

网络出版时间: 2023-01-20 16:48:18 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20230119.1740.004.html>

# Prdx1 过表达通过 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激减轻自发性高血压大鼠心肌肥厚和纤维化

纪新博<sup>1</sup> 顾申红<sup>1</sup> 麦华德<sup>1</sup> 符碧薇<sup>2</sup>

**摘要** 目的 探讨过氧化物还原酶 1( Prdx1) 对自发性高血压大鼠心肌肥厚和纤维化的影响 并分析其作用机制。方法 45 只 SHR 大鼠随机分为模型组( SHR 组)、AAV9-NC 组和 AAV9-Prdx1 组,每组 15 只。另取 15 只 Wistar Kyoto 大鼠设为对照组( Control 组)。各组大鼠连续给药 8 周,超声心动图检测大鼠心功能指标;测定大鼠平均血压以及心肌肥厚指标;HE 染色和 Masson 染色分别观察大鼠心肌组织形态学和纤维化情况;ELISA 法检测大鼠血清中氧化应激指标;qRT-PCR 法检测大鼠心肌组织中 Prdx1 mRNA 表达水平;Western blot 法检测大鼠心肌组织中 Prdx1 蛋白和核因子 E2 相关因子 2( Nrf2) /血红素氧合酶-1( HO-1) 信号通路相关蛋白表达。结果 与 Control 组比较,SHR 组大鼠心肌组织中 Prdx1 mRNA 和蛋白表达量、左心室射血分数( EF) 、左心室缩短率( FS) 降低( $P < 0.05$ ) ,大鼠平均血压、心脏质量指数( HMI) 、左心室质量指数( LVMI) 升高( $P < 0.05$ ) ,心肌组织存在明显的病理损伤和胶原纤维沉积;大鼠血清中超氧化物歧化酶( SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶( GSH-Px) 活力降低,丙二醛( MDA) 含量升高( $P < 0.05$ ) ;心肌组织中 Nrf2/HO-1、醌氧化还原酶 1( NQO1) 蛋白表达量降低( $P < 0.05$ ) 。与 SHR 组比较,AAV9-Prdx1 组大鼠心肌组织中 Prdx1 mRNA 和蛋白表达量、EF 和 FS 升高( $P < 0.05$ ) ,大鼠平均血压、HMI 和 LVMI 降低( $P < 0.05$ ) ,心肌组织损伤和心肌纤维化有所改善;大鼠血清中 SOD 和 GSH 活力升高,MDA 含量降低( $P < 0.05$ ) ;心肌组织中 Nrf2/HO-1、NQO1 蛋白表达量升高( $P < 0.05$ ) 。结论 Prdx1 过表达可减轻 SHR 大鼠心肌肥厚和纤维化,改善 SHR 大鼠心功能,其作用机制可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路、抑制氧化应激反应有关。

**关键词** 过氧化物还原酶 1; 自发性高血压; 心肌肥厚; 心肌纤维化; 氧化应激; Nrf2/HO-1 信号通路

**中图分类号** R 54

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2023)02-0196-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.004

2022-12-10 接收

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目( 编号: 20A200136)

作者单位: <sup>1</sup>海南医学院第一附属医院全科医学科 海口 571000

<sup>2</sup>海南医学院基础医学与生命科学学院 海口 571199

作者简介: 纪新博,男,副主任医师,责任作者,E-mail: chedanle@163.com

自发性高血压( spontaneously hypertensive, SHR) 是常见的心血管疾病之一,可对机体重要器官产生损害,是全球人口死亡的重要风险因素。心脏作为长期高血压主要损伤的靶器官之一,主要损伤表现为左心室结构改变和重构,最终引起心力衰竭的发生<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>报道,心肌肥厚和纤维化是心脏重构的重要病理变化,减轻心肌肥厚和纤维化对于治疗 SHR 所致心脏病以及降低 SHR 诱导心力衰竭患者死亡率具有积极的意义。过氧化物氧化还原酶蛋白( peroxiredoxin, Prdx) 是一个由六种硫醇依赖性过氧化物酶组成的家族,在对抗活性氧簇、抗氧化过程中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。既往研究<sup>[4-6]</sup>表明,Prdx 是生理和病理性心血管事件的重要调节剂。Prdx1 作为 Prdx 家族的一员,可通过清除活性氧调节氧化剂敏感性并发挥抗氧化作用<sup>[7]</sup>。然而,Prdx1 是否在 SHR 所致心血管疾病中起作用尚不清楚。该研究旨在探索 Prdx1 在 SHR 所致心肌肥厚和心肌纤维化中的作用,并分析其相关分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 实验动物及腺病毒** SPF 级雄性 SHR 大鼠 45 只,SPF 级雄性 Wistar Kyoto( WKY) 健康大鼠 15 只,9 周龄,体质量 190~200 g。室温 18~24 ℃,相对湿度 50%~70%,标准饲料喂养,自由饮水、进食。所有大鼠均购自海南药物研究所有限责任公司,生产许可证: SCXK( 琼) 2020-0007。Prdx1 过表达腺病毒( AAV9-Prdx1) 及 AAV9 阴性对照( AAV9-NC) 购自上海基因化工有限公司。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 苏木精-伊红染色( HE) 试剂盒、Masson 三色染色试剂盒均购自优博奥生物科技有限公司;RNA 提取试剂盒购自天根生化科技有限公司;qRT-PCR 试剂盒、反转录试剂盒购自日本 Takara 公司;二喹啉甲酸( BCA) 蛋白定量试剂盒购自碧云天生物研究所;超氧化物歧化酶( superoxide dismutase, SOD) 、谷胱甘肽过氧化物酶( glutathione peroxidase, GSH-Px) 、丙二醛( malondialdehyde,

MDA) ELISA 检测试剂盒购自上海通蔚实业有限公司; 兔抗 Prdx1、核因子 E2 相关因子 2( nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)、血红素氧化酶-1( heme oxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone acceptor oxidoreductase 1, NQO1] 抗体, 鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶( glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体购自美国 Abcam 公司; 辣根过氧化物酶( HRP) 标记的山羊抗兔 IgG、山羊抗鼠 IgG 购自美国 Jackson Immuno Research 公司; 增强化学发光试剂( ECL) 购自美国 GEN-VIEW 公司。BP-2010A 型动物智能无创血压仪购自日本 Softron 株式会社; Vev770 型小动物超声检测仪购自 Visualsonics 公司; ELx808 酶标仪购自美国 Bioteck 公司; E-CLIPSE CI 光学显微镜、DS-U3 成像系统购自日本尼康公司; qRT-PCR 仪购自美国 Roche 公司。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 实验分组及给药** 45 只 SHR 大鼠适应性喂养 1 周后, 连续 7 d 测量血压, 待大鼠血压稳定后, 随机分为模型组( SHR 组)、AAV9-NC 组、AAV9-Prdx1 组, 每组 15 只。另取 15 只 WKY 大鼠设为对照组( Control 组)。其中 AAV9-NC 组大鼠尾静脉注射 AAV9-NC  $1 \times 10^{11}$  viral particles/( L · d); AAV9-Prdx1 组大鼠尾静脉注射 AAV9-Prdx1  $1 \times 10^{11}$  viral particles/( L · d); SHR 组和 Control 组大鼠均尾静脉注射同等剂量的生理盐水。连续给药 8 周。

**1.2.2 超声心动图检测大鼠心功能指标** 各组大鼠麻醉后, 采用 Vevo 2100 超高分辨率小动物彩色超声多普勒成像细胞实时监测大鼠心功能变化, 记录大鼠左心室射血分数( ejection fraction, EF) 和左心室缩短率( fractional shortening, FS)。

**1.2.3 大鼠血压测定** 每 2 周采用智能无创血压计测定各组大鼠清醒状态下的尾动脉血压。将大鼠置于 37 °C 恒温室内适应 1 h, 随后将大鼠固定于血压计配套的保温套中, 待大鼠安静下来, 血压监测界面的脉搏波稳定时开始测定血压, 连续检测 3 次, 计算大鼠平均血压。

**1.2.4 大鼠心肌肥厚指标检测及样本采集** 末次给药后, 准确称量大鼠体质量, 大鼠禁食不禁水 12 h, 腹腔注射 10% 水合氯醛( 0.3 ml/kg) 麻醉大鼠, 经腹主动脉取血 3 000 r/min 离心 10 min 后收集上清液, 置于 -80 °C 冰箱保存。采血结束后, 迅速取出大鼠心脏, 用生理盐水冲洗后, 用滤纸吸去多余水分, 称量大鼠心脏质量, 计算心脏质量指数( heart mass index, HMI) 和左心室质量指数( left ventricular

mass index, LVMI),  $HMI(\text{mg/g}) = \text{心脏质量}/\text{大鼠体质量}$ ,  $LVMI(\text{mg/g}) = \text{左心室体重}/\text{大鼠体质量}$ 。随后将一部分心肌组织放入 4% 多聚甲醛溶液中固定, 一部分心肌组织置于 -80 °C 冰箱保存待测。

**1.2.5 大鼠心肌组织形态学观察** 取固定于 4% 多聚甲醛中的心肌组织, 经石蜡包埋制成 5 μm 厚度的石蜡切片, 切片常规脱蜡水化后, 分别进行 HE 染色和 Masson 染色, 中性树胶封片, 光学显微镜下观察大鼠心肌组织形态学变化和大鼠心肌纤维化, 其中胶原纤维呈蓝色, 心肌组织呈红色。

**1.2.6 大鼠血清中氧化应激指标检测** 取各组大鼠血清, 严格根据检测试剂盒说明书检测 SOD、GSH-Px、MDA 水平。

**1.2.7 qRT-PCR 法检测大鼠心肌组织中 Prdx1 mRNA 表达水平** 取大鼠心肌组织, 使用 TRIzol 试剂从心肌组织中提取总 RNA, 以紫外分光光度计检测 RNA 纯度和浓度。按照反转录试剂盒说明书合成 cDNA, 使用 SYBR Green Master Mix 试剂盒进行 qRT-PCR 试验。Prdx1 上游引物序列: 5'-TTTGTGT-GTCCACGGAGAT-3'; 下游引物序列: 5'-TAATGGT-GCGCTTGGGATCTG-3'; GAPDH 上游引物序列: 5'-GACATGCCGCCTGGAGAAC-3'; 下游引物序列: 5'-AGCCCAGGATGCCCTTAGT-3'。反应条件为: 95 °C 30 s, 95 °C 10 s, 61 °C 30 s, 72 °C 15 s, 共进行 40 个循环。以 GAPDH 基因作为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 Prdx1 mRNA 相对表达量。

**1.2.8 Western blot 法检测大鼠心肌组织中 Prdx1 蛋白和 Nrf2/HO-1 信号通路相关蛋白表达** 取大鼠心肌组织, 加入 RIPA 裂解缓冲液提取总蛋白, 通过 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。将蛋白煮沸变性后, 取定量蛋白在 SDS-PAGE 凝胶上分离, 转移到 PVDF 膜, 室温下用 5% 脱脂奶粉封闭膜 2 h。洗膜后, 将膜与 Prdx1( 1 : 800)、Nrf2( 1 : 500)、HO-1( 1 : 500)、NQO1( 1 : 500)、GAPDH( 1 : 1 000) 一抗在 4 °C 条件下孵育过夜, 洗膜, 加入二抗( 1 : 2 000), 室温下孵育 1 h。采用 ECL 发光显色液显影, 凝胶成像分析仪分析蛋白条带, 以 GAPDH 作为内源性参照, 计算目的蛋白相对表达量。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 实验结果以均数 ± 标准差(  $\bar{x} \pm s$  )表示, 数据满足方差齐性和正态分布, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-t 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠心肌组织中 Prdx1 表达变化** 与 Control 组比较, SHR 组和 AAV9-NC 组大鼠心肌组织中 Prdx1 mRNA 和蛋白表达量均降低 ( $F = 39.571, 46.230, P < 0.05$ ) ; 与 SHR 组比较, AAV9-Prdx1 组大鼠心肌组织中 Prdx1 mRNA 和蛋白表达量均升高 ( $F = 21.975, 25.783, P < 0.05$ ) 。见图 1。

**2.2 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠平均血压的影响** 给药 2 周后, 与 Control 组比较, SHR 组和 AAV9-NC 组大鼠平均血压升高 ( $P < 0.05$ ) ; AAV9-Prdx1 组大鼠平均血压与 SHR 组比较差异无统计学意义。给药 4~8 周后, 与 Control 组比较, SHR 组和 AAV9-NC 组大鼠平均血压升高 ( $P < 0.05$ ) ; 与 SHR 组比较, AAV9-Prdx1 组大鼠平均血压呈稳定降低趋势 ( $P < 0.05$ ) 。见表 1。

**2.3 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠心功能指标及心肌肥厚指标的影响** 与 Control 组比较, SHR 组和

AAV9-NC 组大鼠心功能指标 EF 和 FS 均降低, 心肌肥厚指标 HMI 和 LVMI 均升高 ( $P < 0.05$ ) ; 与 SHR 组比较, AAV9-Prdx1 组大鼠心功能指标 EF 和 FS 均升高, 心肌肥厚指标 HMI 和 LVMI 均降低 ( $P < 0.05$ ) 。见表 2。

**2.4 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠心肌组织形态学的影响** Control 组大鼠心肌细胞排列整齐, 细胞形态清晰。SHR 组和 AAV9-NC 组大鼠心肌细胞形态不规则, 排列紊乱, 炎性细胞浸润明显。AAV9-Prdx1 组大鼠心肌细胞病理损伤较 SHR 组明显改善, 炎性细胞浸润减少。见图 2。

**2.5 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠心肌纤维化的影响**

Control 组大鼠心肌纤维排列规则且密集, 心肌间质中存在少量胶原纤维; SHR 组和 AAV9-NC 组大鼠心肌纤维化加重; AAV9-Prdx1 组大鼠心肌纤维化较 SHR 组减少。见图 3。

**2.6 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠血清氧化应激指标的影响** 与 Control 组比较, SHR 组和 AAV9-NC 组

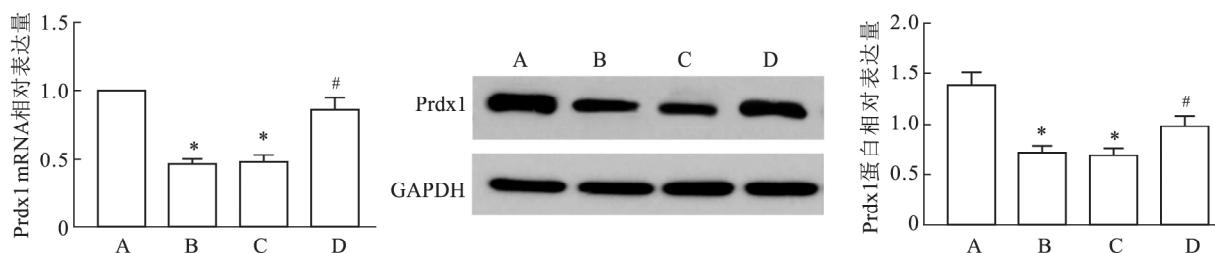


图 1 各组大鼠心肌组织中 Prdx1 表达变化

A: Control 组; B: SHR 组; C: AAV9-NC 组; D: AAV9-Prdx1 组; 与 Control 组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 SHR 组比较: #  $P < 0.05$

表 1 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠平均血压的影响 ( $n = 15 \bar{x} \pm s$ )

组别	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周
Control	$10.04 \pm 1.15$	$10.87 \pm 1.34$	$11.52 \pm 1.36$	$10.98 \pm 1.52$	$11.23 \pm 1.58$
SHR	$15.08 \pm 1.64^*$	$16.31 \pm 1.65^*$	$16.67 \pm 1.75^*$	$17.14 \pm 1.40^*$	$17.94 \pm 1.70^*$
AAV9-NC	$15.36 \pm 1.67^*$	$15.94 \pm 1.57^*$	$17.02 \pm 1.77^*$	$16.73 \pm 1.54^*$	$17.69 \pm 1.69^*$
AAV9-Prdx1	$15.29 \pm 1.68$	$16.06 \pm 1.60$	$15.59 \pm 1.31^{\#}$	$15.89 \pm 1.72^{\#}$	$15.25 \pm 1.55^{\#}$
F 值	8.021	10.856	12.760	14.191	16.287
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 Control 组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 SHR 组比较: #  $P < 0.05$

表 2 Prdx1 过表达对 SHR 大鼠心功能指标及心肌肥厚指标的影响 ( $n = 15 \bar{x} \pm s$ )

组别	EF(%)	FS(%)	HMI( mg/g)	LVMI( mg/g)
Control	$82.37 \pm 4.59$	$47.38 \pm 5.11$	$2.51 \pm 0.12$	$2.05 \pm 0.09$
SHR	$48.51 \pm 5.17^*$	$30.16 \pm 3.22^*$	$3.57 \pm 0.20^*$	$2.64 \pm 0.15^*$
AAV9-NC	$49.36 \pm 5.04^*$	$31.53 \pm 3.10^*$	$3.51 \pm 0.19^*$	$2.59 \pm 0.17^*$
AAV9-Prdx1	$75.33 \pm 5.46^{\#}$	$42.75 \pm 4.58^{\#}$	$2.85 \pm 0.14^{\#}$	$2.28 \pm 0.10^{\#}$
F 值	58.130	35.274	26.580	19.521
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 Control 组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 SHR 组比较: #  $P < 0.05$

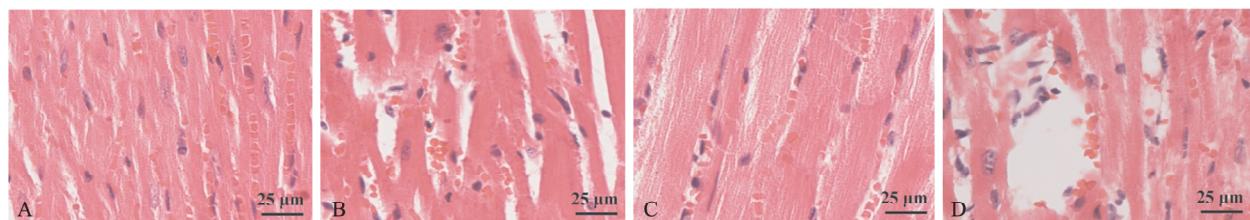


图2 Prdx1过表达对SHR大鼠心肌组织形态学的影响 HE×200

A: Control组; B: SHR组; C: AAV9-NC组; D: AAV9-Prdx1组

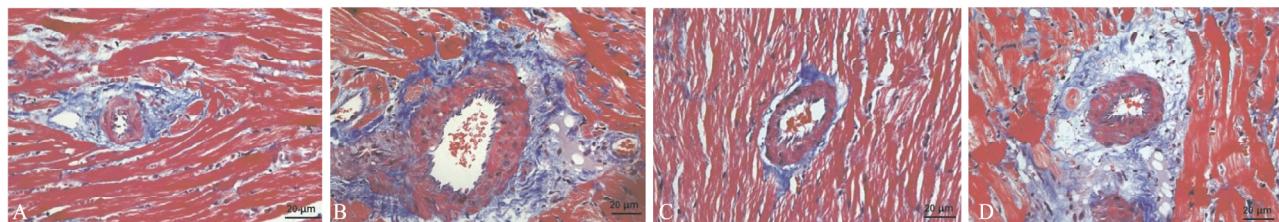


图3 Prdx1过表达对SHR大鼠心肌纤维化的影响 Masson×400

A: Control组; B: SHR组; C: AAV9-NC组; D: AAV9-Prdx1组

大鼠血清中 SOD 和 GSH-Px 活性降低 ,MDA 含量升高 ( $P < 0.05$ ) ; 与 SHR 组比较 ,AAV9-Prdx1 组大鼠血清中 SOD 和 GSH 活性升高 ,MDA 含量降低 ( $P < 0.05$ ) 。见表 3 。

表3 Prdx1过表达对SHR大鼠血清氧化应激指标的影响  
( $n = 15 \bar{x} \pm s$ )

组别	SOD (U/ml)	GSH-Px (U/mg)	MDA (mmol/l)
Control	$165.39 \pm 10.44$	$27.64 \pm 1.50$	$4.20 \pm 0.57$
SHR	$74.53 \pm 8.66^*$	$14.76 \pm 1.25^*$	$9.53 \pm 1.06^*$
AAV9-NC	$75.96 \pm 8.04^*$	$15.33 \pm 1.10^*$	$9.48 \pm 1.12^*$
AAV9-Prdx1	$121.70 \pm 12.54^{\#}$	$22.59 \pm 1.38^{\#}$	$6.13 \pm 0.74^{\#}$
F 值	96.171	81.754	79.365
P 值	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$

与 Control 组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 SHR 组比较: #  $P < 0.05$

**2.7 Prdx1过表达对SHR大鼠心肌组织中Nrf2/HO-1信号通路相关蛋白表达的影响** 与 Control 组比较 ,SHR 组和 AAV9-NC 组大鼠心肌组织中 Nrf2 、 HO-1 、 NQO1 蛋白表达量均降低 ( $F = 15.731$  、  $17.862$  、  $14.921$  , $P < 0.05$ ) ; 与 SHR 组比较 ,AAV9-Prdx1 组大鼠心肌组织中 Nrf2 、 HO-1 、 NQO1 蛋白表达量均升高 ( $F = 13.985$  、  $11.749$  、  $10.770$  , $P < 0.05$ ) 。见图 4 。

### 3 讨论

Prdx1 广泛存在于原核生物和真核生物中 , 其

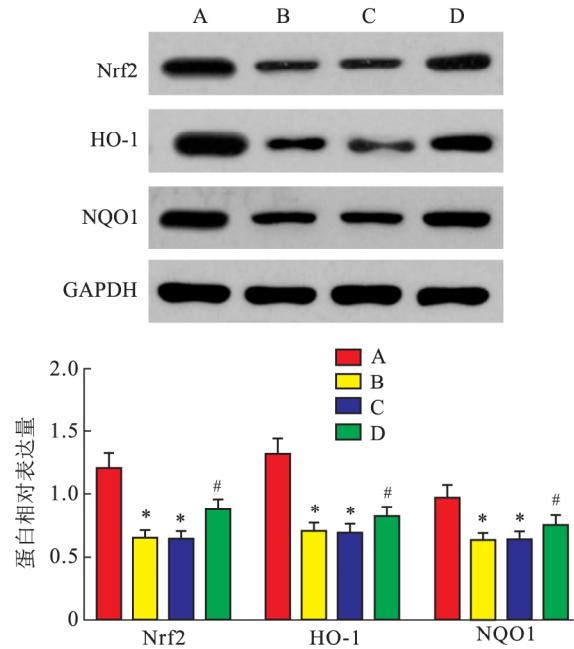


图4 Prdx1过表达对SHR大鼠心肌组织中 Nrf2/HO-1 信号通路相关蛋白表达的影响

A: Control 组; B: SHR 组; C: AAV9-NC 组; D: AAV9-Prdx1 组; 与 Control 组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 SHR 组比较: #  $P < 0.05$

作为一个过氧化物酶分子 , 可通过调节活性氧相关的多种信号通路在许多疾病如衰老、急性组织损伤、神经退行性疾病和癌症中发挥保护作用<sup>[8]</sup> 。 Lv et al<sup>[9]</sup> 报道 ,Prdx1 基因敲除可通过激活 P38/JNK 信号通路增加活性氧水平加重氧化应激和肺损伤 , 提

示 Prdx1 的抗氧化作用可以减轻脂多糖诱导的急性肺损伤。Yang et al<sup>[10]</sup> 报道,Prdx1 通过靶向炎症和凋亡相关 mRNA 的稳定性来减轻脑出血引起的脑损伤。Prdx1 可能是减轻脑出血所致脑损伤的潜在治疗靶点。Mei et al<sup>[11]</sup> 研究发现,Prdx1 过度表达抑制肾小管间质纤维化中的氧化应激和细胞凋亡。Jiang et al<sup>[12]</sup> 报道,Prdx1 过表达通过抑制氧化应激和心肌细胞凋亡减轻阿霉素诱导的心脏毒性。本研究检测 Prdx1 在 SHR 大鼠心肌肥厚和心肌纤维化中的作用,结果显示 Prdx1 过表达稳定降低 SHR 大鼠血压,升高 SHR 大鼠心功能指标 EF、FS 水平,降低心肌肥厚指标 HMI、LVMI 水平,减轻大鼠心肌组织病理损伤和纤维化程度,对 SHR 大鼠心肌肥厚和纤维化具有保护作用,并改善了大鼠心功能不全。提示 Prdx1 在 SHR 心脏病发生发展中起重要作用。

SHR 的发病机制与氧化应激密切相关,在 SHR 患者体内 氧化和抗氧化水平失衡,大量自由基产生引起血管内皮损伤和血管功能障碍,加重高血压病情,促使 SHR 引起机体器质性损伤。研究<sup>[13]</sup> 报道,抑制氧化应激能够恢复血管功能、减轻 SHR 诱导的心肌肥厚和心功能不全,从而阻止 SHR 引起的心脏重构。SOD、GSH-Px、MDA 是衡量氧化应激反应的主要相关指标,SOD、GSH-Px 是机体重要的过氧化物分解酶,可以有效消除氧自由基,保持细胞氧化还原的动态平衡,进而保持血管正常的舒缩活性,减轻血管内皮功能和靶器官氧化损伤。MDA 作为氧自由基作用于脂质发生氧化反应的最终产物,其含量升高可加剧细胞膜损伤,同时提示机体抗氧化能力的降低<sup>[14]</sup>。本研究检测上述氧化应激指标,结果显示 SHR 大鼠血清中 SOD 和 GSH-Px 活性均降低,而 MDA 含量升高。经过外源性 Prdx1 干预后,SHR 大鼠血清中 SOD 和 GSH-Px 活性升高,MDA 含量降低。提示 Prdx1 可能通过改善 SHR 大鼠体内氧化应激反应降低血压,进而减轻 SHR 引起的心肌损伤。

Nrf2 是氧化应激反应中抗氧化防御系统调节的关键转录因子,静息状态下,Nrf2 与 Keap1 结合处于无活性状态。氧化应激发生时,无活性的 Nrf2 与 Keap1 解离进入活化状态,由细胞质进入细胞核,通过调节一系列抗氧化酶如 HO-1、NQO1 等相关基因表达保护机体免受氧化应激损害。Nrf2/HO-1 信号通路在保护机体免受内源性或外源性应激方面起着重要作用。已有研究<sup>[15]</sup> 表明,抑制 Nrf2/HO-1 信号通路活性,能够加重 SHR 大鼠心脏重构。而增强

Nrf2 信号通路活性可有效抑制心肌梗死后心脏重塑<sup>[16]</sup>。Prdx1 被证明能够通过激活 Nrf2,上调 HO-1 表达,减轻压力超负荷引起的心肌肥厚和心力衰竭<sup>[17]</sup>。本研究显示,Prdx1 过表达能够上调 SHR 大鼠心肌组织中 Nrf2、HO-1 和 NQO1 蛋白表达。提示 Prdx1 可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激,上调心肌组织抗氧化能力,进而减轻 SHR 大鼠心肌肥厚和心肌纤维化。

综上所述,Prdx1 过表达通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路,抑制 SHR 心肌组织氧化应激反应,从而抑制 SHR 导致的心肌肥厚和纤维化,保护心功能。

## 参考文献

- Gutiérrez-Calabrés E, Ortega-Hernández A, Modrego J, et al. Gut microbiota profile identifies transition from compensated cardiac hypertrophy to heart failure in hypertensive rats [J]. Hypertension, 2020, 76(5): 1545–54.
- Hanif W, Alex L, Su Y, et al. Left atrial remodeling, hypertrophy, and fibrosis in mouse models of heart failure [J]. Cardiovasc Pathol, 2017, 30: 27–37.
- Rhee S G. Overview on Peroxiredoxin [J]. Mol Cells, 2016, 39(1): 1–5.
- El Eter E, Al-Masri A A. Peroxiredoxin isoforms are associated with cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus [J]. Braz J Med Biol Res, 2015, 48(5): 465–9.
- Matsushima S, Ide T, Yamato M, et al. Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice [J]. Circulation, 2006, 113(14): 1779–86.
- Jin X, Chen C, Li D, et al. PRDX2 in myocyte hypertrophy and survival is mediated by TLR4 in acute infarcted myocardium [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6970.
- Ledgerwood E C, Marshall J W, Weijman J F. The role of peroxiredoxin 1 in redox sensing and transducing [J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 617: 60–7.
- 李龙梅,罗军敏,冯继红,等. PRDX1 在肿瘤中作用机制的研究进展[J].现代肿瘤医学,2016,201(15):2474–7.
- Lv W P, Li M X, Wang L. Peroxiredoxin 1 inhibits lipopolysaccharide-induced oxidative stress in lung tissue by regulating P38/JNK signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(8): 1876–83.
- Yang G Q, Huang J C, Yuan J J, et al. Prdx1 reduces intracerebral hemorrhage-induced brain injury via targeting inflammation- and apoptosis-related mRNA stability [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 181.
- Mei W, Peng Z, Lu M, et al. Peroxiredoxin 1 inhibits the oxidative stress induced apoptosis in renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(11): 832–42.
- Jiang L, Gong Y, Hu Y, et al. Peroxiredoxin-1 overexpression at-

- tenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2405135.
- [13] Gao N, Zhang Y, Li L, et al. Hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress aggravates renal damage in hypertensive rats [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(12): 1127–35.
- [14] 黎明, 王妹芳, 吴宝珍, 等. 白芷乙素通过抑制 ERK1/2 和 NF- $\kappa$ B p65 的活化缓解心肌缺血再灌注大鼠心肌损伤和氧化应激 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(2): 249–55.
- [15] Cao P, Zhang W, Kong X, et al. Hyperhomocysteinemia-induced Nrf2/HO-1 pathway suppression aggravates cardiac remodeling of hypertensive rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 547: 125–30.
- [16] Xie S, Deng W, Chen J, et al. Andrographolide protects against adverse cardiac remodeling after myocardial infarction through enhancing Nrf2 signaling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(1): 12–26.
- [17] Tang C, Yin G, Huang C, et al. Peroxiredoxin-4 ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110357.

## Prdx1 overexpression inhibits oxidative stress through Nrf2/HO-1 signaling pathway and reduces myocardial hypertrophy and fibrosis in spontaneously hypertensive rats

Ji Xinbo<sup>1</sup>, Gu Shenhong<sup>1</sup>, Mai Huade<sup>1</sup>, Fu Biwei<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100;

<sup>2</sup>School of Basic Medicine and Life Sciences, Hainan Medical College, Haikou 571199)

**Abstract Objective** To investigate the effect of peroxide reductase 1 (Prdx1) on myocardial hypertrophy and fibrosis in spontaneously hypertensive rats, and to analyze its mechanism. **Methods** Forty five SHR rats were randomly divided into model group (SHR group), AAV9-NC group and AAV9-Prdx1 group. There were 15 WKY rats in each group, and the other 15 Wistar Kyoto rats were set as the control group. The rats in each group were administered continuously for 8 weeks, and the indexes of cardiac function were detected by echocardiography; The mean blood pressure and myocardial hypertrophy were measured; HE staining and Masson staining were used to observe the histomorphology and fibrosis of rat myocardium; The indexes of oxidative stress in rat serum were detected by ELISA; The expression level of Prdx1 mRNA in rat myocardium was detected by qRT-PCR; Western blot was used to detect the expression of Prdx1 protein and nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway related proteins in rat myocardium. **Results** Compared with the Control group, the expression of Prdx1 mRNA and protein, left ventricular ejection fraction (EF) and left ventricular shortening rate (FS) decreased in SHR group ( $P < 0.05$ ), the mean blood pressure, heart mass index (HMI) and left ventricular mass index (LVMI) of rats increased ( $P < 0.05$ ), and there were obvious pathological damage and collagen fiber deposition in myocardial tissue. The activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in rat serum decreased, and the content of malondialdehyde (MDA) increased ( $P < 0.05$ ); The expression of Nrf2, HO-1 and quinone oxidoreductase 1 (NQO1) protein decreased in myocardial tissue ( $P < 0.05$ ). Compared with SHR group, the expression of Prdx1 mRNA and protein, EF and FS in myocardial tissue of AAV9-Prdx1 group increased ( $P < 0.05$ ), the mean blood pressure, HMI and LVMI of rats decreased ( $P < 0.05$ ), and myocardial tissue injury and myocardial fibrosis improved; The activities of SOD and GSH-Px in rat serum increased, while the content of MDA decreased ( $P < 0.05$ ); The expression of Nrf2, HO-1 and NQO1 protein increased in myocardial tissue ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Overexpression of Prdx1 can reduce myocardial hypertrophy and fibrosis and improve cardiac function in SHR rats. Its mechanism may be related to activating Nrf2/HO-1 signaling pathway and inhibiting oxidative stress response.

**Key words** Prdx1; spontaneous hypertension; cardiac hypertrophy; myocardial fibrosis; oxidative stress; Nrf2/HO-1 signaling pathway