

- [11] SHAN Z, TENG W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy[J]. *Endocrine*, 2019, 66(1): 35-42.
- [12] HAMMOND K R, CATALDO N A, HUBBARD J A, et al. Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(6): 1532-1536.
- [13] LAZARUS J, BROWN R S, DAUMERIE C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children[J]. *Eur Thyroid J*, 2014, 3(2): 76-94.
- [14] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389.
- [15] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 636-665.
- [16] GALOFRE J C, HABER R S, MITCHELL A A, et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2010, 20(8): 901-908.
- [17] ARGATSKA A, NONCHEV B, ORBETZOVA M, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with autoimmune thyroiditis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(5): 379-382.
- [18] SHIELDS B M, KNIGHT B A, HILL A V, et al. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 1941-1945.
- [19] NEELAVENI K, KUMAR K, SAHAY R, et al. Postpartum follow-up in women diagnosed with subclinical hypothyroidism during pregnancy[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(5): 699-702.
- [20] MCGOVERN N, SHIN A, LOW G, et al. Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2[J]. *Nature*, 2017, 546(7660): 662-666.
- [21] LA ROCCA C, CARBONE F, LONGOBARDI S, et al. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A): 41-48.
- [22] PICCINNI M P, LOMBARDELLI L, LOGIODICE F, et al. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression[J]. *Clin Mol Allergy*, 2016, 14: 11.
- [23] FATHIMA N, NARNE P, ISHAQ M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease[J]. *Endocrine*, 2019, 64(3): 591-604.
- [24] JEON M J, KIM W G, KWON H, et al. Excessive iodine intake and thyrotropin reference interval: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Thyroid*, 2017, 27(7): 967-972.
- [25] PARK S, KIM W G, JEON M J, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels and smoking status: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV[J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 88(6): 969-976.
- [26] MANSOURNIA N, MANSOURNIA M A, SAEEDI S, et al. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(5): 473-476.

(收稿日期: 2019-12-30 修回日期: 2020-03-19)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 14. 051

髓过氧化物酶与动脉粥样硬化的关系及在脑卒中应用的研究进展*

毕玉华, 鞠卫萍, 迟晓妮, 张道强 综述, 詹 霞[△]审校

山东省威海市中心医院神经内科, 山东威海 264400

关键词: 髓过氧化物酶; 动脉粥样硬化; 脑卒中

中图分类号: R743. 1; R743. 3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)14-2096-05

髓过氧化物酶(MPO)是血红素过氧化物酶超家族的一员, 主要存在于髓系细胞嗜苯胺蓝颗粒中, 是反映中性粒细胞和巨噬细胞活化的特异性指标。MPO已被证明与多种人类疾病相关^[1], 本综述重点

阐述了 MPO 与动脉粥样硬化的关系及在脑卒中应用的研究进展。

1 MPO 的结构、活性及基因表达

MPO 是一种同源二聚体蛋白质, 相对分子质量

* 基金项目: 山东省威海市自体免疫重点实验室项目(2017GGH11)。

[△] 通信作者, E-mail: wdzhx686@sina. com。

为 146×10^3 , 由相同且功能独立的两个相对分子质量为 73×10^3 的单体组成, 它们通过第 153 位的半胱氨酸残基形成的单个二硫键相连^[2]。每个单体各含有 2 条多肽链: 含 467 个氨基酸残基, 相对分子质量为 58.5×10^3 的糖基化重链和含 106 个氨基酸残基、相对分子质量为 14.5×10^3 的轻链。重链内有 5 个链内二硫键, 轻链内有 1 个链内二硫键^[3]。编码人 MPO 的基因位于 17 号染色体的长臂 q23.1 区段上, 大小约为 11 kb, 包含 11 个内含子和 12 个外显子^[4-6]。研究者已经发现了许多 MPO 基因的多态性, 尤其是启动子区域内或附近的单核苷酸多态性。被深入研究的多态性是位于上游启动子区域的 Alu 受体反应元件的多态性^[1]。-463 位 G/A 多态性是最重要的, G 等位基因与启动子活性增加有关, 而 A 等位基因与单核细胞和巨噬细胞中较低的 MPO 表达有关^[7-8]。虽然 -463 位 G/A 多态性似乎并不影响 MPO 循环水平, 但它被证明与动脉粥样硬化等多种人类疾病有关^[1]。-129 位 G/A 多态性也位于 MPO 基因的启动子区域内。携带 -129 位 A 等位基因的个体的中性粒细胞的 MPO 活性降低^[9]。虽然 MPO 主要存在于中性粒细胞和单核细胞中, 其他一些细胞包括 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞, 炎症性疾病(如动脉粥样硬化病变和血管炎)中的浸润巨噬细胞中也能检测到 MPO 活性。在内皮细胞和血小板中也检测到 MPO 活性, 它可能是内源性的或外源性的。研究已经表明内皮细胞可内源性表达 MPO^[10-11]。虽然单核细胞在转变为巨噬细胞时会丢失 MPO, 但巨噬细胞仍表现出 MPO 活性^[12], 很可能是因为吞噬了中性粒细胞, 或通过各种途径从外部引入了 MPO^[13]。

2 MPO 与动脉粥样硬化

与脑卒中相关的最常见的 MPO 靶点是血浆脂蛋白、NO 系统、内皮细胞、动脉粥样硬化斑块。

2.1 氧化应激修饰脂蛋白 MPO 衍生物主要是 HOCl、HOSCN 和 SCN^- , 将 LDL 修饰成氯化、硝化或碳酰化的形式, 显著提高其致动脉粥样硬化性。LDL 载脂蛋白 B100 中的酪氨酸残基是主要靶点。活化的中性粒细胞与 LDL 的增加与 3-氯酪氨酸含量的急剧增加有关, 而检测人动脉粥样硬化斑块中的 3-氯酪氨酸支持 MPO 是脂蛋白氧化修饰的重要途径的假设^[14]。修饰后的 LDL 转化为高摄取颗粒, 与巨噬细胞清除受体 CD36 和清道夫受体 B1 型(SR-B1)结合后被巨噬细胞摄取^[15]。MPO/ H_2O_2 /NO₂ 系统硝化载脂蛋白 B100 的酪氨酸残基, 产生硝化 LDL, 被巨噬细胞摄取, 这是泡沫细胞形成的先决条件。有研究表明, 主动粥样硬化内膜 LDL 中检测到的 3-硝基酪氨酸含量是血浆 LDL 的 90 倍^[16]。类卤化物 SCN^- 对赖氨酸残基的氨基甲酰化作用是另一种产生动脉粥样硬化性 LDL 的修饰, 这种 LDL 不能与巨噬细胞

LDL 受体结合, 但能与 A 类巨噬细胞清道夫受体结合, 有利于这些颗粒在巨噬细胞中积累并形成泡沫细胞。碳酰化 LDL 具有细胞毒性, 促进内皮细胞凋亡、平滑肌细胞增殖和单核细胞黏附^[17]。白细胞生成的 HOCl 攻击 LDL 结构中的各种脂质成分, 促进单核细胞进入动脉粥样硬化斑块^[18]。氧化应激修饰 LDL 通过促进动脉壁单核细胞浸润(动脉粥样硬化斑块)、平滑肌细胞增殖、内皮细胞迁移和凋亡诱导动脉粥样硬化。

MPO 对高密度脂蛋白(HDL)的修饰是另一个与动脉粥样硬化有关的作用。HDL 具有抗氧化、抗炎、血管舒张、抗血栓、抗凋亡和细胞保护特性以及内皮功能维持特性, 所有这些作用都能降低动脉粥样硬化的风险^[19]。免疫组织化学研究已经确定载脂蛋白 A1 (HDL 的主要蛋白成分)是 MPO 衍生物的主要靶点^[20]。已有研究表明, 修饰后的 HDL 具有促炎作用, 可促进内皮细胞中 VCAM-1 的表达, 从而促进动脉壁单核细胞的进入^[21], 诱导动脉粥样硬化。MPO 介导的 HDL 动脉粥样硬化保护特性的丧失可能为一种新的机制, 将炎症和氧化应激与动脉粥样硬化的发病机制联系起来^[22]。

2.2 诱导内皮功能障碍 MPO 在人类内皮功能障碍中发挥重要作用^[23]。MPO 与内皮功能障碍直接相关, 其相关性甚至强于 C 反应蛋白(CRP)^[24]。MPO 诱导的内皮功能障碍被认为是连接炎症、氧化应激最重要机制之一^[25]。NO 生物利用度降低是 MPO 诱导内皮功能障碍的关键。MPO 及其产物通过多种机制抑制 eNOS 活性。研究表明, HOCl 氧化 eNOS 导致二聚体结构的单体化和合成酶活性^[26]的降低。MPO 修饰的血浆脂蛋白也可能通过引起内皮细胞表面^[26]中 eNOS 的解离而减少 NO 的产生。临床研究表明, MPO 水平升高与内皮功能障碍及血管反应活性受损有关。

2.3 增加斑块易损性 实验和临床研究表明, 在动脉粥样硬化斑块中存在活跃的 MPO, 并提示该酶参与斑块的进展和不稳定。DAUGHERTY 等^[27]确定了 MPO 在人类动脉粥样硬化病变中的作用。在不稳定性斑块中, 斑块区域 MPO 含量较高且容易发生斑块破裂。RASHID 等^[28]的一项研究表明, 在不稳定性斑块中, MPO 活性是稳定斑块的两倍。MPO 衍生物通过多种机制促进动脉粥样硬化斑块的不稳定性: MPO 生成的产物通过激活潜在的胶原酶^[29]和金属蛋白酶-7 以及金属蛋白酶-1 组织抑制剂的失活来降解纤维帽成分、胶原和弹性蛋白^[30]; MPO 产物 HOCl 通过凋亡途径导致内皮细胞脱落、死亡^[31]; 硝化和氯化高密度脂蛋白抑制平滑肌细胞扩散和迁移^[32]。因此, 弹性蛋白和胶原蛋白的降解, 内皮细胞的凋亡和血管平滑肌细胞增殖的抑制导致斑块变薄, 增加斑块

破裂的倾向。

3 MPO 与脑卒中

大鼠脑卒中实验模型显示,再灌注 24 h 后,大脑前动脉灌注的大脑皮层中 MPO 活性显著增加,而脑 MPO 活性与中性粒细胞的出现相关。使用抗中性粒细胞单克隆抗体减少中性粒细胞,阻止再灌注后 24 h MPO 活性的增加,能够减少再灌注后 24 h 脑组织含水量和梗死面积^[33]。小鼠脑卒中的另一个实验模型中,在缺血后 3~21 d 观察到 MPO 活性升高,而使用 4-氨基苯甲酸酰肼(一种不可逆的 MPO 抑制剂)抑制 MPO 使酶活性降低 30%~40%后,最终损伤体积减小了 60%^[34]。在小鼠缺血性卒中实验模型中,与未处理或野生型小鼠相比,用 4-氨基苯甲酸酰肼抑制 MPO 或先天 MPO 缺陷(MPO^{-/-})能够减少细胞凋亡。抑制 MPO 后,细胞保护性热休克蛋白 70 增加了 70%,p-Akt 增加了 60%,凋亡标志物 p53 水平降低了 62%。抑制 MPO 可减少梗塞面积并改善神经功能。该研究表明,抑制 MPO 或其先天性缺乏与缺血性卒中后的神经保护效应有关,提示 MPO 可能是卒中治疗的重要靶点^[35]。还有研究者提出,卒中后抑制 MPO 可增强神经再生能力^[36]。人体研究显示,MPO 参与了缺血性脑损伤的发生。病例对照研究表明,出血性^[37]和缺血性^[38]卒中患者的 MPO 水平高于对照组,且 MPO 水平与卒中严重程度^[38]、血肿量及 6 个月病死率^[37]相关。以前的一项病例对照研究分析了 MPO 基因-463 位 G/A 或-129 位 G/A 多态性与脑梗死之间的关联。-463 位 G/A 多态性位点处 A 等位基因与脑梗塞无显著关联。-129 位 G/A 多态性位点处 A 等位基因与脑梗塞面积及较差的短期功能恢复结果相关(由 Rankin 评分评估)^[39]。最近的一项研究测试了遗传风险评分(基于从先前全基因组研究中鉴定的 15 种常见单核苷酸多态性所预测的 MPO 水平)与原发性脑出血和缺血性卒中险之间的关系。导致循环 MPO 水平升高的遗传因素与出血性卒中险($OR=1.07, P=0.04$)、复发性出血性卒中险($OR=1.45, P=0.006$)和缺血性腔隙性卒中险($OR=1.05, P=0.0012$)相关。该研究表明 MPO 是脑血管疾病进展的重要致病因素^[40]。慢性炎症作为一种潜在的可改变的卒中险机制提供了理论依据,提示免疫靶向治疗可用于脑血管病的治疗和预防^[40]。Northern Manhattan Study 评估了 527 例社区无卒中受试者炎症标志物、高敏 CRP、脂蛋白相关磷脂酶 A2 和 MPO 与脑磁共振成像的白质高信号体积的关联。调整社会人口统计学和血管危险因素后,CRP 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平位于最高的四分位区间,而 MPO 位于第 3 和第 4 四分位区间的受试者有着更大的大脑白质高信号区域。对其他所有生物标志物做出调整后,MPO 水平高于中位数患者

的白质高信号体积比低于中位数的患者大 1.25 倍^[41]。一项针对 2 176 例参与者(562 发生了卒中)的病例队列研究评估了在中位数为 5 年的时间内,13 种生物标志物与卒中风险的关联。经调整后,骨桥蛋白、新蝶呤、MPO 和脂联素与卒中风险独立相关,进一步调整影响卒中预后的因素和治疗后,MPO 仍然与卒中风险独立相关^[42]。对于急性缺血性卒中,CO-JOCARU 等^[43]发现发病 24 h 前 MPO 水平明显较高,可用于急性缺血性卒中的诊断。据观察,患者在头 24 h 检测的血清 MPO 水平明显高于对照组,但到第五天已恢复到正常水平。急性缺血性脑卒中患者血清 MPO 水平升高,在给予特定治疗前测定的血清 MPO 水平可以作为缺血性卒中严重程度的指标,并可预测其预后^[44]。

综上所述,MPO 可通过氧化应激修饰脂蛋白、降低 NO 生物利用度、诱导内皮功能障碍、损伤血管反应性以及增加斑块易损性,参与动脉粥样硬化与脑卒中的病理生理过程。MPO 在动脉粥样硬化及脑卒中的作用,为脑卒中的预防及治疗提供了新的靶点。

参考文献

- [1] VAN DER VEEN B S, DE WINTHER M P, HEERIN-GA P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(11): 2899-2937.
- [2] FIEDLER T J, DAVEY C A, FENNA R E. X-ray crystal structure and characterization of halide-binding sites of human myeloperoxidase at 1.8 Å resolution [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(16): 11964-11971.
- [3] FURTMULLER P G, ZEDERBAUER M, JANTSCHKO W, et al. Active site structure and catalytic mechanisms of human peroxidases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 445(2): 199-213.
- [4] INAZAWA J, INOUE K, NISHIGAKI H, et al. Assignment of the human myeloperoxidase gene (MPO) to bands q21.3-q23 of chromosome 17 [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1989, 50(2/3): 135-136.
- [5] LATOS-BIELENSKA A, KLETT C, JUST W, et al. Refinement of localization of the human genes for myeloperoxidase (MPO), protein kinase C, alpha polypeptide, PRKCA, and the DNA fragment D17S21 on chromosome 17q [J]. *Hereditas*, 1991, 115(1): 69-72.
- [6] VAN TUINEN P, JOHNSON K R, LEDBETTER S A, et al. Localization of myeloperoxidase to the long arm of human chromosome 17: relationship to the 15;17 translocation of acute promyelocytic leukemia [J]. *Oncogene*, 1987, 1(3): 319-322.
- [7] REYNOLDS W F, CHANG E, DOUER D, et al. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 1997, 90(7): 2730-2737.

- [8] KUMAR A P, PIEDRAFITA F J, REYNOLDS W F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands regulate myeloperoxidase expression in macrophages by an estrogen-dependent mechanism involving the -463GA promoter polymorphism[J]. J Biol Chem, 2004, 279(9):8300-8315.
- [9] HOY A, TREGOUET D, LEININGER-MULLER B, et al. Serum myeloperoxidase concentration in a healthy population; biological variations, familial resemblance and new genetic polymorphisms[J]. Eur J Hum Genet, 2001, 9(10):780-786.
- [10] LA ROCCA G, DI STEFANO A, ELEUTERI E, et al. Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure[J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104(3):307-320.
- [11] KHALIL A, MEDFAI H, POELVOORDE P, et al. Myeloperoxidase promotes tube formation, triggers ERK1/2 and Akt pathways and is expressed endogenously in endothelial cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 654(1):55-69.
- [12] SUGIYAMA S, OKADA Y, SUKHOVA G K, et al. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes[J]. Am J Pathol, 2001, 158(3):879-891.
- [13] VANHAMME L, ZOUAOUI BOUDJELTIA K, VAN ANTWERPEN P, et al. The other myeloperoxidase: emerging functions[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 649:1-14.
- [14] HAZEN S L, HEINECKE J W. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima[J]. J Clin Invest, 1997, 99(9):2075-2081.
- [15] MARSCHE G, ZIMMERMANN R, HORIUCHI S, et al. Class B scavenger receptors CD36 and SR-BI are receptors for hypochlorite-modified low density lipoprotein[J]. J Biol Chem, 2003, 278(48):47562-47570.
- [16] LEEUWENBURGH C, HARDY M M, HAZEN S L, et al. Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima[J]. J Biol Chem, 1997, 272(3):1433-1436.
- [17] SIRPAL S. Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease[J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(9):681-695.
- [18] EL-BEJJANI D, HAZEN S L, MACKAY W, et al. Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults[J]. HIV Clin Trials, 2008, 9(3):207-211.
- [19] FENG H, LI X A. Dysfunctional high-density lipoprotein[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009, 16(2):156-162.
- [20] BERGT C, PENNATHUR S, FU X, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(35):13032-13037.
- [21] UNDURTI A, HUANG Y, LUPICA J A, et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle[J]. J Biol Chem, 2009, 284(45):30825-30835.
- [22] NICHOLLS S J, HAZEN S L. Myeloperoxidase and cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(6):1102-1111.
- [23] VITA J A, BRENNAN M L, GOKCE N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans[J]. Circulation, 2004, 110(9):1134-1139.
- [24] TSIMIKAS S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(11A):9-17.
- [25] NAUSEEF W M. Biosynthesis of human myeloperoxidase[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 642:1-9.
- [26] TENG N, MAGHZAL G J, TALIB J, et al. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture[J]. Redox Rep, 2017, 22(2):51-73.
- [27] DAUGHERTY A, DUNN J L, RATERI D L, et al. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions[J]. J Clin Invest, 1994, 94(1):437-444.
- [28] RASHID I, MAGHZAL G J, CHEN Y C, et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque[J]. Eur Heart J, 2018, 39(35):3301-3310.
- [29] WEISS S J, PEPPIN G, ORTIZ X, et al. Oxidative auto-activation of latent collagenase by human neutrophils[J]. Science, 1985, 227(4688):747-749.
- [30] WANG Y, ROSEN H, MADTES D K, et al. Myeloperoxidase inactivates TIMP-1 by oxidizing its N-terminal cysteine residue: an oxidative mechanism for regulating proteolysis during inflammation[J]. J Biol Chem, 2007, 282(44):31826-31834.
- [31] SUGIYAMA S, KUGIYAMA K, AIKAWA M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(7):1309-1314.
- [32] ZHOU B, ZU L, CHEN Y, et al. Myeloperoxidase-oxidized high density lipoprotein impairs atherosclerotic plaque stability by inhibiting smooth muscle cell migration[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):3.

[33] MATSUO Y, ONODERA H, SHIGA Y, et al. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat; effects of neutrophil depletion[J]. Stroke, 1994, 25(7): 1469-1475.

[34] FORGHANI R, KIM H J, WOJTKIEWICZ G R, et al. Myeloperoxidase propagates damage and is a potential therapeutic target for subacute stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(3): 485-493.

[35] KIM H J, WEI Y, WOJTKIEWICZ G R, et al. Reducing myeloperoxidase activity decreases inflammation and increases cellular protection in ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(9): 1864-1877.

[36] KIM H, WEI Y, LEE J Y, et al. Myeloperoxidase inhibition increases neurogenesis after ischemic stroke[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 359(2): 262-272.

[37] ZHENG G R, CHEN B, SHEN J, et al. Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2018, 487: 330-336.

[38] PALM F, PUSSINEN P J, SAFER A, et al. Serum matrix metalloproteinase-8, tissue inhibitor of metalloproteinase and myeloperoxidase in ischemic stroke[J]. Atherosclerosis, 2018, 271: 9-14.

[39] HOY A, LEININGER-MULLER B, POIRIER O, et al. Myeloperoxidase polymorphisms in brain infarction: association with infarct size and functional outcome[J]. Atherosclerosis, 2003, 167(2): 223-230.

[40] PHUAH C L, DAVE T, MALIK R, et al. International stroke genetics consortium, genetic variants influencing elevated myeloperoxidase levels increase risk of stroke[J]. Brain, 2017, 140(10): 2663-2672.

[41] WRIGHT C B, MOON Y, PAIK M C, et al. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariorosis[J]. Stroke, 2009, 40(11): 3466-3471.

[42] GANZ P, AMARENCO P, GOLDSTEIN L B, 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.

[43] COJOCARU I M, COJOCARU M, ILIESCU I, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke[J]. Rom J Intern Med, 2010, 48(1): 101-104.

[44] 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.

(收稿日期:2019-11-30 修回日期:2020-02-02)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.052

维生素 D 与儿童感染性疾病研究进展

朱行美, 黄红建 综述, 徐其忠[△] 审校

广西壮族自治区贺州市妇幼保健院, 广西贺州 542899

关键词: 维生素 D 缺乏; 感染性疾病; 儿童

中图分类号: R446.1; R725.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)14-2100-03

维生素 D 是一种类固醇激素, 是人体必需的营养素, 通过维生素 D 受体(VDR)介导发挥多种激素样的生物活性, 例如: 调节并稳定体内钙、磷代谢水平。近年来人们对维生素 D 的认识进一步提高, 除了钙、磷代谢的调节之外, 维生素 D 在维持人体健康、细胞生长和发育方面发挥着重要作用。儿童是维生素 D 缺乏的高危人群, 长期缺乏维生素 D 会导致佝偻病, 引起生长发育迟缓和骨骼畸形。此外, 由于免疫系统发育尚未完善, 儿童对感染性疾病的抵抗力较弱, 极易受病原体侵袭而患病。研究还发现维生素 D 与癌症、自身免疫性疾病、内分泌代谢疾病等密切相关^[1-3]。

1 维生素 D 的来源及流行病学研究

儿童体内维生素 D 可由阳光照射及食物摄取获得, 其中光照是人体维生素 D 的主要来源, 可占人体维生素 D 来源的 50% 左右^[4], 另一部分维生素 D 可

来源于食物摄取, 在肝脏中经 25-羟化酶羟化成 25 羟维生素 D[25(OH)D], 而后者通常被认为是评价维生素 D 营养状况的重要指标。研究显示, 即使是健康的儿童也存在轻度的维生素 D 缺乏^[5]。世界范围内维生素 D 缺乏的现象较为常见, 欧美等地针对儿童的调查研究显示, 维生素 D 缺乏率从 6%~46% 不等^[6-8]; 我国近几年维生素 D 缺乏的地域差异较大, 总体上与地区生活水平、经纬度等有明显相关性, 国内约 44 万例针对 14 岁以下儿童维生素 D 的大样本数据调查显示, 维生素 D 缺乏率达 25.14%^[9]。

2 维生素 D 缺乏的分类及诊断标准

目前, 各地区对维生素 D 缺乏的诊断标准仍存在争议, 美国医师协会曾于 2011 年提出将 25(OH)D 小于 15 ng/mL 设定为维生素 D 缺乏, 而美国内科协会则主张将缺乏的临界值定为 20 ng/mL。我国儿科协

[△] 通信作者, E-mail: zhu20050313@163.com。