

残余胆固醇在动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用机制研究进展

杜孝亮 徐静 李樊丹 杨浩 吕湛

(川北医学院附属医院心血管内科, 四川 南充 637000)

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)已成为全球公共卫生面临的重大威胁之一,也是导致死亡的主要原因。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是动脉粥样硬化疾病一级和二级预防的主要目标。然而将 LDL-C 控制到推荐浓度,仍存在显著的残余心血管风险。越来越多的研究发现,残余胆固醇(RC)的水平与残余心血管风险密切相关。RC 在 ASCVD 中的作用机制尚不明确,现重点介绍目前研究发现的 RC 作用机制,这些机制主要包括激活炎症、参与氧化应激、促进易损斑块形成、加速血栓形成和引起胰岛素抵抗等。此外,还讨论了未来可能用于控制 RC 的药物。

【关键词】 动脉粥样硬化;心血管疾病;残余胆固醇;作用机制;药物治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.013

Action Mechanism of Remnant Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

DU Xiaoliang, XU Jing, LI Fandan, YANG Hao, LYU Zhan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) has become one of the greatest threats to global public health and the leading cause of death. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the vital target for primary and secondary prevention of atherosclerotic diseases. Nevertheless, patients with recommended concentrations in LDL-C still have a considerable residual risk of cardiovascular adverse events. Accumulating studies suggest that levels of remnant cholesterol (RC) were associated with residual risk of cardiovascular adverse events. The mechanisms underlying the effects of RC on ASCVD remain unclear. This article highlights the action mechanisms of RC that have been identified in current studies, which include activation of inflammation, involvement in oxidative stress, promotion of vulnerable plaque formation, acceleration of thrombosis, and insulin resistance. In addition, potential future drugs for RC control are discussed.

【Keywords】 Atherosclerosis; Cardiovascular disease; Remnant cholesterol; Action Mechanism; Drug treatment

在过去的几十年里,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)已经成为一种慢性流行病。尽管在预防和治疗 ASCVD 方面取得了重大进展,但它仍然是世界范围内的主要死亡原因^[1]。血脂异常,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高,已被广泛认为是 ASCVD 的重要预测因子。然而,即使 LDL-C 为推荐浓度(LDL-C < 1.8 mmol/L),患者仍然有相当大的心血管不良事件残留风险。近年来,越来越多的证据表明,富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TGRL)可能会导致这种残留风险,由于甘油三酯可以很容易地被机体的大多数细胞代谢,其胆固醇成分可能是导致动脉粥样硬化的罪魁祸首,即残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)。并且随着肥胖、糖尿病以及代谢综合征发病率越来越高,RC 作为

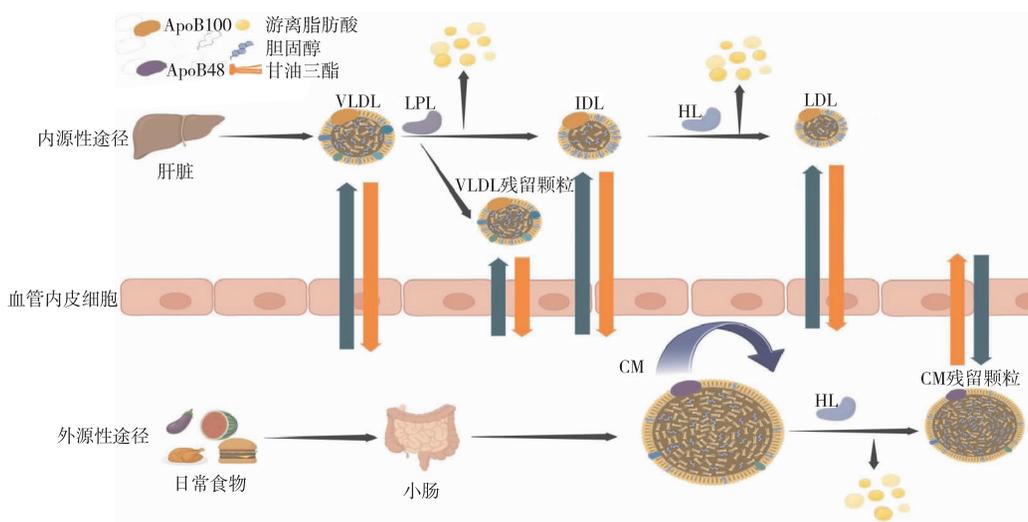
ASCVD 风险的生物标志物也获得越来越多的认可。因此,明确 RC 对 ASCVD 的作用机制并控制 RC 的水平,对 ASCVD 的管理具有重要的临床意义。

1 RC 的定义及检测方法

“RC”最初是由 Nordestgaard 等^[2]于 2007 年提出的一个术语,用于描述所有 TGRL 的胆固醇含量,包括空腹时的中密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL),非空腹时还包括乳糜微粒(chylomicron, CM)残留颗粒^[3],具体产生途径见图 1。空腹时,由肝脏合成的 VLDL 在脂蛋白脂肪酶的作用下被分解为游离脂肪酸、VLDL 残留颗粒和 IDL,其中 IDL 可进一步被肝脂肪酶分解成胆固醇含量更高的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)。非空腹时,食物中的脂肪在小肠分解为脂肪酸,并在小肠上皮细

胞内与载脂蛋白结合形成 CM, 在肝脂肪酶的作用下被分解成游离脂肪酸和富含胆固醇的 CM 残留颗粒。

较大的 CM 不能自由通过血管内皮细胞, 而体积更小的脂蛋白(包括 IDL、VLDL 和 LDL 等)则可自由通过。



注:ApoB,载脂蛋白 B;LPL,脂蛋白脂肪酶;HL,肝脂肪酶。本图在网站 BioRender 上绘制而成,并经由网站同意使用。

图1 RC 的产生途径

RC 的检测方法主要分为两种。一种是根据 RC 的定义来计算,即 $RC = TC - (HDL-C) - (LDL-C)$, 其中 TC 代表总胆固醇, HDL-C 代表高密度脂蛋白胆固醇^[3]。该方法可直接根据标准血脂谱计算获得,是目前检测 RC 的主要方法。但需注意公式中的 LDL-C 获取方式各有不同,如 Friedewald 方程^[4]、Martin/Hopkins 方程、Sampson 公式^[5]和直接测定 LDL-C。另一种是直接测定 RC 包括核磁共振波谱法、超速离心法和免疫分离法等,但由于费用高和检测复杂并未在临床广泛应用。已有研究^[6]表明,与计算法相比,直接测定 RC 可发现 5% 的人群被计算法认为是一般风险,而实际为心肌梗死高风险。但正如前文所述,由于脂蛋白组成、大小和密度的异质性以及它们的快速代谢,目前想要准确检测 RC 是非常困难的。

2 空腹与非空腹 RC

血脂谱的测定通常是在禁食状态下进行的,故在过去数年中,测量 RC 是否需要禁食一直存在争论。与空腹状态相比,非空腹状态下还存在肠道来源的 CM 残留颗粒。到目前为止,许多试验^[7-8]显示非空腹 RC 水平可以预测 ASCVD 发生的风险,且其预测能力优于 LDL-C。如对来自 ARIC、MESA 和 CARDIA 的 17 532 例无 ASCVD 的个体进行 18.7 年随访的研究^[7]表明,在调整了 LDL-C 和载脂蛋白 B 等多个变量后,RC 的对数与 ASCVD 风险显著相关,其风险比值中位数为 1.65。与空腹血脂谱相比,非空腹血脂谱的获得无疑是更方便的,因为它可以让患者在一天中的任何

时间去医院抽血,可增加降脂治疗和监测的依从性。并且非空腹状态下受试者体内 RC 的水平较空腹时仅升高 0.2 mmol/L^[9]。

近年来,多个队列研究^[10-11]也表明空腹 RC 与 ASCVD 密切相关。一项来自 ACCORD 的前瞻性研究^[10]显示,在调整传统心血管危险因素后,空腹 RC 每增加 1 个标准差,不良心血管事件风险增加约 7%。除此之外,Castañer 等^[11]分析了心血管疾病高危群体 PREDIMED 队列的血脂水平和不良心血管事件之间的关系,发现无论 LDL-C 水平是否 ≤ 2.59 mmol/L 的目标值,与 RC 浓度较低的受试者相比,RC ≥ 0.78 mmol/L 的受试者发生不良心血管事件的风险更高。

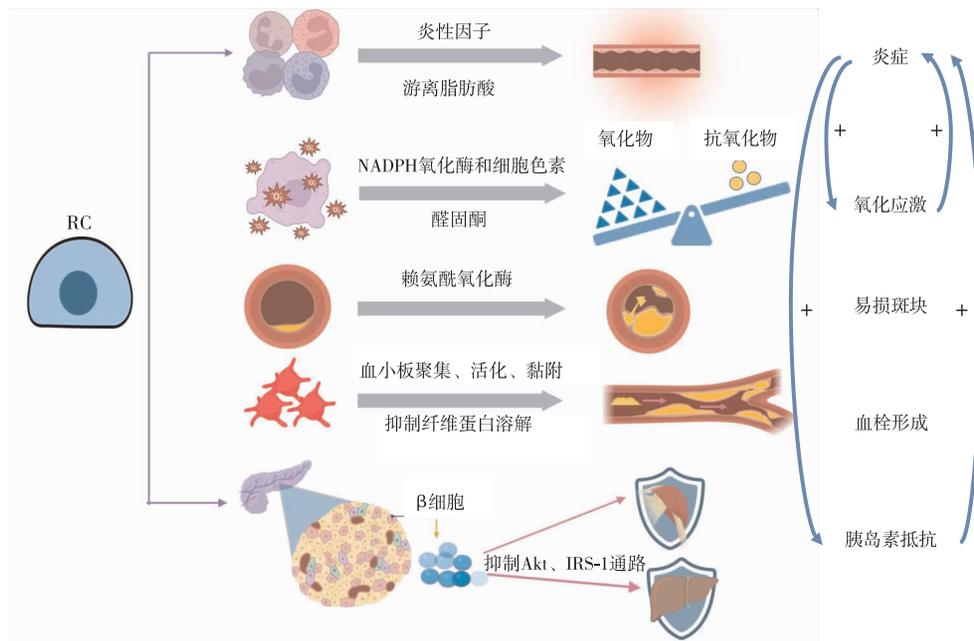
综上所述,尽管 RC 的定义以及检测方法出现了一些细微差异,但无论是采用计算法还是直接测定法,RC 都与 ASCVD 的发展密切相关。

3 RC 在 ASCVD 发病中的作用机制

许多学者也认为全身和局部炎症在心血管疾病的发生发展中起着核心作用^[12-13]。但目前降脂治疗的首要干预靶点 LDL-C 和低度炎症之间却不存在因果关系^[14],且目前很多患者 LDL-C 控制已达最佳水平,但仍存在较高的残余心血管风险,RC 或与炎症和残余心血管风险的发生相关联。研究^[7]表明 RC 每升高 1 mmol/L 所增加的冠心病风险高于 LDL-C,并且 RC 的胆固醇/载脂蛋白 B 值高于 LDL-C,这意味着每个粒子的 RC 具有更大的致动脉粥样硬化性。而一项孟德尔随机化研究^[14]也证明了 RC 与炎症之间的因

果关系。除此之外,RC 还可通过参与氧化应激、加速血栓形成和引起胰岛素抵抗等机制促进 ASCVD 的

展(见图 2),其各种机制间并不是独立的,而是相互



注:本图在网站 BioRender 上绘制而成,并经由网站同意使用。

图 2 RC 作用机制简图

3.1 RC 与炎症

动脉粥样硬化始于内膜的损伤和炎症,RC 以激活炎症反应的方式参与 ASCVD^[14]。与 LDL 相比,尺寸更大和携带更多胆固醇的 RC 会优先被血管内膜保留。当甘油三酯进入动脉内膜时,可能会被脂蛋白脂肪酶降解,并释放出游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)^[15],高浓度的 FFA 可以导致核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 活性增强而使循环中单核细胞的 p65 表达上调,并且 FFA 还可通过 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路诱导白细胞介素(interleukin, IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的产生。此外,VLDL 颗粒可通过激活 ERK1/2、MAPK 激酶 1/2 和转录因子 AP-1,进一步提高巨噬细胞中 TNF- α 的表达。RC 通过激活人单核细胞白血病细胞中的胱天蛋白酶-1 和 NF- κ B 来刺激 IL 的表达。RC 在血管壁中积聚时,通过调节氧化 LDL 受体和 NF- κ B 依赖性核转录的凝集素样受体来诱导 TNF- α 的表达。同时残余物在泡沫细胞形成过程中,TGRL 通过 VLDL 受体、载脂蛋白 B48 受体或 LDL 受体相关蛋白直接被巨噬细胞吞噬,而无需氧化修饰,这将加速巨噬细胞向泡沫细胞转变,而且残余物流出的速度与其进入速度相比非常慢,泡沫细胞形成的机会增加。泡沫细胞会分泌大量炎症因子,如 TNF- α 和 IL-6 等,这些细胞因子水平的升高有助于炎症反应,通过上调细胞黏附分子,使白细胞向内皮迁移,最终导致动脉壁炎症和细胞免

疫反应。一项涉及 60 608 例个体的哥本哈根人群研究^[14]发现,非空腹 RC 与炎症和缺血性心肌病存在因果关系,即使在调整 ASCVD 的常见危险因素后,RC 每升高 1 mmol/L,人体血清中 C 反应蛋白水平依旧升高约 36%。而后 Saeed 等^[16]的研究也证明,RC 水平偏高的人群更可能具有较高的超敏 C 反应蛋白和较多的白细胞。

3.2 RC 与氧化应激

氧化应激被认为是 ASCVD 发生和发展的主要过程之一。在生理条件下,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和清除之间的平衡受到严格控制。正如前文所述,TGRL 降解过程中释放的 FFA 组分中有大量含氧脂质,可激活内皮细胞 NADPH 氧化酶和细胞色素 P450 而介导 ROS 的产生^[17],RC 还可刺激脂筏聚集,从而为 NADPH 氧化酶提供平台并增加酶活性。RC 通过增加 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌来诱导内皮细胞凋亡,而衰老细胞可通过增加过氧亚硝酸盐使 ROS 增加。肾上腺细胞中醛固酮的表达和分泌是由 VLDL 诱导的^[18],控制醛固酮生物合成的 2 个关键蛋白是类固醇激素合成急性调节蛋白和醛固酮合成酶(由 *CYP11B2* 基因所调控),前者参与将胆固醇转运至线粒体内膜启动类固醇激素合成,后者将脱氧皮质酮转化为醛固酮。而 VLDL 通过钙信号通路来刺激 *CYP11B2* 基因的表达,并刺激类固醇生成急性调节蛋白和转录因子的表达,当血管紧张素 II 与其受体相结

合时,活化膜结合的 NADPH 氧化酶,催化超氧阴离子的生成,导致超氧化物和过氧化氢的产生,进而导致 ROS 增加。动脉粥样硬化进展过程中,氧化应激和炎症相互促进形成恶性循环^[19]:氧化应激激活转录因子,改变炎性细胞因子、可溶性介质和趋化因子;炎症细胞分泌的细胞因子和趋化因子将炎症细胞聚集到炎症部位,导致 ROS 产物增加,加剧这种不良循环。一氧化氮可激活可溶性鸟苷酸环化酶,促使环磷酸鸟苷生成,发挥舒血管作用,而 ROS 能通过破坏此信号通路来介导内皮功能障碍和血管异常,还能通过导致 DNA 氧化和影响纤维帽稳定等方式来促进 ASCVD 的发生和发展。

3.3 RC 与易损斑块

动脉粥样斑块可分为稳定斑块和易损斑块。易损斑块主要表现为脂质积累、血管平滑肌细胞减少和巨噬细胞积累。在宏观水平上,其典型特征包括钙化、纤维帽变薄和斑块破裂等^[20]。RC 通过激活凝集素样氧化的低密度脂蛋白受体-1 来刺激超氧化物和细胞因子的形成,从而导致 DNA 片段化,诱导血管平滑肌细胞衰老,衰老的平滑肌细胞表现出较差的增殖能力和容易钙化,这意味着形成动脉粥样硬化纤维帽的功能受损,斑块的脆弱性增加。纤维帽的稳定性还取决于胶原纤维交联氧化,而胶原纤维交联受内皮细胞表达的赖氨酰氧化酶的调节。赖氨酰氧化酶含量与斑块稳定性和斑块内的愈合过程有关。炎症介质(如巨噬细胞衍生的细胞因子)诱导的内皮功能障碍降低了赖氨酰氧化酶活性,导致胶原交联异常。这个过程削弱了纤维帽的稳定性。与 LDL 类似的是,富含胆固醇的 RC 在内皮环境中的变性可能会产生胆固醇微结构域,这有利于胆固醇结晶的形成,促进纤维帽的形成。与无胆固醇结晶的斑块相比,有胆固醇结晶的斑块更常出现薄纤维帽。组织病理学证据证明,薄纤维帽与斑块破裂的风险相关^[21]。Aneni 等^[22]的试验证明了以 TGRL 升高为主的脂蛋白谱与冠状动脉钙化风险增加相关。而最近 CARDIA 和 MESA 研究^[23]对 6 544 例无 ASCVD 个体的随访更是进一步证明,RC 水平每增加 0.026 mmol/L,冠状动脉钙化风险增加 1.3%。

3.4 RC 与血栓形成

ASCVD 中的大多数急性事件都是由血栓形成引起的。RC 可通过增加 ROS 的产生及增加促凋亡因子来诱导内皮细胞凋亡,从而导致血管内皮受损,引起血小板黏附、聚集和活化。RC 的重要组成部分 VLDL 可以直接激活血小板,使其释放大量血管活性物质,如内皮细胞微粒、腺苷二磷酸等,这些活性物质会增

强对血小板的刺激,让血小板被吸引到受损的血管壁上,并且导致血液处于高凝状态,从而促进血栓的形成。血小板大量活化时,外周血中血小板数量减少,刺激骨髓代偿性增生,外周血中出现大量新生血小板。而胆固醇带有正电荷,可以中和血小板表面所带负电荷,因此,胆固醇含量越高,血小板负电荷越少,其聚集性越强,血液黏稠度越高,越易导致血栓形成^[24]。RC 不仅可以上调纤溶酶原激活物抑制剂-1 来增强血小板聚集,还可以放大凝血级联反应来促进凝血酶生成,而凝血酶可以激活纤溶抑制剂,减慢纤维蛋白的溶解^[25]。一项涉及 7 035 例参与者的回顾性队列研究^[26]在 6 年的随访期间发现,高 RC 增加了既往无卒中和心肌梗死的中国人群首次卒中的风险,在调整多个相关变量后,高 RC 与卒中风险的优势比为 1.74。

3.5 RC 与胰岛素抵抗

除糖尿病外,胰岛素抵抗也是肥胖、高血压、血脂异常以及其他代谢综合征的重要标志。而这些均是 ASCVD 的常见危险因素。CM 的产生增加和清除率降低是胰岛素抵抗的重要特征之一。甘油三酯蓄积会使脂肪细胞增大,增加 TNF- α 的分泌,进而刺激肝细胞中的中性鞘磷脂酶,导致神经酰胺浓度增加^[27],神经酰胺通过时间依赖性方式靶向抑制两个重要参与者丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-1 来抑制肌肉细胞中的胰岛素信号通路。神经酰胺可快速激活蛋白磷酸酶 2A 或蛋白激酶 C 以灭活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。从长远来看,神经酰胺诱导 PKR/JNK 和 Prep1-p160 轴靶向抑制 IRS-1^[28]。而且这些细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 等)可以作为趋化信号,通过旁分泌作用对周围组织造成巨噬细胞浸润增加、脂肪细胞功能障碍和全身胰岛素抵抗。胰岛素抵抗和炎症也可以相互放大。血浆 FFA 浓度升高会促进细胞内甘油二酯水平升高,造成骨骼肌和肝脏中蛋白激酶 C 激活。这些过程反过来又会减少 IRS-1/IRS-2 酪氨酸磷酸化、PI3K 激活和下游胰岛素信号传导,诱导肌肉和肝脏发生胰岛素抵抗^[29]。ROS 水平升高可以通过 IRS-1/PI3K 信号通路,从而加重胰岛素抵抗。

4 RC 的治疗

尽管目前 LDL-C 仍然是导致动脉粥样硬化疾病的主要原因,也是血脂管理的主要目标,但控制血脂成分的意识正在逐渐增强。合理的生活方式可有效降低 RC 水平,包括控制体重、限制酒精摄入和减少饱和脂肪酸摄入等。目前主要通过降低甘油三酯来降低 RC,其药物主要集中在他汀类药物、贝特类药物和

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等。

他汀类药物可有效降低 RC,且 RC 每下降 1 个标准差,不良心血管事件的风险下降 7%^[30]。对于贝特类药物,Tsunoda 等^[31]的研究表明,与安慰剂相比,使用非诺贝特后,甘油三酯和 RC 水平显著降低。但是最近的一项多国、随机、双盲的对照试验^[32]表明,在患有 2 型糖尿病、轻中度高甘油三酯血症、低 HDL-C 和 LDL-C 水平的患者中,接受培马贝特治疗并不会降低心血管事件发生率。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂阿利西尤单抗可降低多种动脉粥样硬化脂蛋白组分的胆固醇,与安慰剂组相比,阿利西尤单抗可降低 24%~44% 的 RC^[33]。然而,在这些降低 RC 水平的潜在治疗方案应用于临床之前,它们需要被证明是有效的,且没有任何严重的副作用。

5 总结

血脂代谢异常是 ASCVD 的主要危险因素,即使将血压、体重指数、LDL-C 和载脂蛋白 B 等 ASCVD 的危险因素控制,仍存在残余心血管风险。目前所做出的研究和试验均强有力地证明,RC 是 ASCVD 的独立危险因素,是导致残余心血管事件的元凶。它可以通过促进血管炎症和加速氧化应激等方式,导致血管内皮细胞的损伤,促进 ASCVD 的发生发展。考虑到 HDL-C 强化治疗的失败,当 LDL-C 控制在推荐水平时,RC 被认为是 ASCVD 高危人群的优先治疗靶点,甚至未来也许 RC 将成为主要的降脂目标。由于目前对 RC 的定义及标准化检测尚存争议,许多试验是针对 RC 的某个成分,如 CM 残留颗粒、VLDL 等,因此,未来仍需要更多的研究来进一步探索 RC 在 ASCVD 中的具体作用机制和治疗方案,以最终确定其能否成为降低 ASCVD 的新途径。

参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [2] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women [J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 299-308.
- [3] Lütjohann D, Klör HU, Stellaard F. Measurement of serum low density lipoprotein cholesterol and triglyceride-rich remnant cholesterol as independent predictors of atherosclerotic cardiovascular disease: possibilities and limitations [J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2202.
- [4] Szili-Torok T, Tietge UJF. Remnant cholesterol is just another word for triglycerides when calculating LDL-C using the friedewald formula [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(14): 1841.
- [5] Azimi V, Farnsworth CW, Roper SM. Comparison of the Friedewald equation with Martin and Sampson equations for estimating LDL cholesterol in hypertriglyceridemic adults [J]. *Clin Biochem*, 2022, 108: 1-4.
- [6] Varbo A, Nordestgaard BG. Directly measured vs. calculated remnant cholesterol identifies additional overlooked individuals in the general population at higher risk of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4833-4843.
- [7] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4324-4332.
- [8] Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, et al. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study [J]. *Diabetologia*, 2023, 66(12): 2238-2249.
- [9] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1944-1958.
- [10] Fu L, Tai S, Sun J, et al. Remnant cholesterol and its visit-to-visit variability predict cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the ACCORD cohort [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(9): 2136-2143.
- [11] Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2712-2724.
- [12] Ministrini S, Carbone F, Montecucco F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: from pathophysiology to treatment [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(5): e13467.
- [13] Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, et al. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 411-422.
- [14] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation [J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1298-1309.
- [15] Ohmura H. Contribution of remnant cholesterol to coronary atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(12): 1706-1708.
- [16] Saeed A, Feofanova EV, Yu B, et al. Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(2): 156-169.
- [17] Wang L, Gill R, Pedersen TL, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(2): 204-213.
- [18] Xu J, Qu P, Du X, et al. Change in postprandial level of remnant cholesterol after a daily breakfast in Chinese patients with hypertension [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 685385.
- [19] Lozhkin A, Vendrov AE, Pan H, et al. NADPH oxidase 4 regulates vascular inflammation in aging and atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 102: 10-21.
- [20] Alloza I, Salegi A, Mena J, et al. *BIRC6* is associated with vulnerability of carotid atherosclerotic plaque [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9387.
- [21] Murgia A, Erta M, Suri JS, et al. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1261.
- [22] Aneni EC, Osondu CU, de la Cruz J, et al. Lipoprotein sub-fractions by ion-mobility analysis and its association with subclinical coronary atherosclerosis in high-risk individuals [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(1): 50-63.
- [23] Hao QY, Gao JW, Yuan ZM, et al. Remnant cholesterol and the risk of coronary artery calcium progression: insights from the CARDIA and MESA Study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7): e014116.
- [24] 沈雪阳, 何亚玲, 葛朝明. 残余胆固醇在急性缺血性卒中发病中的作用及其机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62(6): 107-110.

- 2019,120(6):10756-10766.
- [15] Gao J, Ren J, Ma X, et al. Ligustrazine prevents coronary microcirculation dysfunction in rats via suppression of miR-34a-5p and promotion of Sirt1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929: 175150.
- [16] Zhou Y, Long MY, Chen ZQ, et al. Downregulation of miR-181a-5p alleviates oxidative stress and inflammation in coronary microembolization-induced myocardial damage by directly targeting XIAP [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(6): 426-439.
- [17] Zhou Y, Li T, Chen Z, et al. Overexpression of lncRNA TUG1 alleviates NLRP3 inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis through targeting the miR-186-5p/XIAP axis in coronary microembolization-induced myocardial damage [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637598.
- [18] Dai R, Ren Y, Lv X, et al. MicroRNA-30e-3p reduces coronary microembolism-induced cardiomyocyte pyroptosis and inflammation by sequestering HDAC2 from the *SMAD7* promoter [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C222-C235.
- [19] Su Q, Lv X, Ye Z, et al. The mechanism of miR-142-3p in coronary microembolization-induced myocardial injury via regulating target gene IRAK-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 61.
- [20] Su Q, Li L, Liu Y, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated microRNA-21 transfection regulated PDCD4/NF- κ B/TNF- α pathway to prevent coronary microembolization-induced cardiac dysfunction [J]. *Gene Ther*, 2015, 22(12): 1000-1006.
- [21] Su B, Wang X, Sun Y, et al. miR-30e-3p promotes cardiomyocyte autophagy and inhibits apoptosis via regulating Egr-1 during ischemia/hypoxia [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7231243.
- [22] Mo B, Wu X, Wang X, et al. miR-30e-5p mitigates hypoxia-induced apoptosis in human stem cell-derived cardiomyocytes by suppressing Bim [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 1042-1051.
- [23] Qin Z, Wang X, Zhou Y, et al. Upregulation of miR-29b-3p alleviates coronary microembolization-induced myocardial injury via regulating BMF and GSK-3 β [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1-2): 210-221.
- [24] Zhu HH, Wang XT, Sun YH, et al. MicroRNA-486-5p targeting PTEN protects against coronary microembolization-induced cardiomyocyte apoptosis in rats by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 244-251.
- [25] Cao W, Li J, Yang K, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress [J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
- [26] Allen EA, Baehrecke EH. Autophagy in animal development [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 903-918.
- [27] Yamamoto H, Matsui T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy [J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(1): 2-9.
- [28] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. The role of autophagy in cardiovascular pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4): 934-950.
- [29] Fernández ÁF, Sebtí S, Wei Y, et al. Author correction: disruption of the beclin 1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice [J]. *Nature*, 2018, 561(7723): E30.
- [30] Wang XT, Wu XD, Lu YX, et al. Potential involvement of miR-30e-3p in myocardial injury induced by coronary microembolization via autophagy activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1995-2004.
- [31] Chen J, Huang ZP, Seok HY, et al. miR-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult hearts [J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1557-1566.
- [32] Liang T, Gao F, Chen J. Role of PTEN-less in cardiac injury, hypertrophy and regeneration [J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1): 25.
- [33] Wang J, Feng Q, Liang D, et al. miRNA-26a inhibits myocardial infarction-induced apoptosis by targeting PTEN via JAK/STAT pathways [J]. *Cells Dev*, 2021, 165: 203661.
- [34] Li Y, Jiang J, Liu W, et al. MicroRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(46): E10849-E10858.
- [35] Feng Z, Bao S, Kong L, et al. MicroRNA-378 inhibits hepatocyte apoptosis during acute liver failure by targeting caspase-9 in mice [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2023, 46(2): 124-134.
- [36] Lin J, Lin H, Ma C, et al. miR-149 aggravates pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion damage via silencing FOXO3 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8733-8743.
- [37] Yang Y, Ji C, Guo S, et al. The miR-486-5p plays a causative role in prostate cancer through negative regulation of multiple tumor suppressor pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72835-72846.
- [38] Yang J, Chen D, He Y, et al. miR-34 modulates *Caenorhabditis elegans* lifespan via repressing the autophagy gene *Atg9* [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(1): 11-22.
- [39] Yang J, He Y, Zhai N, et al. MicroRNA-181a inhibits autophagy by targeting *Atg5* in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23(2): 388-396.
- [40] Wang SS, Wu LJ, Li JJ, et al. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease [J]. *Life Sci*, 2018, 215: 170-181.

收稿日期: 2023-08-21

(上接第 736 页)

- [25] Gabani M, Shapiro MD, Toth PP. The role of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Eur Cardiol*, 2023, 18: e56.
- [26] Li H, Miao S, Chen L, et al. Association and mediating mechanism between remnant cholesterol and first-ever stroke among the Chinese general population [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1161367.
- [27] Hajduch E, Lachkar F, Ferré P, et al. Roles of ceramides in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 792.
- [28] Bandet CL, Tan-Chen S, Bourron O, et al. Sphingolipid metabolism: new insight into ceramide-induced lipotoxicity in muscle cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 479.
- [29] Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 216.
- [30] Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 770-781.
- [31] Tsunoda F, Asztalos IB, Horvath KV, et al. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: the DAIS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 35-39.
- [32] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923-1934.
- [33] Toth PP, Hamon SC, Jones SR, et al. Effect of alirocumab on specific lipoprotein non-high-density lipoprotein cholesterol and subfractions as measured by the vertical auto profile method: analysis of 3 randomized trials versus placebo [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 28.

收稿日期: 2024-04-29