

血红素氧化酶在糖尿病及其并发症中的保护作用

刘 敏,母义明,潘长玉
(解放军总医院内分泌科,北京 100853)

[摘要] 糖尿病及其并发症的发生与氧化应激密切相关。血红素氧化酶(heme oxygenase,HO)作为机体重要的防御系统之一可以对抗氧化应激造成的损伤,具有重要的生理作用。HO 可以被氧化应激诱导产生,分解血红素生成一氧化碳、胆红素及铁,这些代谢产物具有抗炎、抗氧化损伤和抗凋亡的作用。在高血糖环境中,HO 的表达被诱导增高,发挥保护作用,使胰岛细胞、内皮细胞和单核细胞等多种细胞和组织免受氧化损伤。其代谢产物的增加不仅可以维持胰岛细胞的正常功能,延缓糖尿病的进展,而且可以调节血管、神经和肌肉细胞的功能,防止糖尿病并发症的发生。

[关键词] 血红素氧化酶;糖尿病;糖尿病并发症

[中图分类号] R 587.1 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2006)07-0778-03

Protective role of heme oxygnase in diabetes and diabetic complications

LIU Min, MU Yi-ming, PAN Chang-yu (Department of Endocrinology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[ABSTRACT] Oxidative stress is a major contributor to the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. Heme oxygenase (HO),an important part of the human defense system,has been recognized to have significant physiological function against oxidative stress. HO can be stimulated by oxidative stress and decompose into carbon monoxide, biliverdin and iron,all with important anti-inflammatory, anti-oxidative stress and anti-apoptosis effects. Overexpression of HO induced by hyperglycemia can protect cells (including islet cells, endothelial cells and monocytes) and tissues from oxidative damage. Increased HO metabolic products not only maintain the physiological function of islet cells, delay diabetes progression,but also regulate vascular, nerve and muscle function,so as to prevent diabetic complications.

[KEY WORDS] heme oxygenase; diabetes mellitus; diabetes complications

[Acad J Sec Mil Med Univ,2006,27(7):778-780]

高血糖可以造成机体的氧化应激,这种状态不仅仅是活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)的产生增多,更准确的是氧化与抗氧化之间的一种不平衡,因此,抗氧化系统在糖尿病及其并发症发生过程中也发挥着重要的作用。血红素氧化酶(heme oxygenase, HO)及其代谢产物是机体重要的抗氧化系统之一,目前大量研究发现其高血糖环境下对胰岛细胞^[1]、内皮细胞^[2]和神经细胞^[3]等起重要的保护作用,可以延缓糖尿病及其并发症的发生,本文就此加以综述。

1 HO 是机体重要的防御系统

HO 又名热休克蛋白 32(HSP32),是一种应激反应蛋白,包括 3 种亚型,分别为诱导性表达的 HO-1 和组成性表达的 HO-2 和 HO-3。后两者在组织中恒定表达,而 HO-1 在组织中表达甚微,只在氧化应激刺激,如创伤、器官移植、高血压和缺氧等情况下诱导产生,增加机体抵抗性,维持机体生存。动物实验发现 HO-1(—/—)的小鼠与正常小鼠比较死亡率明显升高^[4]。人类第 1 例 HO-1 缺陷病例是一个男孩,表现为生长障碍、贫血和组织铁沉积等,在胎儿期就已死亡^[5]。可见,HO-1 是维持机体生存的重要因素。HO-1 可以降低组织对氧化应激的敏感性,减少细胞损伤和凋亡,同时还可以增强机体的免疫能力,当有 HO-1 缺陷时,机体将无法抵抗外界的各种损伤,生存率会明显下降。HO-1 的

这种保护作用主要缘于它的代谢产物,HO-1 可以分解血红素成一氧化碳(CO)、游离铁和胆绿素,胆绿素继续被还原为胆红素,这三个终产物具有抗炎、抗凋亡和抗氧化的作用,在许多疾病中都发挥着重要的作用。

许多研究认为 HO-1 与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关。首先从基因多态性的分析中发现糖尿病、冠心病的发生可能与 HO-1 基因的转录活性有关。根据 HO-1 启动子中双核苷酸(GT)_n重复的个数把启动子分为两种:长 GT 重复($n \geq 25$)和短 GT 重复($n < 25$),短 GT 重复的启动子转录活性高,可以上调 HO-1 的转录。含长 GT 重复启动子的 2 型糖尿病患者对冠心病有更高的易感性^[6]。含有短 GT 重复启动子的高胆固醇血症、糖尿病和吸烟人群中动脉粥样硬化的发生率减少^[7]。这些研究说明 HO-1 活性的升高可能会降低糖尿病及其并发症的发生,因为 HO-1 在各种氧化应激刺激下对胰岛细胞、内皮细胞等发挥着保护作用,维持着正常的细胞功能。

2 HO-1 在糖尿病中的作用

糖尿病发生的主要原因是胰岛素分泌障碍和胰岛素抵抗。氧化应激不仅可以引起胰岛细胞凋亡,而且严重损伤胰

[作者简介] 刘 敏,博士,住院医师。
E-mail:liu_min8016@yahoo.com.cn

岛细胞功能。研究发现氧化应激可以下调胰岛素基因的表
达,降低胰腺十二指肠同源基因 1(PDX-1)的活性,通过激
活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)使 PDX-1 由核内向胞质转运,
从而影响胰岛细胞的功能^[8]。虽然胰岛移植为胰岛缺乏
提供了新的治疗方向,但移植后细胞的存活和功能仍然是需
要解决的问题。HO-1 在移植前后对胰岛细胞均发挥了保护
作用。有胰岛素分泌功能障碍的 Goto-Kakizaki(GK)大鼠,
胰岛细胞中 HO-1 的活性和 CO 的产生明显降低,葡萄糖刺
激下胰岛素的分泌能力也减退。但胰岛细胞在给予了 HO-1
的诱导剂血红素或 CO 后,其葡萄糖刺激下的胰岛素释放率
与 Wistar 大鼠无差异^[9]。同样给链脲霉素(STZ)诱导的糖
尿病大鼠的腹腔中注射 HO-1 的诱导剂钴原卟啉(cobalt-
protoporphyrin,CoPP)后发现血糖水平得到了更好的改善,
同时伴随着胰岛细胞中 HO-1 的表达增加,而且进一步发现
在胰岛细胞移植同时注射 CoPP,比单独细胞移植效果更
佳^[1],说明 HO-1 也可以改善移植后胰岛细胞的功能,提高
细胞存活率,增加细胞移植的成功率。

3 HO-1 在糖尿病并发症中的作用

3.1 糖尿病血管病变 血管病变是糖尿病最主要的并发
症,心脑血管事件和糖尿病肾病已经成为糖尿病患者死亡
的主要原因,这里着重阐述 HO-1 对糖尿病血管病变的保护
作用。高血糖产生的氧化应激使循环中氧自由基、超氧化物
增高,抗氧化机制减弱,破坏血管稳态,增加了血管病变的
发生率。STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中超氧负离子(O₂⁻)和
前列腺素 F 增高,动脉中 HO 活性和血红素含量降低,内皮
细胞凋亡增加,当给予 CoPP 或诱导 HO-1 增高后,这些变化
均会减轻,相反当给予了 HO-1 抑制剂锌原卟啉(zinc pro-
toporphyrin,ZnPP)或诱导 HO-1 降低后,这些变化会加
重^[2,10]。HO-1 对血管功能的调节主要是作用于以下 3 种
与血管病变发生密切相关的组织细胞。

3.1.1 内皮细胞 高血糖会使内皮细胞中过氧化物歧化
酶、过氧化氢酶降低以及 O₂⁻升高,从而增加内皮细胞的炎
性损伤、凋亡、趋化因子的表达和减少血管活性物质的产
生,HO-1 可以改善这些异常^[11]。在糖尿病大鼠的内皮细胞
中,HO-1 的高表达可以增加前列腺素的清除,减轻炎症反
应^[12];减少血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)、单核细胞趋化
蛋白 1(MCP-1)等趋化因子的表达,降低血管内皮的黏附
功能^[13,14];增加内皮细胞源性一氧化氮合酶(eNOS)的表
达,使 NO 增加,血管舒张功能恢复^[11,13]。增高的 NO 可能
还会刺激 HO-1 的表达,增加血管内皮生长因子(VEGF)的
表达,已有报道内皮细胞中主要的信号转导因子为 NO-HO-1-
VEGF-IL-8^[15]。

3.1.2 单核巨噬细胞 高血糖激活单核细胞后,一方面使
其高水平表达趋化因子受体,增强对内皮细胞的黏附能力,
另一方面使其在进入血管内皮后向巨噬细胞的转化增强,
摄取更多的胆固醇,加速脂质沉积,这些都促进动脉粥样
硬化的发生。HO-1 可以抑制单核细胞中的糖基化作用,
减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,减少炎症反应^[16]
;可以通过下调 MCP-1 受体(C-C chemokine receptor 2,CCR2)的表

达抑制趋化作用^[17];可以减少单核细胞向巨噬细胞的异常
转化,减少胆固醇的摄取^[18]。最近还发现 HO-1 可以直接抑
制单核细胞中 O₂⁻的产生和还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶
的活性,抑制氧化应激反应,恢复单核细胞的正常生理功
能^[19]。

3.1.3 平滑肌细胞 氧化应激可以刺激血管平滑肌细胞
(VSMC)从血管中层移行入新生的内膜,迅速增生,促进动
脉粥样硬化的形成。过表达的 HO-1 可以抑制 VSMC 在氧
化应激下的增生和凋亡,减轻血管壁的增厚僵硬^[20],其中
HO-1 的代谢产物 CO 起着重要的作用。CO 一方面增加血
管的环鸟苷酸(cGMP),另一方面使促分裂原活化蛋白激酶
(MAPK)去磷酸化,使两条途径共调节来抑制 VSMC 的增
生。

3.2 其他糖尿病并发症 除了血管病变,糖尿病还可以引
起许多组织器官的损害,如心肌、骨骼肌、神经和视网膜
细胞等,这些病变的发生与 HO-1 的缺陷有关。HO-1(-/-)
的糖尿病大鼠或者是给予 ZnPP 的糖尿病大鼠心肌缺血再
灌注损伤的面积会增大^[21]。2 型糖尿病患者骨骼肌中
HO-1 的表达下降,并且与胰岛素刺激的葡萄糖清除率和肌
肉中的氧化指标相关^[22]。Scapagnini 等^[3]发现,提高
HO-1 的表达可以对抗葡萄糖对神经细胞的氧化毒性作用,
减少神经病变的发生。Cukiernik 等^[23]在糖尿病大鼠模
型中发现,视网膜的敏感指数与视网膜中 HO-1 的表达呈
正相关,当用 ZnPP 抑制 HO-1 后敏感指数则降低。可见
增加 HO-1 的表达及其产物的生成有助于减轻高血糖对
靶器官的损伤,减少或延缓糖尿病并发症的发生。

4 治疗前景

鉴于 HO-1 对机体的保护作用,大量研究致力于药物的
研发。HO-1 的抗氧化、抗炎作用在糖尿病、高血压、器
官移植等多种疾病中具有治疗意义。现也发现许多物质
可以诱导 HO-1 的产生发挥保护作用,比如普罗布考可
以通过增加 HO-1 的表达和活性来抑制平滑肌细胞的增
生^[24];辛伐他汀通过 p38 和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)
信号途径上调 HO-1 发挥抗炎作用^[25]等。这些为研发
对抗氧化应激的药物提供了新的方向。

综上所述,HO-1 的缺陷可能是糖尿病及其并发症发
展的一个重要原因,提高 HO-1 的活性可以对胰岛和多种
组织起到保护作用。目前有待于研究的是 HO-1 在发挥
保护作用的同时是否也参与了氧化应激的损伤作用,因
为有研究发现血红素可以通过诱导 HO-1 的表达来增加
黏附因子 MCP-1 的产生^[26],这些是目前无法解释的。
同时我们还需要进一步了解 HO-1 的作用机制,为药物
的研发提供更多的依据。总之,HO-1 作为机体重要的
防御体系在抗氧化治疗中占有重要的地位。

[参考文献]

[1] Fu SH, Hsu BR, Juang JH, et al. Cobalt-protoporphyrin
treatment enhances murine islets engraftment[J]. Trans-
plant Proc,2004, 36:2205-2206.

- [2] Quan S, Kaminski PM, Yang L, et al. Heme oxygenase-1 prevents superoxide anion-associated endothelial cell sloughing in diabetic rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315: 509-516.
- [3] Scapagnini G, Butterfield DA, Colombrita C, et al. Ethyl ferulate, a lipophilic polyphenol, induces HO-1 and protects rat neurons against oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6:811-818.
- [4] 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, 88:1088-1094.
- [5] Kawashima A, Oda Y, Yachie A, et al. Heme oxygenase-1 deficiency: the first autopsy case[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33: 125-130.
- [6] Chen YH, Lin SJ, Lin MW, et al. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase-1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. *Hum Genet*, 2002, 111:1-8.
- [7] Kaneda H, Ohno M, Taguchi J, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism is associated with coronary artery disease in Japanese patients with coronary risk factors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:1680-1685.
- [8] Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka TA, et al. Oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction[J]. *Am J Ther*, 2005, 12: 529-533.
- [9] Mosen H, Salehi A, Alm P, et al. Defective glucose-stimulated insulin release in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rat coincides with reduced activity of the islet carbon monoxide signaling pathway[J]. *Endocrinology*, 2005, 146:1553-1558.
- [10] Abraham NG, Rezzani R, Rodella L, et al. Overexpression of human heme oxygenase-1 attenuates endothelial cell sloughing in experimental diabetes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287:H2468-H2477.
- [11] Turkseven S, Kruger A, Mingone CJ, et al. The antioxidant mechanism of heme oxygenase-1 involves an increase in superoxide dismutase and catalase in experimental diabetes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289:H701-H707.
- [12] Pucci ML, Chakkalakal B, Licican EL, et al. Augmented heme oxygenase-1 induces prostaglandin uptake *via* the prostaglandin transporter in micro-vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323:1299-1305.
- [13] Kawamura K, Ishikawa K, Wada Y, et al. Bilirubin from heme oxygenase-1 attenuates vascular endothelial activation and dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 155-160.
- [14] Soares MP, Seldon MP, Gregoire IP, et al. Heme oxygenase-1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation[J]. *Immunology*, 2004, 172: 3553-3563.
- [15] Pae HO, Oh GS, Choi BM, et al. A molecular cascade showing nitric oxide-heme oxygenase-1-vascular endothelial growth factor-interleukin-8 sequence in human endothelial cells[J]. *Endocrinology*, 2005, 146:2229-2238.
- [16] Lin HY, Shen SC, Chen YC. Anti-inflammatory effect of heme oxygenase 1: glycosylation and nitric oxide inhibition in macrophages[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 202:579-590.
- [17] Morita T, Imai T, Yamaguchi T, et al. Induction of heme oxygenase-1 in monocytes suppresses angiotensin II -elicited chemotactic activity through inhibition of CCR2: role of bilirubin and carbon monoxide generated by the enzyme[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5:439-447.
- [18] Lang D, Reuter S, Buzescu T, et al. Heme-induced heme oxygenase-1 (HO-1) in human monocytes inhibits apoptosis despite caspase-3 up-regulation[J]. *Int Immunol*, 2005, 17:155-165.
- [19] Srisook K, Han SS, Choi HS, et al. CO from enhanced HO activity or from CORM-2 inhibits both O_2^- and NO production and downregulates HO-1 expression in LPS-stimulated macrophages[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71:307-318.
- [20] Zhang M, Zhang BH, Chen L, et al. Overexpression of heme oxygenase-1 protects smooth muscle cells against oxidative injury and inhibits cell proliferation[J]. *Cell Res*, 2002, 12:123-132.
- [21] Liu X, Wei J, Peng DH, et al. Absence of heme oxygenase-1 exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2005, 54:778-784.
- [22] Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, et al. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism[J]. *Diabetes*, 2003, 52:2338-2345.
- [23] Cukiernik M, Mukherjee S, Downey D, et al. Heme oxygenase in the retina in diabetes[J]. *Curr Eye Res*, 2003, 27:301-308.
- [24] Deng YM, Wu BJ, Witting PK, et al. Probucol protects against smooth muscle cell proliferation by upregulating heme oxygenase-1[J]. *Circulation*, 2004, 110:1855-1860.
- [25] Lee TS, Chang CC, Zhu Y, et al. Simvastatin induces heme oxygenase-1: a novel mechanism of vessel protection[J]. *Circulation*, 2004, 110:1296-1302.
- [26] Kanakiriya SK, Croatt AJ, Haggard JJ, et al. Heme: a novel inducer of MCP-1 through HO-dependent and HO-independent mechanisms[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284: F546-F554.

[收稿日期] 2005-11-05

[修回日期] 2006-04-05

[本文编辑] 孙岩