

多药耐药基因 1 与肿瘤关系的研究进展

彭荷玲 综述, 李 卫[△], 刘宏涌 审核

(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

关键词: P 糖蛋白; 肿瘤; 抗药性; 肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0748-04

多药耐药(multidrug resistance, MDR)基因是一个相对保守的基因家族,人的MDR基因主要由MDR1、MDR2和MDR3组成。其中MDR2为动物基因型,MDR3主要在物质转运方面发挥作用,目前在药物耐药方面的研究非常有限。多个不同类型肿瘤的体外实验表明,细胞耐药性主要由MDR1决定,并且MDR1超表达是限制化疗药物疗效的主要因素。人MDR1位于染色体7q21-1,编码相对分子质量为170 kb的膜糖蛋白(P-gp)。P-gp在抑制细胞凋亡、促进毒素和代谢产物排出等方面起着重要作用,而且在细胞的药物分布和排泄、对多种结构及作用机制不同抗癌药的耐受中扮演重要的角色^[1]。

MDR1基因作为一种生物学标记,其潜在价值正引起人们的注意。大量研究表明,MDR1基因与肿瘤的多种生物学行为密切相关。

1 MDR1 在肿瘤组织中的表达

MDR1不仅在肿瘤耐药时呈高水平表达,还广泛存在于人体正常组织和未耐药的肿瘤组织中。He等^[2]指出MDR1基因可在肝脏、肾脏、肠道、大脑等多种组织中表达。Fojo等^[3]研究表明,MDR1基因在肾上腺腺极高表达,在肾脏呈高表达。除肾上腺、肾脏外的大多数正常组织,MDR1表达的上调提示这些正常组织有向肿瘤组织转化的倾向。例如,Lu等^[4]发现P-gp在卵巢癌中的表达高于良性卵巢癌和正常卵巢组织。Shi等^[5]研究显示,P-gp在恶性组织中的表达率高于正常组织。另外,P-gp在发生明显转移的肿瘤组织中的表达明显升高,且P-gp的表达与临床病理分期密切相关。Mizoguchi等^[6]研究表明,在癌变的结肠组织中,分化程度高的部分较分化中等部分MDR1表达高,在癌变的胃组织中,分化中等的部分较分化低的部分MDR1表达高。Tokunaga等^[7]通过对病例的分析和归纳得出,P-gp的表达与结肠癌的组织分化程度相关。以上研究提示,肿瘤组织MDR1/P-gp的表达水平与组织分化程度及临床病理分期密切相关。此外,Zajchowski等^[8]对复发性晚期卵巢浆液性癌的研究显示,复发病灶的P-gp表达显著上调。Kurata等^[9]发现多发性骨髓瘤(MDS)转化为急性髓细胞性白血病(AML)过程中,MDR1基因的mRNA表达水平较初诊患者明显增高,而在MDS转化为AML后表达减少,表明MDR1基因表达水平的变化与病情的进展密切相关。

2 MDR1 与肿瘤细胞增殖凋亡的相关性

细胞增殖与凋亡由多基因严格调控,如Bcl-2家族、caspase家族、癌基因C-myc及抑癌基因P53等。正常情况下,细胞的增殖与凋亡处于动态平衡,该平衡状态对维持细胞的数目及个体的生存非常重要。但当该平衡状态出现失调时,易引发疾病,其中肿瘤的发生与其密切相关。MDR1基因能与细胞

增殖凋亡相关的多基因相互作用,引起细胞增殖与凋亡之间的平衡失调。Han等^[10]对胃肠道癌变组织化疗敏感性的研究发现,P-gp与Bcl-2的表达明显相关。Chauhan等^[11]的研究结果显示,MDR1、MDR相关蛋白1和Bcl-2的表达与成人急性白血病患者对诱导化学治疗的反应有关。Rocco等^[12]揭示,在幽门螺旋杆菌相关胃癌中,P-gp和胚胎蛋白一样,通过与Bcl-x(L)相互作用,起着抗凋亡的作用。Chen等^[13]研究表明,Ca-cyBP/SIP可通过提高P-gp和Bcl-2水平,增加胰腺癌细胞MDR1表达,从而抑制胰腺癌细胞的凋亡。Wang等^[14]证实,对尼洛替尼耐药的人白血病细胞株K562-RN的MDR1表达与caspase-3的表达水平呈负相关。Thévenod等^[15]对肾癌致病因素的研究显示,c-myc、细胞周期蛋白D1及MDR1/AB-CB1表达的增高可导致细胞增殖增加,凋亡减少,从而引发肾癌。Wang等^[16]通过对硼替佐米逆转白血病耐药的研究发现,通过阻止核转录因子(NF- κ B)进入细胞核可下调MDR1和P-gp的表达,细胞内药物蓄积诱导肿瘤细胞凋亡。

正常条件下,原癌基因和抑癌基因处于动态平衡状态,共同控制着细胞的增殖活动。p53作为最常见的抑癌基因,在肿瘤的进展、侵袭、转移和肿瘤耐药中起着非常重要的作用。Chuang等^[17]的研究阐明,人肺癌细胞p53基因可被低剂量多西紫杉醇诱导激活,抑制MDR1基因表达。Cheng等^[18]的研究表明,在野生型PTEN基因转染的K562/ADM白血病细胞中,NF- κ B、MDR1及Bcl-2的表达下调,而p53及Bax的表达增强,细胞对药物的敏感性增加甚至耐药性得到逆转。Yan等^[19]研究表明p53突变后获得的功能与C-myc、MDR1及NF- κ B基因的表达增加有关,印证了Cheng等^[18]的观点。Qi等^[20]的研究表明,腺病毒联合p53能逆转阿霉素耐药的人乳腺癌细胞MCF-7/MDR,其逆转机制为抑制P-gp的表达,诱导细胞凋亡。

3 MDR1 与肿瘤的诊断及预后评估

MDR1基因获取简便,可动态观测,及逆转录PCR(RT-PCR)、免疫组织化学等各种具有高灵敏度检测方法的应用,结合对不同组织MDR1基因表达水平的认识,MDR1基因检测在肿瘤早期诊断治疗以及评估患者预后中发挥重要作用。如Lü等^[21]的研究结果表明,MDR1基因多态性是急性淋巴细胞性白血病(ALL)患者的遗传易感性因素,其中单体型MDR1可以为临床诊断提供重要参考。Kourtis等^[22]通过对49例ALL患儿分析得出,ALL患儿MDR1基因表达水平显著高于健康者,且表达水平越高患者预后越差。Amiri-Kordestani等^[23]回顾性分析发现,肿瘤中MDR1高表达提示肿瘤具有更高侵袭性,且患者预后不良。

此外,凋亡抑制蛋白Survivin的过表达和NF- κ B活性的

失控与人类肿瘤的发生、浸润转移、耐药和预后密切相关。因而 Survivin 与 NF- κ B 可作为肿瘤耐药的间接诊断指标,为肿瘤的诊断提供新思路。Liu 等^[24]表示 P-gp 与 Survivin 等的过表达与肿瘤的进程密切相关。Survivin 的转录与 P-gp/MDR1 的过表达相关,在人乳腺癌耐药细胞系 mcf-7 中,PI3K/Akt/NF- κ B 通路参与了 P-gp/MDR1 相关的 Survivin 转录活动。Souza 等^[25]发现高剂量长春新碱可诱导 P-gp 和 Survivin 超表达。P-gp 和 Survivin 在细胞质的共定位表明,这两个蛋白通过一个共性机理控制凋亡。P-gp 和 Survivin 对慢性粒细胞白血病 MDR 有重大影响。Tran 等^[26]的研究结果表明,在阿霉素耐药的乳腺癌细胞 MCF-7/adr 的治疗中,大叶茜草素可通过抑制 cox-2 表达和阻断 NF- κ B 信号传导途径以抑制 P-gp 的表达。Xia 等^[27]研究证实,在人白血病细胞中,NF- κ B/p6 表达下调与二烯丙基三硫化物诱导的耐药机制显著相关。

另外,研究人员陆续发现一些新的能快速、准确、灵敏检测 MDR1 基因的方法。如 Barnadas 等^[28]发现新的高通量方法多路嵌套 PCR 联合连接酶检测反应-荧光微球测定,可同时检测 MDR1 耐药相关基因及其突变。Starkey 等^[29]应用飞秒双波长近红外线双光子成像技术,可高灵敏度及高特异度地区别出被正常细胞包围的癌细胞,结果与细胞 MDR1 基因表达的蛋白水平相关,当癌细胞中 MDR1 基因表达增高时,正常细胞中仅存少量的癌细胞也可以被检测到。

4 MDR1 在肿瘤治疗中的应用

肿瘤 MDR 是导致肿瘤低缓解率、高复发率、化疗疗效差、生存期短的主要原因。对 MDR1 基因与肿瘤治疗关系的研究成为了当前的热点。大量研究证实,对肿瘤 MDR1 基因进行动态检测,可指导更好地选择及调整治疗方案。Lu 等^[4]研究表明,P-gp 的表达可影响肿瘤患者术后生存时间,对 P-gp 表达的检测可为卵巢癌患者提供更准确的诊断和更好的化疗方案。Mignogna 等^[30]研究发现,在肾细胞癌患者中,MDR1 基因过表达者,肿瘤侵袭性更强,提示预后不良。Li 等^[31]研究表明,MDR1 基因多态性与胃癌患者接受术后辅助化疗疗效有关。Litviakov 等^[32]对 84 例接受新辅助化疗的(术前 2~4 周期的多柔比星+CAX/紫杉醇治疗)II A~III C 期乳腺癌患者的研究发现,MDR1 基因的表达与患者对化疗的反应相关,MDR1 基因表达上调的患者对化疗反应减弱。

受到 MDR1 基因耐药机制的启示,目前更多研究集中在 P-gp 逆转剂的研发和细胞增殖凋亡与耐药关系等方面的探索。Chen 等^[33]研究证实 K562/A02 细胞的 MDR 可以部分被伊马替尼或 5-溴粉防己碱逆转,逆转机制与 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达下调有关。Lv 等^[34]发现,作用于肺癌细胞系 A549/DDP 的酪氨酸激酶活性抑制剂能有效逆转细胞的 MDR,并增加细胞对药物的敏感性,其机制与 MDR1 和人肺耐药蛋白(LRP)表达下调有关。Ascione 等^[35]发现,具有细胞毒性的强谷胱甘肽转移酶(GST)抑制剂参与杀死 MDR1/P-gp 过表达的 AML 细胞。Tang 等^[36]通过对氟尿嘧啶耐药肝癌细胞的研究发现,RNA 干扰参与诱导损耗基因增强子人类同源物 2,通过下调 MDR1 的表达,使细胞凋亡增加,同时使细胞停滞在 G₁/S 期。Zhang 等^[37]证实,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体通过下调耐药相关基因 MDR1、LRP 和 GST-Tt 的表达,促进化疗后的肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长,发挥逆转胃癌细胞 MDR 的作用。Sun 等^[38]发现,克力托辛通过下调凋亡抑制基因 NF- κ B 来逆转 P-gp 相关的 MDR。Cai 等^[39]研究发现,粉防己碱联合柔红霉素可有效逆转 K562/A02 耐药,促进肿瘤细

胞凋亡,机制与下调 Survivin 表达有关,Survivin 是逆转造血系统恶性肿瘤 MDR 的治疗靶标。Ling 等^[40]研究指出,抗肿瘤药物联合耐药蛋白 Survivin 负调节剂可增强药物对 MDR 肿瘤的疗效,调节 Survivin 表达是增强药物灵敏度及控制肿瘤耐药的重要机制,这种抗肿瘤药联合药物灵敏度调节剂的方法有望为未来临床联合用药提供新的思路。

5 展 望

随着对 MDR1 和肿瘤相关关系研究的深入,人们认识到肿瘤 MDR 机制由多种因素共同参与构成。MDR1 与细胞增殖凋亡相关关系及各种 MDR 相关蛋白间的相互作用使 MDR1 在肿瘤诊断治疗的应用范围得到延伸。但是,研究出更多具有选择性抑制 MDR1 基因表达、毒性更小、能克服肿瘤化疗后耐药的 MDR1 逆转剂仍是未来的巨大挑战。

参考文献:

- [1] Chen KG, Sikic BI. Molecular pathways: regulation and therapeutic implications of multidrug resistance[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7):1863-1869.
- [2] He SM, Li R, Kanwar JR, et al. Structural and functional properties of human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1)[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(3):439-481.
- [3] Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, et al. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987, 84(1):265-269.
- [4] Lu D, Shi HC, Wang ZX, et al. Multidrug resistance-associated biomarkers PGP, GST-pi, Topo- II and LRP as prognostic factors in primary ovarian carcinoma[J]. Br J Biomed Sci, 2011, 68(2):69-74.
- [5] Shi H, Lu D, Shu Y, et al. Expression of multidrug resistance-related proteins p-glycoprotein, glutathione-s-transferases, topoisomerase- II and lung resistance protein in primary gastric cardiac adenocarcinoma[J]. Cancer Invest, 2008, 55(86/87):1530-1536.
- [6] Mizoguchi T, Yamada K, Furukawa T, et al. Expression of the MDR1 gene in human gastric and colorectal carcinomas[J]. J Natl Cancer Inst, 1990, 82(21):1679-1683.
- [7] Tokunaga Y, Hosogi H, Hoppou T, et al. Effects of MDR1/P-glycoprotein expression on prognosis in advanced colorectal Cancer after surgery[J]. Oncol Rep, 2001, 8(4):815-819.
- [8] Zajchowski DA, Karlan BY, Shawver LK. Treatment-related protein biomarker expression differs between primary and recurrent ovarian carcinomas[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(2):492-502.
- [9] Kurata M, Hasegawa M, Nakagawa Y, et al. Expression dynamics of drug resistance genes, multidrug resistance 1 (MDR1) and lung resistance protein(LRP) during the evolution of overt leukemia in myelodysplastic syndromes[J]. Exp Mol Pathol, 2006, 81(3):249-254.
- [10] Han J, Tan BB, Geng W, et al. Correlation of expression of P-glycoprotein and inhibitor of apoptosis proteins to chemosensitivity in gastrointestinal carcinoma tissues[J]. Ai Zheng, 2008, 27(11):1166-1171.
- [11] Chauhan PS, Bhushan B, Singh LC, et al. Expression of

- genes related to multiple drug resistance and apoptosis in acute leukemia; response to induction chemotherapy[J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 92(1):44-49.
- [12] Rocco A, Compare D, Liguori E, et al. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric Cancer cells[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(10):1407-1418.
- [13] Chen X, Zheng P, Xue Z, et al. CacyBP/SIP enhances multidrug resistance of pancreatic Cancer cells by regulation of P-gp and Bcl-2[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(7):861-869.
- [14] Wang JS, Yang C, Fang Q, et al. K562 cell line resistance to nilotinib induced in vitro and preliminary investigation of its mechanisms[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2012, 33(11):906-910.
- [15] Thévenod F, Chakraborty PK. The role of Wnt/beta-catenin signaling in renal carcinogenesis: lessons from Cadmium toxicity studies[J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10(4):387-404.
- [16] Wang H, Wang X, Li Y, et al. The proteasome inhibitor bortezomib reverses P-glycoprotein-mediated leukemia multi-drug resistance through the NF-kappaB pathway[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(2):187-192.
- [17] Chuang JC, Sheu GT, Wang PC, et al. Docetaxel and 5-fluorouracil induce human p53 tumor suppressor gene transcription via a short sequence at core promoter element[J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(5):678-685.
- [18] Cheng Z, Yang N, Liang W, et al. Effect of phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10 (PTEN) gene transfection on reversal of multidrug resistance in K562/ADM cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(7):1383-1389.
- [19] Yan W, Chen X. Identification of GRO1 as a critical determinant for mutant p53 gain of function[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18):12178-12187.
- [20] Qi X, Chang Z, Song J, et al. Adenovirus-mediated p53 gene therapy reverses resistance of breast Cancer cells to adriamycin[J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(6):556-562.
- [21] Lü H, Du ZZ, Wang W, et al. Relationship between genetic polymorphism of multidrug resistance 1 gene and the risk of childhood acute lymphocytic leukemia[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2012, 50(9):692-696.
- [22] Kourti M, Vavatsi N, Gombakis N, et al. Expression of multidrug resistance 1 (MDR1), multidrug resistance-related protein 1 (MRP1), lung resistance protein (LRP), and breast cancer resistance protein (BCRP) genes and clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(2):166-173.
- [23] Amiri-Kordestani L, Basseville A, Kurdziel K, et al. Targeting MDR in breast and lung cancer: discriminating its potential importance from the failure of drug resistance reversal studies[J]. *Drug Resist Updat*, 2012, 15(1/2):50-61.
- [24] Liu F, Liu S, He S, et al. Survivin transcription is associated with P-glycoprotein/MDR1 overexpression in the multidrug resistance of MCF-7 breast Cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(5):1469-1475.
- [25] Souza PS, Vasconcelos FC, De Souza Reis FR, et al. P-glycoprotein and survivin simultaneously regulate vincristine-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia cells[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4):925-933.
- [26] Tran TP, Kim HG, Choi JH, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance is induced by moluglin in MCF-7/adriamycin cells[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(7):622-631.
- [27] Xia Q, Wang ZY, Li HQ, et al. Reversion of p-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human leukemic cell line by diallyl trisulfide[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:719805.
- [28] Barnadas C, Kent D, Timinao L, et al. A new high-throughput method for simultaneous detection of drug resistance associated mutations in *Plasmodium vivax* dhfr, dhps and mdr1 genes[J]. *Malar J*, 2011, 10:282.
- [29] Starkey JR, Makarov NS, Drobizhev M, et al. Highly sensitive detection of Cancer cells using femtosecond dual-wavelength near-IR two-photon imaging[J]. *Biomed Opt Express*, 2012, 3(7):1534-1547.
- [30] Mignogna C, Staibano S, Altieri V, et al. Prognostic significance of multidrug-resistance protein (MDR-1) in renal clear cell carcinomas: a five year follow-up analysis[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6:293.
- [31] Li Y, Yan PW, Huang XE, et al. MDR1 gene C3435T polymorphism is associated with clinical outcomes in gastric Cancer patients treated with postoperative adjuvant chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(9):2405-2409.
- [32] Litviakov NV, Cherdynseva NV, Tsyganov MM, et al. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1):153-163.
- [33] Chen BA, Shan XY, Chen J, et al. Effects of imatinib and 5-bromotetrandrine on the reversal of multidrug resistance of the K562/A02 cell line[J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(6):591-595.
- [34] Lv J, Tian Y. Effect of Src tyrosine kinase inhibition on the drug-resistance as well as MDR1 and LRP expression of the human cis-platinum-resistant lung Cancer cell line A549/DDP[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012, 15(9):501-506.
- [35] Ascione A, Cianfriglia M, Dupuis ML, et al. The glutathione S-transferase inhibitor 6-(7-nitro-2, 1, 3-benzoxadiazol-4-ylthio) hexanol overcomes the MDR1-P-glycoprotein and MRP1-mediated multidrug resistance in acute myeloid leukemia cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(2):419-424.
- [36] Tang B, Zhang Y, Liang R, et al. RNAi-mediated EZH2 depletion decreases MDR1 expression and sensitizes multidrug-resistant hepatocellular carcinoma cells to chemo-

therapy[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(3):1037-1042.

- [37] Zhang KG, Qin CY, Wang HQ, et al. The effect of TRAIL on the expression of multidrug resistant genes MDR1, LRP and GST- π in drug-resistant gastric Cancer cell SGC7901/VCR[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120):2672-2676.
- [38] Sun J, Yeung CA, Co NN, et al. Clitocine reversal of P-glycoprotein associated multi-drug resistance through down-regulation of transcription factor NF- κ B in R-HepG2 cell line[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e40720.
- [39] Cai XH, Chen BA, Cheng J, et al. Effects of 5-bromotet-

randrine and daunorubicin on apoptosis and expression of survivin in K562/A02 cells[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2011, 19(1):24-27.

- [40] Ling X, He X, Apontes P, et al. Enhancing effectiveness of the MDR-sensitive compound T138067 using advanced treatment with negative modulators of the drug-resistant protein survivin[J]. *Am J Transl Res*, 2009, 1(4):393-405.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-01)

· 综 述 ·

一氧化碳的细胞保护作用及其在临床应用中的研究进展

王 灿,汪 丽综述,史 源[△]审校
(第三军医大学大坪医院儿科,重庆 400042)

关键词:作用机制;细胞保护;肺损伤;缺血再灌注

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)06-0751-03

一氧化碳(carbon monoxide, CO)这种双原子气体,近年来被证实对于体内某些病理情况有着细胞保护作用或诊断价值,其体内主要来源于血红素裂解产物。诸如体内肺损伤所致炎症,CO可减少炎症因子产生从而抗炎;体内细胞凋亡,CO可通过抑制活性氧而阻止细胞死亡;此外,可通过降低炎症因子而对缺血再灌注有保护作用,从而可用于保护器官移植;还可通过测定CO浓度而体现危重病严重程度,从而用于重症监护室危重病的监测;基于这些作用,CO对一系列疾病有治疗或诊断作用。现针对其细胞保护作用及其在临床中的应用若干进展作一综述。

1 CO的来源和作用机制

1.1 CO的来源 以往对CO普遍认识是被认为是一种可燃气体,这种双原子气体作为一种血液中的潜在的化学窒息剂。来自自然界的不完全燃烧和汽车废气中以及吸烟均可以产生CO,它可以跟血红蛋白结合,阻止血红蛋白与氧结合,使血液丧失运输氧的功能。因此,早期对CO研究也主要是聚焦在其导致的组织缺氧而产生的毒性上^[1]。在20世纪中叶,对CO的研究已经证实,它是一种氧化血红素代谢的内源性产品,体内主要来源于血红素裂解。机体由于重金属暴露,氧化应激,热应激,炎症细胞因子的诱导,导致体内血红素加氧酶(HO)激活,血红素加氧酶尤其是HO-1作为血红素裂解的限速酶,可催化血红素从而有序的释放CO、胆绿素、游离铁^[2-4]。这即为内源性CO的主要来源,是体内CO产生细胞保护作用的基本。

1.2 CO在细胞保护中的作用机制 最近一些研究表明,低浓度CO可能会出现细胞保护功能,其中CO给予保护的几个组织损伤模型包括高氧肺损伤;肺,心脏,肾脏,和胃肠道缺血再灌注(I/R)损伤^[5-6];移植的心脏^[7];肝功能障碍^[8]和小肠移植失败等^[9-10]。

CO被证明在调节血管张力中发挥重要作用,它通过激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)产生环磷酸鸟苷(cGMP),从而升高cGMP水平引起平滑肌松弛^[11-12]。这种刺激sGC和提高

cGMP水平行为影响细胞功能,如离子通道,磷酸二酯酶和蛋白激酶^[13]。因此,该sGC/cGMP通路形成HO-CO内源性系统的一个重要组成部分,且可能是CO参与调解一些抗炎作用的一种分子机制。除了上述sGC/cGMP通路机制,CO还作用于多个含血红素蛋白靶点的酶,从而对调制炎症,氧化应激和细胞凋亡产生重要的影响。这些酶包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,细胞色素P450,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。例如,CO通过与酶上的血红素蛋白靶点结合,抑制可能导致生成活性氧(ROS)的细胞色素c氧化酶的产生,以维持细胞三磷酸腺苷水平和增加线粒体膜电位^[14],从而发挥其细胞保护作用;此外,通过某种复杂的过程CO能抑制细胞色素P450和NADPH氧化酶。即CO的靶点可能是参与细胞自由基生产,氧化应激,和氧化应激诱导细胞凋亡的多种酶^[15]。通过抑制此类导致体内产生自由基等对机体的有害因子的酶,和激活半胱天冬酶这类对细胞有保护作用的酶,从而对某些机体病理状况下起到细胞保护作用。CO还有一个重要的下游靶点是转导氧化应激和炎症信号通路的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联^[16],即对促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1B^[17]释放所需的MAPK通路的抑制。由此可见,由HO-1所催化的内源性CO,对细胞的保护作用如抗炎、抗增殖和凋亡与其在体内的多种酶上的靶点有关,这些酶与自由基生产,氧化应激,和氧化应激诱导细胞凋亡有关。通过作用于此类酶的靶点,发挥其生理和病理的有效作用。这也是作为以后研究其在动物或者临床上效益作用的基础。

2 CO在肺损伤中的作用机制及其可能的不良反应

2.1 CO在肺损伤中的作用 CO在肺疾病一个作用是对肺部炎症损害的保护作用。有研究表明,吸入CO对体内肺损伤和炎症模型的有效性,这些炎症损伤可通过博莱霉素,产花粉植物、酸刺激等引起。实验通过对肺部有炎症的小鼠吸入CO,从而研究其产生的疗效和安全性,结果表明24h吸入CO 100 ppm或更多能降低肺泡内40%~50%的中性粒细胞浸润,其机制可能是由于阻止了中性粒细胞从骨髓动员。