

本文引用: 刘美怡, 邵明燕, 关媛媛, 等. 富含甘油三酯的脂蛋白及其残余物致动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 355-362. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0355-08

· 文献综述 ·

富含甘油三酯的脂蛋白及其残余物致动脉粥样硬化的机制研究进展

刘美怡¹, 邵明燕¹, 关媛媛¹, 李芳莉², 李玲孺³

1. 北京中医药大学, 北京市 100029; 2. 北京中医药大学深圳医院(龙岗)治未病科, 广东省深圳市 518000;

3. 北京中医药大学国家体质与治未病研究院, 北京市 100029

[摘要] 甘油三酯(TG)在血液中以特定的富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)的形式进行转运。当 TRL 产生过量或分解代谢不及时,会形成富含胆固醇酯的残余物,TRL 及其残余物通过多种直接或间接机制参与动脉粥样硬化(As)的发生发展。目前,生活方式干预联合西药降脂类药物被认为是 As 的首选治疗策略。然而,仅靠降脂治疗并不能减少 As 的残余风险,中医药则着眼于人体整体功能,以达到预防和治疗 As 的目的。本文将从 TRL 的代谢机制入手,阐明 TRL 及其残余物在 As 发生风险中的作用,并概述当前干预 TRL 代谢途径减少 As 发生的方法。

[关键词] 甘油三酯; 富含甘油三酯的脂蛋白; 动脉粥样硬化; 药物治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the mechanism of atherosclerosis caused by triglyceride-rich lipoprotein and its residues

LIU Meiyi¹, SHAO Mingyan¹, GUAN Yuanyuan¹, LI Fangli², LI Lingru³

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Preventive Medicine, Shenzhen Hospital (Longgang), Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 3. National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

[ABSTRACT] Triglyceride (TG) is transported in the blood as specific triglyceride-rich lipoprotein (TRL). When TRL is overproduced or the catabolism is not timely, cholesterol ester-rich residues is formed. Both TRL and its residues contribute to the development of atherosclerosis (As) through various direct and indirect mechanisms. Currently, the combination of lifestyle interventions and Western medicines is considered the preferred treatment strategy for As. However, lipid-lowering therapy alone cannot fully eliminate the residual risk of As. In contrast, traditional Chinese medicine emphasizes the holistic regulation of bodily functions to prevent and treat As. This paper will begin by examining the metabolic mechanisms of TRL, elucidate the role of TRL and its residues in the risk of As occurrence, and summarize current strategies targeting the TRL metabolic pathway to reduce the incidence of As.

[KEY WORDS] triglyceride; triglyceride-rich lipoprotein; atherosclerosis; medication treatment

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种脂质代谢紊乱引起的动脉病变^[1]。其始于血管内皮功能障碍,进而促进单核细胞的激活和向动脉壁的募集。激活的单核细胞分化为巨噬细胞,并从血液中

的脂蛋白吸收胆固醇和其他脂质,最终形成泡沫细胞。这些富含脂质的泡沫细胞的积累,以及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的过度增殖,导致脂肪条纹的产生,脂肪条纹会损坏血

[收稿日期] 2024-01-03

[修回日期] 2024-05-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82374308);科技部重点研发项目(2022YFC2010104);国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学项目(zyzdxk-2023251);深圳市龙岗区科技发展专项资金项目(LGWJ2021-142);北京中医药大学“解码中医”项目(BZY-JMZY-2022-001)

[作者简介] 刘美怡,硕士研究生,研究方向为体质干预与慢病防控研究,E-mail:753299343@qq.com。通信作者李玲孺,博士,博士研究生导师,研究方向为调节体质防治糖脂代谢性疾病的应用基础,E-mail:lilingru912@163.com。

管壁的弹性,最终导致 As 的发生^[2]。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)作为脂蛋白家族中的一员,其氧化修饰在 As 的发生中起着重要作用,其致病的分子机制也已被深入阐释^[3]。在 LDL 水平降低后,导致 As 进展和血栓形成增加的残余风险仍达到 50%,这种残余风险被认为是由富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)介导,但目前对 TRL 导致 As 发生的机制研究仍然有限^[4]。血液中甘油三酯(triglyceride, TG)以 TRL 的形式进行转运,鉴于 TG 本身不具有直接致 As 发生的作用,TRL 及其残余物是否是导致 As 残余风险升高的因素是近年来的研究热点^[5]。TRL 包括乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)。当 TRL 产生过量或清除受损时,TRL 无法及时从血液中代谢,便会形成 TRL 残余物。TRL 残余物的形成主要是由脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)对 CM 和 VLDL 核心中的 TG 进行水解,导致 TG 被耗尽,而形成富含胆固醇酯的颗粒^[6-7]。为了更好地了解 TRL 及其残余物促进 As 发生发展的分子机制,本文将从 TRL 的代谢机制入手,阐明在正常及病理条件下 TRL 及其残余物的调控机制及靶向治疗策略,以期有效降低 As 的发生风险。

1 富含甘油三酯的脂蛋白的生理代谢途径

TRL 通过外源性及内源性两种途径产生。外源性 TRL 主要由肠道合成,在载脂蛋白 B48(apolipoprotein B48, ApoB48)的协助下,形成 CM,随后分泌到周围淋巴管中并进入血液,进入血液循环后,CM 被 LPL 迅速水解而转化为 CM 残余物,这些 CM 残余物通过与低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)和低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein, LRP)结合后,经肝脏从循环中清除^[8]。内源性 TRL 在肝脏合成,并在 ApoB100 的协助下,将肝脏产生的 VLDL 转运到外周组织以供利用。当 VLDL 进入外周组织后,在 LPL 和肝脂肪酶的作用下被水解为颗粒较小的中密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)。约一半的 VLDL 以 VLDL 残粒和 IDL 的形式被肝脏直接清除,其余部分被转化为 LDL,从而产生致 As 发生的高度风险^[9]。

2 富含甘油三酯的脂蛋白的病理代谢途径

在正常生理状态下,TRL 代谢过程中几乎不会

形成残余物。但在病理状态下,TRL 会出现产生过量或清除受损的情况,TRL 则可能通过产生致病性脂蛋白的间接作用或直接影响血管壁促进 As 的发生。

TRL 可以通过产生致病性脂蛋白间接促进 As 的发生。当 VLDL 分泌异常时,会产生小而致密的 LDL,与较大的 LDL 颗粒相比,这种小而致密的 LDL 颗粒更容易穿透血管壁,与动脉壁结合更为紧密,并且清除速度更慢,因此它们更容易导致 As 的形成^[10]。高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)通过预防炎症和氧化应激,并促进胆固醇外排,在 As 的病变过程中发挥作用。TRL 的清除延迟增加了从高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)转移脂质的机会,从而降低了 HDLC 水平,导致胆固醇在动脉内膜中蓄积,进而导致动脉管腔狭窄^[11]。除了间接作用外,TRL 还被证明可以通过影响血管和血管壁的功能直接促进 As 发生^[12]。富含胆固醇酯的残余物已证明存在于人类 As 斑块中^[13]。TRL 及其残余物导致血管内皮功能障碍和巨噬细胞源性泡沫细胞形成^[14-15]。此外,研究证明 TRL 可以激活白细胞,引起血栓形成效应,包括血小板聚集和凝血因子 VII 的增加^[16-17]。因此,无论是 TRL 产生过量还是清除延迟,都可能使 TRL 及其残余物通过直接或间接的方式导致 As 的发生。

3 富含甘油三酯的脂蛋白及其富含胆固醇酯的残余物导致动脉粥样硬化机制

在 As 发展过程中,TRL 及其残余物发挥着重要作用(图 1)。其主要机制包括损伤血管内皮功能、促进泡沫细胞的形成、诱发炎症反应、导致凝血功能异常以及残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)的积累。

3.1 损伤血管内皮功能

血管内膜被视为防止循环脂蛋白渗透到动脉壁的屏障,完整的血管内膜结构有抗脂质沉积的作用^[18]。内皮细胞(endothelial cell, EC)的功能异常可以引发炎症、血栓形成、血管舒缩张力变化以及血管内皮黏附分子表达增加等现象,从而促进 As 的发生^[19]。当 EC 的稳态被破坏后,会导致 EC 的持续激活,并处于以活性氧的过量产生、血管舒张介质的生成受损以及黏附分子的表达增加为特征的炎症状态下,最终导致内膜的屏障功能障碍^[20]。内膜屏障功能障碍可以导致脂蛋白在内皮下沉积,进

而促进 As 发生。当内膜屏障功能障碍时,循环中的脂蛋白进入动脉壁,并通过与 EC 外基质中的蛋白多糖结合,在内膜下间隙沉积,成为 As 病变形成的关键步骤^[21]。EC 对 TRL 及其残余物的反应性变化对于评估内皮功能障碍的严重程度至关重要。在水解过程中,TRL 产生的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)被 EC 吸收,并通过酰基辅酶 A 合成酶的作用,进一步加剧了内皮炎症反应^[22]。此外,TRL 及其残余物在血液中的长期大量积累会促进活性

氧的产生,导致内膜通透性增加,使得这些物质能够通过通透性增加的 EC 进入动脉壁内沉积^[23]。进一步的研究表明,TRL 残余物通过增加血管内皮黏附分子的表达以及降低动脉血管的舒张功能,导致血管内皮功能失调,从而加剧 As 的发生和发展^[24]。TRL 残余物还被证明能够通过增加促凋亡细胞因子,如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 的分泌,诱导 EC 凋亡,这一过程导致血管内皮损伤并加速 As 的形成^[25]。

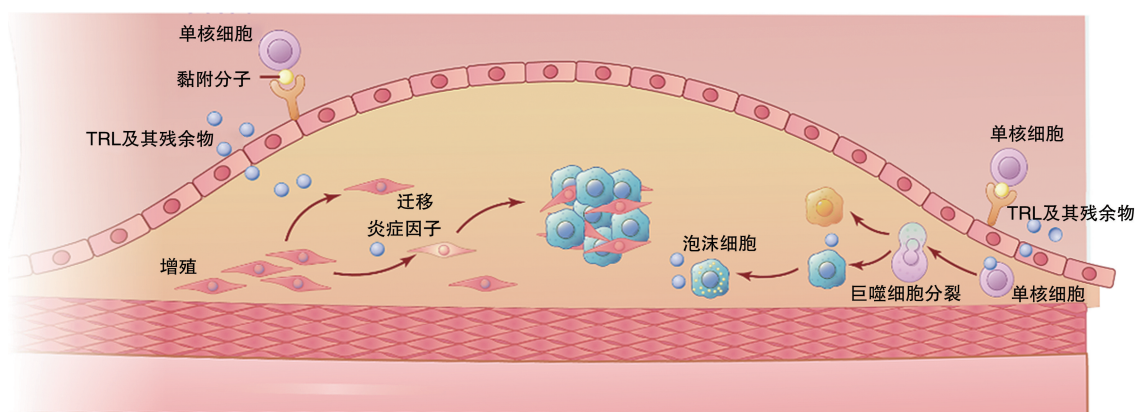


图 1. TRL 及其残余物在 As 进程中的作用

Figure 1. The role of TRL and its residues in the As process

3.2 促进泡沫细胞形成

泡沫细胞的形成是 As 早期的主要病理特征。当血脂异常时,血液中含有较高的脂质向血管 EC 下迁移,被巨噬细胞吞噬后转化为泡沫细胞,并被血管中层向内皮下迁移的 VSMC 覆盖,共同组成向管腔内凸出的 As 斑块^[26]。与 LDL 相比,富含胆固醇酯的残余物由于携带更多的胆固醇,且不需要氧化修饰就能被巨噬细胞吸收,因此能更有效地诱导泡沫细胞的形成^[27]。此外,当血液中脂质含量过高时,TRL 残余物会因缺乏 EC 而直接暴露于内膜下组织,引起 VSMC 增殖,VSMC 和来自血液的单核细胞吞噬大量脂质,形成泡沫细胞,最终促进 As 病变的发生^[28]。在小鼠和兔的动物实验中发现,高水平的 CM 残余颗粒和 VLDL 残余颗粒能够穿透动脉内膜,选择性地与结缔组织基质结合。一旦被困在内皮下间隙,TRL 就会被常驻的巨噬细胞吞噬,导致泡沫细胞的形成,从而促进 As 的发生和发展^[29]。

3.3 诱发炎症反应

As 是一种持续性的血管壁慢性炎症性疾病,炎症反应在 As 的整个发生、发展以及斑块破裂并发血栓形成的所有阶段都扮演着关键角色^[30]。单核细

胞是 As 中侵入动脉壁的主要炎症细胞^[31]。当单核细胞暴露于炎症因子(如细胞因子和趋化因子)时,它们的形态和功能会发生改变,从而被激活。活化的单核细胞特征表现为 CD11b 表达的升高,这进一步导致黏附分子如细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 的表达升高,从而促进单核细胞黏附到 EC 并侵袭动脉壁。Gower 等^[32]测量了稀释后的全血中单核细胞对重组血管细胞黏附分子 1 的黏附能力,发现从高脂餐后个体中分离出的单核细胞对重组血管细胞黏附分子 1 的黏附能力有所增加,这与 CD11c 表达的增加以及血液中 TRL 浓度升高有关。在体外实验中,天然的 TRL 颗粒和人工合成的 TRL 颗粒已被证实能够通过上调人原代单核细胞中 CD11b 和 CD11c 的表达,从而促进单核细胞的黏附^[33]。此外,受到病原体侵袭的血管 EC 表达黏附分子,吸引大量炎症细胞进入内皮下,这些细胞分泌并释放的炎症因子在斑块的形成、进展和破裂中发挥关键作用^[34]。TRL 残余物被证实通过上调细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 在 EC 中的表达,进一步释放其他炎症因子,加速斑块形成^[35]。TRL 及其残余物的浓度与 C 反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)水平相关联,CRP 作为炎症反应的重要标志物,在斑块破裂中起到了重要作用^[36]。有研究发现,血液中非空腹 RC 水平每上升 1 mmol/L, CRP 水平相应增加 90%^[37]。此外,当血液中的 TRL 渗透到动脉内膜,内皮表面或动脉内膜内的 LPL 会分解 TG,释放出 FFA 和单酰基甘油,这两种物质可引发局部炎症^[38]。因此,TRL 及其残余物是通过诱导促炎介质的表达,刺激单核细胞的活化,以及促进单核细胞与 EC 的黏附,参与 As 的发生和发展。

3.4 导致凝血功能异常

血小板在长期的 As 进程中以及在此基础上形成的动脉血栓中起到关键作用。它们通过分泌多种炎症因子,调节细胞的趋化、聚集及黏附等过程,血小板的聚集是动脉血栓形成的第一步^[39]。高浓度的 TRL 导致血液黏度增加,引起微循环血流的变化,进而导致血小板和红细胞聚集,最终形成血栓^[40]。此外,残余物的累积会导致血小板活化因子激活血液中的血小板,使其聚集并黏附在血管内膜上,形成附壁血栓,从而加速斑块破裂^[41]。TRL 与血小板聚集性的增强和纤维蛋白原浓度的升高有关,TRL 能引起纤溶酶原激活物抑制物和凝血因子 VII 的表达增加,从而增加 As 血栓形成的风险^[42]。

3.5 导致残余胆固醇的产生

RC 在动脉内膜下沉积是 As 发生风险增加的一个重要因素。RC 被定义为 TRL 中胆固醇的含量。当 TRL 在体内代谢过程中,TG、蛋白质和磷脂被水解,未被代谢的胆固醇被巨噬细胞吞噬^[43]。RC 作为比 LDL 更有效的巨噬细胞源性泡沫细胞诱导剂,其将脂质转移至巨噬细胞是 As 风险增加的一个重要因素。RC 穿过血管内皮后,可被巨噬细胞和 VSMC 摄取,进一步转化为泡沫细胞,最终成为 As 斑块的一部分^[44]。血液中 RC 水平的升高可促进脂质对动脉壁的侵袭。一旦 RC 渗透至内膜层,它能够附着于细胞外蛋白聚糖上,尤其是优先附着于低密度脂蛋白胆固醇上^[45]。同时,RC 可以增加活性氧的产生,导致 EC 功能受损^[46]。此外,由于其促炎作用以及不受巨噬细胞清道夫受体的调控,氧化修饰后的 RC 展现出比 LDL 更强的致 As 作用^[47]。

4 减少富含甘油三酯的脂蛋白及其残余物以防治动脉粥样硬化的方法

人类遗传学的最新研究进展表明,As 的残余风

险与血液中 TG 水平的升高有关,由于 TG 本身并不直接促进 As 的形成,因此目前普遍认为 As 的残余风险可能与残余物的形成增加有关^[48]。生活方式的调整是控制 TRL 水平上升的关键,在冠心病患者中进行的生活方式干预实验结果显示 As 进程减缓^[49]。然而,即便坚持健康的生活方式,许多 As 性血脂异常患者仍需要药物治疗。

4.1 西药治疗

血管造影试验的结果表明,贝特类药物治疗可减缓 As 的发展,例如,贝特类药物能够与过氧化物酶体增殖物激活受体 α 进行相互转录调控,从而增强 LPL 的活性,促进脂肪的分解,并抑制 ApoC-III 的表达,进而提高 VLDL 的清除效率^[50]。与此同时,他汀类药物通过上调 LDLR 的表达,并加速其分解代谢,有效减少残余物。此外,抑制 ApoB100 和 ApoB48 的分泌可能是减少所有致 As 脂蛋白的最佳方法^[51]。米泊美生钠和洛米他肽等药物可分别阻断 ApoB 的合成或在肠道和肝脏中阻断 CM 和 VLDL 的合成,以此来治疗 As。烟酸作为一种广谱脂质调节剂,在致 As 性血脂异常中具有重要作用,对于降低心脏代谢异常患者尤其是胰岛素抵抗患者的 TRL 以及提高 HDLC 水平可能具有特殊价值^[52]。

4.2 中药治疗

尽管降脂药物在降低 As 性心血管疾病方面取得了显著成效,但该疾病所遗留的负担依然沉重,这在很大程度上归因于持续存在的血脂异常,其标志是 TRL 残余物的水平居高不下。Malick 等^[53]研究发现,当 TRL 中的 TG 被 LPL 清除后,残余物并不能通过现有的降脂药物有效减少。鉴于脂质代谢途径和调控网络的复杂性,以及疾病发生发展的多样性,目前尚缺乏能够有效干预和调节异常脂蛋白代谢的药物和治疗策略。因此,我们迫切需要从新的视角和领域出发,寻找全面且有效的干预措施。

中医药在治疗 As 方面,依据中医基础理论,立足于整体观念和辨证论治的治疗原则,全面调节机体功能。它通过调节血脂水平、抗脂质过氧化、抗血小板聚集与抗凝血、抑制 VSMC 增殖、保护血管内皮功能等方面预防和治疗 As。中药通过减少外源性脂质吸收、抑制内源性胆固醇合成、促进脂质转运和清除以及提高脂蛋白代谢等方面调节血脂。例如,虎杖和丹参可抑制外源性脂质吸收^[54-55]。泽泻和绞股蓝可抑制内源性脂质合成^[56-57]。丹皮酚通过下调脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶 α 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 的表达,增强肝脏中 LPL 的

活性,有效减少脂质的合成^[58]。多糖类化合物,例如海带多糖,能够通过减少巨噬细胞中脂质的过度积累来减轻 As 模型小鼠的病变^[59]。在抗脂质过氧化方面,中药展现了其独特的抗脂质过氧化作用和调节载脂蛋白代谢的能力。氧化型低密度脂蛋白的过量产生与 As 发生密切相关,补阳还五汤能够通过降低氧化型低密度脂蛋白的水平,以及降低 ApoB100/ApoA I 的比率,从而发挥预防和治疗 As 的作用^[60-61]。ApoB100 和 ApoA I 是 As 的预测因子,相较于其他单一载脂蛋白的变化, ApoB100/ApoA I 的比率对血管病变的预测更为可靠^[62]。在抗血小板聚集与抗凝血方面,酚类化合物通过抑制炎症因子表达和减少血小板活化,降低 As 的发病率^[63]。在抑制 VSMC 增殖方面,理气化痰类中药白术和天麻通过降低 VSMC 的迁移,缩小主动脉内膜的相对厚度来阻止早期 As 的形成^[64-65]。在保护血管内皮功能方面,益气类药物人参和黄芪可保护血管 EC,调节血脂浓度,改善血流以减少 As 的形成^[66-67]。活血类药物水蛭和三七通过减轻血管 EC 及内膜损伤来保护血管内皮功能以抗 As^[68-69]。此外,多种实验及临床研究表明补益肝肾类中药也具有抗 As 的功效。例如何首乌通过降低血脂,保护血管内皮功能,扩张血管达到防治 As 的作用^[70]。

5 前景与展望

由于 TRL 代谢过程的复杂性及 As 发生的动态性,TRL 导致 As 发生的具体机制尚未完全明确。尽管临床研究证明,通过生活方式的调整和口服药物可以促进 TRL 及其残余物的分解代谢,但这些方法并不能仅通过降低血脂来减少 As 的残余风险。因此,我们仍需寻找直接靶向 TRL 及其残余物致 As 的新靶点,基于对人体整体性的理解,研究中医药干预 TRL 的分子机制,并研发新型中药,以最大程度地降低 As 的残余风险。深入了解 TRL 的代谢途径,尤其是其促 As 的作用,是预防和治疗 As 的潜在靶点。增加脂肪分解作用和提高残余物清除率的干预疗法是未来研发的新方向。

[参考文献]

[1] 郭明秋,殷晓捷,刁殿琰,等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(2): 149-155.
GUO M Q, YIN X J, DIAO D Y, et al. Relationship between the levels of lipid metabolism and coronary athero-

sclerotic lesions[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(2): 149-155.
[2] WANG L, HUANG S, LIANG X, et al. Immuno-modulatory role of baicalin in atherosclerosis prevention and treatment: current scenario and future directions[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1377470.
[3] KHATANA C, SAINI N K, CHAKRABARTI S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5245308.
[4] GUGLIUCCI A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 14: 1322869.
[5] BORÉN J, TASKINEN M R. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins[J]. Handb Exp Pharmacol, 2022, 270: 133-156.
[6] SONG W, YANG Y, HEIZER P, et al. Intracapillary LPL levels in brown adipose tissue, visualized with an antibody-based approach, are regulated by ANGPTL4 at thermoneutral temperatures[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(8): e2219833120.
[7] GUGLIUCCI A. Sugar and dyslipidemia: a double-hit, perfect storm[J]. J Clin Med, 2023, 12(17): 5660.
[8] 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.
[9] DURAN E K, ADAY A W, COOK N R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(17): 2122-2135.
[10] KRAUSS R M. Small dense low-density lipoprotein particles: clinically relevant? [J]. Curr Opin Lipidol, 2022, 33(3): 160-166.
[11] BJÖRNSSON E, ADIELS M, TASKINEN M R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK biobank study[J]. Eur Heart J, 2023, 44(39): 4186-4195.
[12] JACKSON K G, POPPITT S D, MINIHAINE A M. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants[J]. Atherosclerosis, 2012, 220(1): 22-33.
[13] YOSHIDA H, HIROWATARI Y, OGURA M, et al. Current concept and residual issues of lipoprotein(a) determination for a cardiovascular risk factor[J]. Eur J Clin Invest, 2022, 52(1): e13700.
[14] TING H J, STICE J P, SCHAFF U Y, et al. Triglyceride-

- rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor- α [J]. *Circ Res*, 2007, 100(3): 381-390.
- [15] YINGCHUN H, YAHONG M, JIANGPING W, et al. Increased inflammation, endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in endothelial and macrophage cells exacerbate atherosclerosis in ApoCIII transgenic mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 220.
- [16] BENTLEY C, HATHAWAY N, WIDDOWS J, et al. Influence of chylomicron remnants on human monocyte activation in vitro[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(11): 871-878.
- [17] MILLER G J, MARTIN J C, MITROPOULOS K A, et al. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridaemia, irrespective of dietary fat composition[J]. *Atherosclerosis*, 1991, 86(2/3): 163-171.
- [18] QU K, YAN F, QIN X, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1084604.
- [19] DALLA-RIVA J, GARONNA E, ELLIOTT J, et al. Endothelial cells as targets for chylomicron remnants [J]. *Atheroscler Suppl*, 2010, 11(1): 31-37.
- [20] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(3): 243-249.
- [21] EISELEIN L, WILSON D W, LAMÉ M W, et al. Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(6): H2745-H2753.
- [22] WANG L, GILL R, PEDERSEN T L, 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.
- [23] CHEN C H, LU J, CHEN S H, et al. Effects of electro-negative VLDL on endothelium damage in metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 648-653.
- [24] GANDA O P. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(3): 105-113.
- [25] ESPINOSA J M, CASTELLANO J M, GARCIA-RODRIGUEZ S, et al. Lipophilic bioactive compounds transported in triglyceride-rich lipoproteins modulate microglial inflammatory response[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7706.
- [26] LUO Y, DUAN H, QIAN Y, et al. Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 352-372.
- [27] SCHNITZLER J G, DALLINGA-THIE G M, KROON J. The role of (modified) lipoproteins in vascular function: a duet between monocytes and the endothelium [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1594-1609.
- [28] LI J, MENG Q, FU Y, et al. Novel insights: dynamic foam cells derived from the macrophage in atherosclerosis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6154-6167.
- [29] JIN Y, LU J, LIU F, et al. MiR-4291 stabilized the vulnerable atherosclerotic plaques by degrading the MAPK1/ERK2 in ApoE^{-/-} mice[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(22): 1243.
- [30] SHU L X, CAO L L, GUO X, et al. Mechanism of efferocytosis in atherosclerosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(7): 831-840.
- [31] TOMAS L, PRICA F, SCHULZ C. Trafficking of mononuclear phagocytes in healthy arteries and atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 718432.
- [32] GOWER R M, WU H, FOSTER G A, et al. CD11c/CD18 expression is upregulated on blood monocytes during hypertriglyceridemia and enhances adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 160-166.
- [33] ALIPOUR A, VAN OOSTROM A J, IZRAELJAN A, et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(4): 792-797.
- [34] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [35] MENG B, LI Y, DING Y, et al. Myeloid-derived growth factor inhibits inflammation and alleviates endothelial injury and atherosclerosis in mice[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(21): eabe6903.
- [36] HANSEN S E J, MADSEN C M, VARBO A, et al. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(2): 321-332.
- [37] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-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.
- [38] GOLDBERG I J, BORNFELDT K E. Lipids and the endothelium: bidirectional interactions[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(11): 365.
- [39] LI N. Platelets as an inter-player between hyperlipidaemia and atherosclerosis [J]. *J Intern Med*, 2024, 296(1): 39-52.
- [40] KOTLYAROV S. Involvement of lipids and lipid mediators

- in inflammation and atherogenesis[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31: 1-21.
- [41] HUILCAMAN R, VENTURINI W, FUENZALIDA L, et al. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression[J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1014.
- [42] COHN J S. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins[J]. *Can J Cardiol*, 1998, 14(Suppl B): 18B-27B.
- [43] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [44] QUISPE R, MARTIN S S, MICHOS E D, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4324-4332.
- [45] SHAIKH M, WOOTTON R, NORDESTGAARD B G, et al. Quantitative studies of transfer *in vivo* of low density, Sf 12-60, and Sf 60-400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(3): 569-577.
- [46] KRAUSS R M, KING S M. Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(3): 101682.
- [47] 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(24): 2313-2330.
- [48] GUGLIUCCI A. Triglyceride-rich lipoprotein metabolism: key regulators of their flux[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4399.
- [49] MALHOTRA A, REDBERG R F, MEIER P. Saturated fat does not clog the arteries; coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions [J]. *Br J Sports Med*, 2017, 51(15): 1111-1112.
- [50] 宋琦, 祝滨. 高甘油三酯血症促进动脉粥样硬化分子机制研究进展[C] // 湖南中医药大学学报 2016/专集: 国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流会议论文集. 珠海: 国际数字医学会, 2016: 190.
- SONG Q, ZHU B. Molecular mechanisms of atherosclerosis accelerated by hypertriglyceridemia: research advances[C] // *Journal of Hunan University of Traditional Chinese Medicine 2016/Special Collection: Proceedings of the International Digital Medicine Association Digital Traditional Chinese Medicine Branch Establishment Conference and the First Digital Traditional Chinese Medicine Academic Exchange Conference*. Zhuhai: International Digital Medicine Association, 2016: 190.
- [51] YOUNG S G, FARESE R V, Jr, PIEROTTI V R, et al. Transgenic mice expressing human apoB100 and apoB48 [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1994, 5(2): 94-101.
- [52] 钟勇, 江时森. 调脂药物对糖尿病状态下糖代谢的影响及其机制的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(9): 990-992.
- ZHONG Y, JIANG S S. Research progress on the effect of lipid regulating drugs on glucose metabolism in diabetes and its mechanism[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2013, 15(9): 990-992.
- [53] MALICK W A, WAKSMAN O, DO R, et al. Clinical Trial Design for Triglyceride-Rich Lipoprotein-Lowering Therapies: JACC Focus Seminar 3/3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(16): 1646-1658.
- [54] 鞠建庆, 赖润民, 林骞, 等. 虎杖治疗动脉粥样硬化物质基础与作用机制的网络药理学研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(1): 15-20.
- JU J Q, LAI R M, LIN Q, et al. Network pharmacological research on material basis and mechanism of Japanese fleecflower in anti-atherosclerosis[J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis*, 2019, 17(1): 15-20.
- [55] 符杰, 邓红艳, 李玉凯, 等. 丹参酮 II A 抑制糖尿病动脉粥样硬化大鼠动脉平滑肌细胞凋亡及机制[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(1): 37-40.
- FU J, DENG H Y, LI Y K, et al. Tanshinone II A inhibits the apoptosis of arterial smooth muscle cells in diabetic atherosclerotic rats and its mechanism[J]. *Med Sci J Cent South China*, 2023, 51(1): 37-40.
- [56] 邓艳萍, 金沐阳, 张露, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨泽泻治疗动脉粥样硬化作用机制[J]. *新中医*, 2023, 55(7): 21-27.
- DENG Y P, JIN M Y, ZHANG L, et al. Study on the mechanism of alismatis rhizoma in treating atherosclerosis based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. *J New Chin Med*, 2023, 55(7): 21-27.
- [57] 陈松, 刘云青, 张泽, 等. 绞股蓝皂苷对动脉粥样硬化的分子靶点及作用机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(5): 511-518.
- CHEN S, LIU Y Q, ZHANG Z, et al. Molecular targets of action of gypenosides in atherosclerosis and its mechanism [J]. *J Guizhou Med Univ*, 2022, 47(5): 511-518.
- [58] 陈云, 康莉华. 丹皮酚对高脂血症小鼠的脂代谢调节保护作用及其机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(22): 2273-2277.
- CHEN Y, KANG L H. Protection effect of paeonol on regulation of lipid metabolism in hyperlipidemia mice and its mechanisms [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2017, 33

- (22): 2273-2277.
- [59] LI Q M, ZHA X Q, ZHANG W N, et al. *Laminaria japonica* polysaccharide prevents high-fat-diet-induced insulin resistance in mice via regulating gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2021, 12(12): 5260-5273.
- [60] KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [61] 张华. 补阳还五汤对冠心病患者氧自由基、载脂蛋白的影响及其治疗冠心病的临床研究[J]. *现代诊断与治疗*, 1995(5): 262-264.
- ZHANG H. Clinical study on decoration invigorating yang for recuperation in treatment of coronary heart disease and its effects on oxygen free radical and apoprotein [J]. *Mod Diagn Treat*, 1995(5): 262-264.
- [62] 林佳, 龚仁蓉, 甘婵芬, 等. 高糖低脂膳食对健康大学生血清 apoA I 和 apoB100 水平及 apoA I/apoB100 的影响[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2007, 23(9): 785-790.
- LIN J, GONG R R, GAN C F, et al. Changes of apolipoprotein A I, B100 and apoA I/apoB100 induced by HC/LF diet in healthy university students [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2007, 23(9): 785-790.
- [63] 陈会莲, 薛芸, 孙杰, 等. 白藜芦醇抑制 ox-LDL 活化血小板 TLR2 和 MMP1 表达的分子机制[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(2): 140-145.
- CHEN H L, XUE Y, SUN J, et al. Molecular mechanism of resveratrol inhibiting TLR2 and MMP1 expression in ox-LDL activated platelets [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(2): 140-145.
- [64] 巩克民, 季宏建. 白术多糖对 Ang-II 诱导的血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的作用[J]. *中成药*, 2022, 44(1): 235-239.
- GONG K M, JI H J. The effect of *Atractylodes macrocephala* polysaccharides on Ang II induced proliferation and oxidative stress of vascular smooth muscle cells [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(1): 235-239.
- [65] 胡应瑞. 天麻素缓释聚氨酯三相血管的仿生构建及功能性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.
- HU Y R. Biomimetic construction and functional study of gastrodin sustained-release polyurethane tri-phasic scaffold [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023.
- [66] 蔡婷, 梁文菲, 李莹莹, 等. 人参皂苷 Rg1 对高糖受损内皮祖细胞生物学功能和分泌血管生成相关生长因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(9): 1581-1586.
- CAI T, LIANG W F, LI Y Y, et al. Effect of ginsenoside Rg1 on the biological function and secretion of angiogenesis-related growth factors in endothelial progenitor cells damaged by high glucose [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(9): 1581-1586.
- [67] 王小玉, 纪康华, 郭云霞, 等. 复方中药提取液对家兔血液动力学效应影响的研究[J]. *饲料工业*, 2020, 41(11): 57-61.
- WANG X Y, JI K H, GUO Y X, et al. Effects of traditional Chinese medicine extracting solution on haemodynamic effect of rabbits [J]. *Feed Industry*, 2020, 41(11): 57-61.
- [68] 韩文博, 孙爱军, 孟丽君, 等. 水蛭抗动脉粥样硬化作用研究进展[J]. *天津中医药*, 2019, 36(7): 724-727.
- HAN W B, SUN A J, MENG L J, et al. Research progress in effect of anti-atherosclerosis with leeches [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2019, 36(7): 724-727.
- [69] 严灿梅, 吕林艳, 梁云飞, 等. 三七总皂苷治疗血管内皮损伤性血栓功效评价研究[J]. *大众科技*, 2023, 25(9): 70-73.
- YAN C M, LV L Y, LIANG Y F, et al. Study on the evaluation of the efficacy of panax notoginsenosides in the treatment of vascular endothelial injury thrombosis [J]. *Pop Sci & Technol*, 2023, 25(9): 70-73.
- [70] 苑天彤, 姜雪, 李雪, 等. 何首乌提取物二苯乙烯苷对糖尿病肾病模型大鼠肾组织血管内皮生长因子干预研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 218-220, 296-298.
- YUAN T T, JIANG X, LI X, et al. Effects of stilbene glycoside from heshouwu (*Polygonum multiflorum* thunb.) extract on VEGF in renal tissue of diabetes nephropathy rats [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(4): 218-220, 296-298.

(此文编辑 王颖)