

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.035>

## 一氧化碳释放分子在基础医学中的应用

吴剑华，李彦霖，王一川 综述 陈娜，杨雪亮，刘小静 审校

(西安交通大学第一附属医院感染科，西安 710061)

**[摘要]** 随着一氧化碳(carbonic oxide, CO)的保护和治疗作用被发现，越来越多的研究将外源CO应用于临床治疗。一氧化碳释放分子(carbon monoxide releasing molecule, CORM)能稳定释放CO，在多领域实验研究中展现了调节细胞增殖、抗凋亡、抗炎、抗氧化等功能，有效地保护了动物机体及重要器官，有良好的应用前景。本文主要从血管扩张、抗炎、抗缺血再灌注、抗肿瘤等方面总结了当前CORM在基础医学中的应用研究进展，旨在探究其应用于临床治疗的潜力。

**[关键词]** 一氧化碳释放分子；研究进展；炎症反应；缺血再灌注

## Advances in basic research on exogenous carbon monoxide emission molecules

WU Jianhua, LI Yanlin, WANG Yichuan, CHEN Na, YANG Xueliang, LIU Xiaojing

(Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710010, China)

**Abstract** With the discovery of protective and therapeutic effects of carbonic oxide (CO), more and more studies have applied exogenous CO in clinical treatment. Carbon monoxide releasing molecule (CORM) has a stable release of CO, and has demonstrated in many field experimental studies the functions of regulating cell proliferation, anti-apoptosis, anti-inflammatory and anti-oxidation, etc. and effectively protects the body and important organs of animals, showing a good application prospect. In this paper, the application of CORM in basic medicine was summarized from the aspects of vasodilation, anti-inflammatory, anti-ischemia-reperfusion and anti-tumor, so as to explore its potential in clinical treatment.

**Keywords** carbon monoxide releasing molecule; research progress; inflammatory response; ischemia-reperfusion

一氧化碳(carbonic oxide, CO)是一种众所周知的有毒气体，可与血红蛋白(Hb)牢固结合，影响其正常运输氧气，造成机体缺氧，可产生大量

氧自由基引起损伤；同时，CO也可阻断细胞线粒体呼吸，诱发凋亡，引起心脏和大脑等重要脏器损害，其病死率为1%~3%<sup>[1]</sup>。CO是机体类似NO的

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-27

通信作者 (Corresponding author): 刘小静, Email: xiaojing406@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家重大科技基金项目 (2017ZX10201201-001-004, 2017ZX10201201-002-004, 2017ZX10201201-004-003)。

This work was supported by the National Science and Technology Major Project Foundation, China (2017ZX10201201-001-004, 2017ZX10201201-002-004, 2017ZX10201201-004-003).

重要气体信号分子，在人体中具有重要的生理作用。适量外源性的CO摄入可对一些病理损害产生保护或治疗作用。近年新合成的一氧化碳释放分子(carbon monoxide releasing molecule, CORM)能在机体缓慢稳定释放外源CO，发挥药理作用而致中毒，具有重要的临床应用价值。

## 1 CO 的作用

正常体内的CO主要由血红素加氧酶(HO)催化血红素产生，包括3种HO酶系统。HO-1在肝、胰和骨髓活性最强，受外界刺激时表达增加，被认为是机体在应激情况下的适应性防御系统<sup>[2]</sup>。HO-2是生理状态下催化内源CO产生的主要酶，在脑和睾丸表达最多，但不受外界影响。HO-3作用最弱，亦不受外界影响<sup>[3]</sup>。

CO可调节机体血管功能、细胞增殖及凋亡、抗炎、抗氧化，可刺激多个信号通路产生作用<sup>[2,4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明吸入CO有良好的保护效果。在动物实验<sup>[6]</sup>中，CO可舒张血管，对心血管疾病有潜在的治疗作用。吸入CO在治疗肺炎时，可减少肺损伤，提高抗生素效能<sup>[7]</sup>；在缺血缺氧及器官移植过程，下调促炎介质，激活抗凋亡通路，可保护心、脑、肝、肺等重要器官<sup>[8,9]</sup>。

但在CO吸入过程中，仍存在CO安全管理、监测控制吸入量及因患者呼吸情况、病情等个体差异需要个性化调整CO量等诸多问题<sup>[10]</sup>。此外，CO在体液中溶解较少，且难以聚集于靶器官靶位点，都影响直接吸入使用CO<sup>[8]</sup>。

## 2 外源 CORM

Motterlini等<sup>[11]</sup>最先提出CO释放分子(carbon monoxide releasing molecules, CORMs)的概念，合成了可在水中释放CO的含金属的CORM，其优点在于其可控性、可靶向作用性，以及减少循环系统的CO含量。此外，其缺点是CORM作为前体药物，其代谢产物如何安全地被清除仍有待研究<sup>[11]</sup>。

CO具有扩张血管、抗炎、抗缺血再灌注、抗肿瘤的作用<sup>[7-8]</sup>，下文将从这几个方面讨论CORM应用目前的研究进展。

### 2.1 扩张血管

CORM能促进离体主动脉血管的快速和显著放松，这种作用已被证明是由CO介导的<sup>[12]</sup>，其机制可

能与刺激cGMP升高和钾离子通道激活有关，后者可引起膜电位超极化，使细胞内Ca<sup>2+</sup>下降，最终导致血管舒张反应<sup>[6]</sup>。而在其他研究<sup>[13]</sup>中，CORM释放的CO可与内皮NO协同作用，而当抑制NO产生时，则显著降低了CORM的血管舒张作用，说明该作用与是否存在NO密切相关。

因此，CORM有望用于调节原发性高血压患者的血压，也可舒张血管应对缺血性损伤，以及急性冠状动脉疾病，特别是变异性心绞痛<sup>[6]</sup>。

### 2.2 抗炎

在许多情况下，以抑制炎症为目标的治疗可以改善临床及预后<sup>[14]</sup>。CORM可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)相关信号通路、JNK通路、激活蛋白1(AP-1)多种途径释放CO，对不同部位炎症及炎症不同阶段进行抑制，保护组织器官。

#### 2.2.1 肝

在小鼠急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)实验<sup>[15]</sup>中，CORM可降低促炎因子TNF-α，IL-1β和IL-6浓度，增加抗炎因子IL-10，抑制NF-κB-p65表达，抑制炎性反应，减少肝损害。

在LPS诱导的脓毒症小鼠实验<sup>[16]</sup>中，CORM-2通过激活Nrf2通路，减少多种炎症介质的产生，显著抑制脓毒症所致肝脏中促炎症因子的表达及炎症细胞的浸润，抑制了氧化应激和炎性损伤，改善小鼠肝脏能量代谢的紊乱，提高了其生存率。

#### 2.2.2 肺

在小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)实验<sup>[17-18]</sup>中，CORM降低了升高的IL-1β和IL-18，抑制致炎通路TXNIP/NLRP3及肺组织NF-κB活性，减轻肺组织黏附分子表达，从而减轻组织中白细胞扣留，有效减轻肺部炎症反应。CORM还可通过p38 MAPK途径减轻LPS诱导的肺损伤。

在盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)诱导脓毒症大鼠实验<sup>[19-20]</sup>中，CORM可下调高迁移率族蛋白HMGB1，有效减弱NF-κB的表达，显著抑制肺部及肝部炎症。HMGB1可在多种刺激下释放到细胞外环境，参与炎症及自身免疫疾病发生，也是内毒素致死效应的晚期重要炎症介质<sup>[21]</sup>，其调控的NF-κB通路可以调节RNA和蛋白合成转化，是炎症发展，应激，细胞分化凋亡过程中的重要因子<sup>[18,22]</sup>，因而对二者的抑制可减轻脓毒症引起的全身炎症反应<sup>[23]</sup>。

CORM-2还可激活PYK2/PKCα/ERK1/2/AP-1途径，导致HPAEpiCs中HO-1表达，且重症患者呼出气体中的CO含量和细胞HO-1表达量可间接反映

炎症反应程度，均说明HO-1/CO系统可能作为肺部炎症的治疗靶点<sup>[3,24]</sup>。

### 2.2.3 其他重要脏器及部位

LPS诱导的脓毒症小鼠实验中，CORM可降低心肌细胞凋亡，减少肌丝蛋白，抑制NLRP3炎症小体的激活，有效减轻心肌炎症对心肌造成的损伤，改善心脏结构功能恢复<sup>[25-27]</sup>。

在CLP诱导脓毒症大鼠实验<sup>[28]</sup>中，CORM-2可缓解大鼠肠道损伤，抑制炎症介质的释放，恢复肠上皮屏障，显著提高大鼠生存率。此外，CORM-2可抑制脓毒症急性肾损伤及NLRP3炎症小体活化，具有保护和潜在治疗作用<sup>[29]</sup>。

牙周炎是常见的口腔疾病，由菌斑微生物引起的慢性感染可导致免疫炎症反应，破坏结缔组织和骨。CORM可抑制炎性因子诱导的细胞黏附分子的表达，降低免疫活性细胞的浸润与黏附。研究<sup>[30-32]</sup>表明：400 μmol/L CORM-3可通过HO-1通路，抑制革兰氏阴性厌氧菌LPS，和尼古丁刺激下的人牙周膜成纤维细胞炎性因子和破骨细胞因子的表达，保护牙周组织，表明其在治疗炎症性牙周病方面具有良好的应用前景。

## 2.3 抗缺血再灌注

缺血再灌注损伤是组织器官缺血后恢复血供，不仅不能恢复结构功能，反而会造成功能障碍和结构破坏进一步加重的现象，可造成心、脑、肾、肝等器官组织细胞凋亡坏死，或功能障碍。其机制与活性氧增多、钙离子超载、炎细胞损伤密切相关。外源性CORM作为一种高效CO载体，能模拟内源性CO，通过抗氧化应激、抗细胞凋亡和抗炎作用减轻再灌注损伤，保护组织脏器<sup>[33]</sup>。

### 2.3.1 脑

在神经系统中，缺血性脑卒易引起神经炎和脑水肿等脑损伤<sup>[34]</sup>，最终造成机体残疾或死亡。HO/CO系统可抵消氧化应激导致的神经血管损伤，CORM也可减轻脑缺氧造成的不可逆损伤<sup>[35]</sup>。在对短暂性大脑中动脉阻断小鼠模型的研究<sup>[36]</sup>中，CORM-3降低了促炎细胞因子TNF-α，IL1β的表达，抑制了小胶质细胞的活化<sup>[37]</sup>。该组小鼠脑梗死体积和脑含水量减少，脑血脑屏障的破坏减轻，缺血性卒中后神经功能的恢复更好。

### 2.3.2 心

在大鼠的离体心脏<sup>[38]</sup>中，CORM可改善再灌注心功能损伤，降低心肌酶释放，减少梗死面

积，对复灌心脏起保护作用；并可能通过短暂解耦连作用，减少线粒体活性氧造成的氧化应激，减轻复苏心肌损伤并保护线粒体功能。细胞质高迁移率族蛋白HMGB1在炎症发生、发展中有重要作用，可引起急性心力衰竭甚至死亡，CORM可通过减少细胞质HMGB1表达及释放，减轻心肌缺血期的缺氧损伤<sup>[39]</sup>。此外，CORM的心肌保护作用可能还与NOS-cGMP，HO-1和mitoK (ATP)通路有关<sup>[40]</sup>。

### 2.3.3 肾

在小鼠肾脏缺血再灌注损伤实验<sup>[41]</sup>中，CORM-2释放CO抑制损伤早期HMGB迁移，并减少炎细胞浸润及炎症因子生成，抑制炎症反应<sup>[42]</sup>，也可以诱导血红素加氧酶HO-1表达上调，抑制炎细胞浸润，保护线粒体膜稳定性，减少细胞凋亡，减轻肾脏缺血再灌注损伤并提高存活率<sup>[42-44]</sup>。在移植冷藏中，CORM-2可能通过抑制Toll样受体2(TLR-2)、TLR-4和TLR-6来发挥作用，在再灌注过程中也可防止肾内出血和血管凝固，为临床提供了一种新的体外器官保存策略<sup>[45]</sup>。

在其他IRI动物实验<sup>[15,46]</sup>中，CORM释放CO可能增加SIRT1的表达，从而降低HMGB1乙酰化，进而减少其易位和释放，降低谷丙、谷草转氨酶水平，保护肝脏。

## 2.4 抗肿瘤

在肿瘤实验性治疗中，低浓度CO具有细胞保护、促进细胞增殖和血管生长的作用，而高浓度CO则具有细胞毒性，即抗癌作用<sup>[47-48]</sup>。

CO的生理剂量常引起的促瘤效应，因此HO-1是较好的抗肿瘤靶点<sup>[47]</sup>。HO-1表达抑制可以减少瘤内CO，降低细胞存活率，增加细胞凋亡，有研究<sup>[48]</sup>证实了患者肿瘤组织中HO1过表达有望增加治疗成功的可能性。但因为HO-1作用广，其抑制剂需有较高的效力、选择性和安全性。

超过一定阈值后，CORM会对细胞造成损害。有实验<sup>[49]</sup>表明：CORM在小鼠原位肺癌模型中有治疗潜力，对肿瘤有明显抑制作用，与抑制炎症和蛋白质合成有关。但相关数据<sup>[47]</sup>表明可能并不适用于临床，因为高水平的CO也可能损害正常组织。

## 3 其他类CORM

现阶段研究多以含过渡金属的CORM(CORM-3)为主，但其含有重金属毒性，阻碍了临床药物的

开发。有研究<sup>[8,50-51]</sup>对其进行了修饰,用聚合物胶束、纳米粒子、共聚物、蛋白质等大分子包裹,发现可减少细胞毒性,减慢CO释放,增加组织特异性及区域聚集,具有较好研究前景<sup>[52-53]</sup>。

另一类对光敏感的CORM,可用可见光或更具穿透性的红外线照射激发释放CO,做到更加精准地控制释放,但前提是光线可及<sup>[10,50,54]</sup>。酶触CORM与CORM-3相比,用量更小,可塑性好,更具特异性<sup>[55]</sup>。其他类的CORM研究较少,但可通过不断改造,提升其药物效能,降低危险性。

## 4 结语

CORM的应用价值较为突出。在扩张血管方面,CORM可以调节原发性高血压患者的血压,舒张血管应对缺血性损伤,以及急性冠状动脉疾病;在抗炎方面,CORM对不同部位炎症及炎症不同阶段进行抑制,保护肝、肺等重要组织器官;在抗缺血再灌注方面,CORM可通过抗氧化应激、抗细胞凋亡和抗炎作用,减轻再灌注损伤;在抗肿瘤方面,CORM可通过细胞毒性起到抗癌作用。但目前仍缺少应用于临床实践的足够的实验数据支持。且在部分实验中,若实验动物合并有其他病症或基础疾病,CORM的作用可能会受到影响。如在糖尿病小鼠中,CORM-2的抗氧化保护作用减弱,动物血浆脂蛋白无改善,存在持续恶化的情况<sup>[56]</sup>。

对于CO和CORM,尚有诸多问题待解决。CO的保护和治疗作用在近年才被发现,其生理作用机制未完全清晰;CORM的药代动力学研究数据较缺少,若将CORM应用于人体,与动物实验同静脉注射还是使用其他方式,其在人体释放后是否到达靶点,有多少被结合消耗,最终去向哪里尚不明确<sup>[8]</sup>。

新型的CORM可借助外界物理干预,更精确地缓慢释放CO,但在不同疾病中,如何可控地释放CO<sup>[11]</sup>还需要进一步研究。此外,CORM释放CO的量应如何检测,释放之后残留的重金属化合物或者其降解产物,是否会与有机成分发生相互作用,对机体造成损伤<sup>[8]</sup>,此类安全问题均亟待解决。

CORM具有极大的临床保护治疗的潜力,但对CO及CORM仍有诸多问题都需要进一步研究和探索。且目前由于其安全性无法保证,多数研究停留在动物实验阶段,距离临床应用尚有一段距离。

## 参考文献

- Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 596-606.
- Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The protective role of heme oxygenase-1 in atherosclerotic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15).
- 潘晨, 郑曙云. 一氧化碳生物学作用的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2013, 14(1): 58-60.  
PAN Chen, ZHNEG Shuyun. Advances in the study of biological effects of carbon monoxide[J]. Infection Inflammation Repair, 2013, 14(1): 58-60.
- Hess DR. Inhaled carbon monoxide: from toxin to therapy[J]. Respir Care, 2017, 62(10): 1333-1342.
- Ryter SW, Ma KC, Choi AMK. Carbon monoxide in lung cell physiology and disease[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 314(2): C211-C227.
- Kim HH, Choi S. Therapeutic aspects of carbon monoxide in cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2381.
- Fredenburgh LE, Kraft BD, Hess DR, et al. Effects of inhaled CO administration on acute lung injury in baboons with pneumococcal pneumonia[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(8): L834-846.
- Heinemann SH, Hoshi T, Westerhausen M, et al. Carbon monoxide-physiology, detection and controlled release[J]. Chem Commun (Camb), 2014, 50(28): 3644-3660.
- Murokawa T, Sahara H, Sekijima M, et al. The protective effects of carbon monoxide against hepatic warm ischemia-reperfusion injury in MHC-inbred miniature swine[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(5): 974-982.
- Ji X, Damera K, Zheng Y, et al. Toward carbon monoxide-based therapeutics: critical drug delivery and developability issues[J]. J Pharm Sci, 2016, 105(2): 406-416.
- Seixas JD, Mukhopadhyay A, Santos-Silva T, et al. Characterization of a versatile organometallic pro-drug (CORM) for experimental CO based therapeutics[J]. Dalton Trans, 2013, 42(17): 5985-5998.
- Motterlini R, Sawle P, Hammad J, et al. Vasorelaxing effects and inhibition of nitric oxide in macrophages by new iron-containing carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs)[J]. Pharmacol Res, 2013, 68(1): 108-117.
- Salomone S, Foresti R, Villari A, et al. Regulation of vascular tone in rabbit ophthalmic artery: cross talk of endogenous and exogenous gas mediators[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 92(4): 661-668.
- Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and cellular mechanisms of inflammation[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81(11): 1237-1239.
- Yan BZ, Yang BS, Li H, et al. The therapeutic effect of CORM-3 on

- acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine in mice[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(1): 73-80.
16. Liang F, Cao J, Qin WT, et al. Regulatory effect and mechanisms of carbon monoxide-releasing molecule II on hepatic energy metabolism in septic mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(12): 3301-3311.
  17. Jiang L, Fei D, Gong R, et al. CORM-2 inhibits TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(11): 905-915.
  18. Napetschnig J, Wu H. Molecular Basis of NF-κB Signaling[J]. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42(1): 443-468.
  19. 徐丽, 鲍红光, 张勇, 等. 外源性一氧化碳释放分子对脓毒症大鼠肺组织高迁移率族蛋白B1表达的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(7): 2981-2985.  
XU Li, BAO Hongguang, ZHANG Yong, et al. Effect of extrinsic carbon monoxide releasing-molecule-2 on the expression of high mobility group box 1 in rats with sepsis-induced lung injury[J]. *Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition*, 2013, 7(7): 2981-2985.
  20. Cepinskas G, Katada K, Bihari A, et al. Carbon monoxide liberated from carbon monoxide-releasing molecule CORM-2 attenuates inflammation in the liver of septic mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(1): G184-G191.
  21. Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3): 347-357.
  22. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 86.
  23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
  24. Lin CC, Chiang YC, Cho RL, et al. Up-regulation of PYK2/PKCalpha-dependent haem oxygenase-1 by CO-releasing molecule-2 attenuates TNF-alpha-induced lung inflammation[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 456-468.
  25. Unuma K, Aki T, Nagano S, et al. The down-regulation of cardiac contractile proteins underlies myocardial depression during sepsis and is mitigated by carbon monoxide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1668-1674.
  26. Segersvärd H, Lakkisto P, Hänninen M, et al. Carbon monoxide releasing molecule improves structural and functional cardiac recovery after myocardial injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 57-66.
  27. Zhang W, Tao A, Lan T, et al. Carbon monoxide releasing molecule-3 improves myocardial function in mice with sepsis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(2): 16.
  28. Zhang S, Zheng S, Wang X, et al. Carbon monoxide-releasing molecule-2 reduces intestinal epithelial tight-junction damage and mortality in septic rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145988.
  29. Wang P, Huang J, Li Y, et al. Exogenous carbon monoxide decreases sepsis-induced acute kidney injury and inhibits NLRP3 inflammasome activation in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 20595-20608.
  30. 宋玲. 一氧化碳释放分子对人牙周膜成纤维细胞炎性反应的影响及其机制[D]. 济南: 山东大学, 2017.  
SONG Ling. Effects of carbon monoxide releasing molecules on inflammatory response of human periodontal fibroblasts and its mechanism[D]. Jinan: Shandong University, 2017.
  31. Song L, Li J, Yuan X, et al. Carbon monoxide-releasing molecule suppresses inflammatory and osteoclastogenic cytokines in nicotine- and lipopolysaccharide-stimulated human periodontal ligament cells via the heme oxygenase-1 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1591-1601.
  32. 侯萌, 王萍, 赵丽, 等. 一氧化碳释放分子对牙周炎大鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 上海口腔医学, 2014, 23(5): 531-538.  
HOU Meng, WANG Ping, ZHAO Li, et al. Effect of CORM-2 on atherosclerosis in experimental periodontitis of rats[J]. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2014, 23(5): 531-538.
  33. Bihari A, Chung KA, Cepinskas G, et al. Carbon monoxide-releasing molecule-3 (CORM-3) offers protection in an in vitro model of compartment syndrome[J]. *Microcirculation*, 2019: e12577.
  34. Li Y, Xu L, Zeng K, et al. Propane-2-sulfonic acid octadec-9-enyl-amide, a novel PPARalpha/gamma dual agonist, protects against ischemia-induced brain damage in mice by inhibiting inflammatory responses[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 289-301.
  35. Parfenova H, Pourcyrous M, Fedinec AL, et al. Astrocyte-produced carbon monoxide and the carbon monoxide donor CORM-A1 protect against cerebrovascular dysfunction caused by prolonged neonatal asphyxia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(4): H978-h988.
  36. Wang J, Zhang D, Fu X, et al. Carbon monoxide-releasing molecule-3 protects against ischemic stroke by suppressing neuroinflammation and alleviating blood-brain barrier disruption[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 188.
  37. Stonesifer C, Corey S, Ghanebar S, et al. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 158: 94-131.
  38. Yao L, Wang P, Chen M, et al. Carbon monoxide-releasing molecules attenuate postresuscitation myocardial injury and protect cardiac mitochondrial function by reducing the production of mitochondrial reactive oxygen species in a rat model of cardiac arrest[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(3): 330-341.
  39. 黄晓峰, 王志维, 胡锐, 等. 一氧化碳释放分子2通过影响HMGB1分布及表达减轻心肌细胞缺氧损伤[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(5): 728-731.

- HUANG Xiaofeng, WANG Zhiwei, HU Rui, et al. CORM-2 inhibits myocardial hypoxia injury by affecting the distribution and expression of HMGB1[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2017, 38(5): 728-731.
40. 梅迪森, 杜友爱, 汪洋, 等. 外源性一氧化碳分子释放剂CORM-2 对抗大鼠离体心脏缺血复灌损伤及其作用机制[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2007, 36(3): 291-297.
- MEI Disen, DU Youai, WANG Yang, et al. Cardioprotection and mechanisms of exogenous carbon monoxide releaser CORM-2 against ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2007, 36(3): 291-297.
41. Jia Y, Wang L, Zhao GY, et al. Carbon monoxide inhibits the nuclear-cytoplasmic translocation of HMGB1 in an in vitro oxidative stress injury model of mouse renal tubular epithelial cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(6): 791-795.
42. Caumartin Y, Stephen J, Deng JP, et al. Carbon monoxide-releasing molecules protect against ischemia-reperfusion injury during kidney transplantation[J]. Kidney Int, 2011, 79(10): 1080-1089.
43. Yoon YE, Lee KS, Lee YJ, et al. Renoprotective effects of carbon monoxide-releasing molecule 3 in ischemia-reperfusion injury and cisplatin-induced toxicity[J]. Transplant Proc, 2017, 49(5): 1175-1182.
44. Bagul A, Hosgood SA, Kaushik M, et al. Carbon monoxide protects against ischemia-reperfusion injury in an experimental model of controlled nonheartbeating donor kidney[J]. Transplantation, 2008, 85(4): 576-581.
45. Bhattacharjee RN, Richard-Mohamed M, Sun Q, et al. CORM-401 reduces ischemia reperfusion injury in an ex vivo renal porcine model of the donation after circulatory death[J]. Transplantation, 2018, 102(7): 1066-1074.
46. Sun J, Guo E, Yang J, et al. Carbon monoxide ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury via sirtuin 1-mediated deacetylation of high-mobility group box 1 in rats[J]. Liver Transpl, 2017, 23(4): 510-526.
47. Ling K, Men F, Wang WC, et al. Carbon monoxide and its controlled release: therapeutic application, detection, and development of carbon monoxide releasing molecules (CORMs)[J]. J Med Chem, 2018, 61(7): 2611-2635.
48. Szabo C. Gasotransmitters in cancer: from pathophysiology to experimental therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(3): 185-203.
49. Shao L, Liu C, Wang S, et al. The impact of exogenous CO releasing molecule CORM-2 on inflammation and signaling of orthotopic lung cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16(3): 3223-3230.
50. Peng P, Wang C, Shi Z, et al. Visible-light activatable organic CO-releasing molecules (PhotoCORMs) that simultaneously generate fluorophores[J]. Org Biomol Chem, 2013, 11(39): 6671-6674.
51. Qureshi OS, Zeb A, Akram M, et al. Enhanced acute anti-inflammatory effects of CORM-2-loaded nanoparticles via sustained carbon monoxide delivery[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 108: 187-195.
52. Chaves-Ferreira M, Albuquerque IS, Matak-Vinkovic D, et al. Spontaneous CO release from Ru(II)(CO)<sub>2</sub>-protein complexes in aqueous solution, cells, and mice[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(4): 1172-1175.
53. Dordelmann G, Pfeiffer H, Birkner A, et al. Silicium dioxide nanoparticles as carriers for photoactivatable CO-releasing molecules (PhotoCORMs)[J]. Inorg Chem, 2011, 50(10): 4362-4367.
54. Michael E, Abeyrathna N, Patel AV, et al. Incorporation of photo-carbon monoxide releasing materials into electrospun scaffolds for vascular tissue engineering[J]. Biomed Mater, 2016, 11(2): 025009.
55. Stamellou E, Storz D, Botov S, et al. Different design of enzyme-triggered CO-releasing molecules (ET-CORMs) reveals quantitative differences in biological activities in terms of toxicity and inflammation[J]. Redox Biol, 2014, 2: 739-748.
56. Mendez-Lara KA, Santos D, Farre N, et al. Administration of CORM-2 inhibits diabetic neuropathy but does not reduce dyslipidemia in diabetic mice[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0204841.

**本文引用:** 吴剑华, 李彦霖, 王一川, 陈娜, 杨雪亮, 刘小静. 一氧化碳释放分子在基础医学中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11): 3010-3015. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.035

**Cite this article as:** WU Jianhua, LI Yanlin, WANG Yichuan, CHEN Na, YANG Xueliang, LIU Xiaojing. Advances in basic research on exogenous carbon monoxide emission molecules[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(11): 3010-3015. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.035