



·综述·

## 髓过氧化物酶在高血压发病机制中作用的研究进展

唐桦 诸国华 孙希鹏 赵欢 丁存涛 华琦

100053 首都医科大学宣武医院心脏内科

通信作者:华琦,电子信箱:huaqi5371@medmail.com.cn

DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.05.022

**【摘要】** 髓过氧化物酶(MPO)是连接炎症反应与氧化应激的酶,可催化氧化反应,产生大量具有细胞毒性的活性氧,降低一氧化氮生物利用度、损害血管内皮功能,参与高血压心脑血管等靶器官的损害。此外,目前已有诸多研究显示 MPO 基因多态性与心血管疾病的风险相关。本文就 MPO 在高血压发病机制中作用的研究进展进行综述。

**【关键词】** 高血压; 髓过氧化物酶

**The research progress of the role of myeloperoxidase in the pathogenesis of hypertension** Tang Hua,

Zhu Guohua, Sun Xipeng, Zhao Huan, Ding Cuntao, Hua Qi

Department of Cardiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Hua Qi, Email: huaqi5371@medmail.com.cn

**【Abstract】** Myeloperoxidase (MPO) is an enzyme that links inflammatory response and oxidative stress. It catalyzes the oxidation reaction, produces a large amount of cytotoxic reactive oxygen species (ROS), reduces the bioavailability of nitric oxide, impairs endothelial function. MPO participates the target organs damage of hypertension, such as heart, brain and kidney. In addition, many studies have shown that genetic polymorphisms of MPO is associated with the risk of cardiovascular disease. This article reviews the research progress of the role of MPO in the pathogenesis of hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Myeloperoxidase

高血压是一种以动脉血压升高为特征的慢性疾病,是心脑血管疾病、慢性肾脏病的主要危险因素,在全球范围内都有着很高发病率和死亡率,在我国高血压发病高达 29.3%<sup>[1]</sup>。越来越多的研究显示,高血压与免疫及炎症反应相关<sup>[2]</sup>。近来诸多研究显示髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)与多种炎症性疾病相关,包括动脉粥样硬化、心血管疾病、肾脏病、代谢综合征等<sup>[3]</sup>,其发病机制多与氧化应激、炎症反应、血管内皮损害相关, MPO 在高血压发病机制中的作用也受到越来越多的关注。Kisic 等<sup>[4]</sup>在研究年龄相关的白内障疾病时发现,高血压患者体内 MPO 活性较非高血压患者显著升高。本文就 MPO 在高血压发病机制中作用的研究进展进行综述。

### 1 MPO 的生物学作用

MPO 是血红素过氧化物酶超家族成员,由两条重链和两条轻链组成,分子量为 140 000<sup>[5]</sup>。MPO 基因由 12 个外显子和 11 个内含子组成,位于染色体 17q22,主要由中性粒细胞、单核细胞表达,其 mRNA 在早期髓细胞中表达,其中

早幼粒细胞的表达水平最高,其次是原始粒细胞、幼稚和原始单核细胞。MPO 在早幼粒细胞阶段合成,然后加工和包装进入嗜天青颗粒,经胞吐方式释放。MPO 除了含铁血红素凹窝中的两个保守的酯键,还有连接 2-乙烯基和 409 甲硫氨酸之间的二硫键,这予以 MPO 特殊的光谱学性质以及较大的氧化电势,以致 MPO 是其家族中唯一能氧化 Cl<sup>-</sup>为 Cl<sup>+</sup>的成员, MPO 能在生理条件的 PH 值下生成 HOCl<sup>[6]</sup>,并产生大量具有细胞毒性的活性氧,发挥氧化作用,可参与高血压的发生发展。故而进一步探究 MPO 与高血压之间关系,有益于评估高血压靶器官损害以及为进一步治疗提供新的思路。

### 2 MPO 在高血压发病过程中的作用机制

许多研究显示 MPO 是心血管疾病的高危因素, MPO 参与内皮损伤、粥样硬化斑块的形成、血管痉挛以及心肌梗死后心室重构等,可能存在的机制如下:

#### 2.1 MPO 降低 NO 的生物利用度

血管内 NO 是由内皮细胞的一氧化氮合酶(nitric oxide



synthases, NOS) 产生, NO 能激活鸟苷酸环化酶, 使三磷酸鸟苷 (guanosine-5'-triphosphate, GTP) 生成环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 引起邻近血管平滑肌细胞舒张, 起到有扩血管作用。NO 在管理血管紧张性起到重要的作用, 有强有力的血管舒张功能。血管壁 MPO 的主要由局部中性粒细胞或巨噬细胞释放, MPO 可通过多种机制降低内皮细胞产生的 NO 的生物利用度, 降低 NO 的舒血管作用。MPO 可穿过血管内皮, 在内皮下间隙蓄积, 催化消耗 NO。同时, MPO 催化产生的次氯酸能与内皮 NOS 精氨酸亚基的 N 原子反应, 产生含 Cl 的精氨酸物质, 抑制其他 NOS 亚基, 动物试验中表现为小鼠动脉环内皮依赖的舒张功能受损<sup>[7]</sup>。此外, 有证据显示次氯酸有效诱导内皮细胞 NOS 解耦联, 降低 NO 的生成<sup>[8]</sup>。最近 Etwebi 等<sup>[9]</sup>提出, MPO 可以通过上调蛋白磷酸酶 2A 的表达降低内皮细胞 NOS 的磷酸化, 减少 NO 的生成。

## 2.2 MPO 参与血管内皮损伤

MPO 及其氧化产物参与血管内皮损伤。Tanja 等<sup>[10]</sup>研究显示, MPO 在血管功能受损、电导率方面有深刻的影响, 而先天性低 MPO 活性对白细胞导致的血管功能退化有保护作用。MPO 氧化产物 HOCl 可导致内皮细胞凋亡、基质溶解、血管内皮受损。实验显示人脐静脉内皮细胞在暴露于 MPO 时, 可导致细胞膜完整性破坏以及形态学改变, 加入叠氮化钠或者 MPO 抑制剂可减轻内皮细胞损伤, 加入牛磺酸可减少人脐静脉内皮细胞形态学改变<sup>[11]</sup>。同时, HOCl 还可以抑制金属蛋白酶组织抑制因子 1 (metallopeptidase inhibitor 1, TIMP-1) 的活性, 激活动脉壁基质裂解蛋白, 降解其基质蛋白聚糖, 引起内皮功能障碍。此外, MPO 参与脂质氧化, 参与氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 的形成, 而 ox-LDL 能诱导血管内皮细胞活化、功能障碍, 可促进炎症细胞和血小板在受损区聚集、粘附, 加重血管内皮损伤。也有研究报道, MPO 衍生的氯化脂质可导致内皮细胞功能障碍<sup>[12]</sup>。近期研究发现 MPO 参与血管内皮损伤的新机制, 与 MPO 的经典催化功能无关。对小鼠提睾肌血管进行阿尔新蓝 8GX 染色, 发现 MPO 依赖其阳离子电荷降低内皮糖萼厚度, MPO 通过与硫酸乙酰肝素侧链的离子相互作用, 起中性粒细胞依赖性配体蛋白聚糖 1 脱落和内皮糖萼结构崩溃, 从而影响内皮功能<sup>[13]</sup>。动物研究发现, 血管壁表达的钙依赖性蛋白酶可能参与 MPO 介导的血管损伤, 在内皮功能障碍过程中,  $\mu$ -钙蛋白酶亚型为 MPO 的新型下游信号传导目标; 而在功能水平, MPO 可增加血管黏附分子 1, 促进白细胞在血管壁的粘附, 与野生型小鼠相比,  $\mu$ -钙蛋白酶缺乏的小鼠其白细胞粘附显著降低<sup>[9]</sup>。MPO 参与血管内皮损伤机制复杂, 有待进一步研究。

## 3 MPO 与高血压靶器官损伤的关系

### 3.1 心血管并发症

高血压是冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD)

的独立危险因素, 目前有诸多研究显示, MPO 参与 CAD 的发生、发展。MPO 参与血管内皮损伤、氧化修饰低密度脂蛋白和高密度脂蛋白, 促进巨噬细胞吞噬、胆固醇沉积以及泡沫细胞形成<sup>[11]</sup>。MPO 可通过激活金属蛋白酶, 使纤维帽变薄而导致斑块不稳定, 在急性冠脉综合征的诊断和预后评估等方面均有意义。近来研究显示, 对于急性心肌梗死的患者, 其犯罪血管内 MPO 的浓度与微血管阻塞、梗死范围呈正相关<sup>[14]</sup>。而且, MPO 对 cTnI 阴性的急性胸痛的主要不良心脏事件发生有显著的预示意义<sup>[15]</sup>, 但具体机制尚不明确。

### 3.2 脑卒中

脑血管并发症是高血压最常见的并发症, 脑缺血诱导一系列复杂的生物分子学改变, 其中炎症反应、活性氧的产生能促进卒中发展。在动物实验中发现卒中后 MPO 活性增加, 白细胞在缺血区域聚集<sup>[16]</sup>。MPO 是卒中的炎症标志物, MPO 与过氧化氢反应产生次氯酸、活性氧物质, 参与细胞凋亡、蛋白变性。对卒中病人进行横断面研究显示, MPO 与脑梗死严重程度呈正相关<sup>[17]</sup>。Tay 等<sup>[18]</sup>发现, 急性缺血性卒中患者血清 MPO 水平升高, 且 MPO 水平与预后相关。此外, 也有研究显示 MPO 是复发性卒中的独立危险因素<sup>[19]</sup>。在动物实验中, 对亚急性性卒中小鼠予以抑制 MPO 或者 MPO 基因敲除可减少梗死范围、改善神经症状、改善其临床预后以及存活率<sup>[20]</sup>。

### 3.3 肾脏损害

在慢性肾脏病发生发展过程中, 活性氧物质起到重要作用, MPO 参与慢性肾脏病的发生、发展<sup>[21]</sup>, 近期研究显示血浆 MPO 水平随着慢性肾脏病 1 阶段到 5 阶段逐渐下降, 但其活性逐渐升高, 而且, 无论哪阶段, 当合并 CAD 时, MPO 与 3-氯代酪氨酸水平显著升高。研究发现, 血浆中 MPO 与 3-氯代酪氨酸水平可作为确定慢性肾脏疾病中 MPO 介导的氧化应激负担提供额外价值<sup>[22]</sup>。也有研究显示, 在慢性肾脏病小鼠模型中发现 MPO 可加速其动脉粥样硬化<sup>[23]</sup>。但在高血压肾损害过程中, MPO 发挥的作用有待进一步探究。

## 4 MPO 基因多态性与心血管疾病风险

MPO 基因多态性与脂质代谢、CAD 等疾病密切相关<sup>[24]</sup>, 其中研究比较多的是 MPO-463G/A and -129G/A。在土耳其人群中研究 MPO-463G/A and -129G/A 基因多态性与冠心病的潜在关系, 发现 MPO-463GA 患者发生 CAD 的风险显著增高, 并且比较 MPO-129A 和 G 等位基因分布, 发现 MPO-129A 发生 CAD 的风险显著升高<sup>[25]</sup>。在俄罗斯人群中调查研究显示 MPO 基因多态性与高血压疾病风险相关, 其中 463GA 基因型可降低 HT 风险, 在性别分层中 463GA 和 463AA 基因型仅在女性中显著降低 HT 的风险<sup>[26]</sup>。因此, 进一步从基因分子水平了解 MPO 参与高血压发生发展过程, 有利于对高血压的预防。

## 5 小结

MPO 参与高血压疾病的发生发展过程, 与高血压心脏



管管、肾脏损害等并发症密切相关,进一步探究 MPO 与血压水平、血管内皮功能等关系,有助于对高血压疾病控制、疾病进展进行评估。在动物实验中予以自发性高血压小鼠褪黑素和碧萝芷,结果显示对微血管结构和功能以及收缩压有保护作用,可能与抑制了 MPO 的活性相关<sup>[27]</sup>。在小鼠体内研究显示亚麻木酚素能抑制过氧化物酶活性与氯化物循环来抑制 MPO 的活性,这为以 MPO 为靶点进行干预,减轻 HT 炎性损伤,为高血压的治疗带来新的思路。

利益冲突:无

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27 ( 11 ): 1355-1361. DOI:10.1093/ajh/hpu053.
- [ 2 ] Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension [J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49 ( 2 ): 158-165.
- [ 3 ] Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 640:47-52. DOI:10.1016/j.abb.2018.01.004.
- [ 4 ] Kusic B, Miric D, Zoric L, et al. Xanthine oxidase activity in patients with age-related cataract associated with hypertension [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51 ( 5 ): e6129. DOI:10.1590/1414-431X20176129.
- [ 5 ] Davies MJ. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48 ( 1 ): 8-19. DOI:10.3164/jcbn.11-006FR.
- [ 6 ] Zederbauer M, Furtmuller PG, Brogioni S, et al. Heme to protein linkages in mammalian peroxidases: impact on spectroscopic, redox and catalytic properties [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24 ( 3 ): 571-584. DOI:10.1039/b604178g.
- [ 7 ] Yang J, Ji R, Cheng Y, et al. L-arginine chlorination results in the formation of a nonselective nitric-oxide synthase inhibitor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318 ( 3 ): 1044-1049. DOI: 10.1124/jpet.106.104422.
- [ 8 ] Xu J, Xie Z, Reece R, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxidase synthase by hypochlorous acid: role of NAD ( P ) H oxidase-derived superoxide and peroxynitrite [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 ( 12 ): 2688-2695. DOI:10.1161/01.ATV.0000249394.94588.82.
- [ 9 ] Etwebi I, Landesberg G, Preston K, et al. Mechanistic Role of the Calcium-Dependent Protease Calpain in the Endothelial Dysfunction Induced by MPO ( Myeloperoxidase ) [J]. *Hypertension*, 2018, 71 ( 4 ): 761-770. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10305.
- [ 10 ] Rudolph TK, Wipper S, Reiter B, et al. Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 ( 13 ): 1625-1634. DOI:10.1093/eurheartj/ehr193.
- [ 11 ] Pitanga TN, de Aragao FL, Rocha VC, et al. Neutrophil-derived microparticles induce myeloperoxidase-mediated damage of vascular endothelial cells [J]. *BMC Cell Biol*, 2014, 15: 21. DOI:10.1186/1471-2121-15-21.
- [ 12 ] Palladino END, Hartman CL, Albert CJ, et al. The chlorinated lipidome originating from myeloperoxidase-derived HOCl targeting plasmalogens: Metabolism, clearance, and biological properties [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 641:31-38. DOI:10.1016/j.abb.2018.01.010.
- [ 13 ] Manchanda K, Kolarova H, Kerkenpass C, et al. MPO ( Myeloperoxidase ) Reduces Endothelial Glycocalyx Thickness Dependent on Its Cationic Charge [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 ( 8 ): 1859-1867. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311143.
- [ 14 ] Stamboul K, Zeller M, Rochette L, et al. Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2017, 12 ( 7 ): e179929. DOI:10.1371/journal.pone.0179929.
- [ 15 ] Searle J, Shih J, Muller R, et al. The role of myeloperoxidase ( MPO ) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2 ( 3 ): 203-210. DOI: 10.1177/2048872613484688.
- [ 16 ] Chen J W, Breckwoldt M O, Aikawa E, et al. Myeloperoxidase-targeted imaging of active inflammatory lesions in murine experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Brain*, 2008, 131 ( Pt 4 ): 1123-1133. DOI:10.1093/brain/awn004.
- [ 17 ] Palm F, Pussinen PJ, Safer A, et al. Serum matrix metalloproteinase-8, tissue inhibitor of metalloproteinase and myeloperoxidase in ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271:9-14. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.012.
- [ 18 ] Tay A, Tamam Y, Yokus B, et al. Serum myeloperoxidase levels in predicting the severity of stroke and mortality in acute ischemic stroke patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19 ( 11 ): 1983-1988.
- [ 19 ] Ganz P, Amarencu P, Goldstein LB, et al. Association of Osteopontin, Neopterin, and Myeloperoxidase With Stroke Risk in Patients With Prior Stroke or Transient Ischemic Attacks: Results of an Analysis of 13 Biomarkers From the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial [J]. *Stroke*, 2017, 48 ( 12 ): 3223-3231. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017965.
- [ 20 ] Yu G, Liang Y, Huang Z, et al. Inhibition of myeloperoxidase oxidant production by N-acetyl lysyltyrosylcysteine amide reduces brain damage in a murine model of stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13 ( 1 ): 119. DOI:10.1186/s12974-016-0583-x.
- [ 21 ] Kusic B, Miric D, Dragojevic I, et al. Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:1069743. DOI:10.1155/2016/1069743.
- [ 22 ] Afshinnia F, Zeng L, Byun J, et al. Myeloperoxidase Levels and Its Product 3-Chlorotyrosine Predict Chronic Kidney Disease Severity and Associated Coronary Artery Disease [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46 ( 1 ): 73-81. DOI:10.1159/000477766.
- [ 23 ] Zeng L, Mathew AV, Byun J, et al. Myeloperoxidase derived oxidants damage artery wall proteins in an animal model of chronic kidney disease accelerated atherosclerosis [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293: A117-A559. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000559.
- [ 24 ] Nauseef WM. Biosynthesis of human myeloperoxidase [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 642:1-9. DOI:10.1016/j.abb.2018.02.001.
- [ 25 ] Arslan S, Berkan C, Bayyurt B, et al. Effects of MPO-463G/A and -129G/A polymorphisms on coronary artery disease risk and patient survival in a Turkish population [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7 ( 6 ): 547-552. DOI:10.3892/br.2017.995.
- [ 26 ] Bushueva O, Solodilova M, Ivanov V, et al. Gender-specific protective effect of the-463G>T; A polymorphism of myeloperoxidase gene against the risk of essential hypertension in Russians [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9 ( 11 ): 902-906. DOI:10.1016/j.jash.2015.08.006.
- [ 27 ] van der Zwan LP, Scheffer PG, Teerlink T. Reduction of myeloperoxidase activity by melatonin and pycnogenol may contribute to their blood pressure lowering effect [J]. *Hypertension*, 2010, 56 ( 3 ): e34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158170.

(收稿日期:2018-07-01)

(本文编辑:李鹏)