

血细胞对动脉粥样硬化出血斑块炎症环境及转归的影响

陆闽侨¹, 李碧澄², 田野^{1,2}, 王丽娜¹

(1. 哈尔滨医科大学病理生理学教研室, 黑龙江省哈尔滨市 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江省哈尔滨市 150000)

[关键词] 动脉粥样硬化; 斑块内出血; 血细胞; 炎症

[摘要] 动脉粥样硬化是一种大中型动脉的慢性炎症性疾病, 可导致缺血性心脏病、中风和周围血管病等心脑血管疾病, 严重危害人类健康。斑块内出血是进展期斑块的重要特征, 且已被证实可以短期内加速斑块进展, 这主要与血细胞进入斑块后影响斑块内炎症水平相关。本文旨在综述血细胞各组分在出血斑块炎症调节和转归中的作用。

[中图分类号] R363; R54

[文献标识码] A

Impact of blood cells on the inflammatory environment and outcome of atherosclerotic hemorrhagic plaques

LU Minqiao¹, LI Bicheng², TIAN Ye^{1,2}, WANG Lina¹

(1. Department of Pathophysiology, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; intraplaque hemorrhage; blood cell; inflammation

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of large and medium-sized arteries, which can lead to ischemic heart disease, stroke, peripheral vascular disease and other cardiovascular and cerebrovascular diseases, seriously endangering human health. Intraplaque hemorrhage is an important feature of advanced plaque, and it has been proved that it can accelerate the progression of plaque in a short time, which is mainly related to the influence of blood cells into the plaque on the level of inflammation in the plaque. The purpose of this paper is to review the role of blood cell components in the regulation and outcome of inflammation in hemorrhagic plaque.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH)是主要由于新生血管渗漏和破裂导致血液成分进入斑块中的一种现象,是进展期斑块的重要特征,也是促As进展的强刺激因子^[1]。现有研究证实,出血斑块可在短期内快速进展,甚至导致心脑血管事件的发生^[2-3]。在对颈动脉斑块研究中,不论血管管腔狭窄程度如何,IPH的存在可增加As患者8~10倍的中风风险^[4]。IPH导致心脑血管事件的发生与两方面相关:其一,利用磁共振技术与CT评价IPH量,发现IPH发生后形成血肿,引起斑块体积增加,出血量越多越可增加心脑血管事件发生^[5-6];其二,病理学研究发现,血细胞进入斑块后,血细胞成分在斑块内沉积,

诱发炎症反应,增加斑块不稳定性^[7-8]。因此,探究IPH后血细胞对斑块内炎症环境的影响及其在斑块进展中的作用,有助于我们深入认识出血斑块的进展机理,为预防和治疗出血斑块、减少心脑血管事件发生提供理论支持。

1 炎症与动脉粥样硬化斑块内出血

动脉粥样硬化是一种血管壁慢性炎症性疾病,主要由骨髓细胞的先天免疫反应驱动,如单核细胞和巨噬细胞。随着As的进展,保护性的自身免疫反应转变为致病性反应。血管内膜下脂质蓄积是As病变的重要特征,可表现为低密度脂蛋白(low

[收稿日期] 2020-09-20

[修回日期] 2020-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金重大项目(81727809)

[作者简介] 陆闽侨,硕士研究生,研究方向为声动力治疗动脉粥样硬化出血斑块,E-mail为bxhwlmq@163.com。通信作者王丽娜,博士,副教授,研究方向为动脉粥样硬化发展机理,E-mail为wangln6@126.com。

density lipoprotein, LDL) 浸润、胆固醇结晶集聚、坏死核心形成^[9]。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号通路激活是先天免疫的重要反应过程之一,其可以通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路增加促炎因子分泌。内膜下的 LDL 在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的作用下氧化成氧化型 LDL (oxidized-LDL, ox-LDL), 斑块内巨噬细胞通过 TLR 介导 ox-LDL 吞噬, 激活胞内促炎信号通路; 胆固醇结晶可激活细胞内炎症小体, 促进白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 前体等切割, 激活 IL- 1β 等促炎因子^[9]。此外, 氧化/抗氧化稳态失调是加重斑块内氧化应激、促进斑块易损性增加的重要因素^[10]。斑块内以巨噬细胞为主的吞噬细胞通过摄入脂质等, 诱导 ROS 产生, 激活炎性细胞分泌炎性小泡, 可增加斑块内细胞坏死和凋亡, 扩大坏死核心, 并诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 产生和释放, 损伤基底膜, 最终导致斑块易损性增加^[11]。

在 As 发展过程中, 适应性免疫细胞可以通过促进或抑制炎症反应, 从而加重或延缓 As 斑块的发展^[9]。巨噬细胞、淋巴细胞等炎性细胞参与新生血管破裂及 IPH 过程^[12-15]。IPH 发生后, 血液中的红细胞及其代谢产物作为最主要的外源刺激物诱导炎性细胞发生炎症反应和氧化应激, 而白细胞等炎性细胞则在斑块内通过免疫调节参与炎症反应过程, 共同作用, 最终促进 As 斑块进展。

2 红细胞在出血斑块中的作用

红细胞在血细胞中占比最大, 在 IPH 时大量的红细胞进入斑块内, 发生滞留和局部溶血^[16], 中国研究者已证实出血斑块内存在 NF- κ B 激活^[17], 红细胞以剂量依赖的方式上调炎症因子的 mRNA 水平, 增加斑块破裂的风险^[8]。这主要与红细胞结构组成相关, 其细胞膜富含脂质, 血红蛋白含有丰富的血红素和铁元素, 这些成分是强氧化剂和自由基的来源, 共同作用下可加重斑块内炎症负荷, 促进斑块进展^[18]。

2.1 红细胞膜

早在 2007 年, 就有临床研究者通过对比稳定型冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者和急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者红细胞膜总胆固醇 (total cholesterol content of erythrocyte membrane, CEM) 含量, 发现 ACS 患者的 CEM 明显高于稳定型 CAD 患者。随

后, 又有研究结果显示在 As 实验兔应用瑞舒伐他汀后, 与对照组相比, 瑞舒伐他汀组兔 CEM 水平降低, 斑块脂核明显变小, 脂核内巨噬细胞与微血管减少, 斑块表型趋于稳定^[19]。这些结果提示 CEM 可作为 As 斑块进展和易损性增加的标志物^[20]。除血浆中的游离胆固醇外, 红细胞破裂、降解后的红细胞膜也为斑块内环境提供大量的胆固醇, 且大部分胆固醇是非酯化形式, 这些胆固醇能促进斑块内炎症级联反应的发生和放大, 诱导泡沫细胞形成, 并促进斑块脂质核心扩大, 从而导致斑块易损性增加^[21]。此外, Tziakas 等^[22]研究发现, 在人类 As 斑块钙化区域可见红细胞膜表面标志物阳性表达, 去除血红蛋白后的红细胞膜可促进平滑肌细胞向成骨细胞转化, 由此可见, 红细胞膜可能是影响斑块内钙化形成的重要因素。因此, 当 IPH 发生后, 红细胞膜可以通过增加出血斑块内脂质负荷、加重炎症反应和破坏出血斑块内的钙稳态促进 As 斑块进展。

2.2 血红蛋白和血红素

斑块内出血后, 红细胞溶血释放出的血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 与触珠蛋白 (haptoglobin, Hp) 形成 Hb-Hp 复合体, 巨噬细胞通过 CD163 介导 Hb-Hp 复合体吞噬, 形成 M (Hb) 巨噬细胞亚型, 该巨噬细胞亚型在出血斑块中的作用存在争议。有研究显示 M (Hb) 可以通过 CD163/HIF-1 α /VEGF-A 通路介导斑块内血管新生和增加血管通透性, 促进红细胞渗漏和加重斑块内炎症反应, 从而造成 IPH 恶性循环^[23]。同时, 还有研究发现 M (Hb) 胞内 ROS 水平低于泡沫细胞, 可通过活化 PI3K/Akt 通路促进 IL-10 合成, 产生抗炎效应, 发挥 As 保护作用^[24]。

血红素是血红蛋白的重要组成部分, 并具有较强的氧化性, 可造成斑块内血红素应激。首先, 血红素可直接氧化斑块内 LDL, 导致斑块内氧化应激加重, 同时损伤内皮细胞功能^[25]; 此外, 释放的血红素还可通过诱导斑块内平滑肌细胞内质网应激, 促进斑块进展^[26]。ROS 可以导致斑块内炎性细胞炎症因子分泌增加。在 As 斑块内, 氧化应激与炎症反应相互促进, 加重 As 进展^[27]。为了对抗血红素的不良作用, 斑块内巨噬细胞可在血红素刺激下向 M₂ 亚型转化, 该亚型通过活化 ATF1/LXR β /LXR α /ABCA1 轴, 促进巨噬细胞内胆固醇外排, 减少泡沫细胞的形成, 发挥保护性作用^[28], 但由于其在出血斑块内出现的时间相对较晚, 且数量不足, 很难阻止 IPH 造成的斑块持续进展。由此可见, Hb 和血红素在出血斑块中通过加重斑块内氧化应激

促进炎症反应导致 As 进展,而斑块内巨噬细胞的活化和型别转化则在延缓出血斑块进展中发挥重要作用。当前研究主要聚焦于巨噬细胞对于 Hb 和血红素的摄取,然而斑块内平滑肌细胞、内皮细胞及其他具有吞噬功能的细胞均有可能参与 Hb 和血红素的摄取,研究人员或可针对巨噬细胞以外的细胞探究其在出血斑块中的作用。

2.3 铁元素

1981 年, Sullivan 提出了铁假说,认为机体较高的铁储存水平会增加心血管疾病发生率,而铁缺乏则可能有延缓 As 发展的作用。血红素可在血红素加氧酶的作用下分解成胆绿素、一氧化碳和 Fe^{2+} [29]。铁介导的氧化应激是人类 As 发展的增强剂 [30]。过量的铁可以导致巨噬细胞氧化应激加重,促进炎症反应和脂质代谢紊乱从而促进 As 斑块发展 [31-32]。出血斑块内的铁以游离非转铁蛋白结合铁 (non-transferrin bound serum iron, NTBI)、血红蛋白或血红素的形式存在,可通过 Fenton 和 Haber-Weiss 反应催化 ROS 形成,进而促进斑块内脂质氧化、ox-LDL 蓄积并诱导巨噬细胞向泡沫细胞转化 [33]。Vincchi 等 [34] 通过构建 $\text{ApoE}^{-/-} \text{FBN}^{\text{wt}/\text{C326S}}$ 小鼠,造成小鼠循环 NTBI 上调,建立全身性铁过载模型,利用该模型进行研究,结果显示,与对照组相比, $\text{ApoE}^{-/-} \text{FBN}^{\text{wt}/\text{C326S}}$ 小鼠主动脉血管斑块内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子 mRNA 水平上调,脂质含量增加,胶原含量减少,斑块破裂的风险指数增加。铁调素 (Hepcidin) 是一种重要的多肽激素,通过与膜铁转运蛋白结合,触发其内吞和降解,从而调节细胞内铁稳态 [35]。巨噬细胞在机体铁的处理和 As 斑块的发生、发展中起关键作用 [36]。中国研究人员 Li 等 [37] 研究发现,在 IPH 区域存在铁调素阳性率显著增加,且这与铁刺激的巨噬细胞 IL-6/STAT3 通路活化相关,提示出血斑块中存在铁调素水平增高与铁蓄积恶性循环。综上所述,IPH 可加重斑块内铁蓄积,而铁蓄积则可加重斑块内氧化应激,加重炎症反应,从而加速出血斑块进展。针对出血斑块内铁代谢紊乱的现象,调控巨噬细胞铁代谢可能成为干预出血斑块的有效靶点。

3 白细胞在出血斑块中的作用

白细胞是血细胞的重要组成部分,包括单核细

胞、淋巴细胞和粒细胞。白细胞发挥着重要的炎症调节作用,近年来白细胞各组分在出血斑块中的作用也逐渐被发现。

3.1 单核细胞和巨噬细胞

单核细胞进入 As 斑块后主要通过分化为巨噬细胞发挥其生物学作用 [38],巨噬细胞在 As 发展中起核心作用,通过参与局部炎症反应,促进或抑制斑块进展 [39]。在不同的刺激下,单核细胞可分化为不同的巨噬细胞亚型 [24,38]。M1、Mox、M4 型巨噬细胞主要通过分泌 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子促进斑块进展。M2 型巨噬细胞通过上调 IL-10、IL-4 等抑炎因子分泌抑制 As 斑块进展。Min 等 [40] 研究表明,脑出血部位浸润的巨噬细胞可在神经胶质细胞分泌物的诱导下,向 M2 转化发挥抗炎效应。上文已经提及的出血斑块内特殊巨噬细胞亚型 M (Hb) 和 Mhem,通过上调膜表面膜铁转运蛋白的表达,减少细胞内铁含量,降低胞内 ROS 水平,促进脂质外流,同时促进 IL-10 分泌和血红素加氧酶 1 的合成,抑制斑块进展 [24]。增加 As 斑块内的有效吞噬,可以延缓斑块进展 [41];Chang 等 [42] 发现,巨噬细胞在脑出血发生部位通过 AXL/MERTK 通路介导有效吞噬功能增强,达到清除血肿和消除炎症的目的,而巨噬细胞在出血斑块中是否可以通过活化相关通路增强有效吞噬仍有待进一步探索。巨噬细胞在出血斑块内可以分化为不同亚型,而不同亚型则可发挥促炎或抗炎等作用,由于巨噬细胞的可塑性,使巨噬细胞在阻止和稳定现有 As 的发展方面成为有吸引力的治疗目标,调控出血斑块内巨噬细胞表型转化有可能成为稳定出血斑块的重要手段。

3.2 淋巴细胞

T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞通过免疫调节功能在 As 斑块的发展中发挥重要作用。IPH 发生后,斑块内淋巴细胞增加。目前已知,在不同的抗原刺激下, CD4^+ T 细胞在斑块中可转化为不同亚型 (Th1、Th2、Th17、Treg),通过促炎、抑炎及免疫调节作用参与 As 病变发展 [43]。 CD8^+ T 细胞的抗 As 和致 As 功能均已被报道 [44]。B 细胞在 As 病变中的作用同样具有两面性 [45-46]。除此之外, Zhou 等 [47] 研究发现,脑出血发生后, Treg 细胞可以通过 IL-10/GSK3 β /PTEN 轴调节巨噬细胞型别转化,减轻脑出血后的炎性损伤。然而,目前专门针对 IPH 后淋巴细胞在出血斑块演变过程中的作用仍然缺乏研究,深入探究淋巴细胞的作用可丰富研究者对于出血斑块的认识。

3.3 粒细胞

Leclercq 等^[16]发现,出血区域内中性粒细胞大量聚集,随后实验发现,出血斑块内存在中性粒细胞与 MMP-9 共定位,且 MMP-9 表达量与中性粒细胞活化指标表达量呈正相关。目前已知在进展期斑块中, MMP-9 参与斑块破裂的病理过程^[48]。因此, IPH 发生后,中性粒细胞可能通过分泌 MMP-9 参与斑块破裂的发生。除此之外,中性粒细胞胞外陷阱网(neutrophil extracellular trap, NET)可以通过加强免疫炎症反应,促进 As 进展^[49],但 NET 在出血斑块内发挥的具体作用还需进一步探究。此外,嗜碱性粒细胞通过招募炎性巨噬细胞驱动促炎反应,也可活化 Th2 细胞抑制炎症反应^[50];嗜酸性粒细胞可激活内皮细胞增加血小板募集,促进 As 进展^[51]。目前,粒细胞在出血斑块中作用的研究还不够充分,仍需探索。

4 血小板在出血斑块中的作用

斑块内出血导致的斑块内止血和凝血反应,可引起血小板活化、纤维蛋白形成和中性粒细胞聚集^[16]。血小板作为炎症和免疫调节活动的介质,参与 As 斑块的发生发展。在早期斑块形成时就存在血小板活化,活化的血小板可以通过旁分泌的形式产生炎症因子和炎症介质,促进血小板在血管壁聚集^[52]。不稳定新生血管的渗漏和破裂为血小板提供了进入斑块的一种新途径。研究发现,晚期颈动脉斑块的新生血管周围存在血小板,活化的血小板会释放微粒,微粒中包含大量促 As 发展的物质,如血小板因子 4 [又称为 CXC 趋化因子配体 4 (chemokine C-X-C motif ligand 4, CXCL4)]、花生四烯酸、血小板激活因子等^[53]。其中,由活化的血小板 α 颗粒分泌的 CXCL4 可促进单核细胞向巨噬细胞分化,通过酯化作用促进巨噬细胞摄取 ox-LDL,从而促进泡沫细胞的形成,并通过释放 ROS 诱导内皮细胞凋亡^[54]。同时,血小板可以被趋化入出血斑块内的巨噬细胞吞噬,从而激活巨噬细胞,通过淀粉样蛋白 β 肽,诱导诱导型一氧化氮合酶产生^[55]。血小板还可以通过调节祖细胞向巨噬细胞或内皮细胞分化,影响泡沫细胞形成,调节树突状细胞的活化、分化和凋亡,影响斑块稳定性^[54]。此外,血小板可通过清道夫受体介导 LDL 颗粒的连接、修饰、内吞影响斑块内胆固醇代谢^[56]。由此可见,在出血斑块中,血小板通过调节斑块内其他细胞的功能,影响斑块内

坏死核心形成和斑块内炎症水平,从而促进斑块进展。出血斑块内的细胞间相互作用变得更加频繁,这也是斑块内环境复杂的原因之一,因此,探究出血斑块内细胞间相互作用对于斑块进展的影响非常重要。

5 展望

动脉粥样硬化 IPH 导致大量血液成分进入斑块内,出血斑块内红细胞、血小板及炎性细胞等血液组分大量累积,引起斑块内的炎症反应和氧化应激水平升高,使斑块处于毒性环境,造成坏死核心扩大、基质细胞死亡、纤维降解等不良后果,最终发生斑块破裂,引起心脑血管事件。降低脂质水平和减轻炎症反应是目前对抗 As 的两种基本治疗策略,然而,其对于稳定出血斑块并没有表现出明显获益^[57-58]。出血斑块内可能存在除炎症以外的其他机制参与斑块进展。斑块内铁代谢状态的改变可影响斑块内炎症反应、脂质处理和氧化应激状态,因此,调控斑块内铁代谢可能成为 IPH 的有效治疗手段^[36]。IPH 导致 As 斑块进展的机理研究已经取得了一定的进步,但仍存在许多研究空白需要继续探索。深入探究出血斑块进展的机理可能为研究者开发治疗出血斑块的有效药物和技术手段提供理论基础和可行靶点。

[参考文献]

- [1] Teng Z, Sadat U, Brown AJ, et al. Plaque hemorrhage in carotid artery disease: pathogenesis, clinical and biomechanical considerations [J]. J Biomech, 2014, 47 (4): 847-858.
- [2] Turc G, Oppenheim C, Naggara O, et al. Relationships between recent intraplaque hemorrhage and stroke risk factors in patients with carotid stenosis: the HIRISC study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(2): 492-499.
- [3] Zhao G, Tang X, Tang H, et al. Recent intraplaque hemorrhage is associated with a higher risk of ipsilateral cerebral embolism during carotid artery stenting [J]. World Neurosurg, 2020, 137: e298-e307.
- [4] Schindler A, Schinner R, Altaf N, et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques: Meta-analysis of individual patient data [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(2 Pt 1): 395-406.
- [5] Liu Y, Wang M, Zhang B, et al. Size of carotid artery intraplaque hemorrhage and acute ischemic stroke: a cardiovascular magnetic resonance Chinese atherosclerosis risk e-

- valuation study [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21 (1): 36.
- [6] Saba L, Micheletti G, Brinjkji W, et al. Carotid intra-plaque-hemorrhage volume and its association with cerebrovascular events [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40 (10): 1731-1737.
- [7] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2316-2325.
- [8] Lin H, Xu X, Lu H, et al. Pathological mechanisms and dose dependency of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43 (3): 272-280.
- [9] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [10] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [11] Usman A, Ribatti D, Sadat U, et al. From lipid retention to immune-mediate inflammation and associated angiogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 22(8): 739-749.
- [12] Tanaka T, Ogata A, Masuoka J, et al. Possible involvement of pericytes in intraplaque hemorrhage of carotid artery stenosis [J]. *J Neurosurg*, 2018, 1-7. DOI: 10.3171/2018.1.JNS171942.
- [13] Suzuki E, Imuta H, Fujita D, et al. Endogenous interleukin-1 β is implicated in intraplaque hemorrhage in apolipoprotein E gene null mice [J]. *Circ J*, 2018, 82(4): 1130-1138.
- [14] Hermans M, Van Lennep JR, Van Daele P, et al. Mast cells in cardiovascular disease: from bench to bedside [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3395-3407.
- [15] Lagraauw HM, Wezel A, Van Der Velden D, et al. Stress-induced mast cell activation contributes to atherosclerotic plaque destabilization [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 2134-2141.
- [16] Leclercq A, Houard X, Philippe M, et al. Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution via neutrophil protease enrichment [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(6): 1420-1429.
- [17] 林晖莉, 余江水, 李美美, 等. 红细胞诱导的粥样斑块炎症中 NF- κ B 涉及的机制研究 [J]. *山东大学学报*, 2011, 47(9): 13-15.
- [18] Michel JB, Martin-Ventura JL. Red blood cells and hemoglobin in human atherosclerosis and related arterial diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6756.
- [19] Tziakas D, Chalikias G, Kapelouzou A, et al. Erythrocyte membrane cholesterol and lipid core growth in a rabbit model of atherosclerosis; modulatory effects of rosuvastatin [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): 173-181.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Tziakas DN, Chalikias G, Pavlaki M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification [J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2032-2048.
- [23] Guo L, Akahori H, Harari E, et al. CD163⁺ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3): 1106-1124.
- [24] Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 77(10): 1919-1932.
- [25] Balla G, Jacob HS, Eaton JW, et al. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(6): 1700-1711.
- [26] Gáll T, Pethő D, Nagy A, et al. Heme induces endoplasmic reticulum stress (HIER stress) in human aortic smooth muscle cells [J]. *Front Physiol*, 2018, 9(11): 1595-1620.
- [27] Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 247-260.
- [28] Boyle JJ. Heme and haemoglobin direct macrophage Mhem phenotype and counter foam cell formation in areas of intraplaque haemorrhage [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23 (5): 453-461.
- [29] Gall T, Balla G, Balla J. Heme, heme oxygenase, and endoplasmic reticulum stress-a new insight into the pathophysiology of vascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3675-3697.
- [30] Michel J-B, Libby P, Franck G. Internal bleeding: is intraplaque hemorrhage a decoration or a driver? [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(4): 481-484.
- [31] 张猛, 赵洪婷, 蔡晶, 等. 巨噬细胞铁代谢 Hcpidin-Fpn1 轴及其在动脉粥样硬化的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(9): 946-952.
- [32] Xiao L, Luo G, Guo X, et al. Macrophage iron retention aggravates atherosclerosis; evidence for the role of autocrine formation of hepcidin in plaque macrophages [J]. *Biochim*

- Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(2): 158531.
- [33] Wunderer F, Traeger L, Sigurslid HH, et al. The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis [J]. Pharmacol Res, 2020, 153: 104664.
- [34] Vinchi F, Porto G, Simmelbauer A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction [J]. Eur Heart J, 2020, 41(28): 2681-2695.
- [35] Agarwal AK, Yee J. Hepcidin [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(4): 298-305.
- [36] Cornelissen A, Guo L, Sakamoto A, et al. New insights into the role of iron in inflammation and atherosclerosis [J]. EBioMedicine, 2019, 47: 598-606.
- [37] Li B, Gong J, Sheng S, et al. Increased hepcidin in hemorrhagic plaques correlates with iron-stimulated IL-6/STAT3 pathway activation in macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(2): 394-400.
- [38] Xu H, Jiang J, Chen W, et al. Vascular macrophages in atherosclerosis [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 4354786.
- [39] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 20-33.
- [40] Min H, Jang YH, Cho IH, et al. Alternatively activated brain-infiltrating macrophages facilitate recovery from collagenase-induced intracerebral hemorrhage [J]. Mol Brain, 2016, 9: 4201-4210.
- [41] Kojima Y, Weissman IL, Leeper NJ. The role of efferocytosis in atherosclerosis [J]. Circulation, 2017, 135(5): 476-489.
- [42] Chang CF, Goods BA, Askenase MH, et al. Erythrocyte efferocytosis modulates macrophages towards recovery after intracerebral hemorrhage [J]. J Clin Invest, 2018, 128(2): 607-624.
- [43] Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, et al. Immunobiology of atherosclerosis: a complex net of interactions [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5293-5338.
- [44] Van Duijn J, Kuiper J, Slutter B. The many faces of CD8⁺ T cells in atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(5): 411-416.
- [45] Srikakulapu P, Mcnamara CA. B cells and atherosclerosis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(5): 1060-1067.
- [46] Tsiantoulas D, Sage AP, Göderle L, et al. BAFF neutralization aggravates atherosclerosis [J]. Circulation, 2018, 138(20): 2263-2273.
- [47] Zhou K, Zhong Q, Wang YC, et al. Regulatory T cells ameliorate intracerebral hemorrhage-induced inflammatory injury by modulating microglia macrophage polarization through the IL-10 GSK3b PTEN axis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 37(7): 967-979.
- [48] Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 816(9): 93-106.
- [49] 左海奇, 李碧澄, 田野. 中性粒细胞胞外陷阱网在动脉粥样硬化进展中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(6): 635-639.
- [50] Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 778(8): 90-95.
- [51] Mackman N. Eosinophils, atherosclerosis, and thrombosis [J]. Blood, 2019, 134(21): 1781-1782.
- [52] Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E [J]. Nat Med, 2003, 9(1): 61-67.
- [53] Badimon L, Suades R, Fuentes E, et al. Role of platelet-derived microvesicles as crosstalk mediators in atherothrombosis and future pharmacology targets: a link between inflammation, atherosclerosis, and thrombosis [J]. Front Pharmacol, 2016, 7(8): 293.
- [54] Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: potential role of antiplatelet agents [J]. Blood Rev, 2020, 78(3): 454-466.
- [55] De Meyer GRY, De Cleen DMM, Cooper S, et al. Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2002, 90(11): 1197-1204.
- [56] Lievens D, Von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(5): 827-838.
- [57] Sun J, Underhill HR, Hippe DS, et al. Sustained acceleration in carotid atherosclerotic plaque progression with intraplaque hemorrhage [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(8): 798-804.
- [58] Mujaj B, Bos D, Muka T, et al. Antithrombotic treatment is associated with intraplaque haemorrhage in the atherosclerotic carotid artery: a cross-sectional analysis of the rotterdam study [J]. Eur Heart J, 2018, 39(36): 3369-3376.
- (此文编辑 曾学清)