

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.17.025

金属硫蛋白在肺部疾病中作用的研究进展*

赵培¹综述,郭石平^{2△}审校

1. 山西医科大学第二医院心胸外科,山西太原 030001;2. 山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院/山西医科大学附属肿瘤医院胸外科,山西太原 030013

摘要:金属硫蛋白(MT)在维持细胞金属离子平衡和抵抗氧化应激中发挥关键作用,其在肺部疾病中的作用日益受到重视。该文从 MT 对氧化应激、炎症反应和细胞存活的影响入手,重点阐述了其在肺部疾病中的保护机制。MT 通过清除活性氧降低氧化损伤、抑制炎症因子释放及促进上皮细胞修复,从而发挥肺组织的保护作用。然而,MT 在不同肺部疾病中的具体调控机制仍需深入探讨。未来提升 MT 的表达或活性有望成为肺部疾病的新型治疗策略,研究重点应聚焦于 MT 在不同肺部疾病中的差异化作用、特异性药物递送及长期安全性评估。

关键词:金属硫蛋白; 慢性阻塞性肺疾病; 肺癌; 支气管哮喘; 肺纤维化; 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征

中图法分类号:R563

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)17-2438-06

Research progress on the role of metallothionein in lung diseases*

ZHAO Pei¹, GUO Shiping^{2△}

1. Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Shanxi Provincial Cancer Hospital/ Shanxi Hospital, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Affiliated Cancer Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030013, China

Abstract: Metallothionein (MT) plays a key role in maintaining cellular metal ion balance and resisting oxidative stress, and its role in lung diseases has received increasing attention. This article reviews the effects of MT on oxidative stress, inflammatory response and cell survival, and focuses on its protective mechanism in lung diseases. MT plays a protective role in lung tissue by scavenging reactive oxygen species, reducing oxidative damage, inhibiting the release of inflammatory factors and promoting the repair of epithelial cells. However, the specific regulatory mechanisms of MT in different lung diseases still need to be further explored. In the future, enhancing the expression or activity of MT is expected to become a new treatment strategy for lung diseases. Research should focus on the differential role of MT in different lung diseases, specific drug delivery, and long-term safety evaluation.

Key words: metallothionein; chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; bronchial asthma; pulmonary fibrosis; acute lung injury; acute respiratory distress syndrome

肺部疾病包括但不限于慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管哮喘、肺纤维化、急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺癌,是全球面临的重大健康挑战,其特点为肺组织反复或持续损伤,导致呼吸功能逐渐丧失和严重的健康负担。在以上疾病的发病机制中,氧化应激、炎症反应、细胞死亡及再生

异常等多个病理环节起关键作用。近年来,金属硫蛋白(MT)作为一种多功能蛋白质,其在维持细胞内金属离子平衡、抗氧化应激及抗炎症反应中的作用受到广泛关注^[1]。MT 以其独特的结构和生物学功能,在肺部疾病的病理过程中展现出重要的保护作用,为探讨以上疾病的发病机制提供了新的视角。通过研究

* 基金项目:山西省中医药管理局科研课题计划(2023ZYTC2037)。

△ 通信作者, E-mail: gsp888997@qq.com。

引用格式:赵培,郭石平. 金属硫蛋白在肺部疾病中作用的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(17): 2438-2443.

MT 在肺部疾病中的作用,不仅可以更深入地理解以上疾病的复杂机制,还可能为开发新的治疗策略提供科学依据。

1 MT 的结构及功能

MT 是一类富含半胱氨酸残基的低相对分子量蛋白质家族,广泛存在于从单细胞生物到高等哺乳动物的各个生物体系中。MT 的结构和功能具有明显的多样性和重要性,MT 的结构特征是其功能发挥的基础^[2]。MT 的核心结构由结合域(Cys-Xn-Cys)组成,其中 Cys 代表半胱氨酸,X 代表其他氨基酸。MT 的空间结构通常呈现为一种哑铃状,具有 α 和 β 2 个主要的结构域,这 2 个结构域的核心由金属离子集群构成,形成了稳定的三维结构。 α 结构域中的 Cys-Xn-Cys 序列提供了结合位点,使金属离子能够牢固地结合在蛋白质中; β 结构域与金属离子的解离和释放有关。在细胞需要时,MT 能够释放出储存的金属离子,参与细胞的生理过程^[3]。最典型的 MT,如人 MTs-1(hMT-1)和 hMT-2,通常包含 61 个氨基酸,其中约 1/3 的氨基酸是半胱氨酸,这些半胱氨酸能够与金属离子结合,其数目和序列特征决定了 MT 的金属结合能力和多样性^[4]。MT 的结构域是高度保守的,能够在各种环境和生理条件下工作,而且其亲电位点位于半胱氨酸的硫醇基,能够高效地结合锌、铜、镉、汞等多种过渡金属离子。

MT 的独特结构赋予其多种重要的生物学功能。MT 的主要功能之一是作为金属离子的存储和转运蛋白,通过结合和调控细胞内金属离子的浓度,防止重金属中毒和维持细胞内金属稳态。当重金属离子在环境中过量暴露时,MT 能够快速结合这些金属,从而减轻不良反应并避免对细胞的破坏^[5]。此外,MT 作为细胞内金属载体,能够将必要的金属离子转运至其发挥催化或结构功能的蛋白质中,如铜转运至血浆铜蓝蛋白,锌转运至 DNA 合成过程中需要的蛋白质。

MT 以其丰富的半胱氨酸残基表达为高含硫蛋白质,能够有效清除自由基和过度生成的活性氧(ROS),这些抗氧化作用主要通过还原性和氧化还原循环实现,通过牺牲蛋白中的半胱氨酸残基,避免 ROS 对细胞和组织的氧化损伤^[6]。MT 在氧化应激条件下的快速诱导可以提供强大的抗氧化防御机制,保护细胞免受由氧化损伤引起的凋亡和坏死。

此外,MT 还参与调控细胞的其他关键生理过程,如免疫反应、细胞生长和分化、细胞周期调节等。有研究表明,MT 可以调控广泛涉及的信号通路,包括核因子 κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰

肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 等,这些通路对于调节炎症反应、细胞凋亡和增殖至关重要^[7],通过对这些通路的调控,MT 有助于维持细胞的正常生理功能和抵抗疾病状态。

在疾病防治方面,MT 的多功能性使其成为潜在的治疗靶点。例如,在癌症治疗中,MT 的高表达与铂类化疗药物的耐药性相关,但通过抑制其表达,可以增强化疗效果^[8]。在神经退行性疾病,如帕金森病和阿尔茨海默病中,MT 通过其抗氧化能力,可以保护神经元免受氧化损伤^[9]。MT 的研究还为重金属中毒的防治提供了新的思路和策略,通过增强机体内源性 MT 水平或注射 MT 前体,可以明显减轻重金属对机体的毒害作用。

2 MT 的分布

MT 在体内分布广泛,几乎存在于所有哺乳动物的细胞和组织中,其在肝脏、肾脏、肠道、皮肤和中枢神经系统中的表达尤为丰富。在肝脏中,MT 的表达通常较高,特别是在金属负荷增加或氧化应激条件下,如暴露于镉或铅等重金属环境时,MT 的合成会迅速增加,成为重要的金属离子缓冲系统,通过结合过量或有毒的金属离子,避免其对细胞内分子和结构的毒性影响^[10]。此外,肝脏中的 MT 还在金属代谢和排泄中扮演重要角色。肾脏是另一个 MT 高度表达的器官,特别是在肾小管细胞中,MT 通过调节金属离子的转运和排泄,起到保护肾组织免受金属毒性的侵害。在肾脏,MT 的合成也受金属离子负荷和氧化应激的影响,帮助维护细胞内金属离子稳态和抗氧化防御^[11]。肠道中,MT 主要分布在肠上皮细胞,对于保护肠黏膜免受食物和环境中金属离子的毒性至关重要。肠道中的 MT 还能通过肠胃循环影响金属的吸收和再吸收过程。皮肤作为机体的最大器官,同样含有 MT,特别是在皮肤角质细胞和成纤维细胞中,MT 参与对皮肤损伤的修复和保护,对抗紫外线引起的氧化应激和金属离子的毒性^[12]。在中枢神经系统中,MT 的分布和功能较为独特。在神经胶质细胞和某些神经元中,MT 的主要功能包括调控锌等金属离子的动态平衡,以及应对氧化应激和神经退行性疾病的保护作用。MT-3 亚型在神经元中表达较高,被认为与阿尔茨海默病等神经系统疾病有关。

3 MT 与肺部疾病

3.1 MT 与 COPD

由于吸烟、空气污染及炎症反应等因素的影响,肺组织内的 ROS 水平明显升高,导致氧化损伤加剧。MT 能够通过结合并清除 ROS,减少氧化应激带来的细胞损伤。有研究表明,COPD 患者肺组织中 MT 水平通常较低,与肺部氧化损伤程度密

切相关^[13]。通过提高 MT 表达,可能有助于减轻氧化应激对肺组织的损害,从而改善患者的肺功能。此外,锌是超氧化物歧化酶(SOD)的辅助因子,缺乏锌会加剧氧化应激,MT 通过释放锌离子,维持 SOD 活性,间接增强抗氧化能力,COPD 患者血清锌水平降低,可能与 MT 功能失调相关^[14]。

MT 还参与了 COPD 中的炎症反应调节。COPD 的进展伴随着明显的气道炎症反应,炎症介质的释放不仅导致气道重塑,甚至还可能引发进一步的氧化应激。MT 能够通过调节 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,抑制炎症介质,如肿瘤坏死因子 α (TNF)- α 和白细胞介素(IL)-8 等表达,进而减轻炎症反应^[15],这一作用不仅有助于降低气道的炎症反应程度,还可能改善肺功能。MT 还可通过抑制基质金属蛋白酶(MMP),如 MMP-9 的活性,减缓肺泡壁破坏,延缓 COPD 的进展。

此外,MT 在细胞保护方面也发挥着积极作用。有研究发现,在 COPD 的病理过程中,细胞凋亡和自噬异常是重要因素之一^[16]。MT 通过对细胞内的重金属离子和内源性氧化应激进行调节,有助于维持细胞的稳态和功能。吸烟和空气污染中的镉可积累于肺组织,MT 通过结合镉而减少其毒性。MT 还可以通过促进细胞内谷胱甘肽的合成,提高细胞的抗氧化能力,从而减少细胞凋亡发生^[17],这一点对于 COPD 患者而言尤为重要,因为在炎症反应和氧化应激的双重影响下,肺部细胞存活率下降,会进一步加重疾病的严重性。尽管 MT 在 COPD 中的保护作用已被广泛研究,但其临床应用仍面临挑战,未来需进一步探索 MT 靶向调控策略的可行性及与其他治疗手段的协同效应。

3.2 MT 与肺癌 肺癌细胞面临高水平的氧化应激,而 MT 通过清除 ROS 保护肿瘤细胞免受氧化损伤,并抑制凋亡通路(如 p53、B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白,促进癌细胞存活。MT 能够通过结合和转运锌、铜等金属离子,清除细胞内的过量 ROS,减轻对肺组织的氧化损伤。有研究显示,肺癌患者体内 MT 的表达往往异常升高,这可能是肿瘤细胞为了抵御氧化应激而作出的适应性反应^[18]。此外,MT 还可以通过增强抗氧化酶的活性,如谷胱甘肽过氧化物酶,进一步提升肺癌细胞的抗氧化能力,促进细胞的存活和功能维护。

MT 在肺癌的细胞增殖和迁移中也起到重要的调节作用。有研究表明,高表达的 MT 可激活多种信号通路,例如鼠双微体基因 2/p53/MT1M 通路,从而促进癌细胞的增殖和转移^[19],这些信号通路的激活不

仅与肺癌细胞的生长相关,还涉及肿瘤微环境的改变。MT 可以通过分泌和调节细胞因子的释放,改变肿瘤微环境中的免疫细胞浸润,干扰机体对肿瘤的免疫监视^[20]。MT-1/MT-2 在非小细胞肺癌(NSCLC)中常呈高表达,与肿瘤细胞的侵袭性相关,提示其可以作为潜在的生物标志物用于评估肺癌的预后。MT 通过调控锌离子的细胞内分布,影响多种锌依赖性酶(如 MMP、NF- κ B)的活性,进而促进肺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[21]。例如,MT 结合的锌离子可激活 MMP-9,加速细胞外基质降解,促进肿瘤转移。

MT 在肺癌治疗中的潜在作用也受到广泛关注。由于 MT 能够与许多抗肿瘤药物相互作用,例如铂类化疗药物,过量的 MT 可能导致药物抵抗,使肺癌患者在接受化疗时效果不佳^[22]。抑制 MT 的表达或功能,可能会提高肺癌细胞对化疗的敏感性,从而改善疗效。此外,MT 的抗氧化能力减少辐射诱导的 DNA 损伤,使肿瘤细胞存活率提高。MT 水平与肺癌患者的预后也存在一定关联。有研究发现,MT-III 在 NSCLC 中的 mRNA 水平明显高于非恶性肺组织,提示 MT-III 可能在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用^[23]。MT 在肺癌中的促癌机制虽被逐步揭示,但其作为治疗靶点的潜力仍待深入探索,未来需开发特异性 MT 抑制剂以克服化疗耐药,并且联合免疫治疗以改善肿瘤微环境调控。

3.3 MT 与支气管哮喘 哮喘患者气道中 ROS 水平升高,导致脂质过氧化、DNA 损伤及炎症反应加剧。MT 通过其巯基直接清除 ROS,或通过释放锌离子激活抗氧化酶(如 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶),从而减轻氧化损伤。动物实验表明,MT 基因敲除小鼠在过敏原诱导下气道炎症反应和氧化应激明显加重^[24]。

MT 在调节呼吸道炎症反应方面也发挥着重要作用。支气管哮喘的临床特征之一是气道的慢性炎症反应,尤其是嗜酸性粒细胞和其他免疫细胞的浸润。MT 通过对炎症介质和细胞因子的调控,能够抑制炎症反应的进展。有研究表明,MT 可以通过下调 NF- κ B 信号通路的激活,减少促炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 表达,降低 Th2 细胞因子(如 IL-4、IL-5),增加 Th1 细胞因子(如 γ -干扰素),促进 M2 型巨噬细胞向抗炎表型转化,从而减轻气道的炎症反应^[25]。此外,MT 的抗氧化特性也有助于减轻炎症介质对气道的损伤。

此外,有研究表明,针灸可以明显改善哮喘大鼠模型的肺阻力^[26]。针刺后肺组织 MT-2 mRNA 和蛋白水平升高。MT-2 明显放松气道平滑肌细胞并诱导

一系列蛋白磷酸化,包括转移酶和钙结合蛋白。包括 Akt1 和钙调素依赖性蛋白激酶 II β 在内的相关蛋白的磷酸化变化可能在针灸治疗哮喘的作用中起重要作用。

MT 在气道重塑中的作用同样不可忽视。气道重塑是哮喘的一种病理变化,表现为气道上皮细胞增生、平滑肌肥厚和基底膜增厚等。MT 通过调节细胞增殖和凋亡,参与气道重塑的过程。有研究表明,MT 能够通过抑制基因编码细胞周期蛋白的表达,限制平滑肌细胞增殖,从而减缓气道的重塑程度^[27]。此外,MT 对于细胞外基质成分的合成和降解也具有调节作用,这在气道重塑的发生和发展中具有重要意义^[28]。另外,锌是多种免疫调节酶的关键辅助因子。MT 通过调节锌的细胞内分布,影响 MMP 的活性,从而抑制气道重塑。此外,锌缺乏与哮喘严重程度相关,而 MT 可维持锌的稳态,保护气道上皮的完整性^[29]。尽管 MT 在哮喘中的保护机制已被部分阐明,但临床转化仍面临挑战,未来需探索靶向 MT 的干预策略(如针灸联合 MT 诱导剂)及其在个体化治疗中的潜力,同时需进一步明确不同 MT 亚型(如 MT-2)的特异性作用。

3.4 MT 与肺纤维化 肺组织的氧化损伤主要源于过量的 ROS,这些自由基能够导致细胞膜、蛋白质和 DNA 的氧化损伤,进而造成组织损伤和纤维化。MT 作为自然宿主体内的一种抗氧化剂,其通过巯基中和 ROS,减轻肺泡上皮细胞的氧化损伤(如 DNA 断裂、脂质过氧化)^[30]。

炎症反应也是肺纤维化的重要推动因素。MT 通过抑制炎症反应信号通路,能够有效控制肺部炎症反应的进展。就具体机制而言,MT 释放锌离子激活锌指蛋白(如 A20),抑制 NF- κ B 信号通路,减少促纤维化因子[转化生长因子(TGF)- β 、血小板衍生生长因子]表达,锌离子直接抑制 TGF- β 诱导的 Smad2/3 磷酸化,阻断成纤维细胞活化^[31]。MT 通过降低信号转导和转录激活因子 6 活性,减少 M2 型巨噬细胞(促纤维化表型)的极化,MT 过表达可降低 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子水平^[32]。

在细胞增殖和凋亡方面,MT 也扮演着关键角色。肺纤维化的一个重要特征是成纤维细胞的异常增殖和基质沉积,而 MT 能够通过调节多种细胞信号通路,控制成纤维细胞的增殖和凋亡。有研究表明,MT 能够促进成纤维细胞的凋亡,减少其过度增殖,从而限制肺组织的纤维化进程^[33]。此外,MT 通过锌离子依赖的 E-钙黏蛋白稳定,抑制上皮细胞向间质细胞转化。环境中的镉可诱发肺纤维化,MT 通过结合

镉离子减轻其毒性^[34]。MT 还可下调 MMP-2/9 活性,减少胶原降解紊乱。现有研究虽揭示了 MT 在肺纤维化中的关键作用,但其临床转化仍受限于递送靶向性和组织特异性调控问题;未来需要开发 MT 特异性诱导/递送系统,并探索其与现有抗纤维化药物的协同效应,尤其需要关注不同 MT 亚型(如 MT-1、MT-2)在疾病不同阶段的动态作用。

3.5 MT 与急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 在 ALI 过程中,肺组织暴露于各种致炎因子、感染和氧气等刺激下,导致大量 ROS 产生。过量的 ROS 不仅损害肺细胞和细胞膜,还引发细胞凋亡和坏死,进一步加重肺损伤。MT 通过巯基直接清除 ROS(如羟基自由基、过氧化氢),减轻脂质过氧化和 DNA 损伤。动物模型显示,MT 过表达的转基因小鼠对高氧或脂多糖诱导的 ALI 具有更强的抵抗力^[35]。

MT 在调节肺部炎症反应方面同样发挥了关键作用。ALI/ARDS 通常伴随有明显的肺部炎症反应,表现为大量炎症细胞浸润及炎症因子释放,MT 在这一进程中通过调节 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路,抑制促炎性细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 等)的表达,有助于降低炎症反应程度,从而减轻肺损伤。MT 可通过维持紧密连接蛋白(如紧密连接蛋白-1、闭合蛋白)的表达,减少血管通透性。在缺血-再灌注损伤模型中,MT 可减轻肺水肿和中性粒细胞浸润^[36]。

MT 对于细胞的生存和修复同样具有重要性。ALI 过程中,肺泡上皮细胞的损伤、凋亡和再生是影响疾病进展的关键因素。MT 通过促进细胞的存活和增殖,能够在损伤后助力肺组织的修复过程。有研究表明,MT 能够激活下游信号通路,例如 PI3K/Akt 通路,促进上皮细胞的存活和增殖,并抑制凋亡,进而加速受损肺组织愈合^[37]。此外,MT 可通过释放锌离子调节锌依赖性蛋白(如 MMP、锌指转录因子)的功能,锌缺乏会加剧肺泡上皮凋亡,而 MT 介导的锌供应可维持细胞存活。尽管 MT 在 ALI 中的多靶点保护机制已被证实,但其临床应用仍需解决递送效率与时机选择等关键问题;未来研究可探索 MT 纳米递送系统或小分子诱导剂,并结合炎症反应阶段特异性调控策略(如早期抗炎与后期促修复的精准干预),以优化疗效。

4 结语及展望

本文探讨了 MT 在肺部疾病中的复杂作用,包括金属离子稳态、抗氧化、炎症反应调节、免疫应答和肿瘤发展等方面。MT 的高表达在肺部疾病的防御和修复中具有重要作用,其表达和功能异常与疾病严重

程度和预后密切相关,提示深入研究 MT 的作用机制,有望为肺部疾病的防治提供新的理论基础和应用方向。

4.1 现阶段主要面临的问题、挑战

4.1.1 MT 在不同肺部疾病中的作用机制复杂多样,需要更深入地进行解析。不同疾病类型,甚至同一疾病的不同阶段,MT 的功能可能存在差异,精确理解这些差异是应用 MT 进行治疗的基础。

4.1.2 针对 MT 的靶向治疗策略尚不成熟,需要更高效和特异性的干预手段。目前的研究主要集中在调节 MT 水平,如何精确调控其功能,避免不良反应,仍然是重要的挑战。

4.1.3 MT 作为肺部疾病生物标志物的应用仍处于探索阶段,需要更大规模的临床验证。虽然 MT 在肺部疾病患者中水平的变化具有指导意义,但其特异度和灵敏度还需要进一步评估,便于早期诊断和精准治疗。

4.2 对未来的发展趋势的展望

4.2.1 更精准的 MT 调控策略:精准调控 MT 的表达和功能,以实现更有效的治疗。未来,针对 MT 的治疗策略将更加精准,不仅仅局限于简单的上调或下调表达。例如,可以通过基因编辑技术,精确修复 MT 基因的缺陷;或者通过设计小分子药物,选择性激活或抑制 MT 的特定功能。这种精准调控有望在提高疗效的同时,最大限度地降低不良反应。

4.2.2 天然化合物的应用前景:开发和应用天然抗氧化剂,为肺部疾病的防治提供新的路径。天然化合物,如黄酮类和多酚类物质,因其能够上调 MT 的表达,在肺部疾病的防治中具有巨大的潜力。未来的研究方向将集中在筛选和优化这些天然化合物,提高其生物利用度和靶向性,开发出更安全有效的药物。

4.2.3 生物标志物潜力挖掘:开发以 MT 为基础的早期诊断和精准治疗新方法。未来的研究将进一步探索 MT 作为肺部疾病生物标志物的潜力。通过开发更灵敏、更特异的检测方法,可以在疾病早期就准确评估 MT 水平,从而实现早期诊断和风险评估。同时,根据 MT 水平的不同,可以制订个性化的治疗方案,提高疗效。

参考文献

[1] KREŽEL A, MARET W. The bioinorganic chemistry of mammalian metallothioneins [J]. *Chem Rev*, 2021, 121(23):14594-14648.

[2] CHATTERJEE S, KUMARI S, RATH S, et al. Diversity, structure and regulation of microbial metallothionein;

metal resistance and possible applications in sequestration of toxic metals [J]. *Metallomics*, 2020, 12(11):1637-1655.

- [3] PERIS-DÍAZ M D, GURAN R, DOMENE C, et al. An integrated mass spectrometry and molecular dynamics simulations approach reveals the spatial organization impact of metal-binding sites on the stability of metal-depleted metallothionein-2 species [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(40):16486-16501.
- [4] DZIEGIEL P, PULA B, KOBIERZYCKI C, et al. Metallothioneins in normal and cancer cells [J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2016, 218:3-20.
- [5] NORDBERG M, NORDBERG G F. Metallothionein and cadmium toxicology-historical review and commentary [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3):360.
- [6] ÁLVAREZ-BARRIOS A, ÁLVAREZ L, GARCÍA M, et al. Antioxidant defenses in the human eye: a focus on metallothioneins [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1):89.
- [7] HAIDAR Z, FATEMA K, SHOILY S S, et al. Disease-associated metabolic pathways affected by heavy metals and metalloids [J]. *Toxicol Rep*, 2023, 10:554-570.
- [8] WYRICH M, OHLIG H, WESSOLLY M, et al. Induction of metallothionein expression by supplementation of zinc induces resistance against platinum-based treatment in malignant pleural mesothelioma [J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(8):1929-1936.
- [9] MIYAZAKI I, ASANUMA M. Multifunctional metallothioneins as a target for neuroprotection in Parkinson's disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4):894.
- [10] PABIS K, CHIARI Y, SALA C, et al. Elevated metallothionein expression in long-lived species mediates the influence of Cadmium accumulation on aging [J]. *Geroscience*, 2021, 43(4):1975-1993.
- [11] GUNAWICKRAMA S H N P, SILVA A R N, NANAYAKKARA P G C L, et al. Metals and metallothionein expression in relation to progression of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka [J]. *Diseases*, 2022, 10(2):34.
- [12] ÅGREN M S, CHAFRANSKA L, ERIKSEN J O, et al. Spatial expression of metallothionein, matrix metalloproteinase-1 and Ki-67 in human epidermal wounds treated with zinc and determined by quantitative immunohistochemistry: a randomised double-blind trial [J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(3):151147.
- [13] JANCIAUSKIENE S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases [J]. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2020, 7(3):182-202.
- [14] YAO J H, ORTEGA E F, PANDA A. Impact of zinc on

- immunometabolism and its putative role on respiratory diseases[J]. *Immunometabolism (Cobham)*, 2025, 7(1): e00057.
- [15] DAI H Y, WANG L, LI L Y, et al. Metallothionein 1: a new spotlight on inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:739918.
- [16] ZHAO X Y, ZHANG Q, ZHENG R. The interplay between oxidative stress and autophagy in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1004275.
- [17] HERNÁNDEZ C E Y, ARANCIBIA H Y L, LOYOLA M D Y, et al. Oxidative stress and its role in Cd-induced epigenetic modifications: use of antioxidants as a possible preventive strategy[J]. *Oxygen*, 2022, 2(2):177-210.
- [18] MERLOS RODRIGO M A, JIMENEZ JIMEMEZ A M, HADDAD Y, et al. Metallothionein isoforms as double agents-their roles in carcinogenesis, cancer progression and chemoresistance[J]. *Drug Resistance Updates*, 2020, 52: 100691.
- [19] XU W, JIANG G J, SHI G Z, et al. Metallothionein 1M (MT1M) inhibits lung adenocarcinoma cell viability, migration, and expression of cell mobility-related proteins through MDM2/p53/MT1M signaling[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(4):2710-2720.
- [20] SKRAJNOWSKA D, BOBROWSKA-KORCZAK B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2273.
- [21] CHENG Y, CHEN H. Aberrance of zinc metalloenzymes-induced human diseases and its potential mechanisms[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12):4456.
- [22] JIANG W X, CAI G Q, HU P, et al. Personalized medicine of non-gene-specific chemotherapies for non-small cell lung cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3406-3416.
- [23] WERYNSKA B, PULA B, MUSZCZYNSKA-BERNHARD B, et al. Expression of metallothionein-III in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 965-974.
- [24] MCCARTY M F, DINICOLANTONIO J J, LERNER A. Review-nutraceuticals can target asthmatic bronchoconstriction: NADPH oxidase-dependent oxidative stress, RhoA and calcium dynamics[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:685-701.
- [25] GUO C H, LIU P J, HSIA S, et al. Role of certain trace minerals in oxidative stress, inflammation, CD4/CD8 lymphocyte ratios and lung function in asthmatic patients [J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(4):344-351.
- [26] ZHOU D D, RAN J, LI C C, et al. Metallothionein-2 is associated with the amelioration of asthmatic pulmonary function by acupuncture through protein phosphorylation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123:109785.
- [27] YIN L M, ULLOA L, YANG Y Q. Transgelin-2: biochemical and clinical implications in cancer and asthma [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(10):885-896.
- [28] SONG W, YUE Y Y, ZHANG Q, et al. Copper homeostasis dysregulation in respiratory diseases: a review of current knowledge[J]. *Front Physiol*, 2024, 15:1243629.
- [29] SUZUKI M, SUZUKI T, WATANABE M, et al. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases [J]. *Allergol Int*, 2021, 70(2):190-200.
- [30] FOIS A G, SOTGIU E, SCANO V, et al. Effects of pirfenidone and nintedanib on markers of systemic oxidative stress and inflammation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a preliminary report [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11):1064.
- [31] KIM K, MCBRIDE W H. Modifying radiation damage [J]. *Current drug targets*, 2010, 11(11):1352-1365.
- [32] SUBRAHMANYAN V K, DEEPE J G S. Metallothioneins; emerging modulators in immunity and infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2197.
- [33] BLAKAJ A, CHI X, MOURAD W F, et al. Metallothioneins in fibrosis; implications for radiation-induced fibrosis [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2014, 90(1):684-685.
- [34] PEANA M, PELUCELLI A, CHASAPIS C T, et al. Biological effects of human exposure to environmental Cadmium[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1):36.
- [35] TANAKA K I, UEHARA Y, SHIMODA M, et al. Metallothionein, an endogenous antioxidant protein, protects against acute lung injury caused by air pollutants[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 185:117965.
- [36] JEON J E, RAJAPAKSA Y, KESHAVJEE S, et al. Applications of transcriptomics in ischemia reperfusion research in lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(9):1501-1513.
- [37] WU W D, BROMBERG P A, SAMET J M. Zinc ions as effectors of environmental oxidative lung injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:57-69.