

· 综述 ·

血红素加氧酶的生物学功能研究进展

关里, 温韬, 张雁林 (综述), 赵金垣 (审校)

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083)

摘要: 血红素加氧酶 (HO) 是组成微粒体酶系统的重要组成部分之一, 它能催化降解血红素生成胆红素、游离铁离子和一氧化碳。HO 有 3 种同工酶, 其中 HO-1 被认为具有细胞保护作用。血红素降解过程是一系列的自身催化的氧化反应过程, 生成的 3 种产物在生理条件下对保持内环境稳态均有重要作用。

关键词: 血红素加氧酶; 血红素; 胆红素; 铁离子; 一氧化碳

中图分类号: Q55 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)03-0180-03

The biological function of heme oxygenase

GUAN Li, WEN Tao, ZHANG Yan-lin, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: One of the most important microsomal enzyme system is heme oxygenase (HO), which performs physiological catabolism of heme, yields bilirubin, iron and carbon monoxide, as final products. There are three isozymes for heme oxygenase, only HO-1 is considered to have the cytoprotective effects. Heme degradation process essentially is a series of autocatalytic oxidation reactions, all three products of this reaction are biologically active molecules which play important role in keeping tissue redox homeostasis under various pathophysiological conditions.

Key words: Heme oxygenase; Heme; Bilirubin; Iron; Carbon monoxide

血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO) 系统是一个微粒体酶系统, 参与人体多种生理和病理过程, 能催化血红素降解为一氧化碳 (CO)、铁和胆红素。大量研究^[1-3]表明 HO-1 不仅能催化血红素生成 CO、铁、胆红素, 还具有多种生物活性, 抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节微循环, 但其保护作用的机制仍不是很清楚。因此它在许多生理和病理过程中起到的重要作用, 尤其是它具有抗毒的组织器官保护作用, 逐渐成为研究器官保护的热点。

1 HO 生物学功能——参与血红素代谢

3 种 HO 同工酶是不同的基因产物, HO-1 和 HO-2 都有降解血红素的能力, 二者之间有 58% 的氨基酸同源性, 其二级结构则 100% 同源, 推测 HO-2 可能主要在正常生理状态下发挥调节作用, 而 HO-1 则主要在应激状态下保护细胞和组织, 对抗应激反应。

HO 在体内催化血红素降解, 功能性 HO 存在时, 血红素卟啉环断裂并在 α -甲基键处氧化, 生成相同摩尔数的 CO、胆红素和铁^[4], 同时参与血红素代谢的还有 NADPH 和 O₂。内源性 CO 产生过程呈现一种色彩的变化过程, 从黑色的血红素降解成绿色的胆绿色和无色的 CO, 随后在胆绿色还原酶的催化下胆绿色很快被还原生成黄色的胆红素。CO、胆红素和铁它们均是重要的生物效应分子, HO 对细胞、组织的生理功能和应激状态下的保护作用显然与其代谢产物胆红素、CO 以及铁

生成增加有关。

1.1 胆红素生理功能

胆红素和胆绿色是最强的内源性抗氧化剂, 特别在消除自由基和抑制脂质过氧化的过程有很强的抗氧化作用, 其抗氧化能力甚至超过了维生素 E 和维生素 C。细胞在过氧化氢含量比正常环境高 10 000 倍的时候, 胆绿素对细胞有保护作用^[5]。HO-1 源性的胆红素可保护培养的内皮细胞免受过氧化硝基盐引起的细胞凋亡^[6]; HO-2 源性的胆红素可保护培养的神经细胞对抗过氧化氢的细胞毒性, 且纳摩尔浓度的胆红素即可提供此种保护作用。但是过量的胆红素会导致黄疸。除了抗氧化能力外, 胆红素也是内源性的鸟苷酸环化酶 (sGC) 的抑制剂, 影响 sGC 与 GTP 结合^[7]。血清胆红素水平只要轻度升高就可减少冠心病的发病危险, 其保护作用可媲美高密度脂蛋白; 长期吸烟的人血中胆红素水平会明显降低, 从而削弱此种保护作用, 这提示胆红素可作为一种预防性抗氧化剂应用。

1.2 亚铁离子的生理功能

HO 代谢血红素生成亚铁离子, 作为一种氧化剂它能刺激铁蛋白合成^[8]。过量的铁有细胞毒性, 可通过 Fenton 反应参与活性氧如超氧阴离子和过氧化氢的生成, 铁蛋白是细胞内的铁库, 能整合血红素降解生成的未结合铁离子, 有助于预防铁介导的细胞毒性, 从此意义上讲铁蛋白具有抗氧化作用^[9, 10]。HO-1 基因敲除后, 细胞内铁发生聚集, 大鼠表现肝脾肿大、淋巴结肿大和白细胞增多, 与过量铁加重肝肾负担导致实验动物幼年死亡^[11], 之所以出现上述病变考虑与缺乏 HO-1 导致机体对氧化应激损伤异常敏感有关。将来源于 HO-1

收稿日期: 2006-12-18; 修回日期: 2007-02-06

作者简介: 关里 (1976-), 女, 博士, 研究方向: 化学中毒的分子机制研究。

基因敲除动物的细胞转染 HO-1 cDNA 后, 细胞内的铁水平则恢复正常。从此角度看调节细胞内铁储存和增加游离铁离子外流也可能是 HO-1 的细胞保护作用的机制之一。铁是多种细胞色素和氧化还原依赖性蛋白的必需的辅助因子; 作为 HO 催化分解产物, 铁是否参与 HO 的细胞保护作用还存在争议, 一种观点如上述认为铁明显参与了 HO 的细胞保护作用, HO 降解血红素产生的铁可诱导铁蛋白生成, 铁蛋白作为一个“储存库”可限制铁参与过氧化氢及超氧阴离子生成而可减少过氧自由基毒性反应; 实验证实 HO-1 被诱导而活性增高的同时, 铁蛋白的水平也同时升高。另一种观点认为 HO-1 与铁之间可能存在互相作用, HO 催化血红素分解释放的铁在某些条件下可能会减弱 HO 的细胞保护作用^[12,13]。因此铁是否参与 HO 的细胞保护作用还需进一步的实验验证。

1.3 CO 的生理功能

CO 与 NO 一样, 都是双原子、小分子气态物质, 能与体内血红蛋白或某些酶类的含铁血红素基团结合引发机体缺氧和中毒, 起初被人们视为有毒气体^[14,15]。随着对内源性 CO 研究的深入, 人们逐渐意识到 CO 也是体内一种重要的细胞信使分子, 而且具有血管舒张作用, 包括神经、心血管系统在内几乎每个系统它均在其中起着调节内环境稳态的生理作用。机体内源性 CO 的主要来源有两个: (1) 有机分子氧化, 特别是生物膜脂质过氧化生成 CO; (2) HO 降解血红素生成 CO; 尤其后者是机体内源性 CO 的主要来源。

CO 分子量小, 能自由通过细胞膜而不依赖细胞膜受体, 它通过内源性酶促方式产生, 生成过程受到调控, 外源性 CO 能模拟内源性 CO 的生理功能, 在生理浓度下 CO 有特定的生理功能, 可以自分泌或旁分泌方式通过扩散与自身或邻近细胞胞浆中可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 分子的血红素基团中的铁结合, 使其构型发生轻度弯曲并被激活, 从而催化三磷酸鸟苷 (GTP) 生成环鸟苷酸 (cGMP); 升高的 cGMP 通过刺激依赖 cGMP 的蛋白激酶、磷酸二酯酶或调节离子通道而发挥各种生理效应, 如神经信号传导、舒张血管、维持血压、调节生物节律、参与嗅觉适应、体温调节、学习记忆以及可能参与视觉和听觉形成等作用。

Otterbein 等人^[16,17]证实, 动物接受低剂量的 CO (1/20 LD₁₀₀) 可大大提高动物对高氧性损害的耐受性, 能明显减轻高氧引起的胸腔积液、肺水肿、中性粒细胞 (PMN) 聚集, 降低肺支气管肺泡灌洗液中蛋白含量, CO 的保护性作用可能与抗炎细胞浸润和内皮细胞凋亡有关。

脑 HO/CO 系统与许多神经退行性病变相关, 比如 CO 中毒迟发性脑病、老年性痴呆、帕金森氏病和脊髓侧索硬化症。目前有研究发现老年性痴呆患者脑组织中神经原纤维缠结, 老年斑和神经胶质原纤维酸性蛋白阳性的胶质细胞的 HO-1 表达明显升高^[18,19]。急性 CO 迟发性脑病模型动物的新大脑皮层和脑血管 HO-1 表达也升高。HO-1 表达升高可能与神经退行性病变相关游离血红素增加有关, 这是一种能将损伤性作用的血红素转变为抗氧化作用的胆红素和胆绿素的代偿性反应。但是 HO-1 表达与早老性痴呆症 (alzheimer's disease, AD) 病程时间

相关性仍然没有明确结论。在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型上, 也观察到 HO-1 上调的保护性作用, 外源性血红素 (hemin) 减轻了严重的脑脊髓炎, 使用 HO-1 抑制剂加重原有病变。

在反复诱导大鼠产生热性癫痫发作后, 发现脑海马神经元 HO-1 表达明显上调, 同时伴随着血浆 CO 水平升高; 给实验动物使用 HO 抑制剂后, 不但降低了内源性 CO 浓度, 而且加重了癫痫发作后引起的海马神经元损伤^[20]。脊髓半侧切除动物模型上也同样观察到 HO-1 表达上调的现象, 上调仅出现在损伤后的退行性纤维束, 而且主要集中在小胶质细胞和巨噬细胞。HO-1 表达上调对神经组织是一种保护作用还是伤害作用仍然不能明确。

2 问题与展望

细胞内外是通过机械、电和化学信号完成交流的。胆红素、胆红素均是有效的抗氧化剂, CO 是血管舒张剂, 它们作为 HO 催化血红素的产物, 其共同作用均有利于及加速伤处愈合过程。CO 中毒所致的迟发性脑病显然是多种因素作用的结果, 缺血、自由基、细胞毒性作用及神经递质的变化都可能参与了本病的发生发展, 目前研究发现脑组织病变后脑内 HO-1 表达有明显变化, 这些提示 HO 及其催化产物可能具有对抗 CO 中毒后的神经毒性损害, 但是仍然还有许多问题未为人们注意到并等待研究开发。对 HO 保护器官组织作用机制的研究虽然已逐渐成为当前热点, 但实验结果常出现不小的差异, 这可能与 HO 的最佳作用范围及实验条件尚未规范有关。

参考文献:

- [1] Acquaviva R, Campisi A, Raciti G, et al. Propofol inhibits caspase-3 in astroglial cells: role of heme oxygenase-1 [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2 (2): 141-148.
- [2] Volti GL, Sacerdoti D, Sangras B, et al. Carbon monoxide signaling in promoting angiogenesis in human microvessel endothelial cells [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7 (56): 704-710.
- [3] Abraham N G, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular renal system [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39 (1): 1-25.
- [4] Ortiz D E, Montelano P R. Heme oxygenase mechanism: evidence for an electrophilic, ferric peroxide species [J]. *Acc Chem Res*, 1998, 31: 543-549.
- [5] Baranano D E, Rao M. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 16093-16098.
- [6] Foresti R, Sarathchandra P. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis [J]. *Biochemical Journal*, 1999, 339: 729-736.
- [7] Koglin M, Behrends S. Biliverdin IX is an endogenous inhibitor of soluble guanylyl cyclase [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64: 109-116.
- [8] Eisenstein R S, Garcia-Mayol D. Regulation of ferritin and heme oxygenase synthesis in rat fibroblasts by different forms of iron [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 688-692.
- [9] Balla G, Jacob H S. Ferritin: a cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267: 18148-18153.
- [10] Balla J, Nath K A. Endothelial cell heme oxygenase and ferritin induction in rat lung by hemoglobin in vivo [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 1995, 268: L321-L327.

[11] Poss K D, Tonegawa S. Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94: 10919-10924.

[12] Denney PA. Regulation and role of heme oxygenase in oxidative injury [J]. Curr Top Cell Regul, 2000, 36: 181-199.

[13] Elbit K K, Bonkovsky H L. Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1999, 111: 438-444.

[14] Stewart R D. The effect of carbon monoxide on humans [J]. Annu Rev Pharmacol, 2000, 17: 409-423.

[15] Piantadosi C A. Biological chemistry of carbon monoxide [J]. Antioxid Redox Signal, 2000, 4: 259-270.

[16] Otterbein L E, Bach F H. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. Nat Med, 2000, 6: 422-428.

[17] Otterbein L E, Choi A M. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279: L1029-L1037.

[18] Premkumar D R. Induction of heme oxygenase-1 mRNA and protein in neocortex and cerebral vessels in Alzheimer's disease [J]. J Neurochem, 1995, 65: 1399-1402.

[19] Takahashi M. Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease [J]. Neuron, 2000, 28: 461-473.

[20] Yang Z X, Qin J. Interaction between endogenous nitric oxide and carbon monoxide in the pathogenesis of recurrent febrile seizures [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315: 349-355.

· 短篇报道 ·

某市医用 X 线工作者口腔白斑病调查

杨敏

(大连市口腔医院 大连大学附属口腔医院, 辽宁 大连 116021)

口腔白斑病是一种常见的口腔黏膜的非传染性慢性疾病, 常以颊、舌部最重。国内外学者对其发病情况和病因有不少研究, 但对医用 X 线诊断工作者中的发病情况未见报道。本文对大连市医用 X 线工作者口腔白斑病的患病情况进行了调查, 现报告如下。

1 对象与方法

调查对象为大连市 10 所医院放射科工作 1 年以上的 X 线工作者, 共 285 名, 其中男 269 名、女性 16 名, 年龄 25 ~ 58 岁, 连续从事放射工作 2 ~ 30 年, 平均工龄 10.2 年。所有受检者均排除不良修复体、残根残冠、错位牙、磨损牙等局部刺激因素, 口腔检查怀疑为白斑病的患者经病理检查确诊。

2 调查结果

2.1 白斑病检出情况分析

285 位医用 X 线工作者中发现口腔白斑病 58 例, 患病率为 20.35%。患者均为男性, 年龄 28 ~ 56 岁。其中有吸烟史者 49 例, 占 84.5%。从发病部位分析, 颊部 30 例, 舌部 19 例, 唇部 3 例, 牙龈部 6 例。病变分型表现为斑块状 23 例, 颗粒状 20 例, 皱纸状 12 例, 疣状 3 例。

2.2 患病率与放射工龄的关系

58 例阳性病人中, 放射工龄最长 32 年, 最短 5 年, 平均 18 年, 从表 1 可见, 放射工龄越长, 其患病率越高。

表 1 不同放射工龄 X 线工作者口腔白斑病患病情况

放射工龄 (年)	受检人数	检出人数	患病率 (%)
1~	38	3	7.9
5~	91	8	8.8
10~	83	15	18.1
15~	73	32	43.8
合计	285	58	20.4

2.3 患病率与放射工作人员个人受照剂量的关系

58 例白斑病患者个人年受照射剂量范围 70.66 ~ 196.80 mSv, 平均 126.50 mSv; 而未患白斑病的 X 线工作者年受照射剂量范围 17.70 ~ 131.00 mSv, 平均 52.94 mSv, 两者差异有统计学意义。

3 讨论

口腔白斑病在组织病理上的变化, 符合癌前损害的特征——上皮异样增生, 因此接触 X 线放射医务人员应高度重视并严加防护。该病发病原因与局部刺激因素及吸烟有关, 但与白色念珠菌感染、缺铁性贫血、射线及口干症等亦具有密切关系。本次调查结果表明, 接触 X 线的时间越长, 白斑病患病率越高, 其患病率显著高于普通人群口腔白斑病的患病率 (10.47%)^[1]。被调查的从事放射性诊断工作的白斑病患者人员的平均年剂量当量为 3.020 mSv, 虽低于国家规定剂量限值的 1/10 (5 mSv/年), 但也明显高于本市 1997 年放射工作人员年剂量当量 (0.91 mSv/年)。有文献报道, 医用 X 线工作者出现免疫功能低下, T 淋巴细胞明显降低, 糖皮质激素明显减少, 神经衰弱症候群发病率明显高于一般人群^[2,3]。本次调查表明, 口腔白斑病在医用 X 线工作者中发病率较高, 可能与免疫功能降低有关。因此应加强对这一特殊人群的监督管理, 提高作业人员与管理干部的防护意识和业务素质。放射工作人员应合理安排工作时间, 减少不必要的曝光及受照剂量, 从而保障身心健康。

参考文献:

[1] 张举之, 樊明文. 口腔内科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 377-379.

[2] 刘锦文. 100 例医用诊断 X 线工作者的健康调查 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1984, 4 (4): 57-59.

[3] 全国医用诊断 X 线工作者剂量与效应关系研究协作组免疫功能调查组. 医用 X 线工作者的免疫功能调查 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1984, 4 (5): 39-41.