

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01121

· 综 述 ·

过氧化物酶 6 肺部抗氧化应激研究进展

梁豪君¹, 原铭贞¹, 王司仪¹, 刘笑玗¹, 高歌¹, 刘相良¹, 李波^{1*}, 董春玲^{2*}

1. 吉林大学基础医学院人体解剖学系, 长春 130021

2. 吉林大学第二医院呼吸内科, 长春 130041

[摘要] 氧化应激诱导的肺泡上皮细胞凋亡和损伤在肺部疾病中的作用受到广泛的关注和重视。过氧化物酶 6 (peroxiredoxin 6, Prdx6) 兼有谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 过氧化物酶和磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 活性, 能有效对抗氧化应激, 减轻氧化应激诱导的肺部损伤, 在肺部疾病中扮演重要角色。本文通过对 Prdx6 的结构、功能、分布、表达调控等方面进行回顾, 并进一步结合相关实验研究, 对 Prdx6 在肺部抗氧化过程中发挥的作用和调控机制等作一综述。

[关键词] 硫氧还蛋白过氧化物酶 VI; 氧化性应激; 细胞凋亡; 肺疾病

[中图分类号] R 563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)10-1121-05

Antioxidant defense of peroxiredoxin 6 in lung: recent progress

LIANG Hao-jun¹, YUAN Ming-zhen¹, WANG Si-yi¹, LIU Xiao-ding¹, GAO Ge¹, LIU Xiang-liang¹, LI Bo^{1*}, DONG Chun-ling^{2*}

1. Department of Human Anatomy, College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

2. Department of Respiratory Medicine, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, Jilin, China

[Abstract] Alveolar epithelial apoptosis and injury induced by oxidative stress in pulmonary diseases have drawn great attention from researchers. Peroxiredoxin 6 (Prdx6), endowed with the activities of both glutathione (GSH) peroxidase and phospholipase A₂ (PLA₂), can effectively fight against oxidative stress and alleviate oxidative stress-induced lung injury, and therefore plays an important role in pulmonary diseases. This review focuses on the structure, function, distribution and expression regulation of Prdx6, and summarizes the role of Prdx6 in pulmonary antioxidant defense and its regulatory mechanism based on experimental studies.

[Key words] peroxiredoxin VI; oxidative stress; apoptosis; lung diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(10):1121-1125]

肺通过呼吸道与外界相通, 时刻暴露在较高的氧分压环境下。与此同时, 外源性氧化剂和空气中的各种致病因素可以刺激细胞释放大量以过氧化氢 (H₂O₂) 为主的自由基, 诱发肺部氧化应激, 进而诱导包括 DNA、蛋白质、酶和脂类在内的大分子物质的氧化损伤^[1-2]。1988 年 Cantin 等^[3]首次发表了肺纤维化中氧化应激的研究报告, 表明特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者支气管肺泡腔中炎性细胞释放 H₂O₂ 能力明显增强, 提示

氧化应激可能在肺纤维化发病机制中发挥重要作用。此后, 氧化应激在肺部疾病中的作用受到了广泛的关注和重视。过氧化物酶 6 (peroxiredoxin 6, Prdx6) 是一种非硒代谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 过氧化物酶 (non-selenium glutathione peroxidase, NSGPx), 兼有 GSH 过氧化物酶活性和磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 活性, 具有强大的抗氧化应激作用, 在肺部疾病发生发展中扮演重要角色^[4]。本文通过对 Prdx6 的结构、功能、分布、表达调控等

[收稿日期] 2014-02-14 **[接受日期]** 2014-05-25

[基金项目] 国家自然科学基金 (81100030), 吉林省科技发展计划项目 (20130522022JH), 吉林省中医药管理局项目 (2012-135), 吉林大学科学前沿与交叉学科创新项目 (450060491515), 吉林大学创新训练项目 (2012A71198, 2012C71312)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81100030), Science and Technology Development Plan of Jilin Province (20130522022JH), Program of Jilin Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2012-135), Scientific Frontier and Interdisciplinary Innovation Program of Jilin University (450060491515), and Innovative Training Program of Jilin University (2012A71198, 2012C71312)。

[作者简介] 梁豪君, 硕士生。E-mail: 1457329845@qq.com

* 通信作者 (Corresponding authors)。Tel: 0431-85619466, E-mail: libosf@gmail.com; Tel: 0431-88796542, E-mail: dongchunling@gmail.com

方面的回顾,并进一步结合相关实验研究,对 Prdx6 在肺部抗氧化过程中发挥的作用和调控机制等作一综述。

1 Prdx6 简介

1.1 Prdx6 的结构 Prdx6 是一种非硒代谷胱甘肽过氧化物酶,属于过氧化物酶超家族,也是过氧化物酶超家族中唯一一个仅含有 1 个保守半胱氨酸残基的成员,保守半胱氨酸残基在 N 末端附近(C47)^[5]。Prdx6 一级结构由 224 个氨基酸组成,相对分子质量为 25 100,等电点(isoelectric point, pI)约为 5.1,并且该值可随其氧化或磷酸化作用而发生改变^[6]。

1.2 Prdx6 的功能 Prdx6 有 2 个独立的活性中心,一个是过氧化物酶活性中心,可利用 GSH 作为还原因子,还原无机和有机氧化物(如 H₂O₂ 和过氧脂质);另一个是 PLA₂ 活性中心,具有 PLA₂ 活性^[7-8]。Sorokina 等^[9]研究表明,板层小体和溶酶体等酸性细胞器中的 Prdx6 主要和 PLA₂ 活性有关,而 Prdx6 的过氧化物酶活性主要在细胞质中发挥作用。

1.3 Prdx6 的分布 Prdx6 基因与蛋白广泛分布在哺乳动物各个器官中,其中肺内含量最高^[10-11]。肺组织内的 Prdx6 酶含量丰富,特别是肺泡 II 型上皮细胞(alveolar epithelial cell II, AEC II)、支气管 Clara 细胞和肺泡巨噬细胞内。在肺的亚细胞器中,Prdx6 蛋白存在于细胞质、溶酶体和板层状小体中,肺灌洗后细胞外液中也检测到 Prdx6 蛋白。

1.4 Prdx6 表达的调控 氧化应激是诱导 Prdx6 表达的一个重要因素,在高氧暴露或氧化剂(H₂O₂、百草枯等)的刺激下,肺上皮细胞系 Prdx6 的表达明显增加^[12-13]。氧化应激是通过一种抗氧化反应原件的转录机制来控制细胞中 Prdx6 基因的表达,这种抗氧化反应元件共有序列位于 Prdx6 基因翻译起始点上游的 357 和 349 位点之间,当抗氧化反应原件与核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)接触时,Prdx6 基因的转录便被激活;而当与 Nrf3 接触时,转录则被抑制^[14-15]。

1.5 Prdx6 抗氧化作用及其机制 Prdx6 的抗氧化活性表现在它能够清除机体内的 H₂O₂ 以及其他的氢过氧化物,大量研究表明 Prdx6 具有重要的抗氧化作用。Paula 等^[16]证明 Prdx6 是一种抵抗氧化应

激重要的酶,是决定细胞抗氧化能力的关键。Yu 等^[17]的实验也从侧面证实了 Prdx6 具有强大的抗氧化应激能力。此外,肿瘤相关研究表明,Prdx6 的表达水平与氧化应激的程度密切相关^[18-20]。

以往对 Prdx6 的抗氧化作用研究中人们更多注意的是该酶的过氧化物酶活性,但随着研究的深入,有实验发现 Prdx6 的 PLA₂ 活性也与其抗氧化作用密不可分。Lien 等^[21]的研究表明 Prdx6 的 PLA₂ 活性确实在 Prdx6 的抗氧化活性中起到了一定的作用。与此同时,Prdx6 过氧化物酶活性与 PLA₂ 活性并不是单一存在的,两种酶活性之间相互影响、相互作用。Chatterjee 等^[22]通过实验证明,激动剂介导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶激活需要 Prdx6 的磷酸化作用以及其 PLA₂ 活性——激活剂诱导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)激活导致 Prdx6 磷酸化作用和移位至细胞膜,并且在此处其 PLA₂ 活性促进 NADPH 氧化酶 2 复合体的装配和激活。在 Wu 等^[23]的研究中,Prdx6 的磷酸化作用被证明可以增强 PLA₂ 活性。Yamada 等^[24]的实验表明 Prdx6 的 PLA₂ 活性在抗氧化应激中具有重要意义。Prdx6 的抗氧化功能通过与表面蛋白 A 的相互作用而实现,而表面蛋白 A 可以调节 Prdx6 的 PLA₂ 活性,并且改变其降解表面活性物质主要磷脂的能力。另外,Lien 等^[21]证明,Prdx6 的 PLA₂ 活性通过外生的氢过氧化物酶在抗氧化应激中起重要作用。而 Kim 等^[25]的实验表明,Prdx6 的两种酶活性在氧化应激介导与肿瘤坏死因子介导的细胞凋亡中分别起重要的作用。

2 Prdx6 肺部抗氧化作用

2.1 Prdx6 肺部抗氧化作用相关基础研究 Liu 等^[8]实验表明 Prdx6 有清除磷脂氢过氧化物的作用,从而保护 AEC II 抵抗 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡;Prdx6 过表达的细胞表现出了较强的对抗氧化应激的能力^[26],相反,缺乏 Prdx6 基因的细胞对氧化应激的敏感度明显增强^[27]。H₂O₂ 诱导的细胞凋亡实验发现,Prdx6 可以保护 AEC II 免受氧化应激伤害^[28]。采用高压氧进行氧化应激建模实验中,Prdx6 基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,肺损伤更

为严重,死亡率明显升高^[14]。在百草枯诱导氧化应激的实验中发现,*Prdx6* 基因敲除小鼠和野生型小鼠相比,前者更易造成肺损伤;大剂量百草枯处理后,所有的 *Prdx6* 基因敲除小鼠均在 4 d 内死亡,然而 86% 的野生型小鼠依然存活^[29]。杨冬等^[30]证实了肺部 *Prdx6* 对氧化应激有防御作用。实验发现 *Prdx6* 基因敲除小鼠较野生型小鼠损伤更为严重并伴有蛋白羰基化水平的增高。这说明 *Prdx6* 基因的缺失,通过增加活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的表达促进脂质和蛋白氧化,可以使脂多糖(LPS)诱发的肺损伤进一步恶化。进一步研究表明,*Prdx6* 缺失使肺部氧化应激水平提高,加重了 LPS 诱导的急性肺损伤和炎症反应,一定程度上依赖于 NF- κ B、胞外信号调节激酶和 c-Jun 氨基末端激酶通路^[31]。上述实验从不同侧面都证明了 *Prdx6* 确实在肺部能有效对抗氧化应激,减轻氧化应激诱导的肺部损伤,从而可能在各种肺部疾病中扮演重要角色。

2.2 *Prdx6* 与肺部疾病的相关研究 *Prdx6* 在急性肺损伤中的抗氧化作用也已经得到了充分的证实。王燕等^[32]研究表明,*Prdx6* 在保护肺急性氧化损伤中扮演重要角色,并且其抗细胞凋亡能力和抗细胞膜磷脂氧化能力是其保护细胞能力的基础。Lee 等^[33]通过实验证明,*Prdx6* 抑制剂 MJ33 可以显著抑制 *Prdx6* 的 PLA₂ 活性,对 LPS 诱导的急性肺损伤有着不错的治疗效果。

哮喘的病程中涉及氧化应激反应,而 *Prdx6* 等过氧化物酶是细胞内重要的控制氧化应激的酶类,Kwon 等^[34]的实验评估了哮喘中 *Prdx* 家族及其过氧化物的表达变化。结果表明哮喘患者 *Prdx6* 过氧化物与 *Prdx6* 的比值在外周血单核细胞中明显升高,且与疾病的严重程度有关,即哮喘越严重则该比值越高。该发现说明 *Prdx6* 过氧化物可作为哮喘病程中判定哮喘严重程度的指标,并且可以反映哮喘患者外周血单核细胞对氧化应激反应敏感性的增加程度。

Sundar 等^[35]研究了 *Prdx6* 对香烟介导的肺部炎症和损伤的调控作用,发现在急性香烟暴露情况下,与野生型小鼠相比,*Prdx6* 基因敲除小鼠肺部并未表现出明显的炎症细胞增长或肺部前炎症细胞活素的增加,但 *Prdx6* 过表达小鼠肺部在急性香烟暴

露下抗氧化酶含量明显减少。同时,在 6 个月的慢性香烟暴露下,与野生型小鼠相比,*Prdx6* 基因敲除小鼠肺内的炎症反应有了明显增加。这些结果说明 *Prdx6* 基因敲除并不能增加急性香烟暴露下小鼠肺部的炎症反应,但 *Prdx6* 的缺失和抗氧化酶的增加有关,这暗示了 *Prdx6* 在急性香烟诱发的炎症反应中作用重要且有相应的代偿机制存在。

另一方面,Trudel 等^[36]研究了 *Prdx6* 在囊性纤维化跨膜调控子(cystic fibrosis transmembrane regulator, *Cftr*)基因敲除小鼠体内与肺囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)的相关关系,结果显示 *Prdx6* 未能保护 *Cftr* 基因敲除小鼠肺内的磷过氧化反应。实验结果证实了 *Cftr* 基因敲除小鼠肺部容易对氧化应激产生易损性,且 *Prdx6* 在 CF 中的抗氧化反应失衡中起主要作用。并且 *Prdx6* 磷脂氢过氧化物解毒机制的受损会加重氧化应激对肺组织的伤害,使 CF 患者的炎症反应范围扩大^[36]。这从侧面反映了 *Prdx6* 的重要性。

3 小 结

越来越多的实验证明,*Prdx6* 的过氧化物酶活性和 PLA₂ 活性都与其抗氧化能力密切相关,在肺部氧化应激中起防御作用。同时,*Prdx6* 所具有的维持细胞稳定、调节细胞分化、抗细胞凋亡等作用在一定程度上也是通过其抗氧化功能来实现的。提高肺内 *Prdx6* 的表达水平有望成为一种治疗急性肺损伤、IPF 等氧化应激相关疾病的有效方式。*Prdx6* 的抗氧化、抗细胞凋亡的功能预示 *Prdx6* 以细胞损伤与修复为理论基础的替代治疗应用于治疗氧化性肺损伤相关性肺疾病具有光明前景^[37]。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Wang Y, Zi X Y, Su J, Zhang H X, Zhang X R, Zhu H Y, et al. Cuprous oxide nanoparticles selectively induce apoptosis of tumor cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 2641-2652.
- [2] Hansen J M. Thioredoxin redox status assessment during embryonic development: the redox Western [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 889: 305-313.

- [3] Cantin A M, Boileau R, Bégin R. Increased procollagen III aminoterminal peptide-related antigens and fibroblast growth signals in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137: 572-578.
- [4] Weng T I, Wu H Y, Kuo C W, Liu S H. Honokiol rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality via the inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37: 533-541.
- [5] Chen J, Chen Z, Narasaraju T, Jin N, Liu L. Isolation of highly pure alveolar epithelial type I and type II cells from rat lungs [J]. *Lab Invest*, 2004, 84: 727-735.
- [6] Fisher A B. Peroxiredoxin 6: a bifunctional enzyme with glutathione peroxidase and phospholipase A₂ activities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15: 831-844.
- [7] Rushefski M, Aplenc R, Meyer N, Li M, Feng R, Lancken P N, et al. Novel variants in the *PRDX6* gene and the risk of acute lung injury following major trauma [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 77.
- [8] Liu G, Feinstein S I, Wang Y, Dodia C, Fisher D, Yu K, et al. Comparison of glutathione peroxidase 1 and peroxiredoxin 6 in protection against oxidative stress in the mouse lung [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: 1172-1181.
- [9] Sorokina E M, Feinstein S I, Milovanova T N, Fisher A B. Identification of the amino acid sequence that targets peroxiredoxin 6 to lysosome-like structures of lung epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297: L871-L880.
- [10] Shen H, Liao K, Zhang W, Wu H, Shen B, Xu Z. Differential expression of peroxiredoxin 6, annexin A5 and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1 in testis of rat fetuses after maternal exposure to di-n-butyl phthalate [J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 39: 76-84.
- [11] Shim S Y, Kim H S, Kim E K, Choi J H. Expression of peroxiredoxin 1, 2, and 6 in the rat brain during perinatal development and in response to dexamethasone [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 46: 231-239.
- [12] Kim T S, Sundaresh C S, Feinstein S I, Dodia C, Skach W R, Jain M K, et al. Identification of a human cDNA clone for lysosomal type Ca²⁺-independent phospholipase A₂ and properties of the expressed protein [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 2542-2550.
- [13] Sparling N E, Phelan S A. Identification of multiple transcripts for antioxidant protein 2 (Aop2); differential regulation by oxidative stress and growth factors [J]. *Redox Rep*, 2003, 8: 87-94.
- [14] Jaiswal A K. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36: 1199-1207.
- [15] Chowdhury I, Mo Y, Gao L, Kazi A, Fisher A B, Feinstein S I. Oxidant stress stimulates expression of the human peroxiredoxin 6 gene by a transcriptional mechanism involving an antioxidant response element [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46: 146-153.
- [16] Paula F M, Ferreira S M, Boschero A C, Souza K L. Modulation of the peroxiredoxin system by cytokines in insulin-producing RINm5F cells: down-regulation of PRDX6 increases susceptibility of beta cells to oxidative stress [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 374(1-2): 56-64.
- [17] Yu S, Zhao J, Wang X, Lei S, Wu X, Chen Y, et al. 4-Hydroxybenzyl alcohol confers neuroprotection through up-regulation of antioxidant protein expression [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38: 1501-1516.
- [18] Rolfs F, Huber M, Gruber F, Böhm F, Pfister H J, Bochkov V N, et al. Dual role of the antioxidant enzyme peroxiredoxin 6 in skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 3460-3469.
- [19] Wang Z, Cheng Y, Wang N, Wang D M, Li Y W, Han F, et al. Dioscin induces cancer cell apoptosis through elevated oxidative stress mediated by downregulation of peroxiredoxins [J]. *Cancer Bio Ther*, 2012, 13: 138-147.
- [20] Goncalves K, Sullivan K, Phelan S. Differential expression and function of peroxiredoxin 1 and peroxiredoxin 6 in cancerous MCF-7 and noncancerous MCF-10A breast epithelial cells [J]. *Cancer Invest*, 2012, 30: 38-47.
- [21] Lien Y C, Feinstein S I, Dodia C, Fisher A B. The roles of peroxidase and phospholipase A₂ activities of peroxiredoxin 6 in protecting pulmonary microvascular endothelial cells against peroxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16: 440-451.
- [22] Chatterjee S, Feinstein S I, Dodia C, Sorokina E, Lien Y C, Nguyen S, et al. Peroxiredoxin 6 phosphorylation and subsequent phospholipase A₂ activity are required for agonist-mediated activation of NADPH oxidase in mouse pulmonary microvascular endothelium and alveolar macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 11696-11706.
- [23] Wu Y, Feinstein S I, Manevich Y, Chowdhury I, Pak J H, Kazi A, et al. Mitogen-activated protein kinase-mediated

- ated phosphorylation of peroxiredoxin 6 regulates its phospholipase A₂ activity[J]. *Biochem J*, 2009, 419: 669-679.
- [24] Yamada Y, Limmon G V, Zheng D, Li N, Li L, Yin L, et al. Major shifts in the spatio-temporal distribution of lung antioxidant enzymes during influenza pneumonia [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e31494.
- [25] Kim S Y, Chun E, Lee K Y. Phospholipase A₂ of peroxiredoxin 6 has a critical role in tumor necrosis factor-induced apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 1573-1583.
- [26] Fatma N, Kubo E, Sen M, Agarwal N, Thoreson W B, Camras C B, et al. Peroxiredoxin 6 delivery attenuates TNF-alpha-and glutamate-induced retinal ganglion cell death by limiting ROS levels and maintaining Ca²⁺ homeostasis [J]. *Brain Res*, 2008, 1233: 63-78.
- [27] Pak J H, Manevich Y, Kim H S, Feinstein S I, Fisher A B. An antisense oligonucleotide to 1-cys peroxiredoxin causes lipid peroxidation and apoptosis in lung epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 49927-49934.
- [28] Wang Y, Feinstein S I, Fisher A B. Peroxiredoxin 6 as an antioxidant enzyme: protection of lung alveolar epithelial type II cells from H₂O₂-induced oxidative stress [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104: 1274-1285.
- [29] Wang Y, Feinstein S I, Manevich Y, Ho Y S, Fisher A B. Peroxiredoxin 6 gene-targeted mice show increased lung injury with paraquat-induced oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(1-2): 229-237.
- [30] 杨冬, 白春学, 王洵, 安晓静, 童琳, 毕晶. 过氧化还原蛋白6对细菌脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤氧化应激的保护作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34: 679-683.
- [31] Yang D, Song Y, Wang X, Sun J, Ben Y, An X, et al. Deletion of peroxiredoxin 6 potentiates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39: 756-764.
- [32] 王燕, 陆权, Sheldon F S, Ho Y S, Phelan S A, Beers M F, 等. 脂质抗氧化酶 Peroxiredoxin 6对急性肺损伤的抗氧化保护作用 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46: 739-744.
- [33] Lee I, Dodia C, Chatterjee S, Zagorski J, Mesaros C, Blair I A, et al. A novel nontoxic inhibitor of the activation of NADPH oxidase reduces reactive oxygen species production in mouse lung [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345: 284-296.
- [34] Kwon H S, Bae Y J, Moon K A, Lee Y S, Lee T, Lee K Y, et al. Hyperoxidized peroxiredoxins in peripheral blood mononuclear cells of asthma patients is associated with asthma severity [J]. *Life Sci*, 2012, 90 (13-14): 502-508.
- [35] Sundar I K, Chung S, Hwang J W, Arunachalam G, Cook S, Yao H, et al. Peroxiredoxin 6 differentially regulates acute and chronic cigarette smoke-mediated lung inflammatory response and injury [J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36: 451-462.
- [36] Trudel S, Kelly M, Fritsch J, Nguyen-Khoa T, Thérond P, Couturier M, et al. Peroxiredoxin 6 fails to limit phospholipid peroxidation in lung from *Cftr*-knockout mice subjected to oxidative challenge [J]. *PLoS One*, 2009, 4: e6075.
- [37] Cao H, Molday R S, Hu J. Gene therapy: light is finally in the tunnel [J]. *Protein Cell*, 2011, 2: 973-989.

[本文编辑] 商素芳