

本文引用: 谢如眉, 李家康, 姚萌格, 等. PRDX6 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 932-938. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.11.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-11-0932-07

PRDX6 在心血管疾病中的研究进展

谢如眉^{1,2}, 李家康^{1,2}, 姚萌格^{1,2}, 张莉^{1,2}

1. 福建医科大学 心血管疾病离子通道与信号转导省高校重点实验室, 福建省福州市 350102;

2. 福建医科大学附属协和医院心外科, 福建省福州市 350001

[专家简介] 张莉, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为心血管疾病-肺动脉高压和主动脉夹层的发病机制与防治。主持国家自然科学基金项目、福建省科技创新联合基金项目、福建省自然科学基金项目、福建计生委中青年骨干教师计划项目、福建高层次人才启动基金项目、中国博士后特别资助项目、中国博士后面上基金项目等多项课题, 并作为骨干参与国家重大专项课题。以第一作者及通信作者发表 SCI 论文 16 篇。现为中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会青年委员、国际动脉粥样硬化协会中国分会理事、循环生理专业委员会委员、福建省心血管药理科学会委员、福建省生理科学会理事、《中国动脉硬化杂志》编委, 获福建省高层次人才引进人才 ABC(B 类) 等。

[摘要] 在心血管疾病的研究中, Peroxiredoxin 6 (PRDX6) 是 Peroxiredoxin (PRDX) 家族中唯一的哺乳动物 1-Cys 成员而备受关注。PRDX6 因其具有过氧化酶活性和磷脂酶 A2 活性, 在氧化应激中发挥着独特的作用, 且已被证明参与氧化还原稳态、磷脂代谢。近年来, PRDX6 对于心血管疾病发生发展的作用受到极大关注。然而, 目前关于 PRDX6 在心血管系统中的功能尚未形成统一的认识, 该文旨在简要概述 PRDX6 在动脉粥样硬化、肺动脉高压、心肌梗死、心力衰竭及腹主动脉瘤等心血管疾病中的研究进展, 系统回顾 PRDX6 在这些心血管疾病中的表达变化、作用机制以及可能的治疗潜力, 期望为心血管疾病的干预提供新的思路和策略。

[关键词] Peroxiredoxin 6; 心血管疾病; 氧化应激; 炎症

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Research progress of PRDX6 in cardiovascular diseases

XIE Rumei^{1,2}, LI Jiakang^{1,2}, YAO Mengge^{1,2}, ZHANG Li^{1,2}

1. Fujian Medical University & The Key Laboratory of Fujian Province Universities on Ion Channel and Signal Transduction in Cardiovascular Diseases, Fuzhou, Fujian 350102, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

[ABSTRACT] In the study of cardiovascular diseases, Peroxiredoxin 6 (PRDX6) is the only mammalian 1-Cys member of the Peroxiredoxin (PRDX) family and has attracted much attention. PRDX6 plays a unique role in oxidative stress due to its peroxidase activity and phospholipase A2 activity, and has been shown to participate in redox homeostasis and phospholipid metabolism. In recent years, the role of PRDX6 in the occurrence and development of cardiovascular diseases has received great attention. However, there is no unified understanding of the function of PRDX6 in the cardiovascular system at present. This article aims to briefly summarize the research progress of PRDX6 in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, pulmonary hypertension, myocardial infarction, heart failure, abdominal aortic aneurysm, and systematically review the expression changes, mechanism of action, and possible therapeutic potential of PRDX6 in these cardiovascular diseases, hoping to provide new ideas and strategies for cardiovascular diseases intervention.

[KEY WORDS] Peroxiredoxin 6; cardiovascular disease; oxidative stress; inflammation

[收稿日期] 2024-04-01

[修回日期] 2024-07-23

[基金项目] 福建省自然科学基金项目面上项目(2022J01658)

[作者简介] 谢如眉, 硕士研究生, 主要从事主动脉夹层的发病机制研究, E-mail: 858476657@qq.com。通信作者张莉, 博士, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的防治研究, E-mail: zhanglifjmu@163.com。

Peroxiredoxin (PRDX) 作为高度保守的过氧化物酶家族成员,具有保守的半胱氨酸残基,在大多数生物体中表达并参与各种生物过程^[1]。PRDX 主要作为抗氧化剂清除生物系统中的过氧化物,是细胞抗氧化防御系统的关键组成部分^[2]。PRDX 分为 6 个亚家族,称为典型的 2-Cys Prx (PRDX1-4)、非典型的 2-Cys Prx (PRDX5)、1-Cys Prx (PRDX6)^[3]。PRDX6 除了具有过氧化物酶活性外,还具有独特的磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 活性和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 (lysophosphatidylcholine acyltransferase, LPCAT) 活性。PRDX6 涉及多个领域的研究,包括癌症^[4]和脑部疾病^[5]等,然而,PRDX6 在心血管疾病中的作用仍然存在许多未解之谜。因此,本文旨在阐述 PRDX6 在心血管疾病中的作用,为心血管疾病的治疗提供新的思路和策略。

1 PRDX6 的结构与活性

PRDX6 在细胞质中广泛存在并发挥着重要的生理作用^[3]。与其他 PRDX 一样,PRDX6 包含一个典型的硫氧还蛋白折叠结构,由大约 80 个氨基酸组成,其中包括 4 个反向平行的 β 折叠片和 2 个 α 螺旋^[6]。谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 活性取决于位于狭窄口袋底部的 Cys47 的活化巯基位点,该位点可被谷胱甘肽 S-转移酶结合的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 还原,以完成催化循环。PLA2 活性取决于表面的催化三联体 (Ser32、His26 和 Asp140),催化水解甘油磷脂的 sn-2 脂肪酰酯键,生成游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和溶血磷脂 (lysophospholipid, LPL),对于其磷脂结合和酶活性至关重要;LPCAT 活性则可催化脂肪酰基辅酶 A 转移到溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 的 sn-2 位,以生成磷脂^[7]。PRDX6 独特的结构特征赋予了其独特的功能,使其能够同时执行 GPX 和 PLA2 的功能,同时,由于活性中心不同,这些酶的活性是相对独立的。PRDX6 的活性调控受到亚细胞定位、底物结合及翻译后修饰等因素影响,涉及抗氧化防御、维持细胞磷脂平衡、活化 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 等多个方面。PRDX6 活性相互作用,共同发挥细胞内的抗氧化和磷脂代谢功能,与多种疾病的发生密切相关^[8]。PRDX6 分布的细微差异可能与其在不同疾病状态或功能转变中的作用有关,这需要在未来的研究中进一步确定。

2 PRDX6 的功能

2.1 PRDX6 与抗氧化

PRDX6 通过多种途径发挥其抗氧化作用,包括修复过氧化的细胞膜、抑制铁死亡和减少线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 的产生。PRDX6 能恢复超氧化物歧化酶和 GSH 的活性,增强细胞抵抗氧化应激的能力^[9]。另外,PRDX6 凭借其 GPX 活性,在细胞膜上参与过氧化物的清除和修复过程,能够将 H_2O_2 和其他过氧化物转化为水和醇,从而减轻氧化应激造成的损害;其 PLA2 活性可通过水解再酰化取代氧化的 sn-2 脂肪酰基,而 LPCAT 活性则参与细胞膜脂肪酸的修饰和酰基交换^[10]。这些特性使 PRDX6 能够有效减轻细胞膜受损所引发的氧化应激,从而保护细胞免受进一步损害。PRDX6 还可调节铁离子的稳态,减少其过量积累,降低铁死亡的发生,从而减少细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,起到抗氧化的作用^[11]。此外,通过调节线粒体内 ROS 的水平,抑制 mROS 的产生,从而减轻氧化应激对细胞的损害^[12]。这种抗氧化作用有助于维持细胞内氧化还原平衡,避免细胞免受氧化损伤的影响。

2.2 PRDX6 与促氧化

在某些情况下,PRDX6 可以通过 PLA2 活性激活 Nox2 来增加 ROS 的产生,从而具有促氧化作用。Nox2 唯一的功能是产生 ROS^[13]。Nox2 主要产生超氧阴离子,然后将其还原为 H_2O_2 。在野生型小鼠中,经过激动剂处理后,Nox2 介导的 ROS 增加,但抑制 PLA2 活性或阻断 Thr177 的磷酸化可防止 Nox2 的活化和 ROS 的生成^[14]。其机制是,PRDX6 磷酸化后被转移到细胞膜上并将磷脂酰胆碱水解成 LPC, LPC 转化为溶血磷脂酸并结合溶血磷脂酸受体 1 以激活 RAC 蛋白,最终完成 Nox2 的组装^[15]。这一系列的研究结果表明,PRDX6 通过激活 Nox2 来增加 ROS 的产生,进而参与氧化应激的调控。PRDX6 通常被认为是抗氧化剂,但其在促氧化作用中的作用机制也值得深入研究。这一发现对其功能和调控机制提供了新的认识,有助于更好地理解其在疾病发生和发展中的作用。

2.3 PRDX6 与磷脂代谢

PRDX6 在细胞磷脂代谢中发挥重要的作用,PRDX6 的 PLA2 和 LPCAT 活性起着关键作用。PLA2 活性水解细胞膜中的磷脂,产生 FFA 和 LPL,从而调节细胞膜的成分和性质^[6]。另外, LPL 活性允许 PRDX6 将 FFA 与 LPL 结合,重新合成磷脂

分子,进而影响细胞膜的结构和功能^[10]。研究发现,PRDX6^{-/-}小鼠随着年龄的增长,肺实质及肺泡空间中的磷脂含量增加,表明其在维持磷脂平衡中具有重要作用,且其缺失可能导致肺内磷脂代谢异常^[16]。尽管有关 PRDX6 在肺外其他器官中磷脂代谢异常的研究尚不充分,但这些发现强调了其在磷脂代谢中的重要作用,并且可能对整体健康产生深远影响。

3 PRDX6 在心血管疾病中的作用

PRDX6 的表达和酶活性的变化在多种心血管疾病中发挥作用,包括动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、心力衰竭(heart failure, HF)和腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)。

3.1 PRDX6 与 As

PRDX6 清除 ROS 和调节信号通路,可减少氧化应激和细胞损伤,对 As 的形成和进展具有多方面的调控作用。作为一种抗氧化酶,PRDX6 在细胞内清除 H₂O₂ 和脂质过氧化物等有害物质,从而减少氧化应激对细胞的损伤,帮助细胞维持稳态。由于 As 是一种慢性炎症性疾病,氧化应激在其发生和发展过程中起着重要作用^[17]。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)被认为是加速 As 进程的重要危险因素之一。许多研究已经证实,Ang II 可诱导内皮细胞的炎症反应、氧化应激、功能障碍及凋亡^[18-20],并参与动脉血管中局部肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的激活^[21-22]。作为内皮细胞氧化应激的强刺激物,Ang II 可诱导内皮细胞 ROS 产生增加,从而对内皮细胞活力造成损害,而血管内皮功能障碍通常被认为是 As 发病的早期关键环节。PRDX6 通过抑制丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activation protein kinase, MAPK)信号通路降低 Ang II 诱导的内皮细胞 ROS 产生,从而抑制炎症和氧化应激,并降低 Ang II 诱导的内皮细胞损伤^[23]。有研究表明,PLA2 家族成员产生各种活性脂质代谢物,促进氧化应激和炎性细胞因子的产生,参与 As 的形成^[24]。PRDX6 的缺失可能会增强巨噬细胞中 Nox 活性,进而增加 ROS 的产生。这些产生的 ROS 通过氧化应激途径引发内皮细胞损伤,促进 As 形成^[25]。此外,有研究发现 As 患者血浆中 PRDX6 水平升高,可能是机体对抗氧化应激的一种反应;并且发现 PRDX6 水平与内皮功能障碍标志

物(细胞间黏附分子 1)呈对数相关,提示 PRDX6 可能对内皮功能障碍具有调节作用^[26]。

铁死亡的核心是氧化损伤和抗氧化防御的失衡,而脂质过氧化是铁死亡过程中引发内皮细胞氧化应激的关键因素。PRDX6 作为铁死亡的负调控因子,可能通过铁死亡途径参与 As 的发生。Bai 等^[27]探讨了铁死亡在 As 中的潜在影响,发现铁死亡通过铁离子的积累和脂质过氧化的增加参与了 As 的发生和发展过程。采用铁死亡抑制剂非罗司他丁 1(ferrostatin-1)上调溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和 GPX4 水平可缓解高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠 As 病变,部分抑制铁积累和脂质过氧化,改善血脂异常和内皮功能障碍。因此,可以推测 PRDX6 通过铁死亡途径调节氧化应激,其机制还需要进一步的研究来验证。

通过对 PRDX6 靶向突变体小鼠的研究发现,PRDX6 在不同遗传背景下对 As 的影响具有一定复杂性。虽然 PRDX6 在抗 As 或易感 As 背景中未显示出影响 As 的易感性,但可能对具有促 As 和抗 As 基因背景的小鼠起到弱保护作用^[28]。过表达 PRDX6 的转基因小鼠其 GPX 活性增强, H₂O₂ 降低,但在连续喂食致 As 饮食 10 周后,其对 As 的抵抗力没有增加,不足以保护小鼠免受 As 的发生^[29]。这表明 PRDX6 在 As 的发展中可能存在与遗传背景相关的复杂互作机制,进一步强调了 PRDX6 在维持细胞内稳态和应对疾病发展中的多样功能。

3.2 PRDX6 与 PAH

PAH 作为一种严重的心肺疾病,其特征是肺血管进行性重构和右心室功能障碍。研究发现,PRDX6 在肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cell, PAEC)中的表达在野百合碱诱导的 PAH 模型大鼠体内和体外培养的 PAEC 中下调^[30]。PRDX6 作为抗氧化酶,可以抑制氧化应激、调节铁代谢和抑制炎症反应,从而减轻氧化应激对 PAEC 的损伤。抑制铁死亡现已被发现可以减轻肺动脉重构并改善右心室功能^[31]。铁死亡作为一种特殊形式的细胞死亡,与细胞内铁离子的累积和过氧化脂质的产生有关。PRDX6 通过脂质接头蛋白 1-核因子 E2 相关因子 2 信号通路抑制血红素加氧酶 1 的功能和芬顿化学反应,减少 ROS 的产生,抑制铁死亡^[11]。过表达 PRDX6 能够调节铁的转运和储存,减少细胞内游离铁含量,从而抑制 PAH 条件下 PAEC 的铁死亡,减轻 PAH 大鼠的肺血管重塑以及

右心室结构和功能的变化^[30]。此外,PRDX6 还可以防止 PAEC 释放高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1),并减少 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的表达以及巨噬细胞中白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子的释放,减轻炎症反应对 PAEC 的损伤。有一项研究发现与此一致,即 PAEC 发生铁死亡可使巨噬细胞释放 HMGB1,从而激活 TLR4/NLRP3 炎症小体信号传导,促进 PAH 的进展^[32]。最新研究发现,PRDX6 抑制肺微血管内皮细胞 (pulmonary microvascular endothelial cell, PMVEC) 铁死亡。敲除

PRDX6 增加 PMVEC 对铁死亡的敏感性,导致脂质过氧化和细胞死亡增加。此外,PRDX6 缺乏可引起 GPX4 代偿性增加,同时抑制线粒体功能。GPX4 是与 PRDX6 功能相关的硒蛋白,负责修复氧化磷脂。GPX4 则作为补偿机制在 PRDX6 缺乏的情况下发挥作用,但与未敲除 PRDX6 的 PMVEC 相比,敲除 PRDX6 的 PMVEC 仍然对铁死亡敏感。PRDX6 通过抑制脂质过氧化和支持线粒体功能来调节 PMVEC 的抗铁死亡机制^[33]。因此,PRDX6 通过调节氧化应激、铁代谢和炎症反应等机制,减轻 PAH 相关的细胞损伤和病理变化。这一发现为了解 PAH 的发病机制和寻找治疗方法提供了重要线索 (图 1)。

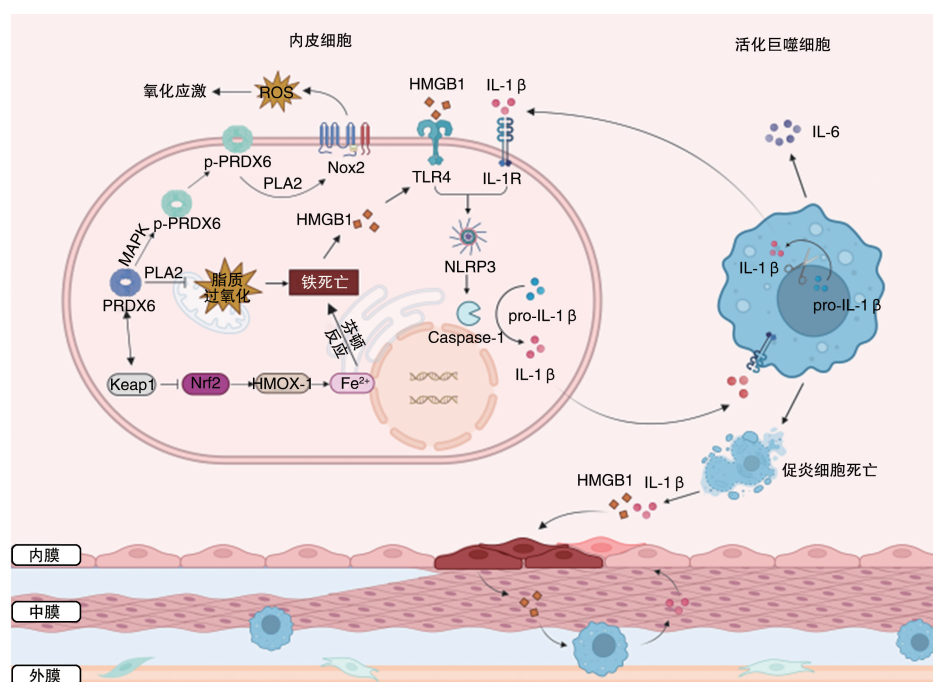


图 1. PRDX6 对 PAH 的作用机制

Figure 1. Mechanism of action of PRDX6 on PAH

3.3 PRDX6 与 MI

PRDX6 作为一种过氧化物酶,参与调节细胞内的氧化应激反应。而不同的实验设计和动物模型,可能会引起 PRDX6 在 MI 中的表达变化。一项研究通过构建猪 MI 模型时发现,PRDX6 在梗死区域的水平显著增加,并且在相邻区域和远离梗死区域也增加^[34]。PRDX6 能够通过将电子转移到硫氧还蛋白来减少游离 H₂O₂。因此,PRDX6 的增加可能是为了应对 MI 引起的氧化应激,这部分解释了在缺血期间观察到的还原应激现象。然而,另一项研究得出了相反的结论。该研究通过构建 MI 大鼠模

型发现,PRDX6 的表达水平显著降低,这也可能与 MI 引起的氧化应激反应有关,但具体机制尚不清楚^[35]。这两个研究结果之间的矛盾可能是由于实验条件、动物模型、样本来源等因素的差异导致的。在脑缺血再灌注中,PRDX6 活性增加,导致 ROS 产生增多。ROS 与神经炎症反应相互作用,调节脑缺血后的继发性损伤。此外,PRDX6-PLA2 活性受线粒体分裂蛋白 Drp1 和 Nox2 的调节。激活 Nox2 产生更多 ROS,促进星形胶质细胞和小胶质细胞活化;Drp1 的激活则会导致线粒体分裂,进一步加剧细胞内的氧化应激反应^[36]。另有研究通过生物信

息学分析发现 PRDX6 可作为缺血性脑卒中氧化应激-铁死亡相关生物标志物^[37]。因此,可以进一步探讨 PRDX6 是否通过调控线粒体功能、炎症反应和氧化应激参与 MI。

3.4 PRDX6 与 HF

最新研究发现,铁在心血管中的作用不仅限于维持能量代谢和血红蛋白生成,还在 HF 中扮演关键角色。抑制铁死亡可减轻心肌细胞丢失和过度压力引起的 HF^[38]。通过生物信息学和机器学习的综合分析证实,PRDX6 是与 HF 铁死亡相关的关键保护性分子生物标志物^[39]。另有研究发现,HF 大鼠心肌中 PRDX6 的表达水平降低,并且与铁死亡呈负相关^[40]。综上所述,PRDX6 通过调节铁死亡、氧化应激等途径参与 HF 的发生。尽管已取得了一定的研究进展,但仍需进一步的研究来探究 PRDX6 在 HF 中的具体作用机制,以及其作为潜在的诊断和预后生物标志物的价值。

3.5 PRDX6 与 AAA

在 AAA 的形成过程中,氧化应激被认为是一个重要的因素,氧化应激的增加反过来又会促进细胞外基质的重塑和平滑肌细胞的凋亡^[41]。研究发现,在 AAA 患者组织中,PRDX6 与中性粒细胞、血管平滑肌细胞和氧化脂质共定位,并且 PRDX6 在 AAA 血浆中的水平升高,且与 AAA 直径之间存在正相关^[42],其升高可能是机体对抗氧化应激的一种反应,但具体的作用机制尚需进一步研究揭示。最近有研究发现,使用铁死亡抑制剂非罗司他丁 1 可激活 SLC7A11/GPX4 通路,从而抑制 Ang II 诱导的 AAA 小鼠铁死亡和血管壁结构异常,阻止 AAA 的形成^[43]。Ren 等^[44]的研究通过基因表达谱发现,包括 PRDX6 在内的多种基因与铁死亡相关,并且在 AAA 样本中其表达发生了变化。通过功能分析显示,铁死亡在 AAA 的发展中可能通过调节氧化应激、炎症和细胞凋亡等途径发挥作用。此外,还发现 AAA 主动脉组织中铁水平明显升高,调节铁的积累和炎症反应可以阻止 AAA 的形成^[45]。这些发现通过 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-} AAA 模型得到了验证^[46]。综上所述,PRDX6 在 AAA 形成中的潜在作用可能与其调节氧化应激和铁死亡有关。

4 总结与展望

PRDX6 作为一种重要的抗氧化酶,在多种类型的组织或细胞中表达,并且与癌症、中枢神经系统、心血管系统等密切相关,其独特的作用机制主要是

通过调节 GPX 和 PLA2 的微量表达差异来实现的。具体而言,PRDX6 的 GPX 活性能够减少 ROS 的生成,发挥抗氧化的功能,从而保护细胞免受氧化应激的损伤。然而,其 PLA2 活性具有促氧化的功能,可激活 Nox2 产生 ROS,增加氧化应激,同时也可以促进脂质过氧化,调节铁死亡途径。尽管已经对 PRDX6 的结构和生物学功能进行了简要介绍,以及阐述了其在心血管疾病中的作用机制,但其在心血管疾病中的具体作用及机制尚未完全阐明。目前的研究表明,PRDX6 与多种心血管疾病密切相关,如 As、PAH、MI、HF 以及 AAA 等(图 2)。然而,PRDX6 在这些心血管疾病中究竟发挥着保护作用还是破坏作用尚不清楚。尽管在心血管方面对 PRDX6 的研究相对较少,但未来可以从癌症等方面的研究进行借鉴,深入探究其在心血管疾病中的作用机制。因此,未来的研究需要进一步明确 PRDX6 在心血管疾病发生中的分子机制,这将有助于更好地理解 PRDX6 在心血管健康和疾病中的作用,为其在临床上的应用提供更可靠的理论基础,有望成为治疗或调控心血管疾病的新靶点。

[参考文献]

- [1] SHAHNAJ S, POTSHANGBAM A M, CHOWHAN R K, et al. The anti-oxidant enzyme, PRDX6 might have cis-acting regulatory sequences[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 149: 1139-1150.
- [2] ELKO E A, CUNNIFF B, SEWARD D J, et al. Peroxiredoxins and beyond; redox systems regulating lung physiology and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(14): 1070-1091.
- [3] LEE Y J. Knockout mouse models for peroxiredoxins[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2): 182.
- [4] CHEN C, GONG L, LIU X, et al. Identification of peroxiredoxin 6 as a direct target of withangulatin A by quantitative chemical proteomics in non-small cell lung cancer[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102130.
- [5] KIM J E, LEE D S, KANG T C. Sp1-mediated PRDX6 upregulation leads to clasmatodendrosis by increasing its aiPLA2 activity in the CA1 astrocytes in chronic epilepsy rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1883.
- [6] FISHER A B. Peroxiredoxin 6: a bifunctional enzyme with glutathione peroxidase and phospholipase A2 activities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(3): 831-844.
- [7] FISHER A B. The phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7): 1132-1147.
- [8] PATEL P, CHATTERJEE S. Peroxiredoxin6 in endothelial signaling[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(3): 63.
- [9] ZHANG Q, HU Y, HU J E, et al. Sp1-mediated upregulation of PRDX6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis[J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119529.

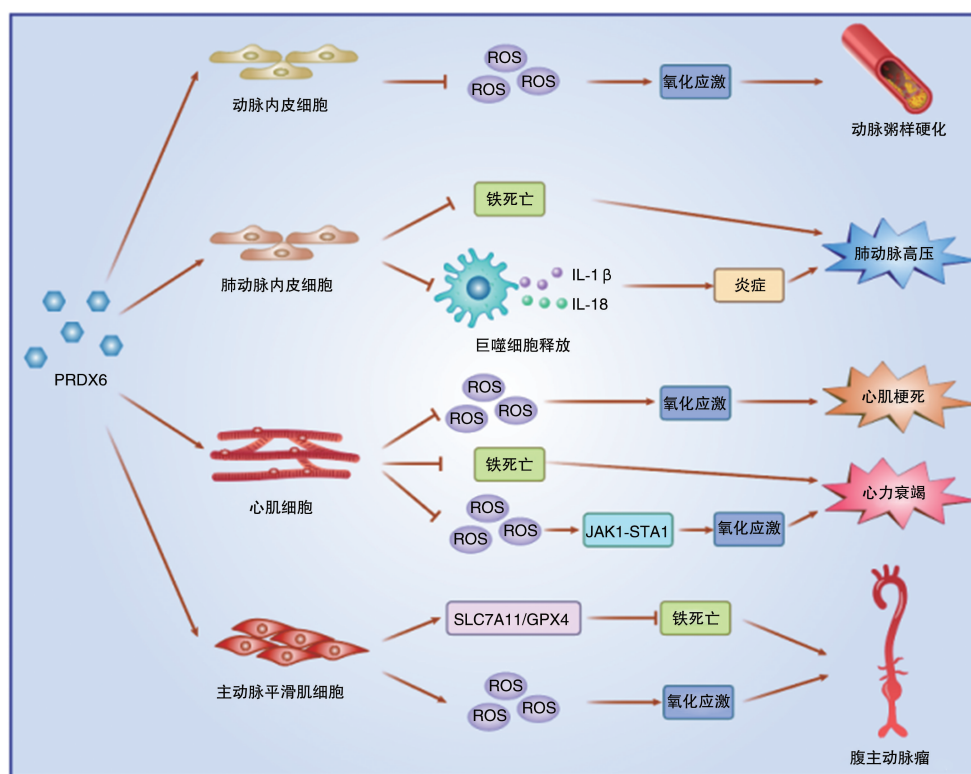


图 2. PRDX6 对心血管疾病的调节机制

Figure 2. Mechanism of PRDX6 regulation of cardiovascular disease

- [10] FISHER A B, DODIA C, SOROKINA E M, et al. A novel lysophosphatidylcholine acyl transferase activity is expressed by peroxiredoxin 6[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(4): 587-596.
- [11] LU B, CHEN X B, HONG Y C, et al. Identification of PRDX6 as a regulator of ferroptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1334-1342.
- [12] MIN Y, WI S M, SHIN D, et al. Peroxiredoxin-6 negatively regulates bactericidal activity and NF- κ B activity by interrupting TRAF6-ECSIT complex[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 94.
- [13] FUKAI T, USHIO-FUKAI M. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1849.
- [14] CHATTERJEE S, FEINSTEIN S I, DODIA C, et al. Peroxiredoxin 6 phosphorylation and subsequent phospholipase A2 activity are required for agonist-mediated activation of NADPH oxidase in mouse pulmonary microvascular endothelium and alveolar macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 11696-11706.
- [15] VÁZQUEZ-MEDINA J P, DODIA C, WENG L, et al. The phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6 modulates NADPH oxidase 2 activation via lysophosphatidic acid receptor signaling in the pulmonary endothelium and alveolar macrophages[J]. *FASEB J*, 2016, 30(8): 2885-2898.
- [16] FISHER A B, DODIA C, FEINSTEIN S I, et al. Altered lung phospholipid metabolism in mice with targeted deletion of lysosomal-type phospholipase A2[J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(6): 1248-1256.
- [17] 乔莞宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
- [18] BENDALL J K, RINZE R, ADLAM D, et al. Endothelial Nox2 overexpression potentiates vascular oxidative stress and hemodynamic response to angiotensin II: studies in endothelial-targeted Nox2 transgenic mice[J]. *Circ Res*, 2007, 100(7): 1016-1025.
- [19] HU H J, JIANG Z S, QIU J, et al. Protective effects of hydrogen sulfide against angiotensin II-induced endoplasmic reticulum stress in HUVECs[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2213-2222.
- [20] LI M, LIU X, HE Y, et al. Celastrol attenuates angiotensin II mediated human umbilical vein endothelial cells damage through activation of Nrf2/ERK1/2/Nox2 signal pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797: 124-133.
- [21] HEENEMAN S, SLUIMER J C, DAEMEN M J. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling[J]. *Circ Res*, 2007, 101(5): 441-454.
- [22] SILVA G M, FRANÇA-FALCÃO M S, CALZERRA N T M, et al. Role of renin-angiotensin system components in atherosclerosis: focus on Ang-II, ACE2, and Ang-1-7[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1067.
- [23] LI D X, CHEN W, JIANG Y L, et al. Antioxidant protein peroxiredoxin 6 suppresses the vascular inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced endothelial cell[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2020, 39(6): 545-555.
- [24] HUI D Y. Phospholipase A2 enzymes in metabolic and cardiovascular diseases[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(3): 235-240.
- [25] KÜMIN A, SCHÄFER M, EPP N, et al. Peroxiredoxin 6 is re-

- quired for blood vessel integrity in wounded skin[J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(4): 747-760.
- [26] EL ETER E, AL MASRI A, HABIB S, et al. Novel links among peroxiredoxins, endothelial dysfunction, and severity of atherosclerosis in type 2 diabetic patients with peripheral atherosclerotic disease[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2014, 19(2): 173-181.
- [27] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92-102.
- [28] WANG X, PHELAN S A, PETROS C, et al. Peroxiredoxin 6 deficiency and atherosclerosis susceptibility in mice: significance of genetic background for assessing atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177(1): 61-70.
- [29] PHELAN S A, WANG X, WALLBRANDT P, et al. Overexpression of PRDX6 reduces H₂O₂ but does not prevent diet-induced atherosclerosis in the aortic root[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(9): 1110-1120.
- [30] LIAO J, XIE S S, DENG Y, et al. PRDX6-mediated pulmonary artery endothelial cell ferroptosis contributes to monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Microvasc Res*, 2023, 146: 104471.
- [31] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7): 2672-2680.
- [32] XIE S S, DENG Y, GUO S L, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3056.
- [33] TORRES-VELARDE J M, ALLEN K N, SALVADOR-PASCUAL A, et al. Peroxiredoxin 6 suppresses ferroptosis in lung endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 218: 82-93.
- [34] CARRETERO A, GOMEZ-CABRERA M C, RIOS-NAVARRO C, et al. Early reductive stress and late onset overexpression of antioxidant enzymes in experimental myocardial infarction [J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(2/3): 173-184.
- [35] ZHOU Y C, LIU B, LI Y J, et al. Effects of buyang huanwu decoction on ventricular remodeling and differential protein profile in a rat model of myocardial infarction[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 385247.
- [36] PENG L, JI Y, LI Y, et al. PRDX6-iPLA2 aggravates neuroinflammation after ischemic stroke via regulating astrocytes-induced M1 microglia[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 76.
- [37] ZHANG L M, LIANG X L, XIONG G F, et al. Analysis and identification of oxidative stress-ferroptosis related biomarkers in ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3803.
- [38] LIU B, ZHAO C, LI H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 233-240.
- [39] JIANG C, JIANG W. Integrated bioinformatics and machine learning strategies reveal PRDX6 as the key ferroptosis-associated molecular biosignature of heart failure [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2022, 41(5): 365-380.
- [40] XIONG J, ZHOU R, DENG X. PRDX6 alleviated heart failure by inhibiting doxorubicin-induced ferroptosis through the JAK2/STAT1 pathway inactivation [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, 60(4): 354-364.
- [41] MILLER F J J R, SHARP W J, Fang X, et al. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 560-565.
- [42] BURILLO E, JORGE I, MARTÍNEZ-LÓPEZ D, et al. Quantitative HDL proteomics identifies peroxiredoxin-6 as a biomarker of human abdominal aortic aneurysm[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38477.
- [43] HE X, XIONG Y, LIU Y, et al. Ferrostatin-1 inhibits ferroptosis of vascular smooth muscle cells and alleviates abdominal aortic aneurysm formation through activating the SLC7A11/GPX4 axis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(2): e23401.
- [44] REN J, LV Y, WU L, et al. Key ferroptosis-related genes in abdominal aortic aneurysm formation and rupture as determined by combining bioinformatics techniques [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 875434.
- [45] SAWADA H, HAO H, NAITO Y, et al. Aortic iron overload with oxidative stress and inflammation in human and murine abdominal aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1507-1514.
- [46] REN J, WU J, TANG X, et al. Ageing- and AAA-associated differentially expressed proteins identified by proteomic analysis in mice[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13129.

(此文编辑 文玉珊)