

金属硫蛋白-2 (MT-2) 表达调控和蛋白 相互作用研究进展

尹磊磊(综述) 王 宇 徐玉东 魏 颖 王文倩 杨永清[△](审校)

(上海中医药大学上海市针灸经络研究所, 上海 200030)

【摘要】 金属硫蛋白-2 (metallothionein-2, MT-2) 作用广泛, 具有多种生物学功能。本文介绍了 MT-2 生物学特性、表达调控机制和蛋白相互作用等研究进展, 以期对 MT-2 蛋白有更全面的认识, 并基于某一特定疾病进行系统性研究。

【关键词】 金属硫蛋白-2 (MT-2); 表达调控; 蛋白相互作用

【中图分类号】 Q 51 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8457.2014.01.022

The research progress of gene expression regulation and protein-protein interaction of metallothionein-2 (MT-2)

YIN Lei-lei, WANG Yu, XU Yu-dong, WEI Ying, WANG Wen-qian, YANG Yong-qing[△]

(Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 Metallothionein-2 (MT-2) is a protein with a variety of biological functions. This article describes the biological characteristics, expression regulation mechanisms and protein interaction studies of MT-2, which lays a solid foundation for further comprehensive study of the protein in a particular disease.

【Key words】 metallothionein-2 (MT-2); expression regulation; protein-protein interaction

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81401548, 81173334, 81173332, 81202755), Shanghai Rising-Star Program (13QA1403000), "Chen Guang" project supported by Shanghai Municipal Education Commission and Shanghai Education Development Foundation (10CG45), and Science Foundation for the Excellent Youth Scholars of Shanghai Health System (13Y065).

金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 最早由 Margoshes 和 Vallee 博士^[1]于 1957 年研究金属生物学作用时被发现, 因其含有丰富巯基且能结合大量金属离子, 故被称为金属硫蛋白。经金属硫蛋白命名委员会统计的 20 个成员虽然氨基酸分子量较低,

仅含有 60~63 个氨基酸, 但半胱氨酸含量占 23%~33%, 且均呈保守性分布^[2]。金属硫蛋白多肽链不含芳香族氨基酸, 但每个蛋白分子可通过半胱氨酸巯基结合 7~12 个金属离子, 从而具有特殊的金属螯合物光谱特性^[3]。哺乳动物金属硫蛋白可

国家自然科学基金(81401548, 81173334, 81173332, 81202755); 上海市青年科技启明星计划(13QA1403000); 上海市政府和上海教育发展基金会“晨光计划”资助项目(10CG45); 上海市卫生和计划生育委员会青年人才培养计划(XYQ0813051)

[△]Corresponding author: E-mail: fyyqyq@163.com

分为4个亚型^[1],其中MT-1和MT-2在肺脏、大脑等全身组织和器官中表达,并且肝脏和肾脏中表达水平最高,MT-3仅在中枢神经系统和男性生殖系统表达,MT-4仅在层状上皮细胞表达^[2-4]。

MT-2是金属硫蛋白家族中的重要成员之一,主要生理特性表现为金属离子结合性和还原性,能与锌、铜、铁、镉等二价离子可逆性结合以维持体内金属离子平衡^[5],也可通过巯基(SH)与机体氧自由基结合,具有较强的还原性^[6]。MT-2还参与细胞增殖、凋亡、分化等生物学过程,并和肿瘤、呼吸及神经系统等疾病密切相关^[3-4]。本文对MT-2的生物学特性、表达调控机制和生物学效应及其与某些重大疾病的关系进行综述。

MT-2蛋白分子生物学特性

结合二价金属离子 人类MT-2蛋白相对分子质量(M_r)为 5×10^3 ,但蛋白SDS-PAGE电泳条带位置特殊,出现在相对分子质量为 $(12 \sim 15) \times 10^3$ 区域。等电点为pH4.0,基因染色体定位于第16号染色体长臂13区,编码61个氨基酸,其中20个为半胱氨酸^[7]。金属离子与半胱氨酸相结合形成四面体,存在于MT-2蛋白呈哑铃状空间结构的 α 和 β 两个独立功能域中^[10]。MT-2蛋白结构示意图见图1。

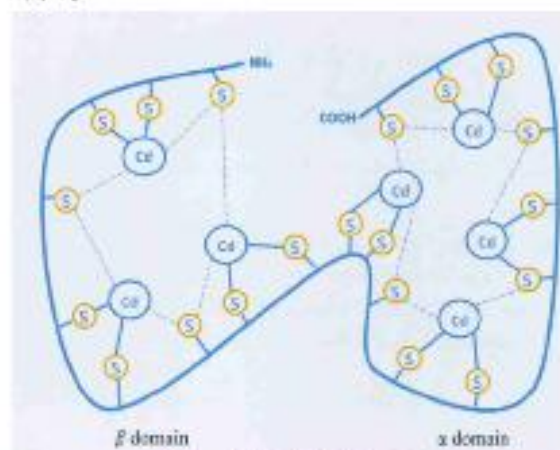


图1 MT-2蛋白结构示意图

Fig 1 Schematic diagram of protein structure of MT-2

The S stands for "sulfhydryl group", C is the abbreviation of Cysteine. The solid lines between S and Cd stand for the effect of metal chelation (the dotted lines mean the weak force of the protein when forming the tertiary structure).

结合的金属离子在特定条件下可以解离以获得还原状态下Apo-MT-2。Liang等^[10]将 $30 \mu\text{mol/L}$

MT-2重组蛋白加入到含 10 mmol/L 二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)的缓冲液中(10 mmol/L Tris-HCl, 100 mmol/L KCl, pH=7.4), 4°C 孵育3 h,透析后即可去除结合的金属离子和DTT。Kob等^[11]将 2.4 mg MT-2蛋白在 0.5 mol/L HCl中孵育3 min脱去金属离子,再通过分子筛层析回收Apo-MT-2。研究同时发现利用DTNB法检测MT-2蛋白结合不同金属离子亲和度高低依次为:铜离子>镉离子>锌离子,而抗氧化性能强弱依次为:Apo MT-2>Zn MT-2>Cd MT-2>Cu MT-2^[11]。在氧化剂存在条件下,MT-2巯基和二价离子亲和性降低^[12]。

参与氧化应激 MT-2蛋白多肽链半胱氨酸除了能与金属离子结合外,也是蛋白还原性的活性位点,能与机体氧自由基反应,清除游离活性氧,减轻细胞氧化损伤,并广泛参与体内氧化还原反应^[7]。其分子机制主要包括促进自由基形成化合物能显著增强MT-2表达,MT-2蛋白对自由基的清除及细胞抗氧化保护作用等。Bauman等^[13]研究发现给予小鼠皮下注射 $0.1 \sim 0.5 \text{ mmol/kg}$ 百草枯(Paraquat)能使肝脏MT-2蛋白表达增强36倍。注射亚砷酸铁可使肝MT-2蛋白表达在4 h内提高2.5倍,肾MT-2蛋白提高4倍^[14]。表达增高的MT-2蛋白可直接清除自由基等活性基团,对肝、肾等细胞产生良好保护作用。Wang等^[15]研究发现MT-2蛋白可有效抑制双氧水对心肌细胞产生的脂质过氧化作用。腹腔注射 2.5 mg/kg MT蛋白可通过促进体内双氧水分解,有效保护铜元素对大鼠肝脏的氧化应激损伤^[16]。MT-2还可抑制DNA氧化损伤产物8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)的产生,保护细胞DNA不受破坏^[17]。

MT-2蛋白诱导表达机制 MT-2表达受到多种转录因子调节。Heuchel等^[18]发现锌、铜等金属离子刺激机体表达MT主要通过激活金属反应转录因子1(metal responsive transcription factor 1, MTF-1)实现。利用小鼠MTF-1基因敲除细胞,Bl等^[19]研究发现环己酰亚胺可通过作用MTF-1使MT表达增加5倍以上,且呈现明显时效和量效关系。Kelly等^[20]研究认为位于MT-2基因上游1 kb处和MT-1基因上游7 kb处的两个糖皮质激素反应元件可分别调控MT-1/2表达。锌指蛋白PZ129包含POZ结构域,可与DNA序列结合参与基因表达调控,其多肽链被发现可特异性结合MT-2 DNA转录

起始区序列, 从而抑制启动子的转录激活^[21]。转指蛋白 Sp1 参与机体发育、细胞有丝分裂等表达调控, 能和 MT-2 竞争性结合转等二价离子^[22], 维持 Apo-MT-2 在细胞内的稳定存在^[23], 进而调控 p53 等下游信号通路^[24]。其他转接因子如抗氧化反应元件 (anti-oxidative response element, ARE)^[25], CUP1/2 (Cu-binding protein 1/2)^[26] 以及 *mta* 基因^[27] 等也被发现和 MT 蛋白表达密切相关。

环境中金属离子是提高机体 MT-2 表达的重要因素。连续 2 天 (每天 1 次) 腹腔注射 10 mg/kg $ZnSO_4$ 可将大鼠贫血性轴损伤模型肾脏 MT-2 基因表达量提高 2 倍, 并将死亡高峰时间平均推迟 4 天, 生存率提高 60.03%^[28]。分别给予细胞不同浓度 $CdSO_4$ 、 $CoCl_2$ 和 $ZnSO_4$ 刺激, 发现 MT-2 mRNA 最强表达出现在 100 $\mu mol/L$ $CoCl_2$ 处理 4 h 后^[29]。给 Caco-2 细胞 200 $\mu mol/L$ $ZnSO_4$ 刺激, 12 h 后 MT 蛋白表达提高了 2 倍^[30]。Kikuchi 等^[31] 研究发现 500 $\mu mol/L$ $ZnCl_2$ 或 50 $\mu mol/L$ $CdCl_2$ 孵育 48 h 可以显著提高 MT 蛋白在人结肠癌细胞中表达, 且 IL-1 (100 U/mL) 中加入 10 $\mu mol/L$ $ZnCl_2$ 可有效提高其对 MT 蛋白诱导的表达水平。

Ghoshal 等^[32] 发现感染流感病毒可将小鼠肝脏 MT-2 表达提高 15~20 倍, 肺脏 MT-2 表达提高 8~12 倍, 该效应可由 IL-6、IL-10 和 IL-12 等白细胞介素激活 JAK-STAT 信号通路实现, 而表皮生长受体抑制剂 RU-486 可拮抗 MT-2 表达增高。此外, 利用聚丙烯酰胺限制小鼠活动 12 h 可将小鼠肝脏 MT-2 蛋白表达提高 10~20 倍, 皮下注射 0.5 mg RU-486 可降低 MT-2 表达至模型组的 50%, 但儿茶酚胺受体阻滞剂纳多洛尔对其表达无影响^[33]。

MT-2 蛋白相互作用分子 MT-2 蛋白除了离子结合性和还原性, 还可以通过配体受体相互作用传递信号, 从而介导更广泛的生物学作用。MT 蛋白发现者之一 Vallee 实验室首先发现 ATP 可与 MT 蛋白 1:1 结合, 参与锌离子解离和蛋白巯基二硫键形成等生物学过程^[34]。虽然 Zangger 等^[35] 对该发现提出过质疑, 但人们一直没有停止对 MT 结合蛋白的探索。

Klassen 等^[36] 利用表面等离子共振技术发现肾近端小管细胞表面 megalin 受体可以和 MT 蛋白结合并介导对蛋白内吞摄取, MT 多肽链序列 SCKKSCC 是上述反应关键位点。Rao 等^[37] 利用酵母双杂交技术发现 MT-2 和蛋白激酶 C 家族

PKC α 相互作用, 参与前列腺癌细胞增殖和化学耐药性。Goncalves 等^[38] 利用酵母双杂交技术发现 MT-2 蛋白和转甲状腺素蛋白存在相互作用关系, 并利用竞争结合测定、免疫共沉淀、交叉耦合和免疫印迹等多种技术证明这可能是阿尔茨海默病潜在的治疗靶点。Cui 等^[39] 同样利用酵母双杂交技术发现食管癌相关基因 2 和 MT-2 相互作用, 并利用 GST pull down 技术和免疫共沉淀技术加以确认。在乳腺癌上皮细胞中, 野生型和突变无活性 P53 蛋白均能和 MT 蛋白相结合, 参与细胞凋亡等生物学过程^[40]。Xia 等^[41] 也利用表面等离子共振技术证实 P53 和 Apo-MT 存在直接结合作用。

利用在线生物信息学基因蛋白相互作用检索工具 STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes and Proteins, <http://string.embl.de>), 我们对 MT-2 潜在的直接或间接相互作用蛋白进行检索和预测, 发现该蛋白可能和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、褪黑素受体 1B (melatonin receptor 1B, MTNR1B) 和 G 蛋白偶联受体 50 (G protein-coupled receptor 50, GPR50) 等存在相互作用关系 (图 2), 这为进一步研究 MT-2 蛋白机制提供了新的线索。

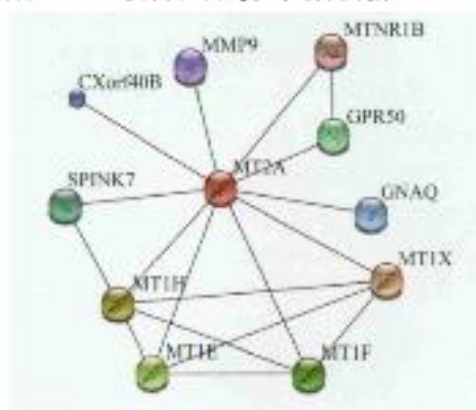


图 2 基于生物信息学方法预测的 MT-2 蛋白-蛋白相互作用图

Fig 2 The prediction of MT-2 protein-protein interaction based on the bioinformatics methods

MT2A, Metallothionein 2A; MT1X, Metallothionein 1X; MT1H, Metallothionein 1H; MT1E, Metallothionein 1E; MT1F, Metallothionein 1F; GPR50, G protein-coupled receptor 50; SPINK7, Serine peptidase inhibitor Kazal type 7; GNAQ, Guanine nucleotide binding protein q polypeptide; CXorf40B, Chromosome X open reading frame 40A; MMP9, Matrix metalloproteinase 9; MTNR1B, Melatonin receptor 1B.

MT-2 蛋白参与癌症、呼吸系统疾病等多种重大疾病。MT-2 蛋白是多种癌症标记物并参与肺癌发生、发展和调控^[1]。Goulding 等^[2]分析 100 例原发性乳腺癌患者病理资料发现 MT 蛋白高表达和乳腺癌肿瘤类型、复发以及预后等密切相关。Martano 等^[3]利用免疫组化技术发现 MT 表达和分泌腺肿瘤发病密切相关,可能是潜在诊断标记物。MT-2 蛋白在非小细胞肺癌组织中表达显著性增强,结合 Ki 67 和微小染色体维持蛋白 2 (mini chromosome maintenance protein-2, MCM-2) 可对疾病预后作出判断^[4]。利用 MT 1/2 基因敲除小鼠模型, Majumder 等^[5]研究发现 MT 蛋白能有效保护肝损伤并降低肝癌发生率。

MT 2 蛋白参与呼吸系统疾病多种生理病理过程。Inoue 等^[6]利用鸡卵蛋白致敏野生型和 MT 基因敲除小鼠,激发后 24 h 观察发现肺泡灌洗液中 IL-1 β 、嗜酸细胞活化趋化因子等表达显著增强。Takano 等^[7]认为 MT 基因敲除小鼠比野生型小鼠更容易发生肺部炎症和肺水肿。在镍诱导肺损伤模型中, MT 转基因小鼠平均生存时间为 124.8 h,明显高于对照组 103.4 h 和 MT 基因敲除组 85.8 h, 基因表达谱研究发现潜在机制涉及炎症控制、纤维化和肺表面活性物质平衡等生物学过程^[8]。

小结 MT-2 作用广泛,涉及多种生物学过程并参与机体多种重大疾病的发生,在今后的研究中需要在效应机制和临床应用上给予更多关注。应整合生物信息学、生物化学和分子生物学等方法和技术,进一步研究其蛋白功能、表达调控和相互作用机制,以期对 MT-2 蛋白有更全面认识,并基于某一特定疾病进行系统性研究。

参 考 文 献

- [1] Jiang L, Murel W, Vallee BL. The glutathione redox couple mediates zinc transfer from metallothionein to zinc-depleted isocitrate dehydrogenase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(7): 3582-3586.
- [2] Goulding T, Arian S. Metallothionein protein evolution: a rhinoceros[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2011, 16(7): 977-985.
- [3] Surberland DF, Sullivan MJ. The magic numbers of metallothionein[J]. *Metalloides*, 2011, 3(5): 404-413.
- [4] Kayantzi Z, Aliyev V, Soslenzanglu T. The potential effect of metallothionein 2A on A/G single nucleotide polymorphism on blood cadmium, lead, zinc and copper levels[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 236(1): 1-7.
- [5] Thirumoorthy N, Shyam A, Manienthil K, et al. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 34.
- [6] Hidalgo J, Aschker M, Zatta P, et al. Roles of the metallothionein family of proteins in the central nervous system[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55(2): 133-147.
- [7] Swindell WR. Metallothionein and the biology of aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(1): 131-145.
- [8] Eladi M, Sharma S. Metallothionein 1 and 2 attenuate peroxynitrite-induced oxidative stress in Parkinson disease[J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(8): 1591-1595.
- [9] Thirumoorthy N, Manienthil KT, Shyam A, et al. Metallothionein: an overview[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(7): 995-1006.
- [10] Hsu F, Mahoney M, Kurupatnick J. Signaling events for metallothionein induction[J]. *Mol Cell Res*, 2002, 183(1-2): 211-225.
- [11] Liang SH, Jing YP, Chin YW, et al. Cloning, expression, and characterization of cadmium-induced metallothionein 2 from the earthworm *Monopira postuma* and *Polyphorus elongatus*[J]. *Comp Biochem Phys C*, 2001, 149(3): 349-357.
- [12] Koh M, Kim HJ. The effects of metallothionein on the activity of enzymes involved in removal of reactive oxygen species[J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2001, 22(4): 352-355.
- [13] Dorman JW, Mailhe U, McKim JM, et al. Induction of hepatic metallothionein by pyrazolam[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1992, 117(2): 233-241.
- [14] Min KS, Morishita F, Tetsuchikawamura N, et al. Induction of hepatic and renal metallothionein synthesis by ferrous nitrilotriacetate in mice: the role of MT as an antioxidant[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(1): 9-17.
- [15] Wang CW, Schuschke DA, Kang YJ. Metallothionein overexpressing neonatal mouse cardiomyocytes are resistant to H₂O₂ toxicity[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(1 Pt 2): H157-H175.
- [16] Kik GA, Kutlu M. Effects of exogenous metallothionein against thallium-induced oxidative stress in rat liver. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(3): 480-487.
- [17] Min KS, Horie T, Tetsuchikawamura N, et al. Metallothionein suppresses the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA induced by ferrous nitrilotriacetate in vitro[J]. *J Health Sci*, 2005, 51(4): 447-503.
- [18] Heuchel R, Radtke F, Georgiev O, et al. The transcription factor MTF-1 is essential for basal and heavy metal-induced metallothionein gene expression[J]. *EMBO J*, 1994, 13(12): 2870-2875.
- [19] Bi Y, Lin GX, Miller-Hin L, et al. Superinduction of metallothionein I by inhibition of protein synthesis: role of a labile repressor in MTF-1 mediated gene transcription[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2006, 20(2): 57-68.
- [20] Kelly FJ, Sandgren EP, Feinstone RL, et al. A pair of adjacent glucocorticoid response elements regulates

- expression of two mouse metallothionein genes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(19):10412-10416.
- [21] Tang CM, Westling J, Seitz E. Trans repression of the human metallothionein I A gene promoter by P2139, a novel 120 kDa human zinc finger protein[J]. *Mol Cell Biol*, 1989, 9(11):680-688.
- [22] Purohit MC, Wilcox DE. Properties of the Spl zinc finger 3' peptide: coordination chemistry, redox reactions, and metal binding competition with metallothionein[J]. *Chem Res Toxicol*, 1995, 8(8):1020-1028.
- [23] Ram U, Kothiyal R, Meenakshi J, et al. Zinc binding ligands and cellular zinc trafficking: apomethallothionein, glutathione, TPEN, protonic zinc, and Zn-Spl [J]. *J Inorg Biochem*, 2008, 102(1):88-109.
- [24] Takahashi S. Molecular functions of metallothionein and its role in hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5:41.
- [25] Carthew RW, Chodosh LA, Sharp PA. The major late transcription factor binds to and activates the mouse metallothionein I promoter[J]. *Genes Dev*, 1987, 1(9):573-580.
- [26] Buchman C, Skorch F, Welch J, et al. The CUP2 gene product, regulator of yeast metallothionein expression, is a copper-activated DNA-binding protein[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(9):3041-3050.
- [27] Schmidt CJ, Hamer DH. Cell specificity and an effect of zinc on human metallothionein gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(10):3246-3250.
- [28] Hao Y, Ren J, Liu J, et al. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted selenium in rats[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 111(6):602-610.
- [29] Said Ali R, Portante A, Nemcek L, et al. Expression of heat shock and metallothionein genes in the heart of common carp (*Cyprinus carpio*): effects of temperature shock and heavy metal exposure [J]. *Aquatic Toxicol*, 2010, 91(1):10-23.
- [30] Shen H, Qin H, Guo J. Cooperation of metallothionein and zinc transporters for regulating zinc homeostasis in human intestinal Caco-2 cells[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(3):406-413.
- [31] Kikuchi Y, Irie M, Kasahara T, et al. Induction of metallothionein in a human astrocytoma cell line by interleukin-1 and heavy metals[J]. *FEBS Lett*, 1993, 317(1-3):23-26.
- [32] Ghoshal K, Majumder S, Zhu Q, et al. Influenza virus infection induces metallothionein gene expression in the mouse liver and lung by overlapping but distinct molecular mechanisms[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(24):8501-8513.
- [33] Ghoshal K, Wang Y, Sheridan JF, et al. Metallothionein induction in response to restraint stress: Transcriptional control, adaptation to stress, and role of glucocorticoids[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(43):27401-27410.
- [34] Jiang LJ, Maret W, Vallee BL. The ATP-metallothionein complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(16):9166-9171.
- [35] Zangger K, Os G, Armitage BM. Re-evaluation of the binding of ATP to metallothionein[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(11):7334-7338.
- [36] Klassen RB, Crenshaw K, Kozarski R, et al. Metallothionein mediates renal uptake of heavy metal metallothionein complexes. *Am J Physiol Renal*, 2001, 281(3):F495-F499.
- [37] Rao PS, Jaggi M, Smith TJ, et al. Metallothionein 2A interacts with the kinase domain of PKC α in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310(3):1032-1034.
- [38] Gonçalves I, Quintela T, Baltazar G, et al. Transferrin interacts with metallothionein-2[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(8):2244-2251.
- [39] Cai Y, Wang J, Zhang X, et al. FERG1, a novel candidate of tumor suppressor gene in the esophageal carcinoma, interacts directly with metallothionein 2A and links to apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(3):404-411.
- [40] Ostrikhovskaya EA, Olson PE, Jiang S, et al. Interaction of metallothionein with tumor suppressor p53 protein[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(15):1235-1238.
- [41] Xia N, Liu L, Ye X, et al. Studies of interaction of tumor suppressor p53 with apo-MT using surface plasmon resonance[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 395(8):2569-2575.
- [42] Goulding H, Jazayir B, Persing H, et al. Metallothionein expression in human breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1995, 72(2):368-372.
- [43] Mariano M, Carolla F, Squillaci C, et al. Metallothionein expression in human cutaneous apocrine gland tumors[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(5):747-752.
- [44] Werynska B, Pala B, Muszyńska-Hendrich B, et al. Correlation between expression of metallothionein and expression of Ki-67 and MCM-2 proliferation markers in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9):2335-2339.
- [45] Majumder S, Roy S, Kaffenberger T, et al. Loss of metallothionein predisposes mice to diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis by activating NF- κ B target genes [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24):6251-6256.
- [46] Inoue K, Takano H, Yamagawa R, et al. Role of metallothionein in antigen related airway inflammation [J]. *Exp Biol Med*, 2005, 230(1):75-81.
- [47] Takano H, Inoue K, Yamagawa R, et al. Protective role of metallothionein in acute lung injury induced by bacterial endotoxin[J]. *Thorax*, 2004, 59(12):1077-1082.
- [48] Weverlingh SC, McDowell SA, Medvedev M, et al. The role of metallothionein in the pathogenesis of acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(1):73-82.

(收稿日期:2012-11-30;修回:陈冬峰)