

Research Progress on the Correlation Between PRDX1, HDAC6, and Cerebrovascular Cognitive Impairment

Yuanfan Gu Liang Zhao*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) is one of the main causes of vascular cognitive impairment and dementia. Its early diagnosis is difficult and there are no effective treatment methods. This article reviews the roles and mechanisms of serum peroxiredoxin 1 (PRDX1) and histone deacetylase 6 (HDAC6) in CSVD-related cognitive impairment (CSVD-CI). PRDX1, as an important antioxidant protein, exerts protective effects in the occurrence and development of CSVD through pathways such as eliminating reactive oxygen and nitrogen species, reducing oxidative stress, maintaining the integrity of the blood-brain barrier, and inhibiting apoptosis. HDAC6, as a key factor in epigenetic regulation, participates in synaptic function, mitochondrial transport, and protein aggregation clearance. Abnormal expression or nuclear translocation of HDAC6 can affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and synaptic plasticity, thereby exacerbating cognitive impairment. Studies have shown that PRDX1 and HDAC6 play important roles in the pathogenesis of CSVD-CI and may become potential biomarkers and intervention targets for early diagnosis and treatment. Future research should further explore their application prospects in clinical translation.

Keyword

Cerebral Small Vessel Disease(CSVD); Cognitive Impairment(CI);PRDX1; HDAC6

PRDX1、HDAC6 与脑小血管病性认知障碍相关性的研究进展

谷远帆 赵亮*

承德医学院附属医院神经内科, 中国·河北承德 067000

摘要

脑小血管病 (Cerebral Small Vessel Disease, CSVD) 是导致血管性认知障碍和痴呆的主要病因之一, 其早期诊断困难, 缺乏有效治疗手段。本文综述了血清过氧化物氧化还原蛋白1 (PRDX1) 和组蛋白去乙酰化酶6 (HDAC6) 在CSVD相关认知障碍 (CSVD-CI) 中的作用及其机制。PRDX1作为重要的抗氧化蛋白, 通过清除活性氧氮物种、减轻氧化应激、保护血脑屏障完整性以及抑制细胞凋亡等途径, 在CSVD发生发展中发挥保护作用。HDAC6作为表观调控关键因子, 参与突触功能、线粒体运输及蛋白质聚集清除等过程, 其异常表达或核转位可影响脑源性神经营养因子表达与突触可塑性, 进而加剧认知功能损害。研究表明, PRDX1和HDAC6在CSVD-CI的发病机制中具有重要地位, 可能成为早期诊断和治疗的潜在生物标志物与干预靶点。未来研究应进一步探索其在临床转化中的应用前景。

关键词

脑小血管病 (CSVD); 认知障碍 (CI); PRDX1; HDAC6;

1 脑小血管病与认知障碍

1.1 脑小血管病概述

CSVD 是与年龄相关的高患病率疾病, 并且是认知障碍最常见的原因之一。脑小血管病引起的认知功能障碍可占血管性痴呆的 35%-67%。CSVD 是指各种病因影响脑内小动

脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征 [1]。其主要病理改变包括小动脉硬化、微梗死、白质高信号 (WMH)、腔隙性脑梗死、微出血及血管周围间隙扩大等。这些病变通过破坏白质连接、影响皮质-皮质下环路、诱发神经炎症等多种机制, 最终导致认知功能进行性下降, 即脑小血管病性认知障碍 (CSVD-CI)。

CSVD 的发病机制较为复杂, 其中, 血管壁受损、炎症反应、血脑屏障功能障碍及表观遗传调控被认为是关键因素。临床上主要依靠影像学检查诊断, 其影像学表现丰富多样, 主要包括近期皮质下小梗死、腔隙、脑白质高信号、

【作者简介】谷远帆 (2000-), 男, 中国河北廊坊人, 在读硕士, 从事脑小血管病等研究。

【通讯作者】赵亮 (1968-), 男, 中国河北承德人, 本科, 主任医师、教授, 从事脑血管病, 神经影像等研究。

脑微出血以及血管周围间隙等特征,这些表现共同构成了CSVD在影像学上的特征。小血管病变往往在早期无明显临床表现,但随着CSVD负担逐渐加重,患者可出现认知障碍、运动障碍、情感障碍、二便障碍及生活能力下降等症状。

1.2 脑小血管病的发病机制

目前认为,CSVD是一种动态变化的全脑功能紊乱性疾病,神经血管单元(neurovascular unit,NVU)功能异常在发病过程中起重要作用。神经血管单元由神经元、星形胶质细胞、血管内皮细胞、周细胞和血管平滑肌细胞组成,这些细胞相互作用,共同调节液体和营养物质进入间质,调节脑血流,维持和修复髓鞘,清除代谢产物,以实现正常的细胞功能[2]。脑小血管病的本质,是大脑中微小血管的结构或功能受损。这可以由多种因素共同引发,其核心机制包括:大脑长期供血不足和缺氧、血管内壁功能失调与保护性的血脑屏障被破坏、脑组织液引流不畅、持续的炎症反应以及遗传易感性等。这些机制并非孤立存在,而是相互影响,共同推动了疾病的发展。在诸多机制中,慢性脑缺血与低灌注扮演了关键角色,特别是在与年龄增长相关的脑小血管病中。随着年龄增长,以及高血压等危险因素的持续影响,大脑内的小血管会逐渐受损,表现为血管壁变硬、增厚,官腔变得狭窄甚至堵塞。这使得脑部血流量下降,脑组织(尤其是深部的白质)长期处于“饥饿”状态,最终导致神经纤维的绝缘外皮——髓鞘——发生脱落和变性。这一缓慢而持续的过程,在头颅核磁共振(MRI)上就会呈现为脑白质高信号(WMH)。另一方面,如果某支小血管突然堵塞,造成局部组织的急性缺血坏死,则会形成近期皮质下小梗死(RSSI),也就是一种微小的脑梗死灶[1]。血管内皮功能障碍是CSVD的早期改变,可影响脑灌注导致髓鞘受损;同时紧密连接蛋白的表达下降,血脑屏障受损增加血管的渗漏,血浆白蛋白等大分子物质通过血脑屏障进入脑实质造成脑白质病变[1]。PVS是脑内类淋巴系统的一部分,其功能失调可能会影响间质液的引流,并阻碍组织中代谢物的清除[3]。目前大量研究已表明PRDX1与动脉粥样硬化、糖尿病、缺血性卒中、脑缺血再灌注等存在明显相关性,从而使得该因子在脑血管病领域中得到越来越广泛的关注[4]。线粒体的转运和分布对神经元的正常功能非常重要。线粒体转运异常通常与神经退行性疾病有关,如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿氏病和卢伽雷氏病。在各种神经退行性疾病模型中,药物抑制HDAC6可恢复 α -微管蛋白乙酰化和线粒体转运,从而改善认知功能。

2 Prdx1与脑小血管病认知障碍

2.1 Prdx1的结构及生理功能

过氧化物歧化酶(the peroxiredoxins Prdxs)是一种抗氧化蛋白,含有重要的催化半胱氨酸残基,可利用硫氧还蛋白清除过氧化氢、脂质氢过氧化物和过亚硝酸。哺乳动物的6种Prdxs(Prdx1-6)分布在产生活性氧(reactive oxygen

species ROS)的部位,包括细胞膜、线粒体和过氧化物酶体。Prdx1在多种类型的细胞和组织的细胞膜中表达,是内源性抗氧化酶家族的代表蛋白,具有清除有害ROS和平衡细胞还原-氧化状态的功能[5]。PRDXs不具有辅助因子,其活性位点存在着高度保守的半胱氨酸(Cys)残基。它主要通过半胱氨酸残基来减少活性氧和氮(RONS),在与RONS相互作用时,过氧化的半胱氨酸和溶解的半胱氨酸之间形成二硫化物,然后通过硫氧蛋白互相作用而还原[6]。除了过氧化物酶的功能外,PRDXs还有伴侣蛋白、磷脂酶、信号转导的作用。

2.2 Prdx1与脑小血管病

Prdx1与CSVD之间的关系近年来得到了广泛研究,研究发现Prdx1在脑小血管损伤中扮演了重要角色,其机制主要通过影响内皮细胞功能和血脑屏障完整性来实现。慢性脑缺血与低灌注是CSVD较为重要的致病机制,尤其是在年龄相关性CSVD中。脑部组织血流减少,导致脑组织缺氧,从而产生过多的氧自由基,使得机体的氧化应激得以增强,使病情加重进而出现认知障碍,而PRDX1能清除过氧化氢、脂质过氧化物和过氧亚硝酸盐,能够提供一种有效的防御机制,抵抗氧化应激的损害,且能够保护血脑屏障的完整性,同时,可减少黏附分子的表达,从而抑制其介导的白细胞向脑部迁移,以减少进一步损伤。有研究表明,Prdx1可保护缺血状态下的小胶质细胞免受死亡,并通过在缺血半球同侧半球产生新的小胶质细胞集群来调节免疫反应。Prdx1可通过下调p-JNK/JNK比率来抑制细胞凋亡,Prdx1通过抑制JNK/caspase-3通路减轻了氧-葡萄糖剥夺和再氧合(OGD/R)对N2a细胞的损伤[7]。研究Prdx1与CSVD的关系,对于开发有效的治疗方法和预防策略具有重要意义。

2.3 Prdx1与认知障碍

中枢神经系统对于氧的需求量大、代谢速率高、细胞的损伤修复能力较低,易受到氧化应激的损伤。在帕金森病和阿尔茨海默病的病例中,已经报道了发生选择性神经退行性变的特定大脑区域的各种RONS损伤指标[4]。例如,目前已在AD患者的皮质和海马、PD患者的黑质中发现脂质过氧化物的标记物,包括4-羟基壬烯醛(4-HNE)和丙二醛(MDA)等[8]。神经退行性疾病都有一些共同点,例如都存在氧化损伤,帕金森病中的 α -突触核蛋白和阿尔茨海默病中的 β -淀粉样蛋白等的氧化受损的增加可能导致蛋白质错误折叠的增加和降解受损,异常聚集的错误折叠的蛋白质(如tau蛋白、 β -淀粉样蛋白、 α -突触核蛋白)都能抑制线粒体的功能并致使氧化应激的发生[9]。因此,我们推测PRDX1可能与CSVD患者的认知障碍有相关性。

3 HDAC6与脑小血管病认知障碍

3.1 HDAC6结构与生理功能

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)在中枢神经系统功能的表观遗传调控中发挥着核心作用,重点是发育、神经退行性

疾病和各种精神疾病 [10]。染色质功能受 HDAC 和组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 的调控 [11]。HDACs 影响突触功能和记忆。HDAC 由 18 种 HDAC 同工酶组成。11 种 HDAC 是锌依赖型同工酶, 包括 I 类 (HDACs 1/2/3/8)、II 类 (HDACs 4/5/6/7/9/10) 和 IV 类 (HDAC 11)。有 7 种 HDAC 是依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的 III 类 HDAC, I 类 HDAC 同工酶主要存在于细胞核中, 而 II 类 HDAC 同工酶则存在于细胞核和细胞质中 [10]。IV 类 HDAC 11 在结构上与 I 类和 II 类 HDAC 同工酶不同 [12]。组蛋白底物和 I 类 HDAC 同工酶被认为是记忆调控的核心。最近的研究重点关注 II 类 HDAC 的非组蛋白靶标, 尤其是 HDAC6。

HDAC6 属于 IIb 类, 主要定位于细胞质, 是唯一具有两个串联催化结构域的 HDAC 异构体。此外, HDAC6 还有一个类似于水解锌指的结构域, 可结合和转运多泛素化的蛋白聚集体, 还有一个结构域可通过蛋白与蛋白之间的相互作用调节细胞骨架蛋白 tau、入侵抑制蛋白 45 (Iip45) 和表皮生长因子受体 (EGFR) [10]。其去乙酰化酶活性的靶标包括小管蛋白、皮动蛋白 (cortactin)、热休克蛋白 (HSP) 83/90 和 Bruchpilot 蛋白 [12]。在各种神经退行性疾病模型中, 药物抑制 HDAC6 可恢复 α -微管蛋白乙酰化和线粒体转运。此外, HDAC6 抑制剂 (HDAC6i) 有助于降解蛋白质聚集和 / 或保护神经元免受氧化应激 [13]。

3.2 HDAC6 与认知障碍

在健康的大脑中, HDAC6 通过其胞质定位对突触功能产生积极影响, 而在病理情况下, HDAC6 损害突触功能的部分原因是其在细胞核中的丰度, 从而导致转录调节和脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达的减少 [10]。例如, 载脂蛋白 E (ApoE) 和 A β 寡聚体会导致 HDAC6 在很大程度上转位到细胞核中, 而 HDAC6 在细胞核中会抑制 BDNF 的转录。BDNF 水平的降低会损害记忆 [14]。Lee 等人 [15] 还描述了 HDAC6 在急性应激调节期间对前额叶皮质 (PFC) 的影响, 强调了 HDAC6 对健康的高级脑功能的重要性。前额叶皮质是负责高阶认知功能的中枢神经系统区域, 受压力的影响很大。急性应激通过增强谷氨酸能传递来影响前脑功能区的功能。抑制或敲除 HDAC6 可防止谷氨酸能传递和谷氨酸受体贩运的增强, 并防止急性应激对突触功能的影响 [15]。

认知和高级大脑功能依赖于突触处精确的蛋白质 - 蛋白质调节, 这使得神经元之间的信息能够沿着中枢神经系统功能不同的区域传递。在突触中, 选择性蛋白质会影响神经传递和记忆调节 [16]。HDAC6 是 Bruchpilot 蛋白 (果蝇突触前密度的主要成分) 去乙酰化的必要条件和充分条件, 从而增强神经递质的释放 [17]。Liu 等人 [18] 的研究调查了 HDAC6 对淀粉样 β (A β) 诱导的大鼠认知功能障碍的功能和病理变化的影响。该研究发现, HDAC6 不仅可能导致学习和记忆能力的退化, 还可能升高 A β 和 Tau 的磷酸化水平, 这两者都会对疾病产生有害影响。Wencheng

Jian 等人的研究表明, 6-OHDA 减少后, HDAC6 显著升高, PRDX1 和 PRDX2 的乙酰化水平降低, 用特异性 HDAC6 抑制剂对 HDAC6 进行抑制后, 可增加 PRDX1 和 PRDX2 的乙酰化, 减少 ROS 的产生, 从而减少细胞损伤 [19]。

综上所述, Prdx1、HDAC6 与脑血管病及认知障碍有着紧密的联系, 脑功能的正常运行和完整性依赖于脑循环血液的持续供应状态, 灌注不足或缺血性损伤引起脑组织持续损伤, 逐渐引发认知功能异常, 大脑血供情况是影响脑功能的重要因素。

参考文献

- [1] 中国脑小血管病诊治专家共识2021_胡文立[Z].
- [2] IADECOLA C.The neurovascular unit coming of age:a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*,2017,96(1):17-42.
- [3] Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(4):665-685.
- [4] 刘俞辰.急性脑梗死病人血浆过氧化物还原蛋白1水平与脑梗死体积及神经功能缺损程度的相关分析[D].承德医学,2022. DOI:10.27691/d.
- [5] KISUCKA J, CHAUHAN A K, PATTEN I S, 等. Peroxiredoxin1 Prevents Excessive Endothelial Activation and Early Atherosclerosis[J/OL]. *Circulation Research*, 2008, 103(6): 598-605. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.108.174870.
- [6] Rhee S G, Chae H Z, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(12): 1543-52.
- [7] YUAN Y, TAN H, CHEN H, 等. Peroxiredoxin 1 alleviates oxygen-glucose deprivation/ reoxygenation injury in N2a cells via suppressing the JNK/caspase-3 pathway[J/OL]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2023, 26(11)[2024-10-17].
- [8] Butterfield D A, Castegna A, Lauderback C M, et al. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(5): 655-64.
- [9] Angelova P R, Abramov A Y. Alpha-synuclein and beta-amyloid - different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(4): 1110-1115.
- [10] LOPRESTI P. HDAC6 in Diseases of Cognition and of Neurons[J/OL]. *Cells*, 2020, 10(1): 12. DOI:10.3390/cells10010012.
- [11] Cho, Y.; Cavalli, V. HDAC signaling in neuronal development and axon regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014, 27, 118126. [12] Perry, S.; Kiragasi, B.; Dickman, D.; Ray, A. The Role of Histone

- Deacetylase 6 in Synaptic Plasticity and Memory. *Cell Rep.* 2017, 18, 1337–1345.
- [13] Kalinski, A.L.; Kar, A.N.; Craver, J.; Tosolini, A.P.; Sleight, J.N.; Lee, S.J.; Hawthorne, A.; Brito-Vargas, P.; Miller-Randolph, S.; Passino, R.; et al. Deacetylation of Miro1 by HDAC6 blocks mitochondrial transport and mediates axon growth inhibition. *J. Cell Biol.* 2019, 218, 1871–1890.
- [14] SEN A, NELSON T J, ALKON D L. ApoE4 and A β Oligomers Reduce BDNF Expression via HDAC Nuclear Translocation[J/OL]. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35(19): 7538-7551. DOI:10.1523/jneurosci.0260-15.2015.
- [15] LEE J B, WEI J, LIU W, 等. Histone deacetylase 6 gates the synaptic action of acute stress in prefrontal cortex[J/OL]. *The Journal of Physiology*, 2012, 590(7): 1535-1546. DOI:10.1113/jphysiol.2011.224907.
- [16] PERRY S, KIRAGASI B, DICKMAN D, 等. The Role of Histone Deacetylase 6 in Synaptic Plasticity and Memory[J/OL]. *Cell Reports*, 2017, 18(6):1337-1345. DOI:10.1016/j.celrep.2017.01.028.
- [17] MISKIEWICZ K, JOSE L E, YESHAW W M, 等. HDAC6 Is a Bruchpilot Deacetylase that Facilitates Neurotransmitter Release[J/OL]. *Cell Reports*, 2014, 8(1): 94-102. DOI:10.1016/j.celrep.2014.05.051.
- [18] Liu, Z.; Hao, K.-M.; Wang, H.-Y.; Qi, W.-X. Histone deacetylase-6 modulates amyloid beta-induced cognitive dysfunction rats by regulating PTK2B. *NeuroReport* 2020, 31, 754–761.
- [19] Jian W, Wei X, Chen L, et al. Inhibition of HDAC6 increases acetylation of peroxiredoxin1/2 and ameliorates 6-OHDA induced dopaminergic injury[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 658: 114-120.