

HO-1 在免疫调节中的作用及其相关信号转导通路研究进展

马小华, 游晓星, 吴移谋

(南华大学 病原生物学研究所, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 血红素氧合酶(Heme oxygenase, HO)-1 在多种疾病研究中日益受到关注, 其能降解血红素为 CO、胆红素和亚铁离子。研究表明, HO-1 及其代谢产物对宿主细胞具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗增殖等作用。近年来, HO-1 在免疫反应中具有日受重视, 对其相关信号通路的研究也取得了突破性的进展, 但是对其具体作用机制尚未完全阐明。因此, 了解 HO-1 在免疫反应调节中作用及相关信号通路对预防疾病的发生具有重要的理论意义。

关键词: 血红素氧合酶-1; 免疫调节; 信号转导通路

中图分类号: R392 文献标识码: A 文章编号: 2095-1116(2011)06-0705-05

血红素氧合酶(Heme oxygenase, HO)-1 是催化血红素降解为 CO、胆红素和亚铁离子的限速酶。近年的研究显示, HO 除了其固有的降解血红素功能外, 在机体多种生理和病理过程中发挥重要的调节作用。由 HO-1-胆红素-CO 组成的内源性保护系统广泛参与体内的抗炎反应与氧化应激损伤, 并在各种心血管疾病、糖尿病、肝肾功能障碍、心肌梗死和中枢神经系统疾病中发挥重要的保护性作用。近年来, HO-1 在病原体感染中的作用颇受重视, 本文就 HO-1 在免疫调节中的作用及其调控机制做一简要综述。

1 HO-1 及其产物对宿主的保护作用

目前发现的 HO 有三种亚型, 即 HO-1、HO-2 和 HO-3^[1]。HO-1 基因定位于染色体 22q12, 分子量为 32 kDa, 在几乎所有哺乳动物中均可表达, 以内质网含量最高。各种氧化应激因素可显著诱导其表达, 因此又称为热休克蛋白 32(HSP32)。HO-2 基因定位于 16p13.3, 分子量为 36.5 kDa, 组成性表达于脑、睾丸、内皮细胞、远端肾单位、肝脏等, 主要定位于线粒体, 但不受氧化应激影响; HO-3 是于 1997 年从大鼠脑组织中所分离出, 分子量为 30 kDa, 不参与蛋白表达, 因此又称为假基因^[2]。HO-1 和 HO-2 氨基酸序列同源性高达 45%, HO-2 和 HO-3 氨基酸同源性达 90%^[3]。

HO-1 对多种细胞具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗增殖等细胞保护性作用, 包括成纤维细胞、血管内皮细胞、 β 胰岛细胞、肝细胞、肾上皮细胞、心肌细胞和中枢神经系统星型胶质细胞和神经元等。研究发现, LPS 处理 HO-1 基因缺陷型小鼠(Hmox1 -/-)后, 其对各种氧化应激的耐受性降低, 并可诱发广泛的氧化性损伤和终末阶段的器官衰竭。其机制可能是 Hmox1 -/- 小鼠失去了抑制氧化应激因子所诱导促炎细胞因子释放所导致。因为 LPS 刺激 Hmox1 小鼠产生大量的内源性促炎性配体, 这种效应促进感染性休克的发生。与此相反, HO-1 经药物诱导后为组织细胞提供了保护作用并抑制了 LPS 诱导的促炎性配体的释放。HO-1 能通过调节组织细胞死亡/存活的机制发挥对免疫系统的调控效应。HO-1 的这种保护效应具有双重作用, 它不仅能抑制内源性促炎配体从损伤性细胞中释放出来, 而且还能促进抗炎细胞因子如 IL-10 的产生以维持组织器官功能。

HO-1 的催化产物 CO、胆绿素、 Fe^{2+} 对细胞亦具有保护性效应。CO 在过去一直被认为是有毒气体, 其过量表达可导致 CO 中毒。最近研究发现 CO 和 NO 类似, 是重要的气体信号分子, 能通过自分泌或旁分泌方式与细胞内可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)结合, 产生第二信使环鸟苷酸(cGMP)而发挥生理功能。胆绿素在体内很快被胆绿素还原酶还原成胆红素。胆红素在体内是重要的天然抗氧化剂, 其抗氧化作用强

收稿日期: 2011-09-09

基金项目: 国家自然科学基金项目资助(31000091)。

通讯作者: 吴移谋, 电话: 0734-8282503, E-mail: yimouwu@sina.com.

于维生素 C 和维生素 E。它不但可以直接清除氧自由基,而且还可以通过抑制补体活化而减轻炎症性细胞的聚集。 Fe^{2+} 可以诱导铁蛋白的合成,后者可减少细胞内游离铁的蓄积而发挥保护作用,以此对抗 ROS 导致的细胞损伤^[4]。

2 HO-1/胆红素系统在免疫调节中的作用

2.1 HO-1/胆红素系统对固有免疫的调节作用

血红素是血红蛋白的辅基。某些病理条件下通过非共价键结合的血红素从血红蛋白中释放出来后,能被固有免疫细胞表面的 Toll 样受体 4(TLR4) 识别,从而诱导促炎细胞因子的产生。但是当游离血红素大量存在时,单核巨噬细胞对其他 TLR4 受体激动剂(如 LPS)失去了应答能力以限制炎症失控的发生^[5]。该免疫调节效应主要受 CO 的调控,这表明 HO-1 在单核巨噬细胞中的表达可能与其他免疫调节分子如白介素 10(IL-10)和 15-脱氧- Δ 12,14-前列腺素 J₂(15d-PGJ₂)类似^[6],能发挥一定的炎症抑制作用。但此观点目前仍有争议。因为有研究显示 Hmox1 缺失型小鼠和 Hmox1 野生型小鼠的腹膜单核巨噬细胞经 LPS 诱导后具有类似的炎症反应,因此 HO-1 对单核巨噬细胞系统的确切免疫调节效应还有待进一步研究。

与单核巨噬细胞类似,中性粒细胞(PMN)通过一种 G 蛋白偶联受体感应游离血红素,从这种意义上讲,血红素可作为 PMN 的一种趋化因子诱导其产生 ROS 和促炎细胞因子,并能加重单核巨噬细胞和 PMN 引起的组织损伤。HO-1 作为血红素的降解酶,因此能抑制 PMN 细胞趋化以及氧化性组织损伤。此观点已经在先天性 Hmox1 基因缺失患者^[7]和 Hmox1 基因敲除小鼠^[8]中得到了证实。此外, NADPH 氧化酶能诱导 PMN 细胞和单核巨噬细胞产生 ROS,而药物诱导 HO-1 表达后能抑制 NADPH 氧化酶 p47phox, p67phox, 和 gp91phox 亚基的活性,因此 HO-1 可以通过上述途径减少 ROS 的产生,有助于限制组织氧化性损伤^[9,10]。

树突状细胞(DC)是连接固有免疫和获得性免疫的“桥梁”,当其从组织转移到次级淋巴器官,通过激活初始 T 细胞后具有免疫原性。小鼠未成熟的 DC 细胞内几乎不表达 HO-1 蛋白,因而 HO-1 蛋白就失去了对 DC 细胞的免疫活性抑制作用。然而大鼠和人未成熟 DC 细胞组成性表达 HO-1,其反而抑制了 DC 细胞的免疫活性。药物诱导小鼠、大鼠

和人 DC 细胞 HO-1 蛋白表达后,也能明显抑制 DC 细胞的活性和免疫原性。此外,CO 或胆绿素/胆红素也能具有类似的效应。这表明 CO 或胆绿素/胆红素介导的免疫抑制效应可能与 HO-1 在 DC 细胞中表达有关。然而,也有研究表明 HO-1 调节剂(如钴原卟啉,CoPPiX)在 DC 细胞中能产生免疫抑制效应,其作用依赖于 STAT3 磷酸化而不依赖于 HO-1 的活性^[11]。同样,Hmox1 +/+ 或 Hmox1 -/- 小鼠体外实验也证实两者小鼠体内 DC 细胞活性相似,这说明 HO-1 在调节 DC 细胞免疫活性中可能并不起主要作用。

2.2 HO-1/胆红素系统对获得性免疫的调节作用

HO-1 能通过抑制 T 细胞的活化、增殖及其功能而发挥对获得性免疫反应的调节。主要原因包括:①人 CD4⁺ Th 细胞的活性与 HO-1 蛋白的表达量密切相关;②药物性诱导 HO-1 表达能抑制人 Th 和 CD8⁺ Tc 细胞活性;③CO 能抑制 TH 细胞活性以及促进 Fas/CD95 诱导的 T 细胞凋亡;④胆绿素/胆红素也能抑制大鼠和人 TH 细胞活化。与这些研究相一致,药物诱导 HO-1 表达能通过某种未知途径引起活化的 TH 细胞凋亡,并促进外周优势 T 细胞耐受器官移植排斥反应的发生。胆绿素/胆红素也具有此效应,其主要通过抑制 T 细胞介导的炎症损伤机制(如器官移植的排斥反应或自身免疫性神经炎)发挥作用。胆绿素/胆红素经抑制转录因子、活化 T 细胞核因子(NFAT)和 NF- κ B 通路从而抑制 Th 细胞产生 IL-2 而起作用。此外,有研究表明,胆绿素/胆红素是芳香烃受体(AHR)的内源性配体^[12],它们可能具有调节 TH 细胞向抗炎调节 T 细胞(Treg)分化作用。HO-1 通过调节 Treg 细胞的功能而产生免疫调节作用的可能的原因是:①人和鼠 Treg 细胞组成性表达 HO-1 蛋白;②体外药物抑制 HO-1 表达后抑制了人 Treg 细胞的功能;③Treg 细胞可以直接受 HO-1 调节而非 DC 细胞活性转移而来。但也有研究发现 Treg 在 Hmox1 -/- 小鼠中的发育、外周血存活时间及其功能发挥等方面都正常^[13]。因此,HO-1 在 Treg 细胞的调控当中也可能并非起主导调节作用。

游离血红素在体外作为一种 T 细胞的丝裂原,以 MHC II 类限制性方式促进 TH 细胞活化。游离血红素也以 MHC I 类限制性方式促进了 Tc 细胞在体外的活化及发挥功能效应。尽管血红素被 T 细胞识别的分子基础以及它对免疫介导的炎症性疾病的影响尚未阐明,但这些研究也说明 HO-1 减少游离血红素的利用也可能是调节 T 细胞活化的机制之一。

3 HO-1 基因调控涉及的信号转导通路

HO-1 可被多种生理或病理性刺激(包括氧化应激信号、细胞因子、细菌成分和生长因子等)所诱导,其表达主要是在转录水平进行调节。HO-1 启动子有多种顺式作用调节元件(REs), 并有两个增强子区, 即 E1 和 E2, 它们包含一些抗氧化反应元件(antioxidant response elements, AREs), 在氧化还原反应中起到重要的作用^[14]。调节 HO-1 的转录因子及其信号转导通路很多, 这些转录因子是连接核内与胞质的“桥梁”。此外, p38 MAPK 途径、PI3K/Akt 途径、IL-10 和 JAK-STAT 途径以及 TLR 途径等均参与 HO-1 的调控。由于刺激因子不同, 将会启动不同的信号转导通路, 但它们共同的通路都是诱导 HO-1 基因表达。

3.1 Keap1/Nrf2 信号通路

HO-1 的氧化应激诱导主要是受转录因子 Nrf2 的调控。正常情况下, Nrf2 与胞浆中 Keap1 蛋白结合而处于非活性状态。同时, Bach1 在核内与 HO-1 启动子 AREs 紧密结合从而抑制 HO-1 的表达。Bach1 是一种负调节因子, 它有 6 个调节基序, 这些基序在它的调节功能中具有重要的作用。在足够强的氧化应激(如血红素和 ROS)的条件下, Nrf2 发生磷酸化, 促使 Nrf2 与 Keap1 分离, Nrf2 转位至细胞核内与 AREs 相结合, 启动 HO-1 基因转录。与此同时, Bach1 能与细胞内增高的血红素结合并引起 Bach1 构象的改变, 使其从 HO-1 启动子 ARE 区分离并降解。除此之外, 也有研究认为亚硝酸钠不依赖于 Nrf2 引起 Bach1 特异性 HO-1 蛋白表达, 但这种亚硝酸钠调节机制在其他 ARE 调节性基因中比较罕见^[15]。总之, Bach1 和 Nrf2 在 HO-1 的表达调节中发挥关键作用, 这种作用使宿主应对外部环境能更好地做出相应的调节。

3.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一个二聚体转录因子, 由 Rel 家族成员组成, 包括 p65、c-Rel、Rel-B、p50 和 p52^[16]。它在各种免疫和抗氧化保护性应答中调控各种促炎因子、粘附分子及抗氧化应激蛋白的表达。在正常情况下, NF- κ B 存在于细胞质中并与其抑制剂 I- κ B 结合。当机体受到损伤性刺激时, I- κ B 发生磷酸化并和 NF- κ B 分离, 而 NF- κ B 由于解除抑制而转位入核, 与 HO-1 启动子上的 κ B 位点结合, 启动 HO-1 的转录。事实上, 功能性 κ B 位点长期以来人们都在探索中。最近有人报道在小鼠 HO-1 基因启动子上

找到了 NF- κ B 结合位点, 并证明 NF- κ B 亚基 p50 和 p65 及 iNOS 在体内能诱导 HO-1 表达上调^[17]。

3.3 AP-1 信号通路

转录因子 AP-1 主要由结构和功能相关的 Jun (c-Jun、JunB 和 JunD), Fos (c-Fos、FosB、Fra1 和 Fra2) 和 ATF 蛋白家族成员构成。以二聚体形式和 AP-1 结合位点结合, 从而启动 HO-1 基因表达。与 NF- κ B 类似, AP-1 也是通过各种促炎因子和促氧化因子的刺激表达上调。例如当机体受到各种损伤性刺激时, AP-1 上游的信号分子如 ERK 和 JNK 分别磷酸化 c-Fos 和 c-Jun, 磷酸化的 c-Fos 和 c-Jun 入核形成二聚体, 与 AP-1 结合位点相结合启动 HO-1 基因的表达^[18]。然而有研究认为 AP-1 蛋白家族和 Nrf2 具有复杂的交互作用, c-Jun 与 Nrf2 通过 4-羟基-2-丙烯醛化合物直接激活 ARE 调节基因谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit), 也有人认为 Nrf2 可能经激活转录因子 AP-1 间接调节谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基的诱导性表达。另外, AP-1 还可与上游刺激因子(USF2)或转录因子 SP-1 协同参与对 HO-1 基因的调控。

3.4 p38 MAPK 信号通路

目前认为 MAPK 四个主要的成分组成, 分别为 ERK1/2、JNK 和 p38MAPK、ERK5。激素和生长因子能活化 ERK1/2/5, 而 JNK 和 p38 MAPK 能被相关的氧化应激所激活。有关 MAPK 的研究非常多, 目前认为 p38 与 HO-1 的表达最为密切。p38 有四种亚型, 分别为 α 、 β 、 γ 和 δ 亚型。有研究表明 p38 α 、 β 亚型和 γ 、 δ 亚型对 HO-1 基因的调节作用相反^[15]。已经有研究证明 p38 α 与 HO-1 基因表达呈负相关。Keum 等^[19]人在研究莱菔硫烷的作用机制时发现, 在人肝癌 HepG2 细胞中, 抑制 p38 MAPK 途径可以使 HO-1 表达增高。Naidu 等^[20]进一步发现, 抑制 p38 α 能诱导转录因子 Nrf2 结合到 HO-1 启动子 ARE 区, 从而启动 HO-1 的转录。他们还发现在 p38 α 基因敲除的细胞中, HO-1 基因表达增高可能是由于细胞内存在大量的 ROS 所致。而 p38 α MAPK 可以作为 ROS 的感应器^[21], 这说明了 HO-1 和 p38 α 之间的串话可能还存在与 ROS 相关的其他作用机制。

3.5 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 是一种抗凋亡生存途径, 可受生长因子和细胞因子的调节。PI3K 在细胞外生长因子的作用下激活并在细胞膜中生成 3,4 二磷酸磷脂酰肌醇(Phosphatidylinositol 3, 4-bisphosphate) 和 3,4,5

三磷酸磷脂酰肌醇 (Phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate), AKT 在 3,4 二磷酸磷脂酰肌醇的作用下形成二聚体并达到部分激活状态,进而在 3,4,5 三磷酸磷脂酰肌醇和 pH 结构域的协助下与细胞膜结合并锚定,而二聚体进一步增强 AKT 的活性,活化的 AKT 随后从细胞膜上释放出来,从而可以在胞浆中进行信号转导。研究发现,AKT 通路可激活一系列下游信号转导调控细胞凋亡、细胞周期,并对端粒酶活性、肿瘤血管生成以及肿瘤的浸润有一定的促进作用。此外,在 PI3K 基因缺失模型中,PI3K 已经被大多数人证明在炎症反应的调节中发挥重要作用^[22]。近年研究发现 PI3K/Akt 与 HO-1 基因表达相关,且越来越多的证据表明 PI3K/Akt 的活化不仅可以上调 HO-1 基因表达,而且可能与 HO-1 的细胞保护作用相关。有研究显示前列腺素或药物能通过 PI3K/Akt 途径促进免疫细胞 HO-1 的表达。在血管内皮细胞中,通过线粒体氧化还原反应激活此信号通路诱导 HO-1 表达^[23]。此外,PI3K/Akt 和糖原合酶激酶-3 β (GSK3 β) 在 HO-1 基因调节中可能呈负调节效应^[24]。PI3K 和 GSK3 β 这两种激酶的复杂相互作用可能参与调控 Nrf2 和 Bach1 的核转位,但是具体的作用机制还有待进一步阐明。

3.6 IL-10 和 JAK-STAT 信号通路

抗炎细胞因子 IL-10 已经被公认为具有诱导 HO-1 基因表达功能。虽然 HO-1 和 IL-10 受体具体的信号通路还不清楚,但是已有研究表明 STAT 的活化与 IL-10 受体途径有关^[25]。JAK-STAT 途径是新近发现的一条多种细胞因子共用的信号传导途径,在免疫反应的调节中具有重要作用,主要参与调节细胞因子活化途径。在内皮细胞中,有研究显示 STAT 具有调节 HO-1 抗高氧损伤的保护作用。最近的研究发现小鼠和人的 HO-1 基因启动子区也存在 STAT 功能性元件。此外,在 LPS 刺激巨噬细胞后,IL-10 和 HO-1 之间存在正反馈调节,这进一步增强了 IL-10 的抗炎效应。

3.7 TLR 信号通路

TLR 是一种跨膜蛋白,属于模式识别受体。病原体被 TLRs 识别后能导致多种炎症相关基因的表达^[26]。目前认为 TLR4 与 HO-1 基因表达密切相关。大量的研究证明 LPS 诱导 HO-1 蛋白的表达受 TLR4 偶联途径的调节。Figueiredo 等^[27]发现血红素直接与 TLR4 受体作用并启动 HO-1 基因的表达。在巨噬细胞中,LPS 通过 TLR4 依赖性途径诱导 HO-1 表达,同时,HO-1 活性的增高能抑制 TLR4 诱导的细胞内信号的激活,该效应可能受 HO-1 源性 CO 调

节,CO 通过阻断 TLR4 与小窝蛋白-1(caveolin-1) 的结合而发挥效应^[28]。这种 TLR4 和 HO-1 之间的相互作用形成了一种负反馈循环,此效应能抑制 LPS 过度激活巨噬细胞,对减轻炎症反应具有一定的生理意义。此外,也有报道称 HO-1 表达也可能与 TLR2 受体有关。Lee 等^[29]人研究发现在气管平滑肌细胞中,脂磷壁酸经 TLR2/MyD88/c-Src/NADPH 氧化酶途径诱导 HO-1 基因表达。目前有关 TLR2 和 HO-1 基因方面的研究比较少,TLR2 与 HO-1 表达之间的关系值得进一步探讨。

4 展 望

HO-1 存在于宿主几乎所有细胞中,对宿主细胞具有重要的调节作用,保护宿主免受损伤性刺激的侵害。临床研究已经证明 HO-1 在心血管疾病、糖尿病、肝肾功能障碍、心肌梗死和中枢神经系统疾病中具有保护作用。对于某些细菌性毒血症、病毒感染(如乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病病毒),HO-1 也显示出了具有改善症状或直接抗病毒的作用。然而,也有人认为 HO-1 在抑制炎症反应的同时也可能不利于免疫系统清除病原体。由此可见,HO-1 在病原微生物感染研究中虽然有一定的成效,但是还远远不够,例如,HO-1 在各种非典型性肺炎患者中发挥何种保护作用,并通过哪些信号传导途径发挥对免疫反应的调控等,目前国内外尚未有报道。因此,以上问题的解决可能为相关疾病的防治提供新的手段。

参考文献:

- [1] Morse D, Lin L, Choi AM, et al. Heme oxygenase-1, a critical arbitrator of cell death pathways in lung injury and disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47 (1): 1-12.
- [2] Deshane J, Wright M, Agarwal A. Heme oxygenase-1 expression in disease states [J]. *Acta Biochim Pol*, 2005, 52(2): 273-284.
- [3] Rahman MN, Vlahakis JZ, Roman G, et al. Structural characterization of human heme oxygenase-1 in complex with azole-based inhibitors [J]. *J Inorg Biochem*, 2010, 104(3): 324-330.
- [4] Otterbein L, Chin BY, Otterbein SL, et al. Mechanism of hemoglobin-induced protection against endotoxemia in rats: a ferritin-independent pathway [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(2 Pt 1): L268-L275.
- [5] Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, et al. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme [J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(8): 449-455.

- [6] Lee TS, Tsai HL, Chau LY. Induction of heme oxygenase-1 expression in murine macrophages is essential for the anti-inflammatory effect of low dose 15-deoxy-Delta 12, 14-prostaglandin J2 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (21) : 19325-19330.
- [7] 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.
- [8] Wiesel P, Patel AP, Carvajal IM, et al. Exacerbation of chronic renovascular hypertension and acute renal failure in heme oxygenase-1-deficient mice [J]. *Circ Res*, 2001, 88 (10) : 1088-1094.
- [9] Li X, Schwacha MG, Chaudry IH, et al. Heme oxygenase-1 protects against neutrophil-mediated intestinal damage by down-regulation of neutrophil p47phox and p67phox activity and O₂- production in a two-hit model of alcohol intoxication and burn injury [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (10) : 6933-6940.
- [10] Taille C, El-Benna J, Lanone S, et al. Induction of heme oxygenase-1 inhibits NADPH oxidase activity by down-regulating cytochrome b558 expression via the reduction of heme availability [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (27) : 28681-28688.
- [11] Mashreghi MF, Klemz R, Knosalla IS, et al. Inhibition of dendritic cell maturation and function is independent of heme oxygenase 1 but requires the activation of STAT3 [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (12) : 7919-7930.
- [12] Phelan D, Winter GM, Rogers WJ, et al. Activation of the Ah receptor signal transduction pathway by bilirubin and biliverdin [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1998, 357 (1) : 155-163.
- [13] Zelenay S, Chora A, Soares MP, et al. Heme oxygenase-1 is not required for mouse regulatory T cell development and function [J]. *Int Immunol*, 2007, 19 (1) : 11-18.
- [14] 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.
- [15] Paine A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, et al. Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80 (12) : 1895-1903.
- [16] Iwai K. Functions of Linear Ubiquitin Chains in the NF-kappaB Pathway: Linear Polyubiquitin in NF-kappaB Signaling [J]. *Subcell Biochem*, 2010, 54 : 100-106.
- [17] Li Q, Guo Y, Ou Q, et al. Gene transfer of inducible nitric oxide synthase affords cardioprotection by upregulating heme oxygenase-1 via a nuclear factor- κ B-dependent pathway [J]. *Circulation*, 2009, 120 (13) : 1222-1230.
- [18] Ferrandiz ML, Devesa I. Inducers of heme oxygenase-1 [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14 (5) : 473-486.
- [19] Keum YS, Yu S, Chang PP, et al. Mechanism of action of sulforaphane: inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase isoforms contributing to the induction of antioxidant response element-mediated heme oxygenase-1 in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (17) : 8804-8813.
- [20] Naidu S, Vijayan V, Santoso S, et al. Inhibition and genetic deficiency of p38 MAPK up-regulates heme oxygenase-1 gene expression via Nrf2 [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (11) : 7048-7057.
- [21] Dolado I, Swat A, Ajenjo N, et al. p38alpha MAP kinase as a sensor of reactive oxygen species in tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11 (2) : 191-205.
- [22] Ghigo A, Damilano F, Braccini L, et al. PI3K inhibition in inflammation: Toward tailored therapies for specific diseases [J]. *Bioessays*, 2010, 32 (3) : 185-196.
- [23] Hamdulay SS, Wang B, Birdsey GM, et al. Celecoxib activates PI-3K/Akt and mitochondrial redox signaling to enhance heme oxygenase-1-mediated anti-inflammatory activity in vascular endothelium [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48 (8) : 1013-1023.
- [24] Salazar M, Rojo AI, Velasco D, et al. Glycogen synthase kinase-3beta inhibits the xenobiotic and antioxidant cell response by direct phosphorylation and nuclear exclusion of the transcription factor Nrf2 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (21) : 14841-14851.
- [25] Ricchetti GA, Williams LM, Foxwell BM. Heme oxygenase 1 expression induced by IL-10 requires STAT-3 and phosphoinositol-3 kinase and is inhibited by lipopolysaccharide [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76 (3) : 719-726.
- [26] Zhu J, Mohan C. Toll-like receptor signaling pathways--therapeutic opportunities [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010 : 781235.
- [27] Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, et al. Characterization of heme as activator of Toll-like receptor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (28) : 20221-20229.
- [28] 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) : 3809-3818.
- [29] Lee IT, Wang SW, Lee CW, et al. Lipoteichoic acid induces HO-1 expression via the TLR2/MyD88/c-Src/NADPH oxidase pathway and Nrf2 in human tracheal smooth muscle cells [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (7) : 5098-5110.

(此文编辑 蒋湘莲)