

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.09.044

硫氧还蛋白系统在 COPD 抗氧化中的作用研究进展*

曾昭定 戴爱国[△] 蒋永亮

(南华大学附属省马王堆医院呼吸疾病研究室 湖南 长沙 410016)

摘要: 硫氧还蛋白系统是由硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx)、硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxR) 和还原型辅酶 II (NADPH) 组成的多功能小分子蛋白系统, 广泛表达的硫氧还蛋白作为蛋白质二硫键的还原酶, 它参与很多生理过程, 并发挥重要生物学功能, 包括调节机体的氧化还原反应、抑制细胞凋亡、调节转录因子 DNA 结合活性以及免疫应答等, 其中一重要作用是参与调节细胞氧化还原状态以对抗氧化应激。因此, 在一些炎症性疾病如慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征、肺间质疾病、哮喘、肺结节病等的发生发展中扮演重要角色, 本文对硫氧还蛋白系统在慢性阻塞性肺疾病中的抗氧化作用作一综述。

关键词: 硫氧还蛋白系统; 慢性阻塞性肺疾病; 氧化应激; 抗氧化

中图分类号: R562 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)09-1769-03

The antioxidant of Thioredoxin system in the COPD*

ZENG Zhao-ding, DAI Ai-guo[△], JIANG Yong-liang

(Provincial Mawangdui Hospital Affiliated to University of South China, Respiratory disease laboratory, Changsha, Hunan, 410016, China)

ABSTRACT: Thioredoxin system is multi-function small proteins and widely distributed NADPH dependent disulfide reductase system, which is made up of thioredoxin (thioredoxin, Trx), thioredoxin reductase (thioredoxin reductase, TrxR) and reduced coenzyme II (NADPH). It is involved in many physiological process, and plays an important biological function, including regulating the body's redox reaction, inhibiting cell apoptosis, regulating DNA transcription factor binding activity and immune response and so on, that one of the important role is regulating cellular redox state against oxidative stress. So, it plays an important role in some age-related diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, neurodegenerative diseases, diabetes, etc. This article reviews the role of thioredoxin system antioxidant effect in chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: Thioredoxin system; chronic; Obstructive pulmonary disease; Oxidative stress; Antioxidant

Chinese Library Classification: R562 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)09-1769-03

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一个在全球范围内发病率和死亡率都较高的疾病, 其发展主要与烟草、生物燃料烟雾诱导的氧化应激相关。因此, 针对全身和局部氧化应激, 平衡抗氧化/氧化还原体系将被认为是治疗慢性阻塞性肺病有效的方法。我国近来流行病学调查显示, 40 岁以上人群 COPD 患病率为 8.2%, 在世界范围内, COPD 在慢性疾病病因和死亡原因中位于第 4 位, 预计在 2020 年将升至第 3 位^[1]。近年来, COPD 发病率及死亡率上升迅速, 因此, 加强 COPD 流行病学及其发病机制的研究, 对 COPD 易感人群预防和治疗具有积极的推动作用。COPD 作为一种复杂的全身性疾病, 其发病机制仍不完全清楚, 目前认为 COPD 发病机制与氧化应激、肺和系统性炎症、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、免疫下降、凋亡、自噬、血管和细胞外基质重构、平滑肌增生, 修复受损组织, 改变细胞增殖, 细胞衰老、过早老化等相关^[2], 并取得了很大的进展^[3,4]。氧化/抗氧化失衡作为 COPD 的重要发病机制之一, 硫氧还蛋白系统在氧化

应激中起着十分重要的作用。

1 硫氧还蛋白系统的结构与功能

Trx 是于 1964 年作为大肠杆菌(*Esche-richia coli*)核糖核酸还原酶的电子供体而被发现存在形式为氧化型 Trx (Trx-S₂)和还原型 Trx(Trx-(SH)₂), 广泛存在于大多数生物体的组织细胞中^[5]根据其存在位置不同分为 Trx1(细胞质和细胞核)、Trx2(线粒体)和 Trx3(睾丸组织)三种亚型。目前研究的较多的是 Trx1, Trx-1 是由 105 个氨基酸组成的, 同时它也是 DNA 合成的重要酶^[6]。Trx 分子质量为 12000, 是高度保守蛋白, 主要子量约为 12 kDa 的多肽, 其氨基酸序列中含有调节氧化还原活性的二硫键/巯基, 该结构位于保守序列 Trp-Cys-Gly-Pro-Cys 中。氧化型 Trx 可通过硫氧还蛋白还原酶(TrxR)催化而还原成还原型 Trx^[7], 而这一过程主要是通过氧化型和还原型中二硫键和巯基之间的互变来实现的^[8]。因此 Trx-1 对细胞抵御氧化应激和维持细胞内正常的氧化-还原平衡具有重要的作用。同时, Trx 也能作为促生长因子、转录因子激活剂、辅助因子及多

* 基金项目: 湖南省科技计划项目(2011FJ6048); 湖南省科技计划重点项目(2012SK2006)

作者简介: 曾昭定(1986-), 男, 硕士研究生, 电话: 15173153758, E-mail: 496960684@qq.com

[△] 通讯作者: 戴爱国(1966-), 男, 教授, 博士后, 硕士研究生导师, E-mail: daiaiguo2003@163.com

(收稿日期: 2013-10-14 接受日期: 2013-11-10)

种酶的受体影响着细胞内环境及多项生理活动。

TrxR 是一种 NADPH 依赖的包含 FAD 结构域的二聚体含硒酶,属于吡啶核苷酸-二硫化物氧化还原酶家族成员,大小约为 55-60kD,它与 Trx 一样存在于大多数生物体内,具广泛的底物特异性,能够催化多种外源性和内源性复合物,是还原氧化型 Trx 的二聚体酶。根据其主要存在位置分为 TrxR1(细胞浆)、TrxR2(线粒体)和 TrxR3(睾丸组织)。Trx、TrxR 和 NADPH 共同组成硫氧还蛋白系统,它是一个多功能小分子蛋白系统,广泛分布于原核生物和真核生物体内,在机体抗氧化应激、抗炎、抑制细胞凋亡、免疫应答等方面起着极其重要的作用。

2 硫氧还蛋白系统与氧化应激

Trx 被认为是氧化应激的生物标志物^[9],它通过和过氧化物氧化还原酶的交互作用共同清除活性氧(ROS)而发挥抗氧化应激作用^[10],并控制细胞的氧化还原平衡。当机体发生氧化应激时 Trx 从细胞中被释放出来到达细胞外,而这些释放出来的 Trx 在氧化应激和炎症条件下起着及其重要的细胞保护作用^[11]。当机体暴露于氧化应激中,Trx 的表达上调,并且还有一部分被释放到细胞外。已报告的许多与氧化应激有关的病理状态下,生物体液中硫氧还蛋白的水平是增加的^[12-14]。事实上,大量的动物模型临床前期研究有足够的证据揭示了 Trx 在氧化应激所致炎症组织损伤中起着十分有益的保护作用。转基因过表达 Trx 在保护小鼠免受各种炎症性疾病中起着重要作用^[15]。Trx 转基因小鼠表现出对氧化应激耐受增加,与野生型动物相比,寿命延长^[16,17]。大量研究证实硫氧还蛋白对香烟烟雾诱发的肺部炎症有着很好的保护作用^[18],而香烟烟雾会导致氧化应激和肺部慢性炎症,这已被证实是 COPD 的重要发病机制^[19]。COPD 的许多发病机制都与氧化应激有关,因此氧化应激应该成为 COPD 治疗的一个靶点,可以通过减少氧化剂的产生或者增强抗氧化剂来减缓机体内的氧化应激。Trx 是一个小分子氧化还原活跃蛋白,在抗氧化应激和抗炎细胞以及组织损伤方面扮演着关键的作用,它具有细胞内抗氧化活性,当 Trx 上调或者过表达时可减缓氧化应激^[20]。氧化应激(Oxidative Stress, OS)是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species,RNS)产生过多,超出机体自身的清除能力,导致氧化/抗氧化失衡的一种状态,从而引发组织损伤。当吸入有害物质或内生 ROS 产生过多时会损耗体内的抗氧化剂,使其抗氧化功能减低,从而导致氧化应激增加,氧化/抗氧化失衡可导致各种细胞过程异常激活,从而导致氧化应激、肺和系统性炎症、蛋白酶/抗蛋白酶失衡,免疫下降、凋亡、自噬、血管和细胞外基质重构,平滑肌增生,修复受损组织,改变细胞增殖,细胞衰老/过早老化等^[21]。各种细胞和分子事件继而引发 COPD。当发生 COPD 时机体全身特别是肺组织氧化应激增加,这是 COPD 的一个重要发病机制,这可能是由于肺组织的高血液供应和大量表面积经常处于高氧环境下,另外,肺上皮细胞不断暴露于氧化剂中有关。Trx 和氧化还原效应因子-1(Ref-1),属于氧化还原传感器中的氧化还原酶家族。Trx 主要通过参与在氧化应激中释放的一些复合物如肝细胞生成素^[22]和凋亡信号调节激酶 1(ASK-1)^[23]绑定,这导致 ASK-1 的多聚化和

肝细胞生成素的二聚化。当分解之后,Trx 能够减少 p65/NF-K B 亚单位胞核内的 Cys62 的关键硫醇基导致转录激活^[23],而正在进行的氧化应激又激活 ASK-1,并最终激活促炎 p38MAPK 和 JNK 通路^[24]。Souza 等^[25]用 MOL-294(一种抑制硫氧还蛋白的小分子量抑制剂)抑制 Trx(核)阻断了 NF-kB 和 AP-1- 依赖转录因子的核活性,导致在动物模型中性粒细胞侵入和 TNF- α 产生减少;另外有报道通过合成的小分子来激活硫氧还蛋白可以缓解机体内的氧化应激^[26];过表达的硫氧还蛋白,主要是由于它的抗氧化作用使得慢性吸烟介导的氧化应激和肺气肿得到改善^[27]。

3 硫氧还蛋白系统与 COPD

我们知道呼吸系统,经常暴露于外部刺激,如在空气中的有毒物质和病毒感染,导致活性氧生成增加和组织氧化损伤。除了环境因素外,如接触烟草烟雾和空气污染物,过多的 ROS 导致肺损伤并产生炎症细胞。氧化应激与许多肺部疾病的病理生理学的关系已经得到证实,Trx 被认为是一种与氧化应激有关的对肺部炎症适应性反应的蛋白酶^[28]。在吸烟者血清中 Trx 浓度是明显增加的^[29]。因为在 COPD 的致病机制中许多都与氧化应激有关,所以抗氧化治疗应该是被用来治疗 COPD 的很好的一个靶点。抗氧化剂,如硫醇化合物及其类似物(谷胱甘肽和黏液溶解药,如 N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC),羧甲半胱氨酸、厄多司坦和福多司坦)能够有效地清除、解毒体内过多的自由基和氧化剂,增加细胞内硫醇水平并且控制 NF-kB 激活,从而抑制炎症基因的表达,而 Trx 作为一个机体内重要的氧化还原传感器,能够被各种各样的应激刺激激活,如缺氧、脂多糖、过氧化氢、感染、光化学作用等^[30,31]。Trx 广泛分布在各种细胞中,包括 II 型肺泡上皮细胞、巨噬细胞和支气管上皮细胞^[32],它能调节氧化应激,抗细胞凋亡以及减缓炎症反应;它也是一个抗炎和抗氧化的细胞因子它参与许多炎症性疾病,其中许多肺疾病都与氧化应激相关,在许多肺疾病中硫氧还蛋白的表达是增高的,尤其是在 COPD 中^[33]。COPD 是以慢性炎症和氧化/抗氧化失衡为主要特征,而其最重要发病机制便是气道炎症和氧化应激,同时它的发展也与慢性吸烟相关,并引起慢性炎症,氧化应激和蛋白质水解,而慢性吸烟诱导产生大量的活性氧(ROS),破坏了机体氧化和抗氧化之间的平衡,从而进一步加重炎症反应和促进肺细胞凋亡^[27,34,35]。硫氧还蛋白在气道上皮调节细胞氧化还原状态中扮演着重要角色,当受到炎症刺激时硫氧还蛋白能进入气道上皮细胞的核内,并恢复受损的 NF-kB-DNA 的结合活性^[36]。近年来一直采用小鼠被动吸烟来建立 COPD 模型,张^[37]等人报道,小鼠每天两次每次 30 分钟暴露于香烟烟雾中持续烟熏 4 个月,导致硫氧还蛋白表达上调,他们认为在 COPD 发病时硫氧还蛋白系统表达上调以应对不断增加的炎症和氧化应激,在 COPD 模型中不管是内生的还是外源的 Trx 都具有相同效应;Sato^[37]等人报道,人重组硫氧还蛋白经过腹腔注入到烟雾暴露的 C57BL6/J 小鼠体内能显著改善烟雾诱导的肺损伤;此外,牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物注射液(商品名神经妥乐平)能加强硫氧还蛋白在小鼠肺部的表达并且改善香烟烟雾诱发的肺损伤,表明其肺上皮细胞是通过诱导氧化还原调控分子,降低细胞内部的氧化活性来起保护作用的^[38]。然而,在临床中 COPD 患者 Trx 增高的并不是很明

显^[9],有趣的是,适度的运动锻炼能增强抗氧化基因如 Trx 在健康老年人中的表达但是在 COPD 患者中却不存在这一现象,这提示在 COPD 患者中 NF- κ B- 调节基因编码的炎性因子、抗氧化剂、应激蛋白和存活因子可能受到损害^[40]。氧化应激增加被认为是 COPD 发病过程中的重要发病机制,针对氧化应激增加通过药理学抗氧化剂或促进内生水平的抗氧化剂可能对 COPD 的治疗有很大作用。在 COPD 中抗氧化治疗可以起到很好的疗效,如克服粘液分泌过多、炎症和 ECM 重塑等。由于 ROS 的过多产生导致组织损伤和炎症是许多疾病包括慢性阻塞性肺病常见的病理改变,而这种共同特性为 COPD 提供了抗氧化治疗的靶点,即通过抑制活性氧的生成及影响其代谢来发挥作用。然而,由于动物和临床患者之间的实验结果存在一定的差异性,硫氧还蛋白在 COPD 中的作用仍不十分清楚还需要进一步的研究。

4 结语与展望

氧化应激是已经被公认的 COPD 的发病机制之一,针对氧化应激这一发病机制使用药理抗氧化剂或促进内源性抗氧化剂水平,被认为是治疗 COPD 的有效方法。通过在体和体外实验结果表明硫氧还蛋白是一个具有细胞保护作用的蛋白酶类,由于它的抗炎和抗氧化特性,在控制 COPD 炎症方面起着极其重要的作用。因此,通过药理作用或基因手段上调硫氧还蛋白系统将是一个新的治疗 COPD 的方法。然而,硫氧还蛋白在肺部炎症和释放促炎介质方面确切的作用仍有待进一步了解。与此同时,基础研究与临床应用有着很大的差异,到目前为止,还没有大量临床研究提供证据证明用硫氧还蛋白来治疗 COPD 已经取得了确切疗效。所以对硫氧还蛋白系统在 COPD 中的抗氧化作用机制仍有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Brunekreef B. The continuing challenge of air pollution [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): 704-705
- [2] Rahman I. Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822 (5): 714-728
- [3] Tam A, Sin DD. Pathobiologic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(4): 681-698
- [4] Asad Tamimi, Dzelal Serdarevic, Nicola Hanania. The effect of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD; therapeutic implications [J]. *Respiratory Medicine*, 2012, 106(3): 319-328
- [5] Laurent TC, Moore EC, Reichard P. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleotides.IV. isolation and characterization of thioredoxin, the hydrogen donor from *Escherichia coli* B [J]. *J Biol Chem*, 1964, 239: 3436-3444
- [6] Meyer Y, Buchanan BB, Vignols F, et al. Thioredoxins and glutaredoxins:unifying elements in redox biology[J]. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 335-367
- [7] Arner ES. Focus on mammalian thioredoxin reductases-important selenoproteins with versatile functions [J]. *Biomedica Biochimica Acta*, 2009, 1790(6): 495-526
- [8] Valencia A, kochevar IE. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes [J]. *Invest Dermatol*, 2008, 128(1): 214-222
- [9] Matsuo Y, Yodoi J. Extracellular thioredoxin: A therapeutic tool to combat inflammation [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(4): 345-353
- [10] Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005, 38 (12): 1543-1552
- [11] Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Extracellular thioredoxin and thioredoxinbinding protein 2 in control of cancer [J]. *Seminars in Cell Biology*, 2006, 16(6): 444- 451
- [12] Callister ME, Burke-Gaffney A, Quinlan GJ, et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury [J]. *Thorax*, 2006, 61(6): 521-527
- [13] Sakuma K, Nakamura H, Nakamura T, et al. Elevation of serum thioredoxin in patients with gefitinib-induced interstitial lung disease [J]. *Internal Medicine*, 2007, 46(23): 1905-1909
- [14] Takahashi K, Chin K, Nakamura H, et al. Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure [J]. *Antioxidants and Redox Signalling*, 2008, 10(4): 715-726
- [15] Nakamura H, Hoshino Y, Okuyama H, et al. Thioredoxin 1 delivery as new therapeutics [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61 (4): 303-309
- [16] Mitsui A, Hamuro J, Nakamura H, et al. Overexpression of human thioredoxin in transgenic mice controls oxidative stress and life span [J]. *Antioxidants and Redox Signalling*, 2002, 4(4): 693-696
- [17] Perez VI, Cortez LA, Lew CM, et al. Thioredoxin 1 overexpression extends mainly the earlier part of life span in mice [J]. *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 2011, 66(12): 1286-1299
- [18] Sato A, Hoshino Y, Hara T, et al. Thioredoxin- 1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 325(2): 380-388
- [19] Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(8): 2749-2755
- [20] Arnér ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase [J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267(20): 6102-6109
- [21] Li Y, Liu W, Xing G, et al. Direct association of hepatopoietin with thioredoxin constitutes a redox signaltransduction in activation of AP-1/NF-kappaB [J]. *Cell Signal*, 2005, 17(8): 985-996
- [22] Saitoh M, Nishitoh H, Fujii M, et al. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1 [J]. *EMBO J*, 1998, 17(9): 2596-2606
- [23] Qin J, Clore GM., Kennedy WM, et al. Solution structure of human thioredoxin in a mixed disulfide intermediate complex with its target peptide from the transcription factor NF kappa B [J]. *Structure*, 1995, 3(3): 289-297
- [24] Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Cell signalling and the glutathione redox system [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64, (5-6): 1057-1064
- [25] Souza DG, Vieira AT, Pinho V, et al. NF-kappaB plays a major role during the systemic and local acute inflammatory response following intestinal reperfusion injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 145(2): 246-254

- Chen Wei-yuan, Wang Huan-bin. Impact of General Anesthesia and Epidural Anesthesia on Short-term Cognitive Function in Elderly Patients after Orthopedic Surgery[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(12): 2274-2275
- [9] Mu D L, Wang D X, Li L H, et al. Postoperative delirium is associated with cognitive dysfunction one week after coronary artery bypass grafting surgery [J]. Acta of Pecking Hniversity (Medical Science), 2011, 43(2): 242
- [10] Funder K S, Steinmetz J, Rasmussen L S. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery[J]. Minerva anesthesiologica, 2009,75(5): 329
- [11] Bryson G L, Wyand A, Wozny D, et al. The clock drawing test is a poor screening tool for postoperative delirium and cognitive dysfunction after aortic repair[J]. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2011, 58(3): 267-274
- [12] Cui Q T, Fu Q L, Han P L, et al. Risk factors of cognitive impairment after off-pump coronary artery bypass grafting [J]. China Journal of Cardiology, 2012, 40(2): 104
- [13] 谭文斐, 赵芸慧, 方波, 等. 患者自控静脉镇痛引起术后认知功能障碍的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(2):188-190
Tan Wen-fei, Zhao Yun-hui, Fang Bo, et al. A case-control study on the risk factors in postoperative cognitive dysfunction induced by patient self-controlled intravenous analgesia [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2008, 29(2):188-190
- [14] 陶伟萍, 毛巧燕, 杨建萍, 等. 脊柱手术患者家庭关怀度与术后认知功能障碍的相关性分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(10):908-910
Tao Wei-ping, Mao Qiao-yan, Yang Jian-ping, et al. The relationship between family care and postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing spinal surgery[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2013, 22(10):908-910
- [15] Spiegel D R, Chen V. A Case of Postoperative Cognitive Decline, with a Highly Elevated C-Reactive Protein, Status Post Left Ventricular Assist Device Insertion: A Review of the Neuroinflammatory Hypothesis of Delirium[J]. Innovations in clinical neuroscience, 2012, 9(1): 35
- [16] Hu Z, Ou Y, Duan K, et al. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease [J]. Medical hypotheses, 2010, 74(4): 722-724
- [17] Seitz D, Shah P, Herrmann N, et al. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC geriatrics, 2011, 11(1): 83
- [18] McDonagh D L, Mathew J P, White W D, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury[J]. Anesthesiology, 2010, 112(4): 852
- [19] 章放香, 宁俊平, 邱冰, 等. 不同麻醉老年患者术后认知功能障碍发生的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(2):188-190
Zhang Fang-xiang, Ning Jun-ping, Qiu Bing, et al. Comparison of occurrence of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients using different anesthetic methods[J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2013, 33(2):188-190
- [20] Ballard C, Jones E, Gauge N, et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial [J]. PloS one, 2012, 7(6): e37410
-
- (上接第 1771 页)
- [26] Bachnoff N, Trus M, Atlas D. Alleviation of oxidative stress by potent and selective thioredoxin-mimetic peptides [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(10): 1355-1367
- [27] Sato A, Hoshino Y, Hara T, et al. Thioredoxin-1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(2): 380-388
- [28] Nakamura T, Nakamura H, Hoshino T, et al. Redox regulation of lung inflammation by thioredoxin [J]. Antioxidants and Redox Signalling, 2005, 7(1-2): 60-71
- [29] Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, et al. Serum thioredoxin and alpha-tocopherol concentrations in patients with major risk factors [J]. Circulation Journal, 2005, 69(3): 291-294
- [30] Ueno M, Masutani H, Arai R J, et al. Thioredoxin-dependent redox regulation of p53-mediated p21 activation [J]. J Biol Chem, 1999, 274(50): 35809-35815
- [31] Powis G, Montfort WR. Properties and biological activities of thioredoxins [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001, 41: 261-295
- [32] Tiitto L, Kaarteenaho-Wiik R, Sormunen R, et al. Expression of the thioredoxin system in interstitial lung disease [J]. J Pathol, 2003, 201(3): 363-370
- [33] Zhang S, Xu N, Nie J, et al. Proteomic alteration in lung tissue of rats exposed to cigarette smoke [J]. Toxicol Lett, 2008, 178(3): 191-196
- [34] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(6): 532-555
- [35] Montuschi P, Macagno F, Parente P, et al. Effects of cyclo-oxygenase inhibition on exhaled eicosanoids in patients with COPD [J]. Thorax, 2005, 60(10): 827-833
- [36] Harper R, Wu K, Chang MM, et al. Activation of nuclear factor-kappa B transcriptional activity in airway epithelial cells by thioredoxin but not by N-acetyl-cysteine and glutathione [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 25(2): 178-185
- [37] Zhang S, Xu N, Nie J, et al. Proteomic alteration in lung tissue of rats exposed to cigarette smoke [J]. Toxicol Lett, 2008, 178(3): 191-196
- [38] Hoshino Y, Nakamura T, Sato A, et al. Neurotrophin demonstrates cytoprotective effects in lung cells through the induction of thioredoxin-1 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 37(4):438-446
- [39] Lehtonen ST, Ohlmeier S, Kaarteenaho-Wiik R, et al. Does the oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease cause thioredoxin/peroxiredoxin oxidation [J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(4): 813-819
- [40] Mercken EM, Hageman GJ, Langen RC, et al. Decreased exercise-induced expression of NF- κ B regulated genes in muscle of COPD patients [J]. Chest, 2011, 139(2): 337-346