧产生而促发氧化应激与慢性炎症,成

为致动脉粥样硬化的重要机制之一^[10]。然针对性加用维生素 C、维生素 E、辅酶 Q10、N-乙酰半胱氨酸、超氧化物歧化酶类似物等外源性抗氧化剂防治动脉粥样硬化与冠心病的多个研究却并未取得理想结果^[11]。近年发现,人为上调 HO-1 这一重要的细胞内 II 相保护酶表达可获得更强而持久的内源性抗炎、抗氧化等多重保护效果,HO-1 能否成为有效拮抗动脉粥样硬化、防治冠心病的新靶点已受到越来越多研究者的关注^[12]。近年研究发现,冠心病患者体内 HO-1 表达随冠状动脉病变的加重而增加^[13]。进一步研究报道,人体动脉粥样硬化斑块中 HO-1 表达与活性升高,且 HO-1 主要表达于内皮细胞、巨噬细胞和泡沫细胞中,提示 HO-1 在动脉粥样硬化病理过程中起着某种作用^[14]。迄今已有多个动物实验结果显示,通过药物诱导或基因转染等方法上调 HO-1 表达均可有效抑制动脉粥样硬化,反之,阻断 HO-1 活性或直接敲除 HO-1 基因则可显著加重动脉粥样硬化程度^[9];世界首例报道的先天性 HO-1 基因缺失者是个年仅 6 岁小孩,就已过早出现了广泛的血管炎症与动脉粥样硬化斑块^[15-16],而检测人群 HO-1 基因启动子中(GT)_n 多态性发现,长(GT)_n 基因型者 HO-1 基因转录活性低,对应的冠心病风险明显升高。这些研究证据一致表明,HO-1 的表达实质是为拮抗动脉粥样硬化而出现的一种适应性表达,即 HO-1 高表达并非引起动脉粥样硬化的原因,而是动脉粥样硬化所致的结果。已知血管内皮损伤是动脉粥样硬化的起始环节,内皮损伤后低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 浸入内皮下并在此被氧化修饰为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), ox-LDL 反过来又加重内皮损伤、诱发局部炎症、募集单核巨噬细胞并被后者大量吞噬变成泡沫细胞,如此恶性循环,构成了动脉粥样硬化发生与发展的病理生理过程。可见,血管内皮损伤、氧化应激、炎症是动脉粥样硬化的几个显著特征^[17],而研究发现,HO-1 对这几个方面都具有抑制和对抗作用。首先,HO-1 可拮抗氧化应激、抑制血管内皮损伤。HO-1 能催化降解游离血红素,这既消除了血红素这一强致氧化物又生成产物胆绿素/胆红素充当广谱的强抗氧化剂,从而显著减轻氧化应激性内皮损伤,同时也阻止了 LDL 的氧化修饰^[18];HO-1 的另一产物 CO 则能抑制内皮细胞凋亡并促进损伤区周围内皮细胞增殖与修复^[19];HO-1 还能增加骨髓源性内皮祖细胞动员、迁移和归巢,促进损伤血管再内皮化^[20]。此外,与对内皮细胞不同,CO 通过抑制内皮素 1 和

血小板源性生长因子 B 的表达而抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,同时,胆绿素/胆红素也能通过 MAPK 信号途径抑制血管平滑肌细胞分裂与增殖,从而抑制动脉粥样硬化病变进展^[21]。其次,抗炎作用是 HO-1 拮抗动脉粥样硬化的另一关键机制。研究发现,缺乏 HO-1 的巨噬细胞会增加活性氧及 MCP-1、TNF- α 、IL-1 等促炎细胞因子的产生以加重血管炎症损伤,并可通过增加清道夫受体 A 表达而促进泡沫细胞形成。反之,上调 HO-1 表达则可使原本为致炎性质的活化巨噬细胞转成具有抗炎作用的 M2 表型,后者可抑制活性氧及 MCP-1、IL-1 等促炎细胞因子产生并增加抗炎细胞因子 IL-10 的产生,同时降低 TNF- α 介导的 E-选择素和血管细胞黏附分子 1 产生而减少白细胞与血管内皮的黏附,并且,将 HO-1 诱导表达于巨噬细胞还能提高其清除体内病原微生物的能力,最终显著减轻血管炎症与动脉粥样硬化程度。由于加用外源性的 CO 也获得了类似结果,故推测 HO-1 的抗炎作用主要经由 CO 介导实现^[2,6,22]。最后,HO-1 对稳定动脉粥样硬化斑块也有重要作用。已知斑块的不稳定性是动脉粥样硬化进展过程中的主要危害,而研究发现,HO-1 表达除直接减轻斑块内炎症外,还可通过抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 的表达以及减少血管平滑肌细胞氧化应激性凋亡或死亡,从而促使易损斑块趋于稳定^[1]。可见,调控 HO-1 表达必将成为防治动脉粥样硬化与冠心病的一个重要靶点。

3 HO-1 抑制 PCI 术后再狭窄

PCI 术已是当前治疗冠心病、实现冠状动脉血运重建的最常用方法,但术后再狭窄仍是本法的主要限制之一。虽然近年广泛使用药物洗脱支架通过抑制新生内膜增生确实显著降低了再狭窄率,但术后血栓形成风险增加也引发了药物洗脱支架的长期安全性等问题。理想的结果应是既降低 PCI 术后再狭窄又不妨碍局部损伤血管的再内皮化。PCI 术后再狭窄机制复杂,主要涉及内皮损伤、血栓形成、炎症反应、平滑肌细胞增殖与迁移、内膜增生及基质重塑等几个方面,Hu 等^[23] 研究显示,血管损伤后局部有活性氧生成增多、MMP-2 与骨调素等表达上调,它们在整个 PCI 术后再狭窄中起到重要作用。活性氧能在血管损伤早期促使成纤维细胞增殖、迁入内膜并合成过量胶原,从而在促进新生血管内膜增生与血管重塑中扮演重要作用;MMP-2 则能通过

降解平滑肌细胞周围的细胞外基质而解除平滑肌细胞的迁移屏障,同时还能与骨调素一起促使血管平滑肌细胞表型由标准的收缩型向活化的合成型转变,从而表现出黏附、增殖并由血管中膜向内膜迁移等特性,最终引发和加重 PCI 术后再狭窄。如前所述,HO-1 表达既可清除活性氧,又能有效抑制炎症及 MMP 的表达,理论上有助于预防 PCI 术后再狭窄。Hyvelin 等^[24] 对 HO-1 在这方面的潜在作用作了深入研究,在大鼠及兔等实验动物模型上用血晶素诱导 HO-1 表达显著抑制了支架术后过度的内膜新生而又不伴支架处血管的再内皮化障碍,当用锡原卟啉阻断 HO-1 活性则可消除这一效果,出现这一结果是由于 HO-1 表达限制了早期炎症、内皮细胞凋亡及血管平滑肌细胞增殖等多个与支架内再狭窄相关的事件所致。也有临床研究发现,HO-1 基因启动子内长(GT)_n 基因型者其 HO-1 基因转录活性低,对应的 PCI 术后再狭窄及不良心血管事件的风险升高,反之,短(GT)_n 基因型者基因转录活性高,对应的 PCI 术后局部炎症和再狭窄风险均较低^[25]。另外,加用 CO 也有降低支架内再狭窄效果,说明 CO 参与了 HO-1 抑制 PCI 术后再狭窄的作用^[22]。

4 HO-1 在心肌梗死防治中的作用

缺血再灌注损伤是急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 过程中心肌细胞受损(坏死或凋亡)的主要原因。由于心肌细胞是终末分化细胞,当其受到损伤后只能由成纤维细胞来填充,形成瘢痕组织,引发室壁变薄、膨出等心室重构,将显著增加心衰及恶性心率失常风险,严重恶化患者预后。而近年不断增加的实验研究证实 HO-1 在心肌梗死防治中具有多种有益作用。一项对小鼠的 AMI 实验发现,与野生小鼠所发生的大面积心肌梗死相比,HO-1 转基因小鼠心肌梗死面积明显减小,且心肌不同的 HO-1 表达水平直接影响着缺血再灌注损伤心肌功能的恢复程度^[26]。为探讨 HO-1 基因转染的长期保护效果,有人用腺病毒作载体转染 HO-1 基因于心肌内,并于 8 周后再行心肌缺血再灌注损伤实验,仍然获得显著减少心肌梗死面积的效果,表明预先转染 HO-1 基因可对将来的心肌缺血再灌注损伤产生有效保护^[27]。Liu 等^[28] 又评价了心肌梗死后再行 HO-1 基因转染对心脏恢复的影响,结果依然可以抑制心室重构、改善心功能,并有效减轻心肌梗死后反复发作的心肌缺血。在关于 HO-1

介导心肌 IRI 保护作用机制的研究中,揭示其主要与减轻氧化应激、减少促炎因子表达、减轻局部炎症状态和抑制心肌细胞凋亡等有关^[27]。另有研究报道,HO-1 还能通过促进梗死区新血管生成以增加心肌梗死区供血,从而抑制心室重构、改善心功能^[29]。HO-1 促进梗死区新血管生成的作用很可能与其促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)等关键血管生成因子的表达密切相关^[30]。有发现 HO-1 经由 CO 介导增加 VEGF 表达,同时 HO-1 又是 VEGF 促血管生成的下游介质,阻断 HO-1 活性即可降低 VEGF 促内皮细胞增殖、迁移及出芽生成新血管的效果^[31]。SDF-1 主要参与骨髓中内皮祖细胞的动员与募集,并在缺血介导的血管生成与血管修复中起关键作用,不仅 HO-1 能促进 SDF-1 表达, SDF-1 也可增加 HO-1 mRNA 合成及 HO-1 蛋白表达与活性,当缺乏 HO-1 时, SDF-1 诱导内皮细胞的血管生成作用将受损,提示 SDF-1 促血管生成作用也需 HO-1 介导^[32]。

此外,在 AMI 治疗中,干细胞移植理论上是一种很有前景的方法,且移植得越早效果应越好。但干细胞活力较低、耐受不良环境能力差,而心肌梗死早期梗死区必然存在着严重的缺氧、氧化应激、炎症等恶劣环境,致使无论自体动员、募集的干细胞还是移植的外源性干细胞都难以在心肌梗死区存活,故干细胞移植治疗 AMI 的效果和前景尚存有争议^[33]。晚近发现,上调 HO-1 表达至少能在以下几方面改善干细胞移植治疗 AMI 效果:通过抗炎、抗氧化应激作用有效改善急性心肌梗死区恶劣的微环境^[27];通过增加 VEGF、SDF-1 等细胞因子的表达,促进骨髓间充质干细胞与内皮祖细胞动员及归巢,同时促进新血管生成,改善梗死区血流灌注^[29-30,34];高表达 HO-1 的干细胞本身抗损伤能力及增殖、分化和修复梗死心肌的能力均明显增强,用其治疗 AMI 在防止左心室重构、改善心功能等方面较普通干细胞移植更加有效^[29,35]。

5 HO-1 在应用中的问题及前景

上述大量实验研究均肯定了 HO-1/胆红素/CO 系统在拮抗动脉粥样硬化与冠心病方面具有多重保护作用,预示其今后的临床应用潜力巨大,事实上,当前临床最常用的调脂药物如他汀类、非洛贝特、普罗布考等,可能都是通过诱导 HO-1 表达发挥抗炎、抗氧化、保护内皮细胞、抑制血管平滑肌

细胞增殖等调脂外作用的,甚至阿司匹林抑制心血管疾病中的炎症性细胞损伤作用也可能是诱导 HO-1 表达介导的^[36]。尽管如此,基础研究的发现与临床应用间仍有巨大差距,迄今仍无证明单纯 HO-1 表达有效防治冠心病、改善心肌梗死预后的大规模临床研究证据。目前在上调 HO-1 表达方法选择上,由于基因转染的稳定性和安全性仍然未知,无法常规临床应用,当前更为可行是药物诱导法,但诸如水晶素、内毒素、 H_2O_2 、重金属离子及促炎细胞因子等具有致炎、致氧化应激作用的细胞毒性物质显然没有临床应用价值,他汀类等虽能诱导 HO-1 明显表达,但一些报道中的他汀类用量可能超越了临床能接受的范围,且其诱导作用还具有细胞类型依赖性^[37],可见,为了趋利避害,更好利用 HO-1 的保护作用,需要开发具有时间依赖性和组织特异性、且无细胞毒性的 HO-1 诱导剂。有趣的是,包含于某些植物体内的多酚化合物与黄酮类物质如姜黄素、白藜芦醇、槲皮素、花青素等都是非应激性、非细胞毒性物质,却能通过特殊的细胞信号转导途径诱导 HO-1 表达,他们在我国传统医学及现代医学中都有广泛应用,是极有临床前景的 HO-1 天然诱导剂,值得深入研究和发掘^[12]。另外,值得注意的是,已有研究提示 HO-1 表达适度上调有益,而过度上调也可能有害,比如 CO 原本能抑制内皮细胞凋亡,但浓度过高则促进内皮细胞凋亡^[38]。由于目前并没有能特异而又敏感反映体内 HO-1 活性的标志物可供检测,如何把握调控 HO-1 表达度也需要更多研究。

[参考文献]

- [1] Cheng C, Noordeloos AM, Jeney V, et al. Heme oxygenase-1 determines atherosclerotic lesion progression into a vulnerable plaque [J]. *Circulation*, 2009, 119 (23): 3 017-027.
- [2] Wang CY, Chau LY. Heme oxygenase-1 in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical perspectives [J]. *Chang Gung Med J*, 2010, 33 (1): 13-24.
- [3] Hayashi S, Omata Y, Sakamoto H, et al. Characterization of rat heme oxygenase-3 gene. Implication of processed pseudogenes derived from heme oxygenase-2 gene [J]. *Gene*, 2004, 336 (2): 241-250.
- [4] Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase [J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60 (1): 79-127.
- [5] Wang XM, Kim HP, Nakahira K, et al. The heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1 [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (6): 3 809-818.
- [6] Wegiel B, Larsen R, Gallo D, et al. Macrophages sense and kill

- bacteria through carbon monoxide-dependent inflammasome activation[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (11): 4 926-940.
- [7] Alam J, Cook JL. How many transcription factors does it take to turn on the heme oxygenase-1 gene[J]? *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36 (2): 166-174.
- [8] Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance[J]. *Science*, 1987, 235 (4792): 1 043-046.
- [9] Durante W. Protective role of heme oxygenase-1 against inflammation in atherosclerosis[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 2 372-388.
- [10] Kunitomo M. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2007, 12 (12): 1 997-2 014.
- [11] Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis[J]. *Curr Aging Sci*, 2011, 4 (2): 158-170.
- [12] Barbagallo I, Galvano F, Frigiola A, et al. Potential therapeutic effects of natural heme oxygenase-1 inducers in cardiovascular diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18 (5): 507-521.
- [13] 陈宋明, 李玉光, 王东明, 等. 冠心病患者外周血白细胞血红素氧合酶 1 的表达与冠状动脉病变程度有关[J]. *中国动脉硬化化杂志*, 2004, 12 (5): 581-584.
- [14] Morsi WG, Shaker OG, Ismail EF, et al. HO-1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis[J]. *Clin Biochem*, 2006, 39 (11): 1 057-062.
- [15] Yachie A, Niida Y, Wada 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.
- [16] Chen YH, Chau LY, Lin MW, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with angiographic restenosis after coronary stenting[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25 (1): 39-47.
- [17] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I[J]. *Circulation*, 2003, 108 (14): 1 664-672.
- [18] Chan KH, Ng MK, Stocker R. Haem oxygenase-1 and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Clin Sci*, 2011, 120 (12): 493-504.
- [19] Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses endothelial cell apoptosis[J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (7): 1 015-026.
- [20] Lin HH, Chen YH, Yet SF, et al. After vascular injury, heme oxygenase-1/carbon monoxide enhances re-endothelialization via promoting mobilization of circulating endothelial progenitor cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (8): 1 401-408.
- [21] 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.
- [22] Orozco LD, Kapturczak MH, Barajas B, et al. Heme oxygenase-1 expression in macrophages plays a beneficial role in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2007, 100 (12): 1 703-711.
- [23] Hu T, Luan R, Zhang H, et al. Hydrogen peroxide enhances osteopontin expression and matrix metalloproteinase activity in aortic vascular smooth muscle cell[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36 (7): 626-630.
- [24] Hyvelin JM, Maurel B, Uzbekov R, et al. Hemin prevents in-stent stenosis in rat and rabbit models by inducing heme-oxygenase-1[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 51 (2): 417-428.
- [25] Exner M, Minar E, Wagner O, et al. The role of heme oxygenase-1 promoter polymorphisms in human disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37 (8): 1 097-104.
- [26] Yet SF, Tian R, Layne MD, et al. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice[J]. *Circ Res*, 2001, 89 (2): 168-173.
- [27] Melo LG, Agrawal R, Zhang L, et al. Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adeno-associated virus-mediated delivery of heme oxygenase gene[J]. *Circulation*, 2002, 105 (5): 602-607.
- [28] Liu X, Pachori AS, Ward CA, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) inhibits postmyocardial infarct remodeling and restores ventricular function[J]. *FASEB J*, 2006, 20 (2): 207-216.
- [29] Lin HH, Chen YH, Chang PF, et al. Heme oxygenase-1 promotes neovascularization in ischemic heart by coinduction of VEGF and SDF-1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45 (1): 44-55.
- [30] Lakkisto P, Kytö V, Forsten H, et al. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide promote neovascularization after myocardial infarction by modulating the expression of HIF-1 α , SDF-1 α and VEGF-B[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635 (1-3): 156-164.
- [31] Józkwicz A, Huk I, Nigisch A, et al. Heme oxygenase and angiogenic activity of endothelial cells; stimulation by carbon monoxide and inhibition by tin protoporphyrin-IX[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5 (2): 155-162.
- [32] Deshane J, Chen S, Caballero S, et al. Stromal cell-derived factor 1 promotes angiogenesis via a heme oxygenase 1-dependent mechanism[J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (3): 605-618.
- [33] ter Horst KW. Stem cell therapy for myocardial infarction: are we missing time[J]? *Cardiology*, 2010, 117 (1): 1-10.
- [34] Filippo CD, Perretti M, Rossi F, et al. Acute myocardial infarction in streptozotocin-induced hyperglycaemic rats: protection by a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2012, 385 (2): 137-144.
- [35] Jiang YB, Chen LJ, Tang YL, et al. Effects of autologous mesenchymal stem cells transfected with heme oxygenase-1 gene transplantation on ischemic Swine hearts[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009, 37 (8): 692-695.
- [36] Wu ML, Ho YC, Yet SF. A central role of heme oxygenase-1 in cardiovascular protection[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15 (7): 1 835-846.
- [37] Grosser N, Hemmerle A, Berndt G, et al. The antioxidant defense protein heme oxygenase-1 is a novel target for statins in endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37 (12): 2 064-071.
- [38] Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat[J]. *J Appl Physiol*, 1990, 68 (3): 997-1 003.