

硫氧还蛋白系统与高血压的研究进展

王瑞钰^{1,3} 彭琳茜^{2,3} 薛倩¹ 李灵姣^{1,3} 王樑¹ 杜威¹ 黄晶¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学生命科学研究院, 重庆 400016)

【摘要】 硫氧还蛋白系统是体内重要的氧化还原反应调节系统,除了能抑制氧化应激,还具有调节细胞生长、能量代谢以及信号转导等多种生物学功能。氧化应激是导致高血压病情进展的重要因素,维持机体正常的氧化还原状态对高血压的防治具有重要意义。最新研究表明硫氧还蛋白系统可以显著抑制高血压病程中的氧化应激,具有潜在的降血压和心脑血管保护效应。现对硫氧还蛋白系统与高血压的相关研究进展做一综述。

【关键词】 硫氧还蛋白;氧化应激;高血压;抗氧化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.009

Thioredoxin System in Hypertension

WANG Ruiyu^{1,3}, PENG Linqian^{2,3}, XUE Qian¹, LI Lingjiao^{1,3}, WANG Liang¹, DU Wei¹, HUANG Jing¹

(1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;
2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;
3. Institute of Life Science, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 The thioredoxin system is a crucial redox regulatory system in organism. In addition to suppressing oxidative stress, the thioredoxin system contributes to regulating cell growth, energy metabolism, signal transduction and so on. Oxidative stress is an important leading factor to promote the progression of hypertension, and maintaining the redox homeostasis is of great importance for the prevention and treatment of hypertension. Recent research has shown that the thioredoxin system can significantly alleviate oxidative stress and reduce blood pressure, in paralleled with a protective effect on heart and cerebral vessels in hypertension. The present study reviews the research progress of thioredoxin system in hypertension.

【Key words】 Thioredoxin; Oxidative stress; Hypertension; Anti-oxidation

硫氧还蛋白系统是由硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TRXR)及还原型辅酶Ⅱ(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)组成的二硫还原酶系统,广泛存在于原核和真核生物体内,是机体最重要的氧化还原反应调节系统之一^[1]。高血压的发病过程中伴随着明显的氧化应激,大量生成并积聚的活性氧(reactive oxygen species, ROS)对血管、心脏、脑和肾脏等多个组织器官具有损伤作用,因此抗氧化治疗已成为现代高血压防治的重要研究方向^[2]。最新研究表明高血压可以导致Trx系统功能紊乱,且Trx系统与高血压患者的血压水平密切相关^[3,4];临床前研究也进一步证实Trx系统对血压具有调节作用^[5]。深入研究Trx系

统有助于明确氧化应激与高血压的内在联系,也能为高血压的治疗探索新方向。

1 Trx 系统简介

Trx是一个进化高度保守的小分子蛋白,其活化区域是由两个半胱氨酸残基组成(Cys-Gly-Pro-Cys),通过可逆的“硫醇(-SH)-二硫键(-S-S-)”转换实现其氧化还原调节作用^[1]。在人体中,Trx有Trx1、Trx2和SP-Trx3三种亚型,其中Trx1分布于细胞质和细胞核,Trx2仅分布于线粒体,而SP-Trx3特异性表达于男性生殖细胞中,与Trx1高度同源^[6],广义上的Trx通常是指Trx1。TrxR是一个具有NADPH结构域的含硒二聚体黄素蛋白,它能将Trx活化区域的二硫键还原成硫醇(将氧化型Trx转化为还原型Trx)^[1]。NADPH

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81370440)

通信作者:黄晶, E-mail: huangjing@cqmu.edu.cn

是催化 Trx 还原过程中主要的供氢体。

Trx 系统的抗氧化效应主要是通过 Trx 实现。Trx 可以通过“硫醇-二硫键”转换将自身的电子传递给抗氧化蛋白(peroxiredoxins, Prx), 维持 Prx 的正常活性, 后者是一种半胱氨酸依赖的过氧化物还原酶, 能催化 H_2O_2 、脂质 H_2O_2 和过氧亚硝基的分解^[7]。此外, Trx 对其他被氧化修饰的功能蛋白也具有较强的修复作用。另有研究表明, Trx 对谷胱甘肽抗氧化系统和超氧化物歧化酶的表达和活性也具有协同作用^[8-9]。除了抗氧化作用外, Trx 和 TRXR 本身也是重要的信号转导分子, 对细胞生长、凋亡等生物学过程具有重要的调控作用^[6], 后文将进一步探讨。Trx 系统的组成和具体工作模式见图 1。

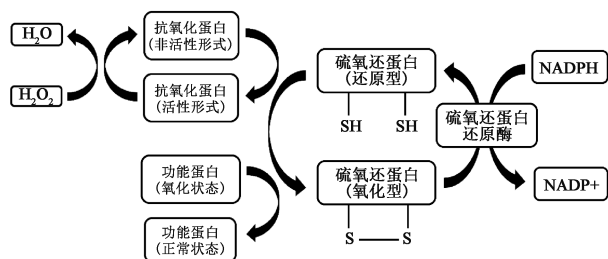


图 1 Trx 系统的组成和抗氧化机制示意图

2 高血压导致 Trx 系统功能紊乱

早期的动物实验发现, 与正常血压大鼠相比, 自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR) 的主动脉、心脏和肾脏组织中 Trx 的表达明显下调, 并且来源于 SHR 的外周血单核细胞对血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 刺激产生的 Trx 明显减少^[10]。Yamagata 等^[11]的研究也发现, 卒中型 SHR 大鼠的皮层神经元在缺氧/复氧处理过程中产生的 Trx 也明显降低。另有研究发现, 与年轻正常血压小鼠相比, 老年高血压小鼠的颈动脉和主动脉血管组织中, 还原型 Trx 与氧化型 Trx 的比值明显降低, TRXR 的活性也显著下降^[12], 这一现象同样在 Ang II 诱导的高血压小鼠中被证实^[13], 提示高血压可以导致多个组织(尤其是血管) Trx 系统功能紊乱。

临床研究发现, 与健康人群相比, 高血压患者血浆单核细胞中 Trx 和 TRXR 的表达明显升高, 且降压治疗后上述基因的表达量均显著下降, 这提示血浆单核细胞中 Trx 系统的功能状态与患者的血压水平密切相关^[4]。除了高血压, 其他心血管疾病危险因素(如吸烟、糖尿病和高脂血症等) 都可以导致血浆中 Trx 系统代偿性激活^[3], 但这种代偿反应是极其有限的, 不足以维持机体正常的氧化还原状态^[10]。

高血压导致 Trx 系统功能紊乱的具体机制目前仍未完全明确。有研究报道, 高血压状态下血管内皮细

胞中大量生成的 ROS 可以通过诱导内皮型一氧化氮合酶(eNOS) 发生解偶联, 生成过氧亚硝基($ONOO^-$), 而 $ONOO^-$ 可以直接抑制 TRXR 的活性^[14]。此外, 研究表明高血压大鼠血管组织中 Trx 互作蛋白的表达明显升高, 作为 Trx 系统最主要的内源性抑制蛋白, Trx 互作蛋白可以与 Trx 的活性位点相结合, 进而抑制 Trx 系统的抗氧化功能^[15]。

3 Trx 系统对血压的调节作用

一项纳入 1 388 人的单核苷酸多态性分析显示, Trx 基因点突变(rs2301241, c. -793T>C) 与高血压患者的血压密切相关, 基因突变组与非突变组(野生型) 相比, 收缩压低 6 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 舒张压低 2.5 mm Hg^[16], 这从遗传学的角度提示 Trx 可能对高血压患者的血压具有调控作用。Widder 等^[17]通过构建过表达人 Trx2 的转基因小鼠证实, 过表达 Trx2 可以明显降低 Ang II 诱导的高血压, 与野生型小鼠相比, 过表达人 Trx2 转基因小鼠的收缩压显著降低了 21 mm Hg。在此基础上, 2017 年一项发表在《Science Translational Medicine》杂志上的研究进一步证实, 过表达人 Trx 基因以及外源性补充人重组 Trx 蛋白, 均可以逆转老年小鼠的高血压, 这项研究表明 Trx 不仅可以调节血压, 甚至可能成为逆转年龄相关性高血压的潜在治疗分子^[12]。Trx 系统对血压的调节作用主要是通过维持血管组织正常的氧化还原反应而实现。上述研究发现无论是过表达 Trx 还是 Trx2 均能显著减少高血压动物血管组织中的氧化应激反应, 抑制 ROS 对血管的氧化性损伤^[12, 17]。

最新研究表明, Trx 系统也可以通过不依赖氧化还原反应的机制发挥血压调节作用^[5]。如前所述, 高血压状态下, 血管内皮细胞因 eNOS 发生解偶联导致 NO 合成减少, 生物利用度降低, 最终影响血管的舒张功能, 这也是导致血压升高的重要因素^[2]。与其他内源性酶类抗氧化系统(蛋白) 不同, Trx 系统不仅能有效清除血管组织中的 ROS, 而且它对维持血管舒张功能和改善血管重塑也具有重要调控作用, 具体的调控机制如下。

Trx 可以直接抑制 eNOS 谷胱甘肽化修饰, 防止 eNOS 发生解偶联; 也可以通过修复可溶性鸟苷酸环化酶的活性维持 eNOS 的正常功能^[18-19]。此外, 作为重要的信号转导分子, Trx 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路上调 eNOS 的表达; 也可以通过促进凋亡信号调节激酶 1 泛素化降解, 进而抑制凋亡信号调节激酶 1 介导的内皮细胞凋亡^[20-21], 因此 Trx 对于维持血管正常的舒张功能具有重要作用。另一方面, 研究发现 Trx 可以促进巨噬细胞向 M2 型分化, 抑制血管组织的炎症反应^[22]; 也可以通过激活蛋白酪氨酸磷酸酶 1B

抑制血管平滑肌细胞增殖^[23]。通过上述抗炎及抗增殖作用,Trx 可以显著改善高血压导致的血管重塑,这一效应在 Hilgers 等^[12]的研究中也得到了进一步证实。

TRXR 也具有一定的血管保护效应,有研究发现使用二硝基氯苯特异性抑制 TRXR 后,C57 小鼠主动脉对乙酰胆碱和硝普钠诱导的血管舒张反应均明显降低^[24]。体外实验也证实阻断 TRXR 会明显抑制血管内皮细胞对 ROS 的清除功能^[25]。另有研究表明 TRXR 可以激活主动脉内皮细胞中血红素加氧酶 1,从而减少氧化应激对内皮细胞的损伤^[26]。总之,Trx 系统可以通过抑制氧化应激,维持血管舒张,抑制血管重塑等多种机制实现其血压调节作用。

4 Trx 系统对高血压靶器官的保护作用

高血压可以导致心、脑和肾等多个靶器官功能受损,减轻或延缓靶器官损伤是高血压治疗的重要策略。前文已提及 Trx 系统对血压具有调节作用,但其是否能改善高血压导致的心、脑和肾等靶器官损伤,值得进一步探讨。

早期有学者在条件性心脏 Trx 突变小鼠中发现,当心肌组织中 Trx 活性消失时,会出现明显的氧化应激反应同时伴有显著的心肌肥厚,而抗氧化治疗可以逆转心肌肥厚^[27]。近期有体外实验发现异丙肾上腺素在诱导大鼠心肌细胞发生肥厚性改变的同时,细胞中 Trx 和 Prx 表达均明显降低^[28]。在此基础上,后续有研究证实敲除新生大鼠心室心肌细胞的 Trx2 可以通过影响线粒体氧化呼吸链而导致心肌细胞肥大^[29]。Yang 等^[30]进一步发现 Trx 可以通过上调 miR-98/let-7 抑制 Ang II 诱导的小鼠心肌肥厚。上述研究提示 Trx 可能通过抑制氧化应激的方式调节心脏重构,但具体的调节机制仍未完全阐明。必须清楚地认识到,高血压导致心脏重构的过程是十分复杂的,除了心肌细胞肥大外,还伴有心肌成纤维细胞激活和增生。Adluri 等^[31]发现 Trx 可以显著抑制心肌梗死后小鼠的心肌纤维化和心肌细胞凋亡,但 Trx 是否能调控高血压导致的心肌纤维化目前尚无报道。此外,作为 Trx 系统重要的还原蛋白,TRXR 是否也能调节高血压诱导的心脏重构也需要进一步研究。

高血压可以导致缺血性或出血性脑卒中,目前虽然无直接证据表明 Trx 系统参与了脑卒中的发生,但很多基础研究已证实 Trx 可以通过其抗炎、抗氧化和抗凋亡等机制抑制动脉粥样硬化的发生和进展^[32-33],对于脑血管而言,这可能也是一个重要的保护效应。临床研究已表明血浆中的 Trx 浓度已成为预测急性缺血性卒中发生的独立危险因素,并且 Trx 的浓度越高,

缺血性卒中患者的预后越好^[34]。动物实验也证实外源性补充人重组 Trx 可以改善急性脑梗死小鼠的神经功能,减少梗死面积和神经细胞凋亡^[35]。此外,也有研究发现,急性脑出血后动物脑组织中氧化应激相关指标明显升高,但脑干组织中 Trx 和 TRXR 的表达却显著降低,而 Trx2 无明显改变^[36],这提示脑出血后脑组织中的 Trx 系统可能出现失代偿,不能有效抑制脑组织的氧化应激反应,因此维持 Trx 系统的稳定可能在一定程度上改善高血压导致的脑卒中。

长期的高血压可以导致肾小球硬化,影响肾脏的滤过功能,最终出现肾功能不全。虽然 Trx 系统可以抑制多种病因引起的肾脏氧化应激^[37],但高血压肾病中 Trx 系统的改变以及其对肾功能的影响目前尚不明确。笔者认为,随着对 Trx 系统研究的深入,其对高血压靶器官的保护效应会得到进一步揭示。

5 总结与展望

氧化应激与血管内皮功能障碍、炎症、细胞肥大、凋亡和纤维化等病理生理过程密切相关,是导致高血压病情进展的重要触发因素^[2]。尽管很多临床前研究发现,外源性补充抗氧化剂或过表达抗氧化酶能在一定程度上降低血压,减轻高血压的靶器官损伤^[38],但这一结果在临床研究中尚未得到充分证实,抗氧化治疗能否应用于高血压患者目前仍缺乏肯定性的结论^[38-39]。这提示氧化应激对人类高血压病情进展的影响是极其复杂的,单纯的外源性抗氧化治疗可能不足以逆转高血压患者“氧化-抗氧化”失衡。

与外源性抗氧化剂相比,内源性酶类抗氧化系统具有持续、稳定、高效和可控的优势,且更加符合机体的生理功能。Trx 系统作为重要的内源性抗氧化系统,不仅能有效抑制血管组织的氧化性损伤,而且具有潜在的调控血压和心脑血管保护效应,因此维持 Trx 系统的稳定,可能有助于延缓高血压病情进展。必须指出的是,Trx 系统对血压调节的有效性和安全性仍需进一步验证,并且其对高血压靶器官功能的影响仍未完全阐明。进一步探索 Trx 系统与高血压的内在联系对未来高血压的防治具有重要意义。

参考文献

- [1] Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 75-87.
- [2] Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5): 631-641.
- [3] Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, et al. Serum thioredoxin and alpha-tocopherol concentrations in patients with major risk factors[J]. *Circ J*, 2005, 69(3): 291-294.
- [4] Mansego ML, Blesa S, Gonzalez-Albert V, et al. Discordant response of

- glutathione and thioredoxin systems in human hypertension[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(4):507-514.
- [5] Das KC, Kundumani-Sridharan V, Subramani J. Role of thioredoxin in age-related hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(1):6.
- [6] Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: roles of the thioredoxin system in control of cell fate[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 617:101-105.
- [7] Netto LE, Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(1):65-71.
- [8] Ren X, Zou L, Zhang X, et al. Redox signaling mediated by thioredoxin and glutathione systems in the central nervous system[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13):989-1010.
- [9] Kundumani-Sridharan V, Subramani J, Das KC. Thioredoxin activates MKK4-NF κ B pathway in a redox-dependent manner to control manganese superoxide dismutase gene expression in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28):17505-17519.
- [10] Tanito M, Nakamura H, Kwon YW, et al. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6(1):89-97.
- [11] Yamagata K, Tagami M, Ikeda K, et al. Altered gene expressions during hypoxia and reoxygenation in cortical neurons isolated from stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 284(3):131-134.
- [12] Hilgers RH, Kundumani-Sridharan V, Subramani J, et al. Thioredoxin reverses age-related hypertension by chronically improving vascular redox and restoring eNOS function[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(376):eaaf6094.
- [13] Choi H, Allahdadi KJ, Tostes RC, et al. Augmented S-nitrosylation contributes to impaired relaxation in angiotensin II hypertensive mouse aorta: role of thioredoxin reductase[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(12):2359-2368.
- [14] Park YS, Fujiwara N, Koh YH, et al. Induction of thioredoxin reductase gene expression by peroxynitrite in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biol Chem*, 2002, 383(3-4):683-691.
- [15] Mohamed IN, Hafez SS, Fairaq A, et al. Thioredoxin-interacting protein is required for endothelial NLRP3 inflammasome activation and cell death in a rat model of high-fat diet[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(2):413-423.
- [16] Mansego ML, Solar Gde M, Alonso MP, et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(3):492-500.
- [17] Widder JD, Fraccarollo D, Galuppo P, et al. Attenuation of angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension by overexpression of Thioredoxin 2[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2):338-344.
- [18] Subramani J, Kundumani-Sridharan V, Hilgers RH, et al. Thioredoxin uses a GSH-independent route to deglutathionylate endothelial nitric-oxide synthase and protect against myocardial infarction[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(45):23374-23389.
- [19] Huang C, Alapa M, Shu P, et al. Guanylyl cyclase sensitivity to nitric oxide is protected by a thiol oxidation-driven interaction with thioredoxin-1[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(35):14362-14370.
- [20] Tinkov AA, Björklund G, Skalny AV, et al. The role of the thioredoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(9):1567-1586.
- [21] Liu Y, Min W. Thioredoxin promotes ASK1 ubiquitination and degradation to inhibit ASK1-mediated apoptosis in a redox activity-independent manner[J]. *Circ Res*, 2002, 90(12):1259-1266.
- [22] El Hadri K, Mahmood DF, Couchie D, et al. Thioredoxin-1 promotes anti-inflammatory macrophages of the M2 phenotype and antagonizes atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6):1445-1452.
- [23] Dagnell M, Frijhoff J, Pader I, et al. Selective activation of oxidized PTP1B by the thioredoxin system modulates PDGF- β receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(33):13398-13403.
- [24] Choi H, Tostes RC, Webb RC. Thioredoxin reductase inhibition reduces relaxation by increasing oxidative stress and S-nitrosylation in mouse aorta[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 58(5):522-527.
- [25] Xu S, He Y, Vokurkova M, et al. Endothelial cells negatively modulate reactive oxygen species generation in vascular smooth muscle cells: role of thioredoxin[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2):427-433.
- [26] Trigona WL, Mullarky IK, Cao Y, et al. Thioredoxin reductase regulates the induction of haem oxygenase-1 expression in aortic endothelial cells[J]. *Biochem J*, 2006, 394(Pt 1):207-216.
- [27] Yamamoto M, Yang G, Hong C, et al. Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increases oxidative stress and cardiac hypertrophy[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9):1395-1406.
- [28] Su H, Pistolozzi M, Shi X, et al. Alterations in NO/ROS ratio and expression of Trx1 and Prdx2 in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2017, 49(11):1022-1028.
- [29] Hu C, Zhang H, Qiao Z, et al. Loss of thioredoxin 2 alters mitochondrial respiratory function and induces cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 372(1):61-72.
- [30] Yang Y, Ago T, Zhai P, et al. Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/let-7[J]. *Circ Res*, 2011, 108(3):305-313.
- [31] Adluri RS, Thirunavukkarasu M, Zhan L, et al. Thioredoxin 1 enhances neovascularization and reduces ventricular remodeling during chronic myocardial infarction: a study using thioredoxin 1 transgenic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(1):239-247.
- [32] Zhang H, Liu Q, Lin JL, et al. Recombinant human thioredoxin-1 protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation and cell apoptosis[J]. *Biomol Ther(Seoul)*, 2018, 26(2):121-129.
- [33] Canesi F, Mateo V, Couchie D, et al. A thioredoxin-mimetic peptide exerts potent anti-inflammatory, antioxidant, and atheroprotective effects in ApoE2. Ki mice fed high fat diet[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2):292-301.
- [34] Yu T, Zhang W, Lin Y, et al. Prognostic value of serum thioredoxin levels in ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11):988-995.
- [35] Wang B, Tian S, Wang J, et al. Intraperitoneal administration of thioredoxin decreases brain damage from ischemic stroke[J]. *Brain Res*, 2015, 1615:89-97.
- [36] Kaya B, Erdi F, Kilinc I, et al. Alterations of the thioredoxin system during subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2015, 157(5):793-800.
- [37] Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, et al. Oxidant mechanisms in renal injury and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(3):119-146.
- [38] Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015, 11(2):132-142.
- [39] Ahmad KA, Yuan Yuan D, Nawaz W, et al. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension[J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(4):428-438.

收稿日期:2020-03-29