

血红素氧合酶-1在器官移植中的保护作用

宿华威, 崔云甫, 吴德全, 韩德恩

■背景资料

血红素氧合酶-1 (HO-1) 又称热休克蛋白-32, 近年来大量的研究发现其具有抗炎、抗凋亡、抗增生反应等多种保护作用。HO-1不仅可以在机体生理状态下发挥作用, 更为重要的是他可以在机体非正常状态包括应激状态下被诱导, 被认为是在细胞受损时维持其氧化和抗氧化动态平衡的关键因素。

宿华威, 崔云甫, 吴德全, 韩德恩, 哈尔滨医科大学附属第二医院肝胆胰器官移植外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 宿华威, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院肝胆胰器官移植外科。
huawei97@msn.com

电话: 0451-88671108

收稿日期: 2006-01-03 接受日期: 2006-02-21

摘要

血红素氧合酶(heme oxygenase, HO)是体内唯一一种催化血红素分解代谢的限速酶, 他可以氧化降解血红素, 将其分解为一氧化碳、自由铁和胆绿素。血红素氧合酶-1(HO-1)是唯一可以被诱导的血红素氧合酶, 近年来大量的研究发现HO-1具有抗炎、抗凋亡、抗增生反应等多种保护作用。HO-1不仅可以在机体生理状态下发挥作用, 更为重要的是他可以在机体非正常状态包括应激状态下被诱导, 被认为是在细胞受损时维持其氧化和抗氧化动态平衡的关键因素。本文就HO-1在器官移植研究领域的细胞保护作用作如下综述。

关键词: 血红素氧合酶-1; 器官移植; 缺血再灌注损伤; 排斥反应

宿华威, 崔云甫, 吴德全, 韩德恩. 血红素氧合酶-1在器官移植中的保护作用. 世界华人消化杂志 2006;14(9):900-903

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/900.asp>

0 引言

血红素氧合酶(heme oxygenase, HO)是体内唯一一种催化血红素(heme)分解代谢的限速酶, 几乎分布于所有组织器官并存在于整个生长发育过程之中。他可以氧化降解血红素, 将其分解为一氧化碳(CO)、自由铁(Fe^{2+})和胆绿素(biliverdin), 胆绿素随后又被胆红素还原酶转化为胆红素(bilirubin)。血红素氧合酶有三种同工酶: HO-1又称热休克蛋白-32(HSP-32), 广泛存在于哺乳动物细胞中; HO-2存在于大脑和睾丸中, HO-2与HO-1的氨基酸和核苷序列存在43%的相似性; HO-3只表达很低的酶活性, 可能与血红素的识别或绑定有关^[1-2]。其中HO-1是唯一可以被诱导的血红素氧合酶, 其特性最早于1968年为

Tenhunen *et al*^[3]所描述。HO-1基因被认为是一种应对体内血红素蓄积的管家基因(house-keeping gene)。近年来大量的研究发现HO-1具有抗炎、抗凋亡、抗增生反应等多种保护作用。HO-1不仅可以在机体生理状态下发挥作用, 更为重要的是他可以在机体非正常状态包括应激状态下被诱导, 被认为是在细胞受损时维持其氧化和抗氧化动态平衡的关键因素。就HO-1在器官移植研究领域的细胞保护作用作如下综述。

1 HO-1及其催化产物的细胞保护机制

1.1 HO-1和CO的细胞保护机制 HO-1的细胞保护作用最早是在急性肺损伤和内毒素休克动物模型上被发现的^[4-5]。随后在小鼠心脏异种移植模型上得到验证, 当HO-1不能被诱导或者HO-1活性被抑制剂锌原卟啉(Snpp)所抑制时, 心脏将很快被排斥, 这证明HO-1的表达对防止移植心脏被排斥是十分重要的。令人惊奇的是当供受体均用CO处理后, 即使在HO-1的活性被抑制的情况下, 也可以防止急性排斥反应的发生, 并且可以达到与HO-1表达一样的效果。由此可见CO可作为HO-1的替代物, 并可以抑制导致移植器官排斥的致炎反应。单核巨噬细胞可以在很多条件下控制细胞的炎症平衡, 在细菌脂多糖(LPS)刺激下可产生多种致炎细胞活素包括TNF- α 和抗炎症细胞活素如IL-10。如果单核巨噬细胞在受到LPS的刺激之前过表达HO-1或暴露于CO环境则能够抑制致炎细胞活素TNF- α 的分泌, 同时能促进抗炎症细胞活素IL-10的分泌, 致炎反应被显著抑制, 而抗炎反应则明显增强^[6]。CO的抗炎作用不依赖于IL-10, 而IL-10的产生则需要HO-1表达和CO的生成。IL-10和HO-1形成了一个抗炎症反应的正反馈循环: IL-10诱导单核巨噬细胞中HO-1基因的表达, HO-1又可以促进IL-10的生成。在这一正反馈循环过程中血红素是必不可少的, 因为只有有血红素存在的条件下HO-1才能够产生足够的CO, 而在器官移植过程中, 缺血再灌注损伤(IRI)形成的溶血提供了维持这一循环必需的血红素。这一正反馈

■研究前沿

血红素氧合酶-1在脏器移植过程中的细胞保护作用, 是近年来移植外科领域的研究热点之一。大量的动物实验研究显示HO-1及其代谢产物CO、胆红素、铁离子均具有抗氧化等细胞保护作用, 可显著抑制移植过程中出现的缺血再灌注损伤。同时, 对急性排斥反应和慢性移植排斥也具有抑制作用。

循环被认为是HO-1和CO保护作用的核心机制之一^[7]. CO还可以直接抑制可诱导一氧化氮合成酶(iNOS)的活性, 从而下调NO的产量, 这一作用已被证明能够保护TNF- α 介导的对移植肝脏的损害^[8]. CO的另外3个抗炎机制是: (1)CO可以抑制血小板的激活和聚集, 从而抑制血栓形成和由激活的血小板所诱导产生的致炎反应; (2)CO下调了M ϕ 细胞中纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的表达. 此过程在CO保护肺缺血再灌注损伤中发挥了关键作用; (3)CO可以阻止多种细胞的凋亡, 包括内皮细胞、肝细胞、胰岛 β 细胞和成纤维细胞. 细胞的广泛凋亡可以加剧炎症反应, 尤其是凋亡的血管内皮细胞可以刺激血栓形成, 因此CO的抗凋亡作用在其细胞保护作用中是十分重要的. CO还可以显著抑制平滑肌细胞的增生反应, 从而减少气囊血管成形术后血管内膜的增生, 明显降低再狭窄的发生率^[9].

1.2 胆绿素和胆红素的细胞保护机制 胆绿素和胆红素的细胞保护作用主要是因为其具有抗氧化特性, 能够清除多种氧自由基. 同时在胆绿素分解酶的作用下形成的胆绿素-胆红素循环又进一步放大了其抗氧化作用^[10-11]. 二者还能阻止过氧化亚硝酸盐介导的蛋白过氧化, 抑制脂质过氧化. 在体外实验中胆绿素能够抑制补体生成; 胆红素可以抑制人类淋巴细胞反应, 包括抑制PHA诱导的增殖, IL-2的生成以及抗体、非抗体依赖细胞介导的细胞毒性^[12-13].

2 HO-1与器官移植缺血再灌注损伤

越来越多的研究证实, 在多种脏器移植中内源性HO-1表达可以抑制缺血再灌注损伤^[14-21]. 而且诱导移植器官HO-1过表达还可防止慢性移植器官无功能的发生. 目前此种保护机制尚未完全阐明, 但已证实此保护机制不仅在于HO-1能够减少缺血再灌注损伤过程中出现的自由血红素, 还依赖于HO-1的代谢产物一氧化碳(CO)、自由铁(Fe^{2+})和胆绿素的作用. 缺血再灌注损伤产生的高水平溶血引起血红蛋白血管内释放和氧化生成甲基血红素. 甲基血红素使移植器官血管内皮细胞对于缺血再灌注期间产生的ROS的细胞毒性作用更加敏感. 针对于血管内皮细胞的细胞毒性可以激活补体级联反应, 促进血小板聚集, 暴露内皮细胞下层基质, 所有这些均会导致微血管血栓形成, 这是缺血再灌注损伤病理过程的核心机制^[22-23]. 血管内皮细胞过表达HO-1将会阻止血红素以及其他强氧化剂的细胞

毒性作用.

HO-1能够清除细胞内血红素, 当细胞内血红素含量下降到一定阈值水平后, 促氧化血红蛋白如NAD(P)H氧化酶、COX-2、iNOS的表达和功能都将被抑制. NAD(P)H氧化酶是缺血再灌注损伤中超氧化物阴离子的主要来源, 因此HO-1能够明确抑制NAD(P)H氧化酶这一作用具有重要意义. 当同时抑制了超氧化物阴离子、前列腺素和NO(分别合成自COX-2和iNOS), 将会显著抑制缺血再灌注损伤的不良作用. 清除细胞外的血红素可能也是HO-1预防缺血再灌注损伤的机制之一. 最新研究表明, 细胞外血红素能够增强与激活中性粒细胞相关的致炎细胞活素的分泌, 并能抑制中性粒细胞的凋亡, 从而维持其致炎活性^[24]. HO-1通过减少细胞外血红素的水平来抑制致炎反应以达到限制缺血再灌注损伤的作用.

HO-1产生的胆绿素具有强大的保护作用. 在ROS和胆绿素分解酶同时存在的条件下, 通过胆红素-胆绿素循环可以清除大量的ROS预防缺血再灌注损伤. 此外, 在缺血再灌注过程中胆红素可以利用其抗氧化活性抑制氧化应激反应信号转导通道, 也就是NF- κ B的活化作用. CO和NO在缺血再灌注损伤过程中起重要的调节作用, 二者均能激活鸟苷酸环化酶促进生成cGMP, 并抑制内皮细胞血管收缩因子(ET-1, PDGF-B)的表达, 从而松弛平滑肌, 扩张血管, 减轻缺血再灌注损伤. 血小板中cGMP产量增多可抑制血小板聚集, 减少微血管血栓形成. CO还可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径下调一些促细胞因子, 抑制内皮细胞凋亡; 通过IL-10和HO-1正反馈循环发挥保护作用.

3 HO-1与器官移植

3.1 急性排斥反应 1997年Poss *et al*发现, HO-1的表达可调节T淋巴细胞的激活和增殖, 缺乏HO-1基因的小鼠外周血中CD4 T淋巴细胞明显多于野生型鼠. 最近的研究表明CD4 T淋巴细胞的激活与HO-1表达上调直接相关, HO-1过表达能抑制CD4 T淋巴细胞的增殖. HO-1的催化产物CO和胆绿素被证实也能起到相同的作用. 他们与CD4 T淋巴细胞的激活和增殖形成了一个负反馈循环链. 诱导HO-1表达可引发受体的CD4 T淋巴细胞发生AICD(控制CD4 T淋巴细胞反应程度的调节机制). 有趣的是CO在血管内皮细胞中表现为抗凋亡作用而在CD4 T淋巴细胞则表现为

■创新盘点

本文总结近年来关于血红素氧合酶-1在脏器移植领域的研究报道, 从缺血再灌注损伤、急性排斥反应、慢性移植排斥等几个方面探讨其保护作用的机制.

■应用要点

本综述为今后进一步研究血红素氧合酶-1在器官移植过程中的细胞保护作用提供了指导,并为将诱导血红素氧合酶-1表达作为一种预处理方法应用于临床打下基础。

促凋亡作用。这两种截然相反的作用相协同,进一步增强了移植器官抗排斥反应的能力。通过保护血管内皮细胞免于凋亡,HO-1可以限制在缺血再灌注和急性排斥反应过程中发生的移植器官的不可逆损伤。同时通过促进激活的CD4 T淋巴细胞凋亡可以限制其对移植器官造成更严重的损害。这可能是CO促进移植器官长期存活的重要机制。胆绿素也具有很强的免疫抑制作用。在小鼠的心脏同种异体移植模型中,胆绿素通过建立供体特异的T淋巴细胞耐受能促进移植心脏的长期存活^[25]。胆绿素还可发挥强大的抗T淋巴细胞增殖作用,破坏T淋巴细胞受体信号以及IL-2(T淋巴细胞激活、增殖所需的细胞活素)的转录。此作用是通过封闭IL-2转录所需的转录因子(如NF- κ B和NF-AT)的核转位而实现的。

3.2 慢性移植器官功能丧失 多个实验证明内源性或外源性HO-1过表达可以阻止小鼠心脏移植模型慢性排斥反应的发展^[26-28]。外源性CO也可起到相似的保护作用,CO可抑制心血管系统白细胞浸润与激活并抑制平滑肌细胞的增殖。这两种作用可以抑制移植器官微血管新生内膜的形成,而微血管新生内膜的形成是慢性移植器官无功能的一个重要病理改变。CO的抗平滑肌细胞增殖作用是通过激活鸟苷酸环化酶生成cGMP,继而激活p38MAPK,表达细胞周期抑制因子p21^{Cip1},使平滑肌细胞周期停滞在G1/S阶段。还有证据显示CO能够抑制细胞周期蛋白A相关激酶和细胞周期蛋白依赖激酶2(cdk2)的活性,这些似乎对其抗增殖作用有帮助。值得注意的是基因敲除p21^{Cip1}可以消除CO对体外培养的平滑肌细胞的抗增殖作用,但并未损害其抑制气球样损伤后小鼠血管的重塑。这说明除了对平滑肌细胞具有抗增殖的作用以外,CO还具有足以抑制新生内膜形成的其他的保护作用。CO对血管内皮细胞和单核巨噬细胞亦具有强大的抗炎和细胞保护作用^[29]。HO-1调节细胞内Fe²⁺含量是否具有阻止慢性移植器官无功能的作用目前仍需进一步研究。已有研究发现血浆低铁蛋白水平与受体死亡率升高相关^[30]。也有实验证实胆红素和胆绿素与移植后动脉硬化相关,血浆胆红素水平高于正常的受体其血管疾病发生率明显降低^[31-33]。最新的研究表明胆绿素具有阻止大鼠气球样变损伤后动脉硬化病灶发展的作用。这一作用对阻止移植相关的动脉硬化病灶形成十分关键。但上述作用是否能够阻止慢性移植器官无功能的发生,仍需更多研究来证实。

4 临床应用前景

CO通常被认为是一种有毒气体,但其对人体的毒性只表现在其浓度超过一定的阈值时,而在小剂量应用的情况下(0.25 mL/L)其有益作用在大小鼠及猪实验模型上都得到了证实。胆绿素和胆红素的临床应用目前也在进一步研究当中,已证明当胆红素血浆水平接近42.75 μ mol/L时,在发挥其保护作用的同时没有发现不良作用。在将诱导HO-1表达应用于临床之前需要解决几个问题,首先:人体内编码HO-1基因的启动子的GT重复序列长度是有个体差异的,称为GT长度的多样性。研究证实GT重复序列越长HO-1对各种应激信号的反应能力越弱,而GT重复序列越短则具有较高的表达能力^[34]。也就是说在人群中使用相同的预处理方法后诱导HO-1表达的程度是不同的,产生保护作用的能力也是不同的;其次,使用HO-1诱导剂是否存在其他的不良药理作用尚需进一步临床研究来证实。今后如证明其可以安全使用的话,无疑将具有广泛的临床应用前景。

总之,近年来大量的研究表明HO-1作为哺乳动物体内唯一可以被诱导的血红素氧合酶同工酶具有抗炎、抗凋亡、抗增生反应等多种保护作用。HO-1可以在机体非正常状态下如:组织缺血、缺氧、氧过多、炎症、高温、辐射等条件下被诱导。HO-1及其催化产物:CO、胆绿素、胆红素等的表达上调在器官移植的多个阶段均可以发挥重要的移植保护作用,具有重要的临床意义。

5 参考文献

- 1 Kato H, Amersi F, Buelow R, Melinek J, Coito AJ, Ke B, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase-1 overexpression protects rat livers from ischemia/reperfusion injury with extended cold preservation. *Am J Transplant* 2001; 1: 121-128
- 2 Immenschuh S, Ramadori G. Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1121-1128
- 3 Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic catabolism of hemoglobin: stimulation of microsomal heme oxygenase by hemin. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 410-421
- 4 Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 1999; 276: L688-L694
- 5 Sarady JK, Otterbein SL, Liu F, Otterbein LE, Choi AM. Carbon monoxide modulates endotoxin-induced production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 739-745
- 6 Minamino T, Christou H, Hsieh CM, Liu Y, Dhawan V, Abraham NG, Perrella MA, Mitsialis

- SA, Kourembanas S. Targeted expression of heme oxygenase-1 prevents the pulmonary inflammatory and vascular responses to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8798-8803
- 7 Lee TS, Chau LY. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice. *Nat Med* 2002; 8: 240-246
- 8 Sass G, Soares MC, Yamashita K, Seyfried S, Zimmermann WH, Eschenhagen T, Kaczmarek E, Ritter T, Volk HD, Tiegs G. Heme oxygenase-1 and its reaction product, carbon monoxide, prevent inflammation-related apoptotic liver damage in mice. *Hepatology* 2003; 38: 909-918
- 9 Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 547-550
- 10 Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16093-16098
- 11 Fondevila C, Shen XD, Tsuchiyashi S, Yamashita K, Csizmadia E, Lassman C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW, Bach FH. Biliverdin therapy protects rat livers from ischemia and reperfusion injury. *Hepatology* 2004; 40: 1333-1341
- 12 Poss KD, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10925-10930
- 13 Yachie A, Niida Y, Wada T, Igarashi N, Kaneda H, Toma T, Ohta K, Kasahara Y, Koizumi S. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest* 1999; 103: 129-135
- 14 Yet SF, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, Ith B, Melo LG, Zhang L, Ingwall JS, Dzau VJ, Lee ME, Perrella MA. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res* 2001; 89: 168-173
- 15 Yet SF, Perrella MA, Layne MD, Hsieh CM, Maemura K, Kobzik L, Wiesel P, Christou H, Kourembanas S, Lee ME. Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice. *J Clin Invest* 1999; 103: R23-R29
- 16 Fujita T, Toda K, Karimova A, Yan SF, Naka Y, Yet SF, Pinsky DJ. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis. *Nat Med* 2001; 7: 598-604
- 17 Katori M, Buelow R, Ke B, Ma J, Coito AJ, Iyer S, Southard D, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase-1 overexpression protects rat hearts from cold ischemia/reperfusion injury via an antiapoptotic pathway. *Transplantation* 2002; 73: 287-292
- 18 Tullius SG, Nieminen-Kelha M, Buelow R, Reutzel-Selke A, Martins PN, Pratschke J, Bachmann U, Lehmann M, Southard D, Iyer S, Schmidbauer G, Sawitzki B, Reinke P, Neuhaus P, Volk HD. Inhibition of ischemia/reperfusion injury and chronic graft deterioration by a single-donor treatment with cobalt-protoporphyrin for the induction of heme oxygenase-1. *Transplantation* 2002; 74: 591-598
- 19 Amersi F, Buelow R, Kato H, Ke B, Coito AJ, Shen XD, Zhao D, Zaky J, Melinek J, Lassman CR, Kolls JK, Alam J, Ritter T, Volk HD, Farmer DG, Ghobrial RM, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 1999; 104: 1631-1639
- 20 Nakao A, Kimizuka K, Stolz DB, Seda Neto J, Kaizu T, Choi AM, Uchiyama T, Zuckerbraun BS, Bauer AJ, Nalesnik MA, Otterbein LE, Geller DA, Murase N. Protective effect of carbon monoxide inhalation for cold-preserved small intestinal grafts. *Surgery* 2003; 134: 285-292
- 21 Katori M, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase-1 system in organ transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 905-912
- 22 Korb LC, Ahearn JM. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *J Immunol* 1997; 158: 4525-4528
- 23 Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood* 1999; 93: 3831-3838
- 24 Arruda MA, Rossi AG, de Freitas MS, Barja-Fidalgo C, Graca-Souza AV. Heme inhibits human neutrophil apoptosis: involvement of phosphoinositide 3-kinase, MAPK, and NF-kappaB. *J Immunol* 2004; 173: 2023-2030
- 25 Yamashita K, McDaid J, Ollinger R, Tsui TY, Berberat PO, Usheva A, Csizmadia E, Smith RN, Soares MP, Bach FH. Biliverdin, a natural product of heme catabolism, induces tolerance to cardiac allografts. *FASEB J* 2004; 18: 765-767
- 26 Hancock WW, Buelow R, Sayegh MH, Turka LA. Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. *Nat Med* 1998; 4: 1392-1396
- 27 Tsui TY, Wu X, Lau CK, Ho DW, Xu T, Siu YT, Fan ST. Prevention of chronic deterioration of heart allograft by recombinant adeno-associated virus-mediated heme oxygenase-1 gene transfer. *Circulation* 2003; 107: 2623-2629
- 28 Bouche D, Chauveau C, Roussel JC, Mathieu P, Braudeau C, Tesson L, Souillou JP, Iyer S, Buelow R, Anegón I. Inhibition of graft arteriosclerosis development in rat aortas following heme oxygenase-1 gene transfer. *Transpl Immunol* 2002; 9: 235-238
- 29 Camara NO, Soares MP. Heme oxygenase-1 (HO-1), a protective gene that prevents chronic graft dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 426-435
- 30 Sempos CT, Looker AC, Gillum RF. Iron and heart disease: the epidemiologic data. *Nutr Rev* 1996; 54: 73-84
- 31 Krijgsman B, Papadakis JA, Ganotakis ES, Mikhailidis DP, Hamilton G. The effect of peripheral vascular disease on the serum levels of natural anti-oxidants: bilirubin and albumin. *Int Angiol* 2002; 21: 44-52
- 32 Madhavan M, Wattigney WA, Srinivasan SR, Berenson GS. Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults. *Atherosclerosis* 1997; 131: 107-113
- 33 Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Li JK, So WY, Cockram CS. Serum bilirubin and cardiovascular risk factors in a Chinese population. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 459-463
- 34 Kimpura T, Takeda A, Watanabe K, Itoyama Y, Ikawa S, Watanabe M, Arai H, Sasaki H, Higuchi S, Okita N, Takase S, Saito H, Takahashi K, Shibahara S. Microsatellite polymorphism in the human heme oxygenase-1 gene promoter and its application in association studies with Alzheimer and Parkinson disease. *Hum Genet* 1997; 100: 145-147

同行评价

本文对血红素氧合酶-1在器官移植中的保护作用进行了综述, 国内未见相同综述文章, 引用文献较全面, 有指导意义。