

DOI: 10.13376/j.cbls/2023183

文章编号: 1004-0374(2023)12-1678-11

硫氧还蛋白系统与心血管疾病的研究进展

高昀欣, 左 群*

(上海体育大学, 上海 200438)

摘要: 硫氧还蛋白系统是机体内最重要的氧化还原反应调节系统之一。硫氧还蛋白系统通过促进氧化还原平衡, 在细胞内起到重要的保护作用。研究发现, 在心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 患者中, 硫氧还蛋白系统发生紊乱, 提示硫氧还蛋白系统与 CVD 密切相关。该文通过阐述硫氧还蛋白系统在 CVD 发生和发展中的作用, 以期 CVD 的预防和治疗策略提供新的思路。

关键词: 硫氧还蛋白; 硫氧还蛋白相互作用蛋白; 高血压; 动脉粥样硬化; 血脂异常; 冠心病; 心力衰竭
中图分类号: Q71; R54 **文献标志码:** A

Advances in the study of thioredoxin system and cardiovascular diseases

GAO Yun-Xin, ZUO Qun*

(Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: The thioredoxin system is one of the most important systems regulating redox reactions in living organisms. The thioredoxin system plays an important protective role within the cell by promoting redox homeostasis. In patients with cardiovascular disease (CVD), the thioredoxin system is disturbed, suggesting that the thioredoxin system is closely related to CVD. In this paper, we review the role of thioredoxin system in the occurrence and development of CVD, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of CVD.

Key words: thioredoxin; thioredoxin-interacting protein; hypertension; atherosclerosis; dyslipidemia; coronary heart disease; heart failure

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是指涉及心脏或血管的一类疾病, 包括高血压、冠心病、心力衰竭、动脉粥样硬化等^[1], 现已成为影响全球居民健康的重要公共卫生问题^[2]。据统计, 在全球范围内, 心血管流病病例于 2019 年已增加至 5.23 亿例, 因 CVD 而死亡的人数已经达到 1 860 万, 大约占全球所有死亡人数的 1/3^[3]。CVD 的发生发展伴随着严重的氧化应激和炎症反应, 因此靶向内源性抗氧化系统有望影响 CVD 的发生和发展。硫氧还蛋白系统作为一种重要的内源性抗氧化系统, 广泛存在于原核和真核生物体内, 通过氧化还原反应参与调节细胞内氧化还原平衡^[4]。近年来研究发现, 硫氧还蛋白系统在 CVD 的发生和发展中起到重要的作用。因此, 本文重点探讨硫氧还蛋白系统与 CVD 之间的关系及最新研究进展。

1 硫氧还蛋白系统概述

1.1 硫氧还蛋白系统

硫氧还蛋白系统由硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx)、硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxR)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, Txnip) 组成, 广泛存在于原核和真核生物中^[5]。1964 年, Laurent 等^[6]首先从大肠杆菌中分离出 Trx, 并且称大肠杆菌中含有 TrxR, 可催化 Trx 的还原。在人体

收稿日期: 2023-07-18; 修回日期: 2023-09-28

基金项目: 上海市运动与代谢健康前沿科学研究基地项目; 上海市科委计划项目(2301054400)

*通信作者: E-mail: zq2018@sus.edu.cn

中, Trx 分为 Trx1、Trx2 和 SP-Trx3 3 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 则特异性表达于男性生殖细胞中, 与 Trx1 高度同源^[7]。Trx1 是一种 12 kDa 的酶, 是 Trx 的主要同工型。Trx1 含有一个保守的氧化还原催化位点 Cys32-Gly-Pro-Cys35^[8], 通过硫醇/二硫键交换反应与下游功能蛋白的氧化半胱氨酸相互作用, 从而还原靶蛋白, 其自身形成氧化型 Trx1^[9](图 1)。除活性部位的两个半胱氨酸残基(Cys32、Cys35)外, 人 Trx1 还含有 3 个关键的非催化半胱氨酸残基结构: Cys62、Cys69 和 Cys73。Cys62 和 Cys69 位点可以进行 S-亚硝基化修饰, 而 Cys73 位点可以进行多重修饰, 包括 S-亚硝基化、谷胱甘肽基化、4-羟基壬烯醛修饰^[10]。由于以上半胱氨酸残基均可以进行翻译后修饰, 因此 Trx1 的功能具有多样化的特点。然而, Trx1 在体内可以由单核细胞裂解为截短形式的 Trx80, Trx80 在体内发挥与 Trx1 不同的作用, 进而影响 Trx1 的功能^[11]。相比于 Trx1, Trx2 只具备一个活性催化位点, 缺少其他非催化半胱氨酸残基^[12]。

TrxR 是一种具有 NADPH 结构域的含硒二聚体黄素蛋白^[13]。TrxR 利用由磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 产生的 NADPH 还原当量维持 Trx 的还原状态, 从而使 Trx 发挥抗氧化作用^[14]。TrxR 在哺乳动物细胞中具有 3 种形式, 即胞质 TrxR1、线粒体 TrxR2 和睾丸特异的硫氧还蛋白谷胱甘肽还原酶 (thioredoxin glutathione reductase, TGR)^[15]。哺乳动物的 TrxR 同工酶都与谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 同源^[16], 并且均含

有一个具有氧化还原活性的硒基硫酸盐/硒醇硫酸盐活性部位^[17]。

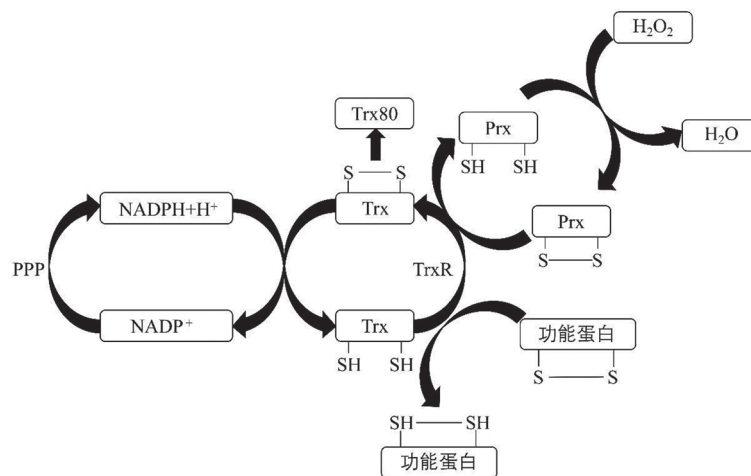
Txnip 是与 Trx 相互作用的内源性分子之一。Txnip 属于 α -restin 家族, 由于其在 1,25-二羟维生素 D₃ (1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃) 处理的人类白血病细胞 (HL60) 中上调^[18], 因此又被称为维生素 D₃ 上调蛋白 -1 (vitamin D₃ up-regulated protein 1, VDUP1)。利用酵母双杂交系统研究发现, Txnip 可与 Trx 活性中心结合, 从而抑制 Trx 活性^[19]。用丝氨酸取代 Txnip Cys247 后, Txnip 无法与 Trx 结合, 抑制作用消失, 表明 Cys247 残基是与 Trx 形成混合二硫键的必要条件^[20]。因此, Txnip 的 Cys247 残基可能是氧化应激相关疾病的潜在治疗靶点。

1.2 硫氧还蛋白系统的功能

Trx 系统的生物效应主要通过 Trx1 来实现。早期研究发现, Trx1 基因表达对于小鼠胚胎早期分化和形态发生至关重要^[21]。Trx1 在哺乳动物细胞中普遍表达, 具有多种生物学功能, 参与多种途径的调节。

1.2.1 抗氧化

Trx1 通过不同的机制维持细胞功能, 其中最主要的是通过减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 保护细胞免受氧化损伤。Trx1 基于二硫醇-二硫键交换反应, 将电子传递给下游蛋白, 从而清除 ROS 并维持蛋白质在功能活性位点的还原状态, 其自身形成氧化型 Trx1, 而 TrxR 可利用 NADPH 的还原当量将氧化型 Trx1 恢复为还原型^[22]。此外, 细胞还可以利用过氧化物还原酶 (peroxiredoxins, Prxs) 家族成员作为细胞抗氧化剂, 将过氧化半胱



Trx通过形成分子间二硫键还原硫醇基团, 还原过氧化的蛋白质, 而TrxR以依赖NADPH的方式还原氧化型Trx。

图1 Trx系统的组成及相互作用示意图

氨酸残基作为电子供体, 与其他活性半胱氨酸形成二硫键, 从而清除过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2)^[23]。

通过对 Trx1 的进一步研究发现, 在氧化应激情况下, Trx1 可以移位至细胞核并激活多种氧化还原相关的转录因子^[24]。一方面, Trx1 通过抑制 c-Jun 和氧化还原因子 -1 (redox factor-1, Ref-1) 的核易位, 影响激活蛋白 -1 (activator protein 1, AP-1) 的 DNA 结合活性^[25]; 同时, Trx1 可以促进低氧诱导因子 -1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)^[26] 和抑癌基因 p53^[27] 的转录, 保护细胞免受 DNA 损伤。另一方面, Trx1 移位至细胞核能够增强核因子 - κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 与 DNA 的结合^[5]。在正常生理状态下, NF- κ B 以其抑制剂 I κ B 相结合的非活性蛋白质复合物形式存在于细胞质中。当机体产生过量 ROS 时, 作为 NF- κ B 信号通路中的重要调控因子, I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 被激活, 导致 NF- κ B 与其抑制剂 I κ B 分离, NF- κ B 转位至细胞核。此时, 具备氧化还原活性的 Trx1 触发 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路并降解 I κ B, 激活 NF- κ B^[28]。细胞核内高水平的氧化应激导致 NF- κ B p50 亚基的 Cys62 被氧化, 从而抑制其与 DNA 结合的能力^[29]。Trx1 通过与 NF- κ B 形成多分子复合物, 还原 p50 亚基中氧化的 Cys62; 还原的 Cys62 促进 NF- κ B 与 DNA 相结合, 上调靶基因的表达^[30]。

Trx2 主要在线粒体中发挥作用^[31], 通过清除线粒体中的 H_2O_2 ^[32], 抑制氧化应激, 维持线粒体的正常功能和稳定性, 调节细胞的能量代谢和呼吸链功能。

1.2.2 抗凋亡

细胞凋亡作为一种正常的细胞死亡机制, 对于维持细胞内稳态、清除不需要的“废物”至关重要^[33]。凋亡信号调节激酶 -1 (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK-1) 是一种典型的细胞凋亡诱导蛋白, 主要作用于 JNK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路。在病理状态下, Trx1 与 ASK-1 N 端区域的 Cys250 结合, 通过阻断 ASK-1 介导的 JNK 的激活, 起到抑制细胞凋亡的作用^[34]。相反, ROS 等凋亡刺激因子通过氧化 Trx1 释放 ASK-1, 诱导 JNK 和 p38 MAPK 通路磷酸化从而激活凋亡信号。另外, Trx1 还以氧化还原非依赖的方式诱导 ASK-1 泛素化和降解^[35], 进一步抑制 ASK-1 诱导的细胞凋亡。

Trx2 也参与抑制细胞凋亡过程。Trx2 可与 ASK-1 N 端区域的 Cys30 相结合, 抑制 ASK-1 诱导的线粒体凋亡^[34], 以及肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 介导的 ROS 产生和细胞凋亡^[36]。此外, Trx2 过表达还能上调 B 细胞淋巴瘤 -2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 下调凋亡蛋白 Bax^[37]。

1.2.3 抗炎

炎症是机体的一种防御反应。当免疫细胞受到刺激时, 机体氧化还原平衡发生改变, 激活 Trx 系统, 使 Trx 系统参与调节免疫细胞的功能^[38]。Trx1 主要通过调节中性粒细胞、单核细胞的吞噬性以及抑制中性粒细胞对内皮细胞的黏附调节炎症反应。Trx1 通过白细胞介素 -1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-4 调控 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞的激活、增殖和应答^[38-39]。此外, Trx1 还可以通过抑制补体激活^[40] 和巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF)^[41] 发挥抗炎作用。

据报道, Trx80 可以激活单核细胞, 并上调细胞表面病原体识别受体, 诱导炎性细胞因子的释放, 促进炎症的进一步发展^[11]。Trx2 则通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制炎症反应, 并可以通过抑制 IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子的表达, 有效防止炎症的进一步发展^[42]。

1.2.4 亚硝基化

蛋白质亚硝基化是常见的蛋白质修饰方式之一, 其中 NO 基团可逆地连接到蛋白质半胱氨酸残基的硫醇 (-SH) 基团上, 从而形成亚硝基硫醇 (P-S-N=O)。异常的蛋白质 S 亚硝基化对机体有害, 会引起氧化还原状态的改变, 导致病理改变^[43]。研究发现, Trx1 可以诱导转亚硝基化修饰 (trans-nitrosylation), 通过将自身转化为 SNO-Trx1, 还原 S 亚硝基化的蛋白质并使其形成分子内 S-S 键, 释放出游离的 NO 或硝基^[44]。Trx1 的 S-亚硝基发生在 Cys62、Cys69 或 Cys73 位点。研究发现, Trx1 是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (cysteinyI aspartate specific proteinase-3, caspase-3) 等靶蛋白发生反式 S-亚硝基化的先决条件^[10], 因此 Cys69 位点的 S-亚硝基化对其发挥抗凋亡功能至关重要。此外, Cys73 位点的亚硝基化只有在 Cys32 和 Cys35 之间形成二硫键后才能发生。

S-亚硝基化通过扩张血管、舒张平滑肌、防止血凝块形成、增加心肌毛细血管密度、增强钙离子通道介导的心肌收缩调节能力以及抑制炎症过程^[45], 在心血管系统中发挥着不可或缺的作用。因

此, 需要进一步阐明 Trx1 在蛋白质修饰和氧化还原系统中发挥的作用和分子机制。

Txnip 作为 Trx 的负调节因子, 通过与 Trx 形成氧化还原开关, 参与多种疾病的发生发展^[46]。因此, 对 Trx 系统的深入研究有助于明确 CVD 发生的内在机制(图2), 为 CVD 的预防和治疗提供新思路。

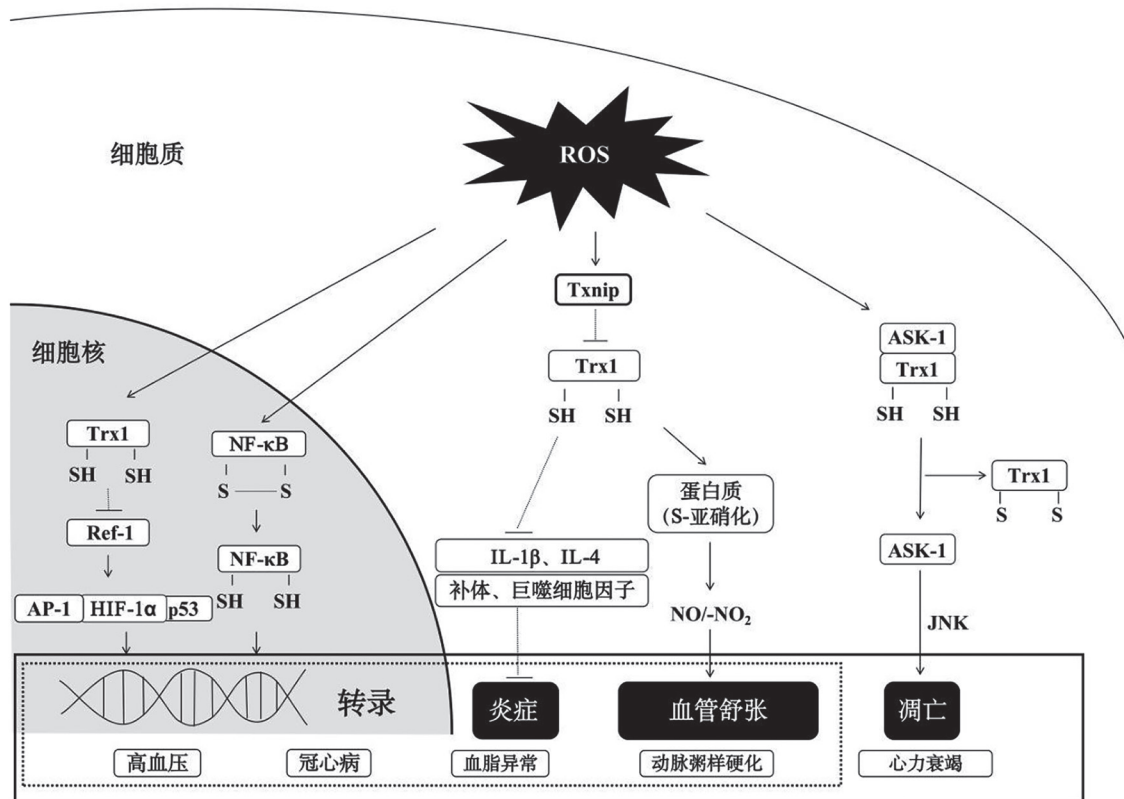
2 心血管疾病与硫氧还蛋白系统

2.1 高血压与硫氧还蛋白系统

早期动物实验表明, Trx1 在自发性高血压大鼠和卒中型自发性高血压大鼠中的表达明显减少^[47]。临床研究发现, 高血压患者血浆和单核细胞中 Trx1 和 TrxR 水平代偿性升高, Trx1 的表达随血压的波动发生动态变化^[48]。但这种代偿性升高是有限的, 不足以维持机体正常的氧化还原状态, 提示高血压会造成 Trx 系统紊乱, 且此现象在其他 CVD 中也会出现^[49]。对 1 388 名高血压患者进行单核苷酸多态性分析发现, Trx1 基因点突变(rs2301241,

c.-793T>C) 与高血压密切相关。与正常组相比, 基因突变组的收缩压降低了 6 mmHg, 舒张压降低了 2.5 mmHg^[50]。从遗传学的角度来看, 高血压的发生可能受 Trx1 调控^[51]。

向高血压小鼠体内注射或过表达 Trx1 可以增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生, 减少超氧阴离子的释放, 降低动脉僵硬程度, 改善内皮功能障碍, 从而抑制高血压的发展。Wang 等^[51]发现, Trx 不仅能有效清除血管组织中的 ROS, 而且在维持血管舒张和改善血管重塑方面具有重要的调控作用。Trx1 可以通过抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的S-谷胱甘肽化修饰^[52]和激活PI3K/Akt信号通路^[53], 上调 eNOS 的表达。同时, Trx1 还可以通过激活蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP-1B) 抑制血管平滑肌细胞增殖^[54], 达到维持血管正常舒张、改善高血压的目的。在过表达人 Trx2 的转基因小鼠中研究发现, Trx2 过表达可以预防血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的高血压,



Trx1通过抑制ROS的产生保护细胞免受氧化损伤。在氧化应激条件下, Trx1可以移位至细胞核并激活多种氧化还原相关的转录因子, 如Trx1与ASK-1结合可抑制细胞凋亡。此外, Trx1还可以发挥抗炎作用, 并通过S-亚硝基化修饰维持血管舒张。ROS, 活性氧; ASK-1, 凋亡信号调节激酶1; IL-1β, 白细胞介素-1β; IL-4, 白细胞介素-4; CVD, 心血管疾病。→表示促进, —|表示抑制。

图2 Trx系统的功能示意图

改善内皮依赖的血管松弛。而这些效果与 Trx 介导的对超氧阴离子和 H_2O_2 的抑制以及激活 NADPH 氧化酶的表达有关^[55]。因此, Trx2 可能通过减少线粒体 H_2O_2 的产生, 减轻 Ang II 诱导的高血压。

高血压的发病率随着年龄的增长而显著增加。弗雷明汉心脏研究 (Framingham Heart Study) 表明, 在 55 岁血压正常的参与者中, 90% 以上最终发展为高血压^[56], 因此需对年龄相关性高血压进行多靶点干预。前述 Trx1 具有缓解高血压的作用, 而 Hilgers 等^[57]发现 Trx1 在年龄相关性高血压中也具有潜在治疗作用。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 Trx1 与氧化型 Trx1 的比值明显降低, TrxR 的活性显著下降。注射重组人 Trx1 或过表达 Trx1 可将老年高血压小鼠血压降低至幼鼠水平, 并至少保持 20 d。这一结果表明, Trx1 治疗可以逆转年龄相关性高血压, 并具有长期疗效。

据报道, Txnip 可以从细胞核中释放并穿梭至线粒体内, 破坏细胞氧化还原状态^[58]。因此, 内皮细胞 Txnip 表达的上调可能是导致高血压氧化损伤的重要原因。Wang 等^[51]首次发现在高血压大鼠血管内皮细胞中 Txnip 的表达显著上调, 使用 Txnip 抑制剂可以有效改善高血压大鼠的内皮功能障碍并减少氧化应激, 同时可以促进 Trx 的表达与核转位, 进一步激活 Ref-1 和 AP-1, 保护细胞免受氧化损伤, 促进氧化应激情况下的 DNA 修复。而体外实验表明, Ang II 可以增加人类主动脉内皮细胞中 Txnip 的表达; 沉默 Txnip 可以缓解细胞氧化应激损伤, 增强 eNOS 的活性, 促进 NO 的产生, 提高主动脉内皮细胞的舒张程度。这些发现为高血压的氧化还原状态和血管稳态提供了新的见解, 提示靶向 Txnip 可以通过调节内皮功能进而改善高血压。未来应重点关注抑制 Txnip 对高血压和内皮功能的长期影响, 以及对高血压靶器官(心、脑、肾等)功能的影响。

2.2 动脉粥样硬化与硫氧还蛋白系统

动脉粥样硬化是一种大、中型动脉疾病, 其特征是内皮功能障碍、血管炎症以及血管壁内膜中脂类物质如胆固醇和钙的沉积^[59]。内皮细胞损伤及导致功能障碍是动脉粥样硬化的初始阶段^[60], 而 Trx1 有助于修复受损的内皮细胞, 改善内皮功能, 尤其是在年龄相关性疾病中发挥积极作用^[61]。Trx1 通过抑制 eNOS 的 S-谷胱甘肽化, 进而防止 eNOS 解偶联, 促进 NO 的释放, 减轻氧化应激, 以维持

缺血-再灌注损伤后小鼠的血管内皮功能^[52]。另有研究显示, 在抑制 Trx2 表达的小鼠模型中观察到了内皮功能障碍; 与野生型小鼠相比, Trx2 转基因小鼠的氧化应激水平降低, NO 水平升高, 提示 Trx 系统可以通过保护血管内皮功能减缓动脉粥样硬化的发展^[62]。

胆固醇沉着会导致动脉粥样硬化斑块的形成, 促进动脉粥样硬化的进一步发展。在此过程中巨噬细胞为参与斑块形成和发展的主要免疫细胞^[63], 故有必要考察巨噬细胞在胆固醇积聚中发挥的作用。然而, 巨噬细胞具有多样性和可塑性, 可以极化为不同的表型, 在动脉粥样硬化的发生发展中发挥不同的作用^[64]。M1 型巨噬细胞产生 NO 和促炎细胞因子, 而 M2 型巨噬细胞作用相反, 通过分泌抗炎和免疫抑制细胞因子来减轻炎症。15 ng/mL IL-4 或 10 ng/mL IL-4+IL-13 预处理巨噬细胞后, 给予 1 ng/mL Trx1 可使巨噬细胞极化为 M2 型; 此外, Trx1 可抑制 M1 型巨噬细胞标志物 TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的生成, 并抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 M1 型巨噬细胞分化; 研究还发现, 每天注射 Trx1 可以减少主动脉病变, 并将动脉粥样硬化血管中的巨噬细胞极化为 M2 型, 表明 Trx1 是一种抗炎分子^[65]。然而, 巨噬细胞可以裂解全长形式的 Trx1 产生截短形式的 Trx80^[66], Trx80 在巨噬细胞的极化中扮演着与 Trx1 完全相反的角色。在体外, Trx80 可以降低 IL-4 和 IL-13 诱导的 M2 型巨噬细胞的极化, 并促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化, 与 M1 型巨噬细胞标志物共存^[67]。在动物模型中, Trx80 通过 Akt2/mTOR/70S6K 途径诱导小鼠 M1 型巨噬细胞标志物的表达, 激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, Nlrp3) 炎症小体^[11]。然而全长 Trx1 具有抑制 Nlrp3 炎症小体的作用, 可通过 Trx1/ROS/Nlrp3 途径抑制动脉粥样硬化的进一步发展^[68]。另外, Wang 等^[69]报道, Trx1 可减少小鼠全主动脉和主动脉根部的动脉粥样硬化病变范围, 通过胆固醇逆向转运, 显著抑制氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL) 在巨噬细胞中引起的脂质积累; 该研究还发现, Trx1 通过诱导肝脏 X 受体 α (liver X receptor α , LXRA) 核转位和上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (adenosine triphosphate binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达, 促进胆固醇的逆向转运, 降低胆固醇在斑块上的积聚, 保护肝脏免受

脂肪变性的影响。尽管以上研究结果都表明了 Trx1 的有益作用, 但由于 Trx1 的半衰期较短 ($< 1 \text{ hr}$)^[70], 并可以裂解成 Trx80^[11], 因此 Trx1 是否能够用于动脉粥样硬化的治疗还有待商榷。

Couchie 等^[11]研究发现, 与年轻人 (< 40 岁) 相比, 健康老年人 (> 65 岁) 的 Trx80 循环水平增加, 全长 Trx1 水平降低。随年龄增长而升高的 Trx80 可能导致老年人发生氧化应激、炎症和动脉粥样硬化, 提示老年人动脉粥样硬化的发生可能部分是血浆中 Trx1 裂解增加导致血管保护作用下降造成的。基于 Trx1 的局限性, Canesi 等^[70]合成了一种小分子硫氧还蛋白模拟肽 CB3, CB3 与全长 Trx1 功能相似, 相对于 Trx1 具有较高的稳定性, 并能够减少 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的病变范围。CB3 的出现为动脉粥样硬化的治疗开辟了新的途径, 弥补了 Trx1 作为治疗工具的不足。

Txnip 是动脉粥样硬化小鼠巨噬细胞中含量最丰富的蛋白之一^[71]。Txnip 敲除可以减少小鼠血管平滑肌细胞和巨噬细胞中的黏附分子, 调节氧化应激及炎症反应, 起到抑制动脉粥样硬化病变的作用。在糖尿病相关性动脉粥样硬化患者中, 血浆 Txnip 水平的升高与颈动脉内膜厚度增加显著相关^[72], 提示 Txnip 可以作为动脉粥样硬化治疗的靶点, 未来应更加关注 Txnip 在人群中的表达及应用。

2.3 血脂异常与硫氧还蛋白系统

血脂异常是人体脂质代谢或运转发生异常所致, 是人体血脂代谢紊乱的体现。近年来, 由血脂代谢紊乱引起的疾病逐年增加。数据显示, 中国成人血脂异常患病率约为 1/3, 以总胆固醇 (total cholesterol, TC) 偏高为主要类型^[73]。在血脂异常初期, 机体未出现任何的临床症状及不适感, 但此时血脂异常已开始损伤血管内膜。在血脂异常的长期作用下, 血管内皮黏附因子增加, 单核细胞和淋巴细胞等聚集和 (或) 沉积于血管内膜下形成巨噬细胞, 引发动脉粥样硬化。

血脂异常发生发展的潜在机制可能是 ROS 引起了细胞内氧化还原状态的失衡。早期研究在动物模型中发现了血脂异常与 Trx 系统的相关性。喂饲高胆固醇饲料可引起兔高脂血症, 其 Ox-LDL 升高, 脂质和蛋白质氧化增加, 然而摄入虾青素可以通过调节 TrxR1 的活性来保护脂肪酸和生物膜免受氧化损伤, 抑制血脂谱发生改变^[74]。类似地, Somacal 等^[75]也发现, 在喂饲类胡萝卜素 Bix 的动脉粥样硬化兔中发现抗氧化酶 TrxR1 活性增加, 这使得动

脉粥样硬化兔能够抵御 ROS 和活性氮的损害, 减少动脉斑块的形成。此外, 在肥胖和糖尿病大鼠中发现, 降血脂药物发挥作用与血浆中 Trx 水平增加有关^[49], 推测 Trx 在其中发挥了抗氧化作用。以上实验结果均提示, 在动物模型中, 血脂异常会造成体内氧化还原反应失调及 Trx 系统稳态失衡。据报道, 一种黄酮类化合物葛根素 (puerarin) 能激活 Trx1 氧化还原系统, 减少清道夫受体 (scavenger receptor), 抑制巨噬细胞摄取脂质, 进而保护机体免受氧化损伤^[76]。

Augusti 等^[77]发现, 高脂血症患者体内 Trx1 水平明显升高, 且 TrxR1 活性与 LDL 氧化程度呈正相关。Ox-LDL 与 ROS 的释放相互促进, 因此在血脂异常人群中, 氧化应激的增强会进一步促进血脂异常的发展。

血脂异常不仅与动脉粥样硬化的发生发展相关, 而且与神经病变和心肌病有关。研究发现高脂饮食喂养的小鼠脂质代谢紊乱, 在糖尿病发生的早期即出现周围神经病变^[78]。这提示血脂异常导致的神经病变可能独立于糖尿病的发生。Wiggin 等^[79]在一项 427 人参与的临床试验中也发现血脂异常 (而非高血糖) 与神经病变关系更密切。然而, 血脂异常导致神经病变的分子机制尚不清楚。研究发现, Txnip 抑制剂可以显著降低高脂饮食喂养小鼠血脂异常的程度, 并且可以恢复小鼠因接受高脂饮食而降低的神经传导速度, 这种改善可能与血脂异常的改善相关^[80]。

Mazo 等^[81]发现, 高脂血症对心肌的影响也独立于动脉粥样硬化的发展。无论有无动脉粥样硬化, 高脂血症都会影响心肌功能, 以及缺血后的心功能障碍。Trx1 不仅具有抗氧化作用, 而且对缺血和再灌注造成的损伤也发挥有益作用。但这种有益的效果还受其他变量的影响, 如饮食组成、动物种属、给药时间以及是否有动脉粥样硬化性疾病等, 所以这种保护作用尚存在争议。高脂血症动物模型的建立是通过高胆固醇饲料饲养来实现的, 而这种高胆固醇饲料是参照西方国家的饮食, 是否可以应用于其他国家或地区血脂异常和 (或) 高胆固醇患者还需进一步研究。

2.4 冠心病与硫氧还蛋白系统

冠心病是由于冠状动脉硬化导致心脏供血不足引起的心脏疾病, 表现为稳定型 / 不稳定型心绞痛、心肌梗死、心源性猝死或无症状性心肌缺血。大量研究已证实 Trx 在动脉粥样硬化动物模型中的作用,

而 Okuda 等^[82] 研究发现 Trx1 在健康人冠状动脉内膜细胞中也有表达, 并且在动脉粥样硬化的冠状动脉中表达范围扩大, 涉及整个动脉壁和巨噬细胞。另有 Cox 比例危险分析表明, Trx1 水平升高与冠心病患者的不良预后密切相关^[83]。

心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 是体内一种重要的脂肪沉积组织, 分泌炎症细胞因子, 通过旁分泌和内分泌影响冠状动脉壁细胞, 促进动脉粥样硬化的发展^[84]。Iacobellis 等^[85] 发现, 与对照组相比, 冠心病患者 EAT 中的 Trx1 水平显著降低。这一结果与先前发现的冠心病患者血浆中 Trx1 水平较高不同, 可能是因为循环系统中的 Trx1 是由多个组织产生释放的^[86], 并且一些代谢物及内分泌物质 (如环腺苷酸、前列腺素、氯化血红素和雌激素等) 也可以诱导 Trx1 的外周表达和分泌^[87], 但 EAT 中的 Trx1 仅由 EAT 合成。另外, 冠心病患者 EAT 中的 Txnip 水平相较于对照组显著升高, 与 Trx1 水平呈显著负相关。这可能是由于 Txnip 的过表达抑制了 Trx1 的表达和活性, 导致氧化应激水平升高, 同时诱导心肌细胞坏死所造成的。在冠心病患者 EAT 中, 与 Txnip 水平一同升高的还有 Nlrp3 炎症小体和促炎因子 IL-1 β ^[84]。这些改变表明, 冠心病患者 Trx1/Txnip 失衡与机体炎症密切相关, 但是在这项研究中没有检测到 Nlrp3 炎症小体通路的其他成员, 还需要进一步研究其分子机制。

前期研究表明巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块形成和发展中起重要作用, 而近年研究发现中性粒细胞在冠心病患者动脉粥样硬化的病变斑块中表达增加, 这可能促进了动脉粥样硬化的进一步发展^[88]。Zhang 等^[89] 发现, 与健康人相比, 不稳定型心绞痛型冠心病患者的外周血白细胞中 Txnip 表达水平显著升高; 冠心病患者外周血白细胞 Txnip 升高可能与 DNA 甲基化有关, 位点 cg19693031 甲基化可抑制 Txnip 转录。Rong 等^[90] 发现, 与对照组相比, 冠心病组 cg19693031 位点 DNA 甲基化水平降低, 并且炎症小体 Nlrp3 和炎症因子 IL-1 β 表达增加, 表明 Txnip cg19693031 位点的去甲基化可能通过 Nlrp3 炎症小体激活单核细胞促进炎症的发生。

当前 Trx 系统在冠心病中的作用已经得到初步的认识, 但仍需要进一步深入的研究。已有动物实验和小规模临床研究表明 Trx 系统在冠心病中发挥潜在的预防和缓解作用, 但目前尚缺乏大规模、多中心、随机对照的临床试验数据加以证实。

2.5 心力衰竭与硫氧还蛋白系统

心力衰竭是由于心脏泵血功能受损或心脏负荷过大, 导致心脏无法为全身各组织代谢提供足够血液的一种心脏疾病。心肌梗死、缺血性心脏病和心肌病等疾病都可能导致心力衰竭的发生。心力衰竭的发病机制包括氧化应激、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等, 而研究表明 Trx1 在其中发挥重要作用。体外研究发现, 在药物诱导的肥大心肌细胞中 Trx1 表达下调, 氧化应激水平增加, 同时 Prx2 的表达也下调, 表明 Prx2 和 Trx1 可能是心肌肥大的治疗靶点^[91]。

心脏特异性 Trx1 基因敲除小鼠出现心力衰竭、心肌纤维化加剧和细胞凋亡等症状, 提示 Trx1 在维持心脏功能方面发挥重要作用。研究发现, Trx1 可以通过对 mTOR Cys1483 位点的调控维持心脏功能和代谢; 此外, 研究发现心脏特异性 Trx1 基因敲除小鼠通过上调 Prx2、GR、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的表达降低氧化应激水平^[92]。Murata 等^[93] 还发现, 人血清白蛋白和 Trx1 的融合蛋白可改善心肌病和心肌纤维化小鼠模型心力衰竭的进展, 表明了 Trx1 在心脏疾病中的治疗潜力。

Huang 等^[31] 发现, Trx2 也在心脏中发挥重要作用。心脏特异性 Trx2 基因敲除可导致小鼠早期扩张型心肌病, 并在 4 个月大时因心力衰竭死亡; 此外, 该研究对人扩张型心肌病中衰竭心肌的分析显示, Trx2 表达减少, ASK-1 活性增加。Trx2 可能通过抑制线粒体 ROS 的产生以及调节心肌细胞中 ASK-1 的活性在心力衰竭中起保护作用^[31]。此外, Xiang 等^[94] 发现, 益心舒胶囊通过恢复 Trx2 的表达, 抑制了 JNK 和 P38 的激活, 进而降低了大鼠心肌缺血引起的心力衰竭所造成的心肌损伤。这表明 Trx2 在心力衰竭治疗药物干预过程中具有潜在作用。在一项心脏缺血 - 再灌注的研究中发现, Txnip 可介导 Nlrp3 炎症小体在心血管内皮细胞中的激活, 阻断 Txnip/Nlrp3 信号转导可抑制 Nlrp3 炎症小体的活化, 为缺血 - 再灌注损伤提供了新疗法^[95]。虽然冠状动脉血流的快速恢复对于心肌恢复是不可避免的, 但再灌注伴随的无菌炎症是导致心脏重塑和心力衰竭的主要原因。Nlrp3 炎症小体活化表现为 Nlrp3 和 Caspase1 活性的增加, 随后 IL-1 β 和 IL-18 表达增加。对心肌进行 Nlrp3 siRNA 处理或向腹腔注射 Nlrp3 炎症小体抑制剂可以减少巨噬细胞和中性粒细胞的浸润, 减少心肌细胞凋亡和心肌梗死面积, 防止进一步发展为心力衰竭^[96]。除此之外, 越

来越多的研究表明, 铁死亡与心力衰竭的发生发展密切相关。铁死亡是一种受调节的非凋亡性细胞死亡, 其特征是铁依赖性和脂质过氧化的积累, 进而导致膜损伤^[97]。过量的铁通过铁依赖性芬顿反应促进脂质非酶促自氧化和 ROS 产生, 诱导细胞铁死亡。由此推测, Trx1 可能通过减轻由氧化应激引起的细胞损伤, 降低铁死亡风险, 抑制心力衰竭的发生发展。以上研究结果为深入了解 Trx 系统的功能及其在心力衰竭中的作用机制提供了重要线索, 并为开发新的治疗策略提供了理论基础。然而, 仍需更多的实验和临床研究进行验证, 并确保其安全性和有效性。

3 思考与展望

尽管存在不足和挑战, Trx 系统的应用潜力不容忽视。近年来, Trx1 模拟肽和 Trx1 诱导剂越来越受关注。Trx1 模拟肽旨在模拟 Trx 的功能, 从而增强抗氧化和抗炎反应。Trx1 模拟肽 (如 CB3) 在动物模型中表现出了改善心肌缺血、降低心肌梗死面积和改善动脉内皮功能的潜力^[71], 临床研究已开始评估其在 CVD 治疗中的应用前景。此外, 许多天然化合物可以作为 Trx1 的诱导剂, 促进 Trx1 的表达, 进而治疗相关疾病。目前已发现多种具有药理作用, 可广泛用于治疗不同疾病, 且副作用较小的 Trx1 天然诱导剂。如丹酚酸 A 作为丹参的活性成分, 可通过 JNK/PI3K/AKT、Nrf2/HO-1 途径抑制心肌缺血再灌注诱导的细胞凋亡^[98]。丹酚酸 A 治疗可以促进 Trx1 表达并抑制 JNK 的激活, 减少心肌梗死后的细胞凋亡和炎症反应^[99]。此外, 紫苏醛可通过抑制 Txnip 以及促进 Trx1 的表达发挥抗炎、抗氧化作用, 进而发挥神经保护作用^[100]。然而, Trx 半衰期较短, 并可以促进肿瘤细胞增殖, 其过表达可能增加癌症风险, 因此安全性和有效性还需要进一步研究。

此外, Trx 系统在体内作用机制复杂, 与其他氧化还原系统、抗氧化剂等密切相关, 因此在探究 Trx 系统在 CVD 中的作用时, 需要考虑这些因素的相互影响, 尤其是与其他氧化还原系统的交互作用。目前对 CVD 中 Trx 系统作用的研究也大多基于动物模型或体外实验, 难以直接应用于人类, 因此, 需要更多的临床研究进行验证。随着生物医学技术的进步和研究方法的不断改进和创新, 将有更多的手段可以准确、快速地测定 Trx 的含量和活性, 从而可以更加深入地了解其在 CVD 中的作用机制,

进而为开发 CVD 新的治疗靶点和策略提供理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] Thomas H, Diamond J, Vieco A, et al. Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016: the path to prevention and control. *Glob Heart*, 2018, 13: 143-63
- [2] Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, 392: 1789-858
- [3] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76: 2982-3021
- [4] Kang H, Jeon YH, Ham M, et al. Compensatory protection of thioredoxin-deficient cells from etoposide-induced cell death by selenoprotein W via interaction with 14-3-3. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10338
- [5] Jia J, Xu G, Zhu D, et al. Advances in the functions of thioredoxin system in central nervous system diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38: 425-41
- [6] Laurent TC, Moore EC, Reichard P. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleotides. IV. Isolation and characterization of thioredoxin, the hydrogen donor from *Escherichia coli* B. *J Biol Chem*, 1964, 239: 3436-44
- [7] Hanschmann EM, Godoy JR, Berndt C, et al. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins--molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19: 1539-605
- [8] Bai L, Yan F, Deng R, et al. Thioredoxin-1 rescues MPP⁺/MPTP-induced ferroptosis by increasing glutathione peroxidase 4. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 3187-97
- [9] Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 75-87
- [10] Xinastle-Castillo LO, Landa A. Physiological and modulatory role of thioredoxins in the cellular function. *Open Med (Wars)*, 2022, 17: 2021-35
- [11] Couchie D, Vaisman B, Abderrazak A, et al. Human plasma thioredoxin-80 increases with age and in ApoE^{-/-} mice induces inflammation, angiogenesis, and atherosclerosis. *Circulation*, 2017, 136: 464-75
- [12] Jia JJ, Geng WS, Wang ZQ, et al. The role of thioredoxin system in cancer: strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84: 453-70
- [13] Hasan AA, Kalinina E, Tatarskiy V, et al. The thioredoxin system of mammalian cells and its modulators. *Biomedicines*, 2022, 10: 1757
- [14] Karunanithi S, Liu R, Hou Y, et al. Thioredoxin reductase is a major regulator of metabolism in leukemia cells. *Oncogene*, 2021, 40: 5236-46
- [15] Ren X, Zou L, Lu J, et al. Selenocysteine in mammalian thioredoxin reductase and application of ebselen as a therapeutic. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 238-47

- [16] Perween N, Pekhale K, Haval G, et al. A novel thioredoxin glutathione reductase from evolutionary ancient metazoan *Hydra*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 637: 23-31
- [17] Zhong L, Arner ES, Holmgren A. Structure and mechanism of mammalian thioredoxin reductase: the active site is a redox-active selenolthiol/selenenylsulfide formed from the conserved cysteine-selenocysteine sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 5854-9
- [18] Yoshihara E. TXNIP/TBP-2: a master regulator for glucose homeostasis. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 765
- [19] Wang S, Di Trapani G, Tonissen KF. Expanding the armory for treating lymphoma: targeting redox cellular status through thioredoxin reductase inhibition. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106134
- [20] Hwang J, Suh HW, Jeon YH, et al. The structural basis for the negative regulation of thioredoxin by thioredoxin-interacting protein. *Nat Commun*, 2014, 5: 2958
- [21] Matsui M, Oshima M, Oshima H, et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Dev Biol*, 1996, 178: 179-85
- [22] Shao D, Oka S, Liu T, et al. A redox-dependent mechanism for regulation of AMPK activation by thioredoxin1 during energy starvation. *Cell Metab*, 2014, 19: 232-45
- [23] Zhang J, Li X, Zhao Z, et al. Thioredoxin signaling pathways in cancer. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38: 403-24
- [24] Go YM, Son DJ, Park H, et al. Disturbed flow enhances inflammatory signaling and atherogenesis by increasing thioredoxin-1 level in endothelial cell nuclei. *PLoS One*, 2014, 9: e108346
- [25] Chen B, Guan D, Cui ZJ, et al. Thioredoxin 1 downregulates MCP-1 secretion and expression in human endothelial cells by suppressing nuclear translocation of activator protein 1 and redox factor-1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298: C1170-9
- [26] Lequeux A, Noman MZ, Xiao M, et al. Targeting HIF-1 α transcriptional activity drives cytotoxic immune effector cells into melanoma and improves combination immunotherapy. *Oncogene*, 2021, 40: 4725-35
- [27] Sun L, Yang H, He D, et al. Mammalian eIF4E2-GSK3 β maintains basal phosphorylation of p53 to resist senescence under hypoxia. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 459
- [28] Muri J, Thut H, Feng Q, et al. Thioredoxin-1 distinctly promotes NF- κ B target DNA binding and NLRP3 inflammasome activation independently of TXNIP. *Elife*, 2020, 9: e53627
- [29] Zhou J, Wang C, Wu J, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32: 785-801
- [30] Das KC. c-Jun NH2-terminal kinase-mediated redox-dependent degradation of I κ B: role of thioredoxin in NF- κ B activation. *J Biol Chem*, 2001, 276: 4662-70
- [31] Huang Q, Zhou HJ, Zhang H, et al. Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function. *Circulation*, 2015, 131: 1082-97
- [32] Chen C, Wang K, Zhang H, et al. A unique SUMO-interacting motif of Trx2 is critical for its mitochondrial presequence processing and antioxidant activity. *Front Physiol*, 2019, 10: 1089
- [33] Wang H, Zhang M, Xu X, et al. IKK α mediates UVB-induced cell apoptosis by regulating p53 pathway activation. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 227: 112892
- [34] Liu T, Zhou HJ, Min W. ASK family in cardiovascular biology and medicine. *Adv Biol Regul*, 2017, 66: 54-62
- [35] Wu X, Li L, Zhang L, et al. Inhibition of thioredoxin-1 with siRNA exacerbates apoptosis by activating the ASK1-JNK/p38 pathway in brain of a stroke model rats. *Brain Res*, 2015, 1599: 20-31
- [36] Hansen JM, Zhang H, Jones DP. Mitochondrial thioredoxin-2 has a key role in determining tumor necrosis factor- α -induced reactive oxygen species generation, NF- κ B activation, and apoptosis. *Toxicol Sci*, 2006, 91: 643-50
- [37] 车选义, 赵清侠, 李迪. 硫氧还蛋白-2在氧化损伤的人晶状体上皮细胞中的表达及其意义. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43: 253-9
- [38] Muri J, Kopf M. The thioredoxin system: balancing redox responses in immune cells and tumors. *Eur J Immunol*, 2023, 53: e2249948
- [39] Plugis NM, Weng N, Zhao Q, et al. Interleukin 4 is inactivated via selective disulfide-bond reduction by extracellular thioredoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: 8781-6
- [40] Inomata Y, Tanihara H, Tanito M, et al. Suppression of choroidal neovascularization by thioredoxin-1 via interaction with complement factor H. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 5118-25
- [41] Tamaki H, Nakamura H, Nishio A, et al. Human thioredoxin-1 ameliorates experimental murine colitis in association with suppressed macrophage inhibitory factor production. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1110-21
- [42] Wang X, Xing Y, Tang Z, et al. Thioredoxin-2 impacts the inflammatory response via suppression of NF- κ B and MAPK signaling in sepsis shock. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524: 876-82
- [43] Fernando V, Zheng X, Walia Y, et al. S-nitrosylation: an emerging paradigm of redox signaling. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8: 404
- [44] Silva-Adaya D, Gonshebb ME, Guevara J. Thioredoxin system regulation in the central nervous system: experimental models and clinical evidence. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 590808
- [45] Lima B, Forrester MT, Hess DT, et al. S-nitrosylation in cardiovascular signaling. *Circ Res*, 2010, 106: 633-46
- [46] Yoshihara E, Masaki S, Matsuo Y, et al. Thioredoxin/Txnip: redoxisome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol*, 2014, 4: 514
- [47] Tanito M, Nakamura H, Kwon YW, et al. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6: 89-97
- [48] Wang S, Tan X, Chen P, et al. Role of thioredoxin 1 in impaired renal sodium excretion of hD₃R^{F173L} transgenic

- mice. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8: e012192
- [49] Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, et al. Serum thioredoxin and α -tocopherol concentrations in patients with major risk factors. *Circ J*, 2005, 69: 291-4
- [50] Mansago ML, Solar Gde M, Alonso MP, et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension. *J Hypertens*, 2011, 29: 492-500
- [51] Wang R, Guo Y, Li L, et al. Role of thioredoxin-interacting protein in mediating endothelial dysfunction in hypertension. *Genes Dis*, 2022, 9: 753-65
- [52] 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 Biol Chem*, 2016, 291: 23374-89
- [53] Tinkov AA, Bjorklund G, Skalny AV, et al. The role of the thioredoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker? *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 1567-86
- [54] Dagnell M, Frijhoff J, Pader I, et al. Selective activation of oxidized PTP1B by the thioredoxin system modulates PDGF- β receptor tyrosine kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 13398-403
- [55] Widder JD, Fraccarollo D, Galuppo P, et al. Attenuation of angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension by overexpression of thioredoxin 2. *Hypertension*, 2009, 54: 338-44
- [56] Oliveros E, Patel H, Kyung S, et al. Hypertension in older adults: assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*, 2020, 43: 99-107
- [57] Hilgers RH, Kundumani-Sridharan V, Subramani J, et al. Thioredoxin reverses age-related hypertension by chronically improving vascular redox and restoring eNOS function. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaaf6094
- [58] Pan M, Zhang F, Qu K, et al. TXNIP: a double-edged sword in disease and therapeutic outlook. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7805115
- [59] Wang B, Qiu J, Lian J, et al. Gut metabolite trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis: from mechanism to therapy. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 723886
- [60] Baaten C, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial cell dysfunction and increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Circ Res*, 2023, 132: 970-92
- [61] Altabas V, Altabas K, Kirigin L. Endothelial progenitor cells (EPCs) in ageing and age-related diseases: how currently available treatment modalities affect EPC biology, atherosclerosis, and cardiovascular outcomes. *Mech Ageing Dev*, 2016, 159: 49-62
- [62] Kameritsch P, Singer M, Nuernbergk C, et al. The mitochondrial thioredoxin reductase system (TrxR2) in vascular endothelium controls peroxynitrite levels and tissue integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e1921828118
- [63] Lin P, Ji HH, Li YJ, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 679797
- [64] 金晟康, 左群. 巨噬细胞在动脉粥样硬化中的不同分型及其功能的研究进展. *生命科学*, 2022, 34: 692-701
- [65] El Hadri K, Mahmood DF, Couchie D, et al. Thioredoxin-1 promotes anti-inflammatory macrophages of the M2 phenotype and antagonizes atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 1445-52
- [66] Bizzarri C, Holmgren A, Pekkari K, et al. Requirements for the different cysteines in the chemotactic and desensitizing activity of human thioredoxin. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7: 1189-94
- [67] Mahmood DF, Abderrazak A, El Hadri K, et al. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19: 1266-303
- [68] Wang Y, Ji N, Gong X, et al. Thioredoxin-1 attenuates atherosclerosis development through inhibiting NLRP3 inflammasome. *Endocrine*, 2020, 70: 65-70
- [69] Wang X, Zhao H, Yan W, et al. Thioredoxin-1 promotes macrophage reverse cholesterol transport and protects liver from steatosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516: 1103-9
- [70] 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. *Cardiovasc Res*, 2019, 115: 292-301
- [71] Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzi P, et al. Single-cell RNA-Seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis. *Circ Res*, 2018, 122: 1661-74
- [72] Zhao Y, Li X, Tang S. Retrospective analysis of the relationship between elevated plasma levels of TXNIP and carotid intima-media thickness in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109: 372-7
- [73] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023年). *中国循环杂志*, 2023, 38: 237-71
- [74] Augusti PR, Quatrin A, Somacal S, et al. Astaxanthin prevents changes in the activities of thioredoxin reductase and paraoxonase in hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 51: 42-9
- [75] Somacal S, Figueiredo CG, Quatrin A, et al. The antiatherogenic effect of bixin in hypercholesterolemic rabbits is associated to the improvement of lipid profile and to its antioxidant and anti-inflammatory effects. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403: 243-53
- [76] Li W, Xu X, Dong D, et al. Up-regulation of thioredoxin system by puerarin inhibits lipid uptake in macrophages. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 542-54
- [77] Augusti PR, Ruviano AR, Quatrin A, et al. Imbalance in superoxide dismutase/thioredoxin reductase activities in hypercholesterolemic subjects: relationship with low density lipoprotein oxidation. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 79
- [78] Xu L, Tang D, Guan M, et al. Effect of high-fat diet on peripheral neuropathy in C57BL/6 mice. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 305205
- [79] Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2009, 58: 1634-40

- [80] Xu L, Lin X, Guan M, et al. Verapamil attenuated prediabetic neuropathy in high-fat diet-fed mice through inhibiting TXNIP-mediated apoptosis and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1896041
- [81] Mazo T, V DA, Zaobornyj T, et al. High-fat diet abolishes the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in murine models despite increased thioredoxin-1 levels. *Mol Cell Biochem*, 2019, 452: 153-66
- [82] Okuda M, Inoue N, Azumi H, et al. Expression of glutaredoxin in human coronary arteries: its potential role in antioxidant protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 1483-7
- [83] Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, et al. Association of plasma thioredoxin-1 with renal tubular damage and cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *J Cardiol*, 2014, 64: 353-9
- [84] Shateri H, Manafi B, Tayebinia H, et al. Imbalance in thioredoxin system activates NLRP3 inflammasome pathway in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *Mol Biol Rep*, 2021, 48: 1181-91
- [85] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11: 363-71
- [86] Alhawiti NM, Al Mahri S, Aziz MA, et al. TXNIP in metabolic regulation: physiological role and therapeutic outlook. *Curr Drug Targets*, 2017, 18: 1095-103
- [87] Yoshioka J, Lee RT. Thioredoxin-interacting protein and myocardial mitochondrial function in ischemia-reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24: 75-80
- [88] Frodermann V, Nahrendorf M. Neutrophil-macrophage cross-talk in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2017, 38: 198-200
- [89] Zhang Y, Huang J, Yang X, et al. Altered expression of TXNIP in the peripheral leukocytes of patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e9108
- [90] Rong J, Xu X, Xiang Y, et al. Thioredoxin - interacting protein promotes activation and inflammation of monocytes with DNA demethylation in coronary artery disease. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 3560-71
- [91] Su H, Pistolozzi M, Shi X, et al. Alterations in NO/ROS ratio and expression of Trx1 and Prdx2 in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49: 1022-8
- [92] Oka SI, Chin A, Park JY, et al. Thioredoxin-1 maintains mitochondrial function via mechanistic target of rapamycin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 1742-55
- [93] Murata R, Watanabe H, Nosaki H, et al. Long-acting thioredoxin ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy via its anti-oxidative and anti-inflammatory action. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 562
- [94] Xiang C, Zhang F, Gao J, et al. Yixin-Shu capsules ameliorated ischemia-induced heart failure by restoring Trx2 and inhibiting JNK/p38 activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8049079
- [95] Liu Y, Lian K, Zhang L, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109: 415
- [96] Domingues A, Jolibois J, Marquet de Rouge P, et al. The emerging role of TXNIP in ischemic and cardiovascular diseases: a novel marker and therapeutic target. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 1693
- [97] Xie LH, Fefelova N, Pamarthi SH, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to cardiovascular disease. *Cells*, 2022, 11: 2726
- [98] Zu G, Zhou T, Che N, et al. Salvianolic acid A protects against oxidative stress and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 pathways. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 2320-32
- [99] Zhou R, Gao J, Xiang C, et al. Salvianolic acid A attenuated myocardial infarction-induced apoptosis and inflammation by activating Trx. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393: 991-1002
- [100] Song Y, Sun R, Ji Z, et al. Perilla aldehyde attenuates CUMS-induced depressive-like behaviors via regulating TXNIP/TRX/NLRP3 pathway in rats. *Life Sci*, 2018, 206: 117-24