

血红素加氧酶-1 在眼科疾病中的应用

张丹¹, 赵军², 张娟美²

引用:张丹,赵军,张娟美. 血红素加氧酶-1 在眼科疾病中的应用. 国际眼科杂志 2019;19(9):1516-1519

作者单位:¹(266071) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学部;
²(276002) 中国山东省临沂市人民医院眼科

作者简介:张丹,在读硕士研究生,住培医师,研究方向:白内障、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:赵军,毕业于广西医科大学,硕士,副主任医师,副教授,研究方向:白内障. zhaojunyy@sina.com

收稿日期:2019-02-28 修回日期:2019-08-08

摘要

血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是体内分布最广泛的抗氧化酶之一,可催化血红素代谢为胆绿素、铁离子、一氧化碳,最终发挥抗炎、抗氧化等作用。在角膜病、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变等疾病中,HO-1表达上调保护组织免受氧化损伤,同时其过表达与眼部肿瘤的发生发展密切相关。本文就HO-1及其代谢终产物与眼科疾病的关系联合国内外最新研究进展作一综述。

关键词:HO-1;抗氧化;角膜病;白内障;青光眼;糖尿病视网膜病变;眼部肿瘤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.16

Application of heme oxygenase - 1 in ophthalmic diseases

Dan Zhang¹, Jun Zhao², Juan-Mei Zhang²

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China

Correspondence to:Jun Zhao. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China. zhaojunyy@sina.com

Received:2019-02-28 Accepted:2019-08-08

Abstract

• Heme oxygenase-1 (HO-1) is one of the most widely distributed antioxidant enzymes in the body, which can catalyze the metabolism of heme to biliverdin, iron ion and carbon monoxide, and finally exert anti-inflammatory and anti-inflammatory effects. Oxidation and the like. In diseases such as corneal disease, cataract, glaucoma, and diabetic retinopathy, HO-1 expression is up-regulated to protect tissues from oxidative damage, and its overexpression is closely related to the occurrence and development of ocular tumors. This article reviews the recent research progress between HO-1 and its metabolic end products and ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:** heme oxygenase - 1; anti - oxidation; corneal diseases; cataract; glaucoma; diabetic retinopathy; ocular tumor

Citation: Zhang D, Zhao J, Zhang JM. Application of heme oxygenase-1 in ophthalmic diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(9):1516-1519

0 引言

在疾病状态下,机体内的氧化与抗氧化系统失衡,为维持健康状态机体会调用各种抗氧化酶。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是目前已知的最易诱导的抗氧化酶之一。HO-1是血红素代谢过程中限速酶,其可将血红素分解成为一氧化碳(carbon monoxide, CO)、铁离子、胆绿素,最终联合其代谢产物发挥着抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用^[1]。氧化应激机制在许多疾病的发生与发展中起重要作用,HO-1已在心血管系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统疾病及各类实体肿瘤中得到广泛研究与应用。近年来,HO-1在眼科疾病中的作用机制研究越来越多。本文将通过角膜病、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变、眼部肿瘤五个方面将HO-1在眼科疾病中的研究作一综述。

1 HO 家族

20世纪80年代,Maines等^[2]在动物和人体的肝脾脏、肺、脑和睾丸等组织中获得HO及其同工酶。迄今为止,我们已经发现了三种HO,HO-1为诱导型;HO-2、HO-3为结构型。

HO-1位于染色体22q12上,在体内广泛存在,是眼部组织中的重要抗氧化酶之一。20世纪80年代Abraham等^[3]在人体角膜上皮细胞中首次发现HO的活性。此后的研究证实,在各种病理因素诱导下视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)、晶状体上皮细胞(human lens epithelial cells, LECs)和小梁网细胞等均有HO-1的表达^[4-7]。

HO-2是组成型酶,多认为其与CO的神经信使有关^[8]。Caglayan等^[9]最近发现在圆锥角膜上皮中HO-2的表达显著低于屈光不正对照组,推测HO-2在圆锥角膜的发病机制中起一定的作用。HO-3虽广泛分布,但活性很弱,目前暂无HO-3在眼部组织中表达的报道。

2 HO-1 调节因素及作用

正常情况下HO-1主要在肝、脾内高表达,在其他组织中低表达,一旦受到缺氧、细胞因子、紫外线、过氧化氢、重金属离子等刺激后表达上调,以维持细胞稳态、降低氧化损伤、减少细胞凋亡等。HO-1的调节主要集中于转录水平,其基因包括4个内含子和5个外显子。HO-1基因启动子内含有两个增强子区E1和E2,多个顺式作用元件,包括抗氧化反应元件、肿瘤基因结合位点、过氧化氢酶

元件、血红素反应元件等^[10]。不同的刺激条件可激活上游活化激酶,如丝裂素活化蛋白激酶、蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 等,然后促使转录因子 Nrf2、AP-1、NF- κ B 等与 DNA 结合,最终诱导 HO-1 表达上调。

游离的血红素本身可诱导氧化应激炎症,并可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生。血红素具有亲脂性,与细胞膜结合促进炎症因子的表达,导致白细胞黏附、聚集,甚至导致血管通透性水肿和血栓的形成。HO-1 的诱导表达可及时、有效地把游离血红素代谢成 CO、铁离子、胆绿素,从而起到保护机体的作用。同时伤害性刺激可导致体内游离血红素释放增加,游离血红素又以底物水平升高方式促进 HO-1 表达形成反馈环路^[11]。机体在氧化损伤刺激下,可形成“呼吸爆发”进而激活 HO-1-CO 途径,保护机体免受损伤^[12]。CO 是体内重要的信号转导分子,可上调环鸟苷酸(cGMP),直接产生舒张血管和抗血小板凝集的作用,此外 CO 可通过旁分泌和自分泌的作用,与细胞内可溶性鸟苷酸环化酶结合。CO 还可通过影响自主神经系统的活性来间接发挥扩张血管的作用。低浓度的 CO 可通过 p38/MAPK 途径减少细胞凋亡。胆绿素可通过胆绿素还原酶途径,转换成胆红素。胆红素作为体内一种强抗氧化剂,可清除 ROS。铁离子可诱导铁蛋白的产生。铁蛋白进而可作为一“储存库”限制铁离子参与过氧化氢和超氧阴离子的生成,减少细胞内游离铁的蓄积,减轻 ROS 所造成的细胞损伤。

3 HO-1 与眼科疾病

3.1 HO-1 与角膜病 眼表炎性反应对眼表功能的损伤起到关键作用。糖尿病可通过影响渗透压影响泪膜稳定性,改变泪膜和结膜上皮的状态^[13]。据报道显示,钴原卟啉(一种 HO-1 的诱导剂)诱导 HO-1 表达上调,加速糖尿病角膜病变的愈合。Sun 等^[14]在小鼠高糖模型中抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH),可阻止泪液缺乏的发展,加速角膜上皮闭合的速率,并增加 HO-1 的表达。角膜内皮细胞是角膜透明的关键。日本的一项调查显示,白内障术后穿透性角膜移植术占据了 24.2%,同时英国最近一项调查显示,在角膜内皮移植术的适应证中,白内障术后仅次于 Fuchs 角膜营养不良。在白内障超声乳化过程中,超声波诱导形成羟基(\cdot OH),可致角膜内皮氧化损伤。氢气可通过调节 HO-1mRNA 的表达,保护角膜内皮细胞^[15]。近年来随着角膜屈光手术的开展,圆锥角膜的发现率逐步提高。圆锥角膜病变主要特征是高度近视和严重的不规则散光,中重度病变可影响角膜前后弹力层,甚至遗留角膜瘢痕。Liu 等^[16]证明萝卜硫素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号转导途径在圆锥角膜中起保护作用。这些研究表明 HO-1 表达增加在角膜病中起细胞保护作用。

3.2 HO-1 与白内障 白内障是世界性致盲性眼病。“视觉 2020,人人享有看见的权利”的全球倡议中就把白内障列为其中。目前白内障发病机制尚无确论,其中氧化损伤是其中一种重要的作用机制。ROS 不仅可以诱导晶状体上皮细胞分化为纤维细胞,还可影响 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性^[17]。HO-1 及其代谢产物可发挥一定的保护作用,同时在内皮细胞中具有重要的氧化还原调节功能。马天驹^[18]在过氧化氢介导的人晶状体上皮细胞中,发现 HO-1 可减少氧化物质(ROS 等)的生成,增加抗氧化物质(谷胱甘肽等)的生成,减少晶状体上皮细胞凋亡,并可增强细胞的抗氧化损伤的作用。而白藜芦醇对于过氧化氢诱导的晶

状体上皮细胞具有保护作用,可以减少活性氧的积累,并增加 HO-1、过氧化氢酶等表达水平^[19]。Liu 等^[20]发现金樱子在高葡萄糖培养的白内障 SRA01/04 细胞模型中可调节 HO-1 表达上调,降低 ROS 的水平,同时改变细胞线粒体膜电位(MMP),这可能提高了晶状体上皮细胞的耐受性。关于 HO-1 作为白内障的干预靶点需更加详细的研究。

3.3 HO-1 与青光眼 青光眼目前已成为全世界不可逆致盲性眼病首位,尤其是亚洲后裔,且有一定的遗传倾向。病理性高眼压是青光眼危险因素之一。实验表明高眼压可视乳头轴浆流不同程度的中断造成视乳头选择性缺氧。眼压急剧变化可引起视网膜缺血/再灌注损伤。而氧化应激反应是急性青光视网膜缺血/再灌注损伤的关键一环,是 RGC 损害的重要原因之一^[21]。青光眼患者要制定“个体化理想眼压”,并控制或延缓青光眼视神经病变。在 Koriyama 等^[22]研究中发现, α -硫辛酸可通过 Keap1-Nrf2 途径诱导 HO-1 表达,从而起到保护作用。曲美他嗪最初因为具有改善缺血性肌细胞代谢的作用被用于抗心绞痛。研究表明曲美他嗪可通过 Nrf2-HO-1 途径改善高眼压所致的视网膜损伤和视网膜神经节细胞的凋亡,有望成为新的青光眼治疗药物^[23]。HO-1 代谢产物 CO 作为眼压的调节因子参与青光眼眼压的调节^[24]。近年来,中药在青光眼研究中越来越受到关注。从中医角度来讲,青光眼的治疗应注意平衡眼压、疏肝理气、活血化瘀。活血化瘀汤、益精杞菊地黄颗粒在一定程度上具有保护视网膜的作用,并减少了 RGC 的凋亡^[25-26]。芍药苷为我国传统医药,是一种单萜糖苷,现已证实可在脑损伤小鼠动物模型中,其可通过上调 HO-1 的表达,减弱氧化应激反应,对神经起到保护作用^[27]。芍药苷将在青光眼视神经保护方面具有很大的研究价值。

3.4 HO-1 与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变是糖尿病最常见、最严重的眼部微血管并发症,是发达国家劳动适龄人群失明的首要原因。现研究发现糖尿病神经病变更早发生,主要表现为神经细胞的凋亡和胶质细胞的活化,提出“神经-血管”单位的概念^[28]。越来越多的证据证明,氧化应激机制在糖尿病视网膜病变的形成和发展过程中起着重要作用。高血糖和相应的缺血-再灌注(I/R)损伤显著影响视网膜病的发展^[29]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过量表达可致血管通透性增加,促使内皮细胞增殖、迁移,导致细胞外基质变性,增加炎症因子的释放、黏附因子的表达,诱导多元醇代谢途径。在 DR 早期,VEGF 的表达就开始增多,并且后期与病变的严重性呈正相关^[30]。有研究发现在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠视网膜内,对照组 Nrf2+/+ 的小鼠视网膜神经节细胞未受影响,并且无新生血管的出现,同时 HO-1 表达增加,推测 Nrf2 途径通过 HO-1 表达起到保护视网膜血管的作用。张思远^[31]发现通过 tBHQ 途径可上调 HO-1 的表达,降低血糖,减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,减轻视网膜病变程度,同时相对性地下调了 VEGF 的表达。蔡晶晶等^[32]观察 HO-1 在糖尿病视网膜病变患者外周血单个核细胞中的表达,发现 HO-1 在糖尿病视网膜病变患者和增殖性糖尿病视网膜病变患者中的表达降低,提示 HO-1 在此过程中发挥一定的保护作用。当然越来越多的研究从氧化应激着手寻找糖尿病视网膜病变新的治疗方法。圣草酚属于黄酮类化合物,具有抗

炎、抗氧化和抗糖尿病活性。研究表明在高糖大鼠模型中,圣草酚通过 Nrf2 的核转位使 HO-1 表达上调,改善大鼠 RGC 的活力,同时降低视网膜细胞中 ROS,增加了抗氧化物(谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等)的表达^[33]。酸樱桃种子提取物通过 HO-1 可减轻糖尿病视网膜病变的损伤程度,同时对于缺血-再灌注也有一定的保护作用^[34]。当然关于糖尿病视网膜病变功能性食物的开发和药用价值还需要进一步的探索。

3.5 HO-1 与眼部肿瘤 HO-1 虽是机体中抗氧化应激的保护酶,但在肿瘤中却是一把“双刃剑”。Kutty 等^[35]首次在 Y-79 视网膜母细胞瘤中发现了 HO-1 及其 mRNA 的表达。BTG2 为肿瘤抑制物。Lim 等可通过抑制成视网膜母细胞瘤蛋白 pRb 下调细胞周期调节蛋白 D1 的表达并和 Cdk2 结合,抑制肿瘤细胞的增殖。现已有各种实验证实,HO-1 与肿瘤增殖、血管发生和凋亡等生物学关系密切^[36-37]。胆绿素及其终产物胆红素在消化系统肿瘤中对癌细胞具有一定抗凋亡作用,可能为 Bcl-2 上调及 Bcl-2 拮抗蛋白 Bax 下调的结果^[38]。铁蛋白的增多在一定程度上可降低肿瘤细胞对氧化损伤的敏感度^[39]。在肿瘤形成阶段,HO-1 可清除 ROS,减少 ROS 对肿瘤细胞的损伤;在肿瘤发展阶段,HO-1 又可增加肿瘤细胞对凋亡的抵抗力。正常情况下,Keap1 存在于胞质中,与 Nrf 形成的复合物可被泛素蛋白酶体降解,使得 Nrf2 维持于较低水平。但在氧化应激的刺激下,Keap1-Nrf2 复合物被破坏,Nrf2 可进入细胞核内,启动包括 HO-1 在内的多种细胞因子参与细胞保护作用。研究发现在很多肿瘤细胞中,Keap1 突变失活或构象改变或 Nrf2 结构突变使表达增强,最终导致 Nrf2 活性增强,从而渐近性促进肿瘤的发生、发展^[40]。转录因子 Bach1 最新公认且经过验证的低氧调解器^[41],对氧化应激条件下具有遏制人类细胞 HO-1 基因表达的作用,有望成为干预肿瘤进展的一个重要靶点。

4 展望与总结

氧化应激反应是体内极其广泛复杂的系统,其中涉及各种各样的转录途径和炎症因子,HO-1 及代谢产物与多个炎症因子的相互关联性已被证实。HO-1 在角膜病、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变等中具有重要地位,特别是其抗氧化损伤作用受到越来越多的关注。虽然已有实验证实 HO-1 与肿瘤的增殖、侵袭、转移等生物学密切相关,降低了肿瘤细胞的放疗敏感性,但运用 HO-1 在基因水平改变眼科的形成和发展有着良好的应用前景。关于 HO-1 表达增多到底是病理性的还是调节性的,尚无明确认识。然而 HO-1 相关研究补充揭示了眼科各类疾病的发病机制,有望成为新的潜在的治疗干预靶点。

参考文献

- 1 Otterbein LE, Foresti R, Motterlini R. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in the heart: The balancing act between danger signaling and pro-survival. *Circ Res* 2016;118(12):1940-1959
- 2 Maines MD. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. *FASEB J* 1988; 2(10):2557-2568
- 3 Abraham NG, Lin JHC, Dunn MW, et al. Presence of heme oxygenase and NADPH cytochrome P-450 (c) reductase in human corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28(9):1464-1472
- 4 Hanneken A, Lin FF, Johnson J, et al. Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress-induced death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3164-3177

- 5 Liu Q, Ju W, Crowston JG, et al. Oxidative stress is an early event in hydrostatic pressure induced retinal ganglion cell damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4580-4589
- 6 Zheng Y, Liu Y, Ge J, et al. Resveratrol protects human lens epithelial cells against H2O2-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression. *Mol Vis* 2010;16:1467-1474
- 7 Li T, Zhang H, Liang F. Existence of Heme Oxygenase-carbon Monoxide-cyclic Guanosine Monophosphate Pathway in Human Trabecular Meshwork Cells *In Vitro*. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004;24(2):173-177
- 8 Goto S, Morikawa T, Kubo A, et al. Quantitative imaging mass spectroscopy reveals roles of heme oxygenase-2 for protecting against transhemispheric diaschisis in the brain ischemia. *J Clin Biochem Nutr* 2018;63(1):70-79
- 9 Caglayan M, Kocamis SI, Sarac O, et al. Investigation of Heme Oxygenase 2 Enzyme Protein Expression in Keratoconus and Normal Human Corneal Epithelium: An Immunohistochemical Study. *Curr Eye Res* 2019;44(1):25-29
- 10 Schuller DJ, Wilks A, Pr ODM, et al. Crystal structure of human heme oxygenase-1. *Nat Struct Biol* 1999;6(9):860-867
- 11 Shigeki S. The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism. *Tohoku J Exp Med* 2003;200(4):167-186
- 12 潘晨,郑曙云. 一氧化碳生物学作用的研究进展. *感染、炎症、修复* 2013;14(1):58-60
- 13 白梦天,康刚劲. 糖尿病性白内障超声乳化手术后泪膜变化研究. *重庆医学* 2018;47(7):926-928
- 14 Sun H, Lee P, Yan C, et al. Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase 2 Ameliorates Diabetic Keratopathy and Impaired Wound Healing in Mouse Corneas. *Diabetes* 2018;67(6):171336
- 15 Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery. *Sci Rep* 2016;6:31190
- 16 Liu R, Yan X. Sulforaphane protects rabbit corneas against oxidative stress injury in keratoconus through activation of the Nrf-2/HO-1 antioxidant pathway. *Int J Mol Med* 2018;42(5):2315-2328
- 17 林淑娜,陈胜. 老年性白内障的发病机制和中医药治疗进展. *医学综述* 2017;23(5):997-1000
- 18 马天驹. 血红素加氧酶-1 在过氧化氢介导的人晶状体上皮细胞氧化应激及细胞凋亡中的保护作用. *中国人民解放军医学院* 2016
- 19 Wang Y, Wang X, Zhang L, et al. Alleviation of Acute Lung Injury in Rats with Sepsis by Resveratrol via the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Nuclear Factor-Erythroid 2 Related Factor 2/Heme Oxygenase-1 (PI3K/Nrf2/HO-1) Pathway. *Med Sci Monit* 2018;24:3604-3611
- 20 Liu Y, Luo W, Luo X, et al. Effects of Rosa laevigata Michx. extract on reactive oxygen species production and mitochondrial membrane potential in lens epithelial cells cultured under high glucose. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):15759
- 21 高燕婷,曹文俊,孙兴怀. 青光眼中氧化应激标志物的研究进展. *国际眼科纵览* 2016;40(6):369-374
- 22 Koriyama Y, Nakayama Y, Matsuqo 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 cell line. *Brain Res* 2013;1499:145-157
- 23 Wan P, Su W, Zhang Y, et al. Trimetazidine protects retinal ganglion cells from acute glaucoma via the Nrf2/Ho-1 pathway. *Clin Sci* 2017;131(18):2363-2375
- 24 Kim JA, Kim JS, Chang MS, et al. Influence of carbon dioxide insufflation of the neck on intraocular pressure during robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a comparison with open thyroidectomy. *Surg Endosc* 2013;27(5):1587-1593

- 25 严立群,魏伟. 益气养阴活血化痰法对青光眼术后视神经的保护作用研究. 现代中西医结合杂志 2018;27(18):42-44,112
- 26 刘健. 益精杞菊地黄颗粒剂对早期青光眼视神经保护的临床观察. 中国中医眼科杂志 2015;25(4):286-289
- 27 冯仲锴,孙永强,刘汝银. 芍药苷对大鼠脊髓损伤的神经保护机制. 免疫学杂志 2016;25(4):376-381
- 28 陈丹丹,帅天姣,李娟,等. 糖尿病视网膜病变微血管神经病变发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(5):85-87
- 29 张雪. 视网膜缺血-再灌注损伤干预治疗新进展. 中华实验眼科杂志 2017;35(5):463-467
- 30 王莉莉,刘堃,许迅. 糖尿病性视网膜病变抗血管内皮生长因子治疗进展. 上海交通大学学报(医学版) 2012;32(2):219-225
- 31 张思远. tBHQ对2型糖尿病大鼠视网膜HO-1、VEGF表达及胰岛功能的作用研究. 西南医科大学 2016
- 32 蔡晶晶,孟倩丽,郭海科,等. 血红素加氧酶-1在糖尿病视网膜病变患者外周血单个核细胞中的表达. 眼科新进展 2014;34(1):37-40
- 33 Lv P, Yu J, Xu X, *et al.* Eriodictyol inhibits high glucose-induced oxidative stress and inflammation in retinal ganglial cells. *J Cell Biochem* 2019;120(4):5644-5651
- 34 Varga B, Prikosz Dániel, Lampé Nóra, *et al.* Protective Effect of Prunus Cerasus (Sour Cherry) Seed Extract on the Recovery of Ischemia/Reperfusion-Induced Retinal Damage in Zucker Diabetic Fatty Rat. *Molecules* 2017;22(10):1782
- 35 Kutty G, Hayden B, Osawa Y, *et al.* Heme oxygenase: expression in human retina and modulation by stress agents in a human retinoblastoma cell model system. *Curr Eye Res* 1992;11(2):153-160
- 36 Herroon MK, Rajaqurubandara E, Diedrich JD, *et al.* Adipocyte-activated oxidative and ER stress pathways promote tumor survival in bone *via* upregulation of Heme Oxygenase 1 and Survivin. *Sci Rep* 2018;8(1):40
- 37 Chau LY. Heme oxygenase-1: emerging target of cancer therapy. *J Biomed Sci* 2015;22(1):22
- 38 Zhang M, Xin W, Yi Z, *et al.* Human biliverdin reductase regulates the molecular mechanism underlying cancer development. *J Cell Biochem* 2018;119(2):1337-1345
- 39 Yang K, Yuan C, Tang H, *et al.* Diagnostic values of serum tumor markers Cyfra21-1, SCCAg, ferritin, CEA, CA19-9, and AFP in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; 9:3381-3386
- 40 韩伦,赵琳. Nrf2-Keap1 信号通路对肿瘤生物学行为影响的研究进展. 山东医药 2016;56(36):103-105
- 41 蒋丽,刘俊许,魏香香,等. 转录因子 Bach1 抑制 Wnt 信号通路和血管新生. 中国病理生理杂志 2015;31(10):1796-1797