

脂滴在心血管疾病中作用和机制的研究进展

施逸 武立达 谭雅楠 邵梦倩 张俊霞

(南京市第一医院心血管内科 南京医科大学附属南京医院, 江苏 南京 210006)

【摘要】 脂滴(LD)作为细胞内特化的脂质储存细胞器,在能量代谢调控、信号转导网络及细胞稳态维持中发挥着核心作用。其形成与降解的动态平衡,以及与线粒体、内质网等亚细胞结构的互作关系,直接影响细胞脂质代谢的效率和氧化应激水平。LD在心血管疾病(CVD)的病理进程中呈现出双重调控特性:在生理状态下,LD是维持心肌细胞能量稳态的代谢中枢;而在病理条件下,LD的病理性动态变化可引发脂毒性积累,激活炎症级联反应,成为多种CVD进展的关键驱动因素。为系统阐释LD在CVD发生发展中的作用机制,现对近年来相关研究进行系统性梳理,旨在为开发靶向LD的CVD治疗策略提供理论参考。

【关键词】 脂滴;心血管疾病;作用机制;细胞器

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.12.012

The Effects and Mechanisms of Lipid Droplet in Cardiovascular Disease

SHI Yi, WU Lida, TAN Yanan, SHAO Mengqian, ZHANG Junxia

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

【Abstract】 Lipid droplet (LD), as specialized intracellular lipid storage organelles, play a central role in the regulation of energy metabolism, signal transduction networks, and the maintenance of cellular homeostasis. The dynamic balance between LD formation and degradation, as well as their interactions with subcellular structures such as mitochondria and endoplasmic reticulum, directly determines cellular lipid metabolic efficiency and the level of oxidative stress. LD exhibit dual regulatory properties in the pathological processes of cardiovascular disease (CVD): Under physiological conditions, LD serve as metabolic hubs maintaining energy homeostasis in cardiomyocytes; whereas under pathological conditions, pathological changes in LD dynamics trigger lipotoxic accumulation and activate inflammatory cascades, acting as key drivers in the progression of various CVD. To systematically elaborate the mechanism of LD in the occurrence and development of CVD, this review systematically summarizes recent relevant studies, aiming to provide a theoretical reference for developing therapeutic strategies targeting LD in CVD.

【Keywords】 Lipid droplet; Cardiovascular disease; Mechanism; Organelle

脂滴(lipid droplet, LD)是细胞内的能量储存和脂质代谢中心,在生理和病理过程中扮演着至关重要的角色^[1]。LD的分布极为广泛,几乎存在于所有类型的细胞中,尤其在脂肪组织、肝脏、心肌、内皮细胞、骨骼肌等代谢活跃的细胞中更为显著。LD的大小、数量及成分因细胞类型、营养状态和环境信号的变化而动态调整,这种可塑性使其成为细胞脂质稳态和能量代谢调节的重要枢纽^[2]。近年来,LD在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)中的研究逐渐成为生物学领域的热点,尤其是它们在心血管病理中的作用逐渐得到重视^[3]。LD不仅是储存甘油三酯(triglyceride, TG)和胆固醇酯的重要场所,也与脂质代谢紊乱、炎症反应等CVD的关键发生环节密切相关^[4]。已有研究^[5]表明,

LD能够调控脂肪酸的供需平衡,影响体内细胞的氧化磷酸化功能,在炎症、氧化应激及细胞凋亡等病理生理过程中发挥重要作用。

CVD因其并发症凶险成为全球死亡的主要病因,其中冠心病和心力衰竭(heart failure, HF)是最常见的临床类型^[6]。长期以来,脂质代谢异常被证实是CVD的重要危险因素^[7]。而LD作为脂质代谢的关键枢纽,与线粒体、内质网、溶酶体等细胞器相互作用,共同调控细胞内的能量平衡和代谢稳态^[8]。在病理状态下,LD的动态变化与疾病进程密切相关,其异常积累或代谢失衡加剧细胞损伤,通过激活特定的信号转导途径,改变脂肪酸代谢,导致特定组织功能障碍,进而导致不良的临床预后^[9]。因而,深入探索LD的形

基金项目:国家自然科学基金(81970309);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(JX12014242)

通信作者:张俊霞, E-mail: zhangjunxia@njmu.edu.cn

成、降解、动态变化及其调控机制,不仅有助于揭示 CVD 的病理机制,也可为探索靶向 LD 的新型治疗策略提供理论依据。

1 LD 的结构及基本功能

LD 是一种高度动态的细胞器,广泛分布于多种细胞类型中,其结构具有独特的超微特征。LD 的核心由中性脂质组成,主要包括 TG 和胆固醇酯,这些中性脂质构成了 LD 的主要储能部分,疏水性核心赋予 LD 高效的储能水平^[10]。与大多数细胞器的双层磷脂分子层不同,包绕 LD 核心的是一层单分子磷脂层,主要含磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺等非带电磷脂;该膜层可避免脂质核心直接暴露于细胞质环境,并提供蛋白结合位点,以调节 LD 的生物学功能^[2]。单层磷脂膜表面镶嵌着多种蛋白质,主要包括整合蛋白质和周边蛋白质两类。整合蛋白质通常直接嵌入单层磷脂膜,主要包括脂滴包被蛋白(perilipin, PLIN)家族,它们在 LD 的形成、稳定和降解过程中发挥关键作用。周边蛋白质则通过可逆结合的方式附着在 LD 表面,包括脂肪酸代谢关键酶:脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感性脂肪酶参与脂肪分解过程,二酰基甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 1/2 参与脂质合成途径,以及雷帕霉素靶蛋白和 AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等信号转导蛋白等^[11]。这些蛋白介导 LD 与线粒体、内质网、溶酶体等细胞器的相互作用,确保脂质代谢的动态调控。此外,因 LD 的高度动态性,其大小、数量及成分会随着细胞类型、代谢状态和外界信号的变化而调整,形成完整的“合成-清除”平衡的 LD 代谢动力学体系^[12]。

2 调控 LD 的相关因素

LD 的动态变化受多种内外源性因素的精密调控,这些因素并非独立发挥作用,而是通过相互交织的分子网络协同作用影响 LD 的形成、代谢和功能,进而参与 CVD 的发生与发展。机械应力(如血流低剪切力)通过激活血管细胞中相关信号转导途径,导致 LD 病理性积聚,促进内皮细胞泡沫化,同时介导白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-1 β 等炎症介质增多,加速动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的进程^[13-14]。此外,高脂和高糖等代谢性因素可通过下调脂肪分解酶 ATGL 的表达,促进 LD 中 TG 的合成与积累,还可通过激活 NF- κ B 通路诱导炎症反应,最终介导细胞脂毒性及胰岛素抵抗^[15-16]。而细胞低氧微环境通过极低密度脂蛋白受体依赖途径抑制脂质代谢导致 LD 异常堆积,进而增加蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)介导的细

胞内质网应激,而内质网应激可通过释放促炎因子(如 IL-6、IL-1 β)放大炎症反应,共同促进细胞凋亡表型^[17]。此外,病理性炎症因素通过调控 PLIN 家族的表达,调控 LD 的面积和数量^[18]。与此同时,病理性炎症介导 LD 积聚,通过引起脂肪代谢紊乱、细胞器功能障碍、细胞衰老、细胞凋亡、促炎性信使物质释放等病理变化发挥作用,最终介导组织及靶器官功能受损^[19]。综上,机械应力、代谢紊乱、低氧与炎症反应等通过多重信号转导途径形成级联调控网络,代谢异常通常作为上游诱因启动炎症反应,机械应力与低氧则通过改变细胞微环境导致 LD 病理性积累,而炎症信号作为贯穿的作用效应影响靶器官功能,最终通过多层次交叉作用影响 LD 动态平衡。这一网络为解析 CVD 的病理机制及开发靶向干预策略提供了更系统的理论依据。

3 LD 与 CVD

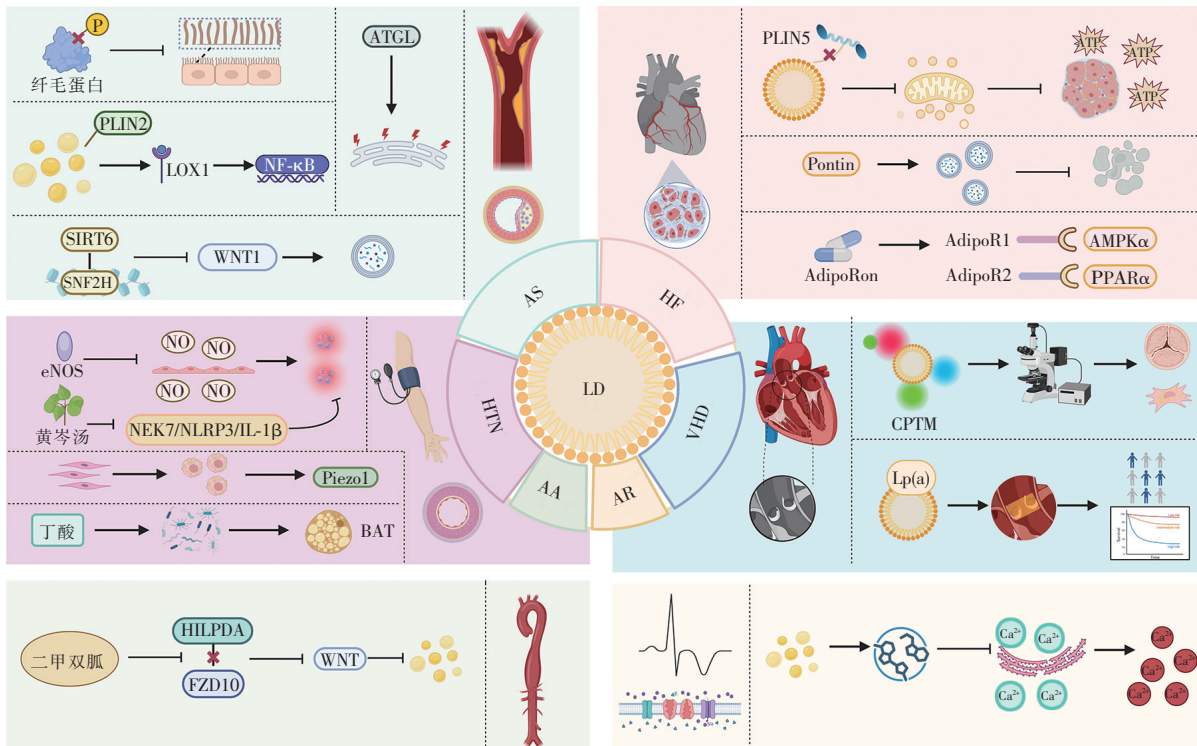
LD 在 CVD 的病理生理进程中展现出复杂的双重作用特性,作为高度动态化的脂质代谢细胞器,LD 通过精确调控脂肪酸的储存、动员与再酯化,维持细胞的能量稳态。在生理状态下,LD 通过储存多余的脂肪酸和 TG,避免脂质的过度积聚,参与细胞的正常代谢及能量需求,发挥保护作用,这一保护作用在心肌细胞、血管内皮细胞等多种细胞中普遍存在^[20]。相反地,在病理状态下,LD 过度积累的危害具有跨疾病共性,均会介导脂毒性级联反应、炎症微环境重塑及代谢偶联失调等,加剧疾病进程,造成不良的临床预后^[21]。然而,LD 在不同疾病中的病理作用存在差异,这种差异与疾病驱动因素及靶细胞的代谢特性相关。LD 在 CVD 中的主要作用机制见图 1。

3.1 LD 与 AS

AS 是一种以血管内膜脂质沉积、慢性炎症反应、纤维斑块形成和血管壁增厚为特征的慢性疾病,最终导致血管腔狭窄或闭塞,引发心肌梗死、脑卒中等严重心脑血管并发症^[13]。其典型病理过程包括内皮损伤应答、脂质浸润、单核细胞迁移、泡沫细胞形成及斑块坏死核心发生^[22-23]。研究^[23]表明,LD 可通过多种机制参与调控 AS,其中血管内皮细胞纤毛稳态的破坏与 AS 的发生发展密切相关。Tan 等^[24]研究发现,血管内皮细胞内 TG 积累可改变细胞质中游离脂肪酸的种类和丰度,从而刺激 LD 形成并抑制纤毛蛋白[如 ADP 核糖基化因子样蛋白 13B (ADP-ribosylation factor-like protein 13B, ARL13B)]的 S-棕榈酰化,导致纤毛丧失,并促进 AS 的发生。Boutagy 等^[25]在高脂饮食喂养的 AS 小鼠模型中发现,AS 小鼠内皮呈现明显的 LD 积聚和 ATGL 的表达下调,而内皮特异性敲除

ATGL 则进一步加重 LD 沉积,并通过介导内皮中的内质网应激引发炎症,显著增加 AS 斑块面积。PLIN2 是一种 LD 结合蛋白,通过抑制脂肪酶的表达,从而能够与富含胆固醇酯和 TG 的 LD 结合。Liu 等^[26]通过分析公共数据库发现 AS 斑块中的 PLIN2 和凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1, LOX1) 表达显著高于相邻的正常组织,并在 RAW264.7 细胞中验证 PLIN2 可促进巨噬细胞内脂质的积累,并通过增加 LOX1 的表达,激活 NF-κB 通路参与 AS 的病理生理过程。此外,沉

默信息调节因子 6 (silence information regulator 6, SIRT6) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)⁺ 依赖性的去乙酰化酶,主要定位于细胞核,在调控 AS 脂代谢重编程中发挥重要作用^[27]。已有研究^[28]发现, SIRT6 通过与染色质重塑因子蔗糖非发酵蛋白 2 同源物 (sucrose nonfermenting protein 2 homolog, SNF2H) 互作抑制 WNT1 信号转导途径,从而促进脂质自噬;而 SIRT6 缺失则导致巨噬细胞在 AS 斑块中的滞留,并促进泡沫细胞的形成、抑制脂质分解,降低斑块的稳定性。



注: LOX1, 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1; NF-κB, 核因子 κB; SIRT6, 沉默信息调节因子 6; SNF2H, 蔗糖非发酵蛋白 2 同源物; WNT, 无翅型 MMTV 整合位点家族; Pontin, 一种新型自噬调节因子; AdipoRon, 一种脂联素受体激动剂; AdipoR, 脂联素受体; PPARα, 过氧化物酶体增殖物激活受体 α; eNOS, 内皮型一氧化氮合酶; NEK7, NIMA 相关激酶 7; NLRP3, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; Piezo1, 压电型机械敏感离子通道组件 1; BAT, 棕色脂肪组织; CPTM, 一种靶向 LD 的荧光探针; Lp(a), 脂蛋白 a; HILPDA, 缺氧诱导脂滴相关蛋白; FZD10, 卷曲蛋白同源物 10; HTN, 高血压; VHD, 心脏瓣膜疾病; AA, 主动脉瘤; AR, 心律失常。本图在 BioRender 绘制, 且已获得出版许可证书 (<https://BioRender.com/lkht73a>)。

图 1 LD 在 CVD 中的作用机制

3.2 LD 与 HF

HF 是一种由心脏结构和/或功能异常导致心输出量降低或静脉淤血的综合征,其主要特征包括心肌重构、心室舒缩功能障碍及神经内分泌系统的异常激活,最终导致心脏泵血功能受损,引发呼吸困难、体液滞留等临床症状,并显著增加不良心血管事件风险^[29]。其病理机制包括心肌损伤应答、钙稳态紊乱、细胞凋亡、炎症反应激活以及神经体液调控异常等多个环节^[30-31]。在 HF 进程中,心脏能量利用的底物由主要依赖脂肪酸转向依赖葡萄糖。Holzem 等^[32]通过

呼吸功能测定、透射电子显微镜观察以及基因表达系列分析,对正常及 HF 患者左心室组织进行线粒体氧化功能及超微结构的评估,发现 HF 患者心肌中与线粒体接触的 LD 比例显著降低,且与其相邻线粒体之间的平均距离增加,同时, PLIN5 的信使 RNA 水平下降至供体心肌的 64%,这阐明脂质递送异常导致心肌供能不足的机制。另有研究^[33]发现,口服活性合成脂联素受体激动剂 AdipoRon 可独立于脂联素上调脂联素受体 (adiponectin receptor, AdipoR) 1/2 的表达,通过激活 AdipoR1-AMPKα 和 AdipoR2-过氧化物酶体增殖

物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 相关下游通路,减少心肌 LD 积聚,并缓解心肌纤维化,从而改善射血分数保留型心力衰竭的核心表型,包括改善左室舒张末压升高、心室顺应性降低等舒张功能障碍,以及改善运动耐量下降、口服葡萄糖耐量受损、TG 水平升高等功能及代谢性异常。此外,自噬是 LD 动态平衡的关键机制,Pontin 是一种新型自噬调节因子。Sera 等^[34] 研究发现,过表达 Pontin 可显著增强 H9c2 心肌细胞自噬活性,减少棕榈酸诱导的 LD 沉积,显著改善细胞凋亡,继而调控 HF 心肌功能障碍。此外,有研究^[35] 采用等重同位素标签相对和绝对定量技术 (isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ) 定量蛋白质组学方法,从正常和压力超负荷诱导的 HF 大鼠心脏中分离 LD,鉴定出 752 种 LD 相关蛋白,并强调了抗肌萎缩相关糖蛋白缺陷蛋白 dysferlin 蛋白的作用,其通过 C2 结构域介导 LD 定位;同时,ATGL 在受损心脏的 LD 中表达显著减少,而 dysferlin 蛋白显著增加,进一步证实了 HF 中 LD 的调控失衡。

3.3 LD 与高血压

高血压是一种以体循环动脉压持续升高 (收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa), 伴随心脏和血管重构为特征的慢性疾病,最终导致心、脑、肾等靶器官损伤,引发心肌肥厚、脑出血及慢性肾脏病等严重并发症^[36]。其核心病理机制包括:血管重构、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活及血管纤维化,最终导致左心室肥大、AS 及多器官微循环障碍^[37]。Kim 等^[38] 研究发现,高脂饮食会导致全身血管内皮细胞 LD 积累,而 LD 的积累会抑制内皮型一氧化氮合酶的表达,减少 NO 的产生,同时激活内皮炎症信号级联反应抑制血管舒张,可急剧升高血压。此外,高血压机械刺激可直接诱导血管平滑肌细胞分化为泡沫细胞,促进 LD 形成,并通过压电型机械敏感离子通道组件 1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1) 及花生四烯酸信号转导途径影响脂质代谢及炎症反应,强调了 LD 是高血压相关血管重构的重要介质^[39]。此外,在高盐高脂饲料构建的肥胖高血压模型中,血管周围脂肪 LD 面积增大,内皮损伤严重,而黄芩汤干预可使疾病组收缩压、舒张压显著降低,明确了黄芩汤通过调控 NEK7/NLRP3/IL-1 β 炎症轴,改善血管周围 LD 炎性微环境,保护肥胖高血压大鼠的血管内皮功能^[40]。不同于血管中 LD 异常积聚对高血压的病理损害,在寒冷诱导的高血压中,LD 具有保护机体免于寒冷诱导性血压升高的特殊保护作用^[41]。Li 等^[41] 研究发现,补充丁酸可通过改

善肠道菌群,促进棕色脂肪组织中 LD 的积累,以增强棕色脂肪组织的代谢功能;与此同时,丁酸还可逆转冷暴露介导的血管紧张素 II 和高密度脂蛋白应激性升高,通过上述双重机制协同改善寒冷诱导的高血压状态下的整体代谢水平及血压。

3.4 LD 与心脏瓣膜疾病

心脏瓣膜疾病是指由各种原因导致的心脏瓣膜结构或功能发生异常的疾病,常见的类型包括瓣膜狭窄和瓣膜关闭不全,其病理过程通常包括瓣膜组织的变性、钙化和炎症反应,最终引发血流动力学失衡和心脏压力超负荷^[42]。Zhuang 等^[43] 开发了用于靶向 LD 的 CPTM 荧光探针,表现出良好的生物相容性和高光稳定性,且人体初级瓣膜间质细胞和病变的主动脉瓣中表现出显著的 LD 特异性积聚。此外,血清脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp(a)] 参与调控 LD 大小及其分解代谢失衡的过程。一项研究^[44] 分析了二尖瓣环钙化及正常组临床资料,logistic 回归分析提示 Lp(a) 升高是二尖瓣环钙化的独立危险因素 ($OR = 1.256, 95\% CI 1.002 \sim 1.490, P = 0.008$), 提示其 LD 相关调控物在分析二尖瓣环钙化的危险因素方面有潜在临床应用价值。

3.5 LD 与其他 CVD

主动脉瘤 (aortic aneurysm, AA) 是一种主动脉壁局部膨胀或扩张的临床疾病,其典型病理过程包括主动脉壁的弹性纤维断裂、平滑肌细胞萎缩及基质重塑,导致血管壁变薄、变弱、破裂^[45]。田丽等^[46] 通过血管紧张素 II 灌注及高脂饮食饲养构建 ApoE^{-/-} 小鼠 AA 模型,分离血管壁外周脂肪细胞进行 LD 鉴定,分子生物学实验结果表明,油红 O 染色示 LD 在血管壁外周脂肪组织中显著沉积,而二甲双胍干预可使缺氧诱导脂滴相关蛋白 (lipid droplet-associated protein, HILPDA) 下调,抑制其与卷曲蛋白同源物 10 (frizzled homologue 10, FZD10) 相互作用和 Wnt 信号过度激活,减少 LD 堆积,延缓 AA 进展。此外,心律失常是一种以心脏电活动异常为特征的功能性障碍,代谢紊乱 (如脂毒性、氧化应激) 介导的线粒体功能障碍和钙稳态失调在心律失常发病过程中起着重要作用^[47]。而 LD 相关代谢产物 (如神经酰胺) 通过干扰肌质网 Ca²⁺ 释放/摄取,诱发钙超载及延迟后除极,增加心律失常的发病风险^[48]。

4 靶向 LD 的药物的研究进展

近年来,靶向 LD 的药物取得一定进展。首先,在抑制 LD 生成方面, DGAT 抑制剂、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 抑制剂等,可减少中性脂质沉积与 LD 积聚^[49-50]。其次,在促进 LD 降解作用方面, ATGL 激动剂、激素敏感性脂肪酶激动剂,以及通过 AMPK 激活

剂(如二甲双胍、Pontin 等)可诱导脂质自噬,改善 LD 病理性沉积^[34,46,51-52]。此外,还可通过调控 LD 相关蛋白影响其代谢,例如沉默 PLIN2 可抑制泡沫细胞形成,增强 PLIN5 则有助于改善心肌线粒体脂肪酸氧化^[26,35]。最后,还有一些间接代谢调控机制,如 PPAR α 激动剂及抗炎药,可通过改善代谢状态间接减少 LD 积聚^[53]。这些治疗策略在 AS、HF、AA 等动物模型中已显示出一定疗效,但其临床有效性仍需要在大规模试验中验证。将 LD 靶向治疗与传统降脂及抗炎方案结合,可能为 CVD 的防治带来协同优势。

5 小结

综上所述,在 CVD 的发生发展进程中,LD 在调控脂代谢、氧化应激、炎症反应和细胞自噬等方面发挥着重要作用,通过干预 LD,减轻细胞脂毒性,可实现细胞保护的效果。因此,靶向 LD 对延缓 CVD 进展具有重要意义,未来可能成为预防和治疗 CVD 的新手段。

参考文献

- [1] Mathiowetz AJ, Olzmann JA. Lipid droplets and cellular lipid flux[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(3):331-345.
- [2] Wan N, Hong Z, Parson MAH, et al. Spartin-mediated lipid transfer facilitates lipid droplet turnover [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(3):e2314093121.
- [3] Corbo JH, Chung J. Mechanisms of lipid droplet degradation[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2024, 90:102402.
- [4] Dian YT, Yang Y, Zhu P, et al. [Lipid droplets and perilipins in cardiovascular diseases] [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2022, 44(3):463-471.
- [5] Thiele C, Spandl J. Cell biology of lipid droplets[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(4):378-385.
- [6] O'Connor FK, Sabapathy S, Sharma P, et al. Acute lower-limb heating improves exercise performance in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(5):1123-1132.
- [7] Eichelmann F, Prada M, Sellem L, et al. Lipidome changes due to improved dietary fat quality inform cardiometabolic risk reduction and precision nutrition [J]. *Nat Med*, 2024, 30(10):2867-2877.
- [8] Kumari RM, Khatri A, Chaudhary R, et al. Concept of lipid droplet biogenesis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102(4):151362.
- [9] Martin S, Parton RG. Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(5):373-378.
- [10] Tang L, Hu D, Feng J, et al. Liquid core fluorescent organic nanoprobe: long-term stability and highly selective lipid droplets bio-imaging[J]. *Talanta*, 2024, 267:125169.
- [11] Gluchowski NL, Becuwe M, Walther TC, et al. Lipid droplets and liver disease: from basic biology to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6):343-355.
- [12] Enkler L, Spang A. Functional interplay of lipid droplets and mitochondria[J]. *FEBS Lett*, 2024, 598(10):1235-1251.
- [13] 秦颀雪, 金磷璐, 曾焱. 糖萼介导的低层流剪切力诱导血管内皮细胞泡沫化[J]. *医用生物力学*, 2024, 39(S01):363-369.
- [14] Ahmed ME, Leistner DM, Hakim D, et al. Endothelial shear stress metrics associate with proinflammatory pathways at the culprit site of coronary erosion [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(11):1269-1283.
- [15] Chen B, Shi Y, Zhang K, et al. Inulin reduces liver triacylglycerol by increasing lipid droplet lipolysis in fat-loaded mice[J]. *Food Res Int*, 2023, 163:112226.
- [16] Zhou R, Wang Y, Chen S, et al. Anti-inflammatory effect of *dendrobium officinale* extract on high-fat diet-induced obesity in rats: involvement of gut microbiota, liver transcriptomics, and NF- κ B/I κ B pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 4(4):432.
- [17] Perman JC, Boström P, Lindbom M, et al. The VLDL receptor promotes lipotoxicity and increases mortality in mice following an acute myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7):2625-2640.
- [18] Cho KY, Miyoshi H, Nakamura A, et al. Lipid droplet protein PLIN1 regulates inflammatory polarity in human macrophages and is involved in atherosclerotic plaque development by promoting stable lipid storage[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(2):170-181.
- [19] Todosenko N, Yurova K, Khaziakhmatova O, et al. The role of (nuclear) lipid droplets in the pathogenesis of metabolic syndrome[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30(6):26742.
- [20] Hayward GC, Fenech RK, Yang AJ, et al. The role of PLIN protein in healthy lipid storage and lipid droplet expansion [J]. *J Physiol*, 2017, 595(24):7273-7274.
- [21] Yoon H, Shaw JL, Haigis MC, et al. Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18):3708-3730.
- [22] 浦冬青, 刘政, 周超, 等. 近 10 年动脉粥样硬化发病机制研究热点的可视化分析[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2021, 23(7):2276-2284.
- [23] Bookmeyer CHM, Correig Blanchar FX, Masana L, et al. Advancing atherosclerosis research: the power of lipid imaging with MALDI-MSI [J]. *Atherosclerosis*, 2025, 403:119130.
- [24] Tan YJ, Huang ZZ, Jin Y, et al. Lipid droplets sequester palmitic acid to disrupt endothelial ciliation and exacerbate atherosclerosis in male mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1-19.
- [25] Boutagy NE, Gamez-Mendez A, Fowler JW, et al. Dynamic metabolism of endothelial triglycerides protects against atherosclerosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(4):e170453.
- [26] Liu QN, Zhao XH, Li S, et al. Plin2 involved in oxLDL-induced LOX1 expression in macrophages via NF- κ B pathway [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2023, 50(11):2697-2708.
- [27] You YZ, Liang W. SIRT1 and SIRT6: the role in aging-related diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7):166815.
- [28] Wang T, Cheng Z, Zhao R, et al. Sirt6 enhances macrophage lipophagy and improves lipid metabolism disorder by regulating the Wnt1/ β -catenin pathway in atherosclerosis[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):156.
- [29] Ghafoor A. Turning heart failure into heart success[J]. *Heart Fail Clin*, 2024, 20(4):xi-xii.
- [30] Khandait H, Sodhi SS, Khandekar N, et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction: insights into pathophysiology and recent advances[J]. *Cardiorenal Med*, 2025, 15(1):41-60.
- [31] D'Amato A, Prosperi S, Severino P, et al. Current approaches to worsening heart failure: pathophysiological and molecular insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3):1574.
- [32] Holzem KM, Vinnakota KC, Ravikumar VK, et al. Mitochondrial structure and function are not different between nonfailing donor and end-stage failing human hearts[J]. *FASEB J*, 2016, 30(8):2698-2707.
- [33] Tan W, Wang Y, Cheng S, et al. AdipoRon ameliorates the progression of heart failure with preserved ejection fraction via mitigating lipid accumulation and fibrosis[J]. *J Adv Res*, 2025, 68:299-315.
- [34] Sera AC, Bui TA, Oceandy D. Expression of pontin (RUVBL1) reduces lipid accumulation and improves survival of cardiomyoblast cells following stimulation with saturated fatty acid[J]. *Heart*, 2024, 110(3):279-286.
- [35] Li LH, Zhang HN, Wang WY, et al. Comparative proteomics reveals abnormal

- binding of ATGL and dysferlin on lipid droplets from pressure overload-induced dysfunctional rat hearts[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19782.
- [36] Kantharia BK, Zhao S, Linz D, et al. Hypertension and atrial fibrillation: insight from basic to translational science into the mechanisms and management [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2025, 36(10):2712-2719.
- [37] 杨红霞, 景策, 刘睿, 等. 高血压发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(22):4483-4487.
- [38] Kim B, Zhao W, Tang SY, et al. Endothelial lipid droplets suppress eNOS to link high fat consumption to blood pressure elevation [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(24):e173160.
- [39] Swiatlowska P, Tipping W, Marhuenda E, et al. Hypertensive pressure mechanosensing alone triggers lipid droplet accumulation and transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to foam cells [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(9):e2308686.
- [40] 刘旋, 赵福森, 徐启耀, 等. 基于管周脂肪炎性微环境的黄芩汤调控 NEK7-NLRP3/IL-1 β 保护肥胖高血压大鼠血管内皮功能研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(9):896-905.
- [41] Li Y, Zhou E, Yu Y, et al. Butyrate attenuates cold-induced hypertension via gut microbiota and activation of brown adipose tissue [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 943:173835.
- [42] Eleid MF, Nkomo VT, Pislaru SV, et al. Valvular heart disease: new concepts in pathophysiology and therapeutic approaches [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74:155-170.
- [43] Zhuang W, Li J, Qu T, et al. A lipid activated color switchable probe for the imaging of diseased aortic valves [J]. *Talanta*, 2024, 275:126069.
- [44] 潘路华, 朱明利, 陈多学, 等. 血清脂蛋白 a 水平与二尖瓣环钙化的相关性分析 [J]. *中华全科医学*, 2024, 22(10):1700-1704.
- [45] Colledge J, Thanigaimani S, Powell JT, et al. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(29):2682-2697.
- [46] 田丽, 张瑾瑾, 张娜娜, 等. 二甲双胍通过抑制缺氧诱导脂滴相关蛋白与卷曲蛋白 10 相互作用及其下游 Wnt 信号减缓腹主动脉瘤形成的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(2):120-125.
- [47] Ray L, Geier C, DeWitt KM. Pathophysiology and treatment of adults with arrhythmias in the emergency department, part 1: atrial arrhythmias [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2023, 80(16):1039-1055.
- [48] Morrissette-McAlmon J, Xu WR, Teuben R, et al. Adipocyte-mediated electrophysiological remodeling of human stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 189:52-65.
- [49] Filipski KJ, Edmonds DJ, Garnsey MR, et al. Design of next-generation DGAT2 inhibitor PF-07202954 with longer predicted half-life [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14(10):1427-1433.
- [50] Sun Q, Xing X, Wang H, et al. SCD1 is the critical signaling hub to mediate metabolic diseases: mechanism and the development of its inhibitors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170:115586.
- [51] Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G, et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1 [J]. *Nat Med*, 2011, 17(9):1076-1085.
- [52] Kopietz F, Alshuweishi Y, Bijland S, et al. A-769662 inhibits adipocyte glucose uptake in an AMPK-independent manner [J]. *Biochem J*, 2021, 478(3):633-646.
- [53] Zhang C, Deng J, Liu D, et al. Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice through a PPAR α /PPAR γ coactivator-1 α pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(22):4218-4228.

收稿日期:2025-06-30

(上接第 1100 页)

- [29] Józwiak S, Cieslik B, Gajda R, et al. Evaluation of the impact of virtual reality-enhanced cardiac rehabilitation on depressive and anxiety symptoms in patients with coronary artery disease: a randomised controlled trial [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10):2148.
- [30] 吕璐仪, 向芳芳, 延琼, 等. 沉浸式虚拟现实技术在经皮冠状动脉介入治疗患者心脏康复健康教育中的应用 [J]. *预防医学情报杂志*, 2024, 40(9):1120-1132.
- [31] 陈坤. 基于微信的冠心病患者游戏化自我管理平台的构建与初步应用 [D]. 北京:北京中医药大学, 2023.
- [32] 苏义冬. 老年冠心病患者健康教育棋盘游戏的设计与应用 [D]. 长沙:中南大学, 2022.
- [33] El Mathari S, Kuitert L, Boulidam N, et al. Evaluating virtual reality patient education in cardiac surgery: impact on preoperative anxiety and postoperative patient satisfaction [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(21):6567.
- [34] Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: JACC expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11):1454-1469.
- [35] 麻盛森, 胡宇乐, 杨浩杰, 等. 虚拟现实技术用于心脏康复患者的系统评价 [J]. *护理学杂志*, 2023, 38(2):91-95.
- [36] Berglund A, Jaarsma T, Berglund E, et al. Understanding and assessing gamification in digital healthcare interventions for patients with cardiovascular disease [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2022, 21(6):630-638.
- [37] Fernando M, Abell B, Tyack Z, et al. Using theories, models, and frameworks to inform implementation cycles of computerized clinical decision support systems in tertiary health care settings: scoping review [J]. *J Med Internet Res*, 2023, 25:e45163.
- [38] 许林琪. 基于移动健康的冠心病 PCI 术后患者游戏化身体活动行为干预方案的构建及应用研究 [D]. 长春:吉林大学, 2023.
- [39] Estrela M, Semedo G, Roque F, et al. Sociodemographic determinants of digital health literacy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Med Inform*, 2023, 177:105124.
- [40] 吴世菊, 毛雯, 信如梅, 等. 我国远程心脏康复发展现状分析 [J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(11):1033-1037.

收稿日期:2025-05-02