

血红素氧合酶-1 在脑损伤过程中的作用的研究进展

张志峰^{1,2} 刘绍明^{2△} 修斌华²

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000 2 兰州军区乌鲁木齐总医院神经外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 来源于出血后血红蛋白或衰老细胞释放的血红素能够诱导血红素氧合酶-1 (HO-1,HSP-1) 的表达。血红素氧合酶-1 催化血红素生成气体介质一氧化碳,铁和胆绿素。胆绿素和它的代谢产物胆红素都是有效的抗氧化剂,同时铁诱导的铁蛋白和 CO 也发挥着各自的保护作用。因此,HO-1 的表达被看作一种重要的保护机制。在各种不同的脑病理改变发生后,如蛛网膜下腔出血,脑梗死,创伤性脑损伤及神经变性疾病,HO-1 明显表达于小胶质细胞,星形细胞和神经元细胞,从而发挥其重要脑保护作用。

关键词 血红素氧合酶-1 脑损伤 脑保护

中图分类号 R651.15 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 05-961-03

Research progression about role of hemeoxygenase-1 during brain injuries

ZHANG Zhi-feng^{1,2}, LIU Shao-ming^{2△}, XIU Bin-hua²

(1 Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832000, China)

2 Department of Neurosurgery, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military region (Urumqi 830000, China)

ABSTRACT: Extracellular heme derived from hemoglobin following hemorrhage or released from dying cells induces the expression of heme oxygenase-1 (HO-1,HSP-32) which metabolizes heme to the gaseous mediator carbon monoxide(CO),iron(Fe) and biliverdin. Biliverdin and its product bilirubin are powerful antioxidants. Meanwhile ferritin induced by iron and CO also play respectively protective effect. Thus, expression of HO-1 is considered to be a protective mechanism. After various kind of brain pathology, such as subarachnoidal hemorrhage, cerebral infraction, traumatic brain injuries and neurodegenerative diseases, HO-1 expresses obviously in microglia, astrocyte and neuron, and plays a critical role.

Key words: Heme oxygenase-1; brain injuries; brain protection

Chinese Library Classification(CLC): R651.15 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)05-961-03

血红素氧合酶-1 (HO-1) 是分解血红素的起始酶和限速酶,它在生物体许多组织中广泛表达,发挥着重要的生物学功能。近年来的研究发现,其在细胞和组织的病理生理过程中发挥着重要的作用。当脑损伤发生时,HO-1 也发挥着其独特的作用。现就 HO-1 在脑损伤过程中的作用做一综述。

1 血红素氧合酶-1 的生物学特性及功能

HO-1 是血红素氧合酶家族中的一员。它是一种分子量 32-kDa 的热休克蛋白,在细胞内定位于微粒体,各种应激因素包括重金属、氧化应激、紫外线、内毒素、过氧化氢、细胞因子、生长因子等,可以诱导其生成^[1,2]。HO-1 催化血红素生成胆绿素,Fe²⁺ 和 CO,胆绿素在胆绿素还原酶的作用下生成胆红素,Fe²⁺ 诱导并参与了机体内铁蛋白的合成。HO-1 催化血红素生成的代谢产物对机体起着重要的保护作用。HO-1 诱导生成的铁蛋白可以降低细胞内 Fe²⁺ 的浓度,防止 Fe²⁺ 介导的氧化应激损伤;胆绿素和胆红素能够有效的清除氧自由基,防止细胞的脂质过氧化;CO 在扩张血管的同时,能够有效抑制炎症因子的表达,从而抑制炎症反应造成的损伤。除此之外,CO 还具有防

止血管平滑肌细胞过度增生、抗血小板凝集、抗凋亡等作用。

2 血红素氧合酶-1 在中枢神经系统的表达

许多研究表明,不同类型的脑损伤模型(如机械创伤,脑缺血和蛛网膜下腔出血等)使损伤区域的神经元、星形细胞和小胶质细胞 HO-1 表达增加。然而,在这些研究中,HO-1 的细胞来源有所差别。如小鼠脑缺血后,有学者认为 HO-1 主要表达于神经元和星形细胞^[3];反之,另有学者认为小鼠脑缺血后,HO-1 主要表达于星形细胞和小胶质细胞^[4]。发生创伤性脑损伤的小鼠,小胶质细胞和星形细胞是 HO-1 的主要表达细胞^[5]。在蛛网膜下腔出血的小鼠,HO-1 主要表达于小胶质细胞^[6]。

3 血红素氧合酶-1 在脑损伤时的作用

3.1 HO-1 与急性 CO 中毒

急性 CO 中毒在日常生活中经常发生,但目前并没有有效的治疗手段。幸存者的 10% 会伴随迟发性神经精神后遗症。众所周知,CO 中毒的毒性作用和潜在毒性作用与显著的氧化应激和硝化应激密切相关。除了发挥毒性作用外,众多证据表明

* 基金项目 兰州军区医药卫生科研基金资助项目(LXH-2007018)

作者简介 张志峰(1983-),男,硕士研究生,研究方向:脑损伤及脑保护。Tel:15276821273, E-mail:zzfshiheziun@163.com.

△通讯作者 刘绍明,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:脑损伤及脑保护研究。Tel:13809947663,

E-mail:sar-stone@yahoo.com

(收稿日期 2010-10-23 接受日期 2010-11-20)

内源性 CO 在多种生物学功能的调节发挥着重要的作用。HO-1 是内源性 CO 生成的主要途径,所以 CO 中毒时 HO-1 的神经保护作用就显得更加扑朔迷离。

Li Guan 等认为 CO 中毒引起的急性脑损伤主要是由低氧氧化应激和直接细胞受损引起^[7]。外源性 CO 阻止了氧与血红蛋白的结合,氧就无法到达中枢神经系统,因此破坏了中枢神经系统线粒体对氧的利用^[8]。相反,Nakao 等研究表明低浓度的 CO 发挥着脑保护作用,但其机制尚不明确^[9]。Li Guan 等^[7]研究表明 CO 中毒后,与对照组相比,中毒小鼠在 1h 时海马区 HO-1 的活性下降了 34%。然而,当血碳氧血红蛋白 (COHb) 恢复到正常水平,HO-1 的活性比对照组增加了 52%,其活性直到中毒后的 24h 一直保持升高。其原因可能是起初不断增多的 CO 通过负反馈机制抑制了 HO-1 的活性,然而,随着外源性 CO 水平下降,HO-1 的活性逐渐恢复并且增强,进而发挥其生物学效应。

HO-1 是一种诱导性抗氧化应激酶并催化血红素生成胆绿素、CO 和 Fe^{2+} ;它对神经元和脑微血管内皮细胞发挥着强有力的保护作用。HO-1 的过度表达导致三种终代谢产物的增加使细胞对抗不同的病理生理损伤。正常浓度的胆红素是一种有效的抗氧化剂和神经保护因素,这是由于在一定程度上它能够有效的消除活性氧类物质^[10]。Li Guan 等的实验还表明,在小鼠 CO 中毒后的 6h,海马区 HO-1 活性的恢复减轻了脂质过氧化反应,同时降低了 MDA 浓度,增加了 SOD 的活性。HO-1 诱导星形细胞线粒体 SOD-1 和 SOD-2 活性增加,有效减少了组织超氧化物的浓度,从而直接起到脑保护作用^[11]。

3.2 HO-1 与脑部炎症

中枢神经系统炎症是促进神经元死亡的一种机制,如创伤性损伤,脑卒中和感染引发的炎症,同时炎症在慢性中枢神经病变过程中也起着重要的作用^[12,13]。活化的小胶质细胞是中枢炎症反应中发挥主要作用的炎性细胞。它直接导致神经元损伤,同时通过吞噬作用清除受损细胞^[14]。活化的小胶质细胞主要通过潜在的细胞毒性物质(如细胞因子,活性氧类物质,蛋白水解酶和补体蛋白)的释放引起神经元的损伤^[13,15]。

LPS 诱导的脑炎证明了活化的小胶质细胞 HO-1 表达的增加^[16,17]。此外,另有研究表明 LPS 诱导的脑炎发生时,过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 激动剂是一种潜在的神经保护因子,它与 HO-1 的生成密切相关^[18,19]。在血管系统,HO-1 被看作过氧化物酶增殖物激活受体 γ 的靶基因^[20]。Shing Hwa Liu 等^[17]研究表明 LPS 诱导脑炎发生时,早期活化的小胶质细胞 PPAR- γ 明显增加,PPAR- γ 进一步上调了 HO-1 的表达,从而有效的抑制炎症反应对神经元的损伤作用。然而在长期的慢性炎症过程中,活化的小胶质细胞对神经元有明显的损伤作用。此时,IL-13 增强了内质网应激调节的卡配因激活。卡配因的激活明显抑制了 PPAR- γ 生成,进而减少了 HO-1 的表达,最终引起了活化小胶质细胞的凋亡。小胶质细胞的凋亡增加进一步减轻其脑损伤作用,从而达到脑保护作用。Rina Takamiya 等^[21]研究内毒素血症的小鼠时发现,高速泳动族框蛋白 (HMGB1) 的生成增加介导了内毒素血症时的组织损伤,然而 HO-1 的表达抑制了 HMGB1 的生成,从而有效减轻内毒素血症的组织损伤

作用。Mohammad Hasan 等^[22]研究沙门菌感染的小鼠时发现,NO 介导的 8-硝基-cGMP 诱导了 HO-1 形成,其形成增加了鼠沙门菌感染小鼠的宿主防御反应。以上研究都说明了 HO-1 在炎症过程中的重要作用。

3.3 HO-1 与 MPP+ 介导的急性帕金森症

1-甲基-4-苯基四氢吡啶阳离子 (MPP+) 是一种神经毒性物质,它能诱导多巴能神经元的变性。帕金森症以新纹状体的多巴胺能神经元变性为特征。1-甲基-4-苯基四氢吡啶 (MPTP) 是一种合成的阿片类物质,已经被广泛的应用于帕金森症动物模型。MPTP 是通过其代谢产物 MPP+ 诱导多巴胺能神经元死亡引起急性持续性帕金森症。MPP+ 是一种线粒体复合体?抑制剂,它与细胞内鱼藤酮结合位点结合,阻断了氧化呼吸链复合体? (NADPH-CoQ10),从而引起了急性帕金森症。

Jung-Woo Bac 等^[23]的实验表明 MPP+ 作用于体外培养的多巴胺能 PC12 细胞,HO-1 的表达明显增加。当 MPP+ 和 HO-1 抑制物 ZnPP-IX 同时作用于体外培养的 PC12 细胞时,HO-1 的表达显著减少,PC12 细胞的死亡率也明显增加。MPP+ 也使 PC12 细胞的活性氧类物质增加,这也可能是它引起 PC12 细胞损伤的一种因素,但 HO-1 催化的代谢产物胆红素在一定程度上可以减轻这种损伤。

3.4 HO-1 与脑出血 (ICH)

脑出血是高发病率和死亡率的一种卒中亚型,在不同年龄组,一个月病例的致死率大约 42%。即使患者度过急性期,脑实质形成的血肿引发的一系列事件将导致继发性损伤和严重的神经功能缺损。

脑出血后,红细胞溶解引发的级联反应对于继发性脑损伤起着重要的作用。越来越多的证据表明,出血性损害生成的游离血红素和铁促进了脑损伤^[24]。外渗红细胞溶解释放的血红蛋白与 ICH 脑水肿形成密切相关。血红蛋白是血液的主要组成成分,同时也是 ICH 氧化应激的有效介质^[25]。血红蛋白的血红素部分被 HO-1 催化生成 CO, Fe^{2+} 和胆绿素。HO-1 加快了血红素的代谢,增加了 CO 和胆绿素的生成,所以在血管系统发挥着重要的抗氧化保护作用^[26]。目前的研究发现,小鼠蛛网膜下腔出血后,静脉内注射烟拉文(一种标记协同性 HO-1 诱导剂) 2 天,明显改善了迟发性脑血管痉挛。这些结果表明,病理状态和药物治疗共同加强了 HO-1 的表达,这也可能是改善血红素和氧化应激诱导的疾病预后的有效治疗策略^[27]。然而相反的实验结果也被许多的学者报道,他们指出,HO-1 过度表达可能是有细胞毒性的,这可能是由于游离铁毒性作用超过了血红素来源的胆绿素和 CO 的保护化作用^[28]。由此可知,脑出血后,HO-1 的过度表达可能是一把双刃剑,它既具有有利的一面,同时也有有害的一面。HO-1 早期的表达发挥着重要的保护作用,而在后期的过度表达则导致了其功能的失调和毒性作用^[29]。因此,在脑出血后,应用 HO-1 激活剂或抑制剂治疗 ICH 时,一定要考虑到其潜在的双重作用。

4 小结与展望

综上所述,各种各样的脑损伤发生时,HO-1 发挥着重要的作用。它通过一系列复杂机制完成其保护作用。但也有许多学者观察到了 HO-1 的损伤作用。这可能是由于它在疾病的不同

阶段发挥着其保护或损伤作用。就目前的研究来看,HO-1 在中枢神经系统及全身其他系统的研究已经取得了长足进步,但其具体机制还不甚明确。相信在不远的将来,HO-1 的研究将会取得卓越成就,造福人类医疗事业!

参考文献 (References)

- [1] Dwyer BE, Nishimura RN, et al. Transient induction of heme oxygenase after cortical stab wound injury. *Mol Brain Res* 1996;38:251-259
- [2] Massa SM, Swanson RA, et al. The stress gene response in brain. *Brain Metab Rev* 1996, 8:95-158
- [3] Geddes JW, Pettigrew LC, et al. Permanent focal and transient global cerebral ischemia increase glial and neuronal expression of heme oxygenase-1, but not heme oxygenase-2, protein in rat brain. *Neurosci Lett*, 1996, 210:205-208
- [4] Koistinaho J, Miettinen S, et al. Long-term induction of haem oxygenase-1 (HSP-32) in astrocytes and microglia following transient focal brain ischaemia in the rat. *Eur J Neurosci*, 1996, 8: 2265-2272
- [5] Mautes AE, Kim DH, et al. Induction of heme oxygenase-1 (HO-1) in the contused spinal cord of the rat. *Brain Res*, 1998, 795:17-24
- [6] Matz P, Turner C, et al. Heme-oxygenase-1 induction in glia throughout rat brain following experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*, 1996, 713:211-222
- [7] Li Guan Yan and Lin Zhang Tao Wen. Dynamic Changes of Heme Oxygenase-1 in the Hippocampus of Rats After Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2010 (Published online)
- [8] Piantadosi CA Carbon monoxide, reactive oxygen signaling, and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45:562-569
- [9] Nakao A, Kaczorowski DJ, et al. Galantamine and carbon monoxide protect brain microvascular endothelial cells by heme oxygenase-1 induction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367:674-679
- [10] Dore' S, Takahashi M, et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 96:2445-2450
- [11] Son E, Jeong J, Lee J, et al. Sequential induction of heme oxygenase-1 and manganese superoxide dismutase protects cultured astrocytes against nitric oxide. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70:590-597
- [12] Block ML, Hong JS, et al. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol*, 2005, 76:77-98
- [13] Dheen ST, Kaur C, et al. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr Med Chem* 2007, 14:1189-1197
- [14] Minghetti L, Ajmone-Cat MA, et al. Microglial activation in chronic neurodegenerative diseases: roles of apoptotic neurons and chronic stimulation. *Brain Res Rev*, 2005, 48:251-256
- [15] Whitney NP, Eidem TM, et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders. *J Neurochem*, 2009, 108:1343-1359
- [16] Innamurato NG, Rojo AI, et al. The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation. *J Immunol*, 2008, 181: 680-689
- [17] Shing Hwa Liu and Cheng Ning Yang. IL-13 downregulates PPAR- γ /heme oxygenase-1 via ER stress-stimulated calpain activation: aggravation of activated microglia death. *Cell. Mol. Life Sci*, 2010, 67: 1465-1476
- [18] Lee SR, Kim HY, et al. PPAR- γ agonist pioglitazone reduces matrix metalloproteinase-9 activity and neuronal damage after focal cerebral ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380:17-21
- [19] Sobrado M, Pereira MP, et al. Synthesis of lipoxin A4 by 5-lipoxygenase mediates PPAR- γ -dependent, neuroprotective effects of rosiglitazone in experimental stroke. *J Neurosci*, 2009, 29: 3875-3884
- [20] Kronke G, Kadl A, Ikonu E, et al. Expression of hemeoxygenase-1 in human vascular cells is regulated by peroxisome proliferator-activated receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27:1276-1282
- [21] Rina Takamiya and Chi-Chih Hung. High-Mobility Group Box 1 Contributes to Lethality of Endotoxemia in Heme Oxygenase-1-Deficient Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41: 129-135
- [22] Mohammad Hasan and Zaki, Shigemoto Fujii. Cytoprotective Function of Heme Oxygenase -1 Induced by a Nitrate Cyclic Nucleotide Formed during Murine Salmonellosis. *The Journal of Immunology*, 2009, 29:3746-375
- [23] Jung-Woo Bae and Mi-Jeong Kim. Protective effects of heme oxygenase-1 against MPP⁺-induced cytotoxicity in PC-12 cells. *Neurol Sci*, 2010, 31:307-313
- [24] Nakamura T, Keep RF, et al. Iron-induced oxidative brain injury after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96:194-198
- [25] Katsu M, Niizuma K, et al. Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010 (in press)
- [26] Kanno H, Ozawa H, et al. Genetic ablation of transcription repressor Bach1 reduces neural tissue damage and improves locomotor function after spinal cord injury in mice. *J Neurotrauma*, 2009, 6:31-39
- [27] Shimada Y, Tsunoda H, et al. Synergistic induction of hemeoxygenase-1 by nitrated hemoglobin after subarachnoid hemorrhage to prevent delayed cerebral vasospasm. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620(1-3):16-20
- [28] Wang J and Doré S. Hemeoxygenase-1 exacerbates early brain injury after intracerebral hemorrhage. *Brain*, 2007, 130:1643-1652
- [29] Gaiqing Wang and Qidong Yang. Time course of heme oxygenase-1 and oxidative stress after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir*, 2010 (Published online)