

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.028

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190916.1734.024.html>(2019-09-17)

血红素加氧酶-1 在感染性疾病中的作用及研究进展*

王 凡,王宏娟 综述,徐世明[△] 审校

(首都医科大学燕京医学院生物化学与分子生物学教研室,北京 101300)

[摘要] 血红素加氧酶-1(HO-1)是机体内广泛存在的抗氧化防御酶。在正常生理状态下,HO-1 的表达水平较低。在缺血、缺氧、炎症等多种应激状态下,HO-1 可被诱导大量表达,进而在多种疾病中发挥细胞保护作用。但对于 HO-1 与感染性疾病的相关研究报道较少。现对 HO-1 在感染性疾病(细菌、真菌、寄生虫、病毒)中的作用进行综述。

[关键词] 血红素加氧酶-1;感染性疾病;细菌;真菌;寄生虫;病毒

[中图分类号] Q554 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3541-04

Role of heme oxygenase-1 in infectious disease and study progress*

WANG Fan,WANG Hongjuan,XU Shiming[△]

(Teaching and Researching Section of Biochemistry and Molecular Biology,Yanjing Medical College,Capital Medical University,Beijing 101300,China)

[Abstract] Heme oxygenase-1 (HO-1) is a kind of antioxidant defense enzymes, which widely exists in the body. Under normal physiological condition, the expression level of HO-1 is low. HO-1 can be induced to express in large quantities under various stress states, thus plays the cellular protective effect in various diseases. The relevant research reports of HO-1 and infectious diseases are less. This paper reviews the role of HO-1 in infectious diseases (bacteria, fungi, parasites, viruses).

[Key words] heme oxygenase-1; infectious diseases; bacteria; fungi; parasites; viruses

由细菌、真菌、寄生虫和病毒引起的各类感染性疾病是导致人类高发病率和高病死率的主要原因。尽管抗生素不断更新换代,但感染性疾病仍是世界十大死亡原因之一,其中主要的感染性疾病是艾滋病、结核病和疟疾。近些年,抗体技术的进步和微生物感染辅助治疗手段的增加,使调节宿主对病原体的免疫应答,减轻感染对机体的影响成为可能。血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1,HO-1)是一种具有免疫调节活性的细胞保护酶,可以被药物调控来改变感染的结果^[1]。HO-1 可催化血红素降解生成 CO、胆绿素和亚铁离子。CO 作为第二信使,影响着诸多细胞功能,同时具有抗凋亡^[2]、抗炎^[3]、抗增殖^[4]和促血管舒张活性^[5]等作用。HO-1 催化生成的胆绿素随即被还原为胆红素,胆绿素和胆红素都具有抗菌活性^[6]。分子铁可诱导铁蛋白的表达,最终减少细胞内的游离铁,起到阻碍细胞内病原体生长的作用^[7]。此外,HO-1 可在其 C 端被裂解后,转移到细胞核内,参与氧化应激诱导的转录调节作用^[8]。已有研究分析了 HO-1 在心血管系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、神经系统等多种疾病中的作用,但对 HO-1 与感染性疾病

的关系,研究报道较少。本文对 HO-1 在由细菌、真菌、寄生虫、病毒引起的各类感染性疾病中的作用,进行了综述。

1 HO-1 与细菌感染

1.1 结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, Mtb)感染 对于 HO-1 在结核病发病机制中所起的作用是细胞保护或细胞毒性,学者们看法不一,一种观点认为 HO-1 可以保护宿主免受结核分枝杆菌的感染,另一种观点则认为 HO-1 增强了宿主细胞的易感性。2012 年,REGEV 等^[9]研究证明 HO-1 是在感染禽 Mtb 后被诱导表达的。他们发现 HO-1 可通过对单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1)和趋化因子受体 2(CCR2)的调控,来影响 HO-1^{-/-}小鼠肉芽肿的形成,而这些趋化因子涉及单核细胞-巨噬细胞的转运。该研究还说明,HO-1^{-/-}小鼠对禽 Mtb 的感染很敏感。此后 SILVA-GOMES 等^[10]研究证实,HO-1 及其反应产物通过对促炎细胞因子 IL-1b 和 IL-6 的下行调节,来抑制细胞的促炎性反应,且在缺乏活性 HO-1 的情况下,血红素的积累会导致巨噬细胞的坏死性凋亡。SILVA-GOMES 等^[10]发现对受感染小鼠

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7132033);燕京医学院科研基金项目(19py01;18qdky04;19qdky01)。 作者简介:王凡(1989-),讲师,硕士,主要从事生物化学与分子生物学方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:xusm918@163.com。

的血红素水平的调控可以阻断小鼠肉芽肿的形成,证明 HO-1 具有对抗 Mtb 感染的作用。而该研究中,HO-1^{-/-}小鼠被证明死于 Mtb 的感染,并且其体内有更高的细菌载量。这些表明,HO-1 在保护机体免受 Mtb 的感染中起着重要作用。为了描述 HO-1 介导细胞保护的分子机制,有学者研究发现 HO-1 是 γ -干扰素 (IFN- γ) 诱导自体吞噬的必要条件^[11]。而 IFN- γ 诱发的自体吞噬在细胞内 Mtb 的清除中起着至关重要的作用,但其具体机制较复杂^[12]。

相反,另一些研究表明 HO-1 可帮助宿主体内的 Mtb 存活。SCHARN 等^[13]发现,通过锡原卟啉 IX (SnPPIX) 抑制 HO-1 的表达,可以抑制 Mtb 的生长。研究也证明在 Mtb 诱导下,HO-1 与 Mtb 会在细胞内进行共定位,且 HO-1 能够促进巨噬细胞炎症因子的产生。通过 SnPPIX 治疗,可以降低细胞的 Mtb 细菌载量,并弱化炎症反应。此外,SnPPIX 疗法与传统抗菌治疗相结合,能快速有效清除 Mtb。SnPPIX 治疗也会降低人单核细胞型淋巴瘤 (THP1) 细胞中的脓肿分枝杆菌的存活,可使 THP1 细胞内活性氧簇 (ROS) 的水平增加,并促进溶酶体与运载分枝杆菌的吞噬小体的融合^[14]。HO-1 的表达与结核病的相关性在家兔、小鼠和灵长目动物等模型中也得到证实^[15]。然而,阐明 HO-1 在 Mtb 感染的发病机制中所起的作用,还有待深入的研究。

1.2 其他细菌感染 HO-1 在鼠伤寒沙门菌和绿脓杆菌等细菌感染中的作用,也有报道。

目前,HO-1 在保护细胞抵抗鼠伤寒沙门菌感染方面的作用,争议颇多。ONYIAH 等^[16]建立了小鼠感染鼠伤寒菌诱发结肠炎的模式,证明用钴原卟啉 (CoPP) 诱导 HO-1 的表达,可以降低小鼠不同靶器官的细菌载量。该研究也证明,HO-1 催化产生的 CO,可诱导小鼠巨噬细胞的杀菌活性,以保护它们免受沙门菌的感染。与上面提到的研究结论相反,MITTERSTILLER 等^[17]证明,使 HO-1 基因沉默或使用 HO-1 抑制剂,能使沙门菌的存活率降低,这种对感染的控制效应是通过膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 介导的铁减少引起的,并伴随着白细胞介素-6 (IL-6)、CC 趋化因子配体 20 (CCL20)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮合酶 (iNOS) 等促炎症细胞因子的产生。

绿脓杆菌是一种机会性病原体,在 60% 的囊性纤维化 (CF) 患者中发现该菌的感染。ZHOU^[18]等分析了在 CF 患者中 HO-1 的表达,证明 HO-1 在 CF 感染部位有着很高的表达水平。此外,利用绿脓杆菌感染囊性纤维化呼吸道上皮细胞株 (ib3.1),发现 HO-1 的过表达能够保护这些细胞免受细胞损伤和凋亡的影响^[18]。

2 HO-1 与真菌感染

白色念珠菌是一种机会性病原体,它在寄主体内

是否致病,依赖一种毒性途径的调控,并且这条途径需在血红蛋白的存在下起作用^[19]。在与血红蛋白接触后,白色念珠菌会诱导纤连蛋白过表达,它有助于念珠菌的附着和感染的初步启动^[19]。血红蛋白还可以一种铁依赖的途径诱导白色念珠菌 HO-1 的表达,HO-1 能帮助宿主体内白色念珠菌的生长。在一定浓度 CO 的作用下,白色念珠菌的毒性增加,CO 可以保护其免受宿主免疫系统的影响^[20]。HO-1 催化生成的 CO 可以降低 IL-17 的水平,有助于增强白色念珠菌的毒性。此外,HO-1 基因敲除的白色念珠菌菌株显示出毒性减弱,且可在吸入外源性 CO 后逆转^[20]。这些研究表明,HO-1 有助于提高白色念珠菌的存活率和毒性。然而,宿主来源的 HO-1 在白色念珠菌病发病机制中的作用尚需要进一步的研究。

3 HO-1 与寄生虫感染

在寄生虫病中,疟疾是一个全球性的健康挑战,2016 年,疟疾在世界范围内,共有 2.16 亿病例和 44.5 万人死亡。当疟疾寄生虫成熟时,它会进入血液并感染红细胞,红细胞被寄生虫溶解,产生无细胞血红蛋白,最终导致血红素的积累。血红素具有细胞毒性,但可以被 HO-1 降解。PAMPLONA 等^[21]利用小鼠模型分析了 HO-1 在实验性脑型疟疾 (ECM) 中的作用。这项研究表明,通过药物诱导 HO-1 表达,可以阻止 ECM 对机体的攻击,同时可避免因 ECM 感染而导致的死亡。另一项研究表明,功能性 HO-1 的存在可以保护小鼠免受夏氏疟原虫的感染,而该项试验中的 HO-1^{-/-}小鼠经历了肝衰竭并最终死亡^[22]。以上研究都表明,HO-1 在疟原虫感染中对机体起保护作用。

然而,EPIPHANIO 等^[23]发现,HO-1^{-/-} BALB/c 小鼠可以抵御伯氏疟原虫和约氏疟原虫的感染。他的研究表明,疟原虫感染后对肝细胞 HO-1 基因的诱导,对疟原虫成功感染肝脏起着至关重要的作用,而 HO-1 过表达或外源性 CO 的干预,则会增加肝脏的疟原虫载量。基于以上推测,由 HO-1 作用产生的 CO 的浓度和感染的位点可能是疟疾发病机制的重要因素。

4 HO-1 与病毒感染

HO-1 在控制病毒感染方面起着重要的作用,因此成为治疗病毒感染最有希望的药物靶标之一。研究表明,HO-1 能控制某些病毒的复制能力,从而成为对抗病毒感染的重要手段。

4.1 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 艾滋病仍然是全球危害最严重的感染性疾病之一,由 HIV 引起。HIV 是一种逆转录病毒,依靠逆转录酶进行 RNA 复制。在 20 世纪 80 年代,TSUTSUI 和 MUELLER 证明了 100 μ mol/L 的血红素可以直接抑制小鼠白血病病毒的逆转录酶^[5],由于血红素是 HO-1 的激活剂,推测 HO-1 在减轻病毒感染

染方面起重要作用。DEVDA 等^[24]利用人源化 NOD-SCID 小鼠,证实了这一假设,血红素确实可以抑制 HIV 的复制。在单核细胞中重复该试验,得到相似结果。后续研究发现,利用 HO-1 的抑制剂 SnPPIX,可削弱血红素对 HIV 的抑制作用。此外,利用脂多糖(LPS)可以抑制由单核细胞来源的巨噬细胞内 HIV 病毒的复制。研究发现,由 LPS 介导的 HO-1 的表达,可以导致细胞内趋化因子 MIP1 α 和 MIP1 β 的高表达,从而抑制 HIV 病毒的复制^[25]。在 HIV 感染后,第 1 批表达的蛋白质是转录反式激活因子(Tat),Tat 对于宿主细胞内 HIV 的生存和复制是必不可少的,Tat 会降低细胞内 HO-1 水平,导致血红素的聚积,进而导致细胞内的 H₂O₂ 积累,人为上调 HO-1 的表达可抑制 Tat 蛋白的活性,从而抑制病毒的感染和复制^[26]。综上所述,HO-1 在减轻 HIV 感染方面有重要作用,可以作为治疗 HIV 的靶标。

4.2 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) HBV 是一种 DNA 病毒,表现出与逆转录病毒相似的特征。一些感染 HBV 的患者会发展为活动性肝炎,进而发展为肝硬化和肝癌。研究发现,经 HO-1 的诱导可以减少小鼠模型中与炎症相关的肝细胞的凋亡^[27]。对于 HO-1 在控制 HBV 感染方面所起的作用,PRO-TZER 等^[28]使用小鼠急性乙型肝炎的模型(该小鼠基因组被嵌入 HBV),发现通过共聚聚丙烯(CoPP)诱导 HO-1 的表达,可以减少病毒的复制和减轻小鼠肝损伤,其机制是小鼠体内诱导产生的 HO-1 直接降低了 HBV 核蛋白的稳定性,从而抑制了 HBV 核中共价闭合环状 DNA 的生成。这项研究还使用了慢性乙型肝炎感染的转基因小鼠模型,在该模型中,诱导产生的 HO-1,抑制了病毒的复制。上述研究表明,HO-1 可直接抑制 HBV 病毒的复制,而不是通过诱导抗炎反应来抑制病毒复制的。

4.3 流感病毒(influenza virus, FLU) 流行性感冒是由 FLU 引起的,FLU 有 4 种血清型:A、B、C 和 D,已知 A、B 和 C 型会感染人类。HASHIBA 等^[29]在研究中先用带有小鼠 HO-1 cDNA 的腺病毒处理小鼠,使 HO-1 过表达,再用流感病毒(H1N1)感染小鼠。结果发现,与对照组相比,HO-1 减少了炎症细胞向肺部的转移,减轻了肺部病变,提高了小鼠存活率。HO-1 所体现的保护性作用主要是通过抑制病原体引发的死亡信号转导通路实现的。该结论得到了另一项研究的支持,在 HO-1^{-/-}小鼠中,流感病毒疫苗的反应减弱,流感感染恶化^[30]。流感病毒感染上皮细胞、单核细胞或巨噬细胞后,HO-1 还可调控这些细胞促炎症趋化因子(如 RANTES 和 MCP-1)的分泌。有研究表明,卢比啉酮酸衍生物可通过 MAP-ERK 途径上调 HO-1 的表达,进而抑制流感病毒的复制^[31]。HO-1 的上调导致了 1 型干扰素的表达量升高,而干扰素则是体内天然的抗病毒物质^[31]。此外,经血红素

诱导表达的 HO-1,可以减轻流感病毒引起的肺炎,这种影响主要是通过对机体免疫反应的调节和减少肺损伤实现的^[32]。

5 展 望

HO-1 是应激反应的主要调节因子之一。血红素被 HO-1 催化降解,其产物 CO 和胆绿素是细胞内强有力的抗氧化剂,可以杀死一些病原体,分子铁在游离状态下也是一种氧化介质。相关研究表明,HO-1 与细菌、真菌、寄生虫、病毒引起的感染性疾病有着密切关系。许多微生物感染都会引起细胞的氧化应激反应,HO-1 可以保护细胞免受病原体感染引起的氧化应激损伤,氧化应激也可以诱发宿主细胞清除病原体的途径。依赖于不同宿主细胞和不同病原体,HO-1 可以保护宿主免受感染,或可能促进细胞内病原体的生长。HO-1 在包括乙型肝炎病毒、HIV 在内的几种病毒感染中的细胞保护作用已得到证实。在真菌感染方面,白色念珠菌自身诱导表达的 HO-1 有助于提高其存活率和毒性。HO-1 在疟疾、结核杆菌和鼠伤寒沙门菌感染中的作用尚不明确。

综上所述,HO-1 可以发挥对宿主的保护作用,也有可能通过抑制炎症途径来促进某些病原体在细胞内的生长。相信进一步的研究将揭示 HO-1 在这些感染中的确切作用,为研究感染性疾病的治疗策略和治疗手段,提供新的思路。

参考文献

- [1] RYTER S W, CHOI A M. Heme oxygenase-1/Carbon monoxide: from metabolism to molecular therapy[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(3): 251-260.
- [2] BROUARD S, OTTERBEIN L E, ANRATHER J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1015-1026.
- [3] OTTERBEIN L E, BACH F H, ALAM J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 422-428.
- [4] SINGH N, AHMAD Z, BAID N, et al. Host heme oxygenase-1: Friend or foe in tackling pathogens? [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(9): 869-880.
- [5] WAZA A A, HAMID Z, ALI S, et al. A review on heme oxygenase-1 induction: is it a necessary evil[J]. *Inflam Res*, 2018, 67(7): 579-588.
- [6] TERZI H A, KARDES H, ATASOY A R, et al. The antibacterial effects of bilirubin on gram-negative bacterial agents of sepsis[J]. *Biomed Res*, 2016, 27(1): 207-209.
- [7] PARADKAR P, DE DOMENICO I, KAPLAN J, et al. Iron-depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages[J]. *FASEB J*, 2008, 22(3): 866-874.
- [8] LIN Q, WEIS S, YANG G, et al. Heme oxygenase-1 protein localizes to the nucleus and activates transcription

- factors important in oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28):20621-20633.
- [9] REGEV D, SUROLIA R, KARKI S, et al. Heme oxygenase-1 promotes granuloma development and protects against dissemination of mycobacteria [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(11):1541-1552.
- [10] SILVA-GOMES S, APPELBERG R, LARSEN R, et al. Heme catabolism by Heme oxygenase-1 confers host resistance to mycobacterium infection[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(7):2536-2545.
- [11] SINGH N, KANSAL P, AHMAD Z, et al. Anti-mycobacterial effect of IFNG(interferon gamma)-induced autophagy is dependent on the HMOX1 (heme oxygenase 1)-mediated increase in the intracellular Calcium levels and modulation of PPP3/calcineurin-TFEB(transcription factor EB)axis[J]. *Autophagy*, 2018, 14(6):1-57.
- [12] GUTIERREZ M G, MASTER S S, SINGH S B, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages [J]. *Cell*, 2004, 119(6):753-766.
- [13] SCHARN C R, COLLINS A C, NAIR V R, et al. Heme oxygenase-1 regulates inflammation and mycobacterial survival in human macrophages during mycobacterium tuberculosis infection [J]. *J Immunol*, 2016, 196(11):4641-4649.
- [14] ABDALLA M Y, AHMAD I M, SWITZER B, et al. Induction of heme oxygenase-1 contributes to survival of Mycobacterium abscessus in human macrophages-like THP-1 cells[J]. *Redox Biol*, 2015(4):328-339.
- [15] ROCKWOOD N, COSTA D L, AMARAL E P, et al. Mycobacterium tuberculosis induction of heme oxygenase-1 expression is dependent on oxidative stress and reflects treatment outcomes[J]. *Front Immunol*, 2017(8):542.
- [16] ONYIAH J C, SHEIKH S Z, MAHARSHAK N, et al. Carbon monoxide and heme oxygenase-1 prevent intestinal inflammation in mice by promoting bacterial clearance [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(4):789-798.
- [17] MITTERSTILLER A M, HASCHKA D, DICHTL S A, et al. Heme oxygenase 1 controls early innate immune response of macrophages to Salmonella Typhimurium infection[J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(10):1374-1389.
- [18] ZHOU H, LU F, LATHAM C, et al. Heme oxygenase-1 expression in human lungs with cystic fibrosis and cytoprotective effects against pseudomonas aeruginosa in vitro[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(6):633-640.
- [19] PENDRAK M L, CHAO M P, YAN S S, et al. Heme oxygenase in Candida albicans is regulated by hemoglobin and is necessary for metabolism of exogenous heme and hemoglobin to alpha-biliverdin[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(5):3426-3433.
- [20] NAVARATHNA D H, ROBERTS D D. Candida albicans heme oxygenase and its product CO contribute to pathogenesis of candidemia and alter systemic chemokine and cytokine expression[J]. *Free Radic Biol*, 2010, 49(10):1561-1573.
- [21] PAMPLONA A, FERREIRA A, BALLA J, et al. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress the pathogenesis of experimental cerebral malaria[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6):703-710.
- [22] SEIXAS E, GOZZELINO R, CHORA A, et al. Heme oxygenase-1 affords protection against noncerebral forms of severe malaria[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(37):15837-15842.
- [23] EPIPHANIO S, MIKOLAJCZAK S A, GONCALVES L A, et al. Heme oxygenase-1 is an anti-inflammatory host factor that promotes murine Plasmodium liver infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 3(5):331-338.
- [24] DEVADAS K, DHAWAN S. Hemin activation ameliorates HIV-1 infection via heme oxygenase-1 induction [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7):4252-4257.
- [25] ZHOU Z H, KUMARI N, NEKHAI S, et al. Heme oxygenase-1 induction alters chemokine regulation and ameliorates human immunodeficiency virus-type-1 infection in lipopolysaccharide-stimulated macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(3):373-377.
- [26] CUENO M, IMAI K, OCHIAI K. Heme oxygenase-1 reverses HIV-1 Tat activity: prospects for AIDS prevention [J]. *Retrovirology*, 2012, 9(2):1-11.
- [27] SASS G, SOARES M C, YAMASHITA K, et al. Heme oxygenase-1 and its reaction product, carbon monoxide, prevent inflammation-related apoptotic liver damage in mice[J]. *Hepatology*, 2003, 38(4):909-918.
- [28] PROTZER U, SEYFRIED S, QUASDORFF M, et al. Antiviral activity and hepatoprotection by heme oxygenase-1 in hepatitis B virus infection [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4):1156-1165.
- [29] HASHIBA T, SUZUKI M, NAGASHIMA Y, et al. Adenovirus-mediated transfer of heme oxygenase-1 cDNA attenuates severe lung injury induced by the influenza virus in mice[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(19):1499-1507.
- [30] CUMMINS N W, WEAVER E A, MAY S M, et al. Heme oxygenase-1 regulates the immune response to influenza virus infection and vaccination in aged mice[J]. *FASEB J*, 2012, 26(7):2911-2918.
- [31] MA L, WANG H Q, WU P, et al. Rupestonic acid derivative YZH-106 suppresses influenza virus replication by activation of heme oxygenase-1-mediated interferon response[J]. *Free Rad Biol Med*, 2016, 96(7):347-361.
- [32] WANG C H, ZHANG Y J, HAN L, et al. Hemin ameliorates influenza pneumonia by attenuating lung injury and regulating the immune response[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(1):45-52.