

费添添,梁腾云,曹盼夏,等. 基于氧化应激探讨斑马鱼在心血管疾病的应用及研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34 (9): 172-178.

Fei TT, Liang TY, Cao PX, et al. Research progress on the role of oxidative stress in cardiovascular disease in zebrafish [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 172-178.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.020

基于氧化应激探讨斑马鱼在心血管疾病的应用及研究进展

费添添,梁腾云,曹盼夏,孟 雪,吴 鸿*

(河南中医药大学第二临床医学院,郑州 450002)

【摘要】 心血管疾病已严重威胁人类的生命安全,而氧化应激反应是心血管疾病发生和发展的重要因素。构建可靠的氧化应激动物模型有助于深入研究心血管疾病发病机制和治疗性药物的开发。斑马鱼具有易于繁殖、发育周期短、胚胎透明便于观察、心血管基因背景与人类高度同源等优点,近年来常被用于心血管疾病领域相关研究。本文聚焦于斑马鱼氧化应激模型在心血管疾病领域的应用与相关研究进展,为其在心血管疾病相关研究中的进一步应用提供参考。

【关键词】 氧化应激;斑马鱼;心血管疾病

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 09-0172-07

Research progress on the role of oxidative stress in cardiovascular disease in zebrafish

FEI Tiantian, LIANG Tengyun, CAO Panxia, MENG Xue, WU Hong*

(the Second Clinical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease presents a serious threat to human life, and oxidative stress has been identified as an important factor affecting the occurrence and development of cardiovascular disease. The construction of reliable animal models of oxidative stress is important for the in-depth study of the pathogenesis of cardiovascular diseases and the development of therapeutic drugs. Zebrafish have often been for research into cardiovascular diseases, due to their advantages of easy reproduction, a short developmental cycle, transparent embryos for easy observation, and a highly homologous cardiovascular genetic background with humans. In this paper, we review the application of the zebrafish oxidative stress model in cardiovascular disease and related research progress, to provide a reference for its further application in cardiovascular disease-related research.

【Keywords】 oxidative stress; zebrafish; cardiovascular disease

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

我国心肌缺血人群的发病率和死亡率逐年攀升,对人们的生命健康构成了极大威胁。但患病早

期往往被人们所忽视,经常发生由心肌缺血继发心肌梗死、心力衰竭和心源性猝死等多种恶性心血管

[基金项目] 河南省特色学科中医学学科建设项目 (STG-ZYX05-202142); 河南中医药科学研究专项 (2021JDZX2025); 河南中医药大学 2023 年度研究生科研创新能力提升计划 (2023KYCX045)。

[作者简介] 费添添 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。E-mail: f2652849320@163.com

[通信作者] 吴鸿 (1974—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。E-mail: kevin5me@126.com

事件。研究表明,氧化应激是引起心血管病发生的重要因素之一,调控氧化应激反应平衡细胞内过量的活性氧能对心肌缺血起到较好的保护作用。斑马鱼作为一种重要的模式动物,与人类的器官组织在结构和生理等方面非常接近,尤其是在心血管生物学方面,与人类基因组具有高度同源性。目前,斑马鱼氧化应激模型已被广泛应用于心血管疾病的 研究中。本文从氧化应激对心血管的危害、斑马鱼在该领域研究的应用与优势以及最新研究进展 进行介绍。

1 氧化应激对心血管病的影响

氧化应激是机体发生氧化或抗氧化系统失衡的现象^[1],已被视为心血管疾病潜在的常见病因之一,该类疾病的发生发展与生物体内活性氧(reactive oxygen species,ROS)的过量产生有关^[2-5]。当氧化应激发生时,细胞内原有的氧化还原动态平衡被打破,导致大量氧化中间产物 ROS 的产生,高水平的 ROS 会引起细胞结构改变和基因损坏^[6]。同时,清除氧化产物的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性也会受到明显抑制^[7]。进一步发展,过多的 ROS 堆积会引起细胞膜损伤,进而发生脂质过氧化,生成膜脂过氧化产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)^[8]。因此,SOD 和 MDA 的含量变化能够反映细胞氧化损伤程度。同时,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)是一种存在于线粒体和细胞质的细胞内酶,是机体抗氧化防御系统的重要组成部分,具有清除脂质氢过氧化物、保护细胞免受 ROS 破坏的作用^[9]。过氧化物酶(catalase,CAT)通常被认为是抗氧化系统受到氧化损伤的重要指标,可针对 ROS 形成有效保护屏障,能够缓冲 ROS 的毒性作用,防止细胞氧化

损伤^[10]。

研究显示,氧化应激与心肌缺血、心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死、动脉粥样硬化、心力衰竭等诸多心血管病密切相关(图 1)。心肌缺血会引起 ROS 的过度释放,降低 SOD 的自由基清除功能,随着 ROS 的不断堆积,MDA 水平升高,导致细胞膜脂质过氧化,急性心肌损伤、线粒体功能受损,从而加重心肌梗死面积,影响缺血心肌愈后,导致急性冠脉综合征的出现^[11-12]。心肌缺血再灌注时,瞬间局部血氧浓度升高,线粒体内产生大量 ROS,破坏氧化还原的动态平衡,发生氧化应激反应,导致线粒体膜电位下降,出现心肌缺血再灌注损伤的严重现象^[13]。氧化应激还是血管内皮功能障碍的主要原因,氧化低密度脂蛋白是一种促动脉粥样硬化分子,积聚在血管壁上,造成动脉粥样硬化早期的血管功能障碍,大大提高心血管病发生的潜在风险^[14]。研究表明,心肌细胞在收缩功能障碍和心力衰竭的早期阶段,细胞内线粒体 ROS 产生增加,发生氧化应激反应,使线粒体膜内外电位紊乱,伴随的呼吸活动减少,进一步加重心肌病和心力衰竭^[15]。因此,氧化应激的早期干预策略为进一步研究心脏保护与治疗药物提供了方向。

2 斑马鱼模型在心血管病研究中的应用与优势

2.1 斑马鱼简介

斑马鱼是热带淡水硬骨鱼,身体呈纺锤形,体长约 3~5 cm。雄性体型细长,颜色略深,条纹较为显著;雌鱼身体肥胖,颜色稍淡,性成熟后腹部肥大。斑马鱼属于脊椎动物,与人类基因有高度同源性,在形态学、生理学及信号传导通路等方面和哺乳类动物极为相似。

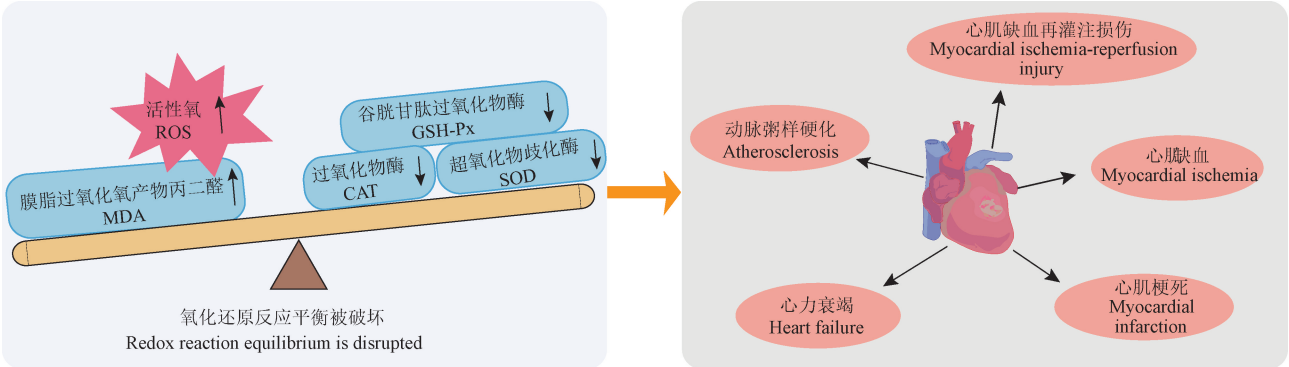


图 1 氧化应激与心血管疾病关系示意图

Figure 1 Schematic illustration of the relationship between oxidative stress and cardiovascular disease

2.2 斑马鱼在心血管病研究中的优势

斑马鱼是一种模式生物,具有易于繁殖、产卵量高、发育周期短、胚胎透明便于观察、遗传学操作难度低等特点^[16],便于进行转基因和基因敲除等操作,斑马鱼短时间内各个组织和器官均可快速发育,且受精后 7 d 内鱼体透明,易于观察药物对各个组织器官的影响。

与人类相比,斑马鱼的基因组几乎完全测序^[17],特别是在心血管生物学方面,与人类基因具有 87% 的高度同源性^[18]。同时,斑马鱼基因功能高度保守,其心血管循环系统可在受精后 48 h 完成发育,48 h 后房室瓣和动脉瓣膜形成,心脏发育完成^[19]。斑马鱼身体透明,易于观察心脏形态及心功能变化,可以在心脏发育过程中进行无创成像,观察心跳、血管、心室腔等心功能变化。因此,斑马鱼模型非常有利于生物体的心脏相关领域研究。

2.3 斑马鱼心血管病模型的构建

近年来,学者们成功构建了多种心血管病的斑马鱼研究模型,尤其是在心血管及其相关疾病的药物干预领域研究极为活跃。

2.3.1 氧化应激模型

目前,斑马鱼已被作为一种新型实验动物模型来研究氧化应激损伤^[20]。斑马鱼发育至第 3 天逐渐开始活跃游动,具备快速逃逸反应的能力,这就为行为学分析氧化损伤斑马鱼行动轨迹变化提供可能。在构建斑马鱼氧化应激模型中,研究者通过物理缺氧法和化学缺氧法,已成功建立斑马鱼氧化应激模型(图 2)。

物理缺氧法——基于氮气灌注法和 Gaspak 厌氧法构建斑马鱼氧化应激模型。研究发现将成年斑马鱼暴露于一个连接着连接器的密封室内,进行

氮气灌注制造低氧环境,可构建缺氧性脑损伤斑马鱼模型^[21]。通过向水中充入氮气降低水溶氧量的方式,产生急性低氧环境,斑马鱼存活率下降,缺氧诱导因子 HIF-1 α 升高,也可成功建立斑马鱼氧化应激模型^[22]。此外,还有学者采用了 Gaspak 厌氧产气袋和密封盒来制造缺氧室,构建斑马鱼氧化应激模型,研究发现缺氧处理后斑马鱼脑线粒体脱氢酶活性下降,细胞活性也下降^[23]。

化学缺氧法——利用 2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐(AAPH)、亚硫酸钠、H₂O₂ 等化学物质构建斑马鱼氧化应激模型。研究发现,通过 AAPH 诱导构建的斑马鱼氧化应激幼鱼模型,斑马鱼体内多种抗氧化酶活力 CAT、SOD、T-AOC、GSH-Px 明显被抑制,而 MDA 含量增加^[24-25]。利用亚硫酸钠(Na₂SO₃)处理斑马鱼构建氧化应激模型,并与氮气灌注斑马鱼的缺氧效果进行了对比,结果发现亚硫酸钠处理斑马鱼具有与氮气灌注相当的缺氧效果,表明两种方法均可构建较为可靠的斑马鱼氧化应激模型^[26]。双氧水(H₂O₂)也可作为氧化应激的造模药物^[27-29],用于诱导斑马鱼幼鱼,构建氧化应激模型。研究显示,H₂O₂ 处理后的斑马鱼幼鱼,其组织匀浆液中 ROS、MDA 含量升高,SOD 活力降低,符合斑马鱼氧化应激模型参考指标^[30-31]。

上述几种造模方法,相较物理缺氧法,化学缺氧法的变量更加可控,可较精准计算药物用量及设计浓度梯度,也更有利于后续研究的开展,今后可能会成为主要的研究方向。构建可靠的斑马鱼氧化应激模型,有利于抗氧化机制的研究,同时也可广泛应用于药物毒性试验、抗氧化药物筛选、氧化应激机制研究,为研发心血管疾病防治药物提供有利支撑。

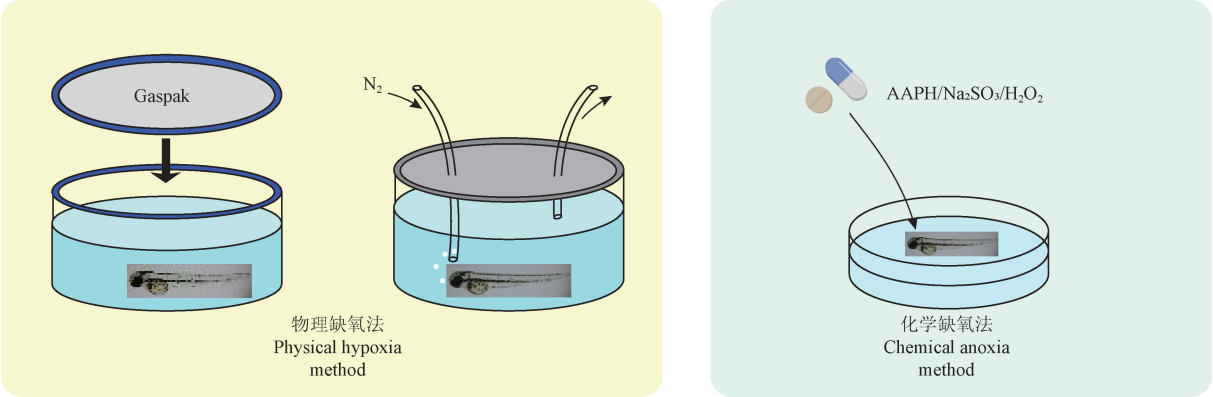


图 2 斑马鱼氧化应激模型构建
Figure 2 Modeling of oxidative stress in zebrafish

2.3.2 其他模型

斑马鱼除用于构建氧化应激模型外,还被广泛用于其他心血管病表型研究。给斑马鱼幼鱼喂食含 5%胆固醇的高脂饲料,通过荧光显微镜能够观察到斑马鱼幼鱼血管壁出现脂质沉积,可成功建立斑马鱼高脂血症模型^[32]。对斑马鱼成鱼进行剪尾再生及幼鱼切尾后再生,发现斑马鱼血管内皮生长因子 A 和血管内皮生长因子受体 R2 基因的表达量增加,可观察血管生成的变化^[33]。利用绿色荧光蛋白标记巨噬细胞的转基因斑马鱼,通过切割尾部构建巨噬细胞聚集的斑马鱼炎症模型,能观察到转基因斑马鱼炎症模型中巨噬细胞会向损伤尾部聚集,出现明显的炎症反应^[34]。

综上,斑马鱼可用于促进或抑制血管生成药物筛选模型、降血脂药物筛选模型、抗炎症药物筛选模型、动脉粥样硬化模型及炎症模型等,为心血管疾病研究提供了可靠的动物模型。

3 斑马鱼氧化应激模型在心血管病中的通路及机制研究

斑马鱼体内发生氧化应激后,会诱发进一步的器官和细胞损害,如斑马鱼的形态学异常、运动行为障碍、脏器功能损伤、甚至死亡^[35]。近年来,许多学者通过斑马鱼氧化应激模型进行了抗氧化相关基因表达水平及通路机制调控研究(如图 3),为探究心血管疾病发病机制与防治措施提供了帮助。

3.1 Keap1/Nrf2

Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1)-核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, Nrf2) 是维持过氧化物和抗氧化平衡的重要信号通路,可介导氧化应激反应^[36-37]。当斑马鱼体内发生氧化应激时,会出现肌肉氧化应激损伤、胚胎存活率下降等。此时,Keap1 结构发生改变,导致其无法有效识别和泛素化降解 Nrf2,致使 Nrf2 得以积累,并转移到细胞核中,从而激活抗氧化应激反应^[38-39]。Keap1 表达水平下调,能够促使 Nrf2 表达水平上调,可增强斑马鱼抗氧化功能,引起机体内 SOD、CAT 和 GSH-Px 酶活性上升,MDA 含量下降,降低斑马鱼氧化应激损伤^[40]。

3.2 AMPK/PGC-1α

5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (5'-amp activated protein kinase, AMPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α) 是细胞内两个关键的能量代谢调节因子。PGC-1 α 是线粒体中一种重要的抗氧化分子,能维持细胞内 ROS 含量和线粒体膜电位水平,调控线粒体代谢和机体氧化应激反应^[41-42]。AMPK/PGC-1 α 信号通路是调控氧化应激的关键途径,当 AMPK 激活后,可以直接促进 PGC-1 α 磷酸化,增强其活性并

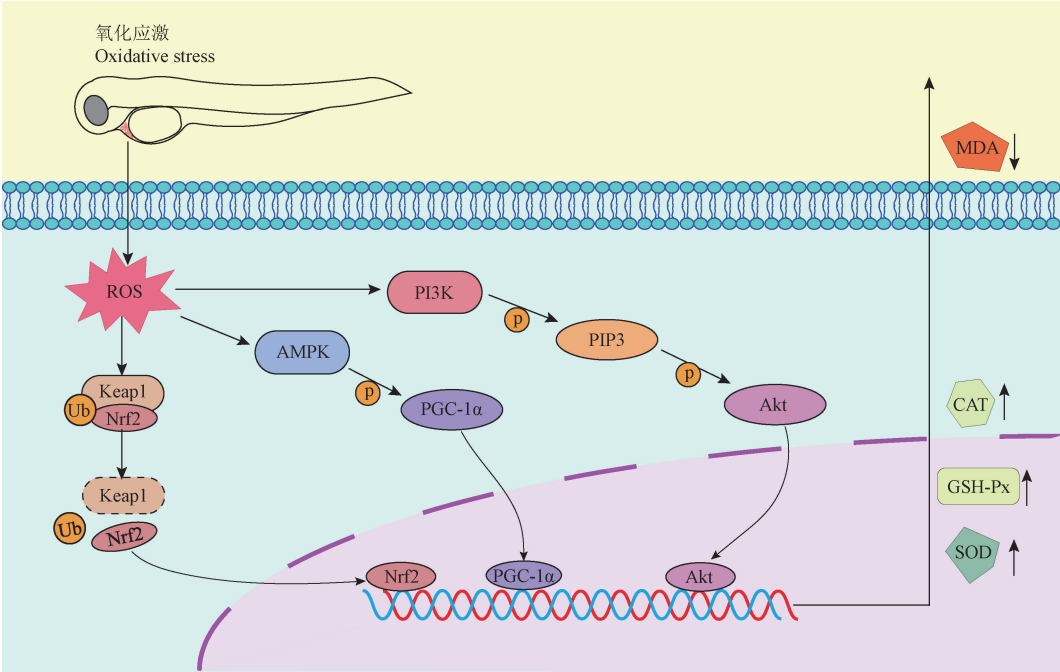


图 3 斑马鱼氧化应激反应通路及机制

Figure 3 Oxidative stress pathways and mechanisms in zebrafish

上调其表达,再通过增加线粒体 ROS 清除酶 CAT 活性来抑制 ROS 堆积,减轻氧化应激反应^[43-44]。敲除斑马鱼体内 PGC-1 α 基因后,ROS 含量升高,线粒体膜电位加剧下降,氧化应激加重^[45]。

3.3 PI3K/Akt

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路在调节氧化应激反应中也发挥重要作用。PI3K 是一种能够激活细胞膜脂类酶,磷酸化的 PI3K 可催化产生三磷酸磷脂酰肌醇 (PIP3),细胞膜上的 PIP3 能激活 AKT,从而活化其下游的靶分子,增强斑马鱼体内 SOD 活力,降低胞内 ROS 与 MDA 含量,有效改善斑马鱼氧化应激反应^[46-48]。当给予 PI3K/Akt 信号通路抑制剂后,机体 SOD 和 GSH-Px 水平明显降低,而 MDA 水平显著增高,表明氧化应激反应进一步加剧,给机体造成更大损伤^[49]。

4 结论与展望

氧化应激可导致心肌缺血、心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死、动脉粥样硬化、心力衰竭等多种心血管疾病,针对氧化应激相关的信号通路和分子靶点研究,可能会揭示心血管疾病新的病理发生机制,为心血管疾病的预防和治疗提供新的方向。

斑马鱼作为一种新的模式生物,身体透明,很容易非侵入性地观察胚胎的发育过程,其基因背景与人类疾病相关基因具有高度相似性,在心肌缺血、动脉粥样硬化、血管炎症、血管新生等心血管病研究领域得到深入的应用,已成为研究人类心血管疾病的可靠动物模型,也为人类探究心血管疾病机制提供了有力的工具。

综上所述,斑马鱼氧化应激模型的构建及在科学研究中不断应用,极大促进了在心血管相关疾病领域发病机制、药物开发与干预、药物毒性评价等研究,未来以斑马鱼为模式生物在相关领域还具有更深入研究、开发应用的潜力,因此,斑马鱼模型在心血管疾病研究领域中的应用和作用还有待于进一步拓展和探索。

参考文献:

[1] ANILA P A, SUTHA J, NATARAJ D, et al. *In vivo* evaluation of Nano-palladium toxicity on larval stages and adult of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 765: 144268.

[2] SAMMAN TAHHAN A, SANDESARA P B, HAYEK S S, et al.

Association between oxidative stress and atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(12): 1849-1855.

[3] SHAITO A, ARAMOUNI K, ASSAF R, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases [J]. *Front Biosci*, 2022, 27(3): 105.

[4] KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.

[5] ZHENG D, LIU J, PIAO H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039241.

[6] SIES H, BELOUSOV V V, CHANDEL N S, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(7): 499-515.

[7] DE FARIAS A C S, DE PIERI PICKLER K, BERNARDO H T, et al. Melatonin pretreatment protects against status epilepticus, glutamate transport, and oxidative stress induced by kainic acid in zebrafish [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 266-275.

[8] ARAUJO G F, SOARES L O S, JUNIOR S F S, et al. Oxidative stress and metal homeostasis alterations in *Danio rerio* (zebrafish) under single and combined carbamazepine, acetaminophen and cadmium exposures [J]. *Aquat Toxicol*, 2022, 245: 106122.

[9] MATUZ-MARES D, RIVEROS-ROSAS H, VILCHIS-LANDEROS M M, et al. Glutathione participation in the prevention of cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1220.

[10] REN F, JI C, HUANG Y, et al. AHR-mediated ROS production contributes to the cardiac developmental toxicity of PM_{2.5} in zebrafish embryos [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 719: 135097.

[11] AMRITA J, MAHAJAN M, BHANWER A J, et al. Oxidative stress: an effective prognostic tool for an early detection of cardiovascular disease in menopausal women [J]. *Biochem Res Int*, 2016, 2016: 6157605.

[12] AMIN M M, EL GAZAYERLY O N, ABD EL-GAWAD N A, et al. Effect of formulation variables on design, *in vitro* evaluation of valsartan SNEDDS and estimation of its antioxidant effect in adrenaline-induced acute myocardial infarction in rats [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(8): 909-920.

[13] YAO H, XIE Q, HE Q, et al. Pretreatment with panaxatriol saponin attenuates mitochondrial apoptosis and oxidative stress to facilitate treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury via the regulation of Keap1/Nrf2 activity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9626703.

[14] XU X, SONG Z, MAO B, et al. Apolipoprotein A1-related proteins and reverse cholesterol transport in antiatherosclerosis therapy: recent progress and future perspectives [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 4610834.

[15] WU J, SUBBAIAH K C V, HEDAYA O, et al. FAM210A regulates

- mitochondrial translation and maintains cardiac mitochondrial homeostasis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(14): 2441–2457.
- [16] JIA M, TENG M, TIAN S, et al. Developmental toxicity and neurotoxicity of penconazole enantiomers exposure on zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Environ Pollut*, 2020, 267: 115450.
- [17] BARANASIC D, HÖRTENHUBER M, BALWIERZ P J, et al. Multiomic atlas with functional stratification and developmental dynamics of zebrafish cis-regulatory elements [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(7): 1037–1050.
- [18] KITHCART A, MACRAE C A. Using zebrafish for high-throughput screening of novel cardiovascular drugs [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(1): 1–12.
- [19] BAKKERS J. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(2): 279–288.
- [20] DONG S, ZHANG B, MA Y, et al. Pumpkin skin polysaccharide-Zn(II) complex: preparation, characterization, and suppression of inflammation in zebrafish [J]. *Foods*, 2022, 11(17): 2610.
- [21] LEE Y, LEE S, PARK J W, et al. Hypoxia-induced neuroinflammation and learning-memory impairments in adult zebrafish are suppressed by glucosamine [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8738–8753.
- [22] MA Y, WU Y, XIA Z, et al. Anti-hypoxic molecular mechanisms of *Rhodiola crenulata* extract in zebrafish as revealed by metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1356.
- [23] KIM Y S, WON Y J, LIM B G, et al. Neuroprotective effects of magnesium L-threonate in a hypoxic zebrafish model [J]. *BMC Neurosci*, 2020, 21(1): 29.
- [24] 李琳, 陈丹, 范晓禹, 等. 英国红芸豆抗氧化肽对氧化应激斑马鱼的保护作用研究 [J]. *中国粮油学报*, 2024, 39(2): 70–79.
- LI L, CHEN D, FAN X Y, et al. The protective effect of British red kidney bean antioxidant peptides on oxidatively stressed zebrafish [J]. *J Chin Cereals Oils Assoc*, 2024, 39(2): 70–79.
- [25] DING Y, KO S C, MOON S H, et al. Protective effects of novel antioxidant peptide purified from alcalase hydrolysate of velvet antler against oxidative stress in Chang liver cells *in vitro* and in a zebrafish model *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5187.
- [26] MARINO K M, SILVA E R, WINDELBORN J A. A comparison between chemical and gas hypoxia as models of global ischemia in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Animal Model Exp Med*, 2020, 3(3): 256–263.
- [27] 万鹏, 陈贵杰, 彭宇佳, 等. 冬青苦丁茶二咖啡酰奎宁酸对 H_2O_2 诱导的小鼠巨噬细胞和斑马鱼氧化应激反应的抑制作用 [A]. *中国食品科学技术学会第十五届年会论文摘要集* [C], 2018.
- WAN P, CHEN G J, PENG Y J, et al. Inhibitory effects of dicaffeoylquinic acid from wintergreen bitter tea on H_2O_2 -induced oxidative stress in mouse macrophages and zebrafish [A]. *Abstracts Collection of the 15th Annual Conference of the Chinese Society for Food Science and Technology* [C], 2018.
- [28] 张梦斯. 琼玉膏通过 sirt1/p53 信号通路延缓 H_2O_2 诱导斑马鱼衰老的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- ZHANG M S. Qiongyu paste inhibits the aging of *Zea* fish induced by H_2O_2 through Sirt1/p53 signaling pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018.
- [29] 曲蕙名, 王莹, 赵博, 等. β -胡萝卜素对 H_2O_2 诱导的斑马鱼肝损伤的保护作用 [J]. *食品科学*, 2019, 40(5): 162–166.
- QU H M, WANG Y, ZHAO B, et al. Protective effect of β -carotene on liver oxidative damage induced by hydrogen peroxide in zebrafish [J]. *Food Sci*, 2019, 40(5): 162–166.
- [30] NING W, LI S, TSERING J, et al. Protective effect of triphala against oxidative stress-induced neurotoxicity [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6674988.
- [31] LIN Y C, WU C Y, HU C H, et al. Integrated hypoxia signaling and oxidative stress in developmental neurotoxicity of benzo[a]Pyrene in zebrafish embryos [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(8): 731.
- [32] 武林. 斑马鱼高脂血症模型建立及双酚 S 暴露对其影响的研究 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2019.
- WU L. Study on the establishment of hyperlipidemia model in zebrafish and exposure effect of bisphenol S [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2019.
- [33] 田丽莉, 盛东来, 朱国福. 白藜芦醇对斑马鱼尾鳍再生的促进作用及机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(5): 1098–1101.
- TIAN L L, SHENG D L, ZHU G F. Study on the promoting effect and mechanism of resveratrol on the regeneration of tail fin of zebrafish [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2016, 27(5): 1098–1101.
- [34] 但成丽, 张艳焱, 张永萍, 等. 基于转基因斑马鱼炎症模型的血人参提取物抗炎活性筛选研究 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11): 2617–2620.
- DAN C L, ZHANG Y Y, ZHANG Y P, et al. Study on anti-inflammatory activity of *Radix Indigofera* extract based on transgenic zebrafish model-screening [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2016, 27(11): 2617–2620.
- [35] CHAVES R S, GUERREIRO C S, CARDOSO V V, et al. Toxicological assessment of seven unregulated drinking water Disinfection By-products (DBPs) using the zebrafish embryo bioassay [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 742: 140522.
- [36] HIROSE W, OSHIKIRI H, TAGUCHI K, et al. The KEAP1-NRF2 system and esophageal cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4702.
- [37] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,

2021; 6635460.

[38] JIAO Y, TAO Y, YANG Y, et al. Monobutyl phthalate (MBP) can dysregulate the antioxidant system and induce apoptosis of zebrafish liver [J]. Environ Pollut, 2020, 257: 113517.

[39] 贺舒雯, 朱豪杰, 韩鹏薇, 等. 虾壳活性肽对斑马鱼氧化应激损伤的保护作用 [J]. 食品与机械, 2023, 39(9): 140-147.

HE S W, ZHU H J, HAN P W, et al. Protective effects of *Procambarus clarkii* shell bioactive peptides on oxidative stress injury of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Food Mach, 2023, 39(9): 140-147.

[40] 张宇. 基于 Keap1-Nrf2-PPAR γ 通路虾壳活性肽 LPLWPY 调节斑马鱼抗氧化和脂代谢反应的研究 [D]. 盐城: 盐城工学院, 2023.

ZHANG Y. Modulation of antioxidant and lipid metabolic responses in zebrafish by LPLWPY, an active peptide of shrimp shells based on Keap1-Nrf2-PPAR γ pathway B [D]. Yancheng: Yancheng Institute Of Technology, 2023.

[41] ZHANG K, CHENG H, SONG L, et al. Inhibition of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α)/sirtuin 3 (SIRT3) pathway aggravates oxidative stress after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923688.

[42] NAAZ S, MISHRA S, PAL P K, et al. Activation of SIRT1/PGC 1 α /SIRT3 pathway by melatonin provides protection against mitochondrial dysfunction in isoproterenol induced myocardial injury [J]. Heliyon, 2020, 6(10): e05159.

[43] WANG D, CAO L, ZHOU X, et al. Mitigation of honokiol on fluoride-induced mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and cognitive deficits through activating AMPK/PGC-1 α /Sirt3 [J]. J Hazard Mater, 2022, 437: 129381.

[44] MARINO A, HAUSENLOY D J, ANDREADOU I, et al. AMP-activated protein kinase: a remarkable contributor to preserve a healthy heart against ROS injury [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 166: 238-254.

[45] 胡成枫, 王晓煜, 陈良标. PGC-1 α 敲降对斑马鱼细胞冷应激过程的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(10): 4422-4429.

HU C F, WANG X Y, CHEN L B. Effect of PGC-1 α knockdown on zebrafish cells under cold stress [J]. Genom Appl Biol, 2019, 38(10): 4422-4429.

[46] PARK J, AN G, PARK H, et al. Developmental defects induced by thiabendazole are mediated via apoptosis, oxidative stress and alteration in PI3K/Akt and MAPK pathways in zebrafish [J]. Environ Int, 2023, 176: 107973.

[47] REN B C, ZHANG Y F, LIU S S, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21): 12355-12367.

[48] TANG J Y, CHENG Y B, CHUANG Y T, et al. Oxidative stress and AKT-associated angiogenesis in a zebrafish model and its potential application for withanolides [J]. Cells, 2022, 11(6): 961.

[49] WU Y, HUANG J, DENG M, et al. Acute exposure to environmentally relevant concentrations of Chinese PFOS alternative F-53B induces oxidative stress in early developing zebrafish [J]. Chemosphere, 2019, 235: 945-951.

[收稿日期]2024-03-10