[文章编号]　1007-3949(2021)29-11-0927-07

·专家论坛·

血管过氧化物酶 1 介导的氧化应激在心血管疾病中的研究进展

傅敏仪[1,2,3]，罗芳梅[4]，刘　斌[1,2,3]

(1. 中南大学湘雅医院药学部,2. 中南大学湘雅医院药学研究所,3. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅),湖南省长沙市 410008;4. 湖南省儿童医院药学部,湖南省长沙市 410007)

[专家简介]　刘斌,药理学博士,在站博士后,主管药师,硕士研究生导师。先后主持国家自然科学基金青年基金项目、中国博士后科学基金面上项目、湖南省自然科学基金青年基金项目、湖南省卫计委科研项目等。获得湖南省生理科学会 2014 年度优秀学术论文一等奖、湖南省生理科学会 2017 年度优秀学术论文二等奖、湖南省第十五届自然科学一等优秀学术论文。现任《中国动脉硬化杂志》青年编委。主要从事肺动脉高压发病机制及药物防治等方面研究工作。以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 11 篇,参与发明专利 3 项。

[关键词]　血管过氧化物酶 1；　氧化应激；　心血管疾病；　过氧化氢；　次氯酸

[摘　要]　血管过氧化物酶 1(VPO1)是心血管系统新近发现的血红素过氧化物酶超家族成员,可催化 NADPH 氧化酶(NOX)来源的过氧化氢(H_2O_2)生成次氯酸(HClO),进而加重氧化应激,在高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死和肺动脉高压等多种心血管疾病的发生发展过程中具有重要作用。本文主要就 VPO1 介导的氧化应激在心血管疾病中的作用及潜在机制进行综述。

[中图分类号]　R5　　[文献标识码]　A

Research progress of vascular peroxidase 1 mediated oxidative stress in cardiovascular diseases

FU Minyi[1,2,3], LUO Fangmei[4], LIU Bin[1,2,3]

(1. *Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan* 410008, *China*; 2. *Institute of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan* 410008, *China*; 3. *National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya), Changsha, Hunan* 410008, *China*; 4. *Department of Pharmacy, Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan* 410007, *China*)

[**KEY WORDS**]　vascular peroxidase 1;　oxidative stress;　cardiovascular diseases;　hydrogen peroxide;　hypochlorous acid

[**ABSTRACT**]　As a recently identified family member of the heme-containing peroxidases in cardiovascular system, vascular peroxidase 1 (VPO1) can utilize NADPH oxidase (NOX)-derived hydrogen peroxide (H_2O_2) to produce hypochlorous acid (HClO) then greatly amplify the oxidatice stress, and it is implicated in the pathogenesis of several cardiovascular diseases such as hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction and pulmonary arterial hypertension. This review aims to summarize the role and potential mechanism of VPO1-mediated oxidative stress in cardiovascular diseases.

心血管疾病(cardiovascular diseases,CVD)因其发病率、致残率、致死率高而受到人们特别关注。2017 年全球 CVD 死亡病例约 1 780 万例,相当于 3.3 亿生命损失年限[1]。近年来中国 CVD 发病率

[收稿日期]　2021-06-09　　[修回日期]　2021-07-06

[基金项目]　国家自然科学基金项目(81703516);中国博士后科学基金资助项目(2021M693575);湖南省自然科学基金项目(2019JJ50943);湖南省卫生计生委科研计划课题项目(C20180828);湖南省儿童医院科研课题项目(湘儿医行[2019]50-B22)

[作者简介]　傅敏仪,硕士研究生,研究方向为肺动脉高压,E-mail 为 208111153@csu.edu.cn。通信作者刘斌,博士,硕士研究生导师,研究方向为肺动脉高压,E-mail 为 liubin@csu.edu.cn。

呈不断上升趋势，CVD 患病估算人数约 2.9 亿[2]，CVD 预防与治疗已成为中国乃至全球亟待解决的重要问题。CVD 发病机制尤为复杂，涉及多种信号通路[3]。新近研究表明血管过氧化物酶 1（vascular peroxidase 1，VPO1）介导的氧化应激在高血压[4]、动脉粥样硬化[5]、心肌梗死[6]和肺动脉高压[7-10]等 CVD 的发生发展过程中具有重要作用。本文旨在围绕 VPO1 的结构、功能及其在 CVD 中的研究进展作一综述，以期为 CVD 的预防和治疗提供新思路。

1 VPO1 的结构与功能

血管过氧化物酶（vascular peroxidase，VPO）最早发现于果蝇组织中[11]，又称为过氧化物酶（peroxidasin，PXDN），属于血红素过氧化物酶超家族成员，位于人染色体的 2p25.3 处，包含 24 个外显子，全长约 110 kb[12]。VPO 主要包括两种亚型：VPO1 和 VPO2，其中 VPO1 在人、小鼠、大鼠心血管系统中具有高表达（如心肌细胞[13-14]、血管平滑肌细胞[15-16]、内皮细胞[17]、内皮祖细胞[10]等），而 VPO2 仅存在于人类组织中。目前针对 VPO 家族的研究主要集中于 VPO1，对 VPO2 的研究较少。

VPO1 基因编码的蛋白质结构由 1 479 个氨基酸组成，可通过与过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）相互作用，催化氧化卤素阴离子（如氯离子、溴离子和硫氰根离子等）生成次卤酸（如次氯酸、次溴酸和次硫氰酸等）[18]。VPO1 羧基末端连接 1 个 C 型血管性血友病因子结构域（von Willebrand factor C domain，VWC）和 1 个高度保守的血红素过氧化物酶催化结构域（peroxidase domain，POX）。VWC 结构域与细胞黏附、迁移和信号传导等过程密切相关，而 POX 结构域则主要参与催化氧化过程[19-20]（图 1）。氨基末端则由 5 个富含亮氨酸重复结构域（leucine-rich repeat domain，LRR）和 4 个 C 型免疫球蛋白结构域（immunoglobulin C like domain，Ig）组成，LRR 和 Ig 结构域参与了Ⅳ型胶原的硫酰胺交联过程[21-24]，与基底膜及细胞外基质的形成等生理过程密切相关[25-30]。新近研究发现，VPO1 同源三聚体 α 螺旋连接域可与各自相邻 POX 结构域相互作用[31]，如 Ig 和 POX 结构域可通过调节硫酰胺交联依赖的基质组装，参与了内皮细胞生长和信号传导等过程[32]。此外，作为一种高度糖基化的分泌型蛋白[33]，VPO1 可由内皮细胞分泌释放至外周循环[34]，其 LRR 和 Ig 结构域可直接作用于细菌细胞膜上的脂多糖[35]，并催化生成次氯酸（hypochlorous acid，HClO），发挥其抑菌效应进而参与机体宿主防御[36]。既往研究表明，VPO1 对于眼部的正常发育至关重要[37-38]，VPO1 杂合子突变会诱发先天性白内障和青光眼[39-41]，而 VPO1 基因缺失小鼠则出现眼畸形甚至出现无眼等症状[42]。在低氧、血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，AngⅡ）、转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β）、脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）等因素刺激下，VPO1 的表达和分泌增加[34]，可协同 NADPH 氧化酶（如 NOX2 或 NOX4）催化弱氧化剂 H_2O_2 生成强氧化剂 HClO，加重氧化应激反应，进而激活 p38 MAPK、β-catenin、ERK1/2、NF-κB、JNK、Smad2/3 等信号分子，调节细胞凋亡、坏死、衰老、增殖、分化、迁移、肥大等过程，参与高血压等多种 CVD 的发生发展。

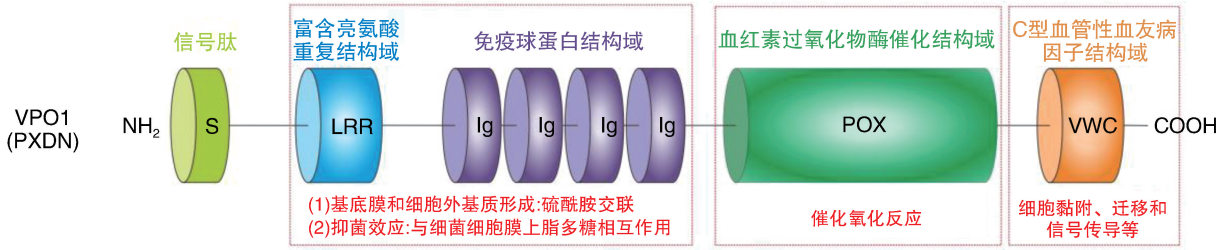

图 1. VPO1 结构与功能

Figure 1. The structure and function of VPO1

2 VPO1 与心血管疾病

2.1 VPO1 与高血压

高血压是以体循环动脉血压升高为主要特征，伴有心、脑、肾等多器官损伤的一种临床综合征，是 CVD 的主要风险因素[43]。Yang 等[4]首次发现自发性高血压大鼠（spontaneous hypertension rats，SHR）胸主动脉中 VPO1 的表达显著增加，伴随 NOX 活性

增强，H_2O_2 和 HClO 生成增多，血管内皮舒张功能降低。利用 SHR 动物模型及 AngⅡ诱导的人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVEC）损伤模型，Peng 等[44]发现 VPO1 可通过抑制二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶（dimethyl arginine dimethyl amino hydrolase，DDAH）的表达和活性，促进非对称性二甲基精氨酸（asymmetric dimethylarginine，ADMA）生成，参与了高血压内皮细胞功能紊乱的进程。另有研究报道 VPO1 还可促进 HUVEC 中内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）解偶联，诱导 eNOS 丝氨酸 177 位点磷酸化，进而抑制 eNOS 的表达及活化，降低一氧化氮（nitric oxide，NO）生成[45]。除了作用于内皮细胞外，VPO1 还可激活 NOX/H_2O_2/VPO1/HClO/ERK1/2 氧化还原信号通路，参与介导 AngⅡ诱导的血管平滑肌细胞增殖[16]以及 H9c2 心肌细胞肥大[46]等过程。Tang 等[47]研究证明 VPO1 还可通过激活 HClO/PI3K/Akt/ERK1/2 或 p38 MAPK/Runx2 等信号通路参与血管平滑肌细胞钙化过程。利用 SHR 动物模型，Ge 等[48]发现 VPO1 可通过 HClO 介导氧化还原信号通路，调节基质金属蛋白酶 2（matrix metalloproteinase-2，MMP-2）和基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）的表达，而氯沙坦可抑制 H_2O_2/VPO1/HClO/MMP 通路的活化，延缓 SHR 血管重构的进程。上述研究表明，VPO1 介导的氧化应激可通过调节 eNOS、ERK1/2 和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）等信号分子的表达或活性，参与血管内皮细胞功能紊乱、平滑肌细胞增殖和迁移、心肌细胞肥大等过程，最终导致高血压的发生与发展。通过药物干预 VPO1 表达可能成为预防或治疗高血压的新策略。

2.2　VPO1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是以动脉壁内皮层脂质蛋白沉积、不稳定粥样斑块以及继发性血栓形成为主要病理特征的慢性炎症性疾病，是导致冠心病、外周血管疾病和缺血性脑卒中的主要原因[49]。氧化型低密度脂蛋白（oxidized low density lipoprotein，ox-LDL）在血管壁的沉积可诱导低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）在血管壁的滞留并释放炎症因子，加速泡沫细胞形成，被认为是动脉粥样硬化形成的始动因素[50-51]。载脂蛋白（如 ApoB 和 ApoE 等）是血浆脂蛋白主要组分，参与了体内脂蛋白转运、分解和代谢等过程[52-53]。研究报道，经尾静脉注射脂多糖、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、LDL 和 ox-LDL 后，小鼠主动脉和血浆中 VPO1 水平显著增加，其氨基端 LRR 结构域可剂量依赖性地结合 LDL，并催化生成 HClO 而加速 ApoB 氧化，从而诱导巨噬细胞向泡沫细胞转化，但这一作用可被 HClO 清除剂蛋氨酸和过氧化物酶抑制剂 4-氨基苯甲酰肼逆转[54]。而在 LDL 受体缺失诱导的动脉粥样硬化小鼠模型，Yang 等[55]发现动脉粥样硬化斑块中 VPO1 与 ApoE 存在共定位表达，VPO1 可通过促进 HClO 的生成加速 ApoE 氧化，诱发血脂水平上升。上述研究表明 VPO1 可通过加速载脂蛋白的氧化修饰影响血脂转运、分解和代谢，从而参与动脉粥样硬化的发生发展。

除了载脂蛋白氧化修饰外，内皮细胞凋亡也参与了动脉粥样硬化斑块形成过程[56]。Bai 等[17]证明 NOX/VPO1/HClO 通路介导了 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡。在这一过程中，NOX 和 VPO1 之间存在正反馈调节，通过激活 p38 MAPK/Caspase-3 信号通路诱导 HUVEC 凋亡。烟酰胺乙酰胆碱受体 α7 可通过抑制 VPO1 介导的氧化应激阻止 HUVEC 凋亡[57]。Cui 等[58]研究发现叶酸可延缓 $ApoE^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的进程，同时抑制 ox-LDL 所诱导的 HUVEC 凋亡及氧化损伤，其机制与促进 VPO1 的 DNA 甲基化进而降低氧化应激有关。此外，高脂血症患者血浆中 VPO1 含量与程序性坏死相关蛋白（RIPK1、RIPK3 和 MLKL）的表达呈正相关，VPO1 可通过激活 β-连环蛋白（β-catenin）信号通路参与介导 ox-LDL 诱导的内皮细胞程序性坏死[5]。上述研究表明，VPO1 介导的氧化应激一方面可通过促进 ApoB、ApoE 等载脂蛋白的氧化修饰诱导脂蛋白在血管壁沉积，促进炎症因子释放和泡沫细胞形成；另一方面还可诱导内皮细胞凋亡和程序性坏死，最终导致动脉粥样硬化的发生与发展。

2.3　VPO1 与心肌梗死

心肌细胞凋亡和坏死、心肌纤维化是心肌梗死后心脏重构和心力衰竭的主要原因[59-61]。心肌梗死发生后，缺血区心肌细胞凋亡坏死后释放炎症介质，招募巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞浸润至梗死区，释放细胞因子、生长因子和趋化因子，诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞，促进胶原形成，最终凋亡细胞被富含细胞外基质的瘢痕组织所取代[62-64]。研究表明，VPO1 介导的氧化应激与心肌梗死后心肌纤维化的发生发展密切相关。在缺血性心肌病患者及心肌梗死小鼠模型心脏组织中 VPO1 的表达显著上调，伴随着 α-SMA 和Ⅰ型胶原等心肌纤维化标志蛋白表达上调。VPO1 可催化生成 HClO，促进 Smad2/3 和 ERK1/2 磷酸化，诱

导成纤维细胞分化、增殖和迁移,将 VPO1 基因敲除后可逆转上述现象[6]。利用大鼠 Langendorff 离体心脏灌流模型以及低氧复氧诱导的 H9c2 凋亡模型,发现 VPO1 参与了缺血再灌注损伤诱导的心肌功能障碍、心肌细胞凋亡等过程,而间苯三酚可通过抑制 VPO1 的表达来延缓其进程[65]。后续进一步的研究发现 NOX2/VPO1 介导的氧化应激可通过促进 JNK 和 p38 的磷酸化参与大鼠心肌缺血再灌注损伤的进程[14],而 NOX 抑制剂夹竹桃麻素可通过抑制 NOX2/VPO1 通路的激活发挥其抗心肌缺血再灌注损伤的作用[14,66]。上述研究表明,VPO1 介导的氧化应激可通过调节 Smad2/3、ERK1/2、JNK 和 p38 等信号分子的表达或活性,参与心肌纤维化和心肌细胞凋亡等过程,最终导致心脏重构乃至心肌梗死的发生发展。

2.4 VPO1 与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是以肺血管重构(如内皮功能障碍、平滑肌细胞异常增殖和细胞外基质增生等)和右心室重构(如心肌肥大和心肌纤维化等)为主要特征的一类恶性心肺血管疾病[67]。研究报道,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)伴有 PAH 患者血清 VPO1 水平与肺动脉收缩压呈正相关,与丙二醛水平呈负相关,表明 VPO1 可能参与了 COPD 伴有 PAH 的进程[9]。You 等[15]研究发现,低氧 4 周后大鼠肺血管中膜层 VPO1 的表达显著增高,而在低氧或 HClO 诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖模型,VPO1 可通过激活 NOX4/H_2O_2/HClO/NF-κB 信号通路调节 CyclinB1、CyclinD1、MMP-2、MMP-9、Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 等蛋白表达,介导肺动脉平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡抵抗等过程,最终导致 PAH 血管重构的发生发展。利用低氧诱导的 PAH 大鼠动物模型,发现 PAH 大鼠肺动脉和右心组织中 NOX2、NOX4 和 VPO1 的表达均显著增高,伴随着肺组织和血浆中 H_2O_2 含量的增加,而白藜芦醇三甲醚可通过抑制 NOX 和 VPO1 的表达降低 H_2O_2 的生成,延缓低氧性 PAH 大鼠肺血管和右心室重构的进程[8]。后续研究发现 VPO1 促进低氧诱导的心肌细胞肥大和右心室重构作用与激活 NOX/HClO/ERK1/2 通路有关,而丹参乙酸镁可通过抑制上述信号通路的激活延缓 PAH 右心室重构[7]。此外,在低氧诱导的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)功能紊乱模型中,发现低氧条件下 EPC 中 NOX2、NOX4 和 VPO1 的表达显著增加,伴随着 EPC 凋亡率增高,黏附、迁移以及促血管形成能力降低,利用 siRNA 技术干扰 VPO1 的表达后,可抑制由低氧所诱导的上述效应[10]。上述研究表明,VPO1 介导的氧化应激可通过激活 NF-κB 和 ERK1/2 等通路,参与肺动脉平滑肌细胞异常增殖、心肌细胞肥大和 EPC 功能紊乱等过程,最终导致 PAH 时肺血管和右心室重构的发生发展。

2.5 VPO1 与其他心血管疾病

糖尿病是诱发 CVD 的另一重要因素[68],Liu 等[69]研究发现 VPO1 介导了糖尿病大鼠内皮细胞衰老的过程,利用 siRNA 干扰 VPO1 表达可抑制 H_2O_2 诱导的 HUVEC 衰老。此外,VPO1 可通过抑制叉头盒转录因子 FoxO1 表达和去磷酸化,介导棕榈酸诱导的 H9c2 心肌细胞死亡过程[70],提示 VPO1 可能与糖尿病心肌病的发生发展密切相关。外周血管疾病是 2 型糖尿病老年患者最常见的心血管并发症[71]。新近研究发现,外周血管疾病患者血浆中 VPO1 水平与患者肾功能衰竭程度呈正相关,提示 VPO1 可作为评估外周血管疾病患者肾功能恶化程度的潜在风险预测因子[72]。

腹主动脉瘤是一种以腹主动脉永久性扩张为特征的隐匿性血管疾病[73]。Peng 等[74]发现 VPO1 在人和小鼠主动脉瘤组织中的表达显著增高,VPO1 可通过激活 H_2O_2/VPO1/HClO/ ERK1/2/KLF4 信号通路调节血管平滑肌细胞表型转化,参与胸主动脉瘤的发生发展。

3 展 望

综上所述,VPO1 作为心血管系统过氧化物酶家族新成员,与 NOX 具有协同作用,可将氧化应激效应有效放大,通过多种途径参与 CVD 的发生与发展(图 2):①VPO1 可加速 ApoB 和 ApoE 氧化修饰,进而调节血脂水平,增加 CVD 患病风险;②VPO1 还可调节 DDAH2/ADMA/eNOS 等通路的活性,影响 NO 的生成,介导内皮细胞和 EPC 凋亡、衰老以及功能紊乱等进程,可能是诱发高血压及 PAH 等血管重构性疾病的始动因素;③VPO1 还可通过激活 ERK1/2、Smad2/3、NF-κB 等信号分子促进血管平滑肌细胞和心肌成纤维细胞分化、增殖和迁移;④此外,VPO1 还可通过促进 JNK 和 ERK1/2 的磷酸化,参与心肌细胞凋亡、肥大等过程。而通过药物干预(如丹参乙酸镁[7]、氯沙坦[48]、间苯三酚[65]等)抑制 VPO1 的活化,可延缓 PAH 和高血压等 CVD

进程。另有研究报道，Nrf2[75] 和 Snai1[76] 等核转录因子可调控 VPO1 表达，因此，针对上述转录因子靶向药物的开发（如特丁基对苯二酚和萝卜硫素等），可能是 CVD 治疗的新策略。此外，越来越多的研究表明，VPO1 与前列腺癌[77]、卵巢癌[78]、乳腺癌[79]等癌症的进展密切相关，其介导的氧化应激反应参与了肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和血管新生等过程[78]，可作为一种潜在风险因子，用于评估乳腺癌等患者预后情况[80]。

值得注意的是，VPO1 的作用不仅限于其所介导的氧化应激，与其他过氧化物酶（如髓过氧化物酶、乳过氧化物酶等）类似，VPO1 可催化硫氰酸盐生成次硫氰酸[18]，而次硫氰酸可诱导巨噬细胞凋亡而激活炎症反应[81-82]，提示 VPO1 介导的次硫氰酸的生成可通过促炎效应参与 CVD 的发生发展。基于 VPO1 在 CVD 中的重要作用，可将其作为一个干预靶点，为 CVD 的预防和治疗开辟新途径。

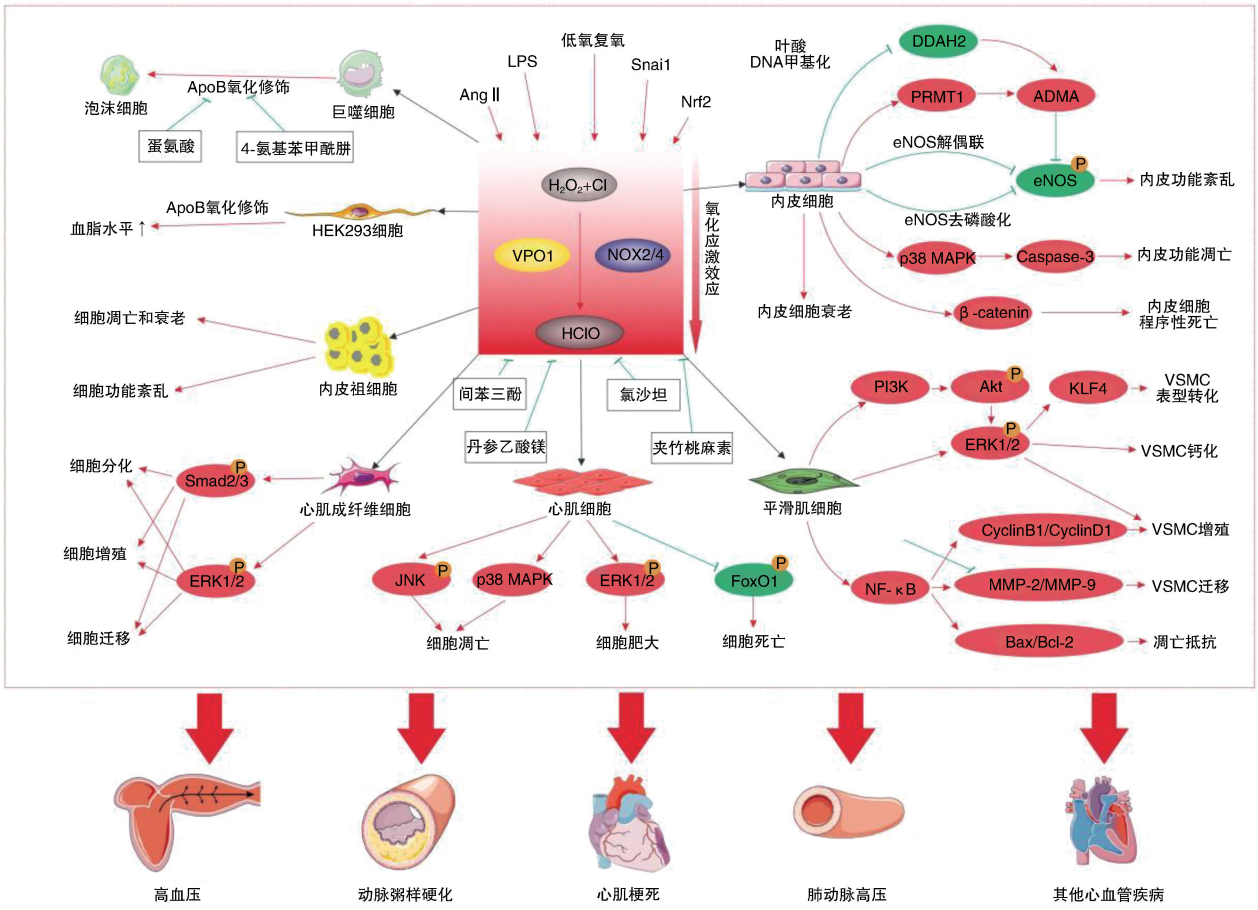

图 2. VPO1 与心血管疾病

Figure 2. Relationship between VPO1 and cardiovascular diseases

[参考文献]

[1] GBD 2017 CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.

[2] 胡盛寿，高润霖，刘力生，等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志，2019，34(3)：209-220.

[3] REIS A H. Towards a new understanding of the molecular mechanisms of cardiovascular disease[J]. Discov Med, 2019, 28(154): 189-194.

[4] YANG L, BAI Y, LI N, et al. Vascular VPO1 expression is related to the endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 439(4): 511-516.

[5] ZHANG Y Z, WANG L, ZHANG J J, et al. Vascular peroxide 1 promotes ox-LDL-induced programmed necrosis in endothelial cells through a mechanism involving β-catenin signaling[J]. Atherosclerosis, 2018, 274: 128-138.

[6] LIU Z, XU Q, YANG Q, et al. Vascular peroxidase 1 is a novel regulator of cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. Redox Biol, 2019, 22: 101151.

[7] LI T, PENG J J, WANG E L, et al. Magnesium lithospermate B

derived from salvia miltiorrhiza ameliorates right ventricle remodeling in pulmonary hypertensive rats via inhibition of NOX/VPO1 pathway [J]. Planta Med, 2019, 85(9/10): 708-718.

[8] LIU B, LUO X J, YANG Z B, et al. Inhibition of NOX/VPO1 pathway and inflammatory reaction by trimethoxystilbene in prevention of cardiovascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertensive rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(6): 567-576.

[9] ZHUAN B, YU Y, YANG Z, et al. Mechanisms of oxidative stress effects of the NADPH oxidase-ROS-NF-κB transduction pathway and VPO1 on patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(15): 3459-3464.

[10] WANG E L, JIA M M, LUO F M, et al. Coordination between NADPH oxidase and vascular peroxidase 1 promotes dysfunctions of endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertensive rats[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 857: 172459.

[11] NELSON R E, FESSLER L, TAKAGI Y, et al. Peroxidasin: a novel enzyme-matrix protein of drosophila development[J]. EMBO J, 1994, 13(15): 3438-3447.

[12] MA Q L, ZHANG G G, PENG J. Vascular peroxidase 1: a novel enzyme in promoting oxidative stress in cardiovascular system[J]. Trends Cardiovasc Med, 2013, 23(5): 179-183.

[13] PÉTERFI Z, TÓTH Z E, KOVÁCS H A, et al. Peroxidasin-like protein: a novel peroxidase homologue in the human heart[J]. Cardiovasc Res, 2014, 101(3): 393-399.

[14] ZHANG Y S, HE L, LIU B, et al. A novel pathway of NADPH oxidase/vascular peroxidase 1 in mediating oxidative injury following ischemia-reperfusion[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(3): 266.

[15] YOU B Y, LIU Y B, CHEN J, et al. Vascular peroxidase 1 mediates hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis resistance and migration[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(1): 188-199.

[16] SHI R, HU C, YUAN Q, et al. Involvement of vascular peroxidase 1 in angiotensin Ⅱ-induced vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Cardiovasc Res, 2011, 91(1): 27-36.

[17] BAI Y P, HU C P, YUAN Q, et al. Role of VPO1, a newly identified heme-containing peroxidase, in ox-LDL induced endothelial cell apoptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(8): 1492-1500.

[18] LI H, CAO Z, ZHANG G, et al. Vascular peroxidase 1 catalyzes the formation of hypohalous acids: characterization of its substrate specificity and enzymatic properties[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(10): 1954-1959.

[19] SOUDI M, ZAMOCKY M, JAKOPITSCH C, et al. Molecular evolution, structure, and function of peroxidasins[J]. Chem Biodivers, 2012, 9(9): 1776-1793.

[20] CHENG G, SALERNO J C, CAO Z, et al. Identification and characterization of VPO1, a new animal heme-containing peroxidase [J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(12): 1682-1694.

[21] LÁZÁR E, PÉTERFI Z, SIROKMÁNY G, et al. Structure-function analysis of peroxidasin provides insight into the mechanism of collagen Ⅳ crosslinking[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 83: 273-282.

[22] SEVCNIKAR B, SCHAFFNER I, CHUANG C Y, et al. The leucine-rich repeat domain of human peroxidasin 1 promotes binding to laminin in basement membranes[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 689: 108443.

[23] ERO-TOLLIVER I A, HUDSON B G, BHAVE G. The ancient immunoglobulin domains of peroxidasin are required to form sulfilimine cross-links in collagen Ⅳ[J]. J Biol Chem, 2015, 290(35): 21741-21748.

[24] SIROKMÁNY G, KOVÁCS H A, LÁZÁR E, et al. Peroxidasin-mediated crosslinking of collagen Ⅳ is independent of NADPH oxidases[J]. Redox Biol, 2018, 16: 314-321.

[25] BHAVE G, CUMMINGS C F, VANACORE R M, et al. Peroxidasin forms sulfilimine chemical bonds using hypohalous acids in tissue genesis[J]. Nat Chem Biol, 2012, 8(9): 784-790.

[26] COLON S, BHAVE G. Proprotein convertase processing enhances peroxidasin activity to reinforce collagen Ⅳ[J]. J Biol Chem, 2016, 291(46): 24009-24016.

[27] PAUMANN-PAGE M, KATZ R S, BELLEI M, et al. Pre-steady-state kinetics reveal the substrate specificity and mechanism of halide oxidation of truncated human peroxidasin 1[J]. J Biol Chem, 2017, 292(11): 4583-4592.

[28] BATHISH B, TURNER R, PAUMANN-PAGE M, et al. Characterisation of peroxidasin activity in isolated extracellular matrix and direct detection of hypobromous acid formation[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 646: 120-127.

[29] HE C, SONG W, WESTON T A, et al. Peroxidasin-mediated bromine enrichment of basement membranes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(27): 15827-15836.

[30] BATHISH B, PAUMANN-PAGE M, PATON L N, et al. Peroxidasin mediates bromination of tyrosine residues in the extracellular matrix[J]. J Biol Chem, 2020, 295(36): 12697-12705.

[31] PAUMANN-PAGE M, TSCHELIESSNIG R, SEVCNIKAR B, et al. Monomeric and homotrimeric solution structures of truncated human peroxidasin 1 variants[J]. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 2020, 1868(1): 140249.

[32] LEE S W, KIM H K, NAIDANSUREN P, et al. Peroxidasin is essential for endothelial cell survival and growth signaling by sulfilimine crosslink-dependent matrix assembly[J]. FASEB J, 2020, 34(8): 10228-10241.

[33] SOUDI M, PAUMANN-PAGE M, DELPORTE C, et al. Multidomain human peroxidasin 1 is a highly glycosylated and stable homotrimeric high spin ferric peroxidase[J]. J Biol Chem, 2015, 290(17): 10876-10890.

[34] CHENG G, LI H, CAO Z, et al. Vascular peroxidase-1 is rapidly secreted, circulates in plasma, and supports dityrosine cross-linking reactions[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(7): 1445-1453.

[35] SHI R, CAO Z, LI H, et al. Peroxidasin contributes to lung host defense by direct binding and killing of gram-negative bacteria[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(5): e1007026.

[36] LI H, CAO Z, MOORE D R, et al. Microbicidal activity of vascular peroxidase 1 in human plasma via Generation of hypochlorous acid[J]. Infect Immun, 2012, 80(7): 2528-2537.

[37] YAN X, SABRAUTZKI S, HORSCH M, et al. Peroxidasin is es-

sential for eye development in the mouse[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(21): 5597-5614.
[38] CHOI A, LAO R, LING-FUNG T P, et al. Novel mutations in PXDN cause microphthalmia and anterior segment dysgenesis[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(3): 337-341.
[39] KHAN K, RUDKIN A, PARRY D A, et al. Homozygous mutations in PXDN cause congenital cataract, corneal opacity, and developmental glaucoma[J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(3): 464-473.
[40] ZAZO-SECO C, PLAISANCIÉ J, BITOUN P, et al. Novel PXDN biallelic variants in patients with microphthalmia and anterior segment dysgenesis[J]. J Hum Genet, 2020, 65(5): 487-491.
[41] MICHEAL S, SIDDIQUI S N, ZAFAR S N, et al. Identification of novel variants in LTBP2 and PXDN using whole-exome sequencing in developmental and congenital glaucoma[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159259.
[42] KIM H K, HAM K A, LEE S W, et al. Biallelic deletion of Pxdn in mice leads to anophthalmia and severe eye malformation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6144.
[43] LEE H, YANO Y, CHO S, et al. Cardiovascular risk of isolated systolic or diastolic hypertension in young adults[J]. Circulation, 2020, 141(22): 1778-1786.
[44] PENG H, CHEN L, HUANG X, et al. Vascular peroxidase 1 up regulation by angiotensin Ⅱ attenuates nitric oxide production through increasing asymmetrical dimethylarginine in HUVECs[J]. J Am Soc Hypertens, 2016, 10(9): 741-751.
[45] LIU Z, LIU Y, XU Q, et al. Critical role of vascular peroxidase 1 in regulating endothelial nitric oxide synthase[J]. Redox Biol, 2017, 12: 226-232.
[46] YANG W, LIU Z, XU Q, et al. Involvement of vascular peroxidase 1 in angiotensin Ⅱ-induced hypertrophy of H9c2 cells[J]. J Am Soc Hypertens, 2017, 11(8): 519-529.
[47] TANG Y, XU Q, PENG H, et al. The role of vascular peroxidase 1 in ox-LDL-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(2): 357-363.
[48] GE L, ZHANG G, YOU B, et al. The role of losartan in preventing vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats by inhibition of the HO/VPO1/HOCl/MMPs pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 855-861.
[49] RAHMAN M S, WOOLLARD K. Atherosclerosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1003(10): 121-144.
[50] ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. Nature, 1993, 362(6423): 801-809.
[51] KHATANA C, SAINI N K, CHAKRABARTI S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020: 5245308.
[52] REBECK G W. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains[J]. J Lipid Res, 2017, 58(8): 1493-1499.
[53] 陈瑞瑞, 周 华. ApoCⅢ与动脉粥样硬化性心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(12): 1291-1296.
[54] YANG Y, SHI R, CAO Z, et al. VPO1 mediates oxidation of LDL and formation of foam cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 35500-35511.
[55] YANG Y, CAO Z, TIAN L, et al. VPO1 mediates ApoE oxidation and impairs the clearance of plasma lipids[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57571.
[56] PAONE S, BAXTER A A, HULETT M D, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(6): 1093-1106.
[57] LI D J, ZHAO T, XIN R J, et al. Activation of α7 nicotinic acetylcholine receptor protects against oxidant stress damage through reducing vascular peroxidase-1 in a JNK signaling-dependent manner in endothelial cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(2): 468-478.
[58] CUI S, LV X, LI W, et al. Folic acid modulates VPO1 DNA methylation levels and alleviates oxidative stress-induced apoptosis in vivo and in vitro[J]. Redox Biol, 2018, 19: 81-91.
[59] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.
[60] SHINDE A V, FRANGOGIANNIS N G. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 70: 74-82.
[61] 吴学平, 李志宏, 王新艳, 等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 899-904.
[62] PARK S, NGUYEN N B, PEZHOUMAN A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets[J]. Transl Res, 2019, 209: 121-137.
[63] ZAIDI Y, AGUILAR E G, TRONCOSO M, et al. Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction[J]. Cell Signal, 2021, 77: 109837.
[64] SHIBAMOTO M, HIGO T, NAITO A T, et al. Activation of DNA damage response and cellular senescence in cardiac fibroblasts limit cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2019, 60(4): 944-957.
[65] LI T T, ZHANG Y S, HE L, et al. Inhibition of vascular peroxidase alleviates cardiac dysfunction and apoptosis induced by ischemia-reperfusion[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(7): 851-862.
[66] LUO X J, JI S K, LIU B, et al. NADPH oxidase inhibitor apocynin attenuates ischemia/reperfusion induced myocardial injury in rats[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2012, 40(12): 991-996.
[67] SOUTHGATE L, MACHADO R D, GRÄF S, et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(2): 85-95.
[68] HTAY T, SOE K, LOPEZ-PEREZ A, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(6): 45.
[69] LIU S Y, YUAN Q, LI X H, et al. Role of vascular peroxidase 1 in senescence of endothelial cells in diabetes rats[J]. Int J Cardiol, 2015, 197: 182-191.

(下转第 954 页)

lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472.

[2] DESCAMPS O S, VERHAEGEN A, DEMEURE F, et al. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia[J]. Acta Clin Belg, 2020, 75(1): 80-90.

[3] 安 宁, 邹德玲. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 639-644.

[4] ANTONELLA A, GAETANO-FELICE C, DOMENICO N, et al. NAFLD and atherosclerosis are prevented by a natural dietary supplement containing curcumin, silymarin, guggul, chlorogenic acid and inulin in mice fed a high-fat diet[J]. Nutrients, 2017, 9(5): 492.

[5] 欧 露, 张彩平, 刘 英, 等. PCSK9 及 IDOL 在姜黄素促进 HepG2 细胞摄取 LDL-C 中的作用[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1286-1291.

[6] FEDOSEIENKO A, WIJERS M, WOLTERS J C, et al. The COMMD family regulates plasma LDL levels and attenuates atherosclerosis through stabilizing the CCC complex in endosomal LDLR trafficking [J]. Circ Res, 2018, 122(12): 1648-1660.

[7] LI B J, CHEN H, JIANG S S, et al. PX domain-containing kinesin KIF16B and microtubule-dependent intracellular movements[J]. J Membr Biol, 2020, 253(2): 101-108.

[8] WILKINS J T, GIDDING S S, ROBINSON J G. Can atherosclerosis be cured? [J]. Curr Opin Lipidol, 2019, 30(6): 477-484.

[9] ROSENBLIT P D. Lowering targeted atherogenic lipoprotein cholesterol goals for patients at "extreme" ASCVD risk[J]. Curr Diabetes Rep, 2019, 19(12): 146.

[10] 王楚瑶, 蒋素素, 向德彪, 等. 姜黄素通过调节 PCSK9 促进肝细胞摄取血浆 LDL-C[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(10): 1415-1421.

[11] SALEH Y, HERZALLAH K, HASSANEIN M, et al. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: an uncommon complication of a commonly used medication[J]. J Saudi Heart Assoc, 2019, 31(4): 269-272.

[12] VRABLIK M, CATAPANO A L, WIKLUND O, et al. Understanding the patient perception of statin experience: a qualitative study[J]. Adv Ther, 2019, 36(10): 2723-2743.

[13] 刘 艳, 罗 培, 吴剑波. 具有 PCSK9 调控作用的天然产物研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2229-2234.

[14] AHMED S, KHAN H, MIRZAEI H. Mechanics insights of curcumin in myocardial ischemia: where are we standing? [J]. Eur J Med Chem, 2019, 183: 111658.

[15] 黄 科, 周瑶瑶. 姜黄素通过影响巨噬细胞的极性延缓动脉粥样硬化进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 386-390.

[16] ATENA F, SHINSUKE N, YOSUKE T, et al. Characterizing KIF16B in neurons reveals a novel intramolecular "stalk inhibition" mechanism that regulates its capacity to potentiate the selective somatodendritic localization of early endosomes[J]. J Neurosci, 2015, 35(12): 5067-5086.

[17] HOEPFNER S, SEVERIN F, CABEZAS A, et al. Modulation of receptor recycling and degradation by the endosomal kinesin KIF16B[J]. Cell, 2005, 121(3): 437-450.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 933 页)

[70] LI C, LIU Z, XU Q, et al. PXDN reduces autophagic flux in insulin-resistant cardiomyocytes via modulating FoxO1[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 418.

[71] SHOU Z, ZHAO Y, ZHANG Y, et al. Risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients with type-2 diabetes mellitus: a clinical study[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(6): 1344-1348.

[72] COSTAS L, HERZ C T, HÖBAUS C, et al. Vascular peroxidase 1 is independently associated with worse kidney function in patients with peripheral artery disease[J]. J Nephrol, 2021, 34(1): 165-172.

[73] SAKALIHASAN N, LIMET R, DEFAWE O D. Abdominal aortic aneurysm[J]. Lancet, 2005, 365(9470): 1577-1589.

[74] PENG H, ZHANG K, LIU Z, et al. VPO1 modulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch by activating extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) in abdominal aortic aneurysms[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(17): e010069.

[75] HANMER K L, MAVRI-DAMELIN D. Peroxidasin is a novel target of the redox-sensitive transcription factor Nrf2[J]. Gene, 2018, 674: 104-114.

[76] SITOLE B N, MAVRI-DAMELIN D. Peroxidasin is regulated by the epithelial-mesenchymal transition master transcription factor Snai1[J]. Gene, 2018, 646: 195-202.

[77] DOUGAN J, HAWSAWI O, BURTON L J, et al. Proteomics-Metabolomics combined approach identifies peroxidasin as a protector against metabolic and oxidative stress in prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 3046.

[78] ZHENG Y Z, LIANG L. High expression of PXDN is associated with poor prognosis and promotes proliferation, invasion as well as migration in ovarian cancer[J]. Ann Diagn Pathol, 2018, 34: 161-165.

[79] BRIEM E, BUDKOVA Z, SIGURDARDOTTIR A K, et al. miR-203a is differentially expressed during branching morphogenesis and EMT in breast progenitor cells and is a repressor of peroxidasin [J]. Mech Dev, 2019, 155: 34-47.

[80] LI Y, JIAO Y, LUO Z, et al. High peroxidasin-like expression is a potential and independent prognostic biomarker in breast cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(44): e17703.

[81] LLOYD M M, VAN REYK D M, DAVIES M J, et al. Hypothiocyanous acid is a more potent inducer of apoptosis and protein thiol depletion in murine macrophage cells than hypochlorous acid or hypobromous acid[J]. Biochem J, 2008, 414(2): 271-280.

[82] LOVE D T, GUO C, NIKELSHPARG E I, et al. The role of the myeloperoxidase-derived oxidant hypothiocyanous acid (HOSCN) in the induction of mitochondrial dysfunction in macrophages[J]. Redox Biol, 2020, 36: 101602.

(此文编辑 文玉珊)