



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

专科文献

在线投稿

稿件查询

期刊阅读

搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 呼吸内科

呼吸内科

髓过氧化物酶与重症哮喘

发表时间: 2011-11-14 9:05:56 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 崔建英, 湛晓勤, 王文军 作者单位: 四川, 泸州医学院附属医院呼吸内科

【关键词】 氧化应激; 髓过氧化物酶; 重症哮喘; 气道重构

支气管哮喘是一个慢性气道炎症性疾病, 多种炎症细胞和细胞因子参与发病, 与增加的氧化应激有关, 在慢性炎症与氧化应激之间的联系已被证实[1]。重症哮喘中性粒细胞和嗜酸性粒细胞均参与了气道炎症, 但中性粒细胞在气道炎症中起了决定性作用。重度哮喘患者的诱导痰、支气管肺泡灌洗液(BALF)和黏膜组织中存在中性粒细胞增多和浸润[2]。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)在中性粒细胞活化时分泌, 被认为是炎症反应的显著标志, 参与氧化应激[3], 在重症哮喘的发病中具有重要意义。本文就近年来有关MPO的研究及在重症哮喘中的作用做一个综述。

用做一个综述。

1 MPO的来源、结构及生物学功能

MPO是血红素过氧化物酶-环氧酶超家族成员之一, 含血红素辅基, 是糖基化的四聚体血红素蛋白, 由两条糖基化的59-到64-KD的重链和两条非糖基化的轻链构成, 相对分子质量为150000。MPO基因位于人类的第17号染色体(17p13), 在骨髓分化时合成, 在中性粒细胞中大量表达, 是嗜中性粒细胞嗜天青颗粒的主要成分, 占中性粒细胞全部细胞蛋白质的5%。中性粒细胞分泌的MPO占全部循环含量的95%。还有很少一部分MPO在单核细胞和巨噬细胞中存在。

MPO在中性粒细胞呼吸爆发脱颗粒时大量分泌入噬菌小体和细胞间隙, 通过自分泌或旁分泌进一步活化中性粒细胞。MPO独特的活动是催化氯化物和过氧化氢形成氧化氯化剂, 如次氯酸, 这是一个强有力的杀菌剂, 传统上MPO被认为在机体抵御外来微生物入侵方面发挥重要的固有免疫作用。然而, 有证据显示依赖MPO的氧化剂能够造成组织损伤, 并且诱发或者加重急性或慢性炎症性疾病。MPO系统主要包括过氧化氢(H₂O₂, 呼吸爆发时产生), 氯化物, 特别是Cl⁻。最初的MPO-H₂O₂-Cl⁻系统的产物是抗菌氧化剂次氯酸/次氯酸盐。MPO产物还包括其他的活性分子粒子的形成如酪氨酸、乙醛、羟自由基、以及催化一氧化氮产生亚硝酸盐和进一步的产物二氧化氮等。在病理状态下, 以上这些产物都可以直接或者间接地激活细胞信号级联反应, 通过卤化、硝化、氧化交联等对脂质、DNA、蛋白质等生物分子造成损伤[4]。

2 重症哮喘的特点

中性粒细胞在哮喘气道炎症形成过程中的作用虽然不及嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞重要, 但是在重症哮喘, 突发致死性哮喘, 哮喘急性发作和糖皮质激素治疗无效的哮喘中, 中性粒细胞引起的气道炎症起了决定性的作用[5]。在重症持续性哮喘, 其病理表现与典型哮喘不一致, 患者不伴随嗜酸性粒细胞性炎症, 但是仍然出现哮喘的恶化。哮喘的恶化常常以病毒感染, 内毒素等诱发, 而这些刺激物所触发的哮喘气道炎症多以中性粒细胞为主。糖皮质激素能够抑制中性粒细胞的凋亡而促进中性粒细胞的

特色服务 Serves

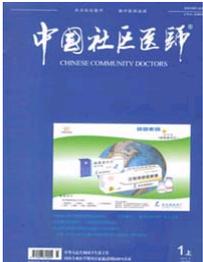
- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志
- 内蒙古中医药

推荐期刊

中国社区医师



- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

职声里的
蝉类哲学





名医荟萃

在线客服...

QQ交谈 1254635326
QQ交谈 4006089123
545493140(重要)
400-6089-123 68590972

生存, 但是其他因素也影响着中性粒细胞的浸润, 这提示重症哮喘中中性粒细胞浸润可能与疾病的严重程度相关, 而非感染或者激素治疗的结果。

重症哮喘的特征性改变是气道重构。气道壁增厚、气道壁结构改变、气道动力学上更为僵硬, 导致流速降低, 支气管反应性增高, 对支气管扩张剂治疗反应较差。气道重构是支气管壁持续性炎症的结果, 炎症反应是这些改变的基础机制。这种炎症中有促炎症因子和生长因子生成, 尸体解剖研究证实有致死性哮喘中有炎症细胞粘附于外周血管[6]。目前关于哮喘研究的多个领域已经取得了理论上的进展, 如细胞内病毒或非典型感染, 接触变应原及致敏, Th1/Th2淋巴细胞衍生的细胞因子, 细胞产生的生长因子和哮喘末期气道重构进程等。此类炎症与重构学说的交汇点为急性重症哮喘在临床上所呈现的气道功能障碍导致气道阻力明显增加, 进行性低氧血症和高碳酸血症。

3 MPO对重症哮喘发病的影响

重症哮喘中, 气道炎症以中性粒细胞浸润为主。中性粒细胞呼吸爆发氧化应激释放的MPO产生氧化次氯酸等, 更对组织造成进一步的损伤。研究表明痰液中MPO水平升高与哮喘发作的严重程度有关, 重度发作时尤为明显[7]。MPO对宿主组织的损伤可以发生在重症哮喘炎症反应引起的氧化应激中, 主要表现在以下几方面:

3.1 对重症哮喘气道重构的影响

首先, MPO催化产生ROS(reactive oxygen species)和RNS(reactive nitrogen species)通过卤化、过氧化等作用, 使气道上皮纤毛摆动停止, 腺体分泌增加, 上皮损伤、脱落、死亡, 并且使受损上皮的修复能力下降。目前认为气道上皮细胞受损后可分泌多种细胞因子如转化生长因子(TGF) β 1/ β 2、表皮生长因子、内皮素1和血小板衍生生长因子等刺激上皮下的成纤维细胞和平滑肌细胞增生, 后者也可以分泌多种细胞因子影响上皮的增殖, 它们相互作用的结果是最终导致气道重构[8]。MPO引起的脂质过氧化反应可以激活肺成纤维细胞产生细胞外基质, 如纤维连接蛋白, 在气道重构中发挥重要作用。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在MPO大量分泌时也从中性粒细胞的特异性颗粒中释放出来, 通过降解基底膜的主要成分IV型胶原在哮喘呼吸道炎症反应中起重要作用[9]。其次, 上皮细胞内外的谷胱甘肽可以保持上皮细胞完整性, 使其免受氧化损伤[10]。MPO可以使血浆MDA水平显著提高提示过氧化产物增高, 消耗还原型谷胱甘肽使其水平下降, 导致气道上皮通透性增加, 气道壁水肿, 抵御ROS等引起损伤的能力下降。氧化应激使气道高反应性, 刺激粘液分泌增加, 在气道重构的基础上进一步加重支气管痉挛。

3.2 对肺组织的损伤

MPO可以催化NO自由基的产生, NO能诱导Th2免疫应答, 并放大和持续Th2介导的炎症反应。NO是一个自由基, 虽然可以松弛内皮细胞, 但通过过氧化等反应对肺组织造成损伤。KostiKas等建议测量呼出气NO可以作为更安全、简单、快速的诊断哮喘的一个方法。ROS在活化NF- κ B过程中被认为是各种刺激物的共同第二信使, 可以上调NF- κ B的表达, 继而上调基质金属蛋白酶9的表达, 使细胞外基质降解异常, 肺组织重构[11]。氧化应激使上皮细胞和炎性细胞内的NF- κ B和AP-1激活[12], 增强哮喘炎症反应的发生, 支气管肺泡腔炎症细胞的浸润是哮喘的一个重要标志。肺泡及其间质明显充血、出血和水肿; 血管改变如微血管渗漏、组织水肿。

3.3 对NF- κ B细胞信号途径的影响

NF- κ B是一个应激敏感转录因子, 涉及细胞的生存、增殖、和应激反应, 细胞未受刺激时, NF- κ B复合物通过I- κ B(一种抑制蛋白)固定在免疫细胞的胞浆中。活化的NF- κ B是指I- κ B经过磷酸化, 通过泛素-蛋白酶途径降解, 释放NF- κ B进入胞核, 其亚基形成环状结构与DNA接触, 结合在靶基因的增强子上, 调控相应的基因表达[13]。MPO产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)对其进行调节, 被认为在NF- κ B活化中是最常见的第二信使。在短时应激中, 活化的NF- κ B是细胞从氧化应激中得以恢复所不可缺少的, 但在长时氧化应激中, 如果ROS不能被有效扑灭, 将破坏细胞组分或扰乱信号转导通路, 使蛋白酶体失活, 从而减弱I- κ B降解而导致NF- κ B活性减弱[14]。另外, 其他调节NF- κ B活化的途径也因为氧化应激而受影响, 如肿瘤坏死因子 α 诱导的I- κ B磷酸化减少; 持续氧化应激导致细胞内氧化的谷胱甘肽水平升高妨碍蛋白酶的活性, 阻止I- κ B蛋白质水解。以上几方面不仅损害气道及肺组织蛋白质质量控制系统, 也损害了NF- κ B活化的细胞信号途径。

3.4 对糖皮质激素的抵抗

首先, DNA损伤可能与糖皮质激素抵抗有关。MPO催化产生的HOCl能迅速与体液中存在的高浓度的初级胺发生反应生成N-氯胺, 后者使核苷碱基氧化[15]。MPO催化产生的脂质过氧化产物MDA(丙二醛), 因为其相对稳定性可以被作为氧化应激的生物指标[16], MDA也可以引起各种碱基损伤、DNA链断裂而导致DNA的损伤, 并对DNA分子鸟嘌呤碱基具有选择性损伤[17]。激素在胞浆中和受体结合形成GR-GC复合物, 进入胞核与DNA的激素反应元件(glucocorticoid response element, GRE)结合, 调控靶基因转录, 发挥抗炎效应[18]。而损伤的DNA可能造成激素反应元件的损害从而形成激素抵抗。其次, GR-GC复合物进入细胞核, 使组蛋白酶去乙酰化酶活性增强, 抑制炎前因子NF- κ B和AP-1的组蛋白的乙酰化作用, 抑制炎症介质和炎症因子的基因表达[19]。MPO导致的氧化应激可以使糖皮质激素受体下调, 组蛋白酶去乙酰化酶活性减弱, 这可能是糖皮质激素产生抵抗的原因之一[20]。

3.5 使 β 2肾上腺素受体(β 2AR)下调

有研究发现[21], 哮喘患者存在 β 2AR下调, 且SOD与 β 2AR数量呈显著正相关, 而MDA水平与 β 2AR数量呈显著负相关, 说明MPO引起的氧自由基大量增多, 后者是 β 2AR功能低下的一个因素。 β 2AR含有二硫键和巯基, 氧自由基对巯基有高度敏感

性,破坏巯基以及降低细胞膜磷脂双层的流动性,降低 $\beta 2AR$ 功能。

4 结 语

综上所述,重症哮喘是中粒细胞浸润为主的气道炎症,释放MPO引发的氧化应激最终导致气道重构。气道重构一旦形成,对糖皮质激素及 $\beta 2$ 肾上腺受体激动剂治疗效果差。因此控制气道炎症,开发特定的MPO抑制剂,使其能够保持在机体防御方面的杀菌作用,干扰其在病理方面的持续活化,采用各种方法抑制MPO的活性,改善MPO引发的氧化剂对机体的损伤从而积极抗氧化治疗,以减少气道重构的加重,对重症哮喘的治疗至关重要。

【参考文献】

- [1] Zeyrek D, Cakmak A, Atas A, et al. DNA damage in children with asthma bronchiale and its association with oxidative and antioxidative measurements[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20: 370-376.
- [2] 周庆涛,孙永昌,姚婉贞.重度支气管哮喘患者气道炎症及其与白细胞介素17的关系[J].*中华结核和呼吸杂志*,2005,28,(9): 630-634.
- [3] Chinnaswamy Tirupathi,* Tabassum Naqvi, Yubin Wu, et al. Albumin mediates the transcytosis of myeloperoxidase by means of caveolae in endothelial cells[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 ,101(20): 7699-7704.
- [4] E Malle, PG Furtmueller, W Sattler, et al. Myeloperoxidase: a target for new drug development[J]. *British Journal of Pharmacology* 2007,152: 838-854.
- [5] 王 尧, 况九龙. 金水宝对哮喘大鼠气道重塑、气道炎症及氧化应激水平影响的研究[J].*江西医学院学报*, 2009,49(4):27-31.
- [6] Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma [J].*Am Rev Respir Dis* 1990, 143:138-43.
- [7] 廖 竞, 农光民. 中性粒细胞凋亡与重症哮喘[J].*实用儿科临床杂志*, 2008,23(4): 307-309.
- [8] 王 尧, 况九龙. 支气管哮喘气道重塑与氧化应激的关系[J].*中华哮喘杂志*.2008, 2(2): 133-136.
- [9] Ko FW, Diba C, Roth M, et al. A comparison of airway and seHm matrix Metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients and patients with asthmatic mucus hypemeeretion[J].*Chest*,2005, 127(6): 1919-1927.
- [10] G. A. JACOBSON, K. C. YEE, C. H. NG. Elevated plasma glutathione peroxidase concentration in acute severe asthma: Comparison with plasma glutathione peroxidase activity, selenium and malondialdehyde[J].*Scand J Clin Lab Invest* ,2007,67: 423-430.
- [11] 荣志慧, 常立文, 钱莉玲, 等. 支气管肺发育不良不同时期基质金属蛋白酶, 基质金属蛋白酶特异性组织抑制物及核转录因子 κB 表达变化[J].*实用儿科临床杂志*, 2005,20:440-442.
- [12] Corradi M, Folesani G, Andreoli R, et al. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation[J].*Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(3): 395-399.
- [13] 王 勇, 黄文华. κB 激酶的激活及其在NF- κB 活化过程中的作用[J].*生物化学与生物物理进展*, 2001, 28(4): 455-458.
- [14] Wu, MBian, QLiu, YFernandes, et al. sustained oxidative stress inhibits NF- κB activation partially via inactivating the proteasome [J].*Free Radical Biology & Medicine*, 2009,46(1): 62-69.
- [15] Junko Takeshita, Jaeman Byun, Thomas Q, et al. Myeloperoxidase Generates 5-Chlorouracil in Human Atherosclerotic Tissue[J]. *The Journal of Biological Chemistry*.2006 (281):3096-3104.
- [16] Catrin M. Davies, Ph.D., I Farshid Guilak, Ph.D., et al. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008,16(5): 624-630.
- [17] 常 波. 运动、氧化应激与DNA损伤和修复[J].*沈阳体育学院学报*.2004,23(6):756-757.
- [18] 侯 嘉, 孙永昌. 支气管哮喘激素抵抗机制的研究进展[J].*中华结核和呼吸杂志*,2010,33(8):608-611.
- [19] Barnet PJ, Ito k, Adcock IM, et al. Corticosteroid resistance in chronic Obstructive pulmonary disease: inactive of histone deacetylase[J].*Lancet*,2004,363:731-733.
- [20] Ito K, Herbert C, Siegle JS, et al. Steroid-resistant neutrophilic inflammation in a mouse model of an acute exacerbation of asthma[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* ,2008, 39(5): 543-550.

最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



- ▶ 髓过氧化物酶与重症哮喘 2011-11-14
- ▶ 急性白血病患者氧化应激状态与抑郁情绪之间的关系 2011-9-5
- ▶ 胰岛素抵抗的相关性 2011-8-9
- ▶ N乙酰半胱氨酸对老年COPD 患者氧化应激及肺功能的影响 2011-8-3

 加入收藏夹
  复制给朋友
  分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页