

本文引用: 刘意秋, 王蕾, 于杨, 等. 环境因子诱导产生的活性氧对载脂蛋白的修饰作用在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(7): 631-637. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.07.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-07-0631-07

· 文献综述 ·

## 环境因子诱导产生的活性氧对载脂蛋白的修饰作用在动脉粥样硬化中的研究进展

刘意秋<sup>1,2</sup>, 王蕾<sup>1</sup>, 于杨<sup>2</sup>, 张继国<sup>1</sup>

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院(药物研究所), 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)实验动物学院(省实验动物中心), 山东省济南市 250117

**[摘要]** 空气污染物、塑料微粒、电离辐射及交通噪声等环境因子, 通过诱发炎症反应、促进氧化应激和加速脂质沉积等机制, 促进动脉粥样硬化性心血管疾病(CVD)的发生与发展。其中, 活性氧(ROS)对载脂蛋白(Apo)的修饰作用加速了这一进程。一方面, ROS 可氧化 Apo 中的关键氨基酸残基, 改变其结构, 进而影响其正常生理功能; 另一方面, ROS 能诱导 Apo 发生脂质过氧化反应, 使氧化修饰后的 Apo 更易被巨噬细胞识别与摄取, 从而加速泡沫细胞形成, 推动动脉粥样硬化(As)斑块的进展。本文综述了环境因子诱导产生的 ROS 对 Apo 的修饰作用在动脉粥样硬化性 CVD 中的研究进展。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 载脂蛋白; 环境因子; 氧化应激

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Progress in the role of reactive oxygen species induced by environmental factors on apolipoproteins in atherosclerosis

LIU Yiqiu<sup>1,2</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, YU Yang<sup>2</sup>, ZHANG Jiguo<sup>1</sup>

1. School of Pharmacy (Institute of Materia Medica), 2. School of Laboratory Animal (Shandong Laboratory Animal Center), Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250117, China

**[ABSTRACT]** Environmental factors such as air pollutants, plastic micro-particles, ionizing radiation, and traffic noise promote the onset and progression of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) through mechanisms including inducing inflammatory responses, promoting oxidative stress, and accelerating lipid deposition. Notably, the modification of apolipoprotein (Apo) by reactive oxygen species (ROS) accelerates this process. On one hand, ROS can oxidize key amino acid residues in Apo, altering its structure and thereby impairing its normal physiological function. On the other hand, ROS can induce lipid peroxidation of Apo, rendering the oxidized Apo more susceptible to recognition and uptake by macrophages. This accelerates foam cell formation and drives the progression of atherosclerotic (As) plaques. This review summarizes recent research advances on the role of ROS-induced modification of Apo by environmental factors in atherosclerotic CVD.

**[KEY WORDS]** atherosclerosis; cardiovascular disease; apolipoprotein; environmental factors; oxidative stress

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球主要死亡原因之一, 其核心病理基础是动脉粥样

硬化(atherosclerosis, As)。As 是一种慢性进展性动脉炎症性疾病, 以动脉壁脂质沉积、血管腔狭窄及

[收稿日期] 2024-09-11

[修回日期] 2024-11-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970385); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH361、ZR2019MH021); 中国博士后科学基金面上项目(2022M721336); 山东省医药卫生科技发展计划项目(202002040923); 泰安市科技发展计划引导项目(2020NS232)

[作者简介] 刘意秋, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢与动脉粥样硬化相关疾病, E-mail: 408603062@qq.com。通信作者于杨, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂代谢与动脉粥样硬化和炎症性疾病, E-mail: yyu@sdfmu.edu.cn。通信作者张继国, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为神经精神药物药理学, E-mail: jiguotsmc@163.com。

血流受限为特征。其病理机制涉及氧化应激增强、内皮细胞功能障碍、脂质积累、炎症反应激活及线粒体功能异常等多个方面。其中,氧化应激是诱发 As 的关键因素,机体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平异常升高,破坏氧化-抗氧化平衡,导致细胞与组织损伤。ROS 是由氧还原产生的具有高反应性的含氧分子,包括羟基自由基、超氧阴离子、一氧化氮和过氧化氢 (hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 等,可由多种内源性因子和外源性环境因子共同诱导产生,其中内源性因子包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)<sup>[1]</sup>;外源性环境因子包括空气污染物、塑料微粒、电离辐射以及交通噪声。这些环境因子通过诱发炎症反应、促进氧化应激及加速脂质沉积等机制,加速动脉粥样硬化性 CVD 的进程,而 ROS 对载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) 的修饰作用进一步强化了上述病理过程。

## 1 环境因子对心血管系统的影响

### 1.1 空气污染物

空气污染物是由气体、半挥发性液体及颗粒物 (PM2.5、二氧化硫、一氧化碳和臭氧等) 组成的复杂混合物。研究表明,长期或短期暴露于空气污染物均与 CVD 的发病率和死亡率呈正相关<sup>[2-3]</sup>。空气污染物通过诱发炎症反应、促进氧化应激、影响内皮功能和凝血系统等途径,最终诱发 As、心肌梗死及心力衰竭等不良心血管事件。

有研究发现,吸入颗粒污染物会刺激气管产生过量的 ROS,引发肺泡局部炎症反应。释放的 ROS 与炎症细胞因子进入血液后,干扰心脏自主神经调节、升高血压并促进 As 形成。超细颗粒污染物可穿透血管系统,诱发心肌细胞与血管的氧化应激及炎症反应。已有研究证实,颗粒污染物在肺部与脉管系统的联合作用会加剧心肌缺血的病理过程,进而升高 CVD 的死亡率。美国心脏协会于 2010 年明确指出,CVD 的发病率及死亡率升高与 PM2.5 暴露存在因果关联,并强调 PM2.5 诱导的氧化应激是驱动 CVD 进展的主要因素<sup>[4-5]</sup>。Lawal 等<sup>[6]</sup>研究表明,PM2.5 能显著上调血管内皮细胞中 ROS 的生成。动物实验证实,将小鼠长期暴露于 PM2.5 环境下,会抑制小鼠体内抗氧化能力、降低心脏收缩功能,并扩大 As 斑块面积<sup>[7]</sup>。

PM2.5 暴露可上调机体血液循环中炎症因子

的表达,包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)。炎症因子可加速凝血反应,增加血栓形成的风险,同时炎症因子还可诱发急性血管收缩及内皮功能障碍,导致心肌缺血。空气中颗粒污染物诱导的炎症反应可加速 As 的形成,增强易损斑块的不稳定性,在短时间内诱发急性心血管事件。瑞典马尔默的 1 项包括 6 103 名参与者的研究表明,PM2.5 暴露导致的 As 风险与炎症标志物水平呈正相关。PM2.5 可渗入人脐静脉内皮细胞,损伤线粒体和溶酶体功能,促进单核细胞与内皮细胞黏附,是 As 发病机制中的关键环节。动物实验研究表明,PM2.5 暴露驱动小鼠血管内皮细胞过表达黏附分子、趋化因子和炎症因子,促使巨噬细胞向促炎的 M1 型极化。因此,长期暴露于空气污染物会诱导氧化应激及炎症反应,加速 As 斑块形成与发展,进而导致脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及心律失常等 CVD 的发生与发展。

### 1.2 塑料微粒

塑料微粒种类多样,其中粒径  $\leq 100$  nm 的塑料微粒称为纳米塑料 (nanoplastics, NP)。作为一类广泛存在于土壤、大气、淡水和海洋环境中的新型污染物,NP 可迅速进入人体,其微小体积使其能够穿越生物屏障 (如细胞膜),进入包括血液、淋巴系统在内的全身生物系统,对人体健康构成潜在威胁,已引起全球广泛关注<sup>[8]</sup>。

人类主要通过口服摄入、呼吸道吸入以及较小程度的皮肤接触摄入纳米级塑料颗粒。进入人体后,NP 可能经各种系统转运。肝脏作为主要代谢器官和解毒器官,控制着连接各器官组织的代谢途径,是 NP 作用的重要靶点。代谢组学研究表明,NP 可诱导人肝和肺细胞线粒体损伤,表现为线粒体 ROS 过量产生、膜电位改变及呼吸抑制<sup>[9]</sup>。此外,Wang 等<sup>[10]</sup>通过体外细胞模型实验发现,NP 通过诱导氧化应激破坏线粒体稳定性,导致线粒体 DNA 泄漏至细胞质,细胞质中的线粒体 DNA 进而激活环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)/干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 信号通路,促进炎症反应,最终诱导心肌细胞衰老。临床研究发现,人类颈动脉斑块组织中可检出 NP,且含有 NP 的个体患 As、心脏病、中风或死亡的风险显著增加<sup>[11]</sup>。

Lu 等<sup>[12]</sup>研究发现,聚苯乙烯 (polystyrene, PS) NP 颗粒能与人脐静脉内皮细胞膜相互作用,导致

细胞膜损伤。粒径仅 100 nm 的 PS NP 可与细胞表面结合, 被内皮细胞吸收并聚集于细胞质内, 诱导内皮细胞中自噬体生成并阻断自噬流。NP 还能降低机体抗氧化酶的活性或抑制其转录因子产生, 从而阻碍 ROS 代谢, 导致线粒体膜电位和通透性增加, 加速线粒体中 ROS 向细胞质转移<sup>[13]</sup>。Basini 等<sup>[14]</sup>利用荧光显微镜评估了 NP 与内皮细胞的特异性作用, 揭示其对主动脉内皮细胞的潜在影响: NP 与主动脉内皮细胞共定位, 促进了主动脉内皮细胞的代谢活性和血管内皮生长因子的生成, 同时破坏了细胞的氧化还原稳态。Roshanzadeh 等<sup>[15]</sup>的体外研究表明, 暴露于 25 g/L PS NP 60 min 的新生大鼠心室心肌细胞, 其细胞内钙水平和电生理活动显著降低, 导致暴露早期阶段(0~15 min)收缩力下降, 后期(30~60 min)收缩力进一步减弱, 该现象与线粒体膜电位及细胞代谢的显著降低有关。Miller 等<sup>[16]</sup>报道, 进入体内的 NP 可转运至体循环, 并在血管炎症部位积聚。在血液中, NP 可以被淋巴细胞、中性粒细胞和单核细胞摄取, 导致中性粒细胞和单核细胞 DNA 受损, 进而诱导炎症、免疫和应激反应。同时, NP 还能促发中性粒细胞释放胞外陷阱<sup>[17]</sup>。

NP 不仅抑制血管内皮细胞的血管生成功能并诱导其衰老和坏死, 还会干扰巨噬细胞的脂质代谢, 促进其泡沫化<sup>[12,18-20]</sup>。Florance 等<sup>[19-20]</sup>研究表明, NP 是巨噬细胞泡沫化及脂质代谢失调的有效刺激物, 可诱导机体内脂滴积累和急性线粒体氧化应激。积累的脂滴进一步运输并在溶酶体中滞留, 导致溶酶体清除功能受损。As 是常见的与脂质代谢相关的 CVD, 巨噬细胞在其进展中起关键作用。Wang 等<sup>[21]</sup>研究发现, ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血液和主动脉中的 NP 会加剧动脉僵硬度, 促进 As 斑块形成, NP 暴露刺激 M1 型巨噬细胞的吞噬作用并干扰脂质代谢。暴露于 PS NP 的小鼠巨噬细胞会分化为富含脂质的泡沫细胞, 该过程随后在人巨噬细胞中得到证实<sup>[20,22]</sup>。此外, NP 对平滑肌细胞也具有毒性作用, 可诱导其泡沫化并抑制自噬水平。

### 1.3 电离辐射

根据辐射源的不同, 电离辐射 (ionizing radiation, IR) 通常分为人工辐射和天然辐射, 其中对公众产生广泛影响的主要是来自人工辐射中的医疗辐射。临床研究表明, 辐射的心脏毒性效应取决于其类型和剂量。高锦<sup>[23]</sup>研究发现, 雄性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠暴露于不同剂量 IR 200 天后, 收缩压和舒张压均升高, 且呈剂量依赖性上升趋势。IR 可通过诱导内皮细胞损伤、加速 As 进展、引发凝血途径

的促凝状态以及诱导心肌和传导组织炎症与纤维化改变, 增加 CVD 的发生风险。在辐射诱发的 CVD 中, 冠状动脉疾病最为常见, 患病率高达 85%。

IR 可通过直接和间接途径造成 DNA 损伤。直接作用中, IR 穿透组织并破坏 DNA 结构, 导致单链或双链断裂。间接作用中, IR 首先与水分子相互作用产生大量自由基, 这些高反应性自由基可攻击细胞内关键组成部分, 包括细胞膜上的脂质以及细胞核内的 DNA, 它们通过氧化、加成或夺取电子等反应, 破坏脂质膜结构完整性, 并引起 DNA 链断裂或碱基修饰<sup>[24]</sup>。此外, 线粒体电子传递链是体内 ROS 的主要来源, IR 可使该链中的复合物失活, 减少 ATP 生成, 同时增加 ROS 产生并降低抗氧化能力, 从而引发脂质过氧化。脂质过氧化不仅直接损伤细胞膜的完整性, 还破坏亚细胞结构, 进而影响酶活性, 导致关键酶的功能降低或丧失, 从而加剧细胞损伤和功能障碍。当内皮细胞接受单次超过 2 Gy 剂量的 IR 照射时, 可刺激细胞内黏附分子及多种炎症因子的表达上调。这一反应促使内皮细胞从抗炎表型向促炎表型转化, 进而促进炎症反应。炎症因子表达增加可加速 As 进展, 而纤维成分的减少则会降低粥样斑块的稳定性, 增加破裂风险。Gabriels 等<sup>[25]</sup>在对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模型进行照射研究时发现, IR 虽可使已有 As 斑块体积缩小, 但同时加重斑块炎性改变并显著增加斑块内细胞凋亡数量。多次低剂量 IR 还可激活 C57BL/6J 小鼠腹主动脉炎症反应, 加速 As 的发展进程。目前认为, 无论长期低剂量电离辐射还是短期高剂量电离辐射暴露均可诱发心血管损伤。辐射诱导的 CVD 可在暴露后数十年发生, 其发病机制主要与 As 形成有关, 涉及内皮功能障碍、凝血机制激活、组织纤维化以及过量 ROS 的产生<sup>[26]</sup>。

### 1.4 交通噪声污染

交通噪声污染是继空气污染之后危害人类健康的重大环境问题之一。研究表明, 交通噪声每增加 10 分贝, CVD 风险增加 1.6%, 心力衰竭风险增加 2.3%, 交通噪声与 CVD 风险之间存在显著的正相关<sup>[27]</sup>。

交通噪声诱发 CVD 的主要机制涉及应激反应激活。噪声刺激可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经-肾上腺髓质轴, 导致血管紧张素Ⅱ和儿茶酚胺等应激激素释放。这些激素通过激活 NOX, 引发内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 解偶联。这种解偶联状态使心脏和血管组织中的 ROS 水平升高, 引发炎症反应和氧化

应激,导致血管内皮细胞损伤,从而增加 As 等心血管事件的风险<sup>[28]</sup>。

## 2 活性氧修饰载脂蛋白致动脉粥样硬化作用机制

ROS 通过氧化修饰 ApoB100 及化学修饰 ApoA1,加速 As 进程,从而促进环境因子诱导的 CVD 发生发展。机体长期暴露于空气污染物、电离辐射、交通噪声或 NP 等环境因子时,体内氧化还原稳态失衡,导致 ROS 过量生成。由于 ROS 的高反应性,其可损伤多种生物大分子,其中 Apo 在该过程中起关键作用。例如,Apob100 中的一些关键氨基酸残基被 ROS 氧化后,会削弱其与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 受体的结合能力,进而影响 LDL 正常代谢,同时增加 LDL 被氧化修饰的敏感性。氧化修饰形成的氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 被巨噬细胞吞噬,转化为泡沫细胞。泡沫细胞的聚集是 As 斑块形成的核心环节,最终导致动脉血管壁炎症浸润、脂质沉积及纤维化重塑,引发 As。

### 2.1 氧化修饰 ApoB100 致动脉粥样硬化作用机制

ApoB 是脂质相关心肌梗死风险的关键驱动因素。2019 年欧洲心脏病学会指出,应将 ApoB 作为预测主要不良心血管事件的新指标。由相同基因编码的 ApoB,因其生理功能不同分为 ApoB48 和 ApoB100。目前临床研究较多的是由肝脏产生的与 CVD 风险高度相关的 ApoB100。ApoB100 是 LDL 以及脂蛋白(a)中致 As 的关键结构元件<sup>[29]</sup>。当血管壁对致 As 的脂蛋白进行浓度依赖性摄取后,脂质氧化产生的氧化磷脂修饰 ApoB100,被发现可促进 As 形成<sup>[30]</sup>。ApoB100 的主要功能是将胆固醇运送至全身组织细胞,特别是动脉壁内,从而促进胆固醇积聚和粥样斑块的形成。

氧化应激产生的 ROS 可诱发 LDL 颗粒外层磷脂过氧化。此过程首先生成脂质氢过氧化物 (lipid hydroperoxide, LOOH) 等初级产物;随后,不稳定的 LOOH 分解形成脂质烷氧基自由基,导致脂质底物进一步氧化,产生次级产物如 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 和低分子量丙二醛 (malondialdehyde, MDA)<sup>[31]</sup>。MDA 和 4-HNE 的醛基通过美拉德反应攻击 ApoB100 蛋白末端的赖氨酸残基,导致分子内和分子间交联,形成加合物,并造成 ApoB100 蛋白氨基酸侧链氧化及肽键断裂<sup>[32]</sup>。巨噬细胞通过清道夫受体 BI (scavenger receptor BI,

SR-BI) 识别并摄取 ox-LDL,形成泡沫细胞<sup>[33]</sup>。此外,在缺氧、炎症等因素影响下,血管平滑肌细胞表现出高度可塑性,可从收缩型向分泌型转换,分泌炎症因子等物质,参与动脉粥样硬化性 CVD 的进程。ox-LDL 可诱导血管平滑肌细胞产生氧化应激,导致细胞内 ROS 水平升高。ROS 进而激活多种信号通路,包括转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、Notch、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 及 Wnt 信号通路等,促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[34]</sup>。ox-LDL 还可抑制血管平滑肌细胞内源性抗氧化酶的活性,进一步加剧氧化应激损伤,增强其从动脉壁中层向内膜迁移的能力。泡沫细胞和血管平滑肌细胞在动脉内膜下积聚,通过损伤内皮细胞,释放 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症细胞因子参与 As 斑块形成。受损的内皮细胞生成凝血抑制剂的能力下降,使斑块更容易破裂进入血管腔,斑块破裂后附着于血管壁,最终形成血栓(图 1)。

### 2.2 化学修饰 ApoA1 影响其动脉保护的作用机制

ApoA1 是高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的主要蛋白质成分,约占 HDL 蛋白质总量的 70%。ApoA1 可作为 HDL 的标志物,并在外周胆固醇向肝脏的逆向转运过程中发挥主导作用<sup>[35]</sup>。具体而言,ApoA1 通过激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT),促进胆固醇从血管壁等外周组织向肝脏转移进行代谢,从而清除游离胆固醇,减少脂质在周围组织中的沉积,并延缓 As 斑块的形成,因此被视为 As 的保护性因子<sup>[36]</sup>。外周组织中的游离胆固醇通过 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 等受体流出,在 LCAT 催化下,ApoA1 与游离胆固醇及磷脂结合形成盘状 HDL。盘状 HDL 在 LCAT 的进一步酯化作用下形成成熟的球形 HDL,最终经由肝脏表面的清道夫受体摄取并代谢。此外,ApoA1 还具有抗炎、抗氧化、改善内皮功能以及稳定和缩小斑块的作用,这些都强化了其对动脉的保护作用<sup>[37]</sup>。

MPO 是一种主要在中性粒细胞表达的含血红素的过氧化物酶。它以氯离子 ( $Cl^-$ ) 和  $H_2O_2$  为底物,催化生成具有强氧化性的活性物质次氯酸 (hypochlorous acid, HOCl),在吞噬细胞内发挥杀菌作

用。该过程中所需的  $H_2O_2$  由 NOX 供应, 中性粒细胞活化通常发生在吞噬过程中, 其活化时, NOX 复合物被募集至吞噬体膜内表面产生超氧阴离子, 后者自发或经超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 催化转化为  $H_2O_2$ 。在病理状态下, HOCl 通过氧化 LDL、促进炎症反应、损伤血管内皮、刺激细胞凋亡及增加斑块不稳定性等途径促进 As 形成。其中, MPO 介导的 LDL 氧化在斑块形成过程中起关键作用, HOCl 修饰的 LDL 可被 CD36 和清道夫受体等识别, 促进巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成含脂质的泡沫细胞。此外, MPO 衍生的 HOCl 可化学修饰 ApoA1, 削弱其促进胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 的能力。

MPO 可通过氧化、氯化和硝化等机制修饰 As 斑块中的 ApoA1, 导致其结构改变和功能失调。MPO 介导的色氨酸-72 (tryptophan-72, Trp-72) 氧化

导致 ox-Trp-72-ApoA1 在斑块中富集, 严重损害 ApoA1 促进 ABCA1 介导的胆固醇外排和激活 LCAT 的能力, 使胆固醇在血管内膜下积聚, 最终促进 As 发生。利用串联质谱法研究发现, 人血清及 As 斑块中的 ApoA1 上, 酪氨酸-192 (tyrosine-192, Tyr-192) 和甲硫氨酸-148 (methionine-148, Met-148) 残基是 MPO 介导修饰的首选位点<sup>[38]</sup>。MPO 的氯化和硝化作用均可修饰 Tyr-192 残基, 但氯化修饰对 ApoA1 介导 RCT 功能的抑制作用更强于硝化修饰。因此, 血浆中氯化 Tyr-192 和氧化 Met-148 残基的水平与动脉粥样硬化性心血管事件呈正相关, 而与 ApoA1 的抗 As 保护作用呈负相关<sup>[39]</sup>。此外, MPO 还能氧化对氧磷脂酶 1 (paraoxonase 1, PON1) (一种与 ApoA1 结合的抗氧化蛋白), 从而降低 ApoA1 的动脉保护特性<sup>[40]</sup> (图 1)。

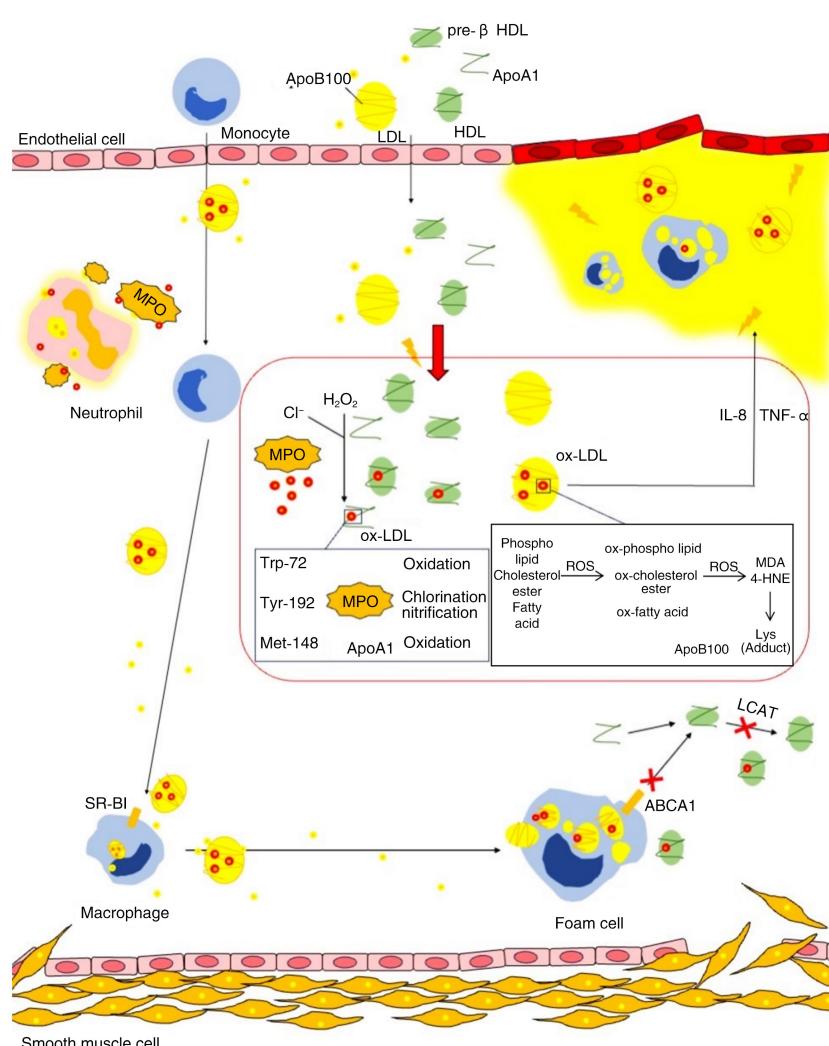


图 1. ApoA1 与 ApoB100 修饰在 As 中的作用机制  
Figure 1. Mechanism of ApoA1 and ApoB100 modification in As

### 3 结语与展望

空气污染物、塑料微粒、电离辐射及交通噪声等环境因子与 As 之间存在显著关联,但其具体作用机制尚未完全明确。这些环境因子可通过诱导氧化应激、增强炎症反应和加速脂质沉积等途径促进 As 病变进展。其中,ROS 对 Apo 的修饰作用进一步加剧了上述病理进程。然而,由于 As 发病机制涉及多通路交互作用,目前仍需更深入的机制研究,以制定针对性防治策略,减轻环境因子可能造成的影响。

#### [参考文献]

- [1] 乔莞宁, 陈虹印, 张扬. 氧化应激与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 312-321.
- QIAO W N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31 (4): 312-321.
- [2] DE BONT J, JAGANATHAN S, DAHLQUIST M, et al. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses [J]. J Intern Med, 2022, 291(6): 779-800.
- [3] MILLER M R, NEWBY D E. Air pollution and cardiovascular disease: car sick [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116 (2): 279-294.
- [4] KAUFMAN J D, ELKIND M S V, BHATNAGAR A, et al. Guidance to reduce the cardiovascular burden of ambient air pollutants: a policy statement from the American heart association [J]. Circulation, 2020, 142(23): e432-e447.
- [5] ZHAO Y, XUE L, CHEN Q, et al. Cardiorespiratory responses to fine particles during ambient PM2. 5 pollution waves: findings from a randomized crossover trial in young healthy adults [J]. Environ Int, 2020, 139: 105590.
- [6] LAWAL A, ZHANG M, DITTMAR M, et al. Heme oxygenase-1 protects endothelial cells from the toxicity of air pollutant chemicals [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 284 (3): 281-291.
- [7] SUN Q, WANG A, JIN X, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model [J]. JAMA, 2005, 294 (23): 3003-3010.
- [8] YUAN S, ZHANG H, YUAN S. Understanding the transformations of nanoplastic onto phospholipid bilayers: mechanism, microscopic interaction and cytotoxicity assessment [J]. Sci Total Environ, 2023, 859(Pt 2): 160388.
- [9] LIN S, ZHANG H, WANG C, et al. Metabolomics reveal nanoplastic-induced mitochondrial damage in human liver and lung cells [J]. Environ Sci Technol, 2022, 56(17): 12483-12493.
- [10] WANG K, DU Y, LI P, et al. Nanoplastics causes heart aging/myocardial cell senescence through the  $\text{Ca}^{2+}$ /mtDNA/cGAS-STING signaling cascade [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 96.
- [11] MARFELLA R, PRATTICIZZO F, SARDU C, et al. Microplastics and nanoplastics in atherosomas and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2024, 390 (10): 900-910.
- [12] LU Y Y, LI H, REN H, et al. Size-dependent effects of polystyrene nanoplastics on autophagy response in human umbilical vein endothelial cells [J]. J Hazard Mater, 2022, 421: 126770.
- [13] DELOID G M, CAO X, BITOUNIS D, et al. Toxicity, uptake, and nuclear translocation of ingested micro-nanoplastics in an *in vitro* model of the small intestinal epithelium [J]. Food Chem Toxicol, 2021, 158: 112609.
- [14] BASINI G, GROLI S, BERTINI S, et al. Nanoplastics induced oxidative stress and VEGF production in aortic endothelial cells [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2023, 104: 104294.
- [15] ROSHANZADEH A, OYUNBAATAR N E, GANJBAKHSH S E, et al. Exposure to nanoplastics impairs collective contractility of neonatal cardiomyocytes under electrical synchronization [J]. Biomaterials, 2021, 278: 121175.
- [16] MILLER M R, RAFTIS J B, LANGRISH J P, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease [J]. ACS Nano, 2017, 11(5): 4542-4552.
- [17] ZHU X, PENG L, SONG E, et al. Polystyrene nanoplastics induce neutrophil extracellular traps in mice neutrophils [J]. Chem Res Toxicol, 2022, 35 (3): 378-382.
- [18] LEE H S, AMARAKOON D, WEI C I, et al. Adverse effect of polystyrene microplastics (PS-MPs) on tube formation and viability of human umbilical vein endothelial cells [J]. Food Chem Toxicol, 2021, 154: 112356.
- [19] FLORANCE I, CHANDRASEKARAN N, GOPINATH P M, et al. Exposure to polystyrene nanoplastics impairs lipid metabolism in human and murine macrophages *in vitro* [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 238: 113612.
- [20] FLORANCE I, RAMASUBBU S, MUKHERJEE A, et al. Polystyrene nanoplastics dysregulate lipid metabolism in murine macrophages *in vitro* [J]. Toxicology, 2021, 458: 152850.
- [21] WANG B, LIANG B, HUANG Y, et al. Long-chain acyl carnitines aggravate polystyrene nanoplastics-induced atherosclerosis by upregulating MARCO [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(19): e2205876.
- [22] JANSSEN E M, DY S M, MEARA A S, et al. Analysis

- of patient preferences in lung cancer-estimating acceptable tradeoffs between treatment benefit and side effects [J]. Patient Prefer Adherence, 2020, 14: 927-937.
- [23] 高锦. 放射工作人员循环系统疾病辐射流行病学调查及辐射诱发动脉粥样硬化的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- GAO J. Radiation epidemiology investigation of circulatory system diseases and radiation-induced atherosclerosis in radiation workers [D]. Suzhou: Soochow University, 2022.
- [24] CADET J, ANGELOV D, WAGNER J R. Hydroxyl radical is predominantly involved in oxidatively generated base damage to cellular DNA exposed to ionizing radiation [J]. Int J Radiat Biol, 2022, 98(11): 1684-1690.
- [25] GABRIELS K, HOVING S, GIJBELS M J, et al. Irradiation of existing atherosclerotic lesions increased inflammation by favoring pro-inflammatory macrophages [J]. Radiother Oncol, 2014, 110(3): 455-460.
- [26] LIU X C, ZHOU P K. Tissue reactions and mechanism in cardiovascular diseases induced by radiation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14786.
- [27] FU X, WANG L, YUAN L, et al. Long-term exposure to traffic noise and risk of incident cardiovascular diseases: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. J Urban Health, 2023, 100(4): 788-801.
- [28] MÜNZEL T, SCHMIDT F P, STEVEN S, et al. Environmental noise and the cardiovascular system [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(6): 688-697.
- [29] HAGSTRÖM E, STEG P G, SZAREK M, et al. Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab [J]. Circulation, 2022, 146(9): 657-672.
- [30] CLARKE R, HAMMAMI I, SHERLIKER P, et al. Oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 versus plasminogen and risk of coronary heart disease in the PRO-CARDIS study [J]. Atherosclerosis, 2022, 354: 15-22.
- [31] LANKIN V Z, TIKHAZE A K. Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: a personal look back on 50 years of research [J]. Curr Aging Sci, 2017, 10(1): 18-25.
- [32] ESTÉVEZ M, PADILLA P, CARVALHO L, et al. Malondialdehyde interferes with the formation and detection of primary carbonyls in oxidized proteins [J]. Redox Biol, 2019, 26: 101277.
- [33] HUMMELGAARD S, VILSTRUP J P, GUSTAFSEN C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease [J]. Pharmacol Ther, 2023, 249: 108480.
- [34] 温婷, 王若楠, 张小燕, 等. 血管平滑肌细胞表型转变的机制及在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. 心脏杂志, 2023, 35(3): 337-343.
- WEN T, WANG R N, ZHANG X Y, et al. Recent advances of phenotypic Switch of vascular smooth muscle cells in vascular diseases [J]. Chin Heart J, 2023, 35(3): 337-343.
- [35] SU X, PENG D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity [J]. Clin Chim Acta, 2020, 503: 128-135.
- [36] CHANG H C, SUNG C W, LIN M H. Serum lipids and risk of atherosclerosis in xanthelasma palpebrarum: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(3): 596-605.
- [37] GETZ G S, REARDON C A. Apoproteins E, A-I, and SAA in macrophage pathobiology related to atherogenesis [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 536.
- [38] DALAKOURA-KARAKOUNI K, TINIAKOU I, ZANNIS V I, et al. Using adenovirus-mediated gene transfer to study the effect of myeloperoxidase on plasma lipid levels, HDL structure and functionality in mice expressing human apoA-I forms [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 622: 108-114.
- [39] SHAO B, PENNATHUR S, HEINECKE J W. Myeloperoxidase targets apolipoprotein A-I, the major high density lipoprotein protein, for site-specific oxidation in human atherosclerotic lesions [J]. J Biol Chem, 2012, 287(9): 6375-6386.
- [40] HUANG Y, WU Z, RIWANTO M, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex [J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 3815-3828.

(此文编辑 王颖)