

NADPH 氧化酶在电磁辐射生物效应中的作用 *

戴阿惠 孙文均 **

(浙江大学医学院生物电磁学重点实验室, 杭州 310058)

摘要 电磁辐射是一种复合电磁波, 而人体生命活动包含一系列的生物电活动, 这些生物电对环境的电磁波敏感, 因此, 电磁辐射可对人体造成危害. 关于电磁辐射诱导的生物效应研究虽多, 然而其具体机制尚不清楚. 近年来, 发现烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH 氧化酶), 又称呼吸爆发氧化酶(respiratory burst oxidase homologue, Rboh)在电磁辐射产生的生物学效应中扮演重要角色, 电磁辐射可直接或间接活化 NADPH 氧化酶复合体, 然后 NADPH 氧化酶可以将细胞内 NADPH 的电子转移而形成活性氧, 或者通过一系列炎症因子和相关基质金属蛋白酶等参与炎症、防御以及组织修复等生命过程. 本文对 NADPH 氧化酶在电磁生物学效应中的作用进行了综述.

关键词 NADPH 氧化酶, 活性氧, 电磁辐射, 生物效应

学科分类号 R1, Q5, X12

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00241

电磁辐射是能量以电磁波形式从辐射源发射到空间的现象. 电磁辐射可分为电离辐射和非电离辐射. 凡能引起物质电离的电磁辐射称为电离辐射, 包括 X 射线、 γ 射线、 α 粒子、 β 粒子等. 不足以导致物质电离的电磁辐射称为非电离辐射, 包括极低频(ELF, 3Hz~3KHz)、甚低频(VLF, 3~30KHz)、射频(100 KHz~300GHz)、红外线、可见光、紫外线及激光等. 随着通信、电力、家用电器设备及工业的迅速发展, 整个生物界逐渐暴露于环境电磁辐射中. 因此, 电磁辐射的环境污染问题日益凸显, 世界卫生组织(WTO)将电磁辐射列为威胁人类健康的第四大环境污染源, 1979年我国《环境卫生保护法》开始把电磁辐射列入有害的环境污染物之一. 近年来, 对电磁辐射生物效应及其机制的研究发展较为迅速, 尽管电磁辐射对生物体的某些生物效应比较明确, 但是, 其具体生物学机制尚未被彻底阐述. NADPH 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH oxidase)由于其生命过程中所具有的特殊作用而受到重视, 因此, 本文就 NADPH 氧化酶在电磁辐射生物学效应中的作用进行综述.

1 NADPH 氧化酶家族

NADPH 氧化酶是一类蛋白酶复合体, 主要由两个跨膜亚基 gp91^{phox} 和 p22^{phox} (构成细胞色素 b₅₅₈ 的主要成分), 3 个胞浆亚基 (p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}), 小分子 G 蛋白(rac 1 或 rac 2), 细胞分裂周期蛋白 42(cdc42)以及最新发现的 p29 过氧化物酶等构成^[1-4]. (gp 表示糖蛋白, phox 代表吞噬细胞氧化酶成分). NADPH 氧化酶 Nox 家族中第一个被发现的是 Nox2, 也称为呼吸爆发氧化酶, 只存在于中性粒细胞、单核细胞以及巨噬细胞等吞噬细胞中. Nox2 产生的 ROS(包括超氧化物、过氧化氢和其他代谢产物)是吞噬细胞杀死病原微生物的重要介质, 因此, Nox2 在固有免疫方面起着重要的作用. 研究发现, Nox2 发生变异的患者会导致慢性肉芽肿病变(CGD)——吞噬细胞抗病原微生物活

* 国家自然科学基金(31370831)和国家重点基础研究发展计划(973)(2011CB503700)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0571-88208166, E-mail: sunwj@zju.edu.cn

收稿日期: 2014-08-20, 接受日期: 2014-10-28

性损伤后产生的一种内源性疾病^[9]。此后, Nox 家族的其他 6 个成员陆续被发现, 分别是非吞噬细胞氧化酶 (nonphagocytic cell oxidase)1、3、4、5 (Nox1、Nox3、Nox4、Nox5), 双功能氧化酶 1/2 (dual function oxidase1/2, Duox1/2)。

7 种 Nox 同工酶基于它们的功能区域可分为三种类型。在吞噬细胞中, 催化蛋白 Nox2 是作为 NADPH 氧化酶复合物的核心蛋白^[6], 其羧基末端区域包含 NADPH 和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)结合位点, 氨基末端区域含 6 个跨膜 α 螺旋区, 并且在第 3 个和第 5 个跨膜区串联着可结合亚铁血红素的保守组氨酸残基序列^[7]。Nox2 的活化过程是把 1 个电子从 NADPH 通过 FAD 和 2 个血红素传递给氧, Nox2 蛋白构象发生改变, 最终形成超氧化物阴离子^[8]。Nox1、Nox3、Nox4 和 Nox2 有着相似的结构, 因而归纳为同种类型。Nox5 被单独归为第二类, 除了含有 Nox1~4 的结构域外, 在氨基末端有 4 个“EF-hand”结构, 此结构域被认为是钙离子的结合位点, 构成调节区域。胞内钙离子可通过“EF-hand”诱导其构象发生变化并促进“EF-hand”与催化酶区域分子间相互作用^[9]。Duox1 和 Duox2 被归为第三类, 它们不仅包含 Nox1~5 的结构域, 而且在氨基末端还有一个髓过氧化物酶(myeloperoxidase enzyme properties, MPO)样胞外域, 即所谓的第 7 个跨膜区, 因此也称 Duox 酶为双功能氧化酶。另外, Nox 家族也可以根据它们所产生的 ROS(reactive oxygen species)产物分为两类: Nox1~3 和 Nox5 归为一类, 主要产物是超氧化物; Nox4 和 Duox1/2 归为一类, 主要产物是过氧化氢^[10]。

2 NADPH 氧化酶在电离辐射生物学效应中的作用

Collins-Underwood 等^[11]发现, 体外 3.91Gy/min 的 γ 射线照射大鼠微血管内皮细胞 1h 后可增加 NADPH 氧化酶亚基的表达(Nox4, p22^{phox}, p47^{phox}), 诱导胞内 ROS 增加, 从而激活炎症因子 NF- κ B^[12], 促进炎症反应。并且在 γ 射线照射前添加结构和功能不同的 NADPH 氧化酶抑制剂夹竹桃麻素(Apo, 可以干扰丝氨酸磷酸化和胞内亚基 p47^{phox} 和 p67^{phox} 从胞质转位到胞膜, 抑制 NADPH 氧化酶的活化)和 p22^{phox} 反义寡核苷酸后, γ 射线介导的炎症因子 NF- κ B DNA- 连接活性、ICAM-1 mRNA 和蛋白质表达、PAI-1 mRNA 和蛋白质表达可以被显著抑制。

这在药理和基因水平上说明了 NADPH 氧化酶在 γ 射线照射诱导炎症的发生发展过程中起着重要的作用。另外, 应用 NADPH 氧化酶抑制剂二联苯碘(DPI, 一种黄素蛋白抑制剂, 可以导致黄素和血红素基团发生不可逆的苯基化, 从而阻止电子的传递, 抑制 NADPH 氧化酶的活化)可显著抑制电离辐射诱导的小鼠造血干细胞(HSCs)内 ROS 的水平, 促进了细胞的衰老, 说明 NADPH 氧化酶是电离辐射促进 HSCs 衰老过程的可能机制^[13]。在小鼠全身电离辐射(TBI)的实验中发现, 电离辐射介导的持续氧化应激可通过上调血管内皮细胞 Nox4 蛋白水平来实现^[13]。运用 DPI 处理 TBI 辐射后的造血干细胞发现, 不仅 TBI 介导产生的 ROS 含量减少, DNA 氧化损伤和双链断裂, 而且后代含不稳定染色体畸变的细胞数量也降低了^[14]。因而, NADPH 氧化酶通路可能是电离辐射诱导 HSCs 产生 ROS 的来源并与造血细胞基因稳定性相关。进一步表明, 电离辐射可通过活化 NADPH 氧化酶, 产生 ROS, 进而参与各种生物学效应。

在临床肿瘤放射治疗中, NADPH 氧化酶可作为重要的靶分子, 主要是由 NADPH 氧化酶产生的 ROS 来介导。研究发现, 前列腺癌细胞中源于 NADPH 氧化酶的 ROS 增加^[15-16], 而抗氧化酶的含量减少, 如锰氧化物歧化酶、锌铜氧化物歧化酶和催化酶^[17-18]。NADPH 氧化酶可以将细胞内 NADPH 的电子传递给 O_2 生成 $O_2^{\cdot-}$, 然后合成 H_2O_2 。研究表明, 肿瘤细胞中 NADPH 氧化酶含量比正常细胞多。在正常前列腺组织中 Nox1 染色的细胞有 62%, 而在前列腺肿瘤细胞中达到 86%, 可见 NADPH 氧化酶的含量变化可作为判断细胞发生病变的标志, 为 X 射线治疗提供参考依据, 且有研究提示 NADPH 氧化酶可能在 X 射线治疗前列腺癌诱发的细胞凋亡中发挥重要作用^[19-20]。有研究表明^[21]NADPH 氧化酶源性的 ROS 可以介导电离辐射诱导活化蛋白 1(AP-1)的活化。Kim 等^[22]阐明 APO 可以通过抑制炎症因子(如肿瘤坏死因子 α)和炎症因子前体(如 IL-1 β 和 IL-6)的刺激而阻止电离辐射活化 AP-1 蛋白, AP-1 蛋白是炎症反应过程中重要的转录因子, 因而 APO 阻断了下游的信号转导, 表明 NADPH 氧化酶可能参与电离辐射诱发炎症的产生。有文献阐明, 电离辐射后可产生氧化应激的过程是酸性鞘磷脂酶(ASM)被激活后在脂筏上产生大量的神经酰胺, 促进 gp91^{phox} 在脂筏上聚集和 p47^{phox} 及 rac 蛋白从胞质转位到脂筏, 导致

NADPH 氧化酶复合体的活化, 从而产生 ROS 参与信号转导^[23]. 也有研究表明, 细胞在暴露于电离辐射后, NADPH 氧化酶能被激活产生 ROS 的过程是由 H2AX 介导^[24-25], 因此, NADPH 氧化酶与 DNA 损伤有关, 抑制 NADPH 氧化酶的活性可能减少电离辐射引起的 DNA 损伤. 另外, 在重离子辐照肝癌细胞的实验中可以发现, NADPH 氧化酶被激活后产生的 ROS 使线粒体膜电位降低, 线粒体 DNA 损伤增加, 最终导致细胞死亡. 而 APO

预处理后的肝癌细胞能有效地抑制重离子辐射引起的线粒体膜电位的降低, 减少线粒体 DNA 损伤和细胞死亡^[26].

总之, 现有的研究结果表明, NADPH 氧化酶具有电离辐射易感性, 这可能是电离辐射的作用靶位点之一. 电离辐射通过作用于 NADPH 氧化酶的催化亚基和调节亚基引起 NADPH 氧化酶的活化, 并最终对细胞产生不良的生物学效应(图 1).

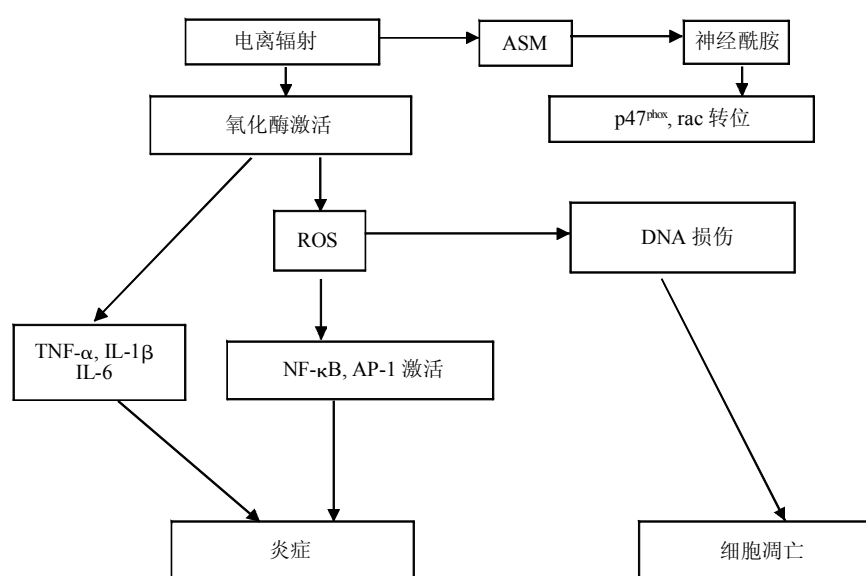


Fig. 1 NADPH oxidase in ionizing irradiation-induced cells biological effects

图 1 NADPH 氧化酶在电离辐射诱导细胞生物学效应中的作用

3 NADPH 氧化酶在非电离辐射生物学效应中的作用

目前, 非电离辐射的功率强度和频谱范围不断增强和扩大, 已成为一种新的环境污染源, 影响人体健康. 国际癌症研究机构(IARC)更是把极低频电磁场列为人类可疑的致癌物. 因此, 对非电离辐射生物学效应及其机制研究成为时下热点.

3.1 NADPH 氧化酶在紫外线生物学效应中的作用

紫外线属于非电离辐射, 包含 UVC(200~280 nm), UVB(280~320 nm), UVA(320~400 nm). 紫外线可以引起皮肤炎症、光损伤和肿瘤. 研究表明^[27], 紫外线(主要为 UVA 和 UVB)可瞬间激活表皮生长因子受体(EGFR), 诱导 rac2 转位和增加 NADPH

氧化酶的活性, 从而生成 ROS; 紫外线使晶状体上皮细胞桥粒蛋白 2(dsg-2)下调, 而 dsg-2 是由 EGFR 和 NADPH 氧化酶激活产生的 ROS 来调节, dsg-2 下调可引起细胞功能发生紊乱. 在培养的人晶状体上皮细胞中, UVB(30mJ/cm²)能诱导 ROS 的生成, 然而该效应可被 NADPH 氧化酶的抑制剂 DPI 抑制^[28]. HaCaT 细胞暴露于 UVB 后产生的 ROS 也可被多种 NADPH 氧化酶抑制剂, 如 DPI、Apo、Neo(新喋呤)抑制^[29]. 皮肤角质细胞暴露在剂量为 5J/cm² 的 UVA 照射后胞内钙离子通道被激活, 钙离子摄入量增加, NADPH 氧化酶被活化, 胞外的 ROS 产生增加, 启动了前列腺素 E2(PGE2)的快速合成, 从而导致了细胞光损伤^[30]. 最近的研究也阐述了当紫外线减弱时 NADPH 氧化酶的活力

降低^[31]。以上研究结果表明, 紫外线通过直接或间接激活 NADPH 氧化酶, 诱导 ROS 的产生, 这可能是 NADPH 氧化酶参与紫外线辐射引起的生物学效应的机制之一, 而 NADPH 氧化酶在紫外线辐射作用中是否还有其他机制, 尚需要日后深入研究。

3.2 NADPH 氧化酶在红外线生物学效应中的作用

红外线(IR)类似于紫外线, 波长 760 nm~1 mm, 按波段可分为 IRA、IRB 和 IRC。IRA 含有约 30% 的太阳能, 可穿越皮肤表层进入真皮, 而 IRB 和 IRC 只能到达皮肤表层^[32], 约有 50% 的 IRA 被真皮吸收, 可诱发皮肤光损伤^[33]。然而, IRA 导致光损伤的机制并不明确。研究表明, 红外线通常能诱导分子振动和转动, 这导致了皮肤温度的增加^[34], 热应激使基质金属蛋白酶(MMPs)水平增加, 在人皮肤成纤维细胞中主要以 MMP-1 和 MMP-3 表达为主^[35-36]。而 NADPH 氧化酶参与了 MMP 的生成, Shin 等^[37]的研究证实, 人角质形成细胞 HaCaT 在 44℃ 热应激预处理 30 min 后, NADPH 氧化酶的活性在 1 h 时显著升高, 随后 NADPH 氧化酶把电子从底物 NADPH 传递给 O₂, 经过歧化反应最终形成 O₂⁻和 H₂O₂; O₂⁻和 H₂O₂ 可激活 MAPK (mitogen-activated-phospho-kinase)信号通路, 使得下游信号分子 MMP 的含量增加, O₂⁻负责 MMP-9 的表达, 而 H₂O₂ 同时参与了 MMP-1 和 MMP-9 的表达。在运用 DPI 处理后, MMP-1 和 MMP-9 的表达下降, 且随 DPI 的浓度增加而减少。也有研究表明, NADPH 氧化酶可促进 MMP-9 的分泌^[38-39]。这些研究结果提示红外线辐射可通过 NADPH 氧化酶途径诱导 MMP 的表达, 进一步引起细胞内发生不良的生物学效应。

3.3 NADPH 氧化酶在射频电磁场生物学效应中的作用

射频电磁场(100 kHz-300 GHz)诱发的生物学效应也与 NADPH 氧化酶相关。Gerard^[40]的研究表明, 900 MHz 的射频电磁场可引起 Ca²⁺ 直接在细胞质膜上运动, 这激活了膜上钙依赖的 NADPH 氧化酶, 产生 ROS, 主要是 O₂⁻和 H₂O₂, 而 ROS 的产生反过来也可活化钙离子通道, 增加钙离子浓度, 促进下游信号通路的发生。射频电磁场(900 MHz)也可先活化钙离子通道增加钙离子的摄入, 钙离子浓度增加促进了质膜上 NADPH 氧化酶的活化, 产生 ROS, 激活转录因子如 AP-1 和 NF-κB, 转录因子与促癌基因 DNA 相结合促进了肿瘤的发生。Friedman 等^[41]的研究也表明手机辐射作用的早期分

子靶点可能是质膜上的 NAD(P)H 氧化酶, NADPH 氧化酶可使手机辐射诱导的振动离子转换成 ROS, 这个过程可在几秒内发生, 瞬间启动信号通路导致 ERKs 的磷酸化, 促进下游信号事件的发生。最新的研究也证实手机辐射(2.45 GHz)对神经元产生不良的效应与 Ca²⁺ 摄入和 NADPH 氧化酶被活化后产生 ROS 相关^[42]。电磁场作用下 Ca²⁺ 发生内流可能是由于离子的振动会对质膜产生压力从而破坏质膜的电化学平衡, 导致质膜打开或者关闭机械门控通道蛋白^[43]。另外, 高频电磁场(3~30 MHz)也可引起离子直接或者间接地在质膜旁运动从而诱发生物学效应, 配体如 Ca²⁺, 由于改变了蛋白质的构象从而控制其受体功能^[44]。可见射频辐射诱发的生物学效应与 NADPH 氧化酶密切相关, 而 NADPH 氧化酶的活化主要机制之一是 Ca²⁺ 发生内流, 是否存在其他机制有待日后研究证明。

以上的研究表明, 不同频段的非电离辐射所诱发的生物学效应都与 NADPH 氧化酶密切相关, 但其过程并不完全相同, 电磁辐射调控细胞生物学效应可能呈现一定的频段特异性。

4 结论和展望

目前, 对 NADPH 氧化酶在电磁辐射中的作用主要集中在量子能量较高的 X 射线、γ 射线、紫外线、红外线和射频辐射等, 而在量子能量较低的极低频电磁场方面研究甚少。我们课题组目前初步探索到 NADPH 氧化酶可能与极低频电磁场诱产生活性氧导致细胞发生不良效应的机制相关, 极低频电磁场可能通过 NADPH 氧化酶途径导致活性氧增加, 而极低频电磁场诱导的生物效应相关工作目前也在进行中。NADPH 氧化酶介导的电磁辐射信号转导通路也将成为我们今后探索的方向。细胞内的 NADPH 氧化酶存在很多下游靶分子, 与不同的靶分子相互作用可产生不同的生物学效应, 这也可能是导致不同频段的电磁辐射生物学效应差异的因素, 这个问题仍待研究。综上所述, NADPH 氧化酶在细胞对电磁辐射刺激的反应过程中起着不可忽视的作用, 进而产生相应的生物效应。随着生化及分子生物学等技术的日益发展, 相信对 NADPH 氧化酶在电磁辐射生物效应中的作用及其机制研究将会更加明确。

参 考 文 献

- [1] Babior B M. NADPH oxidase. *Curr Opin in Immunol*, 2004, **16**(1):

- 42–47
- [2] Sheppard F R, Kelher M R, Moore E E, *et al.* Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J Leukoc Bio*, 2005, **78** (5): 1025–1042
 - [3] Pick E. *Methods in Molecular Biology*, Second Edition, New York: Humana Press, 2014(1124): 339–403
 - [4] Canton J, Grinstein S. Priming and activation of NADPH oxidases in plants and animals. *Trends Immunol*, 2014, **35**(9): 405–407
 - [5] Misakiv M, Katsuyama M, Iwata K, *et al.* Characterization of N-glycosylation sites on the extracellular domain of NOX1/NADPH oxidase. *Free Radic Biol Med*, 2014, **68**: 196–204
 - [6] Segal A W. How Neutrophils kill Microbes. *Annu Rev Immunol*, 2005, **23**: 197–223
 - [7] Han X Y, Gao L P, Liu Q. The development of NOX family proteins. *Chin Bull Life Sci*, 2012, **24**(6): 568–577
 - [8] Laurindo F R M, Araujo T L S, Abrahão T B. Nox NADPH oxidase and endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal*, 2014, **20**(17): 2755–2775
 - [9] Banfi B, Tirone F, Durussel I, *et al.* Mechanism of Ca^{2+} activation of the NADPH oxidase 5 (NOX5). *Biochem J*, 2004, **279** (18): 18583–18591
 - [10] Takac I, Schroder K, Zhang L, *et al.* The E-loop is involved in hydrogen peroxide formation by the NADPH oxidase Nox4. *BioChem J*, 2011, **286**(15): 13304–13313
 - [11] Collins-Underwood J R, Zhao W L, Shape J G, *et al.* NADPH oxidase mediates radiation-induced oxidative stress in rat brain microvascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 2008, **45**(6): 929–938
 - [12] Terzuoli E, Meini S, Cucchi P, *et al.* Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF- κ B pathway activation. *PLOS ONE*, 2014, **9**(1): e84358
 - [13] Wang Y, Liu L B, Pazhanisamy S K, *et al.* Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells. *Free Radic Biol Med*, 2010, **48**(2): 348–356
 - [14] Pazhanisamy S K, Li H L, Wang Y, *et al.* NADPH oxidase inhibition attenuates total body irradiation-induced haematopoietic genomic instability. *Mutagenesis*, 2011, **26**(3): 431–435
 - [15] Jones K J, Chetram M A, Bethea D A, *et al.* Cysteine (C)-X-C receptor 4 regulates NADPH oxidase-2 during oxidative stress in prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2013, **6**(3): 277–288
 - [16] Jajoo S, Mukherjee D, Kaur T, *et al.* Essential role of NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species generation in regulating microRNA-21 expression and function in prostate cancer. *Antioxid Redox Signal*, 2013, **19**(16): 1863–1876
 - [17] Baker A M, Oberley L W, Cohen M B. Expression of antioxidant enzymes in human prostatic adenocarcinoma. *Prostate*, 1997, **32**(4): 229–233
 - [18] Bostwick D G, Alexander E E, Singh R, *et al.* Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *Cancer*, 2000, **89**(1): 123–134
 - [19] Liu Q, He X, Liu Y, *et al.* NADPH oxidase-mediated generation of reactive oxygen species: a new mechanism for X-ray-induced HeLa cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **377**(3): 775–779
 - [20] Tateishi Y, Sasabe E, Ueta E, *et al.* Ionizing irradiation induces apoptotic damage of salivary gland acinar cells *via* NADPH oxidase 1-dependent superoxide generation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **366**(2): 301–307
 - [21] Datta R, Hallahan D E, Kharbanda S M, *et al.* Involvement of reactive oxygen intermediates in the induction of *c-jun* gene transcription by ionizing radiation. *Biochem J*, 1992, **31** (35): 8300–8306
 - [22] Kim S Y, Moon K A, Jo H Y, *et al.* Anti-inflammatory effects of apocynin, an inhibitor of NADPH oxidase, in airway inflammation. *Immunol Cell Biol*, 2012, **90**(4): 441–448
 - [23] Corre I, Niaudet C, Paris F. Plasma membrane signaling induced by ionizing radiation. *Mutat Res*, 2010, **704**(1–3): 61–67
 - [24] Weyemi U, Dupuy C. The emerging role of ROS-generating NADPH oxidase Nox4 in DNA-damage responses. *Mutat Res*, 2012, **751**(2): 77–81
 - [25] Kang M A, So E Y, Simons A L, *et al.* DNA damage induces reactive oxygen species generation through the H2AX-Nox1/Rac1 pathway. *Cell Death & Disease*, 2012, **3**: e249
 - [26] Sun C, Wang Z H, Liu Y, *et al.* Carbon ion beams induce hepatoma cell death by NADPH oxidase-mediated mitochondrial damage. *Cell Physiol J*, 2014, **229**(1): 100–107
 - [27] Jiang Q, Zhou C L, Healey S, *et al.* UV radiation down-regulates Dsg-2 *via* Rac/NADPH oxidase-mediated generation of ROS in human lens epithelial cells. *Int J Mol Med*, 2006, **18**(2): 381–387
 - [28] Yao J, Liu Y, Wang X R, *et al.* UVB radiation induces human lens epithelial cell migration *via* NADPH oxidase-mediated generation of reactive oxygen species and up-regulation of matrix metalloproteinases. *Int J Mol Med*, 2009, **24**(2): 153–159
 - [29] Beak S M, Lee Y S, Kim J A. NADPH oxidase and cyclooxygenase mediate the ultraviolet B-induced generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor- κ B in HaCaT human keratinocytes. *Biochimie*, 2004, **86**(7): 425–429
 - [30] Valencia A, Kochevar I E. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes. *Investig Dermatol J*, 2008, **128**(1): 214–222
 - [31] Zhang J L, Chen C S, Zhang D, *et al.* Reactive oxygen species produced *via* plasma membrane NADPH oxidase regulate anthocyanin synthesis in apple peel. *Planta*, 2014, **240** (5): 1023–1035
 - [32] Schroeder P, Krutmann J. What is needed for a sunscreen to provide complete protection. *Skin Therapy Lett*, 2010, **15**(4): 4–5.
 - [33] Schroeder P, Calles C, Benesova T, *et al.* Photoprotection beyond ultraviolet radiation-effective sun protection has to include protection against infrared A radiation-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010, **23**(1): 15–17
 - [34] Schieke S M, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response

- mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2003, **19**(5): 228–234
- [35] Park C H, Lee M J, Ahn J, *et al.* Heat shock-induced matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 are mediated through ERK and JNK activation and *via* an autocrine interleukin-6 loop. *Invest. Dermatol J*, 2004, **123**(6): 1012–1019
- [36] Kim J E, Shin M H, Chung J H. Epigallocatechin-3-gallate prevents heat shock-induced MMP-1 expression by inhibiting AP-1 activity in human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res*, 2013, **305**(7): 595–602
- [37] Shin M H, Moon Y J, Seo J E, *et al.* Reactive oxygen species produced by NADPH oxidase, xanthine oxidase, and mitochondrial electron transport system mediate heat shock-induced MMP-1 and MMP-9 expression. *Free Radic Biol Med*, 2008, **44**(4): 635–645
- [38] Steinbrenner H, Ramos M C, Stuhlmann D, *et al.* Tumor promoter TPA stimulates MMP-9 secretion from human keratinocytes by activation of superoxide-producing NADPH oxidase. *Free Radic Res*, 2005, **39**(3): 245–253
- [39] Tang X Q, Zhong W, Tu Q Y, *et al.* NADPH oxidase mediates the expression of MMP-9 in cerebral tissue after ischemia-reperfusion damage. *Neurol Res*, 2014, **36**(2): 118–125
- [40] Ledoigt G, Belpomme D. Cancer induction molecular pathways and HF-EMF irradiation. *Biochem J*, 2013, **3**: 177–186
- [41] Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, *et al.* Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem J*, 2007, **405**(3): 559–568
- [42] Nazıroglu M, Akman H. Systems biology of free radicals and antioxidants, Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, **106**: 2431–2445
- [43] Panagopoulos DJ, Messini N, Karabarbounis A, *et al.* A mechanism for action of oscillating electric fields on cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **272**(3): 634–640
- [44] Lacy-Hulbert A, Metcalfe J C, Hesketh R. Biological responses to electromagnetic fields. *FASEB J*, 1998, **12**(6): 395–420

Mechanisms of NADPH Oxidase Biological Effects in The Electromagnetic Radiation*

DAI A-Hui, SUN Wen-Jun**

(Bioelectromagnetics Laboratory, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract Electromagnetic radiation is a kind of composite electromagnetic wave and human body contains a series of bioelectrical activities which are sensitive to the environmental electromagnetic wave. Therefore, the electromagnetic radiation may do harm to our human body. Although there are numbers of studies on biological effects induced by electromagnetic radiation, the mechanisms are still unclear. Recently, some researchers have revealed that nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase, also known as the respiratory burst oxidase homologue) played an important role in biological effects induced by electromagnetic radiation. Electromagnetic radiation can activate NADPH oxidase complex in direct or indirect ways, then NADPH oxidase can transfer electrons of NADPH and the reactive oxygen species are formed or through some inflammatory factors, correlated matrix metalloproteinase in cells which may lead to inflammation, cell defense, tissue repair and the other processes of life. So, we review recent observations correlated with the mechanisms of it here.

Key words NADPH oxidase, reactive oxygen species, electromagnetic radiation, biological effects

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00241

* This work was supported by grants from The National Science Foundation of China (31370831), The National Basic Program of China (2011CB503700).

**Corresponding author.

Tel: 86-571-88208166, E-mail: sunwj@zju.edu.cn

Received: August 20, 2014 Accepted: October 28, 2014