

• 综 述 •

脂蛋白残粒胆固醇和炎症在动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用研究进展^{*}

俞 蝶¹, 邹继华^{1,2}, 陈霜霜¹综述, 王占科^{2,3△} 审校

1. 宁波美康盛德医学检验所, 浙江宁波 315105; 2. 宁波市 VAP 脂蛋白亚组分精准检测重点实验室, 浙江宁波 315105; 3. 宁波市鄞州中医院检验科, 浙江宁波 315105

摘 要: 脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)是由富含三酰甘油的脂蛋白(TRLs)水解产生的残粒胆固醇,即极低密度脂蛋白 3 胆固醇(VLDL3-C)和中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)组成。RLP-C 水平与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的发生显著相关,是除低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以外的 ASCVD 残留风险因素。致动脉粥样硬化的脂蛋白颗粒在内膜下聚集引起慢性炎症反应,包括先天性免疫反应和适应性免疫反应。与 LDL-C 不同,RLP-C 更容易在动脉内皮下滞留且不需要氧化修饰直接被巨噬细胞吞噬,导致泡沫细胞形成和动脉壁内皮炎症反应,进而形成动脉粥样硬化斑块。该文总结 RLP-C 的概念、RLP-C 与 ASCVD 的关系和定量检测方法,以及 RLP-C 导致 ASCVD 炎症的机制。

关键词: 脂蛋白残粒胆固醇; 炎症; 动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.019

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2024)24-3039-06

文献标志码: A

Research progress on the role of remnant lipoprotein and inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease^{*}

YU Die¹, ZHOU Jihua^{1,2}, CHEN Shuangshuang¹, WANG Zhanke^{2,3△}

1. Medical Group of Ningbo Meikang Shengde Medical Laboratory, Ningbo, Zhejiang 315105, China; 2. Ningbo Key Laboratory for Accurate Detection of VAP Lipoprotein Subfractions, Ningbo, Zhejiang 315105, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Ningbo Yinzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ningbo, Zhejiang 315105, China

Abstract: Remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) are composed of very low-density lipoprotein 3 cholesterol (VLDL3-C) and intermediate density lipoprotein cholesterol (IDL-C), which are the remnants produced by the hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs). RLP-C levels are significantly related to the occurrence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and are the remaining risk factors for ASCVD other than low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Subintimal accumulation of atherogenic lipoprotein particles causes chronic inflammatory responses, including innate immune responses and adaptive immune responses. Unlike LDL-C, RLP-C is more likely to remain under the arterial endothelium and is directly phagocytosed by macrophages without oxidative modification, leading to the formation of foam cells and inflammatory reaction in the arterial wall endothelium, thereby forming atherosclerotic plaques. This review summarizes the concept of RLP-C, the relationship and quantitative detection method of RLP-C and ASCVD, and the mechanism of inflammation in ASCVD caused by RLP-C.

Key words: remnant lipoprotein cholesterol; inflammation; atherosclerosis

目前,有研究明确低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的致病危险因素之一,针对 LDL-C 的治疗药物,包括他汀类药物、依折麦布和前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 型(PCSK9)抑制剂已经被引入临床^[1]。然而,《中国心血管健康与疾病报告 2022》中指出,我国 ASCVD 患

者约 3.3 亿例^[2]。2020 年的城乡居民疾病死亡原因中,ASCVD 仍占首位,占农村、城市居民疾病死亡原因的 48.00% 和 45.86%。由此可见,仅关注 LDL-C 会导致大量 ASCVD 高风险人群的漏检问题,亟须找到能够解决 ASCVD 残留风险的新靶标。有研究表明,富含三酰甘油(TG)的脂蛋白残粒胆固醇(RLP-

* 基金项目: 国家科技重大专项课题(2023ZD0503401, 2023ZD0305902)。

△ 通信作者, E-mail: wangzhanke@sina.com。

C) 是 LDL-C 治疗达标后的主要残留危险因素之一^[3]。此外,炎症反应存在于动脉粥样硬化发生和进展的全过程。滞留于动脉壁内膜下的脂蛋白颗粒被巨噬细胞吞噬后会形成泡沫细胞,继而引发一系列炎症反应,使稳定的斑块向不稳定转化^[4]。然而,不同检测方法对 RLP-C 的定义不同,明确 RLP-C 的概念对准确检测非常重要。RLP-C 增加 ASCVD 风险的机制,以及与炎症的关系仍知之甚少。本文将讨论 RLP-C 的概念和定量检测方法,以及 RLP-C 和炎症与动脉粥样硬化之间的关系。

1 RLP-C 的概念

富含 TG 的脂蛋白(TRLs)中的 TG 不断被降解,产生以极低密度脂蛋白 3(VLDL3)和中间密度脂蛋白(IDL)为主的残粒脂蛋白(RLP),RLP 所携带的胆固醇被称为 RLP-C,也称为残余胆固醇(RC)。TRLs 具有高度异质性,主要由乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)及其残粒组成^[5-6]。人体摄入膳食脂肪后,在肠上皮细胞中产生含有载脂蛋白 B48(ApoB48)的最大脂蛋白颗粒 CM。与 CM 不同,VLDL 由肝细胞合成和分泌,主要含有载脂蛋白 B100(ApoB100)。CM 和 VLDL 释放到循环中,颗粒内所含的 TG 被内皮细胞(EC)表面的脂蛋白脂酶(LPL)水解,颗粒逐步变小形成 RLP 和游离脂肪酸(FFA)^[7]。餐后的 TRLs 主要由 CM 组成,然而 CM 直径较大,无法穿过内皮屏障形成动脉粥样硬化斑块,而 RLP 主要由 VLDL 组成,直径较小,可以穿过动脉壁并滞留在内皮下形成斑块^[7]。若水解继续进行,RLP 中的 TG 不断耗尽,VLDL3 和 IDL 会逐渐转变为富含胆固醇酯的脂蛋白,即低密度脂蛋白(LDL)。RLP-C 是 TRLs 中 TG 不断被降解的中间产物,是 CM 大颗粒转化成 LDL 小颗粒、富含 TG 脂蛋白转化成富含胆固醇脂蛋白过程中的重要的致动脉粥样硬化脂蛋白^[5]。TG 是甘油和脂肪酸的酯化物,属于大分子营养物质,通过氧化分解生成大量 ATP,胆固醇相对分子质量比 TG 小很多,通过生物转化,合成类固醇激素等分子。CM 和 VLDL 颗粒中的营养成分 TG 不断被消耗,把胆固醇剩留下来,这可能是 RLP-C 也称剩留胆固醇或残余胆固醇的原因。

2 RLP-C 在 ASCVD 中的作用

2.1 RLP-C 和 TG 在 ASCVD 风险评估中的作用

以往有研究表明,高三酰甘油血症与 ASCVD 的发生风险显著相关,空腹和非空腹血清 TG 水平均可作为 ASCVD 发生风险的独立预测因子^[8-9]。然而,TADA 等^[10]对 215 例血浆 TG 水平超过 1 000 mg/dL 的日本患者研究发现,其常合并胰腺炎但很少合并心血管疾病。此外,另一项早期的荟萃分析显示,302 430 例受试者在调整多种危险因素后,TG 水平和 ASCVD 风险之间没有明显关联^[11]。到目前为止,尚不清楚

TG 是否对动脉粥样硬化具有直接因果作用。BORÉN^[12]等的研究认为,餐后 TG 水平升高导致 ASCVD 发生风险增加可能是由于循环中 RLP 积累增加所致。此外,张晶梅等^[13]的研究发现,在颈动脉斑块人群中 RLP 阳性率(78.08%)高于 TG 阳性率(58.90%),提示血清 RLP 诊断价值优于 TG。以往的研究发现,从心源性猝死病例中提取的主动脉粥样硬化斑块脂蛋白组分为携带 ApoB48 和 ApoB100 的颗粒,提示含有 ApoB48 的 CM 及其残粒能够进入内膜下诱导斑块形成^[14]。临床研究表明,RLP 与 ASCVD 事件显著相关,RLP 每升高 1 mmol/L,心血管事件发生风险增加 2.8 倍^[15]。

2.2 RLP 导致 ASCVD 的作用特点

血浆中 LDL 颗粒的丰度更大,与 RLP 颗粒数量相比要多 3~10 倍,并且在血浆中的停留时间更长,平均为 2.5~3.5 d^[16]。尽管 LDL 颗粒数量占主导地位,但 LDL 和 RLP 的致动脉粥样硬化相对风险不能只考虑颗粒数量,还应该考虑二者在血浆中的停留时间、胆固醇负荷、动脉内膜渗透情况和滞留率、原位修饰的敏感性、巨噬细胞的摄取率及形成促炎泡沫细胞的倾向^[17]。与 LDL 不同,RLP 富含载脂蛋白 E(ApoE)和载脂蛋白 CⅢ(ApoCⅢ),这两种载脂蛋白都与脂蛋白颗粒的动脉壁结合能力有关,能够促进 RLP 在动脉粥样硬化斑块中沉积和滞留^[18]。PROCTOR 等^[19]的研究发现,动脉管壁内膜下 RLP 进入与流出速率的比值为 2.8,而 LDL 进入与流出速率的比值为 1.4,表明 RLP 比 LDL 更容易滞留于内膜下。此外,有研究表明,RLP 颗粒中的胆固醇含量(每个脂蛋白颗粒的胆固醇分子数)比 LDL 颗粒中的胆固醇含量高 2~40 倍^[20]。RLP 所携带的胆固醇含量在所有致动脉粥样硬化的脂蛋白中[直径小于 70 nm 的含有 ApoB 脂蛋白,包括 CM、VLDL、IDL、LDL 和脂蛋白(a)]约占 30%^[21]。由此可见,RLP-C 在 ASCVD 的发生发展中发挥重要作用。有研究表明,当 LDL-C 控制达标时,RLP-C 是 ASCVD 的独立危险因素且与其严重程度呈正相关,RLP-C 可作为标志物用于预测心脑血管事件的发生^[22]。

3 RLP-C 的定量检测方法

RLP-C 定量检测方法,从检测原理上分为分离相检测和均相检测两种。分离相检测 RLP-C 原理是先把 RLP-C 包括的成分分离出来,再检测其 TC 水平,然后求和就是 RLP-C 分离相检测的结果。RLP-C 的定量检测方法目前主要有计算法、直接自动分析法、免疫分离法和垂直密度梯度离心全自动血脂谱(VAP)法^[23],其中计算法和直接自动分析法为均相检测 RLP-C 的方法,免疫分离法和 VAP 法属于分离相检测 RLP-C 的方法。(1)计算法是根据临床上的一般血脂检测结果进一步通过直接计算得到,计算方

式为 $RLP-C = TC - HDL-C - LDL-C^{[15]}$ 。计算法虽然方便快捷,但当 TC 检测水平偏低, HDL-C 和 LDL-C 检测水平偏高时, RLP-C 可能会出现负值情况。(2)直接自动分析法是一种可应用于全自动生化仪上通过使用酶和表面活性剂来直接检测 RLP-C 的方法,虽然直接自动分析法与计算法呈强相关性($R^2 = 0.73$),但只能检测出计算值的约 13% 的 RLP-C^[24]。(3)免疫分离法按载脂蛋白免疫特性分离,测定富含 ApoE 的 CM 残粒及 VLDL 残粒的胆固醇水平,缺乏 RLP-C 的特异性^[25]。(4)VAP 法是由经典的超速离心法改良发展而来, $RLP-C = VLDL3-C + IDL-C^{[13,23]}$ 。VLDL3 是最小的 VLDL 颗粒,与冠状动脉疾病严重程度有关。BARATTA 等^[26]在一项研究中通过垂直密度梯度离心全自动血脂谱法检测残粒胆固醇(定义为 IDL-C 和 VLDL3-C),结果显示, RLP-C 是冠心病主要不良心血管事件发生的独立风险因素($HR = 1.23, P < 0.01$)。

4 RLP-C 与动脉粥样硬化中的炎症反应

RLP-C 导致的动脉粥样硬化是一种发生于动脉血管内壁的慢性炎症性疾病,在斑块发生、进展和破裂的过程中都存在炎症反应。与其他慢性炎症性疾病不同的是, RLP-C 等脂蛋白及其亚组分在诱导动脉粥样硬化形成中发挥关键作用。RLP-C 等脂蛋白及亚组分能够被先天免疫细胞修饰并识别为危险信号,激活 Toll 样受体(TLR)信号传导和先天免疫细胞中的炎症小体,从而引发炎症反应^[27]。受损的内皮细胞募集单核细胞,分化为树突状细胞和 M1 样促炎巨噬细胞^[28]。巨噬细胞能够产生蛋白水解酶,吞噬脂蛋白,分泌细胞因子及形成斑块的坏死核心,导致斑块更易破裂^[29]。中性粒细胞释放中性粒细胞胞外陷阱(NET)、分泌活性氧(ROS)及将 M1 样促炎单核细胞吸引到动脉壁,促进斑块进展,导致斑块不稳定和血栓形成^[27,30]。先天免疫反应诱导抗原呈递细胞(包括巨噬细胞和树突状细胞)的激活,介导免疫突触中的脂质抗原呈递、共刺激和细胞因子产生和分泌,进一步触发适应性免疫反应。

有研究表明, T 细胞被抗原呈递细胞(巨噬细胞和树突状细胞)激活是启动动脉粥样硬化炎症反应的关键环节^[31]。RLP-C 激活 T 细胞也需要巨噬细胞和树突状细胞提呈。被 RLP-C 等激活的 T 细胞通过产生细胞因子,包括干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),诱导巨噬细胞活化并释放血管活性因子一氧化氮(NO)和促炎介质^[29]。此外, SAGE 等^[32]发现, B 细胞具有高异质性,包含不同的功能子集,可能发挥动脉粥样硬化保护作用或致动脉粥样硬化作用。免疫细胞分泌的细胞因子在动脉粥样硬化中发挥重要作用。IFN- γ 和 TNF- α 能够刺激产生大量白细胞介素-6(IL-6)。IL-6 表达的上调会诱导肝脏产生大量

C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A 和纤维蛋白原。有研究表明,高水平的高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 IL-6 与血管事件密切相关^[33-34]。hs-CRP 可用于在二级预防的患者中识别残留风险^[33]。hs-CRP 水平 $< 1.0 \text{ mg/L}$ 表示低血管风险, $1.0 \sim 3.0 \text{ mg/L}$ 表示中等血管风险, $> 3.0 \text{ mg/L}$ 表示高血管风险, $> 10.0 \text{ mg/L}$ 可能由其他炎症反应引起,如急性感染^[33]。

动脉粥样硬化形成动脉斑块,发展到动脉包括冠状动脉斑块性狭窄或闭锁,不稳定动脉斑块破裂释放组织因子激活血凝系统形成血栓,导致 ASCVD 发生与发展,是一个从量变到质变渐进的过程,颈动脉斑块尤其是不稳定颈动脉斑块是 ASCVD 高危人群^[13]。糖尿病是 ASCVD 高危人群,炎症在糖尿病发生机制中发挥重要作用^[35]。文献报道,糖尿病患者外周血 RLP-C 水平升高与 hs-CRP 炎症因子显著相关,糖尿病颈动脉斑块人群外周血 RLP-C 水平升高与壳多糖酶 3 样蛋白 1(CH13L1)炎症因子密切相关^[36-37]。动脉粥样硬化斑块组织可高表达 YKL-40(又称 CH13L1)炎症因子^[38]。RLP-C 和炎症反应共同参与糖尿病动脉粥样硬化和 ASCVD 的发生与发展,有效降低富含 TG 的 RLP-C 水平对预防糖尿病患者 ASCVD 具有重要意义^[39]。

5 RLP-C 导致动脉粥样硬化炎症机制

RLP-C 参与动脉壁泡沫细胞和炎症的形成,有研究表明,与 LDL-C 相比, RLP-C 水平的升高与炎症的相关性更强,其能够引起巨噬细胞增加促炎细胞因子的分泌,以及炎症通路的激活^[12,16,20,40-41]。近年来,通过有效控制 LDL-C 水平,人群的血脂状况从 LDL-C 水平升高转变为 RLP-C 水平升高。RLP 颗粒的动脉滞留会引起免疫反应,在动脉粥样硬化斑块的发生发展中发挥关键作用。TRLs 被 LPL 分解生成 RLP 和 FFA, FFA 与 RLP 颗粒中富含的 ApoCIII 和胆固醇能够激活巨噬细胞中的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体^[42-43]。NLRP3 炎症小体对于巨噬细胞的成熟和分泌 IL-1 β 和 IL-18 至关重要,并且在动脉粥样硬化形成中发挥重要作用^[42]。此外,巨噬细胞内的促炎信号导致 TG 合成增加, TG 通过调节前列腺素 E2(PGE2)来驱动巨噬细胞炎症反应,通过 MEK/JNK/c-Jun 信号通路上调 PON2 表达来诱发 ROS 形成^[44-45]。与 LDL 颗粒需氧化形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)才能发挥致动脉粥样硬化作用不同, RLP 不需要氧化修饰,是更有效的巨噬细胞诱导剂^[45]。RLP 一旦进入动脉内膜下,就会被巨噬细胞吞噬,巨噬细胞上的 VLDL 受体可以识别 RLP 表面的 ApoE,诱导巨噬细胞形成经典激活的 M1 样促炎表型^[16],从而触发脂蛋白摄取,形成动脉粥样硬化的标志——泡沫细胞。

在动脉粥样硬化形成的整个病理过程中,内皮炎症和功能障碍是动脉粥样硬化的第 1 步,且持续存在^[46]。KLAUFKE 等^[47]的一项临床研究表明,与总胆固醇相比,生物标志物[包括炎症相关的 hs-CRP、内皮功能障碍相关的一氧化氮(NO_x)和氧化应激相关的高级氧化蛋白产物(AOPP)、缺血修饰白蛋白(IMA)]与 TG 水平的关联性更强,推测 TG 水平可以反映蛋白质氧化和炎症强度。BLEDA 等^[48]的研究发现,从 TG 水平升高或 VLDL-C 水平升高的患者中分离出的血浆会促进内皮细胞中 NLRP1 炎症小体的激活,可能诱发动脉壁炎症。此外,与 LDL-C 相比,RLP-C 水平的升高与氧化应激和内皮功能障碍的相关性更加密切,可能导致肱动脉血流介导的扩张减少、内皮依赖性血管舒张功能受损及颈动脉内膜中层厚度增加^[48-50]。RLP-C 和 FFA 可以与内皮细胞相互作用并诱导内皮细胞炎症,导致细胞因子和黏附分子表达上调^[51-52],从而促进单核细胞募集至病变的部位,导致动脉粥样硬化^[49]。RLP-C 还通过激活凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1),促进内皮细胞中 NAD(P)H 氧化酶介导的超氧化物的形成及 TNF- α 和 IL-1 β 的产生,通过增加促凋亡细胞因子的分泌诱导内皮细胞凋亡和功能障碍^[53]。BERNELOT 等^[54]的临床研究表明,RLP-C 能够引起人类动脉壁炎症和多级细胞免疫反应,从而导致患者心血管疾病风险增加。此外,YANG 等^[55]的关于中国人群的研究表明,RLP-C 是内皮功能和动脉粥样硬化患者的独立预测因素,尤其是常规血脂正常的人群,将 RLP-C 作为血管功能的风险管理指标具有重要意义。

6 小 结

RLP 是 TRL 中的 TG 被不断水解生成的残粒,其成分以 VLDL3 和 IDL 为主。遗传学和流行病学研究表明,RLP-C 水平升高是 ASCVD 的重要致病危险因素。与传统的 TG 指标相比,评估 RLP-C 水平可能可以更好地解释 ASCVD 患者的残留风险。估算法因其方便快捷的优点被广泛应用于临床,但由于不是直接检测,因而存在误差。总结比较 RLP-C 的检测方法发现,VAP 技术由血脂检测的金标准方法超速离心法发展而来,且优化了超速离心法的检测时间,能够直接测定 RLP-C 水平。与 LDL 颗粒不同,富含 TG 的 RLP 虽然颗粒数量较少且半衰期短,但具有胆固醇负荷高,内膜下滞留率高,不需要氧化修饰能够直接被巨噬细胞吞噬的特点。此外,当 LDL-C 水平正常时,RLP-C 是 ASCVD 的独立风险因素,因此,LDL-C 未见异常的情况下还应当关注 RLP-C 是否达标。

动脉粥样硬化是由脂蛋白颗粒引起的慢性炎症反应,包括先天免疫反应和适应性免疫反应。脂蛋白颗粒进入动脉壁内膜下滞留,诱导巨噬细胞形成泡沫

细胞,这是动脉粥样硬化病变的标志。尽管存在降低 LDL-C 水平的有效疗法,但一些患者仍然会因持续炎症而发生心血管事件,即残留炎症风险。因此,亟须找到除 LDL-C 以外的能够评估 ASCVD 残留风险的生物标志物。与 LDL-C 相比,RLP-C 水平升高与动脉粥样硬化的炎症反应相关性更强。RLP 颗粒能够直接被巨噬细胞吞噬,诱导巨噬细胞和循环单核细胞中的脂质积累和炎症反应,可能在动脉粥样硬化形成中发挥关键作用。此外,RLP-C 诱导内皮功能障碍,促进单核细胞募集到动脉粥样硬化病变中,从而加速动脉粥样硬化的发生和进展。由此可见,为减少 ASCVD 的残留风险,应提高对 RLP-C 的认识和重视。

参考文献

- [1] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要[J]. 中国介入心脏病学杂志,2023,31(7):458-508.
- [3] XU D,XIE L,CHENG C,et al. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2024,31,15:1409653.
- [4] 郭晓坤,王林. 炎症因素与动脉粥样硬化病变发病机制关系的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(16):3160-3166.
- [5] BILGIC S,REMALEY A T,SNIDERMAN A D. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk[J]. Curr Opin Lipidol,2023,34(6):259-266.
- [6] KOCKX M,KRITHARIDES L. Triglyceride rich lipoproteins[J]. Cardiol Clin,2018,36(2):265-275.
- [7] GU C,WANG N,REN P,et al. Association between postprandial lipoprotein subclasses and Framingham cardiovascular disease risk stratification[J]. Clin Biochem,2021,89:51-57.
- [8] RAPOSEIRAS-ROUBIN S,ROSSELLÓ X,OLIVA B,et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk[J]. J Am Coll Cardiol,2021,77(24):3031-3041.
- [9] HUSSAIN A,BALLANTYNE C M,SAEED A,et al. Triglycerides and ASCVD risk reduction:recent insights and future directions[J]. Curr Atheroscler Rep,2020,22(7):25.
- [10] TADA H,KAWASHIRI M A,NAKASHASHI T,et al. Clinical characteristics of Japanese patients with severe hypertriglyceridemia[J]. J Clin Lipidol,2015,9:519-524.
- [11] DI ANGELANTONIO E,SARWAR N,PERRY P,et al. Major lipids,apolipoproteins,and risk of vascular disease[J]. JAMA,2009,302(18):1993-2000.
- [12] BORÉN J,MATIKAINEN N,ADIELS M,et al. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor[J]. Clin Chim Acta,2014,431:131-142.
- [13] 张晶梅,彭红兵,李国锋,等. 基于 VAP 检测脂蛋白残粒和低密度脂蛋白颗粒浓度对颈动脉斑块的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2022,45(7):704-710.

- [14] NAKANO T, NAKAJIMA K, NIIMI M, et al. Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases[J]. Clin Chim Acta, 2008, 390(1/2): 38-43.
- [15] SAEED A, FEOFANOVA E V, 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.
- [16] BJORNSEN E, PACKARD C J, ADIELS M, et al. Apolipoprotein B48 metabolism in chylomicrons and very low-density lipoproteins and its role in triglyceride transport in normo- and hypertriglyceridemic human subjects[J]. J Intern Med, 2020, 288: 422-438.
- [17] BORÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights; a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020, 41: 2313-2330.
- [18] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society [J]. Eur Heart J, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [19] PROCTOR S D, VINE D F, MAMO J C. Arterial permeability and efflux of apolipoprotein B-containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three-dimensional quantitative confocal microscopy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(11): 2162-2167.
- [20] PENG X, WU H. Inflammatory links between hypertriglyceridemia and atherogenesis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2022, 24: 297-306.
- [21] BALLING M, LANGSTED A, AFZAL S, et al. A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: lipoprotein subclass profiling in 9293 individuals[J]. Atherosclerosis, 2019, 286: 97-104.
- [22] 刘静, 朱来运, 黄小雨, 等. 残粒脂蛋白胆固醇与急性脑梗死的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(9): 133-137.
- [23] 何志洁, 何津春, 张燕培, 等. 基于垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法的家族性高三酰甘油血症家系血脂亚组分分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(4): 482-489.
- [24] VARBO A, FREIBERG J J, NORDESTGAARD B G. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population[J]. Clin Chem, 2015, 61: 533-543.
- [25] HEO J H, JO S H. Triglyceride-rich lipoproteins and remnant cholesterol in cardiovascular disease[J]. J Korean Med Sci, 2023, 38(38): e295.
- [26] BARATTA F, COCOMELLO N, CORONATI M, et al. Cholesterol remnants, triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular risk[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4268.
- [27] ENGELEN S E, ROBINSON A J B, ZURKE Y X, et al. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(8): 522-542.
- [28] GIANOPOULOS I, DASKALOPOULOU S S. Macrophage profiling in atherosclerosis: understanding the unstable plaque[J]. Basic Res Cardiol, 2024, 119(1): 35-56.
- [29] HOU P, FANG J, LIU Z, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 691.
- [30] TUCKER B, EPHRAUMS J, KING T W, et al. Impact of impaired cholesterol homeostasis on neutrophils in atherosclerosis[J]. Arter Thromb Vasc Biol, 2023, 43: 618-627.
- [31] VIEIRA-ALVES I, COIMBRA-CAMPOS L M C, SANCHO M, et al. Role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology of atherosclerosis[J]. Front Physiol, 2020, 11: 621769.
- [32] SAGE A P, TSIANTOULAS D, BINDER C J, et al. The role of B cells in atherosclerosis. [J] Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3): 180-196.
- [33] RIDKER P M, BHATT D L, PRADHAN A D, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials [J]. Lancet, 2023, 401(10384): 1293-1301.
- [34] KOENIG W. Persistent inflammatory residual risk despite aggressive cholesterol-lowering therapy: further evidence fuelling the dual target concept[J]. Eur Heart J, 2020, 41: 2962-2964.
- [35] 马建伟, 薛晶, 王文革, 等. hsa_circ_401724 表达与 2 型糖尿病患者的炎症反应及与胰岛细胞功能的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(4): 426-429.
- [36] 董国锋, 苏珍珍, 王占科, 等. 2 型糖尿病人群残余脂蛋白胆固醇与 TyG 指数、hs-CRP 的相关性[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 938-942.
- [37] 徐秀芬, 王占科, 陈宾生, 等. 诊断糖尿病患者合并颈动脉斑块标志物的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(4): 261-266.
- [38] 王超. YKL-40 调控血管平滑肌细胞生物学行为在颈动脉粥样硬化斑块中的作用及机制研究[D]. 上海: 海军军医大学, 2021.
- [39] 苏珍珍, 邹继华, 王惠民, 等. 脂蛋白残粒与 2 型糖尿病合并心血管疾病的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(12): 945-948.
- [40] MORENO-VEDIA J, LLOP D, RODRÍGUEZ-CALVO R, et al. Lipidomics of triglyceride-rich lipoproteins derived from hyperlipidemic patients on inflammation[J]. Eur J Clin Invest, 2024, 54(3): e14132.
- [41] CHAIT A, GINSBERG H N, VAISAR T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease[J]. Diabetes, 2020, 69: 508-516.

[42] DUEWELL P, KONO H, RAYNER KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464 (7293): 1357-1361.

[43] ZEWINGER S, REISER J, JANKOWSKI V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21:30-41.

[44] CASTOLDI A, MONTEIRO LB, VAN TEIJLINGEN BN, et al. Triacylglycerol synthesis enhances macrophage inflammatory function [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4107.

[45] ROSENBLAT M, VOLKOVA N, PALAND N, et al. Triglyceride accumulation in macrophages upregulates paraoxonase 2 (PON2) expression via ROS-mediated JNK/c-Jun signaling pathway activation [J]. *Biofactors*, 2012, 38(6):458-469.

[46] JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCÍA U, LARREA-SEBAL A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:3346.

[47] KLAFKE J Z, PORTO F G, BATISTA R, et al. Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448:50-57.

[48] BLEDA S, DE HARO J, VARELA C, et al. Elevated levels of triglycerides and vldl-cholesterol provoke activation of nlrp1 inflammasome in endothelial cells [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:52-55.

[49] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2):537-557.

[50] NAKAMURA T, UEMATSU M, YOSHIZAKI T, et al. Improvement of endothelial dysfunction is mediated through reduction of remnant lipoprotein after statin therapy in patients with coronary artery disease [J]. *J Cardiol*, 2020, 75(3):270-274.

[51] MALLICK R, DUTTARROY A K. Modulation of endothelium function by fatty acids [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(1):15-38.

[52] RAJAMANI A, BORKOWSKI K, AKRE S, et al. Oxylipins in triglyceride-rich lipoproteins of dyslipidemic subjects promote endothelial inflammation following a high fat meal [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8655.

[53] SHIN H K, KIM Y K, KIM K Y, et al. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD (P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol [J]. *Circulation*, 2004, 109(8):1022-1028.

[54] BERNELOT MOENS S J, VERWEIJ S L, SCHNITZLER J G, et al. Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and a multilevel cellular immune response in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (5):969-975.

[55] YANG P T, LI Y, WANG J G, et al. The association of remnant cholesterol with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in a check-up population in China [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(6):684-697.

(收稿日期:2024-02-25 修回日期:2024-07-03)

(上接第 3038 页)

[13] GAO Y H, GUAN W J, ZHU Y N, et al. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with bronchiectasis: prevalence, risk factors and prognostic implications [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:237-246.

[14] KHAN T, JOSE R J, RENZONI E A, et al. A closer look at the role of anti-CCP antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and bronchiectasis [J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(4):1463-1475.

[15] 付庆萍. 支气管扩张合并感染患者血清 suPAR、PCT 和 CRP 水平及其临床意义 [J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(5): 276-279.

[16] CHEN Y, WANG J, LIU C, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19 [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1):97-104.

[17] 徐晓耘, 袁咏梅, 陈晓君, 等. 呼吸机相关性肺炎患者血清 IL-8、TNF- α 、MCP-1 的变化 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(17):2624-2627.

[18] LI Y T, WANG Y C, LEE H L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1, a possible biomarker of multiorgan failure and mortality in ventilator-associated pneumonia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2218-2242.

[19] COGNASSE F, DUCHEZ A C, AUDOUX E, et al. Platelets as key factors in inflammation: focus on CD40L/CD40 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:825892.

[20] 全守东, 乐原, 杜振元, 等. 肺炎支原体感染哮喘患儿血清 CD40L 和 VCAM-1 水平及意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(22):3474-3478.

[21] 王宇飞, 冯星火. 血清 CD40 配体、空腹血糖水平在重症肺炎患者中的临床价值 [J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(2): 304-306.

[22] 王洁英, 韩田田, 刘娜, 等. 支气管哮喘合并 MP 感染患儿血清 sCD40L 和 Ficolin-3 及 MDC 水平及与免疫功能的关系 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 46(11):1533-1536.

[23] LIU Z, LIU S, ZHANG Y, et al. Distinct roles of ICOS and CD40L in human T-B cell adhesion and antibody production [J]. *Cell Immunol*, 2021, 368:104420.

(收稿日期:2024-02-10 修回日期:2024-07-02)