

## · 综述 ·

# 血红素氧合酶 1 的抗凋亡机制及其在相关眼病中的保护作用

陈蔚琪 综述 洪玉 审校

福建医科大学附属第二医院眼科, 泉州 362000

通信作者: 洪玉, Email: hongyuccd@163.com

**【摘要】** 血红素氧合酶 1(HO-1)作为应激反应蛋白, 其抗凋亡的研究成为新热点, 而近年来研究表明, HO-1 在眼病中起着重要的保护作用, HO-1 是血红素分解代谢的限速酶, 能催化血红素转化为胆绿素、一氧化碳和游离铁, 均为抗凋亡的主要效应分子。就 HO-1 的生物学特性及其抗凋亡机制进行阐述, 并分别对 HO-1 在角膜病、青光眼、白内障、葡萄膜炎、Graves 眼病、糖尿病视网膜病变、视网膜色素变性等眼病中所起保护作用及相关机制的研究进展进行综述。

**【关键词】** 血红素氧合酶; 细胞凋亡; 氧化应激; 眼病

**基金项目:** 福建省自然科学基金项目 (2017J01274)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.015

## Anti-apoptotic mechanism of heme oxygenase 1 and its protective role in related ophthalmopathy

Chen Weiqi, Hong Yu

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: Hong Yu, Email: hongyuccd@163.com

**[Abstract]** Heme oxygenase 1 (HO-1) is a stress response protein, and its anti-apoptosis research becomes a new hot spot. In recent years, HO-1 plays an important protective role in ophthalmopathy. HO-1 is a rate-limiting enzyme of heme catabolism, which can catalyze the transformation of heme to bilirubin, carbon monoxide and free iron. HO-1 is the main effector molecule of anti-apoptosis. The biological characteristics and anti apoptosis mechanism of HO-1 were elaborated and the research progress of HO-1 in corneal diseases, glaucoma, cataract, uveitis, Graves ophthalmopathy, diabetic retinopathy, retinitis pigmentosa and related mechanisms, which were related to anti-apoptosis, were reviewed.

**[Key words]** Heme oxygenase 1; Apoptosis; Oxidative stress; Ophthalmopathy

**Fund program:** Natural Science Foundation of Fujian Province (2017J01274)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.015

血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)作为血红素分解代谢的限速酶, 能催化血红素转化为胆绿素、一氧化碳和游离铁, 这些代谢产物均具有抗凋亡, 抗氧化损伤的功能, 其在相关眼病中起保护作用。了解 HO-1 保护细胞免受氧化应激损伤的机制将提高干预疾病进展的能力, 对治疗凋亡相关眼病是重大的突破。本文就 HO-1 的抗凋亡机制及其在相关眼病中的保护作用进行综述。

## 1 HO 的生物学特性

HO 是血红素降解的限速酶, 可将血红素转变为胆绿素、CO 和游离铁, 而后胆绿素随之被还原为胆红素。Tehhunen 等<sup>[1]</sup>1968 年首次证实 HO 存在于细胞微粒体中, 具有酶活性, 催化血红素代谢。已知 HO 有 3 种同工酶, 分别是 HO-1、HO-2 和 HO-3。HO-1 属于诱导酶, 为热休克蛋白 32 (heat shock protein 32, HSP32), 广泛存在于人体所有组织细胞的微粒体之

中, 可被多种方式诱导表达, 如氧化应激、内毒素、热休克、缺氧、缺血-再灌注、重金属和 NO 以及其底物血红素。HO-2 主要存在于内皮细胞及神经细胞中, 属于构成性酶, 不受底物诱导, 可被复合性合成, 具有重要的抗氧化作用, HO-3 与 HO-2 有 90% 的同源性, 其功能尚不清楚。Stocker<sup>[2]</sup> 发现研究, HO-1 可被刺激因子诱导激活, 可能对细胞起保护作用。

## 2 HO-1 的抗凋亡功能

HO-1 的抗凋亡机制尚未阐明。近年研究证实, 其抗凋亡作用与其催化产物 CO、胆绿素及游离铁有密切联系。

### 2.1 CO

生物体内的 CO 来源主要有 2 个:(1)有机分子的氧化, 特别是生物膜的脂质过氧化;(2)血红素氧合酶的催化。HO 催化的 CO 为体内 CO 的主要来源。研究表明, CO 以自分泌或旁分泌方式与细胞质内可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanosine

cyclase, sGC) 分子中的血红素基团中的铁结合,使其构型改变从而激活,催化三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)生成环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),刺激依赖cGMP的蛋白激酶、磷酸二酯酶或调节离子通道而产生各种生理效应,如信号传导、舒张血管等作用。Choi 等<sup>[3]</sup>研究发现,CO 可通过抑制核转录因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)-responsive miR-155-5p 生物合成,从而还原肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)诱导的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)表达和内皮功能障碍,说明 HO-1 对 eNOS 的下调及血管功能障碍和炎症性血管疾病有保护作用。Huang 等<sup>[4]</sup>研究发现,在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的人晶状体上皮细胞和原代兔晶状体上皮细胞凋亡模型中,低浓度 CO 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞凋亡有抑制作用,可抑制 NF-κB 核易位引起的氧化损伤,减少活性氧和凋亡分子的产生,从而抑制晶状体上皮细胞凋亡。Stifter 等<sup>[5]</sup>研究发现,在视网膜缺血诱导凋亡模型中可通过玻璃体腔内给予 CO,促进视网膜神经节细胞的保护与再生。

## 2.2 胆红素

胆红素和胆绿素是人体的强内源性抗氧化剂。在消除自由基和抑制脂质过氧化过程中有强抗氧化作用,其抗氧化能力甚至强于维生素 E 和维生素 C。胆红素抗氧化能力约占机体总抗氧化能力的 30%。胆红素分子白蛋白的不对称性促使胆红素 C10 上的氢转化为活性氢原子,可与超氧阴离子等自由基结合,清除氧自由基。胆红素在组织内浓度比抗氧化剂谷胱甘肽浓度还要低,其抗氧化作用是通过胆绿素还原酶的接触性扩增作用实现的。研究证实,胆红素可通过抗炎和抑制细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 表达和 NF-κB 的活化来减少中性粒细胞浸润,从而对抗大鼠急性肺损伤<sup>[6]</sup>。研究证实,HO-1 源性胆红素可保护培养的内皮细胞免受过氧化硝基盐引起的细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>。

## 2.3 游离铁诱导的铁蛋白

游离铁一方面能迅速诱导铁蛋白合成并与之结合,从而有助于预防铁介导的细胞毒性;另一方面可促进游离铁的鳌合,使细胞内铁的含量减少,有助于预防铁介导的细胞毒性。铁蛋白作为铁的储存库,具有抗氧化作用。Ferris 等<sup>[9]</sup>研究发现,HO-1 的细胞保护作用和细胞内铁的数量减少有关,且是通过铁的鳌合作用产生细胞保护作用。Poss 等<sup>[10]</sup>研究发现,将大鼠 HO-1 基因敲除后,细胞内铁聚集,体内过量铁加重肝脏和肾脏负担,大鼠幼年死亡;将基因敲除动物细胞转染 HO-1 cDNA 后,细胞内铁水平恢复正常,因此考虑与缺乏 HO-1 导致机体对氧化应激损伤敏感度上调有关。Choi 等<sup>[11]</sup>研究发现,游离铁可通过激活 P38MAPK 途径活化 NF-κB 发挥抗凋亡功能,而游离铁的抗凋亡作用可被铁离子鳌合剂终止。

# 3 HO-1 在眼病中的抗凋亡作用

## 3.1 HO-1 在角膜病中的抗凋亡作用

角膜病是我国主要的致盲眼病之一。角膜解剖位置特殊,与外界直接接触,易受创伤和感染等因素影响,同时角膜没有

血管,完全依赖角膜自身的抗氧化损伤和防御功能,因此角膜上皮细胞(corneal epithelial cell, CEC)在角膜疾病的发生和发展中有重要作用。Patil 等<sup>[12]</sup>研究发现,在角膜上皮损伤模型中 HO-1 表达可随时间短暂增加,通过 HO-1 诱导剂氯化亚锡的治疗,HO-1 活性显著增强,显著加速伤口愈合,减弱炎症反应,且浸润细胞的数量、炎性脂质介质和细胞因子的表达均显著降低。Marrazzo 等<sup>[13]</sup>研究发现,在角膜上皮损伤模型中 HO-2 基因敲除小鼠和野生小鼠相比,炎症细胞增多,炎症反应增强,因此提示 HO-2 基因敲除小鼠,其角膜细胞内基因的缺失可导致受损的角膜愈合能力降低,而增加 HO 活性可能有助于治疗角膜炎症疾病,如干眼和难愈性角膜缺损。Bellner 等<sup>[14]</sup>研究发现,胆绿素作为 HO-1 催化产物具有显著治疗作用,可加速伤口愈合,抑制新生血管的形成,同时降低包括氮氧化物(nitrogen oxides, NOXs)在内的炎症和氧化蛋白表达水平。Hua 等<sup>[15]</sup>研究发现,在 CEC 致病真菌性角膜炎模型中真菌感染可增加 HO-1 mRNA 和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) 蛋白表达,抑制抗凋亡相关酶水平,而活性氧(reactive oxygen, ROS)诱导的氧化损伤可通过 p38 MAPK 通路参与真菌性角膜炎的发病机制,为其潜在治疗提供了新的治疗靶点。

## 3.2 HO-1 在青光眼中的抗凋亡作用

青光眼是一组以视盘萎缩及凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征的疾病。目前认为,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及其轴突进行性死亡是导致青光眼的重要原因,且已被证实与氧化应激密切相关。Koriyama 等<sup>[16]</sup>发现,α-硫辛酸通过 Keapl/Nrf2 信号通路诱导 HO-1 表达,可以有效保护 RGC。Wan 等<sup>[17]</sup>研究发现,曲美他嗪可通过调控青光眼小鼠模型核因子 Nrf2/HO-1/Caspase-8 途径抑制细胞凋亡和炎症细胞因子,从而减少 RGC 死亡。Ulbrich 等<sup>[18]</sup>研究发现,氩气在大鼠缺血-再灌注模型中可通过诱导 HO-1 依赖的细胞外信号调节激酶(experimental research kit, ERK)-1/2 调节并抑制热休克反应,从而保护 RGC,进一步证实 ERK-1/2 减少同时可导致降低氩的抗凋亡作用。Himori 等<sup>[19]</sup>研究发现,在小鼠视神经挤压伤(nerve crush, NC)模型中,由 HO 强诱导剂钴原卟啉诱导 HO-1 的过度表达可明显提高 RGC 存活数目。因此,HO-1 信号上调可能是一种新的治疗青光眼的策略。

## 3.3 HO-1 在白内障中的抗凋亡作用

白内障是世界上可逆性致盲性眼病的主要病因。年龄相关性白内障的发病机制尚未完全阐明。研究发现,人晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)特性的改变在年龄相关性白内障及后囊膜混浊的发生中有重要作用。氧化应激损伤与白内障的发生及发展有密切联系。Ma 等<sup>[20]</sup>研究发现,在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化应激模型中,锌原卟啉(zinc protoporphyrin, ZnPP)诱导的 HO-1 可通过减少 ROS 的产生,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的活性,抑制凋亡因子 caspase-8 和 caspase-3 的表达,从而显著降低细胞凋亡。Zheng 等<sup>[21]</sup>研究发现,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>凋亡模型中白藜芦醇可显著降低 LECs 中 ROS 的积累,通过降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的 p38 和 JNK 的磷酸化,间接阻止 p38 和 JNK 信号通路诱导的细胞死

亡。Park 等<sup>[22]</sup>研究发现,  $H_2O_2$  液化模型中桑色素可通过激活 ERK-NRF2 信号级联通路, 通过结合抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 内 HO-1 基因启动子, 上调 HO-1 的表达。此外, 桑色素可激活 ERK 抗凋亡, 从而保护 LECs。

### 3.4 HO-1 在葡萄膜炎中的抗凋亡作用

葡萄膜炎是虹膜、睫状体及脉络膜组织炎症的总称, 是我国主要的致盲原因之一。葡萄膜炎的发病原因和发病机制目前尚不完全清楚, 但有依据证实其主要与自身免疫、抗炎等因素有关。Chen 等<sup>[23]</sup>研究发现, 在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 模型中, 丁酸钠可通过抑制 Nrf2/HO-1/IL-6 受体通路从而抑制 Th17 细胞向调节性 T 细胞分化。此外, 当应用 HO-1 抑制剂原卟啉时, 丁酸钠介导的抑制 Th17 细胞分化和抗葡萄膜炎作用被抑制。Jang 等<sup>[24]</sup>研究发现, 在 EAU 模型中, 可通过视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP) 诱导的 HO-1 改善相关炎症, 而 HO-1 抑制剂则可加剧炎症。Ohta 等<sup>[25]</sup>研究发现, 在内毒素诱导的葡萄膜炎 (endotoxin-induced uveitis, EIU) 模型中, HO-1 的诱导剂氯化血红素可通过诱导 HO-1 下调 NO 及促炎性细胞因子表达, 从而有效降低脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的眼部炎症反应。Rossi 等<sup>[26]</sup>研究发现, EIU 模型中由链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的高血糖大鼠 HO-1 水平可改变, 用以对抗 LPS 诱导的眼部炎症。HO-1 作为应激敏感酶提高及延长 EIU 的炎症反应, 其涉及局部细胞因子表达增加, PMN 募集增多和细胞损伤。因此, HO-1 对葡萄膜炎及相关眼部病变具有显著的细胞保护作用。

### 3.5 HO-1 在 Graves 眼病中的抗凋亡作用

Graves 眼病 (graves ophthalmopathy, GO) 是一种与甲状腺功能亢进相关的眼部疾病, 发病机制目前尚未完全清楚, 可能与眼肌周围成纤维细胞的细胞膜上有促甲状腺激素受体有关, 这些细胞因此受到刺激增生。研究发现, 氧化应激参与 GO 的病理生理过程。Hwang 等<sup>[27]</sup>研究发现, 在 GO 患者原代培养的眼眶成纤维细胞中, α-硫辛酸可通过提高  $H_2O_2$  诱导的 HO-1 表达, 从而降低细胞内 ROS、炎症的生成。此外, ALA 可剂量依赖性地抑制  $H_2O_2$  诱导的细胞内脂滴堆积, 同时抑制包括 PPARγ/C/EBPα 和 C/EBPβ 在内的脂肪细胞转录因子的表达。Kim 等<sup>[28]</sup>研究发现, 在 GO 患者原代培养的眼眶成纤维细胞中白藜芦醇可减少脂肪细胞中 ROS 水平以及抑制脂肪生成。经白藜芦醇治疗后细胞内 HO-1 表达水平显著降低, 表明白藜芦醇可能通过降低 ROS 水平来减少对 HO-1 的需要。Rhiu 等<sup>[29]</sup>研究发现, 丹参酮 IIA 可剂量依赖性降低 CSE 或  $H_2O_2$  诱导的 ROS 水平, 并以时间和剂量依赖性方式显著上调 HO-1 蛋白表达。丹参酮 IIA 治疗眼眶成纤维细胞后, 可增加 ERK。此外, ERK 抑制剂可显著阻断 HO-1 表达上调, 其在原发性眼眶成纤维细胞中具有显著的抗炎、抗氧化和抗血管增生效应。

### 3.6 HO-1 在糖尿病视网膜病变中的抗凋亡作用

糖尿病眼病是我国主要的致盲眼病之一, 而糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病重要的眼部并发症。在增生性视网膜病变中, 视网膜损害刺激新生血管生长。新生血

管生长可引起纤维增生, 还可导致视网膜脱离。Shanab 等<sup>[30]</sup>研究发现, 坎地沙坦可诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达和 HO-1 依赖性 VEGF 受体 2 (VEGF receptor 2, VEGFR2) 的活化, 通过调节缺血性视网膜病变中的 iNOS 水平来抑制病理性血管生成。Castilho 等<sup>[31]</sup>研究发现, 采用电穿孔基因转染技术将 pcDNA3-HO-1 质粒转入损伤的视网膜血管内皮细胞, HO-1 在氧化应激条件下对血管内皮起保护作用。Cheng 等<sup>[32]</sup>研究发现, 小鼠视网膜血管重塑模型中, HO-1 过表达有效减少血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的覆盖率, 在 VSMC 中 HO-1 明显上调 VEGF 和 VEGFR2 的表达, 阻止 VSMC 移动, 进一步抑制增生。通过沉默 HO-1, VEGFA、VEGFR2 可逆转在 VSMC 移动中 HO-1 的抑制作用。

### 3.7 HO-1 在视网膜色素变性疾病中的抗凋亡作用

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是由视网膜光感受器和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 变性所引起的遗传性眼病, 是 20~64 岁人群的主要致盲原因之一。RPE 具有屏障、吞噬、参与视循环代谢、抗氧化及分泌生长因子等多种功能。RPE 凋亡是 RP 的特征性改变, 其发病机制尚未完全阐明。研究发现, RPE 与氧化应激, 细胞凋亡等因素有关。Li 等<sup>[33]</sup>研究证实, 虾青素激活 PI3K/Akt 通路, 上调 Nrf2 介导的 HO-1 表达, 可有效减轻 RPE 的氧化应激损伤。Li 等<sup>[34]</sup>研究证实, 在紫外线诱导损伤的细胞凋亡模型中, D3T 可通过激活 AKT-mTORCL-NRF2-HO-1 信号轴保护损伤的人 RPE 细胞, HO-1 抑制剂 ZnPP 很大程度上抑制了 D3T 对 RPE 细胞的保护作用。Zhang 等<sup>[35]</sup>研究发现, 在过氧化氢诱导的 RPE 细胞凋亡模型中, 丹酚酸 A 可通过激活 RPE 细胞中的 Akt/mTORC1/Nrf2/HO-1 轴防止氧化应激损伤。Zhu 等<sup>[36]</sup>研究发现, 橙皮素可通过激活 Keap1-Nrf2/HO-1 通路抑制  $H_2O_2$  诱导的 ARPE-19 细胞凋亡, 抑制活性氧与 MDA 的生成并提高 SOD 和 GSH 水平。

## 4 展望

HO-1 作为应激反应蛋白, 可通过多种机制抗凋亡从而对各种眼病起到保护作用。HO-1 良好的可诱导性使其成为极具研究意义的靶蛋白。HO-1 催化产物之间可能通过互相作用加强其抗凋亡作用, 但具体机制尚未阐明。HO-1 表达上调对多种眼病治疗有效, 目前对 HO-1 的研究还仅限于细胞及动物实验。随着技术的开发及研究方法的推进, 基因疗法及 HO-1 诱导药物将为相关眼病的治愈带来可能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase characterization of the enzyme [J]. J Biol Chem, 1969, 244 (23): 638~639. DOI: 10.2136/sssaj2003.1361.
- [2] Stocker R. Induction of heme oxygenase as a defense against oxidative stress [J]. Free Rad Res commun, 1990, 9 (4): 101~111. DOI: 10.3109/10715769009148577.
- [3] Choi S, Kim J, Kim JH, et al. Carbon monoxide prevents TNF- $\alpha$ -induced eNOS downregulation by inhibiting NF- $\kappa$ B-responsive miR-

- 155-5p biogenesis [J/OL]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(11): e403 [2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29170479>. DOI: 10.1038/emm.2017.193.
- [4] Huang Y, Ma T, Ye Z, et al. Carbon monoxide (CO) inhibits hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) -induced oxidative stress and the activation of NF-κB signaling in lens epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 166: 29-39. DOI: 10.1016/j.exer.2017.08.016.
- [5] Stifter J, Ulbrich F, Goebel U, et al. Neuroprotection and neuroregeneration of retinal ganglion cells after intravitreal carbon monoxide release [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188444 [2018-03-04]. DOI: 10.1371/journal.pone.0188444.
- [6] 李建强,高晓玲,刘卓拉.胆红素对急性肺损伤大鼠肺血管内皮细胞核因子κB细胞间粘附分子ICAM-1表达的影响[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2004,23(13):1-5. DOI: 10.3870/j.issn.1004-1850.2004.01.001.
- [7] Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, et al. Peroxynitrite induces haem oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis [J]. *Biochem J*, 1999, 339(3): 729-736.
- [8] Bilban M, Haschemi A, Wegiel B, et al. Heme oxygenase and carbon monoxide initiate homeostatic signaling [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86(3): 267-279. DOI: 10.1007/s00109-007-0276-0.
- [9] Ferris CD, Jaffrey SR, Sawa A, et al. Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron [J]. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(3): 152-157. DOI: 10.1038/11072.
- [10] Poss KD, Tonegawa S. Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 10919-10924. DOI: 10.2307/43440.
- [11] Choi BM, Pae HO, Jeong YR, et al. Overexpression of heme oxygenase (HO)-1 renders Jurkat T cells resistant to fas-mediated apoptosis: involvement of iron released by HO-1 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(7): 858-871. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.004.
- [12] Patil K, Bellner L, Cullaro G, et al. Heme oxygenase-1 induction attenuates corneal inflammation and accelerates wound healing after epithelial injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(8): 3379-3386. DOI: 10.1167/iovs.07-1515.
- [13] Marrazzo G, Bellner L, Halilovic A, et al. The role of neutrophils in corneal wound healing in HO-2 null mice [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21180 [2018-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695050>. DOI: 10.1371/journal.pone.0021180.
- [14] Bellner L, Wolstein J, Patil KA, et al. Biliverdin rescues the HO-2 null mouse phenotype of unresolved chronic inflammation following corneal epithelial injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3246-3253. DOI: 10.1167/iovs.10-6219.
- [15] Hua X, Chi W, Su L, et al. ROS-induced oxidative injury involved in pathogenesis of fungal keratitis via p38 MAPK activation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10421-10428. DOI: 10.1038/s41598-017-09636-w.
- [16] Koriyama Y, Nakayama Y, Matsugo S, et al. Protective effect of lipoic acid against oxidative stress is mediated by Keap1/Nrf2-dependent heme oxygenase-1 induction in the RGC-5 cellline [J]. *Brain Res*, 2013, 1499: 145-157. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.12.041.
- [17] Wan P, Su W, Zhang Y, et al. Trimetazidine protects retinal ganglion cells from acute glaucoma via the Nrf2/Ho-1 pathway [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(18): 2363-2375. DOI: 10.1042/CS20171182.
- [18] Ulbrich F, Kaufmann KB, Coburn M, et al. Neuroprotective effects of Argon are mediated via an ERK-1/2 dependent regulation of heme-oxygenase-1 in retinal ganglion cells [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(4): 717-727. DOI: 10.1111/jnc.13115.
- [19] Himori N, Maruyama K, Yamamoto K, et al. Critical neuroprotective roles of heme oxygenase-1 induction against axonal injury-induced retinal ganglion cell death [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(9): 1134-1142. DOI: 10.1002/jnr.23398.
- [20] Ma T, Chen T, Li P, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) protects human lens epithelial cells (SRA01/04) against hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) -induced oxidative stress and apoptosis [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 146: 318-329. DOI: 10.1016/j.exer.2016.02.013.
- [21] Zheng Y, Liu Y, Ge J, et al. Resveratrol protects human lens epithelial cells against  $H_2O_2$ -induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1467-1474. DOI: 10.1016/j.visres.2010.05.032.
- [22] Park JY, Kang KA, Kim KC, et al. Morin induces heme oxygenase-1 via ERK-Nrf2 signaling pathway [J]. *J Cancer Prev*, 2013, 18(3): 249-256. DOI: 10.1543/JCP.2013.18.3.249.
- [23] Chen X, Su W, Wan T, et al. Sodium butyrate regulates Th17/Treg cell balance to ameliorate uveitis via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 142: 111-119. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.06.136.
- [24] Jang JU, Lee SH, Choi CU, et al. Effects of heme oxygenase-1 inducer and inhibitor on experimental autoimmune uveoretinitis [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2007, 21(4): 238-243. DOI: 10.3341/kjo.2007.21.4.238.
- [25] Ohta K, Kikuchi T, Arai S, et al. Protective role of heme oxygenase-1 against endotoxin-induced uveitis in rats [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 77(6): 665-673. DOI: 10.1016/j.exer.2003.08.014.
- [26] Rossi S, D'Amico M, Capuano A, et al. Hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes leads to persistent inflammation and tissue damage following uveitis due to reduced levels of ciliary body heme oxygenase-1 [J/OL]. *Med Inflamm*, 2006, 2006(4): 60285 [2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17047293>. DOI: 10.1155/MI/2006/60285.
- [27] Hwang S, Byun JW, Yoon JS, et al. Inhibitory effects of α-lipoic acid on oxidative stress-induced adipogenesis in orbital fibroblasts from patients with Graves ophthalmopathy [J/OL]. *Med (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2497 [2018-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765462>. DOI: 10.1097/MD.0000000000002497.
- [28] Kim CY, Lee HJ, Chae MK, et al. Therapeutic effect of resveratrol on oxidative stress in Graves' orbitopathy orbital fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(11): 6352-6361. DOI: 10.1167/ios.15-16870.
- [29] Rhiu S, Chae MK, Lee EJ, et al. Effect of tanshinone II A in an *in vitro* model of Graves' orbitopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5900-5910. DOI: 10.1167/ios.14-14008.
- [30] Shanab AY, Elshaer SL, El-Azab MF, et al. Candesartan stimulates reparative angiogenesis in ischemic retinopathy model: role of hemeoxygenase-1 (HO-1) [J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(2): 137-150. DOI: 10.1007/s10456-014-9451-4.
- [31] Castilho Á, Aveleira CA, Leal EC, et al. Heme oxygenase-1 protects retinal endothelial cells against high glucose- and oxidative/nitrosative stress-induced toxicity [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42428 [2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879979>. DOI: 10.1371/journal.pone.0042428.
- [32] Cheng C, Haasdijk RA, Tempel D, et al. PDGF-induced migration of vascular smooth muscle cells is inhibited by heme oxygenase-1 via VEGFR2 upregulation and subsequent assembly of inactive VEGFR2/PDGFR $\beta$  heterodimers [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1289-1298. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.245530.
- [33] Li Z, Dong X, Liu H, et al. Astaxanthin protects ARPE-19 cells from oxidative stress via upregulation of Nrf2-regulated phase II enzymes through activation of PI3K/Akt [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1656-1666.
- [34] Li KR, Yang SQ, Gong YQ, et al. 3H-1, 2-dithiole-3-thione protects retinal pigment epithelium cells against Ultra-violet radiation via activation of Akt-mTORC1-dependent Nrf2/HO-1 signaling [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25525 [2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151674>. DOI: 10.1038/srep25525.
- [35] Zhang H, Liu YY, Jiang Q, et al. Salvinolic acid a protects RPE cells against oxidative stress through activation of Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 69: 219-228. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.025.
- [36] Zhu C, Dong Y, Liu H, et al. Hesperitin protects against  $H_2O_2$  triggered oxidative damage via upregulation of the Keap1-Nrf2/HO-1 signal pathway in ARPE-19 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 124-133. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.089.

(收稿日期:2019-01-05 修回日期:2019-11-25)

(本文编辑:杜娟)