

血红素氧合酶抗损伤作用研究进展

刘和亮, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083)

摘要: 血红素氧合酶 (HO) 已被发现对多种疾病具有保护作用, HO 这种保护作用机制无疑与它在体内催化分解的各种代谢产物有关。对其保护机制的透彻了解对目前许多疾病的预防和治疗具有重大的意义。

关键词: 血红素氧合酶; 一氧化碳; 胆红素; 铁

中图分类号: Q55 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2002)04-0228-05

Advances in studies on the effects of heme oxygenase on injury protection

LIU He-liang, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, The Third Clinical Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: It was found that heme oxygenase (HO) could protect people from a lot of diseases and its protective mechanism related undoubtedly to various kinds of metabolites produced in catabolism. It is of importance to understand thoroughly its protective mechanism for the treatment and prevention of these diseases.

Key words: Heme oxygenase; Carbon monoxide; Bilirubin, Iron

血红素氧合酶 (heme oxygenase, HO), 是一种催化血红素降解为一氧化碳、铁和胆红素的起始酶和限速酶, 有着重要的生物学作用。近年来发现它除了原有的降解血红素功能外, 还在许多生理和病理过程中起重要的调节作用, 尤其是它还具有组织器官的保护作用, 故已逐渐成为目前研究的一个热点^[1, 2, 3]。有关化学性急性肺损伤的防治研究, 已初步显示 HO 在职业医学中亦具有重要开发前景。本文拟对血红素氧合酶在体内抗损伤作用的研究进展作一综述, 以方便今后工作。

1 血红素氧合酶

迄今为止, 已发现 3 种 HO 的同工酶, 即 HO-1、HO-2 和 HO-3。HO-1 亦称热应激蛋白 32 (HSP32), 为可诱导型 HO, 分子质量为 32kD, 它广泛分布于全身组织细胞的微粒体内, 以脾脏、肝脏中含量最高, 脑中则很难检出^[4, 5]。其活性在多种因素 (如重金属、热休克、谷胱甘肽耗竭、紫外线、内毒素、缺血-再灌注、缺氧、高氧、NO 供体、过氧亚硝基以及 HO 的底物——血红素和血红蛋白等) 的诱导下, 约可提高 100 倍, 是目前已知最易受诱导的酶, 提示 HO-1 可能是细胞对抗应激反应的重要组成部分。这一推想已得到许多实验研究的支持, 如 NO 诱导 HO-1 活性增强可降低培养的内皮细胞对过氧化氢造成的氧化性损伤的敏感性, 血红素诱导的 HO-1 活性增加可减少过氧亚硝基引起的主动脉内皮细胞的凋亡, 离体的灌注心脏以及体内骨骼肌的缺血-再灌注损伤^[6], HO-1 表达增强还有助于提高内皮细胞对抗氧化性损伤的能力^[7]。

近年来分子生物学技术的发展更推动了这方面的研究进

展。用基因转移技术将 HO-1 基因转移到鼠肺上皮细胞或肺血管内皮细胞中, 使 HO-1 表达增强, 可完全防止高张氧或氧化剂引起的肺损伤^[8, 9]; 基因疗法在对抗高氧性损伤、缺血-再灌注、器官移植等方面亦取得很好效果^[2, 10, 11]。Poss 等^[12]报道, 敲除 HO-1 基因的小鼠应激反应能力下降, 给脂多糖 (LPS) 后更易引起损伤, 导致肝细胞坏死、缺铁性贫血, 或并发肝铁过载甚至慢性肝炎, 其死亡率比正常对照组明显增高。

HO-2 分子质量为 36kD, 为非诱导型, 也称原生型 HO, 存在于大多数组织的内皮细胞和神经元细胞的线粒体内, 包括脑、外周神经系统、肝、肾、脉管系统及睾丸, 以脑组织和前列腺中含量最高^[4]。目前仅知肾上腺皮质激素可诱导 HO-2 的表达^[13], 蛋白激酶 C 对 HO-2 的磷酸化也可增强 HO-2 在脑培养细胞中的活性^[14]。HO-2/CO 系统可调节神经传递、降低非 NO 依赖性血管紧张度及肝窦血管阻力, 故推测 HO-2 可能主要是调控神经系统的功能。

HO-3 是最近发现的 HO, 分子质量为 33kD, 与 HO-2 有 90% 的氨基酸同源性, 可以在所有的组织中原生性表达^[15]。HO-3 催化血红素的能力很低, 主要作用可能为介导 HO 与血红素的结合^[16, 17]。虽然 HO-3 的功能还有待进一步的探索, 但它与 HO-2 存在形式及组成成分明显类似, 提示它亦可能与细胞血红素依赖性功能调控有关。

这三种 HO 同工酶是不同的基因产物, HO-1 和 HO-2 都有降解血红素的能力, 二者之间有 58% 的氨基酸同源性, 其二级结构则 100% 同源, 故推测 HO-2 可能主要在正常生理状态下发挥调节作用, 而 HO-1 则主要在应激状态下保护细胞和组织, 对抗应激反应^[4]; HO-3 的功能尚不十分清楚。目前对 HO 的研究主要集中在 HO-1, 对 HO-2、HO-3 的研究尚少。

收稿日期: 2002-03-18; 修回日期: 2002-04-09

基金项目: 国家自然科学基金课题 (编号: 30170799); 国家教育部博士点基金课题 (编号: 20010001092)

作者简介: 刘和亮 (1968—), 男, 河北唐山市人, 副教授, 博士研究生, 研究方向: 化学中毒机理。

Denney^[18] 等发现敲除 HO-2 基因的小鼠肺内氧化性损伤增加并有铁离子的大量聚集, 诱导 HO-1 表达并不能纠正这一病理过程, 提示今后着重研究每一种 HO 同工酶的具体作用并弄清它们之间的相互关系可能是彻底澄清 HO 生理功能的关键, 三者间的关系是今后一个很吸引人的研究方向。另外, HO 的功能是催化降解血红素, 还是从其底物血红素中合成特异性的生物活性分子, 也是一亟待阐明的课题。

2 血红素的降解产物

HO 在体内可催化血红素降解, 其主要产物是 CO、胆红素和铁 (见图 1)^[1], 它们均是重要的生物效应分子, HO 的上述细胞、组织保护作用显然与其代谢产物胆红素、CO 以及铁生成增加有关^[5, 19~23]。现分述如下。

2.1 一氧化碳

CO 与 NO 一样, 都是双原子、小分子气态物质, 因可与体内血红蛋白或某些酶类的含铁血红素基团结合引发机体中

毒, 一直被人们视作有毒气体。直到 90 年代初期, 随着内源性 NO 的生物学功能的揭示, CO 才受到关注并被证实也是体内一种重要的细胞信使分子, 在体内有着重要的生理作用^[24, 25]。

生物体内 CO 的来源有两个: (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, 尤其后者是体内 CO 的主要来源。内源性 CO 可在血管内皮细胞、平滑肌细胞及神经元细胞生成, 并作用于内皮细胞、血管平滑肌细胞、神经元细胞及血小板。与 NO 的许多生理生化特性类似, CO 可以自分泌或旁分泌方式通过扩散与自身或邻近细胞浆中可溶性鸟苷酸环化酶分子中的血红素基团中的铁结合, 使其构型发生轻度弯曲并被激活, 从而催化三磷酸鸟苷 (GTP) 生成环鸟苷酸 (cGMP); 升高的 cGMP 通过刺激依赖 cGMP 的蛋白激酶、磷酸二酯酶或调节离子通道而发挥各种生理效应, 如神经信号传导、舒张血管、维持血压等作用^[26, 27]。

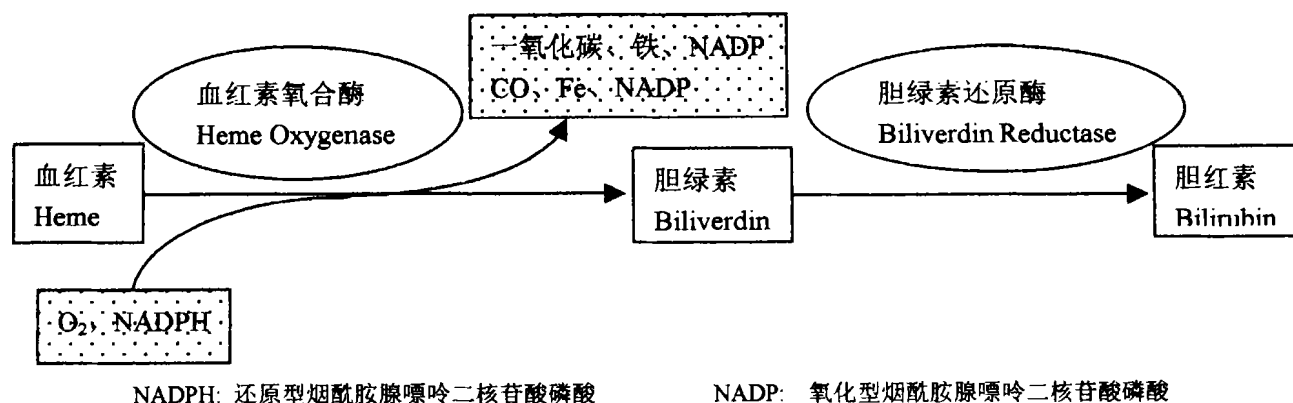


图 1 血红素氧合酶催化反应示意图

CO 在应激状态下可保护肝脏微循环^[28], 并因可促进血管舒张而在调节心血管系统的紧张度方面发挥作用^[29]。Otterbein 等^[30]证实, 动物接受低剂量的 CO (1/20 的致死量) 可大大提高动物对高氧性损害的耐受性, 并能明显减轻高氧所致的胸腔积液、肺水肿、肺内中性粒细胞 (PMN) 聚集, 降低肺支气管肺泡灌洗液中的蛋白含量, CO 的这种保护作用可能与其抗炎细胞浸润、抗内皮细胞凋亡有关^[31, 32]。

2.2 胆红素

胆红素由于与新生儿黄疸有关, 过去被视为有毒的代谢废物。近年的研究发现它也是一种有效的抗氧化剂, 正常生理水平胆红素可有效保护细胞膜抵抗脂质过氧化, 其抗氧化能力甚至超过了维生素 E 和维生素 C。如 HO-1 源性的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^[5, 9]; HO-2 源性的胆红素可保护培养的神经细胞对抗过氧化氢的细胞毒性^[14], 且纳摩尔浓度的胆红素即可提供此种保护作用。但有关阐明胆红素的这种细胞保护作用的研究仍太少。

胆红素还是内源性的细胞保护剂。血清胆红素水平只要轻度升高就可减少冠心病的发病危险^[33], 其保护作用可媲美高密度脂蛋白; 长期吸烟的人血中胆红素水平会明显降低,

从而削弱此种保护作用。国外学者还认为新生儿黄疸可能是其循环系统中的一种临时的抗氧化保护措施, 因此时其他抗氧化剂如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽、维生素类及尿酸等生成尚嫌不足^[27], 这提示胆红素可作为一种预防性抗氧化剂应用^[9]。

2.3 铁

铁是多种细胞色素和氧化还原依赖性蛋白的必需的辅助因子; 过量的铁有细胞毒性, 可通过 Fenton 反应参与活性氧如超氧阴离子和过氧化氢的生成, 而铁蛋白的生成则有助于预防铁介导的细胞毒性。HO-1 可能参与铁的生理调节, HO-1 缺陷可同时引起缺铁性贫血和肝铁过载拟支持以上推论^[34]; 最近还发现培养细胞中 HO-1 的保护作用可能与细胞铁外流增加有关^[35]。

作为 HO 催化分解产物, 铁是否参与 HO 的细胞保护作用还存在争议, 一种观点认为铁明显参与了 HO 的细胞保护作用, HO 降解血红素产生的铁可诱导铁蛋白生成, 铁蛋白作为一个“储存库”可限制铁参与过氧化氢及超氧阴离子生成而可减少过氧自由基毒性反应; 实验证实, 在 HO-1 被诱导而活性增高的同时, 铁蛋白的水平也同时升高; 紫外线照射时 HO-1 的保护作用可被脱铁敏所抵消^[34]。另一种观点认为 HO 催化

血红素分解释放的铁可能会减弱 HO 的细胞保护作用^[36, 37]；给大鼠注射血红蛋白可保护其抵抗脓毒性休克，提示此种保护机制可能是 HO-1 的表达性增强而非铁蛋白的表达增强所致^[38, 39]。因此铁是否参与 HO 的细胞保护作用还需进一步的实验验证。

3 问题与展望

Roberta^[40]曾列举了这样一个日常生活中常遇见的情况：皮肤受内伤后淤血青肿，其颜色的变化是逐渐从黑到青绿，而后转黄。他认为黑色是前氧化剂血红素及血红蛋白从破裂的血管进入到损伤的组织中所致，青绿色可能是 HO 催化血红素后的胆绿素，黄色则可能是胆绿素在胆绿素还原酶作用下生成的胆红素。胆绿素、胆红素均是有效的抗氧化剂，CO 是血管舒张剂，它们作为 HO 催化血红素的产物，其共同作用均有利于及加速伤处愈合过程。这些都提示 HO 及其催化产物还有许多未为人们注意到的方面等待研究开发。

对 HO 保护作用机制的研究虽然已逐渐成为当前热点，但实验结果常出现不小的差异^[41~44]，这可能与 HO 的最佳作用范围及实验条件尚未规范有关^[27, 45~47]。今后的研究方向拟应着重于以下问题：（1）阐明 HO 活性调控机制。对 HO-1 的特异性诱导可能是某些疾病恢复细胞内稳态的一个重要条件^[48]，目前对 HO 的研究多集中于表达诱导，而对 HO-1 基因表达的调控机制则研究甚少。Ishizaka 等^[49]曾发现在血管平滑肌细胞中血管紧张素 II 可下调 HO-1 基因表达，且可能与细胞内钙离子水平有关；Shibahara 等^[50]发现在恶性胶质瘤细胞中干扰素- γ 可抑制 HO-1 的表达。最近又有研究发现人类 HO-1 基因缺陷的病人存在严重的生长发育迟钝、长期溶血性贫血、低血清胆红素水平以及严重的内皮细胞性损伤^[51]。这充分提示阐明 HO 活性调控机制对于发展有针对性的治疗策略，预防和治疗某些器官组织功能障碍或疾病极为必要。（2）临床应用开发。虽然目前基因疗法已在许多动物模型上取得良好效果^[2, 8, 9, 11]，但真正应用于临床还有不少距离，今后用药物特异性诱导 HO-1 的表达在临床上或许更具挑战性^[1]。HO 已被称为“细胞保护的旗帜”^[3]，用“非应激”刺激物在靶器官特异性诱导 HO-1 基因表达可能是今后治疗性干预氧化性损伤的新的有开发前景的方法^[1]。如环核苷酸（cGMP）和心房利尿肽（atrial natriuretic peptide）类受体促进剂，可明显增加细胞内 cGMP 水平，或许是符合这一要求的化合物；它们可特异性诱导 HO-1 在肝细胞和培养的内皮细胞上表达，并已显示具有保护内皮细胞对抗肿瘤坏死因子 α 介导的细胞毒性以及肝细胞对抗氧化应激引起的缺血再灌注损伤等作用^[52~55]。另一候选者则可能是 Δ^{12} 前列腺素 J_2 ^[56]。

迄今为止，HO 已被发现对多种疾病具有保护作用，HO 这种保护作用机制无疑与它在体内催化分解的各种代谢产物有关，其中 CO 与胆红素可能具有协同作用，铁的具体作用还难定论。对其保护机制的透彻了解将有助于设计抗氧化损伤新的治疗方案，以开发出有效的临床治疗用药，这无疑对目前许多疾病的预防和治疗具有重大的意义。

参考文献：

- [1] Immenschuh S, Ramadori G. Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60(8): 1121-1128.
- [2] Otterbein LE, Kolls JK, Mantell LL, et al. Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103: 1047-1054.
- [3] Otterbein LE, Choi AM. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279(6): L1029-1037.
- [4] Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1997, 37: 517-554.
- [5] Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, et al. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochemical Journal*, 1999, 339: 729-736.
- [6] Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, et al. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. *American Journal of Physiology*, 1996, 270: H107-114.
- [7] Balla G, Jacob HS, Balla J, et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium. *Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267: 18148-18153.
- [8] Taylor JL, Carravy MS, Piantadosi CA. Lung-specific induction of heme oxygenase-1 and hyperoxic lung injury. *Am J Physiol*, 1998, 18: L582-591.
- [9] Liming Yang, Shuo Quan, Nader G, et al. Retrovirus-mediated HO gene transfer into endothelial cells protects against oxidant-induced injury. *Am J Physiol*, 1999, 277: L127-133.
- [10] Amersi F, Buelow R, Kato H, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*, 1999, 104: 1631-1639.
- [11] DeBruyne LA, Magee JC, Buelow R, et al. Gene transfer of immunomodulatory peptides correlates with heme oxygenase-1 induction and enhanced allograft survival. *Transplantation*, 2000, 69: 120-128.
- [12] Poss KD, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94: 10925-10930.
- [13] Raju VS, McCoubrey WK, Maines MD. Regulation of heme oxygenase-2 by glucocorticoids in neonatal rat brain: characterization of a functional glucocorticoid response element. *Biochimica Biophysica Acta*, 1997, 1351: 89-104.
- [14] Dore S, Takahashi M, Ferris CD, et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96: 2445-2450.
- [15] McCoubrey WK, Huang TJ, Maines MD. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *European Journal of Biochemistry*, 1997, 247: 725-732.
- [16] Elbirt-KK, Bonkovsky-HL. Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999, 111(5): 438-447.
- [17] Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger

- gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, 37: 517-554.
- [18] Dennerly PA, Spitz DR, Yang G, et al. Oxygen toxicity and iron accumulation in the lungs of mice lacking heme oxygenase-2. *J Clin Invest*, 1998, 101 (5): 1001-1011.
- [19] Motterlini R, Gonzales A, Foresti R, et al. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide contributes to the suppression of acute hypertensive responses in vivo. *Circulation Research*, 1998, 83: 568-577.
- [20] Sammut IA, Foresti R, Clark JE, et al. Carbon monoxide is a major contributor to the regulation of vascular tone in aortas expressing high levels of heme oxygenase-1. *British Journal of Pharmacology*, 1998, 125: 1437-1444.
- [21] Ingi T, Cheng J, Ronnett GV. Carbon monoxide, an endogenous modulator of the nitric oxide-cyclic GMP signaling system. *Neuron*, 1996, 16: 835-842.
- [22] Coceani F, Kelsey L, Seidltz E, et al. Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implications for the regulation of muscle tone. *British Journal of Pharmacology*, 1997, 120: 599-608.
- [23] Acevedo CH, Ahmed A. Heme oxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101: 949-955.
- [24] Snyder SH, Jaffrey SR, Zakhary R. Nitric oxide and carbon monoxide: parallel roles as neural messengers. *Brain Research Reviews*, 1998, 26: L 167-175.
- [25] 陈莉, 赵金垣. 一种新的细胞信息分子——一氧化碳. *中华内科杂志*, 1999, 38 (4): 270-272.
- [26] 陈莉, 赵金垣. 一氧化碳在急性呼吸窘迫综合征发病机制中作用的初步研究. *中华内科杂志*, 2000, 39 (6): 1-4.
- [27] Gilca Marilena. New physiological importance of two classic residual products: carbon monoxide and bilirubin. *Bioche and Mol Med*, 1997, 61: 136-142.
- [28] Sumatsu M, Ishimura Y. The heme oxygenase-carbon monoxide system: A regulator of hepatobiliary function. *Hepatology*, 2000, 31: 3-6.
- [29] Sammut IA, Foresti R, Clark JE, et al. Carbon monoxide is a major contributor to the regulation of vascular tone in aortas expressing high levels of heme oxygenase-1. *Br J Pharmacol*, 1998, 125: 1437-1444.
- [30] Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (4 Pt 1): L688-694.
- [31] Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses endothelial cell apoptosis [J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (7): 1015-1026.
- [32] Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Nat Med*, 2000, 6 (4): 422-428.
- [33] Hopkins PN, Wu LL, Hunt SG, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16: 250-255.
- [34] Poss KD, Tonegawa S. Heme oxygenase is required for mammalian iron reutilization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 10919-10924.
- [35] Ferris CD, Jaffrey SR, Sava A, et al. Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron [J]. *Nat Cell Biol*, 1999, 3: 152-157.
- [36] Dennerly-PA. Regulation and role of heme oxygenase in oxidative injury [J]. *Curr Top Cell Regul*, 2000, 36: 181-199.
- [37] Elbirt KK, Bonkovsky HL. Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role [J]. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999, 111 (5): 438-447.
- [38] Otterbein L, Sylvester AL, Choi AMK. Hemoglobin provides protection against lethal endotoxemia in rats: the role of heme oxygenase-1 [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1995, 13: 595-601.
- [39] Otterbein L, Chin DY, Otterbein SL, et al. Mechanism of hemoglobin-induced protection against endotoxemia in rats: a ferritin-independent pathway [J]. *American Journal of Physiology*, 1997, 272: L268-275.
- [40] Foresti R, Motterlini R. The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis [J]. *Free Radic Res*, 1999, 31 (6): 459-475.
- [41] Kadoya, C, Domino EF, Yang GY, et al. Preischemic but not post ischemic zinc protoporphyrin treatment reduces infarct size and edema accumulation after temporary focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 1995, 26: 1035-1038.
- [42] Zhao YJ, Yang GY, Domino EF1. Zinc protoporphyrin, zinc ion, and protoporphyrin reduce focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 1996, 27: 2299-2303.
- [43] Nutter LM, Sierra EE, Ngo EO. Heme oxygenase does not protect human cells against oxidant stress [J]. *J Lab Clin Med*, 1994, 123: 506-514.
- [44] Platt JL, Nath KA. Heme oxygenase: Protective gene or Trojan Horse [J]. *Nat Med*, 1998, 4: 1364-1365.
- [45] Da Silva JL, Morishita T, Escalante B, et al. Dual role of heme oxygenase in epithelial cell injury: contrasting effects of short-term and long-term exposure to oxidant stress [J]. *J Lab Clin Med*, 1996, 128: 290-296.
- [46] Dennerly PA, Sridhar KJ, Lee CS, et al. Heme oxygenase-mediated resistance to oxygen toxicity in hamster fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 14937-14942.
- [47] Suttner DM, Sridhar K, Lee CS, et al. Protective effects of transient HO-1 overexpression on susceptibility to oxygen toxicity in lung cells [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (3 Pt 1): L443-451.
- [48] Lane NJ. Blood ties [J]. *Sciences New York*, 1998, 38: 24-29.
- [49] Ishizaka N, Griendling KK. Heme oxygenase-1 is regulated by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Hypertension*, 1997, 29: 790-795.
- [50] Takahashi K, Nakayama M, Takeda K, et al. Suppression of heme oxygenase-1 mRNA expression by interferon-gamma in human glioblastoma cells [J]. *J Neuro Chem*, 1999, 72: 2356-2361.
- [51] Yachie A, Niida Y, Wada T, et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1999, 103: 129-135.
- [52] Polte T, Abata A, Dennerly PA, et al. Heme oxygenase-1 is a cyclic GMP-inducible endothelial protein and mediates the cytoprotective action of nitric oxide [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 1209-1215.

(下转第 233 页)

表 5 $X_{(t)}$ 、 $Z_{(t)}$ 、 $Z_{(t)}^2$ 、 $X_{(t)}Z_{(t)}$ 数据汇总

(1)	t	2	3	4	5	$\sum_{t=2}^5$
(2)	$X_{(t)}$	86	120	162	173	541
(3)	$Z_{(t)}$	72	175	316	483.5	1 046.5
(4)	$Z_{(t)}^2$	5 184	30 625	99 856	233 772.25	369 437.25
(5)	$X_{(t)}Z_{(t)}$	6 129	21 000	51 129	83 645.5	162 029.5

$$D = (N-1) \left[\sum_{t=2}^N Z_{(t)}^2 \right] - \left[\sum_{t=2}^N Z_{(t)} \right]^2 \dots\dots\dots (4)$$

$$= (5-1) (369\,437.25 - 1\,046.5^2) = 382\,586.75$$

$$a = \{ (N-1) \left[- \sum_{t=2}^N X_{(t)} Z_{(t)} \right] + \left[\sum_{t=2}^N Z_{(t)} \right] \left[\sum_{t=2}^N X_{(t)} \right] \} / D \dots (5)$$

$$= [(5-1) (-162\,029.5) + 1\,046.5 \times 541] / 382\,586.75$$

$$= -0.2142$$

$$u = \{ \left[\sum_{t=2}^N Z_{(t)} \right] \left[- \sum_{t=2}^N X_{(t)} Z_{(t)} \right] + \left[\sum_{t=2}^N Z_{(t)}^2 \right] \left[\sum_{t=2}^N X_{(t)} \right] \} / D \dots\dots (6)$$

$$= [1\,046.5 \times (-162\,029.5) + 369\,437.25 \times 541] /$$

$$382\,586.75 = 79.2021$$

$$u/a = 79.20211691 / -0.21422984 = -369.71$$

将 a 和 u 代入公式 (1) 得预测方程为

$$Y_{(t)} = (29 + 369.71) e^{0.2142(t-1)}$$

$$= 398.71 e^{0.2142(t-1)} - 369.71 \dots\dots\dots (7)$$

3.4 原始资料的拟合

3.4.1 根据所得方程, 求出相应的年度累加预计值。如 $Y_{(2)}$
 $= 398.71 e^{0.2142(2-1)} - 369.71 = 124$, 依此类推得表 6 的第 (2)
 行。

3.4.2 按公式 (8) 利用 $Y_{(t)}$ 和 $Y_{(t-1)}$ 来估计年度实际发病例数的
 预计值。

$$X_{(t)} = Y_{(t)} - Y_{(t-1)} \dots\dots\dots (8)$$

如本例 $X_{(2)} = Y_{(2)} - Y_{(2-1)} = 124 - 29 = 95$, 依此类推得表
 6 第 (4) 行。但当作外推预测时, 式 (8) 应改为

$$X_{(t)} = Y_{(t)} - Y_{(t-1)} \dots\dots\dots (9)$$

表 6 预计值 $X_{(t)}$ 和实测值 $X_{(t)}$ 的比较

(1)	t	2	3	4	5
(2)	$Y_{(t)}$	124	242	388	570
(3)	$Y_{(t)}$	115	235	397	570
(4)	$X_{(t)}$	95	127	153	173
(5)	$X_{(t)}$	86	120	162	173
(6)	$ X_{(t)} - X_{(t)} $	9	7	9	0

(上接第 231 页)

- [53] Immenschuh S, Hinke V, Ohlmann A, et al. Transcriptional activation of the haem oxygenase-1 gene by cGMP via a camp response element/activator protein-1 element in primary cultures of rat hepatocytes [J]. Biochem, 1998, 133: 141-146.
- [54] Polte T, Oberle S, Schroder H. The nitric oxide donor SIN-1 protects endothelial cells from tumor necrosis factor α -mediated cytotoxicity: Possible role for cyclic GMP and heme oxygenase [J]. J Mol Cell

从表 6 中可看出, 根据此模型估计的预计值与实际值最大误差绝对值为 9, 平均误差为 6.25, 拟合度是比较好的。

3.5 利用公式 (7)、(8), 对我市下一普查周期末尘肺病患者
 做外推预测。

下一普查周期末 (2004 年) 尘肺病患者累计 793 例。即 t
 $= 6$, 代入 (7) 式

$$Y_{(6)} = 398.71 e^{0.2142(6-1)} - 369.71 = 793$$

再将 $Y_{(t)}$ 和 $Y_{(t-1)}$ 代入 (8) 式得下一普查周期末 (2004
 年) 预计尘肺新发病例 223 例。

$$X_{(6)} = Y_{(6)} - Y_{(5)} = 793 - 570 = 223$$

4 讨论

4.1 本文统计分析了石河子市 1975 年至 1999 年 570 例尘肺发
 病情况, 整体为逐年上升趋势。本市形成 I 期尘肺迅速上升
 及 II 期以上尘肺发病减缓的原因, 我们认为随着职业查体的
 不断完善和规范, 及时定期查体有利于早期发现病人; 与
 1988 年执行尘肺诊断新标准后掌握熟练程度造成的诊断误差
 有关; 新标准中诊断 II 期除有分布范围超过 4 个肺区外还有
 密集度的规定, 客观上造成了这一结果所致^[1]。

4.2 灰色数列模型具有所需样本量小、无需典型的概率分
 布、计算简便和预测效果好等优点, 但它不可用于长期预测,
 尤其不可用于对慢性病的中长期预测。它在流行病^[2]、传染
 病^[3]、布氏杆菌病^[4] 等方面已得到较成熟的应用, 但该模型
 在职业病方面的应用仍较少, 本文采用灰色数列模型预测法,
 对我市现患尘肺病例进行了建模预测, 通过预测统计分析表
 明, 灰色数列模型对概率分布呈不典型分布趋势的尘肺病发
 病是一种较为合理的预测方法, 同样适用于其他分布较好职
 业性疾病的预测^[5]。

参考文献:

- [1] 钟毓娜, 李德鸿, 张翠娟. 尘肺诊断标准的演变和发展 [J]. 中
 华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (4): 252.
- [2] 芮洪福. 灰色数列 GM (1, 1) 模型在“EHF”发病趋势预测中的
 应用 [J]. 现代预防医学, 2000, 27 (1): 107.
- [3] 解西伦, 张陆仁, 杨桂启. 应用灰色模型预测病毒性肝炎发病率
 [J]. 中国卫生统计, 1999, 16 (1): 28-29.
- [4] 杜建军, 王亚茹. 灰色数列预测模型在布氏杆菌疫情预测中的应
 用 [J]. 中国地方病防治杂志, 1994, 9 (4): 240.
- [5] 孙晓楼, 王明龙, 周爱芬, 等. 嘉兴市尘肺发病与发展趋势研究
 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (4): 239.

Cardiol, 1997, 29: 3305-3310.

- [55] Gerbes AL, Vollmar AM, Kiemer AK, et al. The guanylate cyclase-
 coupled natriuretic peptide receptor: a new target for prevention of cold
 ischemia/reperfusion damage of the rat liver [J]. Hepatology, 1998,
 28: 1309-1317.
- [56] Koizumi T, Odani N, Okuyama T, et al. Identification of a cis-
 regulatory element for I2-prostaglandin J2-induced expression of the heme
 oxygenase gene [J]. J Biol Chem, 1995, 270: 21779-21784.