

硫氧还蛋白、硫氧还蛋白相互作用蛋白与消化系疾病的关系

杨婕琳, 赵东强, 冯丽英

■背景资料

硫氧还蛋白系统是具有氧化还原活性的小分子蛋白系统, 在心血管、糖尿病等多种氧化应激疾病中发挥着重要的作用, 在消化系疾病中的作用也越来越受到人们的关注。

杨婕琳, 赵东强, 冯丽英, 河北医科大学第二医院消化内科
河北省消化病实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市
050000

河北省科技支撑计划基金资助项目, No. 11276103D-49

作者贡献分布: 文献收集与综述写作由杨婕琳完成; 由赵东强与冯丽英审核。

通讯作者: 赵东强, 副教授, 副主任医师, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化内科. zdq1998@yahoo.cn

收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-03

接受日期: 2011-06-15 在线出版日期: 2011-06-28

Thioredoxin, thioredoxin-interacting protein and digestive diseases

Jie-Lin Yang, Dong-Qiang Zhao, Li-Ying Feng

Jie-Lin Yang, Dong-Qiang Zhao, Li-Ying Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the Science and Technology Research and Development Program of Hebei Province, No. 11276103D-49

Correspondence to: Associate Professor Dong-Qiang Zhao, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zdq1998@yahoo.cn

Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-03

Accepted: 2011-06-15 Published online: 2011-06-28

Abstract

The thioredoxin system is an antioxidative and redox-regulating system that consists of several small proteins, including thioredoxin (TRX), reduced coenzyme II (NADPH) and thioredoxin reductase (TRX-R). It can function to regulate oxidation-reduction state of cells, resist oxidative stress, activate transcription factors NF- κ B and AP-1 to promote the growth and proliferation of cells, and interact with ASK-1 to inhibit apoptosis. Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) is a member of the thioredoxin-binding protein family and plays a role in mediating oxidative stress, resisting cell proliferation and inducing apoptosis, acting as a negative regulator of the TRX system. Since oxidative stress and apoptosis are often involved in the pathogenesis of digestive diseases, TRX and TXNIP may play roles in the pathogenesis of digestive diseases. This

paper gives an overview of the structure and functions of TRX and TXNIP and reviews the recent advances in understanding the relationship between the two proteins and digestive diseases.

Key Words: Thioredoxin; Thioredoxin-interacting protein; Oxidative stress; Digestive diseases

Yang JL, Zhao DQ, Feng LY. Thioredoxin, thioredoxin-interacting protein and digestive diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(18): 1926-1931

摘要

硫氧还蛋白系统是一类具有氧化还原活性的小分子蛋白系统, 由硫氧还蛋白(TRX)、还原型辅酶 II (NADPH) 和硫氧还蛋白还原酶 (TRX-R) 3部分组成, 具有调节细胞氧化还原状态、对抗氧化应激、激活转录因子促进细胞生长以及抑制细胞凋亡等作用。硫氧还蛋白相互作用蛋白\硫氧还蛋白结合蛋白2\维生素D3上调蛋白1(TXNIP/TBP-2\VDUP-1)属于硫氧还蛋白结合蛋白的家族成员, 通过抑制硫氧还蛋白系统的功能而发挥介导氧化应激、抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡等作用, 是TRX的负性调节因子。氧化应激与细胞凋亡参与了许多消化系疾病的发生发展。TRX与TXNIP作为氧化应激相关因子, 可能在消化性疾病中发挥一定的作用。本文就TRX及TXNIP的结构特点、生物学功能以及与消化系疾病的关系等方面作一综述。

关键词: 硫氧还蛋白; 硫氧还蛋白相互作用蛋白; 氧化应激; 消化系疾病

杨婕琳, 赵东强, 冯丽英. 硫氧还蛋白、硫氧还蛋白相互作用蛋白与消化系疾病的关系. *世界华人消化杂志* 2011; 19(18): 1926-1931

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1926.asp>

0 引言

消化系疾病是全世界范围的常见病及多发病, 严重威胁着人类的健康。研究表明^[1-3], 氧化应激是许多消化系疾病发病的重要机制, 如消化系统肿瘤及炎症等。作为抗氧化应激因子硫氧还

■同行评议者

郝建宇, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科

蛋白(thioredoxin, TRX)及其抑制因子硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)在糖尿病、心脑血管疾病等氧化应激相关性疾病中的研究报道屡见不鲜。近年来,二者在消化系疾病中的作用也日益受到关注。本文就这两种氧化应激相关因子在消化系疾病当中的研究进展予以综述。

1 TRX

TRX与硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TRX-R)及还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)构成了硫氧还蛋白系统^[4,5]。其中TRX是一类小分子多功能蛋白,广泛存在于原核、真核生物及哺乳动物中^[6]。人的TRX是由105个氨基酸组成,相对分子质量约为12 000 Da^[7]。其氨基酸序列中含有能够调节氧化还原活性的二硫键/巯基(-S₂/-SH)结构,该结构位于保守序列Cys-Gly-Pro-Cys中^[8]。TRX具有氧化型和还原型两种形式,氧化型TRX含有二硫键(-S₂),还原型TRX含有巯基(-SH)。TRX的氧化还原调节功能是通过二硫键和巯基这两个基团的互变来实现的。TRX被氧化时,Cys-32和Cys-35之间形成二硫键,同时失去氧化还原活性。该二硫键又能通过TRX-R催化NADPH供氢被还原成巯基^[9],从而维持其的还原状态。

TRX是细胞应答多种外界刺激时产生反应的一个重要调节因子,在细胞内外发挥着多种功能。在细胞外,它能够保护细胞,抵抗氧化应激诱导的细胞凋亡,调节细胞的氧化还原状态,还能够选择性的激活转录因子如转录激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)和糖皮质激素受体,促进细胞生长,抑制单核细胞趋化因子1(macrophage chemotactic protein 1, MCP-1)对单核细胞趋化的诱导,抑制巨噬细胞迁移因子的活性与释放,调节炎症信号的转导,从而发挥抗炎抗趋化的作用^[10];在细胞内,他通过对蛋白质中半胱氨酸氧化还原状态的调节,参与蛋白质与蛋白质之间或蛋白质与核酸之间相互作用的调控,抵抗外界的氧化压力,保持细胞的正常活性。此外TRX还能调节核转录因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)及其他炎症因子的活性,在病毒感染、缺血损伤等应激条件下能够对细胞产生保护性作用^[11]。TRX分为TRX-1和TRX-2, TRX-1主要存在于细胞质中, TRX-2主要存在于线粒体中。TRX-1是细胞清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)最重要的因子之一,他通过直接清

除ROS,从而避免了ROS诱导的细胞凋亡,还能够保护细胞免受如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、过氧化氢(H₂O₂)等的损伤; TRX-2不但能够清除ROS,阻止线粒体介导的细胞凋亡^[12],还能够与线粒体基质中的Cty-C形成复合物,从而抑制凋亡信号的传递,进而抑制细胞凋亡^[13]。

2 TXNIP

TXNIP又称硫氧还蛋白结合蛋白2\维生素D3上调蛋白1(thioredoxin-binding protein 2/vitamin D3 upregulated protein 1, TBP-2\VDUP-1),是一个相对分子质量为46 000 Da的蛋白,是TRX功能和表达的负性调节因子^[14]。TXNIP最初发现于用1, 25-二羟维生素D3治疗的HL-60白血病细胞中^[15]。此后, Junn等^[16]通过免疫印迹法,证实了mTXNIP基因转录存在于多种组织中,包括心、肺、肾、胰腺等,并通过细胞转染技术探测到mTXNIP主要分布于细胞质中,与TRX的定位是一致的。TXNIP能在热休克、紫外线、γ射线、抗癌剂等各种导致细胞凋亡的压力刺激下产生^[17]。过表达的TXNIP参与了ROS的生成,并具有诱导细胞凋亡的功能^[18]。Patwari等^[14]通过实验证实了TXNIP与TRX具有相互作用,这种相互作用是通过巯基之间交换形成一个稳定的含有二硫键的复合物来实现的。TXNIP只能与还原型TRX的活性中心相结合,从而抑制TRX的还原活性。因此, TXNIP是TRX的一个内源性抑制因子。此外,过度表达的TXNIP通过与TRX结合,减少了TRX与其他蛋白配体如增殖相关基因(proliferation-associated gene, PAG)或是凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1)的有效结合。PAG是一种抗氧化剂,在有TRX作为电子传递体时他可以消除H₂O₂^[19]。当TXNIP过度表达时, TRX与PAG的相互作用下降到40%^[17]。ASK-1是一种凋亡信号调节激酶。TRX通过与ASK-1的N末端部分结合,从而抑制了ASK-1的活性以及ASK-1依赖的凋亡,是ASK-1的生理性抑制因子之一。TXNIP的过量表达,不但能够诱导细胞产生氧化应激,还可以通过与ASK-1竞争结合TRX,使得ASK-1从TRX-ASK-1复合物中释放出来,恢复了ASK-1的活性,从而启动了细胞凋亡程序^[17,20]。

3 TRX和TXNIP与消化系疾病

3.1 急性胰腺炎及其并发症 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见消化病急症之一,尤其是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,

■研发前沿

TRX及TXNIP在消化系疾病的发生发展中具有非常重要的作用。或许今后能够成为氧化应激相关性疾病在基础理论与临床治疗方面的研究热点。

■相关报道

Saeki等用免疫组织化学方法对慢性病毒性肝炎及无肝损伤者进行检测,发现TRX在慢性病毒性肝炎患者肝脏组织中的表达明显高于无肝损伤者。

SAP)病情凶险,处理不及时常并发多脏器功能衰竭,危及患者生命。氧化应激损伤胰腺细胞是AP发病的重要原因之一。研究证实^[21],在AP发病过程中能够产生大量的氧自由基(oxygen free radical, OFR)。当生成的OFR超过机体抗氧化系统的清除能力时即发生氧化应激。大量的OFR能够激活补体系统,诱导细胞因子的表达,促进炎症细胞的黏附、活化及迁移,破坏内皮细胞,引起内皮细胞功能障碍及微循环障碍,造成多脏器损伤甚至功能衰竭,在胰腺组织及其他脏器损伤的过程中发挥重要的作用^[22]。近年来有关氧化应激在AP发生发展中作用的研究越来越多。Ohashi等^[23]研究发现,SAP组患者的血清中TRX-1含量的表达明显高于轻中型急性胰腺炎(mild and moderate acute pancreatitis, MAP)组,因此认为血清中TRX-1的表达水平可以作为胰腺炎发生后氧化应激程度的预测指标,并且与病情的严重程度具有密切的相关性。覃蒙斌等^[24]通过诱导大鼠产生SAP后,检测其发生应激性溃疡的胃黏膜中TRX-1的染色积分明显增高,同时胃黏膜中氧化应激相关指标丙二醛(malondialdehyde, MDA)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)也表达增高,由此证明TRX-1的表达量可能与组织氧化应激损伤的严重程度相关。关于TXNIP与胰腺炎的报道,至今尚未发现,或许能够成为今后继续研究的方向。

3.2 消化系肿瘤 在肿瘤发展的不同阶段,TRX-1在肿瘤细胞中的功能也不尽相同^[25]。在癌症发生的早期,TRX-1能够抵抗多种致癌物所引起的氧化应激,在一定程度上阻止了癌症的进一步发展。但是,当细胞一旦出现了癌症的症状,高浓度表达的TRX-1就将表现为促进癌细胞生长及抗凋亡的功能,加速癌症的发展;在癌症的后期阶段,TRX-1则可能促进血管的生成、肿瘤的浸润和癌转移的进程^[26]。在肿瘤细胞内,TRX-1通过多种途径促进其增殖和生长,包括调节信号通路中转录因子及蛋白激酶活性、促进DNA前体合成、抑制由细胞黏附促发的应激信号,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)激活的血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM1)和JNK/p38信号^[27]。TRX-1还可以通过调节包括NF- κ B、AP-1在内的多种转录因子的活性来实现其抗凋亡功能^[25,28,29]。

对人类许多原发消化系肿瘤,如结肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌的研究表明,在肿瘤组织中TRX的表达较正常人明显升高,与患者生存

能力下降有关,并且与细胞的增殖程度呈正相关,与细胞的凋亡程度呈负相关^[30]。正常人血清中TRX的水平维持在10-80 μ g/L(0.8-6.6 nmol/L),但在多种癌症包括肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌等患者的血清中TRX的含量约为正常人的2倍甚至2倍以上^[31]。细胞分泌的TRX在各类肿瘤中均发挥着作用,血清中可以进行定量检测,组织中也可通过免疫组织化学检测到其表达,因此TRX可以作为一种新型的肿瘤标志物应用于临床检测中。

TXNIP作为TRX的配体蛋白,能够负向调节他的功能,是一种新的肿瘤转移抑制基因。不同的相关临床证据表明,TXNIP在乳腺癌,肺癌和结肠癌等各种肿瘤组织中的表达均降低^[32,33]。Ikarashi等^[34]研究发现,TXNIP在结肠癌和胃癌患者肿瘤组织中的表达明显低于正常组织,并与临床分期有关。Takahashi等^[35]应用RT-PCR方法检测发现,结肠癌患者肿瘤组织与正常对照组相比,TXNIP表达呈显著下降。Sheth等^[36]研究发现,TXNIP基因缺陷小鼠肝癌的发病率显著增加。可见TXNIP与消化系统肿瘤的发生发展关系密切。关于TXNIP在肿瘤中具体的作用机制,目前还尚未完全明确,需在今后进一步深入研究。

3.3 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。近年来,UC的发病率在国内外均成逐年增高的趋势。然而由于其确切的发病机制尚不明确,临床上至今没有特异性的根治措施。氧化应激引起OFR的大量表达,在IBD的发病中起着重要的作用,被认为是参与肠道炎症发生发展的一个重要因素。OFR是一类具有高度化学反应活性的含氧基团,主要包括超氧阴离子自由基(O_2^-)和羟自由基(OH \cdot)等,他们能够引起脂质过氧化,产生炎性介质(白三烯、前列腺素等)活化炎症反应,增加黏膜的通透性,进一步加强吞噬细胞的活性,产生更多的OFR,导致组织细胞的损伤和凋亡^[37]。UC发生时,肠黏膜中大量吞噬细胞的耗氧量增加,通过一系列反应,产生大量 O_2^- 、OH \cdot 及脂质过氧化物,损伤肠黏膜^[38]。TRX不仅具有抗氧化、抗凋亡作用,同时也是一种抗炎因子。Tamaki等^[39]通过实验证实,IBD患者血清中TRX的水平明显高于正常对照组,并与疾病的活动程度相关。由此可以推测,TRX的血清水平升高是机体对抗氧化应激的防御反应。TRX在氧化应激和炎症反应之间搭起了一座桥梁。局部分泌的TRX通过吸

引白细胞、诱导细胞因子表达而具有炎症放大作用, 当循环中TRX整体水平升高时, 他又能缓解局部的炎症反应, 抑制白细胞的趋化^[40]. 因此, 在炎症的不同阶段, TRX可能发挥不同的功能. 目前, 国内外对于TRX与IBD的相关研究较少. 其作用机制需要在今后的工作中进一步研究.

TXNIP是氧化还原反应平衡的重要调节因子, 通过与其他细胞因子竞争结合TRX, 使TRX活性受到抑制, 从而参与细胞中的氧化应激, 发挥诱导细胞凋亡的作用. Takahashi等^[34]用荧光定量RT-PCR检测出TXNIP在UC患者黏膜中的表达显著低于其在正常组织中的表达, 考虑TXNIP下调的部分原因可能参与了UC的发病机制. 目前, 对于TRX及TXNIP在IBD中的相关研究较少, 有待于进一步深入的研究.

3.4 肝脏疾病 TRX是一种应激诱导蛋白, 能够调节细胞氧化还原状态, 促进细胞生长, 抑制细胞凋亡, 调节炎症反应, 在肝脏疾病的发病过程中同样具有重要的作用. Saeki等^[41]用免疫组织化学方法对慢性病毒性肝炎及无肝损伤者进行检测, 发现TRX在慢性病毒性肝炎患者肝脏组织中的表达明显高于无肝损伤者. Komuro等^[42]和Grattagliano等^[43]研究发现, 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者血清中TRX的水平较健康对照组明显升高, 在PBC的I和II期TRX水平呈显著升高, 而在III和IV期则表达较低. 说明TRX很可能参与了PBC的氧化应激过程, 其中具体的机制尚不清楚, 仍需进一步研究证实. Okuyama等^[44]诱导TRX转基因小鼠形成肝纤维化, 导致内源性TRX的表达, 转基因小鼠的肝纤维化程度和MDA含量均较野生型小鼠降低. 重组TRX对血清或血小板源性生长因子刺激下原代培养的肝星状细胞DNA的合成具有显著的抑制作用, 表明TRX有可能通过抑制氧化应激和肝星状细胞的增殖, 从而减轻肝脏的纤维化程度. TRX还有直接抗氧化的作用, 是脂肪氧化应激的有效指标^[45]. Sumida等^[46]用ELISA法分别检测单纯性脂肪肝患者、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者和健康志愿者血清的TRX的表达, 发现NASH患者血清TRX水平明显高于其他两组, 并且与肝组织学严重程度密切相关. 提示血清TRX平是可能NASH严重性的预测因子, 对NASH严重程度具有诊断价值, 有助于鉴别NASH和单纯性脂肪肝. Hamano等^[47]研究发现, 在慢性丙型肝炎患者肝脏组织中TRX的表达随着肝炎活动趋势的增

加而增加, 体现了其抗炎的作用, 并且TRX还能够加强干扰素的治疗反应.

TXNIP是TRX的内源性抑制剂, 据报道, 过表达的TXNIP能够调控伴刀豆蛋白A介导的肝炎中NKT细胞的活性^[48]. TXNIP同样参与了NASH的发病, 其抑制剂或许可以应用于NASH的预防和治疗当中^[49]. Okuyama等^[50]指出TRX和TXNIP在肝脏疾病的形成过程中都发挥着重要作用, 二者表达的比率有可能成为诊断肝脏疾病的一个新指标.

4 结论

TRX及TXNIP在消化系疾病的发生发展中具有非常重要的作用. 或许今后能够成为氧化应激相关性疾病在基础理论与临床治疗方面的研究热点. 尽管目前仍有些具体的作用机制尚未完全明确, 但随着研究的不断深入, TRX与TXNIP将为很多疾病的预防、早期诊断及治疗开辟新的途径.

5 参考文献

- 1 杨成林, 张树友. 氧化应激与急性胰腺炎治疗相关的研究进展. 医学综述 2007; 13: 519-521
- 2 张晓岚, 王占魁, 姜慧卿. 氧化应激与肝纤维化. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 226-229
- 3 李达周, 王雯. 氧化应激损伤与Barrett食管、食管癌的关系. 临床消化病杂志 2006; 18: 116-118
- 4 Buchanan BB, Schürmann P, Decottignies P, Lozano RM. Thioredoxin: a multifunctional regulatory protein with a bright future in technology and medicine. *Arch Biochem Biophys* 1994; 314: 257-260
- 5 Holmgren A. Thioredoxin structure and mechanism: conformational changes on oxidation of the active-site sulfhydryls to a disulfide. *Structure* 1995; 3: 239-243
- 6 Nakamura H. Thioredoxin and its related molecules: update 2005. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 823-828
- 7 Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Extracellular thioredoxin and thioredoxin-binding protein 2 in control of cancer. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 444-451
- 8 Holmgren A. Thioredoxin and glutaredoxin systems. *J Biol Chem* 1989; 264: 13963-13966
- 9 Watanabe R, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Anti-oxidative, anti-cancer and anti-inflammatory actions by thioredoxin 1 and thioredoxin-binding protein-2. *Pharmacol Ther* 2010; 127: 261-270
- 10 Pagliei S, Ghezzi P, Bizzarri C, Sabbatini V, Frasca-rolì G, Sozzani S, Caselli G, Bertini R. Thioredoxin specifically cross-desensitizes monocytes to MCP-1. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13: 261-267
- 11 Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 395-403
- 12 Conrad M, Jakupoglu C, Moreno SG, Lippl S, Banjac A, Schneider M, Beck H, Hatzopoulos AK, Just U, Sinowatz F, Schmahl W, Chien KR, Wurst W, Bornkamm GW, Brielmeier M. Essential role for mi-

■创新盘点

本文比较系统地阐述了TRX及TXNIP在消化系疾病中的研究进展, 希望能为TRX及TXNIP在消化系疾病的发生发展机制及指导今后的临床应用提供參考.

■应用要点

TRX及TXNIP是氧化应激标志因子,可能成为消化系统炎症、肿瘤治疗的新靶点。

- tochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 9414-9423
- 13 Pérez VI, Lew CM, Cortez LA, Webb CR, Rodriguez M, Liu Y, Qi W, Li Y, Chaudhuri A, Van Remmen H, Richardson A, Ikeno Y. Thioredoxin 2 haploinsufficiency in mice results in impaired mitochondrial function and increased oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 882-892
- 14 Patwari P, Higgins LJ, Chutkow WA, Yoshioka J, Lee RT. The interaction of thioredoxin with Txnip. Evidence for formation of a mixed disulfide by disulfide exchange. *J Biol Chem* 2006; 281: 21884-21891
- 15 Chen KS, DeLuca HF. Isolation and characterization of a novel cDNA from HL-60 cells treated with 1,25-dihydroxyvitamin D-3. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1219: 26-32
- 16 Junn E, Han SH, Im JY, Yang Y, Cho EW, Um HD, Kim DK, Lee KW, Han PL, Rhee SG, Choi I. Vitamin D3 up-regulated protein 1 mediates oxidative stress via suppressing the thioredoxin function. *J Immunol* 2000; 164: 6287-6295
- 17 Takahashi Y, Nagata T, Ishii Y, Ikarashi M, Ishikawa K, Asai S. Up-regulation of vitamin D3 up-regulated protein 1 gene in response to 5-fluorouracil in colon carcinoma SW620. *Oncol Rep* 2002; 9: 75-79
- 18 Piao ZH, Yoon SR, Kim MS, Jeon JH, Lee SH, Kim TD, Lee HG, Bae KH, Min JK, Chung SJ, Kim M, Cho YS, Oh DB, Park SY, Chung JW, Choi I. VDUP1 potentiates Ras-mediated angiogenesis via ROS production in endothelial cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009; 55 Suppl: OL1096-OL1103
- 19 Noh DY, Ahn SJ, Lee RA, Kim SW, Park IA, Chae HZ. Overexpression of peroxiredoxin in human breast cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 2085-2090
- 20 Zschocher TC, Kunze K, Jakob S, Haendeler J, Altschmied J. Oxidative stress-induced degradation of thioredoxin-1 and apoptosis is inhibited by thioredoxin-1-actin interaction in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 650-656
- 21 Eşrefoğlu M, Gül M, Ates B, Batçioğlu K, Selimoğlu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 259-264
- 22 Shi C, Andersson R, Zhao X, Wang X. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. *Pancreatol* 2005; 5: 492-500
- 23 Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 264-270
- 24 覃蒙斌, 王平, 唐国都, 钟卫一, 黄文福, 梁志海. 硫氧还蛋白-1在急性坏死性胰腺炎并急性胃黏膜损伤中的作用. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 18: 711-716
- 25 Tonissen KF, Di Trapani G. Thioredoxin system inhibitors as mediators of apoptosis for cancer therapy. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 87-103
- 26 Arnér ES, Holmgren A. The thioredoxin system in cancer. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 420-426
- 27 Yoshioka J, Schreiter ER, Lee RT. Role of thioredoxin in cell growth through interactions with signaling molecules. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 2143-2151
- 28 Maulik N, Das DK. Emerging potential of thioredoxin and thioredoxin interacting proteins in various disease conditions. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780: 1368-1382
- 29 Biaglow JE, Miller RA. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: novel redox targets for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 6-13
- 30 牛桂军, 黄杰安. TRX-1与消化系统恶性肿瘤的关系研究进展. *医学研究杂志* 2010; 39: 114-116
- 31 Burke-Gaffney A, Callister ME, Nakamura H. Thioredoxin: friend or foe in human disease? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 398-404
- 32 Kaimul AM, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in cancer and metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 861-868
- 33 Lee JH, Jeong EG, Choi MC, Kim SH, Park JH, Song SH, Park J, Bang YJ, Kim TY. Inhibition of histone deacetylase 10 induces thioredoxin-interacting protein and causes accumulation of reactive oxygen species in SNU-620 human gastric cancer cells. *Mol Cells* 2010; 30: 107-112
- 34 Ikarashi M, Takahashi Y, Ishii Y, Nagata T, Asai S, Ishikawa K. Vitamin D3 up-regulated protein 1 (VDUP1) expression in gastrointestinal cancer and its relation to stage of disease. *Anticancer Res* 2002; 22: 4045-4048
- 35 Takahashi Y, Masuda H, Ishii Y, Nishida Y, Kobayashi M, Asai S. Decreased expression of thioredoxin interacting protein mRNA in inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Oncol Rep* 2007; 18: 531-535
- 36 Sheth SS, Bodnar JS, Ghazalpour A, Thippavong CK, Tsutsumi S, Tward AD, Demant P, Kodama T, Aburatani H, Lusis AJ. Hepatocellular carcinoma in Txnip-deficient mice. *Oncogene* 2006; 25: 3528-3536
- 37 Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease--radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1997-2015
- 38 Miller MJ, Angeles FM, Reuter BK, Bobrowski P, Sandoval M. Dietary antioxidants protect gut epithelial cells from oxidant-induced apoptosis. *BMC Complement Altern Med* 2001; 1: 11
- 39 Tamaki H, Nakamura H, Nishio A, Nakase H, Ueno S, Uza N, Kido M, Inoue S, Mikami S, Asada M, Kiriya K, Kitamura H, Ohashi S, Fukui T, Kawasaki K, Matsuura M, Ishii Y, Okazaki K, Yodoi J, Chiba T. Human thioredoxin-1 ameliorates experimental murine colitis in association with suppressed macrophage inhibitory factor production. *Gastroenterology* 2006; 131: 1110-1121
- 40 Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007; 65: S140-S146
- 41 Saeki T, Ichiba M, Tanabe N, Ueki M, Okamoto K, Matsunaga Y, Hosho K, Kanbe T, Tsuchiya H, Kurimasa A, Yamada S, Hirooka Y, Hisatome I, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y, Kawasaki H, Yodoi J, Shiota G. Expression of oxidative stress-related molecules in circulating leukocytes and urine in patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 157-165
- 42 Komuro O, Takahashi H, Sato K, Tamaki S, Zeniya M, Toda G. [Significance of serum oxidative stress related markers and genotype of GST gene in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27: 322-329
- 43 Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Mutual changes of thioredoxin and nitroso-

- thiols during biliary cirrhosis: results from humans and cholestatic rats. *Hepatology* 2007; 45: 331-339
- 44 Okuyama H, Nakamura H, Shimahara Y, Uyama N, Kwon YW, Kawada N, Yamaoka Y, Yodoi J. Overexpression of thioredoxin prevents thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice. *J Hepatol* 2005; 42: 117-123
- 45 Streck CJ, Zhou J, Ng CY, Zhang Y, Nathwani AC, Davidoff AM. Longterm recombinant adeno-associated, virus-mediated, liver-generated expression of an angiogenesis inhibitor improves survival in mice with disseminated neuroblastoma. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 78-86
- 46 Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, Hirohama A, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Kashima K, Nakamura H, Yodoi J. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 32-38
- 47 Hamano K, Seo Y, Kato H, Kato M, Yano Y, Ninomiya T, Kasuga M. Expression of thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in the liver of patients with chronic hepatitis C as a predictor of response to interferon therapy. *Int J Mol Med* 2006; 17: 989-995
- 48 Okuyama H, Yoshida T, Son A, Oka S, Wang D, Nakayama R, Masutani H, Nakamura H, Nabeshima Y, Yodoi J. Thioredoxin binding protein 2 modulates natural killer T cell-dependent innate immunity in the liver: possible link to lipid metabolism. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2585-2593
- 49 Ahsan MK, Okuyama H, Hoshino Y, Oka S, Masutani H, Yodoi J, Nakamura H. Thioredoxin-binding protein-2 deficiency enhances methionine-choline deficient diet-induced hepatic steatosis but inhibits steatohepatitis in mice. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2573-2584
- 50 Okuyama H, Son A, Ahsan MK, Masutani H, Nakamura H, Yodoi J. Thioredoxin and thioredoxin binding protein 2 in the liver. *IUBMB Life* 2008; 60: 656-660

■同行评价

本文选题较好, 内容全面, 具有一定的学术价值。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)