

# 红细胞在脂质代谢和动脉粥样硬化中的研究进展

耿超强<sup>1</sup> 高奋<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030001)

**【摘要】** 动脉粥样硬化的形成和进展涉及脂质蓄积、氧化应激以及炎症反应等机制。红细胞是体内的重要组成部分, 主要功能是与全身组织进行气体交换。红细胞长期以来一直被认为是动脉粥样硬化的旁观者。而最新研究发现红细胞是血浆脂质代谢的参与者, 并且参与动脉粥样硬化的形成和进展。现介绍红细胞的结构和生理功能, 并着重讨论红细胞对动脉粥样硬化的影响。

**【关键词】** 红细胞; 动脉粥样硬化; 胆固醇逆转运; 胆固醇

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.015

## Red Blood Cell in Lipid Metabolism and Atherosclerosis

GENG Chaoqiang<sup>1</sup>, GAO Fen<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Cardiovascular Department, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

**【Abstract】** The formation and progress of atherosclerosis involves lipid accumulation, oxidative stress and inflammation. Red blood cell is an important component of the body whose main function is to exchange gas with tissues throughout the body. Red blood cell has long been considered bystanders of atherosclerosis. However, recent studies have found that red blood cell is participant in plasma lipid metabolism and participate in the formation and progress of atherosclerosis. This review introduces the structure and physiological functions of red blood cell, and focuses on the effect of red blood cell on atherosclerosis.

**【Key words】** Red blood cell; Atherosclerosis; Reverse cholesterol transport; Cholesterol

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生的重要病因, 而 CVD 是全球死亡的主要原因。AS 始于内皮功能障碍, 伴有低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)滞留并且在内膜中被氧化形成氧化型低密度脂蛋白。平滑肌细胞和巨噬细胞吞噬大量的氧化型低密度脂蛋白后转变成泡沫细胞。泡沫细胞是 AS 形成的关键细胞<sup>[1]</sup>。脂质代谢在 AS 的形成和进展中起到重要作用。最近的研究表明, 红细胞膜中携带大量游离胆固醇, 是血浆脂质代谢的参与者, 并且可参与胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)<sup>[2-4]</sup>, 对 AS 血脂代谢起到重要作用。现重点关注红细胞参与全身脂质代谢以及影响 AS 斑块的研究。

### 1 红细胞结构和生理功能

#### 1.1 红细胞结构

红细胞是血液中最丰富的细胞类型。红细胞总数占全身血容量的 45%, 脂质占红细胞质量的 40%。红细胞由大量的血红蛋白(hemoglobin, Hb)组成, Hb

是由两个  $\alpha$  链和两个  $\beta$  链组成的变构四聚体结构。血红素由一个  $\text{Fe}^{2+}$  为中心的卟啉环组成, 氧气与铁原子强烈结合。红细胞不能合成胆固醇, 也无法参与胆固醇的酯化。但红细胞膜包含大量的游离胆固醇, 含量是人体内任何其他细胞的 1.5 ~ 2.0 倍, 单个红细胞膜中胆固醇的体积估计为  $0.378 \mu\text{m}^3$ <sup>[5]</sup>。红细胞膜胆固醇是影响红细胞膜流动性的主要因素。另外红细胞膜胆固醇的浓度与血浆脂蛋白的浓度基本相同, 且可与脂蛋白发生胆固醇和磷脂转运<sup>[6]</sup>。

#### 1.2 红细胞生理功能

红细胞的主要生理作用是和组织进行气体交换, 运输  $\text{O}_2$  及  $\text{CO}_2$ 。另外, 红细胞参与体内酸碱平衡调节、止血和血栓形成, 还具备重要的免疫调节功能。红细胞内存在谷胱甘肽、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸等抗氧化剂, 在生理条件下具备抗氧化作用。但当红细胞遭到破坏时会释放促氧化物质, 参与氧化还原反应, 并且破裂的红细胞还会释放损伤相关分子模式并参与炎症

反应。红细胞内存在内皮型一氧化氮合酶,参与 NO 合成,NO 能扩张血管、调节血流量,在心血管稳态中具有重要作用<sup>[7]</sup>。最新研究<sup>[2]</sup>发现,红细胞还可参与脂质代谢调节,与 AS 的形成和进展有重要关系。

## 2 红细胞与脂质代谢

2002 年 Arbustini 等<sup>[8]</sup>从慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的斑块中发现了红细胞特异性糖蛋白染色呈强阳性,说明红细胞可能参与 AS 的形成。Delbosc 等<sup>[9]</sup>在兔子主动脉 AS 模型中发现,红细胞可在 AS 的最早阶段进入动脉壁,并被平滑肌细胞吞噬。因此,红细胞可能全程参与 AS 的形成。在载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) E/低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 基因敲除的小鼠 AS 模型中分离红细胞膜发现,随着 AS 过程的形成,主要生化变化是脂质含量的变化、胆固醇酯和酯化脂质的增加,蛋白质含量保持不变。膜脂质变化是红细胞与血浆交换的结果<sup>[10]</sup>。目前关于红细胞膜和脂蛋白之间胆固醇和磷脂交换的机制尚不清楚,可能与鞘磷脂、卵磷脂的含量以及卵磷脂-胆固醇酰基转移酶的活性有关<sup>[11]</sup>。

### 2.1 高密度脂蛋白

高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 促进胆固醇从周围细胞 (包括巨噬细胞和泡沫细胞) 流出,启动 RCT,增强胆固醇流出。最新研究发现红细胞也可参与 RCT。Hung 等<sup>[3]</sup>在小鼠模型中用 [<sup>3</sup>H] 标记胆固醇并注射体内,追踪 [<sup>3</sup>H] 胆固醇放射性进入血浆、肝脏和粪便,发现与 ApoA1 转基因小鼠相比,贫血 ApoA1<sup>-/-</sup>小鼠将粪便的 RCT 降低了 35% 以上。并且在 ApoA1<sup>-/-</sup>小鼠的血浆和红细胞间隙中发现了 [<sup>3</sup>H] 胆固醇,然后用 [<sup>3</sup>H] 胆固醇标记小鼠的红细胞,将其注入 ApoA1<sup>-/-</sup>小鼠体内,发现 [<sup>3</sup>H] 胆固醇在红细胞、血浆、肝脏和粪便中的含量分别为 4.5%、1.3%、21.5% 和 32.0%。以上说明红细胞胆固醇是动态的,在低水平 HDL 条件下,红细胞可促进外周胆固醇到粪便的 RCT。Lai 等<sup>[4]</sup>在研究中发现红细胞显著增加了泡沫细胞中流出的胆固醇的净含量 (5% ~ 10%), 并且胆固醇流出呈剂量依赖性。在一项临床研究<sup>[12]</sup>中发现,在红细胞水平较高与 HDL 水平较低的患者中,冠心病的患病率和严重程度降低,说明较高水平的红细胞可在低水平 HDL 的情况下对冠状动脉起到保护作用。因此,较高水平的红细胞可能在不依赖 HDL 的条件下参与 RCT,延缓 AS 进展。

ATP 结合盒蛋白 (ATP-binding cassette protein, ABC) A1 和 ABCG1 是 AS 斑块中 RCT 初始步骤的关

键受体,介导泡沫细胞胆固醇流出。ABCA1 和 ABCG1 增强的胆固醇流出可防止 AS 进展<sup>[4]</sup>。目前在红细胞中未发现 LDLR、ABCG1 或 B 类 I 型清道夫受体,但发现了大量的 ABCA1 mRNA 和蛋白质,使用 ABCA1 抑制剂钒酸盐不能抑制胆固醇外流,这表明尽管 ABCA1 存在于红细胞中,但它可能不会导致胆固醇流向 ApoA1, ABCA1 可能并不参与红细胞 RCT<sup>[13]</sup>。

### 2.2 LDL

在一项实验中,将红细胞与自体血浆孵育,发现了胆固醇从 LDL 到红细胞的转移和胆固醇从红细胞到 HDL 的转移。说明红细胞可从 LDL 中摄取胆固醇,并可将胆固醇转移给 HDL<sup>[2]</sup>。目前发现 LDL 可促进表达 ABCG1 的肾细胞的胆固醇外流<sup>[14]</sup>。在小鼠中,LDL 可诱导巨噬细胞未酯化胆固醇外流,并且可能通过 ABCG1 依赖性途径发生<sup>[15]</sup>。因此,LDL 颗粒可作为细胞来源的非酯化胆固醇的有效中间受体,从而防止 HDL 颗粒的饱和并促进其胆固醇外流。然而红细胞携带大量非酯化胆固醇,LDL 能否促进红细胞膜胆固醇外流,目前尚无研究证实。

### 2.3 Apo

ApoA1 是 HDL 的主要成分,与不同的受体和转运蛋白相互作用,包括 ABCA1、卵磷脂-胆固醇酰基转移酶和 B 类 I 型清道夫受体,并在 RCT 中起重要作用<sup>[16]</sup>。红细胞可和 ApoA1 单向发生胆固醇转移,参与 RCT<sup>[4]</sup>。

ApoB 是所有致 AS 的脂蛋白都携带,且可作为结构蛋白。血浆 ApoB 浓度升高已被确定为 CVD 的强预测因子。红细胞可和 ApoB 结合,减少这些脂蛋白与内皮细胞的相互作用,从而减少 AS 的形成与进展<sup>[17]</sup>。目前发现低水平的红细胞导致与 ApoB 结合减少,引起 ApoB 浓度升高,增加 CVD 的发病率和死亡率,尤其是在既往发生过 CVD 的患者中<sup>[18]</sup>。

ApoM 介导红细胞鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 流出。红细胞是血浆 S1P 的主要来源。S1P 是一种细胞内信号分子,具有调节淋巴细胞循环、维持血管完整性以及促进新生血管生成等作用。在辐照 LDLR<sup>-/-</sup>缺乏鞘氨醇激酶 2 的小鼠中,发现红细胞、血浆、HDL 中的 S1P 浓度升高 1.5 ~ 2.0 倍,并且发现 AS 斑块减少 50%<sup>[19]</sup>。因此,S1P 还具有抗 AS 作用。ApoM 主要与 HDL 颗粒有关,约 5% 的 HDL 颗粒含有一个 ApoM 分子。超过 50% 的 S1P 与 HDL 结合,约 40% 与白蛋白结合<sup>[20]</sup>。HDL 促进了红细胞中 S1P 的输出,并且当 HDL 颗粒中存在 ApoM 时, HDL 进一步增强 S1P 的输出,且 ApoM 可作为游离重

组蛋白不与 HDL 结合,可有效地促进 S1P 的输出,ABCC1 转运蛋白可能参与 S1P 从红细胞向 ApoM 的输出<sup>[21]</sup>。

ApoC3 是脂质代谢中的重要分子,与高脂血症和发生 CVD 的风险增加密切相关。ApoC3 通过上调肿瘤坏死因子- $\alpha$  和连接黏附分子-1 的表达,引起内皮细胞炎症。肿瘤坏死因子- $\alpha$  浓度的增加导致活性氧和连接黏附分子-1 增加,破坏细胞间的紧密连接<sup>[22]</sup>。细胞间的紧密连接调节血管内皮通透性,破坏后导致内皮屏障发生渗漏,导致血液中的红细胞趋化和渗出,从而导致 AS 进展。在 ApoC3 敲除兔模型中发现,ApoC3 缺乏减轻了高脂血症,减少 AS 斑块的形成<sup>[23]</sup>。因此,ApoC3 可作为一个新的降脂靶点。

### 3 红细胞通过脂质调节影响 AS 的机制

#### 3.1 红细胞参与 AS 斑块脂质的蓄积

AS 核心中胆固醇为酯化胆固醇,但目前研究发现在坏死核心内,游离胆固醇约占斑块总脂质的 25%。游离胆固醇在 AS 进展中具有重大作用。尽管凋亡的巨噬细胞可能是游离胆固醇的来源,但有研究<sup>[24]</sup>发现晚期斑块坏死核心内的游离胆固醇含量更多来源于红细胞。Tziakas 等<sup>[25]</sup>发现急性冠脉综合征患者的红细胞膜胆固醇含量(cholesterol content of erythrocyte membranes,CEM)升高。而 Namazi 等<sup>[26]</sup>发现 CEM 水平与稳定性冠状动脉疾病的严重程度呈正相关。Zhong 等<sup>[27]</sup>发现 CEM 水平与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关,并且口服瑞舒伐他汀片 6 个月可降低冠心病患者的 CEM 水平,并可能有效地帮助减轻冠心病的进展。因此,CEM 可能是冠心病的独立危险因素,在 AS 斑块的进展和不稳定性中起重要作用,但需更多的临床研究证实。

#### 3.2 红细胞参与 AS 斑块炎症反应

红细胞在坏死核心的促炎症和氧化环境的条件下会迅速破裂,释放胆固醇和损伤相关分子模式,包括:血红素、热激蛋白 70、腺苷二磷酸和白细胞介素(interleukin,IL)-33 等,这些物质会更进一步促进坏死核心的炎症反应及氧化还原反应。红细胞破裂释放出游离胆固醇,游离胆固醇的积累可导致胆固醇在血管壁中结晶。胆固醇晶体可诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体活化和 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[28]</sup>,IL-1 $\beta$  是一种可强力促进 AS 的细胞因子。

红细胞破裂释放出 Hb,触珠蛋白是一种血浆蛋白。触珠蛋白可结合血浆中游离的 Hb,Hb-触珠蛋白复合物的形成降低了血红素/Hb 的氧化能力,并促进巨噬细胞清除受体 CD163 的识别,促进了血红素的分

解<sup>[29]</sup>。尽管血浆中触珠蛋白含量丰富(0.41 ~ 1.65 mg/mL),但血浆中触珠蛋白的含量允许 Hb 的清除量为 3 g,一旦触珠蛋白/CD163 系统的容量不堪重负,游离 Hb 就会积聚在血浆中<sup>[30]</sup>。游离 Hb 或血红素是有效的局部或全身 NO 螯合剂,可增强组织内平滑肌收缩和动脉血管痉挛。循环 NO 的耗竭会升高血压,增加心肌梗死后心室重塑的严重程度<sup>[31]</sup>。在 AS 复杂的病变过程中,Hb 被氧化成高铁血红蛋白,高铁血红蛋白是一种强有力的促炎症刺激物,通过激活 PI3K/HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路促进巨噬细胞向炎症表型转换,并分泌 IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ <sup>[32]</sup>。

血红素诱导 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4,TLR4) 通路,TLR4 能激活核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B),促进炎症反应。TLR4 通过过氧化物酶体增殖物激活受体/肝 X 受体  $\alpha$  通路下调 ABCG1 的表达,导致血管平滑肌细胞的炎症和脂质蓄积。NF- $\kappa$ B 通路的激活在炎症反应中起重要作用,是 AS 发病机制中炎症和细胞死亡的关键调节因子。触发 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号的激活和下游炎症反应,促进斑块的生长和不稳定<sup>[33]</sup>。游离血红素和高铁血红蛋白诱导内皮细胞活化以及 NF- $\kappa$ B 活化,导致活性氧产生增多、黏附分子和促炎细胞因子表达增加,诱导中性粒细胞和巨噬细胞浸润,诱导巨噬细胞中活性氧产生、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 活化和促炎细胞因子产生<sup>[32]</sup>。血红素促进铁死亡。无序的细胞内铁会对巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞造成损害,并影响 AS 病变中的脂质过氧化、氧化应激、炎症和血脂异常等<sup>[34]</sup>。

红细胞破裂还会释放热激蛋白 70,目前发现热激蛋白 70 通过 JNK/Elk-1 途径抑制 ABCA1 和 ABCG1 的表达,促进 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 的进展<sup>[35]</sup>。

#### 3.3 红细胞参与 AS 斑块氧化还原反应

在冠心病患者中发现,红细胞结构和抗氧化系统存在紊乱。过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性的明显降低导致抗氧化系统的紊乱。冠心病对红细胞的负面影响表现为脂质过氧化增加以及膜流动性减少。此外,红细胞破裂释放出胆固醇,形成的胆固醇晶体可通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和黄嘌呤氧化酶产生活性氧,激活布鲁顿酪氨酸激酶,导致斑块内脂质氧化加剧。胆固醇晶体以布鲁顿酪氨酸激酶依赖的方式诱导 p300 酪氨酸磷酸化和活化,p300 导致信号转导与转录激活子 1 乙酰化,并且与过氧化物酶体增殖物激活受体的相互作用诱导 CD36 表达,从而促进泡沫细胞形成<sup>[36]</sup>。

### 3.4 红细胞和斑块内出血

斑块内出血促进 AS 进展,红细胞可能有助于这一过程。将红细胞膜注射到高胆固醇血症 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中,溶解的红细胞膜促进血管平滑肌细胞分化和矿化,增加了碱性磷酸酶活性及成骨细胞特异性转录因子和分化标记物(骨桥蛋白及骨钙素)的表达,从而导致血管壁或瓣膜的钙化<sup>[37]</sup>。红细胞可能在晚期 AS 血管钙化中起重要作用,可能是由内皮型一氧化氮合酶产生和释放 NO 所调节<sup>[37-38]</sup>。

### 4 总结与展望

红细胞含有大量的游离胆固醇,是血浆脂质代谢的参与者,并且参与 RCT 过程,增加胆固醇流出,还可与 ApoB 结合,减少致 AS 的脂蛋白和內皮结合,并且释放 S1P,发挥抗 AS 作用。另一方面,红细胞破裂可释放出胆固醇和损伤相关分子模式,扩大坏死核心的炎症及氧化还原反应范围,促进 AS 的形成和进展。因此,红细胞是血浆血脂代谢的参与者,对 AS 的形成和进展既可发生抑制作用,又可促进 AS,具体哪方面占主导地位,目前尚不清楚。关于红细胞和血浆脂蛋白之间胆固醇转运的动力学和机制目前尚未完全阐明,还需继续研究。

### 参 考 文 献

- [1] Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3346.
- [2] Ohkawa R, Low H, Mukhamedova N, et al. Cholesterol transport between red blood cells and lipoproteins contributes to cholesterol metabolism in blood[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(12):1577-1588.
- [3] Hung KT, Berisha SZ, Ritchey BM, et al. Red blood cells play a role in reverse cholesterol transport [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6):1460-1465.
- [4] Lai SJ, Ohkawa R, Horiuchi Y, et al. Red blood cells participate in reverse cholesterol transport by mediating cholesterol efflux of high-density lipoprotein and apolipoprotein A-I from THP-1 macrophages [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(12):1593-1602.
- [5] Turpin C, Catan A, Meilhac O, et al. Erythrocytes: central actors in multiple scenes of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5843.
- [6] Papadopoulos C, Panopoulou M, Anagnostopoulos K, et al. Immune and metabolic interactions of human erythrocytes: a molecular perspective [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(5):843-853.
- [7] Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2):307-321.
- [8] Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, et al. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous core formation[J]. *Heart*, 2002, 88(2):177-182.
- [9] Delbosc S, Bayles RG, Laschet J, et al. Erythrocyte efferocytosis by the arterial wall promotes oxidation in early-stage atheroma in humans[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4:43.
- [10] Dybas J, Bulat K, Blat A, et al. Age-related and atherosclerosis-related erythropathy in ApoE/LDLR<sup>-/-</sup> mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12):165972.
- [11] Uydu HA, Bostan M, Atak M, et al. Cholesterol forms and traditional lipid profile for projection of atherogenic dyslipidemia: lipoprotein subfractions and erythrocyte membrane cholesterol[J]. *J Membr Biol*, 2014, 247(2):127-134.
- [12] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Impact of red blood cells count on the relationship between high density lipoproteins and the prevalence and extent of coronary artery disease: a single centre study [corrected] [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(1):61-68.
- [13] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1505-1518.
- [14] Lee-Rueckert M, Escola-Gil JC, Kovanen PT. HDL functionality in reverse cholesterol transport—Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(7):566-583.
- [15] Cedó L, Metso J, Santos D, et al. LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models[J]. *Circ Res*, 2020, 127(6):778-792.
- [16] 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.
- [17] Bovenberg SA, Klop B, Alipour A, et al. Erythrocyte-associated apolipoprotein B and its relationship with clinical and subclinical atherosclerosis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(4):365-370.
- [18] de Vries MA, van Santen SS, Klop B, et al. Erythrocyte-bound apolipoprotein B in atherosclerosis and mortality[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(4):289-296.
- [19] Feuerborn R, Besser M, Poti F, et al. Elevating endogenous sphingosine-1-phosphate (S1P) levels improves endothelial function and ameliorates atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient (LDL-R<sup>-/-</sup>) mice [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(8):1470-1480.
- [20] Thuy AV, Reimann CM, Hemdan NY, et al. Sphingosine 1-phosphate in blood: function, metabolism, and fate [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(1):158-171.
- [21] Christensen PM, Bosteen MH, Hajny S, et al. Apolipoprotein M mediates sphingosine-1-phosphate efflux from erythrocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14983.
- [22] Dai L, Chu SP, Wang ZH, et al. APOC3 promotes TNF-α-induced expression of JAM-1 in endothelial cell via PI3K-IKK2-p65 pathway[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 41:11-17.
- [23] Zha Y, Lu Y, Zhang T, et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of APOC3 stabilizes plasma lipids and inhibits atherosclerosis in rabbits[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):180.
- [24] Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, et al. The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(1):2-7.
- [25] Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, et al. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome: a new marker of clinical instability? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21):2081-2089.
- [26] Namazi G, Pourfarzam M, Jamshidi Rad S, et al. Association of the total cholesterol content of erythrocyte membranes with the severity of disease in stable coronary artery disease[J]. *Cholesterol*, 2014, 2014:821686.
- [27] Zhong Y, Tang H, Zeng Q, et al. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is associated with the severity of coronary artery disease and the therapeutic effect of rosuvastatin[J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(4):390-398.
- [28] Grebe A, Latz E. Cholesterol crystals and inflammation [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(3):313.

- [31] Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLr<sup>-/-</sup> mice by a mechanism that includes inflammatory pathways[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6): 844-857.
- [32] Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes; a randomized trial[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288:60-66.
- [33] Liu Y, Jiang X, Chen X. Liraglutide and metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):227.
- [34] Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, et al. GLP-1 receptor expression within the human heart[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(4):1570-1584.
- [35] Chen JJ, Wang DD, Wang FG, et al. Exendin-4 inhibits structural remodeling and improves Ca<sup>2+</sup> homeostasis in rats with heart failure via the GLP-1 receptor through the eNOS/cGMP/PKG pathway[J]. *Peptides*, 2017, 90:69-77.
- [36] Darwesh AM, El-Azab MF, Abo-Gresha NM, et al. Cardioprotective mechanisms of exenatide in isoprenaline-induced myocardial infarction; novel effects on myocardial  $\alpha$ -estrogen receptor expression and IGF-1/IGF-2 system [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(3):160-173.
- [37] Sassoon DJ, Tune JD, Mather KJ, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation augments cardiac output and improves cardiac efficiency in obese swine after myocardial infarction[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8):2230-2240.
- [38] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER[J]. *Circulation*, 2022, 145(8):575-585.
- [39] Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11):834-844.
- [40] Nuamnaichati N, Mangmool S, Chattipakorn N, et al. Stimulation of GLP-1 receptor inhibits methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunctions in H9c2 cardiomyoblasts: potential role of Epac/PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:805.

收稿日期:2022-08-31

(上接第 259 页)

- [29] Andersen CBF, Stødkilde K, Saederup KL, et al. Haptoglobin [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(14):814-831.
- [30] Bozza MT, Jeney V. Pro-inflammatory actions of heme and other hemoglobin-derived DAMPs[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1323.
- [31] Wischmann P, Kuhn V, Suvorava T, et al. Anaemia is associated with severe RBC dysfunction and a reduced circulating NO pool: vascular and cardiac eNOS are crucial for the adaptation to anaemia[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(4):43.
- [32] Potor L, Hendrik Z, Patsalos A, et al. Oxidation of hemoglobin drives a proatherogenic polarization of macrophages in human atherosclerosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(12):917-950.
- [33] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):80.
- [34] Ouyang S, You J, Zhi C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8):782.
- [35] Zhao ZW, Zhang M, Chen LY, et al. Heat shock protein 70 accelerates atherosclerosis by downregulating the expression of ABCA1 and ABCG1 through the JNK/Elk-1 pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(8):806-822.
- [36] Kotla S, Singh NK, Rao GN. ROS via BTK-p300-STAT1-PPAR $\gamma$  signaling activation mediates cholesterol crystals-induced CD36 expression and foam cell formation[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:350-364.
- [37] Tziakas DN, Chalikias G, Pavlaki M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2032-2048.
- [38] Böhm EW, Pavlaki M, Chalikias G, et al. Colocalization of erythrocytes and vascular calcification in human atherosclerosis: a systematic histomorphometric analysis[J]. *TH Open*, 2021, 5(2):e113-e124.

收稿日期:2022-07-29