

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

免疫学诊断篇

Immunological Diagnosis

二〇二一年十二月刊
December, 2021

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p07

 Featured Article
文献精读 | p26

 Original Article Reading
文献原文 | p35

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

联合主编 朱勇 博士
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

专刊编辑 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 吴涛明
Audit Editor Taoming Wu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室
Guangdong Enterprise Key Laboratory of
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDX, Inc.

联系方式 yxsc@improve-medical.com
Contact Us

 **陽普醫療**
IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

本期文献导读关注的是新型标志物——氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）及其与冠心病相关的研究。Ox-LDL 在动脉粥样硬化（AS）发病过程中的作用逐渐受到人们的重视。Ox-LDL 是 AS 发生、发展的关键因子。近年来大量文献报道 Ox-LDL 在外周血中测出，且证实高水平的 Ox-LDL 同 AS 性疾病有相关性。Ox-LDL 通过损伤内皮细胞、参与泡沫细胞形成、调控血管平滑肌的增殖等多个方面影响 AS 的发生和发展。动态监测冠心病（CHD）患者血浆 Ox-LDL 水平变化不仅可作为 CHD 的辅助诊断依据，同时也为 CHD 的抗氧化治疗提供依据并且对评估 CHD 患者的预后具有一定的价值，除此之外，Ox-LDL 还是糖尿病、肾病、脑血管病等疾病发生发展的关键因子。

氧化低密度脂蛋白与冠心病的研究进展

徐庆春

广州阳普医疗科技股份有限公司

一、冠心病

冠心病是一种由冠状动脉器质性（动脉粥样硬化或动力性血管痉挛）狭窄或阻塞引起的心肌缺血缺氧（心绞痛）或心肌梗死（心肌梗塞）的心脏病，亦称缺血性心脏病^[1]。近年来经大量学者研究后发现在 AS 中炎症反应参与了其发生与发展过程^[2]，故而作用较大。斑块存在不稳定性的原因可能是炎症反应的激活。AS 是指有动脉壁增厚、变硬及弹性降低，并以动脉内膜形成粥样斑块为特征的病变，主要是由源于泡沫细胞和单核细胞的巨噬细胞在内膜的过度生长引起的。AS 形成早期，单核细胞通过内皮间隙，在内膜下分化为巨噬细胞，巨噬细胞通过 A 型清道受体吞噬大量氧化修饰的巨噬细胞^[4]，导致细胞内脂质堆积，形成泡沫细胞^[5]。AS 发病后血管内皮细胞出现损伤是主要环节^[6]，而 Ox-LDL 可诱发内皮细胞损伤后 AS 的形成。

预防和治疗心血管疾病是世界上最重要的公共卫生问题之一。而目前仍主要依靠以冠脉造影结果为基础的 Gensini 积分来评估冠脉病变程度^[7]，由于此评分系统要求有创检查，且测评者的临床经验很重要，因此在基层医疗机构应用困难，也不能及早地分辨预后不良患者，难以制定最佳个体化治疗方案，限制患者预后结局的改善。此外，由于心血管（CV）事件发

生在没有确定危险因素的人群中，所以需要借助于筛选和管理 CVD 的其他临床工具^[8]。其中，生物标志物是 CV 风险评估的重要补充^[9]。循环生物标志物是极为重要的，因为它们通常易于并且通常是可再现的。因此寻找一种非侵入性、简便的检测标志物，能准确评估冠脉病变程度，预测急性心肌梗塞（AMI）患者的预后结局，已成为临床诊治 AMI 的研究热点之一。

AMI 发病的主要原因是冠状动脉内粥样斑块破裂以及形成血栓^[10]，造成冠状动脉堵塞，导致局部的心肌缺血甚至发生损伤坏死^[11]，临床表现是胸骨后出现剧烈疼痛，病情严重时病人表现出休克、心律失常以及心力衰竭等^[12]，心肌酶水平显著升高，心电图也发生变化，其特点是发病急、病情发展迅速，且病人具有较高的致残率和死亡率^[13]。一般的影像学检测有助于信息确诊，但是需要的时间长，同时会延误救治时间。AMI 是常见的心血管疾病，一旦发作会对病人的身心健康带来严重的威胁。因此，标志物质对于极早期 AMI 病人的早期诊断极为重要^[14]。

二、氧化低密度脂蛋白的来源

Ox-LDL 来源主要是低密度脂蛋白（LDL）在一些诱导因素下，如缺血、药物^[15]、吸烟、糖尿病、高血压等激发后，

产生大量氧自由基，在血管内皮下很容易被氧化修饰成 Ox-LDL^[16]。

天然的 LDL 中含有大量的不饱和脂肪酸，在氧自由基及其他多种氧化剂的作用下可生成脂类自由基，介导产生更多的过氧化脂质引起连锁的链式反应，最终形成多种活性醛^[17]。这些活性醛与 LDL 中的脂质蛋白 apoB 结合^[18-19]，产生新的抗原决定簇，形成 Ox-LDL。LDL 在体内可通过三种形式发生氧化修饰而形成 Ox-LDL：（1）细胞介导 LDL 氧化修饰。研究发现与内皮细胞共同孵育的 LDL 被巨噬细胞摄取的速度快，并在孵育的基质中发现了脂质过氧化物，认为内皮细胞可以氧化修饰 LDL，随后研究发现巨噬细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞都可以氧化修饰 LDL^[20]。这一细胞介导的 LDL 氧化修饰又称为生物氧化修饰 LDL；（2）化学氧化修饰 LDL。LDL 中的多价不饱和脂肪酸容易被一些过渡金属（如 Cu^{2+} 和 Fe^{3+} 等）氧化修饰，或由磷脂酶 A2 使卵磷脂部分水解产生溶血卵磷脂和多聚不饱和脂肪酸，或由细胞内的脂加氧酶作用于 LDL 产生氧自由基，氧自由基和羟自由基攻击 LDL，形成不饱和脂肪酸自由基；（3）其他形式的氧化修饰。物理方法如紫外线、钴 60 或过氧化酶类等均可对 LDL 进行氧化修饰^[21]。

三、氧化低密度脂蛋白与冠心病的关系

我国心血管疾病死亡的主要原因是 AMI，研究数据显示，近年来 AMI 发病的人数逐年上升，且越来越年轻化。因此，早诊断、早治疗对 AMI 病人尤为重要，可以显著提高病人的预后水平。目前临床上检测心肌梗死的常规手段是心电图检测，约 30% 的心肌梗死病人没有胸骨疼痛的典型症状，况且心肌梗死病人特征性 ST 段改变只有在病人发病时才能依靠心电图检测出来，所以，临床上容易出现漏诊和误诊的现象。有研究显示，Ox-LDL 是由低密度脂蛋白氧化修饰而成，其参与 AS 的发生和发展，并且发挥着重要功能；AS 发病后会导导致血管内皮细胞损伤，Ox-LDL 诱发内皮细胞损伤之后促进 AS 形成^[22]。

近年来，许多研究表明，AMI 病情的发展与 Ox-LDL 水平存在密切关系。Ox-LDL 是一种与 CVD 有关的循环生物标志物，已被列为许多急性或慢性炎症性疾病的独立危险因素。Ox-LDL 试验可用于 CVD 和代谢综合征（MetS）风险个体的评估^[23-25]。目前认为 Ox-LDL 主要从内皮细胞损伤、促进泡沫细胞形成、促进血管平滑肌细胞的增殖、引起血小板粘附与聚集等方面参与 AS 的形成^[26]。

国内外研究者对血浆 Ox-LDL 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系进行了大量研究。Holvoet 及其同事^[27-28]最早证实患有冠心病的病人具有显著升高的 Ox-LDL 水平，并证实稳定型

心绞痛患者（Stable angina pectoris, SAP）、非稳定性心绞痛（Unstable angina pectoris, UAP）患者及急性心肌梗塞（Acute myocardial infarction, AMI）患者的血浆 Ox-LDL 水平明显高于同年龄的健康人群，且 Ox-LDL 是比年龄、高血压、糖尿病、吸烟等更为强的冠心病独立危险因素^[29]，并认为测定临床检测血浆 Ox-LDL 有助于 CHD 的诊断、治疗效果观察及预后判断^[30]。国内张晓刚等用冠脉造影检查结合血浆 Ox-LDL 测定的研究结果显示，冠脉狭窄越重的患者 Ox-LDL 水平越高，冠心病临床诊断为 UAP 的患者，Ox-LDL 水平显著高于 SAP 患者和正常对照。日本大阪市大学医学院的研究者观察了 135 例有 AMI 或心绞痛各种症状和体征的冠脉综合征患者（其中 AMI、UAP 和 SAP 病人各 45 例）血浆 Ox-LDL 水平。结果发现，AMI 患者、UAP 及 SAP 患者的 Ox-LDL 水平均较对照组显著增高，AMI 患者的 Ox-LDL 水平又较 UAP 和 SAP 患者显著增高，即随着病情的加重，Ox-LDL 水平也随之升高。同时他们根据对这些患者冠脉斑块旋切样品结构成分的分析结果认为，Ox-LDL 水平升高可以影响冠脉斑块的稳定性^[31]，在急性冠脉综合症的发展中起关键作用，因此 Ox-LDL 水平可作为急性心血管事件的标志物。上述这些研究结果均强烈提示，冠心病患者具有显著升高的血浆 Ox-LDL 水平，且 Ox-LDL 水平与其疾病的严重程度有明显的相关性。因此，检测血浆 Ox-LDL 水平对临床诊断冠心病，了解疾病的发生、发展状况，判断病变的严重程度以及评判治疗效果均具有十分重要的意义。



四、氧化低密度脂蛋白的作用机理

研究证实 Ox-LDL 具有很强的细胞毒性作用，沉积在斑块处能引起血管内皮细胞损伤^[32]，促进细胞凋亡，破坏血管平滑肌收缩功能，同时通过多种途径促进血管平滑肌细胞以及单核巨噬细胞转化为泡沫细胞^[33]，导致斑块不稳定，破裂后引发急性血栓形成。国外临床研究证实，循环 Ox-LDL 水平与急性心肌梗死、冠脉再狭窄以及缺血性脑卒中有关^[34]，被公认为 AS 相关疾病的独立危险因素，其对冠脉病变程度有直接相关性。

Ox-LDL 和单核/巨噬细胞是 AS 发生发展过程中的关键性因素,对泡沫细胞形成、炎症反应、巨噬细胞凋亡、易损斑块的破裂、坏死核心和继发血栓的形成起重要作用^[35],成为 AS 疾病治疗作用靶点。研究表明,AS 是一种免疫介导的慢性炎症反应性疾病,单核/巨噬细胞聚集可释放炎症因子^[36],进而损伤内皮细胞,导致炎症细胞聚集^[37],参与 AS 的发生。在 AS 病变过程中,氧化应激可激发产生大量活性氧(ROS),通过各种机制启动血管周围炎症^[38],并减少相关的抗氧化酶水平,损伤组织和细胞,加速细胞凋亡和促进 AS 的发展^[39]。Ox-LDL 已作为 AS 的独立危险因素,是一种较 LDL 更为重要的致 AS 脂蛋白,在 AS 的形成及发展中都发挥了重要作用。血管表面内皮细胞结构的完整性对于维持血管的正常功能具有重要的作用及意义。Ox-LDL 引起血管内皮细胞损伤和功能障碍是启动 AS 发生发展的重要环节。Ox-LDL 可通过多种信号通路在 AS 的各个环节都发挥了重要作用^[40-42],研究发现共同培养 Ox-LDL 与内皮细胞 24 h 后,细胞骨架经内皮细胞参加后形成的微丝被明显破坏、断裂、稀疏以及在分布时也比较紊乱。在此作用下内皮细胞间隙逐渐增加,通透性获得提升,脂质成分在经由内皮层进入内皮下时更加便利,由此形成 AS。Ox-LDL 可抑制内皮细胞 NOS 基因表达^[43],进而抑制一氧化氮(Nitric Oxide, NO)的合成与释放,导致内皮功能出现障碍。所以 Ox-LDL 可作为 AS 的独立危险因素,绝大多数 CVD 的始动环节是 AS,故 Ox-LDL 可作为 CVD 的循环生物标志物,是 CV 风险评估的重要补充。降低循环中 Ox-LDL 水平,是抗 AS 及预防其并发症的一条途径。

Ox-LDL 对于血管内皮细胞存在激活作用,促进细胞黏附分子表达,加快炎症细胞的浸润与黏附。在清道夫受体的作用下^[44],单核细胞会对 Ox-LDL 进行大量吞噬而后生成泡沫细胞,而该细胞的凋亡会致使粥样斑块脂质的释放增加,即从泡沫细胞到斑块中心的释放^[45],而后降低斑块的稳定性^[46-47]。Ox-LDL 还会对单核细胞起活化作用,在冠心病患者中其抗 Ox-LDL 抗体会不断提升,而后其血浆中单核细胞源性微颗粒也会明显上升,继而导致易损斑块更加不稳定^[48]。Ox-LDL 与巨噬细胞聚集后会产生泡沫细胞,而后出现炎症反应,释放出炎症因子^[49],例如白细胞介素 8^[50]、细胞黏附分子以及 C 反应蛋白(CRP)^[51]。在冠心病病理生理机制中内皮功能损伤与炎症因子可能都发挥了作用,故而在临床治疗中要注重对内皮细胞功能的保护与抗炎处理,然而具体治疗方案尚未明确制定,仍需进一步探讨研究。

五、氧化低密度脂蛋白的检测及其展望

目前,可用来检测血浆 Ox-LDL 含量或分析 Ox-LDL 氧化程度的主要方法有以下五种:(1)酶联免疫吸附法

(ELISA)^[52];(2)琼脂糖电泳法;(3)硫代巴比妥酸反应物质(TBARS)测定法^[53];(4)共轭双烯(CD)测定法;

(5)胶体金法。在上述检测方法中,ELISA 因特异性好、灵敏度高、操作简便、可直接定量测定血中 Ox-LDL 含量,是国内外研究者常用于检测血浆 Ox-LDL 含量的方法。但由于 LDL 的氧化是一个复杂的过程,其被氧化的程度目前尚没有定量的标准,也没有统一的表示方法,因此国内外研究者用于表示 Ox-LDL 含量的方法均不一致。目前国外已有瑞士 Mercodia 公司开发出 Ox-LDL 酶联免疫检测试剂盒,也是行业里公认的质量最好的检测 Ox-LDL 含量的体外诊断试剂盒,用该试剂盒检测血浆 Ox-LDL 水平对临床诊断冠心病、判断病变的严重程度及预测冠心病的危险性具有十分重要的意义。早期 AMI 患者无特异性临床症状,并且存在心电图漏诊的情况,因此,急需开发更加准确、高效的诊断方法。随着科学技术的发展及科研工作者的不懈努力,化学发光免疫分析技术(CLIA)凭借其灵敏度高、分析速度快、易与其它技术联用等优点,在 AMI 标志物检测研究的应用中将会得到更快速的发展和更广泛的应用。

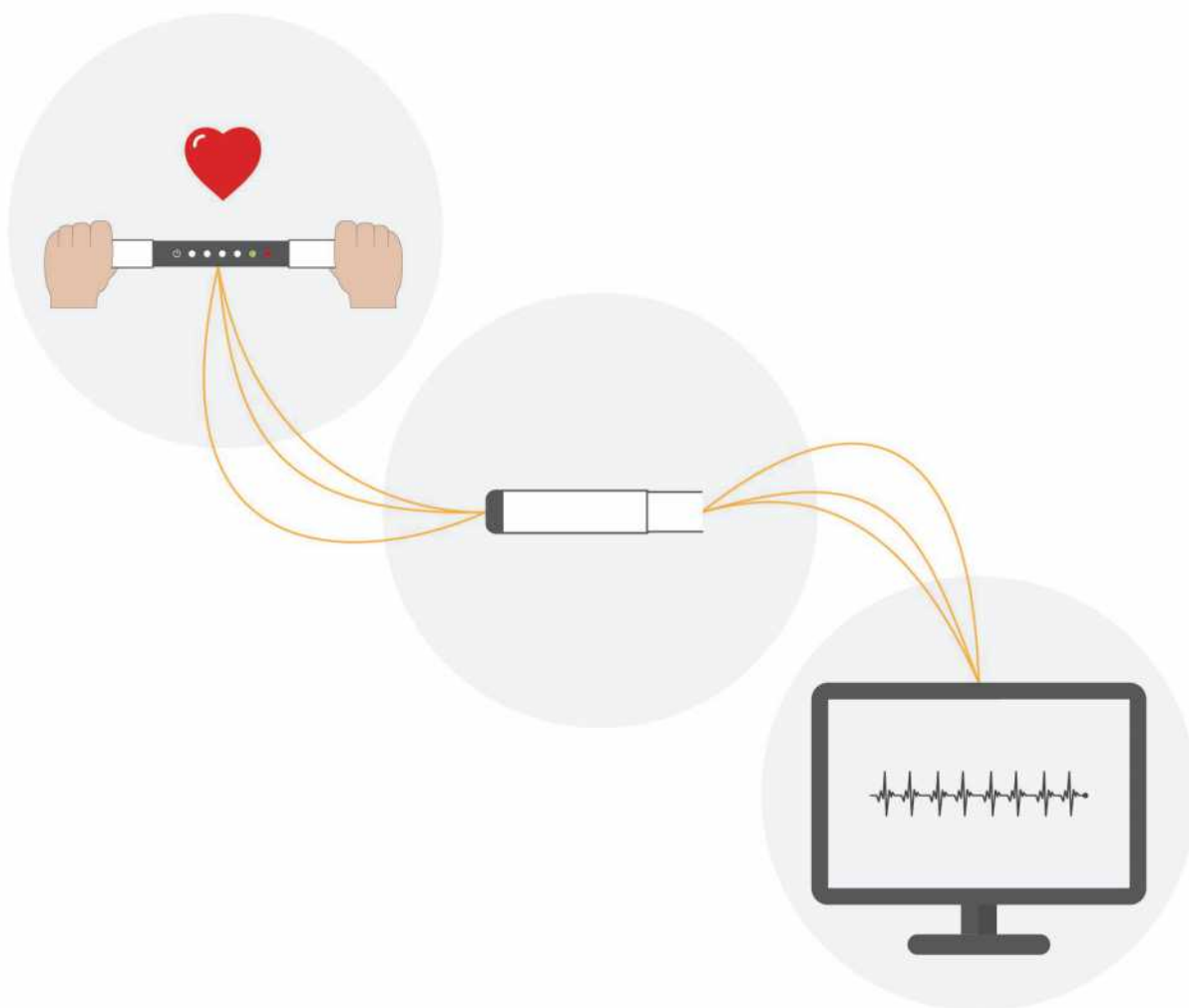
因为 Ox-LDL 在参与 AS 的发生、发展过程中起重要作用,是 AS 病灶中特有的成分,不存在于正常动脉血管组织内,并在心脑血管疾病发生时含量明显升高,其浓度与病变范围呈正比例。这就给应用抗氧化剂治疗 AS 提供了理论依据。随着对 Ox-LDL 研究的不断进展,不仅深入了对 AS 的发病机制的探讨^[54],所以 Ox-LDL 可作为 AS 性心脑血管病特异性的辅助诊断指标,同时也可作为观测药物干预 AS 性疾病效果的一项标准^[55]。临床上检测血清氧化修饰 LDL 对于 AS 性疾病的诊断、治疗效果的判断及其预警方面具有重要意义。

参考文献

1. Parvej Ahmad, et al. Insights into pharmacological mechanisms of polydatin in targeting risk factors-mediated atherosclerosis. *Life Sci.* 2020 Aug 1;254:117756.
2. Cai L, et al. Natural flavone tricetin suppresses oxidized LDL-induced endothelial inflammation mediated by Egr-1. *Int Immunopharmacol.* 2020 Mar;80:106-224.
3. Katerina Tsilingiri, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor in Lymphocytes Prevents Atherosclerosis and Predicts Subclinical Disease. *Circulation.* 2019 Jan 8;139(2):243-255.
4. Xue Peng, et al. Effects of NIX-mediated mitophagy on ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis. *Cell Biol Int.* 2020 Jul;44(7):1481-1490.
5. Selin Gencer, et al. Inflammatory Chemokines in Atherosclerosis. *Cells.* 2021 Jan 25; 10(2):226.
6. Lai Chen, et al. Effects of dendrobium polysaccharides on human brain microvascular endothelial cell injury induced by ox-LDL via regulating the miR-378 expression. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020 Oct 31;66(7):66-71.

7. Zhao X, et al. Relation of oxidized-low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions in non-treated patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019 Oct;144:106345.
8. Vázquez CMP, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL) and Triggering Receptor-Expressed Myeloid Cell (TREM-1) Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk in Nonobese, Clinically Healthy, and Young Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Feb 28;2019:7306867.
9. Hartley A, et al. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jan;29(1):22-26.
10. Obermayer G, et al. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018 Mar;16(3):418-428.
11. Elena Rodríguez-Sánchez, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Associates with Ventricular Stress in Young Adults and Triggers Intracellular Ca^{2+} Alterations in Adult Ventricular Cardiomyocytes. *Antioxidants (Basel).* 2020 Dec 1; 9(12):1213.
12. Sommariva E, et al. Oxidized LDL-dependent pathway as new pathogenic trigger in arrhythmogenic cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2021 Sep 7;13(9):e14365.
13. Zhang Q, et al. Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein is a Strong Risk Factor for the Early Stage of Coronary Heart Disease. *IUBMB Life.* 2019 Feb;71(2):277-282.
14. Banerjee J, et al. Beyond LDL-c: The importance of serum oxidized LDL in predicting risk for type 2 diabetes in the middle-aged Asian Indians. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb;13(1):206-213.
15. Ahmadi A, et al. Antidiabetic drugs and oxidized low-density lipoprotein: A review of anti-atherosclerotic mechanisms. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105819.
16. Ajoy John Kattoor, et al. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. *Current Medicinal Chemistry.* 2019, 9 (26): 1693-1700
17. Kanokwan Lowhalidanon , et al. Discrimination between minimally modified LDL and fully oxidized LDL using monoclonal antibodies *Anal Biochem.* 2021 Apr 15;619: 114103.
18. Tobias Pischon, MD, MPH, Cynthia J. Girman, DrPH, et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in the Prediction of Coronary Heart Disease in Men. *Coronary Heart Disease.* 2005;112: 3375-3383.
19. Thomas G. Cole, John H. Contois, et al. Association of Apolipoprotein B and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy-Derived LDL Particle Number with Outcomes in 25 Clinical Studies: Assessment by the AACC Lipoprotein and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical Chemistry* 59:5:752-770 (2013)
20. Laszlo A Groh , et al. oxLDL-Induced Trained Immunity Is Dependent on Mitochondrial Metabolic Reprogramming. *Immunometabolism.* 2021 Jun 30;3(3):e210025.
21. Zamora-Ginez I, et al. Relationship of the low-density lipoprotein (LDL)/high-density lipoprotein (HDL) index with antioxidant enzymes and with the oxLDL/HDL index. *Gac Med Mex.* 2019;155(5):453-457.
22. Martínez-Soto JM, et al. Increased serum ferritin is associated with oxidized low-density lipoprotein in prediabetes patients: A pilot study. *Heliyon.* 2021 Apr 9; 7(4): e06720.
23. Xiaoting Lian, et al. Direct electrochemiluminescent immunosensing for an early indication of coronary heart disease using dual biomarkers .*Anal Chim Acta.* 2020 May 8;1110:82-89.
24. Anvarsadat Kianmehr , et al. Oxidized LDL-regulated microRNAs for evaluating vascular endothelial function: molecular mechanisms and potential biomarker roles in atherosclerosis .*Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021 Sep 15;1-14.
25. Paul Holvoet , et al. Association Between Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein and Incidence of the Metabolic Syndrome. *JAMA.* 2008;299(19):2287-2293.
26. Sun Y, et al. Knockdown of lncRNA ENST00000609755.1 Confers Protection Against Early oxLDL-Induced Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 21; 8: 650212.
27. Paul Holvoet, J Vanhaecke, S Janssens, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation.* 1998; 98: 1487-1494.
28. Paul Holvoet, Mertens Ann Peter Verhamme, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 21:844-848.
29. Amit Sachdeva, MD, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157:111-7.e2.
30. Zhao X, et al. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes. *Per Med.* 2018 Nov;15(6):521-529.
31. Van den Berg VJ, et al. Anti-Oxidized LDL Antibodies and Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel).* 2019 Oct 15;8(10):484.
32. Kai Wang , et al. Dehydrocostus lactone suppresses ox-LDL-induced attachment of monocytes to endothelial cells. *Am J Transl Res.* 2019 Sep 15;11(9):6159-6169.
33. Xiaoquan Rao, et al. Oxidized LDL upregulates macrophage DPP4 expression via TLR4/TRIF/CD36 pathways. *EBioMedicine.* 2019 Mar; 41:50-61.
34. A Wang ,et al. Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack. *Eur J Neurol.* 2019 Aug;26(8):1082-1090.
35. Kumar A, et al. Role of pyruvate kinase M2 in oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation and inflammation. *J Lipid Res.* 2020 Mar;61(3):351-364.
36. Xueming Cao, et al. Y-box binding protein 1 regulates ox-LDL mediated inflammatory responses and lipid uptake in macrophages .*Free Radic Biol Med.* 2019 Sep;141:10-20.
37. Khwaja B, et al. Mitochondrial DAMPs and altered mitochondrial dynamics in OxLDL burden in atherosclerosis. *Mol Cell Biochem.* 2021 Apr;476(4):1915-1928.
38. Zhang S, et al. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother Res.* 2021 Jun;35(6):2945-2967.

39. Zhang YG, et al. Exosomes derived from oxLDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis. *Cell Cycle*. 2019 Oct; 18(20): 2674-2684.
40. Kim S, et al. Oxidized LDL induces vimentin secretion by macrophages and contributes to atherosclerotic inflammation. *J Mol Med (Berl)*. 2020 Jul;98(7):973-983.
41. Gliozzi M, et al. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 4;20(13):3294.
42. Sheikh MSA, et al. Role of Plasma Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 and microRNA-98 in Severity and Risk of Coronary Artery Disease. *Balkan Med J*. 2021 Jan;38(1):13-22.
43. J Chen, et al. Aspirin protects human coronary artery endothelial cells by inducing autophagy. *Physiol Int*. 2020 Jul 24;107(2):294-305.
44. Monica Villa, et al. Pro-fibrotic effect of oxidized LDL in cardiac myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Apr 9;524(3):696-701.
45. Rhoads JP, Major AS. How Oxidized Low-Density Lipoprotein Activates Inflammatory Responses. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(4):333-342.
46. Zhang CP, et al. Impaired lipophagy in endothelial cells with prolonged exposure to oxidized low-density lipoprotein. *Mol Med Rep*. 2020 Oct;22(4):2665-2672.
47. Santiago-Fernández C, et al. Oxidized LDL Modify the Human Adipocyte Phenotype to an Insulin Resistant, Proinflammatory and Proapoptotic Profile. *Biomolecules*. 2020 Apr 1;10(4):534.
48. Li C, et al. Orientin suppresses oxidized low-density lipoproteins induced inflammation and oxidative stress of macrophages in atherosclerosis. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Apr;84(4):774-779.
49. Xiang-Rui Qiao, et al. MiR-210-3p attenuates lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis by repressing IGF2. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Feb; 84(2): 321-329.
50. Sohrabi Y, et al. OxLDL-mediated immunologic memory in endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Sep;146:121-132.
51. Abdur Rahman, et al. Profiling of Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs) in Obesity and Their Association With Ox-LDL and Hs-CRP in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 28;12:727004.
52. Hiroyuki Itabe, et al. The Significance of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Body Fluids as a Marker Related to Diseased Conditions. *Curr Med Chem*. 2019;26(9):1576-1593.
53. Lowhalidanon K, et al. Discrimination between minimally modified LDL and fully oxidized LDL using monoclonal antibodies. *Anal Biochem*. 2021 Apr 15;619:114103.
54. Sato A, et al. Angiotensin II induces the aggregation of native and oxidized low-density lipoprotein. *Eur Biophys J*. 2018 Jan;47(1):1-9.
55. Kuppen K, et al. Elevated serum OxLDL is associated with progression of type 2 Diabetes Mellitus to diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2019 Sep;186:107668.



简单才是最高境界

阳普医疗房颤快速检测系统

大幅降低房颤漏诊率，预防中风、心力衰竭等心血管疾病





Article Abstract Collection

文献摘要

本期文献摘要板块收集了炎症标志物及其动脉粥样硬化性心脏病相关联的新型生物标志物——氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）的最新的研究文献。研究表明，动脉壁内的炎症是导致心脏病和中风的残余风险的主要因素。人体内的 Ox-LDL 主要是由于载脂蛋白 B（ApoB）亚基对低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的氧化修饰而造成的蛋白质损伤而产生的，LDL-C 的氧化仅仅是动脉粥样硬化发展的第一步，简单地说，LDL-C 进入动脉壁并被氧化形成 Ox-LDL，然后，Ox-LDL 被吞噬 Ox-LDL 的巨噬细胞上的清道夫受体识别，导致泡沫细胞形成、血管炎症和动脉粥样硬化的开始。通过体外检测血液中这个标志物的含量可以评估患者的心脏病风险及心血管事件发生机率，对心血管疾病的靶向治疗和预后评估有重要的价值。

参考文献摘要翻译

1. **Ajoe John Kattoor, et al. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. Current Medicinal Chemistry. 2019, 9 (26): 1693-170.**

摘要

氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）通过血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1（LOX-1）作用于多种细胞，如内皮细胞、巨噬细胞、血小板、成纤维细胞和平滑肌细胞，在动脉粥样硬化中发挥核心作用。LOX-1 是一种 50 kDa 跨膜糖蛋白，可作为 Ox-LDL、修饰的脂蛋白、活化的血小板和促进糖基化终产物的受体。内皮细胞中，Ox-LDL 通过 LOX-1 导致白细胞粘附分子增加，激活细胞凋亡途径，增加活性氧并导致内皮功能障碍。在血管平滑肌细胞和成纤维细胞中，它们刺激增殖、迁移和胶原蛋白合成。在巨噬细胞上表达的 LOX-1 抑制巨噬细胞迁移并刺激泡沫细胞形成。它们还刺激金属蛋白酶的产生并导致斑块不稳定性和血栓形成。调节 LOX-1 的药物是抗动脉粥样硬化的理想靶点。许多天然存在的化合物已被证明可以调节 LOX-1 表达和动脉粥样硬化。目前，新的药物设计技术主要针对可以与 LOX-1 结合并通过 Ox-LDL 抑制它的活性的分子。此外，目前正在研究使用 RNA 干扰和针对 LOX-1 的单克隆抗体的技术用于临床应用。

关键词：Ox-LDL 和 LOX-1；LOX-1 动脉粥样硬化；内

皮细胞 LOX-1；氧化应激 LOX-1；氧化 LDL；动脉粥样硬化；氧化 LDL

2. **Hartley A, et al. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis -Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. Trends Cardiovasc Med. 2019 Jan; 29(1): 22-26.**

摘要

我们提供围绕氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）及其相关抗体的当前主题的最新概述，以寻求更好地识别具有不利特征的心血管疾病和动脉粥样硬化斑块风险的个体。我们讨论了 Ox-LDL 和抗 Ox-LDL 抗体作为心血管疾病血清生物标志物的潜质，以及正在进行检测动脉 Ox-LDL 用于成像和治疗传递的靶向的研究。

关键词：氧化低密度脂蛋白；动脉粥样硬化；易损斑块

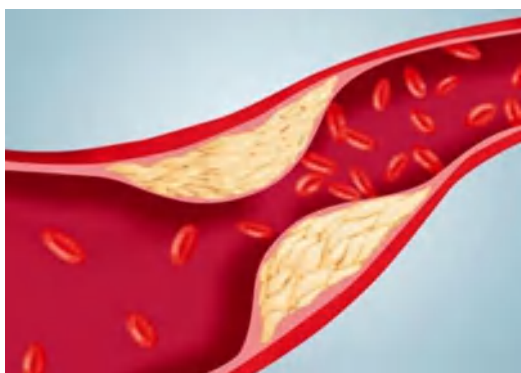
3. **Xue Peng, et al. Effects of NIX-mediated mitophagy on Ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis .Cell Biol Int.2020 Jul;44(7):1481-1490.**

摘要

细胞焦亡是细胞死亡的一种形式，它独特地依赖于半胱

氨酸蛋白酶 1 (caspase-1)。通过促进 caspase-1 活化参与氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的人类巨噬细胞死亡的细胞焦亡, 这样一系列的生理活动对于动脉粥样硬化中不稳定斑块的形成很重要。线粒体外膜蛋白 NIX 直接与微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 相互作用。尽管我们之前的研究表明 NIX 介导的线粒体自噬参与了受损线粒体的清除, 但 NIX 如何促进 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡仍然未知。在这里, 通过免疫过氧化物酶染色 Nix 蛋白, 表明在人类动脉粥样硬化中其水平是下降的。当我们在小鼠巨噬细胞中沉默 NIX 表达时, 活性 caspase-1 和成熟的白细胞介素 1β 表达水平增加, LC3 减少。此外, LDH 释放和吖啶橙和溴化乙锭染色表明 Ox-LDL 对巨噬细胞膜的损伤更严重。此外, 细胞内活性氧和 NLRP3 炎症小体水平增加。总之, 这些结果表明 NIX 通过动脉粥样硬化中的自噬抑制 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡。

关键词: NIX; 活性氧; 巨噬细胞; 氧化低密度脂蛋白; 焦亡



4. Kai Wang, et al. Dehydrocostus lactone suppresses Ox-LDL-induced attachment of monocytes to endothelial cells. *Am J Transl Res.* 2019 Sep 15; 11(9): 6159-6169.

摘要

动脉粥样硬化是一种心血管疾病, 至少在在一定程度上影响大多数人到老年。许多因素会导致动脉粥样硬化, 尽管它极为常见, 但对该疾病发病机制背后的机制仍知之甚少。内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化的主要原因之一, 还有许多其他因素, 如氧化应激和促炎细胞因子上调。导致动脉粥样硬化的并发症的关键是动脉内皮膜上形成的脂肪斑块。在本研究中, 我们从多方面探讨了脱氢木香内酯 (DHL) 的治疗潜力, 脱氢木香内酯天然存在于某些植物群中, 例如雪莲植物。这种植物长期

以来一直用于中药, 现代科学才刚刚开始研究这种植物的作用。最值得我们注意的发现之一是, DHL 对暴露于氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的 VCAM-1 和 E-选择素表达增加具有抑制作用, 这与动脉粥样硬化的发展和进程有关。DHL 的引入还显著降低了 VCAM-1 和 E-选择素的下游效应, 例如单核细胞与内皮的附着以及促炎细胞因子和趋化因子 (包括 TNF- α 、MCP-1 和 HMGB1) 的释放。此外, DHL 能够挽救 KLF 样转录因子 2 (Krüppel-like factor 2, KLF2) 的表达, KLF2 是 VCAM-1 和 E-选择素表达的重要调节剂。总之, 我们的研究结果证明了 DHL 通过抑制单核细胞与内皮细胞的附着, 具有预防或治疗 Ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化的潜力。

关键词: 脱氢木香内酯; 内皮功能障碍; KLF2; 动脉粥样硬化

5. Xueming Cao, et al. Y-box binding protein 1 regulates Ox-LDL mediated inflammatory responses and lipid uptake in macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2019 Sep;141:10-20.

摘要

目的: Y-box 蛋白 1 (YB1) 是炎症介质的关键调节因子。然而, YB1 在氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的巨噬细胞炎症和脂质摄取中的作用仍然知之甚少。因此, 我们探索了 YB1 在 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症和脂质摄取中的作用及其潜在的分子机制。

方法: 本研究使用 Ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化 (AS) 模型。蛋白质印迹、RT-PCR、免疫荧光、ELISA、dil-ox-LDL 染色、双荧光素酶报告基因测定、RNA 结合蛋白免疫沉淀 (RIP) 和体内实验用于检测每个目标。

结果: Ox-LDL 通过 NF- κ B 通路下调 THP-1 衍生巨噬细胞和人单核细胞衍生巨噬细胞 (hMDM) 中 YB1 的表达。巨噬细胞中的脂质摄取促进了 YB1 的下调, 而 CD36 参与了这一过程。此外, YB1 通过直接结合 CD36 基因的编码序列来抑制 CD36 蛋白水平来加速 CD36 mRNA 的衰减, 但不影响其 mRNA 转录。此外, YB1 通过体内 NF- κ B 途径增强炎症反应和脂质沉积。

结论: Ox-LDL 降低巨噬细胞中 YB1 的表达, 通过影响 NF- κ B 并通过促进清道夫受体 CD36 mRNA 衰变来促进脂质摄取, 从而增强炎症反应。

关键词：动脉粥样硬化；36 分化簇；NF- κ B；Y-box 蛋白 1

6. Vázquez CMP, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL) and Triggering Receptor-Expressed Myeloid Cell (TREM-1) Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk in Nonobese, Clinically Healthy, and Young Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Feb 28; 2019: 7306867.

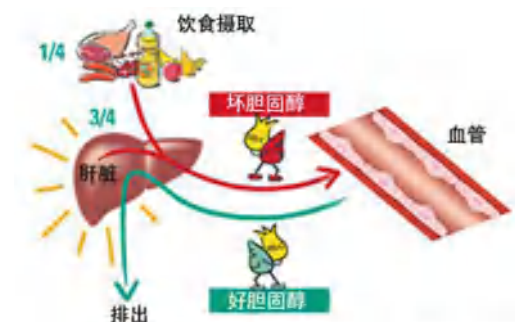
摘要

氧化和炎症物质在与心脏代谢风险相关的过程的发生中起着重要作用。高水平的氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 和触发受体表达的骨髓细胞 (TREM-1) 与心血管和炎症疾病有关。在这项研究中，我们评估了 Ox-LDL 的血浆浓度和循环 TREM-1 (sTREM-1) 的血清水平与心脏代谢风险 (CMR) 的主要因素和其他相关风险因素之间的关联。尽管本研究中的个体年轻、不肥胖，并且没有体征、症状和疾病诊断，但他们已经表现出 CMR 的相关表征。Ox-LDL 脂质分数与以下的 CMR 相关标志物呈正相关：体重指数 (BMI)、腰围 (WC)、体脂百分比、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-c)、极低密度脂蛋白胆固醇 (Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol, VLDL-c)、甘油三酯、致动脉粥样硬化胆固醇和致动脉粥样硬化指数。在这些参数中，致动脉粥样硬化的胆固醇对 Ox-LDL 变化具有更大的预测作用。具有较高血清 sTREM-1 浓度的个体，往往其 BMI、WC、甘油三酯、VLDL-c 和致动脉粥样硬化胆固醇值较高。WC 显示，sTREM-1 炎症反应与 CMR 主要影响因素之间有相互的影响。氧化和炎症标志物与非肥胖、临床健康和年轻个体的人体测量参数和致动脉粥样硬化胆固醇的关联表明早期评估这些标志物对预防心脏相关疾病发生的重要性。

方法：我们在禁食 12 小时后通过静脉穿刺进行采血，并且 24 小时内不得摄入酒精、咖啡或茶。通过在 5℃ 下以 2465 g 离心 15 分钟来分离肝素和血浆样品，并在 -80℃ 下储存。通过比色或比浊法分析血清中葡萄糖、总胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL-c) 和甘油三酯的浓度。血清中胰岛素的浓度通过电化学发光进行分析。HOMA-IR 值通过空腹胰岛素和葡萄糖剂量计算获得。Ox-LDL 的血浆浓度和炎症分子 sTREM-1 在血清中的水平通过酶联免

疫吸附试验 (ELISA) 进行分析，使用特异性分析试剂盒分别为瑞典 Mercodia 公司和 DuoSet-Human TREM-1 (美国 R&D 公司) 的产品。

结论：研究结果表明，Ox-LDL 和 sTREM-1 与人体 CMR 相关的生化及其他标志物有关。此外，在临床实践的衡量中，动脉粥样硬化胆固醇，被公认为是一种简单且较便宜的 CVD 的强预测因子，能够预测 Ox-LDL 浓度的升高。众所周知，氧化应激和炎症的剂量标志物在临床实践中昂贵且复杂。因此，我们建议评估致动脉粥样硬化的胆固醇的时候应该是预防过程的一部分，并且控制 CVD 和炎症过程与 CMR 相关。因此，除了预测心脏疾病，建议性的评估是可行的，实用的，并且在临床实践中价格低廉，并且可以由任何训练有素的卫生专业人员实施。



7. Lai Chen, et al. Effects of dendrobium polysaccharides on human brain microvascular endothelial cell injury induced by ox-LDL via regulating the miR-378 expression. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020 Oct 31;66(7):66-71.

摘要

脑微血管内皮细胞是血脑屏障的关键部分。本实验旨在研究石斛多糖对氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的人脑微血管内皮细胞损伤的作用及其分子机制。为此，将人脑微血管内皮细胞 HBMEC 分为对照组 (未进行任何处理)、Ox-LDL 组 (50 μ g/mL Ox-LDL)、石斛多糖低、中、高浓度组 (0.1 μ g/L、0.2 μ g/L、0.4 μ g/L 石斛多糖+50 μ g/mL Ox-LDL)、Ox-LDL+miR-NC 组 (转染 miR-378 模拟阴性对照+50 μ g/mL Ox-LDL)、Ox-LDL+miR-378 组 (转染 miR-378 模拟物+50 μ g/mL Ox-LDL)、Ox-LDL+DP+抗 miR-NC 组 (转染 miR-378 抑制剂阴性对照+0.4 μ g/L 石斛多糖+50 μ g/mL Ox-LDL)、Ox-LDL+DP+anti-miR-378 组 (转染的 miR-378 抑制剂+0.4 μ g/L 石斛多糖+50 μ g/mL Ox-LDL)。在实验过程

中用试剂盒检测丙二醛 (MDA) 的含量以及超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 的活性; 流式细胞术检测细胞凋亡; 蛋白质印迹检测 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关的 X (Bax) 蛋白表达; 采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 miR-378 的表达。结果表明, 不同浓度石斛多糖处理后, Ox-LDL 诱导的人脑微血管内皮细胞 MDA 水平降低, SOD 和 CAT 活性增加, 细胞凋亡率降低, Bcl-2 表达增加, Bax 表达降低, miR-378 表达增加, 剂量依赖性比较显著 ($p < 0.05$)。miR-378 的过表达抑制 Ox-LDL 诱导的人脑微血管内皮细胞氧化应激和细胞凋亡。miR-378 表达的抑制逆转了石斛多糖对 Ox-LDL 诱导的人脑微血管内皮细胞损伤的影响。那么石斛多糖可能通过上调 miR-378 的表达来抑制 Ox-LDL 诱导的人脑微血管内皮细胞氧化应激和凋亡。

关键词: 石斛多糖; 人脑微血管内皮细胞; miR-378; 氧化低密度脂蛋白; 氧化损伤

8. **Cai L, et al. Natural flavone tricetin suppresses oxidized LDL-induced endothelial inflammation mediated by Egr-1. Int Immunopharmacol. 2020 Mar;80:106-224..**

摘要

动脉粥样硬化是许多心血管疾病的主要原因。内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化病变早期形成的关键事件。三乙酸甘油酯是一种天然黄酮类衍生物, 已证明具有广泛的治疗作用。本研究证明了三乙酸甘油酯对培养的内皮细胞的保护作用。我们的研究表明, 三乙酸甘油酯抑制氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的促炎单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的表达, 以及活性氧 (ROS) 的生成。此外, 我们的研究表明, 三乙酸甘油酯抑制了 Ox-LDL 诱导的细胞间粘附分子 1 (ICAM-1) 和血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1) 的表达。在细胞水平上, 三乙酸甘油酯的存在抑制了 Ox-LDL 诱导的单核细胞与内皮细胞的粘附。从机制上讲, 我们证明了三乙酸甘油酯抑制了 Ox-LDL、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 和转录因子早期生长反应 1 (Egr-1) 以及细胞外的内皮受体的诱导, 细胞外信号调节蛋白激酶 1 和 2 (ERK1/2) 的激活也同样受到了抑制。这些数据表明, 三乙酸甘油酯是血管内皮细胞中的天然保护剂, 表明三乙酸甘油酯在调节动脉粥样硬化方面可能具有潜在的有益作用。

关键词: 动脉粥样硬化; 早期生长反应蛋白 1 (Egr-1); 细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK1/2); 凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1); 三乙酸甘油酯; 氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL)。

9. **Kumar A, et al. Role of pyruvate kinase M2 in oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation and inflammation. J Lipid Res. 2020 Mar;61(3):351-364.**

摘要

丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 将动脉粥样硬化冠状动脉疾病中的代谢和炎症功能障碍联系起来; 然而, 其在氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导的巨噬细胞泡沫细胞形成和炎症中的作用尚不清楚, 因此在这里我们对此进行了研究。在重组小鼠粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子分化的小鼠骨髓衍生巨噬细胞中, Ox-LDL 早期 (1 ~ 6 小时) 治疗诱导 PKM2 酪氨酸 105 磷酸化并促进其核定位。PKM2 调节有氧糖酵解和炎症, 因为 PKM2 shRNA 或紫草素消除了 Ox-LDL 诱导的缺氧诱导因子-1 α 靶基因乳酸脱氢酶、葡萄糖转运蛋白成员 1、白细胞介素 1 β (IL-1 β) mRNA 表达, 以及乳酸和分泌型 IL-1 β 的产生。PKM2 抑制明显增加了 Ox-LDL 诱导的 ABCA1 和 ABCG1 蛋白表达和 NBD 胆固醇流出到 apoA1 和 HDL。PKM2 shRNA 显著抑制 Ox-LDL 诱导 CD36、FASN 蛋白表达、DiI-Ox-LDL 结合和摄取, 以及细胞总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯含量。因此, PKM2 调节脂质摄取和流出。DASA-58 是一种 PKM2 激活剂, 可下调 LXR- α 、ABCA1 和 ABCG1, 并增强 FASN 和 CD36 蛋白表达。腹膜巨噬细胞显示出相似的结果。Ox-LDL 以 PKM2 依赖性方式诱导 PKM2-SREBP-1 相互作用和 FASN 表达。因此, 这项研究表明 PKM2 在 Ox-LDL 诱导的有氧糖酵解、炎症和巨噬细胞泡沫细胞形成中发挥作用。

关键词: 胆固醇代谢; 脂质; 氧化低密度脂蛋白

10. **Zhang YG, et al. Exosomes derived from Ox-LDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis. Cell Cycle. 2019 Oct;18(20):2674-2684.**

摘要

本研究旨在研究氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 刺激的巨噬细胞分泌的外泌体在动脉粥样硬化 (AS) 进展中的

作用和潜在机制。来自 AS 患者外周血或 Ox-LDL 处理的巨噬细胞的外泌体与人中性粒细胞共培养。通过免疫荧光染色检测中性粒细胞胞外陷阱 (NETs)。炎症细胞因子的水平通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 进行量化。miR-146a 和超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 的表达水平通过定量实时 PCR (qRT-PCR) 和蛋白质印迹确定。通过使用二氯荧光素二乙酸酯 (DCFH-DA) 观察细胞内活性氧 (ROS) 的产生。ApoE 缺陷小鼠被喂以高脂肪饮食 (HFD) 以诱导 AS。通过油红 O (Oil Red O, ORO) 和苏木精-伊红 (HE) 染色评估动脉粥样硬化斑块。我们的结果表明 miRNA-146a 在 AS 患者的血清来源的外泌体和 Ox-LDL 处理的巨噬细胞 THP-1 衍生的外泌体中富集。重要的是, Ox-LDL 处理的巨噬细胞分泌的外泌体 miR-146a 通过靶向 SOD2 促进 ROS 和 NETs 的释放。此外, 将 Ox-LDL 处理的 THP-1 细胞衍生的外泌体静脉注射到 AS 小鼠体内, AS 会明显恶化。我们的研究表明, 来自 Ox-LDL 处理的巨噬细胞的外泌体 miR-146a 通过诱导氧化应激促进 NETs 的形成, 这可能为 AS 进展的理解提供新的科学基础。

关键词: 动脉粥样硬化; 外泌体; 巨噬细胞; 中性粒细胞胞外陷阱; 氧化低密度脂蛋白



11. Wang A, et al. Oxidized low-density lipoprotein (LDL) and LDL cholesterol are associated with outcomes of minor stroke and TIA. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;297:74-80.

摘要

背景和目的: 低密度脂蛋白 (LDL) 和氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 水平被认为与复发性卒中有关。然而, 循环 LDL 和 Ox-LDL 水平与急性轻微缺血性卒中和短暂性脑缺血发作 (TIA) 的结果关联仍不清楚。该研究的目的是评估 LDL 和 Ox-LDL 是否对急性轻微卒中和 TIA 的结果有综合影响。

方法: 在急性非致残性脑血管事件 (CHANCE) 高危患者的氯吡格雷试验中, 分析了 3019 名具有基线 Ox-LDL 和 LDL 水平的患者亚组。根据 LDL (LDL < 3.37 mmol/L, LDL ≥ 3.37 mmol/L) 和 Ox-LDL 水平 (Ox-LDL < 13.96 μg/dL, Ox-LDL ≥ 13.96 μg/dL) 的不同组合将患者分为四组。主要结果是 90 天内的任何中风。次要结果包括 1 年内的任何卒中以及 90 天和 1 年内的缺血性卒中和合并血管事件。较差的功能结果包括 90 天和 12 个月随访时的 mRS3-6。使用多变量 Cox 回归模型检查 LDL 和 Ox-LDL 与患者预后的关联。

结果: 在本研究纳入的 3019 名患者中, Ox-LDL 和 LDL 的中位数 (四分位距) 分别为 13.96 (6.65 ~ 28.81) μg/dL 和 3.1 (2.5 ~ 3.8) mmol/L。随访 90 天内, 复发性卒中、缺血性卒中和合并血管事件的累积发生率为 9.74%、9.54% 和 9.80%。与低 LDL 和 Ox-LDL 水平 (LDL < 3.37 mmol/L, Ox-LDL < 13.96 μg/dL) 相比, 高 LDL 和 Ox-LDL (LDL ≥ 3.37 mmol/L, Ox-LDL ≥ 13.96 μg/dL) 患者 90 天 (HR, 1.57; 95% CI, 1.10 ~ 2.24) 和 1 年 (HR, 1.49; 95% CI, 1.10 ~ 2.04) 复发性卒中风险明显增加。LDL ≥ 3.37 mmol/L、Ox-LDL < 13.96 μg/dL (HR, 1.35; 95% CI, 0.94 ~ 1.93) 或 LDL < 3.37 mmol/L 且 Ox-LDL ≥ 13.96 μg/dL (HR, 1.11; 95% CI, 0.77 ~ 1.59) 的患者显示中风复发无统计学差异。功能结果也有类似的结果。

结论: 血清中较高的 Ox-LDL 和 LDL 水平与轻度卒中和高危 TIA 患者卒中复发风险增加相关。



12. Zhang CP, et al. Impaired lipophagy in endothelial cells with prolonged exposure to oxidized low-density lipoprotein. *Mol Med Rep*. 2020 Oct;22(4):2665-2672.

摘要

氧化应激诱导氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 的形成, 通过促进脂质积累和抑制血管细胞自噬来加速动脉粥样硬化的发展和动脉粥样硬化斑块的破裂。已知脂肪吞噬参与维持中性脂质代谢的平衡。然而, Ox-LDL 处理的内皮细胞 (EC) 中的脂噬缺乏现象仍有待阐明。已经证明, Ox-LDL 引起的脂质积累会抑制自噬, 从而促进内皮细胞凋亡。本研究的目的是研究用 Ox-LDL 处理的 ECs 中自噬减少与脂质积累之间的关联。电子显微镜显示, 与 LDL 治疗组相比, Ox-LDL 治疗的人脐静脉 ECs 中自噬体的形成减少, 并且通过蛋白质印迹分析显示, 自噬相关的蛋白也一起减少。使用激光焦点共定位检测, 在 Ox-LDL 处理的 ECs 的溶酶体中观察到脂质加工减少, 这表明脂质吞噬可能减弱, 随后导致 Ox-LDL 处理的 ECs 中的脂质积累。

结果: 总的来说, 氧化低密度脂蛋白 6 ~ 12 小时引起的脂溶性增加可能与通过自噬-溶酶体途径促进氧化低密度脂蛋白降解有关, 而氧化低密度脂蛋白 24 ~ 48 小时引起的脂溶性减少可能与通过自噬-溶酶体途径降解氧化低密度脂蛋白有关。溶酶体途径与氧化低密度脂蛋白降解有关, 而脂质在自噬-溶酶体途径中降解可以解释这一现象。

13. **Santiago-Fernández C, et al. Oxidized LDL Modify the Human Adipocyte Phenotype to an Insulin Resistant, Proinflammatory and Proapoptotic Profile. *Biomolecules*. 2020 Apr 1; 10(4):534.**

摘要

背景: 关于氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 对脂肪细胞代谢的调节作用, 人类几乎没有相关信息, 而这种调节与肥胖和 2 型糖尿病有关。本文旨在研究氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 对人内脏脂肪细胞分泌脂肪细胞因子、清道夫受体 (SRs) 和细胞死亡标志物的影响。从非肥胖者和病态肥胖者的内脏脂肪组织中提取分化的人脂肪细胞, 用添加不同浓度的氧化低密度脂蛋白对其进行培养。分析清道夫受体 mRNA 表达、细胞凋亡和自噬标志物、脂肪细胞因子分泌和葡萄糖摄取情况。在非肥胖者和病态肥胖者中, 氧化低密度脂蛋白降低胰岛素诱导的葡萄糖摄取, 对肿瘤坏死因子, IL-6 和脂联素分泌有显著的剂量依赖性, 成正相关, 与瘦素分泌的多少成负相关。Ox-LDL 能显著增加 lox-1 的表达, 降低 cxcl16 和 cl-p1 的表达。Bnip3 (凋亡、坏死和自噬标志物) 的

表达明显增加, bcl2 (抗凋亡标志物) 的表达明显减少。氧化低密度脂蛋白可以使脂肪细胞敏感到胰岛素诱导的葡萄糖摄取减少, 促炎症表型增多, 并且可以修饰涉及凋亡、自噬、坏死和吞噬细胞的基因表达。氧化低密度脂蛋白可以上调 lox-1, 这可能会导致 Ox-LDL 的促炎和促凋亡作用放大。

关键词: 脂肪细胞; 细胞凋亡; 炎症; 氧化低密度脂蛋白; 清道夫受体

14. **Li C, et al. Orientin suppresses oxidized low-density lipoproteins induced inflammation and oxidative stress of macrophages in atherosclerosis. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Apr;84(4):774-779.**

摘要

动脉粥样硬化是外周血管疾病的主要原因。本研究旨在研究巨噬细胞泡沫细胞在动脉粥样硬化中的作用。用 80 $\mu\text{g/mL}$ 氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 处理 RAW 264.7 细胞, 以模拟体外动脉粥样硬化。荭草甙是一种来自植物的类黄酮, 可抑制 Ox-LDL 诱导的 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6、IL-1 β 表达增加, 此外, 它还能抑制 Ox-LDL 诱导的脂滴的产生。荭草甙治疗后 Ox-LDL 清道夫受体 CD36 明显下调。通过荭草甙治疗来抑制 ROS 生成和增加 eNOS 表达的过程中显示了氧化应激的变化。此外, 在细胞被 Ox-LDL 诱导后血管生成素样 2 (angptl2) 和 NF- κB 的表达水平显著上调, 而荭草甙则显著逆转了 Ox-LDL 的作用。荭草甙可抑制 Ox-LDL 诱导的炎症和氧化应激, 并且 CD36 可能是荭草甙作用的关键调节因子。

关键词: 动脉粥样硬化; 泡沫细胞; 炎症; 巨噬细胞

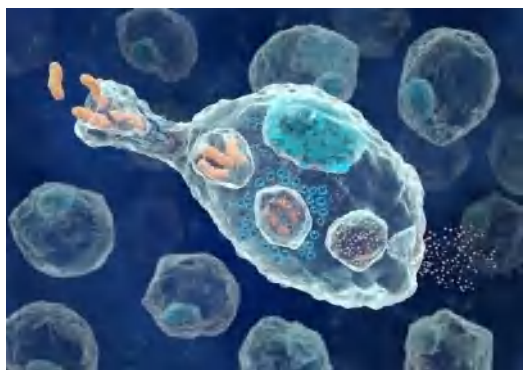
15. **Xiang-Rui Qiao, et al. MiR-210-3p attenuates lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis by repressing IGF2. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Feb;84(2):321-329.**

摘要

以往的研究表明, 微小 RNA-210-3p (miR-210-3p) 参与了动脉粥样硬化的发展进程, 但其具体机制尚不清楚。本研究旨在揭示 miR-210-3p 及其靶基因在巨噬细胞脂质沉积和炎症反应中的作用机制, 为动脉粥样硬化的治疗提供新思路。我们发现在 THP-1 巨噬细胞中由更高剂量的 Ox-LDL 诱导的前 12 小时, miR-210-3p 急剧增加, 然后逐渐减少。MiR-210-3p 模拟转染抑制了 Ox-

LDL 诱导的巨噬细胞中的脂质摄取和炎性细胞因子的产生。通过抑制 IGF2/IGF2R, miR-210-3p 抑制了 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞中脂肪酸转酶 CD36 和转录因子 NF- κ B 的表达。总之, miR-210-3p 通过抑制 IGF2/IGF2R 来抑制 CD36 和 NF- κ B 的表达,从而减少 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞中的脂质积累和炎症反应。增强 miR-210-3p 的表达可能是治疗动脉粥样硬化的新策略。

关键词: IGF2; Microrna-210-3p; 脂质积累; 巨噬细胞; 促炎细胞因子分泌



16. Parvej Ahmad, et al. Insights into pharmacological mechanisms of polydatin in targeting risk factors-mediated atherosclerosis. *Life Sci.* 2020 Aug 1; 254:117756.

摘要

虎杖苷 (PD) 是虎杖地下部分的单晶代谢物, 蓼科的一员, 在亚洲国家传统上被用作食品和药物。PD 也被认为是白藜芦醇苷、3,4',5-三羟基二苯乙烯-3- β -D-葡萄糖苷、(E)-白藜芦醇苷、(E)-虎杖苷和反式虎杖苷。它具有强大的生物活性, 即镇痛、抗炎、抗糖尿病、抗癌和抗动脉粥样硬化。本报告的开头部分具体解释了动脉粥样硬化斑块发生和发展背后的不同顺序机制, 后面部分涉及 PD 在重大心脏事件中的药理功效, 即通过调节一组分子机制, 即抗氧化潜力、脂质和脂蛋白代谢, 包括总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白 (LDL) 水平、 β -羟基- β -甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-R) 表达和功能、SIRT 信号、LDL-受体 (LDL-R)、LDL 氧化状态 (Ox-LDL)、对内皮细胞 (EC)、平滑肌细胞 (SMC)、巨噬细胞、泡沫细胞形成和斑块稳定、炎症信号通路和高血压的影响。相比之下, 对潜在心脏保护分子机制的主要见解之一是 PD 介导的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型 (PCSK-9) 和 LDL-R 通路的靶向, 无论是在转录水平还是蛋白质功能水平, 这使得它

是治疗高胆固醇血症的更好替代治疗药物候选者, 特别是对于经典 HMG-R 抑制剂 (他汀类药物) 降脂不足和他汀类药物不耐受的患者。最后, 综上所述, 我们得出结论, PD 在靶向危险因素介导的 ASCVD 方面可能从主流药物的替代品中得到推广。

关键词: 动脉粥样硬化; 胆固醇稳态; HMG-R; 炎症; PCSK-9-LDL-R 通路; 虎杖苷

17. Abdur Rahman, et al. Profiling of Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs) in Obesity and Their Association With Ox-LDL and Hs-CRP in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 28;12:727004.

摘要

胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP) 是代谢的关键调节剂。在成人中, IGFBPs 与肥胖和胰岛素抵抗有关。然而, IGFBP 与儿童和青少年代谢稳态的关系尚未完全明确。在本研究中, 我们研究了血浆 IGFBP (IGFBP-1, 3, 7) 与体重、中心脂肪和心血管疾病标志物 Hs-CRP 和 Ox-LDL 的关系。从科威特公立中学共招募了 420 名青少年 (11 ~ 14 岁)。采用珠基多路复用技术检测 IGFBP, ELISA 检测 Hs-CRP 和 Ox-LDL。结果显示, 与正常体重儿童相比, 肥胖和超重儿童 IGFBP-1 水平显著降低。相关分析显示, IGFBP-1 水平与腰围/身高 (WC/Ht) 比值呈负相关。IGFBP-1 水平与 Hs-CRP 呈负相关。IGFBP-3、IGFBP-7 与 Ox-LDL 呈负相关。我们的数据显示, IGFBP-1 与超重/肥胖和炎症标志物 Hs-CRP 之间存在强烈的负相关。而 IGFBP-3 和 IGFBP-7 的水平则没有出现这种情况。IGFBP-1 与中心肥胖 (WC/Ht 比值) 的相关性强于与 BMI 年龄体重指数评分的相关性。因此, 我们认为 IGFBP-1 可能被用作肥胖及其在青少年肥胖相关代谢并发症筛查和监测中的后续作用的敏感生物标志物。

关键词: 青少年; 高灵敏度 C 反应蛋白; 胰岛素样生长因子结合蛋白; 肥胖; 氧化低密度脂蛋白

18. Hiroyuki Itabe, et al. The Significance of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Body Fluids as a Marker Related to Diseased Conditions. *Curr Med Chem.* 2019;26(9):1576-1593.

摘要

氧化修饰的低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 与包括心血管疾病在内的各种疾病有关。人们已经用单克隆抗体技术证实了在人循环系统和动脉粥样硬化病变中的存在 Ox-LDL。研究表明循环 Ox-LDL 在各种全身性疾病, 包括急性心肌梗死和糖尿病中的意义。采用几种不同的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 程序来测定 Ox-LDL。越来越多的证据显示在某些病理条件下 Ox-LDL 水平的变化。由于 Ox-LDL 浓度往往与低密度脂蛋白 (LDL) -胆固醇相关, 因此 Ox-LDL 和 LDL 的比例也受到了关注, 而不仅仅是 Ox-LDL 的浓度。除了循环血浆, 低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白也存在于牙龈沟液 (GCF) 中, 其中氧化低密度脂蛋白和低密度脂蛋白在 GCF 中的比例远高于血浆。GCF 中 LDL 和 Ox-LDL 水平在糖尿病患者和牙周患者中升高, 意味着 GCF 可能在全身检查中有重要的作用。牙周炎时, GCF Ox-LDL 升高。血浆和 GCF 中的 Ox-LDL 水平可能反映了循环系统中的氧化应激和转运功效。

关键词: AMI; GCF; 脂蛋白; Ox-LDL; Ox-LDL/低密度脂蛋白比值; 氧化磷脂酰胆碱; 牙周炎; 转胞吞作用。

19. J Chen, et al. Aspirin protects human coronary artery endothelial cells by inducing autophagy . *Physiol Int.* 2020 Jul 24;107(2):294-305.

摘要

虽然阿司匹林的使用大大降低了心血管事件和死亡的风险, 但其潜在机制尚未完全阐明。在之前的一项研究中, 我们发现阿司匹林会触发细胞自噬。在本研究中, 我们旨在确定阿司匹林对人冠状动脉内皮细胞 (HCAEC) 的保护作用并探讨其潜在机制。用氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL)、血管紧张素 II (Ang-II) 或高糖 (HG) 处理 HCAECs, 不管有没有阿司匹林刺激。免疫印迹法检测内皮型一氧化氮 (NO) 合酶 (eNOS)、p-eNOS、LC3、p62、磷酸化核因子 κ B (p-NF- κ B)、p-p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38 MAPK)、Beclin-1 的表达水平。ELISA 检测可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1) 和可溶性血管细胞粘附分子-1 (sVCAM-1) 的浓度。用 Griess 试剂测定 NO 水平。用 mRFP-GFP 串联标记的 LC3 跟踪自噬通量。结果显示, 阿司匹林可增加 eNOS 水平, 减少 Ox-LDL、Ang-II 和 HG 对内皮细胞 (ECs) 的损伤, 且呈剂量依赖性。阿司匹林还增加了 LC3II/LC3I 比值, 降低了 p62 表达, 增强了自

噬流中的自噬通量 (自噬小体和自溶酶小体)。p-NF- κ B 和 p-p38 丝裂原活化蛋白激酶的抑制, sVCAM-1 和 sICAM-1 的分泌, 以及阿司匹林对 eNOS 活性的促进都依赖于 Beclin-1。这些结果表明, 阿司匹林可通过 Beclin-1 依赖的方式激活自噬, 从而保护内皮细胞免受 Ox-LDL、Ang-II 和 HG 诱导的损伤。

关键词: Beclin-1; 阿司匹林; 自噬; 内皮细胞; 保护

20. Zhang Q, et al. Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein is a Strong Risk Factor for the Early Stage of Coronary Heart Disease. *IUBMB Life.* 2019 Feb;71(2):277-282.

摘要

本研究旨在检测正常人、稳定型心绞痛 (SAP)、不稳定型心绞痛 (UAP)、急性心肌梗死 (AMI) 患者循环氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 水平, 并探讨其与冠心病 (CHD) 严重程度的相关性。检测 99 例接受冠状动脉造影的患者的血浆循环 Ox-LDL-4E6、丙二醛 (MDA)、高敏 c 反应蛋白 (hs-CRP)、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 和脂蛋白 (a) (Lp (a)) 水平。冠心病患者血浆 Ox-LDL 水平显著高于对照组 ($p = 0.000$)。然而, UAP 和 AMI 组低于 SAP 组 ($p = 0.000$)。各组间脂质过氧化水平 (MDA) 差异有统计学意义 ($p = 0.000$), 在冠心病患者中显著增加。冠心病患者 Lp (a) 和 hs-CRP 水平显著升高 (p 别为 0.000 和 0.000)。SAP、UAP 和 AMI 组之间 Lp (a) 无差异 ($p = 0.296$)。冠心病患者血浆 Ox-LDL 与 hs-CRP 呈负相关 ($p = 0.011$), 血清 MDA 与 hs-CRP 呈正相关 ($p = 0.004$)。血浆 Ox-LDL 可作为早期冠心病的强危险因素, 但不能作为晚期冠心病的强危险因素。Hs-CRP 可能结合并转移 Ox-LDL 到巨噬细胞。

关键词: 冠状动脉造影; 冠心病; 氧化低密度脂蛋白



21. Zhao X, et al. Relation of oxidized-low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions in non-treated patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019 Oct;144:106345.

摘要

背景：氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）、高密度脂蛋白（HDL）及其亚组分在冠心病（CAD）的发生发展中发挥重要作用。

方法：共 1417 例接受选择性冠状动脉造影（CAG）但未接受降脂治疗的患者连续入组。分为冠心病组（ $n = 942$ ）和非冠心病组（ $n = 475$ ）。采用 Gensini 评分（GS）系统评估冠心病严重程度。分析 Ox-LDL 与 HDL 亚组分的相关性。

结果：与非 CAD 受试者相比，CAD 患者 Ox-LDL 较高，但 HDL 胆固醇浓度较低（ $p = 0.002$ ），且 HDL 亚组分较大（ $p = 0.004$ ）。在重度 CAD 患者中，Ox-LDL 与大量 HDL 亚组分呈负相关（ $p < 0.05$ ）。此外，随着狭窄冠状动脉和 GS 数量的增加，Ox-LDL 升高，大的 HDL 亚组分减少（分别为 $p < 0.05$ ）。

结论：Ox-LDL 与大颗粒 HDL 胆固醇水平的相关性在冠心病和非冠心病以及冠心病不同程度动脉粥样硬化之间存在差异。

关键词：冠状动脉疾病；高密度脂蛋白；高密度脂蛋白胆固醇；氧化低密度脂蛋白；亚组分



22. Xiaoting Lian, et al. Direct electrochemiluminescent immunosensing for an early indication of coronary heart disease using dual biomarkers. *Anal Chim Acta.* 2020 May 8; 1110: 82-89.

摘要

本文成功地设计了一种有前景的冠心病早期指征获取和临床诊断的技术。特别之处在于，基于胶体金属纳米颗粒复合物（Au-Co NPs）的无标记生物传感器被用来检测低密度脂蛋白（LDL）和氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL），这两种都是冠心病的生物标志物。导电的 Au-Co NPs 提供了一个突出的传感平台，并发挥了高效的电化学发光（ECL）信号放大器的作用。采用简单的水相合成方法制备了导电的 Au-Co 纳米粒子，并用透射电子显微镜（TEM）和扫描电子显微镜（SEM）对其进行了表征。将抗体固定在 Au-Co-np 装饰的氧化铟锡镀膜玻璃上。在抗原和抗体之间形成免疫复合物后，用鲁米诺作为传感探针，发现 ECL 信号被抑制。在优化的条件下，该免疫传感器对低密度脂蛋白的检测灵敏度为 $0.420 \sim 100 \text{ pg/mL}$ ，检出限为 0.256 pg/mL 。Ox-LDL 浓度在 $0.500 \sim 60.0 \text{ pg/mL}$ 范围内呈线性回归，检出限为 0.330 pg/mL 。本研究通过对这两种生物标志物的高效检测，为冠心病的临床诊断和早期诊断提供了一种新的方法。

关键词：胶体金属纳米粒子；冠心病；电化学发光；免疫传感器；低密度脂蛋白；氧化低密度脂蛋白



23. Anvarsadat Kianmehr, et al. Oxidized LDL-regulated microRNAs for evaluating vascular endothelial function: molecular mechanisms and potential biomarker roles in atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021 Sep 15; 1-14.

摘要

血管内皮细胞是一种简单的单层细胞，可以对物理化学刺激作出反应。氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）除了促进泡沫细胞的形成外，还通过不同的机制参与动脉粥样硬化过程，包括内皮细胞功能障碍。小分子核糖核酸（miRNAs）作为保守的非编码 RNAs，自然分布在不同的基因组位置，转录后调控许多基因的表达。它们参与在压力下形成的完整网络，以维持细胞稳态、血管炎症

和新陈代谢。这些 miRNAs 构成了不同疾病的治疗靶点，包括动脉粥样硬化，它们作为生物标志物的作用是至关重要的，因为它们甚至在疾病出现前几年就可以检测到。本文综述了 Ox-LDL 调节的 miRNAs 在动脉粥样硬化中的作用、分子机制以及它们作为血管内皮细胞功能障碍的生物标志物的应用。

关键词：内皮细胞；动脉粥样硬化；生物标志物；小分子核糖核酸；氧化低密度脂蛋白

24. Katerina Tsilingiri, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor in Lymphocytes Prevents Atherosclerosis and Predicts Subclinical Disease. *Circulation*. 2019 Jan 8;139(2):243-255.

摘要

背景：尽管近年来 Th17 和调节性 T 细胞在动脉粥样硬化进展中的作用已经显得很重要，但它们的分子介质仍然不清楚。我们旨在评估在动物模型和亚临床疾病患者中，Th17/调节性 T 细胞免疫调节因子 CD69 受体与动脉粥样硬化发展之间的关系。

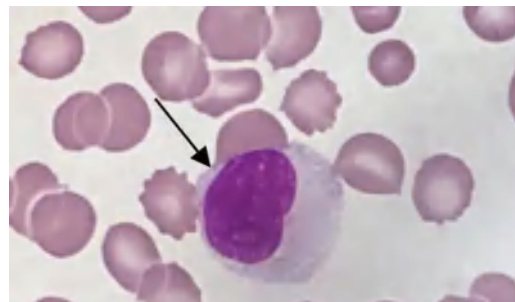
方法：对在骨髓或淋巴细胞上表达或不表达 CD69 的低密度脂蛋白受体缺陷型嵌合小鼠进行高脂肪饮食实验。体外用人 T 细胞进行功能分析，以解释观察到的表型的机制。CD69 和 NR4A 核受体的表达通过逆转录聚合酶链反应在 PESA 研究（早期亚临床动脉粥样硬化的进展）的 305 名男性参与者中进行评估，这些男性参与者患有广泛（n = 128）或局灶性（n = 55）亚临床动脉粥样硬化且没有疾病（n = 122）。

结果：在高脂肪饮食后，淋巴细胞 CD69 缺失的小鼠出现了大的粥样斑块，血液中 Th17/调节性 T 细胞比例增加。氧化低密度脂蛋白与人 T 淋巴细胞上的 CD69 特异性结合，通过激活 NR4A 核受体抑制 Th17 细胞的发育。与无疾病的参与者相比，有亚临床动脉粥样硬化证据的 PESA 研究参与者外周血白细胞中 CD69 和 NR4A1 mRNA 表达显著下调。在调整后的多变量 logistic 回归模型中，在对传统危险因素、NR4A1 表达、氧化低密度脂蛋白水平和不同白细胞亚群计数进行调整后，CD69 的表达仍然与亚临床动脉粥样硬化的风险相关（OR，0.62；95% CI，0.40 ~ 0.94； $p = 0.006$ ）。

结论：淋巴腔 CD69 的减少促进了 Th17/调节性 T 细胞失衡，并加剧了动脉粥样硬化的发展。CD69 与 T 细胞上的氧化低密度脂蛋白结合，诱导抗炎转录因子的表

达。来自亚临床动脉粥样硬化 PESA 队列研究的数据表明，PBLs 中的 CD69 表达与疾病的存在呈负相关。在调整传统危险因素后，CD69 的表达仍然是亚临床动脉粥样硬化的独立预测因子。

关键词：CD69 抗原；Th17 细胞；动脉粥样硬化；氧化低密度脂蛋白；调节性；淋巴细胞



25. A Wang, et al. Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack. *Eur J Neurol*. 2019 Aug;26(8):1082-1090.

摘要

背景与目的：氧化应激在急性缺血性脑卒中中起重要作用。然而，氧化脂蛋白标志物，包括氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL），氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）：高密度脂蛋白（HDL）和氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）：低密度脂蛋白（LDL）与轻微卒中或短暂性缺血发作（TIA）的功能结局的关系尚不清楚。我们的目的是研究氧化脂蛋白标志物与轻度脑卒中或短暂性脑缺血发作患者不良功能预后之间的关系。

方法：所有轻度卒中或 TIA 患者均从氯吡格雷高危患者急性非致残性脑血管事件（CHANCE）试验中招募。90 天和 12 个月随访时，功能不良预后包括改良 Rankin 评分（mRS）2 ~ 6 和 3 ~ 6 分。多因素 logistic 回归研究 Ox-LDL、Ox-LDL：HDL 和 Ox-LDL：LDL 与不良功能结果的关联。

结果：在本研究纳入的 3019 名患者中，Ox-LDL、Ox-LDL：HDL 和 Ox-LDL：LDL 的中位数（四分位间距）分别为 13.96（6.65 ~ 28.81）、4.52（2.08 ~ 9.32）和 11.73（5.27 ~ 24.85） $\mu\text{g/dL}$ 。调整混杂因素后，与最低 Ox-LDL 四分位数相比（ $p < 0.05$ ），Ox-LDL 最高四分位数的患者在 90 天时 mRS 评分 2 ~ 6 的比例较高 [风险比（HR），1.78；95% CI，1.26 ~ 2.52] 和 12 个月

(HR, 1.42; 95% CI, 1.01 ~ 1.99), 90 天时 mRS 评分 3 ~ 6 (HR, 1.98; 95% CI, 1.29 ~ 3.04) 和 12 个月 (HR, 1.77; 95% CI, 1.09 ~ 2.89)。对于 Ox-LDL: HDL 和 Ox-LDL: LDL 也发现了类似的结果。

结论: 较高水平的氧化脂蛋白标志物是 90 天和 12 个月时轻微卒中或 TIA 患者功能预后不良的独立预测因素。

关键词: 轻微中风; 氧化脂蛋白; 氧化低密度脂蛋白; 预后; 短暂性脑缺血发作

26. Monica Villa, et al. Pro-fibrotic effect of oxidized LDL in cardiac myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Apr 9;524(3):696-701.

摘要

与心脏病相关的炎症信号触发心脏成纤维细胞向心脏肌成纤维细胞的转分化。心脏肌成纤维细胞是参与心脏纤维化发展的主要细胞类型, 心肌中胶原的弥散和不成比例的积累。尽管之前研究了清道夫样凝集素受体 LOX-1 在心脏成纤维细胞和纤维化中的作用, 但 LOX-1 配体-氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 对心脏肌成纤维细胞功能的影响仍未得到探索。在目前的工作中, 我们研究了 Ox-LDL/LOX-1 对纤维化标志物和心脏肌成纤维细胞功能的影响。我们的体外实验结果表明 Ox-LDL 增加了心脏肌成纤维细胞的增殖, 引发了 I 型胶原蛋白和含有额外结构域 A 的纤连蛋白的合成增加, 并刺激了 I 型胶原蛋白的分泌。Ox-LDL 还降低了心肌成纤维细胞迁移、胶原凝胶收缩和细胞面积, 但没有改变 α -平滑肌肌动蛋白水平。这些效应依赖于 LOX-1, 因为 LOX-1 敲低可消除 Ox-LDL 效应。这些数据表明, Ox-LDL 对心脏肌成纤维细胞功能具有重要的调节作用。

关键词: 心脏肌成纤维细胞; 胆固醇; 纤维化; 心; LOX-1; 氧化低密度脂蛋白

27. Banerjee J, et al. Beyond LDL-c: The importance of serum oxidized LDL in predicting risk for type 2 diabetes in the middle-aged Asian Indians. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb;13(1):206-213.

摘要

目的: 氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 作为残余脂质, 在心血管并发症和 2 型糖尿病中发挥重要作用。本研究旨在评估 Ox-LDL 与传统危险标志物的关系, 并发现亚

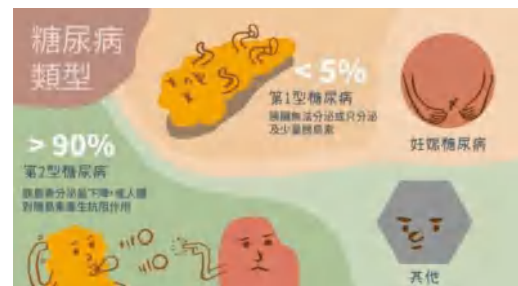
洲中年 (30 ~ 50 岁) 印度人患 2 型糖尿病的风险与 Ox-LDL 有关。

材料和方法: 共招募了 78 例 2 型糖尿病患者和 78 名年龄匹配的对照组。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 Ox-LDL 浓度。还进行了其他人体测量学和生化测量。采用多因素 logistic 回归分析 Ox-LDL 和 Ox-LDL/非氧化脂蛋白的相关性, 以确定 2 型糖尿病的发生。

结果: 尽管 2 型糖尿病患者的 LDL 胆固醇 (LDL-c) 与对照组无显著差异, 但是 2 型糖尿病患者的 Ox-LDL 显著高于对照组 ($p < 0.001$)。Ox-LDL 与空腹血糖 (FPG) 和胰岛素抵抗 (HOMA-IR) 显著相关。Ox-LDL 与 LDL-c 无显著相关性。多元 logistic 回归显示 Ox-LDL、Ox-LDL/LDL-c 和 Ox-LDL/HDL-c 与 2 型糖尿病显著相关 ($p < 0.001$)。LDL-c 与 2 型糖尿病无相关性。ROC-AUC 曲线分析显示, Ox-LDL/HDL-c 对 2 型糖尿病具有最高的鉴别能力 (AUC: 0.710, 95% CI: 0.629 ~ 0.791, $p < 0.001$)。

结论: 我们的研究结果强调, 在 2 型糖尿病中年患者中, Ox-LDL 在控制血脂和糖尿病进展以及降低心脏风险方面可能需要给予更多的关注。

关键词: 亚洲的印度人; 心脏风险; 中年; 氧化低密度脂蛋白; 2 型糖尿病



28. Sohrabi Y, et al. OxLDL-mediated immunologic memory in endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2020 Sep; 146:121-132.

摘要

先天免疫通过先天免疫细胞的代谢重编程和长期促炎激活, 以响应不同的病原体或与损伤相关的分子模式, 例如氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL)。在这里, 我们研究了受过训练的先天免疫调节网络是否也控制了 Ox-LDL 治疗后的内皮细胞活化。用 Ox-LDL 将人主动脉内皮细胞 (HAECs) 灌注 24 小时。静息 4 天后, 用 TLR2 激

动剂 PAM3cys4 重新刺激细胞。在 PAM3cys4 刺激下, Ox-LDL 通过增加炎症细胞因子如 IL-6、IL-8 和 MCP-1 的产生诱导了促炎记忆。这种记忆的形成依赖于 TLR2 的激活。此外, Ox-LDL 对 HAECs 的启动引起了典型的代谢和表观遗传重编程, 包括激活 mTOR-HIF1 α 信号通路, 增加葡萄糖消耗和乳酸产量, 以及炎症基因启动子的表观遗传修饰。mTOR-HIF1 α 信号传导或组蛋白甲基转移酶的抑制阻断了观察到的表型。此外, 启动的 HAEC 显示 ICAM-1 的表观遗传激活和 ICAM-1 的表达增加, 并依赖于 HIF1 α 。因此, 活细胞成像显示, Ox-LDL 启动后单核细胞粘附和转运增加。总之, 我们证明了 Ox-LDL 介导的内皮细胞激活是一种免疫事件, 可触发代谢和表观遗传重编程。在先天免疫细胞中调节后天免疫的分子机制也通过增强动脉粥样硬化细胞功能来调节 HAEC 中持续的促炎表型。需要进一步的研究来阐明详细的代谢调节和体内动脉粥样硬化形成的功能相关性。

关键词: 内皮细胞; HIF1 α ; ICAM-1; 炎症; TLR2; 训练有素的先天免疫; Ox-LDL

29. Xiaoquan Rao, et al. Oxidized LDL upregulates macrophage DPP4 expression via TLR4/TRIF/CD36 pathways .EBioMedicine. 2019 Mar;41:50-61.

摘要

背景: 我们和其他人已经表明, 二肽基肽酶-IV (DPP4) 表达在肥胖/动脉粥样硬化中增加, 并且与动脉粥样硬化负荷呈正相关。然而, DPP4 表达在肥胖中受到调节的机制尚不清楚。在这项研究中, 我们研究了调节巨噬细胞上 DPP4 表达的途径。

方法: 采用 Flowsight® 成像流式细胞术检测 DPP4 并进行免疫分型。使用 DPP4-Glo™ 蛋白酶 Assay 试剂盒测定 DPP4 酶活性。

结果: 人类单核细胞表达中等水平的膜结合 DPP4。与非肥胖患者相比, 体重指数 (BMI) ≥ 30 的肥胖患者单核细胞 DPP4 表达水平较高, 同时 HOMA-IR、血糖、甘油三酯和非高密度脂蛋白胆固醇水平较高。BMI < 30 患者。氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL), 而非天然 LDL, 上调巨噬细胞上的 DPP4 表达, 优先增加 CD36⁺ 细胞。Toll 样受体 4 (TLR4) 敲低和 CD36 缺失显著降低 Ox-LDL 介导的 DPP4 上调。TRIF 缺乏 (而不是

MyD88 缺乏) 可减弱 Ox-LDL 诱导的 DPP4 增加。

解释: 我们的研究表明, Ox-LDL 和下游 CD36/TLR4/TRIF 在调节 DPP4 表达中发挥了关键作用。氧化脂质的 DPP4 增加可能是餐后糖代谢与脂蛋白异常增强动脉粥样硬化的综合机制。

关键词: 动脉粥样硬化; 二肽基肽酶 IV; 炎症; 肥胖; 氧化低密度脂蛋白



30. Lowhalidanon K, et al. Discrimination between minimally modified LDL and fully oxidized LDL using monoclonal antibodies. Anal Biochem. 2021 Apr 15;619:114103.

摘要

低密度脂蛋白 (LDL) 可在逐步氧化过程中, 先是脂质成分被氧化, 产生最小修饰的低密度脂蛋白 (mm-LDL), 然后脂质和蛋白质都被氧化, 生成完全氧化的 LDL (Ox-LDL)。硫代巴比妥酸反应性物质 (TBARS) 测定是测定氧化 LDL 的公认方法, 但该方法无法区分 mm-LDL 和 Ox-LDL。在这项研究中, 产生了七种针对人 LDL 的特异性单克隆抗体 (mAb), 并选择性地与 LDL 的载脂蛋白 B-100 (apoB-100) 成分结合。氧化的 LDL 是通过将人 LDL 与 10 μ M CuSO₄ 孵育不同时间而产生的。TBARS 分析表明, 实现最大脂质氧化的最佳孵育时间为 9 小时。使用新产生的 mAb 进行间接 ELISA 以区分 mm-LDL 和 Ox-LDL, 发现孵育 48 小时后 mAb 与 Ox-LDL 的结合显著降低, 反映了 apoB-100 的氧化修饰。我们的结果表明, LDL 与 CuSO₄ 一起孵育以产生 mm-LDL 和 Ox-LDL 的最佳时间分别为 9 小时和 48 小时。

关键词: 人低密度脂蛋白; 最低限度修饰的低密度脂蛋白; 单克隆抗体; 氧化低密度脂蛋白

31. Kuppan K, et al. Elevated serum OxLDL is associated with progression of type 2 Diabetes Mellitus to diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.* 2019 Sep;186:107668.

摘要

高脂血症与糖尿病视网膜病变 (DR) 的进展有关。对氧磷酶 1 (PON1) 是一种酯酶, 已知可防止全身 LDL 氧化。本研究评估血清 Ox-LDL 是否与 2 型糖尿病从 DM 向 DR 发展相关。该研究是一项为期三年的基于医院的前瞻性研究的一部分, 该研究招募了 87 名受试者。其中包括无 DR 的 2 型糖尿病 ($n = 22$); 非增生性 (NPDR) ($n = 21$) 和增生性 DR (PDR) ($n = 22$) 以及年龄/性别匹配的对照组 ($n = 22$)。ELISA 检测血清 Ox-LDL-抗体。分光光度法测定血清 PON 酯酶活性和血浆丙二醛 (MDA) 水平, 荧光光谱法测定血清晚期糖基化终产物 (AGE) 水平。单因素方差分析显示, 随着无 DR 的 T2DM 进展到 DR, 全身 Ox-LDL、AGE 和 MDA 水平升高 ($p < 0.05$)。DR 组血清 Ox-LDL-抗体水平与总胆固醇呈正相关 ($p = 0.04$)。他汀类药物摄入可降低 PON 酯酶活性 ($p < 0.05$)。基于这项初步研究, 建议在更大的队列研究中验证升高的血清 Ox-LDL, 以确保它可能是 T2DM 进展为 DR 的潜在风险因素。

关键词: 年龄; 糖尿病视网膜病变; 丙二醛; 对氧磷酶; 2 型糖尿病; 氧化低密度脂蛋白



32. Khwaja B, et al. Mitochondrial DAMPs and altered mitochondrial dynamics in OxLDL burden in atherosclerosis. *Mol Cell Biochem.* 2021 Apr; 476 (4):1915-1928.

摘要

动脉粥样硬化会导致危及生命的心血管疾病, 包括缺血性心脏病、中风、心肌梗塞和外周动脉疾病。血清低密度脂蛋白 (LDL) 增加, 由此产生的氧化低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 积累在动脉粥样硬化形成中的作用已得到充分证实。最近的研究结果阐明了线粒体损伤相关分子模式

(mtDAMPs) 在与 Ox-LDL 协同, 在无菌性炎症方面的重要性。mtDAMPs 包括线粒体 DNA (mtDNA)、细胞色素 C、心磷脂、热休克蛋白 60 (HSP60)、线粒体转录因子 A (TFAM) 和 N-甲酰肽, 可能具有促动脉粥样硬化作用。然而, 文献中提供的数据有限。mtDAMPs 通过许多信号通路在动脉粥样硬化病变中引发无菌性炎症, 其中大多数信号通路会聚于 NOD-、LRR-和 pyrin-domain-3 (NLRP3) 炎症小体。mtDAMPs 激活 NLRP3 炎症小体, 促进促炎细胞因子的分泌, 包括白介素-1 β (IL-1 β), 通过血管平滑肌和成纤维细胞增殖, 动脉壁增厚和斑块形成与动脉粥样硬化病变有关。在这篇文章中, 我们对 NLRP3 炎症小体在 mtDAMPs 诱导的动脉粥样硬化无菌性炎症中的中心作用进行了详细的综述和讨论, 包括 caspase-1, 妊娠 X 受体 (PXR), 腺苷单磷酸激活蛋白激酶 (AMPK), 蛋白磷酸酶 2A (PP2A), 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 和下游细胞因子包括 IL-1 β 和 IL-18 作为动脉粥样硬化的潜在介质。更好地理解 mtDAMPs 的促炎作用及其与 Ox-LDL 的病理关联, 对新的治疗干预具有巨大的意义。

关键词: 动脉粥样硬化; 损伤相关的分子模式; 炎症小体; 线粒体 DAMP; NLRP3; 氧化低密度脂蛋白

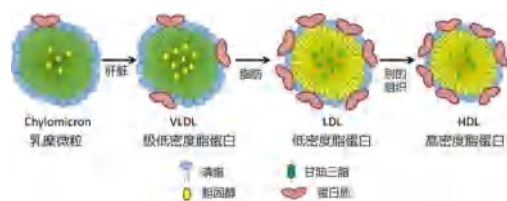
33. Kanokwan Lowhalidanon, et al. Discrimination between minimally modified LDL and fully oxidized LDL using monoclonal antibodies *Anal Biochem.* 2021 Apr 15;619:114103.

摘要

低密度脂蛋白 (LDL) 的氧化过程是分步骤进行的, 这一过程会产生只有脂类成分被氧化的最低限度修饰的低密度脂蛋白 (mm-LDL), 然后是完全氧化的低密度脂蛋白 (Ox-LDL), 脂类和蛋白质都被氧化。硫代巴比妥酸反应物质 (TBARS) 法是一种公认的氧化 LDL 测定方法, 但该方法不能区分 mm-LDL 和 Ox-LDL。在本研究中, 我们使用了 7 种针对人 LDL 的特异性单克隆抗体 (mAbs), 并选择性地与 LDL 的载脂蛋白 B-100 (apoB-100) 组分结合。将人低密度脂蛋白与 10 μ M 硫酸铜孵育不同时间, 得到氧化低密度脂蛋白。TBARS 试验表明, 最佳的培养时间达到最大脂质氧化是 9 h。使用新生成的单克隆抗体进行间接 ELISA 来区分 mm-LDL 和 Ox-LDL, 结果发现, 在培养 48 h 后, 单克隆抗体与 Ox-LDL 的结合显著降低, 反映了 apoB-100 的氧化修饰。我们的结果表明, 低密度脂蛋白与 CuSO_4 孵育生成 mm-

LDL 和 Ox-LDL 的最佳时间分别为 9 h 和 48 h。

关键词：人低密度脂蛋白；最低限度修饰的低密度脂蛋白；单克隆抗体；氧化低密度脂蛋白



34. Zhang S, et al. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother Res.* 2021 Jun; 35(6): 2945-2967.

摘要

动脉粥样硬化是一种慢性炎性、代谢性、表观遗传疾病，可导致危及生命的冠状动脉疾病。从实验室到临床的最新研究表明，低密度脂蛋白（LDL）氧化在动脉粥样硬化的起始和进展中具有关键作用。本文综述了 LDL 的氧化机制，氧化 LDL 在动脉粥样硬化中的促动脉粥样硬化和生物标志物作用。本文还综述了几种代表性天然产物（维生素 E、白藜芦醇、槲皮素、普罗布考、丹参酮 IIA、表没食子儿茶素没食子酸酯和番茄红素）在预防 LDL 氧化和动脉粥样硬化方面的药理作用。临床和基础研究表面这些天然产物在抑制 LDL 氧化和预防动脉粥样硬化方面有很好的作用，但数据仍存在争议。这可能与不同研究中的人群、服用天然产物的剂量和时间等因素有关。了解 LDL 氧化的机制和氧化 LDL 的作用有助于研究人员找到抗动脉粥样硬化的新疗法。

关键词：动脉粥样硬化；心血管疾病；低密度脂蛋白；天然产物；氧化；氧化低密度脂蛋白

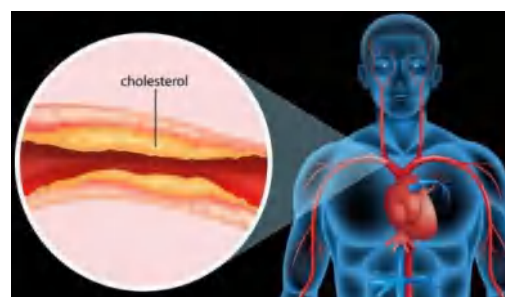
35. Kim S, et al. Oxidized LDL induces vimentin secretion by macrophages and contributes to atherosclerotic inflammation. *J Mol Med (Berl).* 2020 Jul;98(7):973-983.

摘要

活化的巨噬细胞显示中间丝蛋白波形蛋白的表达增加。巨噬细胞分泌波形蛋白进入细胞外间隙；然而，细胞外波形蛋白的功能和分泌过程尚不清楚。我们发现氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）通过 CD36 诱导巨噬细胞分泌波形蛋白。我们还发现，细胞外波形蛋白诱导巨噬细胞释放炎性

细胞因子，并增强 Ox-LDL 诱导的 TNF- α 和 IL-6 的释放。细胞外波形蛋白通过磷酸化黏附灶激酶（p-FAK）和 I κ B 激酶（p-I κ K）激活 NF- κ B 信号通路。细胞外波形蛋白也可放大 Ox-LDL 诱导的 p-I κ K 升高和 I κ B 降低。波形蛋白诱导的 TNF- α 释放不依赖于 Dectin-1，但是 Dectin-1 与波形蛋白结合在一起的。我们检测了血清波形蛋白浓度，发现动脉粥样硬化性冠状动脉疾病患者的血清波形蛋白水平高于正常受试者。循环中 Ox-LDL 与波形蛋白浓度呈高度相关。在小鼠实验中，西方饮食诱导的动脉粥样硬化的 apoE 缺失小鼠的血清中波形蛋白浓度高于无动脉粥样硬化的食物喂养的 apoE 缺失小鼠的血清。我们得出结论，波形蛋白由巨噬细胞中的 Ox-LDL/CD36 相互作用分泌，细胞外波形蛋白促进巨噬细胞释放促炎细胞因子。这可能与动脉粥样硬化炎症有关，根据我们对血清波形蛋白的分析，我们认为血清波形蛋白可以作为动脉粥样硬化的预测标志物。关键信息：Ox-LDL 通过 CD36 诱导巨噬细胞分泌波形蛋白（一种细胞骨架蛋白）。细胞外波形蛋白诱导巨噬细胞释放促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子- α （TNF- α ），这一过程是通过激活黏附斑激酶（FAK）和 NF- κ B 信号通路介导的。冠状动脉病患者血清波形蛋白浓度高于对照组。血清中波形蛋白浓度与 Ox-LDL 浓度呈正相关。

关键词：动脉粥样硬化；中间丝状体；NF- κ B 信号；氧化低密度脂蛋白；肿瘤坏死因子- α ；波形蛋白



36. Gliozzi M, et al. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 4;20(13):3294.

摘要

eNOS 产生的一氧化氮（NO）生理水平的维持是血管内皮稳态的关键因素。另一方面，由于在不同压力条件下 iNOS 的激活，NO 过量产生导致内皮功能障碍，并在晚期导致动脉粥样硬化的发展。氧化低密度脂蛋白（Ox-

LDLs) 是引发伴随内皮功能障碍和血管炎症导致动脉粥样硬化的生物分子过程的主要候选者,但其病理生理机制仍有待阐明。在这里,我们总结了最近的证据,表明 Ox-LDL 对 eNOS/iNOS 机制的调节产生显著损害作用,主要是通过 HMGB1-TLR4-Caveolin-1 通路下调 eNOS 来实现的。另一方面,增加的 Ox-LDL 导致清道夫受体 LOX-1 的持续激活,随后导致 NF κ B 激活,进而增加 iNOS,导致 EC 氧化应激。最后,这些事件与保护性自噬反应降低和细胞凋亡加速死亡有关,从而激活动脉粥样硬化的发展。总之,这些信息揭示了 Ox-LDL 相关 EC 功能损害的病理生理机制,并为预防动脉粥样硬化血栓形成开辟了新的视角。

关键词: 组成型 NO 合酶 cNOS; 内皮功能障碍; 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS); 氧化低密度脂蛋白



37. Sheikh MSA, et al. Role of Plasma Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 and microRNA-98 in Severity and Risk of Coronary Artery Disease. *Balkan Med J.* 2021 Jan;38(1):13-22.

摘要

背景: 冠状动脉疾病是导致过早死亡的最重要原因,这些疾病主要与动脉粥样硬化有关。可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 和 microRNAs 与动脉粥样硬化性冠心病密切相关。

目的: 探讨血浆可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 和 miR-98 与冠状动脉疾病严重程度和风险的关系。

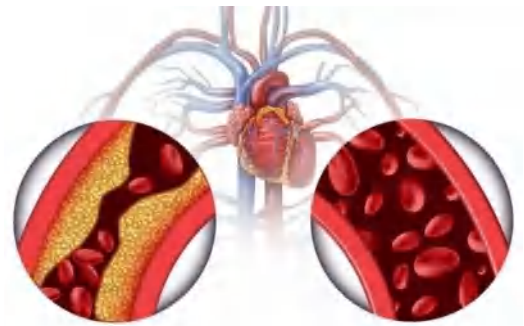
研究设计: 病例对照研究。

方法: 血管造影记录的 38 名单血管、75 名双血管和 62 名多血管冠状动脉疾病患者; 62 名健康对照参与者; 24 小时缺氧 (1%氧) 的人脐静脉内皮细胞也被纳入本研究。通过酶联免疫吸附试验测定循环可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 浓度,并通过定量实时聚合酶链

反应测量 miR-98 表达。

结果: 单支、双支和多支冠状动脉疾病患者血浆可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 的表达水平显著高于健康对照组 ($p < 0.001$)。多支、双支、单支冠心病女性患者循环可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 浓度较男性患者明显升高 ($p < 0.001$)。不同年龄组女性冠状动脉疾病患者血浆可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 水平明显高于同年龄组男性 ($p < 0.001$)。单支 (曲线下面积 = 0.879)、双支 (曲线下面积 = 0.928)、多支 (曲线下面积 = 0.943) 冠状动脉疾病患者与健康受试者相比具有较高的敏感性和特异性。与对照组相比, miR-98 在单支、双支和多支闭塞的冠状动脉疾病患者和缺氧的人脐静脉内皮细胞中表达明显下调 ($p < 0.001$)。在缺氧损伤的人脐静脉内皮细胞中,凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 和 caspase-3 活性显著升高,细胞活力显著降低。相反, miR-98 的模拟物显著降低了 caspase-3 和凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 的水平,并大大增加了细胞活力。

结论: 循环血浆可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 水平升高对判断冠状动脉疾病的严重程度有潜在影响,并与年龄和女性有很强的相关性。血浆 miR-98 水平降低可能被认为是冠状动脉疾病的危险因素, agomiR-98 通过靶向凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 来预防动脉粥样硬化和细胞损伤。



38. Martínez-Soto JM, et al. Increased serum ferritin is associated with oxidized low-density lipoprotein in prediabetes patients: A pilot study. *Heliyon.* 2021 Apr 9;7(4):e06720.

摘要

目的: 这项初步研究旨在确定血清铁蛋白 (SF) 升高是否与糖尿病前期患者的心血管危险因素有关。

方法：包括 18 名糖尿病前期患者和 36 名没有糖尿病前期的受试者（对照）、非白人西班牙裔、非土著血统、墨西哥混血血统。参与者没有炎症或血管并发症。评估了两组的 SF 和代谢标志物。

结果：SF 和氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）在糖尿病前期患者中升高。此外，在整个糖尿病前期和对照组中，在调整性别、年龄、空腹血糖（FPG）、体重指数、甘油三酸酯（TG）、总胆固醇（TC）和高密度脂蛋白后，自然对数（ln）-SF 与 Ox-LDL 和 ln-Ox-LDL/LDL 相关。最后，在引入潜在混杂因素如 FPG、TC、TG 和高血压后，在对照组和糖尿病前期受试者中，ln-SF 是 ln-Ox-LDL/LDL 比值的独立贡献者（ $\beta = 0.2915$ ）。

结论：本研究结果表明，高铁蛋白血症与 Ox-LDL 有关，Ox-LDL 被认为是主要的心血管危险因素之一，这使我们提出，SF 的增加可能导致糖尿病出现之前的前驱糖尿病的进展。需要进一步的研究来建立铁破坏代谢在糖尿病前期条件下 Ox-LDL 生成中的因果关系。

关键词：动脉粥样硬化；空腹血糖受损；氧化低密度脂蛋白；前驱糖尿病；血清铁蛋白

39. Sun Y, et al. Knockdown of lncRNA ENST00000609755.1 Confers Protection Against Early Ox-LDL-Induced Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 21;8:650212.

摘要

背景：本研究调查了长链非编码 RNA（lncRNAs）与冠心病（CHD）之间的关联，并进一步阐明了 lncRNAs 在 CHD 发病机制中的潜在生物学作用。方法：于 2017 年 2 月和 2019 年 3 月在中国福州进行了一项病例对照研究（590 名患者和 590 名对照者）。使用问卷调查和体格检查对环境因素进行了调查。使用 lncRNA 微阵列（5 个病例和 5 个对照的外周血）筛选了 5 个具有代表性的 lncRNA，并通过实时定量聚合酶链反应（100 个病例和 100 个对照的外周血白细胞）进一步验证。以氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）诱导人冠状动脉内皮细胞（HCAECs）损伤模型，以功能缺失研究 lncRNA ENST00000609755.1（lnc-MICALL2-2）在 Ox-LDL 诱导的 HCAECs 损伤中的作用。

结果：共发现 320 个 lncRNA 在 CHD 患者中失调（倍数变化 > 2 , $p < 0.05$ ）。通过微阵列、群体验证和 HCAEC 实验的结果表明，lnc-MICALL2-2 在 CHD 受试

者和 Ox-LDL 诱导的 HCAECs 损伤模型中上调。相反，lnc-MICALL2-2 体外抑制减弱了 Ox-LDL 对 HCAECs 形态、增殖和凋亡的影响。

结论：lnc-MICALL2-2 的表达升高是 CHD 的独立危险因素，而基因敲除则对 Ox-LDL 诱导的冠心病的早期病理过程具有保护作用。

关键词：冠心病；环境因素；人冠状动脉内皮细胞；长非编码 RNA；氧化低密度脂蛋白



40. Ahmadi A, et al. Antidiabetic drugs and oxidized low-density lipoprotein: A review of anti-atherosclerotic mechanisms. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105819.

摘要

心血管疾病是全球人口死亡的主要原因之一。动脉粥样硬化是迈向不同类型心血管疾病的重要一步。近年来，氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）在动脉粥样硬化的发生和发展中的作用得到了深入研究。此外，临床试验已经证实，糖尿病患者发生动脉粥样硬化斑块的风险更大。因此，我们旨在审查各类抗糖尿病药物对 Ox-LDL 循环水平的临床和实验影响。在临床上，二甲双胍、吡格列酮和二肽基肽酶 4 抑制剂与对糖耐量受损患者 Ox-LDL 的抑制作用相关。然而，目前还没有足够数量的研究对 Ox-LDL 与新药物（如胰高血糖素样肽 1 受体激动剂或钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂）之间的关系进行临床评估。接下来，我们试图探索抗糖尿病药物发挥的多种机制，以对抗 Ox-LDL 在巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞中的不良作用。总的来说，抗糖尿病药物可以降低血管细胞对 Ox-LDL 的摄取，减少随后的炎症信号，从而防止巨噬细胞粘附和浸润。此外，这些药物通过抑制 Ox-LDL 进入或促进其流出来抑制 Ox-LDL 诱导的巨

噬细胞向泡沫细胞的转化。因此，抗糖尿病药物的抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡特性消除了 Ox-LDL 引起的变化，这对控制糖尿病患者的动脉粥样硬化非常有益。

关键词：动脉粥样硬化；心血管疾病；糖尿病；氧化低密度脂蛋白



41. Laszlo A Groh, et al. OxLDL-Induced Trained Immunity Is Dependent on Mitochondrial Metabolic Reprogramming. *Immunometabolism*. 2021 Jun 30;3(3):e210025.

摘要

在短暂接触内源性致动脉粥样硬化颗粒后，如氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL），单核细胞/巨噬细胞可采取长期促炎表型，这被称为训练免疫。这种机制可能与动脉粥样硬化所特有的慢性低级别炎症有关。在这项研究中，我们旨在阐明驱动 Ox-LDL 诱导的训练免疫的免疫代谢途径。将原代分离的人单核细胞暴露于 Ox-LDL 24 小时，5 天后用 LPS 刺激以测定细胞因子的产生能力。RNA 测序显示，Ox-LDL 暴露 24 小时后，线粒体途径中富集的基因大幅增加。通过细胞内代谢组学对 Ox-LDL 训练的巨噬细胞进行进一步的组学分析，发现三羧酸（TCA）循环代谢物富集。单细胞分析显示，经过 Ox-LDL 训练的巨噬细胞含有更大的线粒体，可能与氧化磷酸化（OXPHOS）活性增加有关。与 OXPHOS 药理学阻滞剂共孵育可抑制 Ox-LDL 诱导的训练免疫。在 243 名健康受试者的队列中证实了 OXPHOS 的相关性，显示与 OXPHOS 相关的酶编码基因的遗传变异与单核细胞接受 Ox-LDL 训练的能力相关。有趣的是，OXPHOS 似乎在 Ox-LDL 训练的巨噬细胞增加细胞因子高反应性中发挥重要作用。谷氨酰胺和游离脂肪酸也能促进 TCA 循环，通过药物阻断这些途径可以防止 Ox-LDL 诱导的训练免疫。Ox-LDL 训练的巨噬细胞的线粒体会发生功能和形式的变化，OXPHOS 是训练免疫的重要机制，这可能为预防动脉粥样硬化提供新的药理学靶点。

关键词：代谢重编程；线粒体；单核细胞；氧化低密度脂蛋白；训练有素的免疫力

42. Zamora-Ginez I, et al. Relationship of the low-density lipoprotein (LDL)/high-density lipoprotein (HDL) index with antioxidant enzymes and with the Ox-LDL/HDL index. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):453-457.

摘要

简介：低密度脂蛋白（LDL）/高密度脂蛋白（HDL）指数是动脉粥样硬化的预测因素，与氧化修饰有关。

目的：评估该指数与氧化应激标志物的相关性。

方法：共纳入 444 名受试者，并对其进行临床、人体测量和生化表征分析；对超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶 3（GPx3）、镁和氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）指数（Ox-LDL/HDL）进行量化。

结果：LDL/HDL 指数下降 1.014 单位与超氧化物歧化酶增加 1 单位/mL 有关（ $p = 0.030$ ），而下降 0.023 单位与 GPx3 增加 1 nmol/min/mL 有关（ $p < 0.0005$ ）。指数增加一个单位与 oxLDL/HDL 指数增加 0.831 相关（ $p < 0.05$ ）。在控制性别、年龄、吸烟、肥胖和胰岛素抵抗的影响后，每指标单位降低 0.001，与指甲中镁含量增加 1 $\mu\text{g/g}$ 相关（ $p = 0.020$ ）。

结论：LDL/HDL 指数与抗氧化状态呈负相关，与氧化状态呈直接关系，而与其他心血管和氧化应激风险因素无关。

关键词：抗氧化剂；低密度脂蛋白/高密度脂蛋白指数；氧化低密度脂蛋白/高密度脂蛋白指数

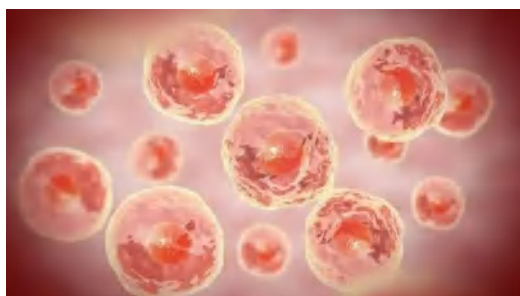
43. Elena Rodríguez-Sánchez, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Associates with Ventricular Stress in Young Adults and Triggers Intracellular Ca^{2+} Alterations in Adult Ventricular Cardiomyocytes. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 1; 9(12):1213.

摘要

氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）与心脏损伤有关，并导致多种细胞类型的损伤。我们的目的是研究 Ox-LDL 在心室应激中的作用。我们首先研究了循环 Ox-LDL 和 N 端脑利钠肽前体（NT-proBNP）之间的关系，N 端脑利

钠肽前体是心肌应激的标志，在患有或不患有稳定性冠状动脉疾病（SCAD）的年轻受试者（30 ~ 50 岁）中。Ox-LDL 和 NT-proBNP 在高心血管风险（CVR）受试者中显著高于低心血管风险受试者，且与传统 CVR 因素和 c 反应蛋白独立相关。此外，SCAD 患者的 Ox-LDL 和 NT-proBNP 水平显著低于高 CVR 的同组患者。为了确定 Ox-LDL 对心脏作用的细胞内机制，我们使用共聚焦显微镜分析了 Ox-LDL 对成年大鼠心室心肌细胞内 Ca^{2+} 处理的体外影响。成年心室心肌细胞对 Ox-LDL 的急性激发减少了收缩期 Ca^{2+} 瞬态和肌浆网 Ca^{2+} 负荷。此外，急性暴露于 Ox-LDL 后，舒张期自发性 Ca^{2+} 泄漏显著增加。因此，我们证明 Ox-LDL 在年轻受试者中与 NT-proBNP 相关，并且可以直接诱导成年心室心肌中 Ca^{2+} 处理不当，使心肌细胞易患功能障碍和致心律失常。

关键词： Ca^{2+} 处理；NT-proBNP；原生成年心室心肌细胞；氧化低密度脂蛋白



44. Sato A, et al. Angiotensin II induces the aggregation of native and oxidized low-density lipoprotein. *Eur Biophys J.* 2018 Jan;47(1):1-9.

摘要

低密度脂蛋白（LDL）的修饰（如氧化和聚集）以及血管紧张素（Ang）肽参与了动脉粥样硬化的发病机制。在这里，我们研究了 Ang 多肽之一 AngII 和两个 LDL 修饰、氧化和聚集之间的关系。通过聚丙烯酰胺凝胶电泳和聚集试验，我们发现 AngII 显著诱导低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）的聚集，并与聚集型和非聚集型结合。而缺失 AngII 的 N 端 Asp 形成的肽（AngIII）则诱导 Ox-LDL 的聚集，而非 LDL 的聚集。通过酪氨酸荧光测量，我们注意到 AngII 与 LDL 和 Ox-

LDL 中的两种主要脂质成分，磷脂酰胆碱（PC）和氧化 PC 相互作用，而 AngIII 与氧化 PC 相互作用，而与 PC 和溶血磷脂酰胆碱不相互作用。此外，硫代巴比妥酸活性物质测定结果证实，AngII 不诱导 LDL 氧化。这些结果表明，AngII 可以通过与 LDL 和 Ox-LDL 结合，尤其是与主要脂质成分 PC 和氧化 PC 结合，进而诱导 LDL 和 Ox-LDL 的聚集而参与动脉粥样硬化的发病机制，并且 N-AngII 的末端 Asp 对 LDL 和 Ox-LDL 的结合和聚集特异性很重要。

关键词：聚合；血管紧张素 II；动脉粥样硬化；低密度脂蛋白；氧化；磷脂酰胆碱

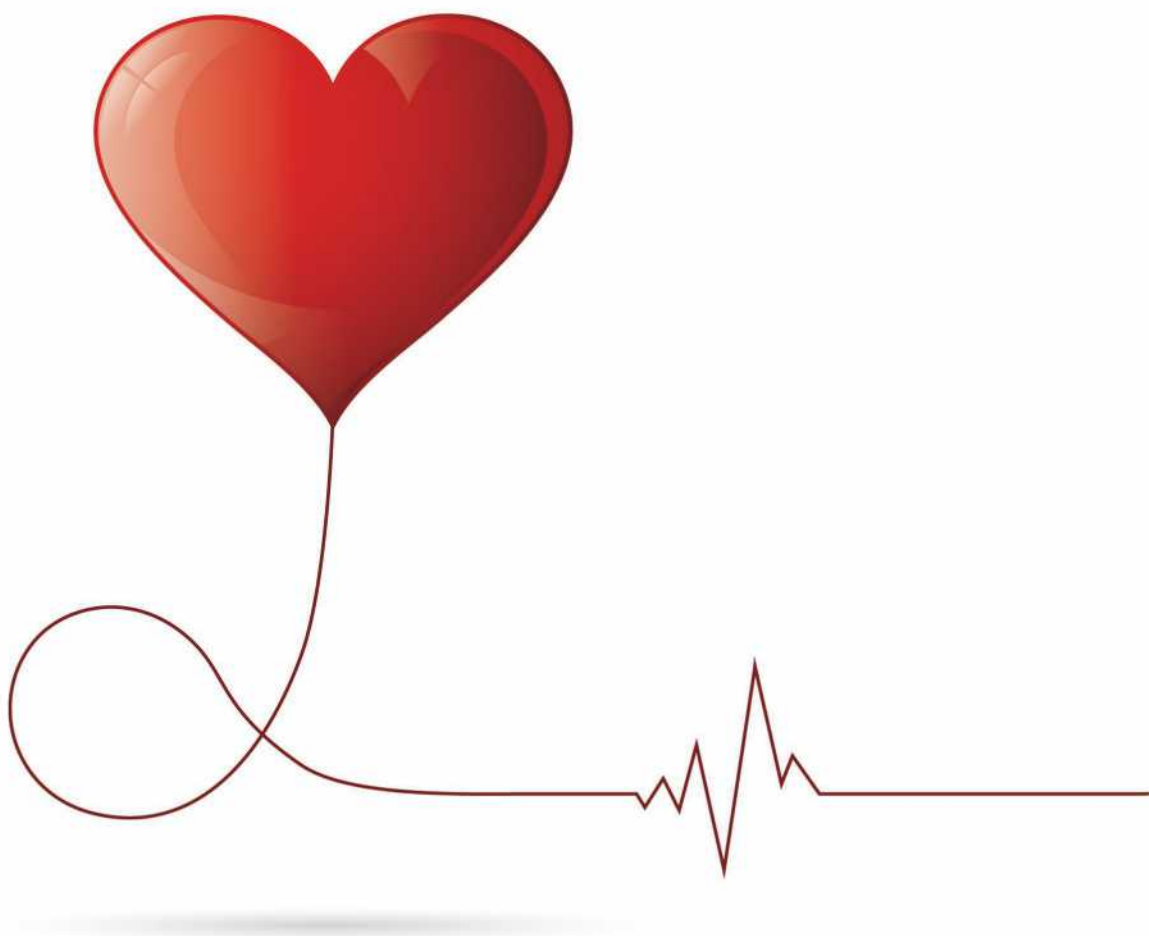


45. Obermayer G, et al. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018 Mar;16(3):418-428.

摘要

血栓形成是心血管疾病死亡率的主要原因，如心肌梗死、中风和肺动脉栓塞。虽然血小板激活和血浆凝血系统的激活是血栓形成的标志，但炎症过程和相关的细胞反应越来越被认为是血栓形成的关键调节剂。在许多与血栓形成风险高相关的慢性炎症性疾病的背景下，氧化脂蛋白是一个突出的无菌炎症触发器。氧化低密度脂蛋白及其组分在动脉粥样硬化斑块的起始和发展中发挥着核心作用，但也在导致血栓事件的其他过程中发挥着重要作用。此外，死亡细胞和微泡也可以被氧化脂蛋白上同样的氧化脂质成分修饰，因此类似的血栓炎症机制也可能在静脉血栓形成中发挥作用。在这篇综述中，我们总结了目前关于氧化脂蛋白及其组分如何影响细胞和参与血栓形成的途径的知识。

关键词：凝血；炎症；微泡；氧化低密度脂蛋白；他汀类药物；血栓形成



远离房颤，从心开始

阳普医疗房颤快速检测系统

大幅降低房颤漏诊率，预防中风、心力衰竭等心血管疾病





Featured Article

文献精读

本期文献精读是关于氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）这一标记物对动脉粥样硬化的诱导机制，该文介绍了导致动脉粥样硬化的各种因素以及该病的发展过程、氧化低密度脂蛋白的结构及其诱导动脉粥样硬化的阶段，还提及动脉粥样硬化的治疗方法等。鉴于动脉粥样硬化是由于Ox-LDL的积累而发生的，Ox-LDL可作为动脉粥样硬化的标记物，在包括心肌梗塞、中风等心血管疾病的诊断和预后中发挥作用。

氧化低密度脂蛋白诱导的动脉粥样硬化的机制见解

Chainika Khatana, Neeraj K. Saini, Sasanka Chakrabarti, Vipin Saini, Anil Sharma, Reena V. Saini, and Adesh K. Saini

摘要

血脂异常在众人皆知的动脉粥样硬化（一种中大动脉疾病）的发病中起重要作用。动脉粥样硬化是导致全球发病率和死亡率最高的心血管疾病的主要根源。细胞衰老、遗传学、克隆性造血、久坐的生活方式引起的肥胖或糖尿病等因素加剧了动脉粥样硬化的趋势，并且是确定其短暂性的主要先行者。内膜中氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）的积累引发了这种疾病的发生。在进展后期，积聚的斑块破裂导致血栓形成（完全阻断血液流动），导致心肌梗塞、中风和心脏病发作，所有这些都是当今常见的动脉粥样硬化性心血管疾病。潜在的机制在文献中已有了很好的阐述，但治疗措施还有待探究。研究者们争先恐后地展示对治疗机制的清晰理解。一个世纪的研究表明，降低LDL、他汀类药物介导的治疗、HDL和血脂管理应是延缓动脉粥样硬化引起的死亡的首要选择。我们将简要介绍Ox-LDL诱导的动脉粥样硬化的机制和治疗措施，以阻止动脉粥样硬化的发展和进程。

1. 简介

世界卫生组织（WHO）列举了许多在工业化世界导致残疾和死亡的疾病，其中心血管疾病（CVD）最为常见，每年导致约1790万人死亡（世界卫生组织情况说明书）。深入了解相关机制的知识有望减轻与该疾病相关的关键风险因素和后果。流行病学研究表明，低密度脂蛋白（LDL）（通过20~25纳米大小的血液携带的胆固醇）水平升高是导致动脉粥样硬化的主要原因^[1-2]。动脉粥样硬化是动脉疾病，通常表现为冠心病（CHD），导致心肌梗塞和脑血管疾病，引起中风和其他并发症。动脉粥样硬化是一种复杂的、进行性的炎症疾病，主要发生在血流紊乱或分叉处的中型至大型动脉的内皮下间隙（内膜）^[3-5]。动脉粥样硬化疾病的进展取决于高脂饮食、吸烟、高血压、心脏病史或糖尿病等危险因素的存在、程度和持续性^[6-8]（表1）。实验观察明确指出氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）、内皮功能障碍和氧化应激是动脉粥样硬化最突出的危险因素^[9-11]。

表1. 动脉粥样硬化的危险因素

高脂血症
血浆中的同型半胱氨酸水平
高血压
抽烟
HDL 低或受损
心血管病家族史
肥胖
年龄增长
男性
缺乏运动
压力/抑郁
高胆固醇
久坐不动的生活方式
不健康的饮食
心理和社会经济因素

在正常生理条件下,细胞维持氧化还原稳态在信号传导中起重要作用,并且这种稳态中的任何失衡都可能引发产生自由基的一系列反应(活性氧物质在此称为 ROS,活性亚硝基物质在此称为 RNS)[11,12]。氧化还原平衡紊乱或活性物质与抗氧化系统之间的不平衡会导致氧化应激,从而破坏蛋白质、核酸和脂质等生物分子。暴露于外源性化学和物理因素(如环境污染物、辐射、紫外线照射或吸烟)或内源性酶[如 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、细胞色素 P450 或一氧化氮合酶(NOS)和金属离子催化(芬顿反应)]通常会导致 ROS 产生的增加[11,13,14]。据报道,包括振荡剪切在内的物理力也参与了在血管中 ROS 的合成[11,15]。脂质是与 CVD 具有重要相关性的活性物质的主要靶标,这些脂质可以通过多种方法进行分析[13,16,17]。脂质氧化,俗称脂质过氧化,是涉及通过非酶机制(ROS, RNS,或在过渡金属如 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 的存在下)在多不饱和脂肪酸部分的磷脂和胆固醇酯(亚油酸,花生四烯酸等)的过氧化作用过程[18-20]。维持血浆 LDL 水平对 CVD 很重要[23,24]。此外,多不饱和脂肪酸可能会被脂肪氧化酶、环氧化酶和细胞色素 P450 依赖性氧化酶氧化,在此过程中产生 ROS。脂质过氧化经过 3 个阶段:起始、扩散和终止[21]。自由基链氧化机制以脂质自由基的形成(从 CH_2 基团中提取氢原子)开始,继而到扩散步骤,在此自由基与氧反应生成脂质过氧自由基,后者转化为脂质过氧化氢,最后,一旦形成非自由基产物,反应就会终止,释放氧气[22]。由于脂质过氧化途径及其

副产物的复杂性,对脂质过氧化产物进行量化是相当困难的。像质谱工具这样的新技术现在至少被用来应对一些挑战[17]。

在正常情况下,血浆 LDL 由甘油三酯和胆固醇酯组成,外层由磷脂、游离胆固醇和通过血液携带疏水性胆固醇的载脂蛋白 B (ApoB) 组成[15]。血浆低密度脂蛋白水平的增加通常与动脉粥样硬化有关[23]。在氧化应激下,低密度脂蛋白的氧化通过脂质过氧化过程发生,主要涉及磷脂分子。在病理条件下,血浆中含有 ApoB 的脂蛋白通过受损的内皮渗透到血管内皮下内膜被 ROS 氧化[24,25]。在这些条件下,LDL 被修饰成 Ox-LDL[26]。内皮下的低密度脂蛋白滞留使单核细胞募集到内膜,在那里它们分化为巨噬细胞。Ox-LDL 作为巨噬细胞清除受体(CD36、SR-AI/II 和 SR-BI)的强配体,促进它们进入巨噬细胞[27]。这表明特定表位(OSEs)的氧化发生在能被细胞和体液的先天免疫系统识别的 Ox-LDL 上,从而增强 Ox-LDL 向巨噬细胞的内化[28]。巨噬细胞通过其清除受体吞噬 Ox-LDL, Ox-LDL 在巨噬细胞中的积累使其具有肥皂泡的形态外观,称为泡沫细胞,随后泡沫细胞会导致动脉粥样硬化病变,从而导致动脉粥样硬化斑块形成,从而限制血液流向心肌(示意图见图 1)[29,30]。最近,发表的一项研究提供了对通过大量泡沫细胞形成诱导早期动脉粥样硬化的髓样小细胞 1 的见解[31]。天然的 LDL 不能在体外发挥致动脉粥样硬化的机制,这意味着要具有致病性,LDL 一定要经过修饰,很好地解释了氧化损伤[32]。

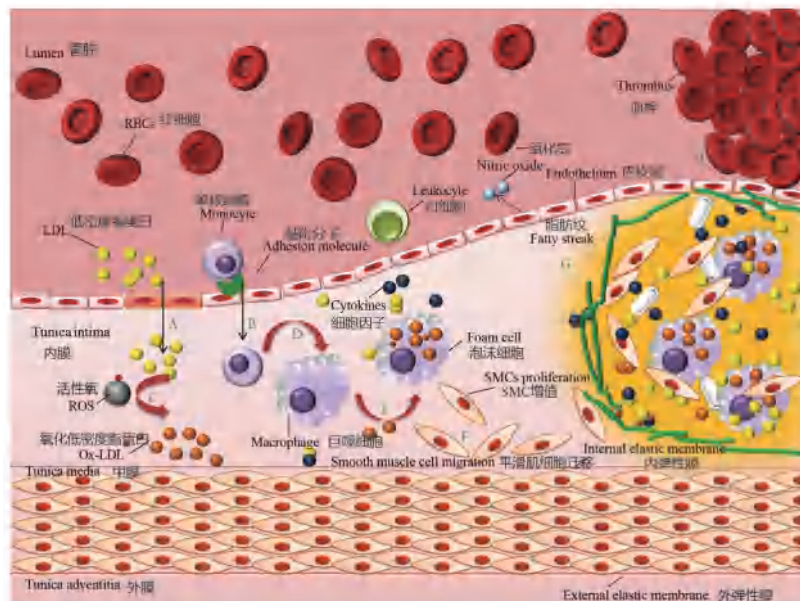


图 1. 动脉粥样硬化过程的网络示意图。血流中的低密度脂蛋白通过受损的内皮(由高血压、高胆固醇、吸烟和高血糖引起)进入内膜。受损的内皮细胞表达捕获单核细胞的粘附分子。单核细胞进入内膜,产生自由基,氧化低密度脂蛋白。氧化的低密度脂蛋白将更多的白细胞(单核细胞)和更多的免疫细胞吸引到该部位,巨噬细胞吞噬 Ox-LDL 颗粒,使其过度负载并变成泡沫细胞。泡沫细胞死亡,将其内容物释放到外面,再次被其他巨噬细胞吞噬,最终形成一个大的病变区域。发展到这个阶段,病变变成斑块,逐渐积累钙板、平滑肌细胞(来自中膜)、胶原蛋白和泡沫细胞。斑块在内皮下是稳定的,直到正上方的内皮受到损害。受损的内皮细胞不能再产生凝血抑制剂,使其更容易进入血管腔。附着在血管壁上的凝块会形成血栓,可能破裂导致中风或心肌梗塞。

从好的方面来说, 高密度脂蛋白 (HDL)、内源性载脂蛋白 E (ApoE) 和 ApoA-I 蛋白通过 ATP 结合盒 (ABC) 基因家族的特定转运蛋白促进巨噬细胞中多余胆固醇的流出^[33]。这种流出是防止巨噬细胞发展成为泡沫细胞的主要防线。此外, 抗氧化剂在起始阶段清除 ROS 以对抗动脉粥样硬化^[34]。对于理解脂质过氧化的机制以开发有效的治疗药物并防止其有害作用已经做出了努力。在此, 我们讨论了对动脉粥样硬化进展至关重要的不同因素的作用。

2. 氧化低密度脂蛋白是动脉粥样硬化的主要危险因素

低密度脂蛋白是从胆固醇到细胞的主要载体。高膳食脂肪会增加其数量, 导致病理的并发症超过阈值水平^[35]。它属于质量约为 3000 kDa、直径为 220 nm 的异质粒子群^[36]。LDL 的疏水核心由大约 170 个甘油三酯、1500 个胆固醇酯、一个由 700 个磷脂分子、大约 500 个未酯化胆固醇分子组成的亲水涂层和一个单独的 500 kDa 的 ApoB 大拷贝组成^[37]。LDL 和 Ox-LDL 的结构如图 2 所示。

在氧化应激下, LDL 被修饰成 Ox-LDL^[38]。除此之外, 脂氧合酶和磷脂酶 A2 以一种很容易被巨噬细胞识别和吞噬的方式改变 LDL^[39]。特别是在动脉粥样硬化方面, ROS 会诱导脂质氧化, 从而引发疾病。低密度脂蛋白氧化对低密度脂蛋白结构带来某些改变, 使其密度更高, 水解磷脂酰胆碱, 修正 ApoB 的赖氨酸残基, 并降解 ApoB^[37]。与单不饱和脂肪酸 (MUFA) 相比, 低密度脂蛋白中的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 更容易氧化^[40]。PUFAs 遇到氧化 (酶促和非酶促) 转化为氢过氧化物, 进一步分解以生成更多反应性醛产物和代谢物, 如丙二醛和 4-羟基壬醛, 它们与 ApoB 的席夫碱赖氨酸

残基、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺形成加合物^[41]。在这种情况下, ApoB 决定了 LDL 氧化的产生和传播。此外, 准备膳食时使用的高温会增加胆固醇的氧化^[42]。尽管如此, 从饮食来源进入血液的氧自由基可能在这种疾病的进展中起重要作用。因此, 无法得出这种进展开始的根源, 需要做进一步的研究。

Virchow 和 Windaus 在 19 世纪的发现揭示了脂蛋白在动脉粥样硬化中的关键作用。Windaus 在人类动脉中发现了胆固醇, 随后 Nikolaj Anitschkow 证实了这一点, 他发现在喂食胆固醇的兔子中产生了动脉粥样硬化, 这表明饮食中的胆固醇是一个重要因素^[43,44]。Carl Muller 揭示了心脏病发作和血浆胆固醇之间令人信服的联系, 这为胆固醇研究带来了新的转折点, 即引入了高胆固醇血症^[45]。广为流传理论认为低密度脂蛋白穿过功能失调的内皮并保留在内皮下衬里作为动脉粥样硬化的标志^[46]。低密度脂蛋白的含量越高, 斑块发展得越快。令人惊讶的是, 天然的 LDL 不会导致动脉粥样硬化, 它需要进行氧化修饰, 尤其需要 ApoB, 以在其停留与与糖胺聚糖结合的内皮下细胞中时引发疾病^[47,48]。巨噬细胞及其表面受体识别已被修饰的低密度脂蛋白并吞噬它们成为充满脂质的泡沫细胞, 分泌细胞因子, 使该部位更容易受到炎症的影响并促使平滑肌细胞 (SMC) 增殖^[49-51]。今天, 可以找到许多关于 Ox-LDL 的出版物为其在动脉粥样硬化中的作用提供证据, 这使其成为相关的候选者和一些明显的治疗目标。虽然很少有研究能够有力地证明膳食抗氧化补充剂能明确降低 LDL, 但人们相信抗氧化剂、治疗和脂质管理的组合可能会产生奇迹 (本综述稍后讨论)。

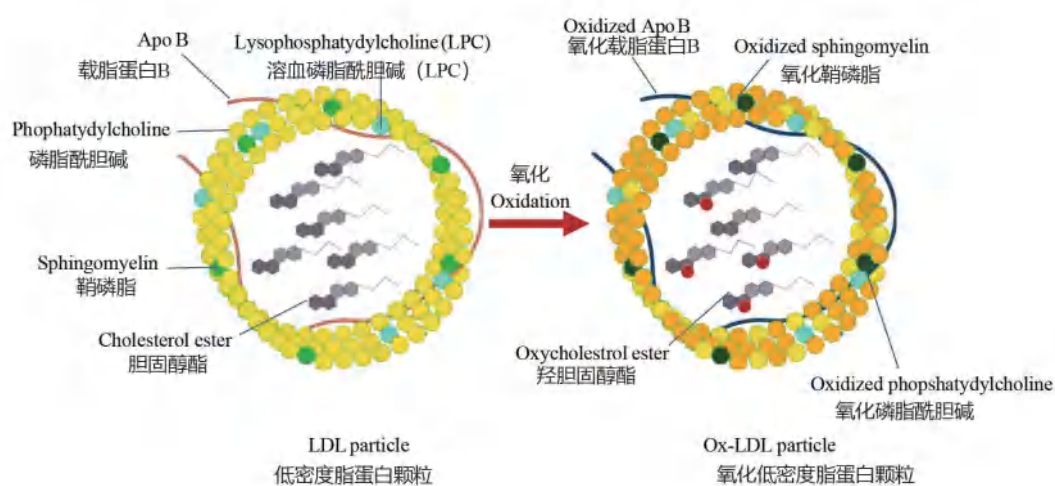


图 2. 低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白结构。LDL 的疏水核心由大约 170 个甘油三酯、1500 个胆固醇酯、一个由 700 个磷脂分子、大约 500 个未酯化胆固醇分子组成的亲水涂层和一个 500 kDa 的载脂蛋白 B (ApoB) 的大拷贝组成。进入内皮层后, LDL 会被 ROS 氧化修饰。

2.1. Ox-LDL 诱导动脉粥样硬化机制的阶段：开始形成血栓。动脉粥样硬化起源于 ApoB 100 的内皮下滞留，其中包含脂蛋白。LDL 穿透功能失调的内皮渗透会带来许多因素（在本综述中总结了从开始到钙化）。从广义上讲，该过程可分为三个阶段：开始、进展和血栓形成。人体的动脉由三层组成：内膜、中膜和外膜，如图 3 所示。内膜衬有单层内皮细胞，称为内皮和内皮下细胞外基质（由胶原蛋白和弹性蛋白组成）。内皮通过一氧化氮、环前列腺素和内皮素-1 的功能和其高度正规化的机制有助于调节血管张力、凝血和维持血管稳态^[52,53]。在中膜中发现了许多平滑肌细胞（SMC），这些细胞

在富含弹性蛋白的细胞基质中同心排列，以储存传输脉动流所需的动能^[54]。外膜含有肥大细胞、纤维细胞和含有蛋白聚糖和胶原蛋白的基质。内部和外部弹性层分别分隔内膜、中膜和外膜^[55]。然而，由于 Ox-LDL 和其他风险因素的相互作用，动脉会受到损害，从而使管腔变硬和变窄，导致血流紊乱。带有斑块的动脉粥样硬化动脉如图 4 所示，早期和晚期动脉粥样硬化病变的横截面如图 5 所示^[56]。

Ox-LDL 在整个疾病进展过程中引发动脉粥样硬化事件，从内皮功能障碍、白细胞活化、泡沫细胞形成、SMC 迁移和增殖到血小板粘附和聚集（参见图 6）。

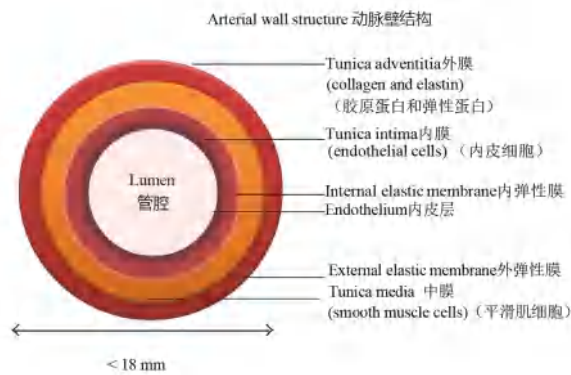


图 3. 动脉由三层组成：内膜、中膜和外膜

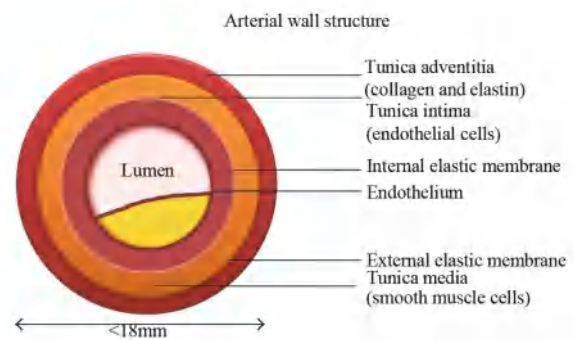


图 4. 动脉粥样硬化动脉。动脉粥样硬化在内皮下有斑块积聚，使管腔变小，无法顺畅地通过血流



(a)



(b)

图 5. 早期和晚期动脉粥样硬化病变。该图复制自 Glass 和 Witztum^[56]（在知识共享署名许可/公共领域）“（转载（动脉粥样硬化：未来之路）经爱思唯尔许可（许可编号 4825741069515））。”（a）来自胆固醇喂养兔主动脉的脂肪条纹病变的横截面，用巨噬细胞特异性标记物进行免疫染色（显微照片由 Wulf Palinski 提供）。（b）在血栓性动脉粥样硬化病变过程中人类冠状动脉的横截面改变导致致命的心肌梗塞。

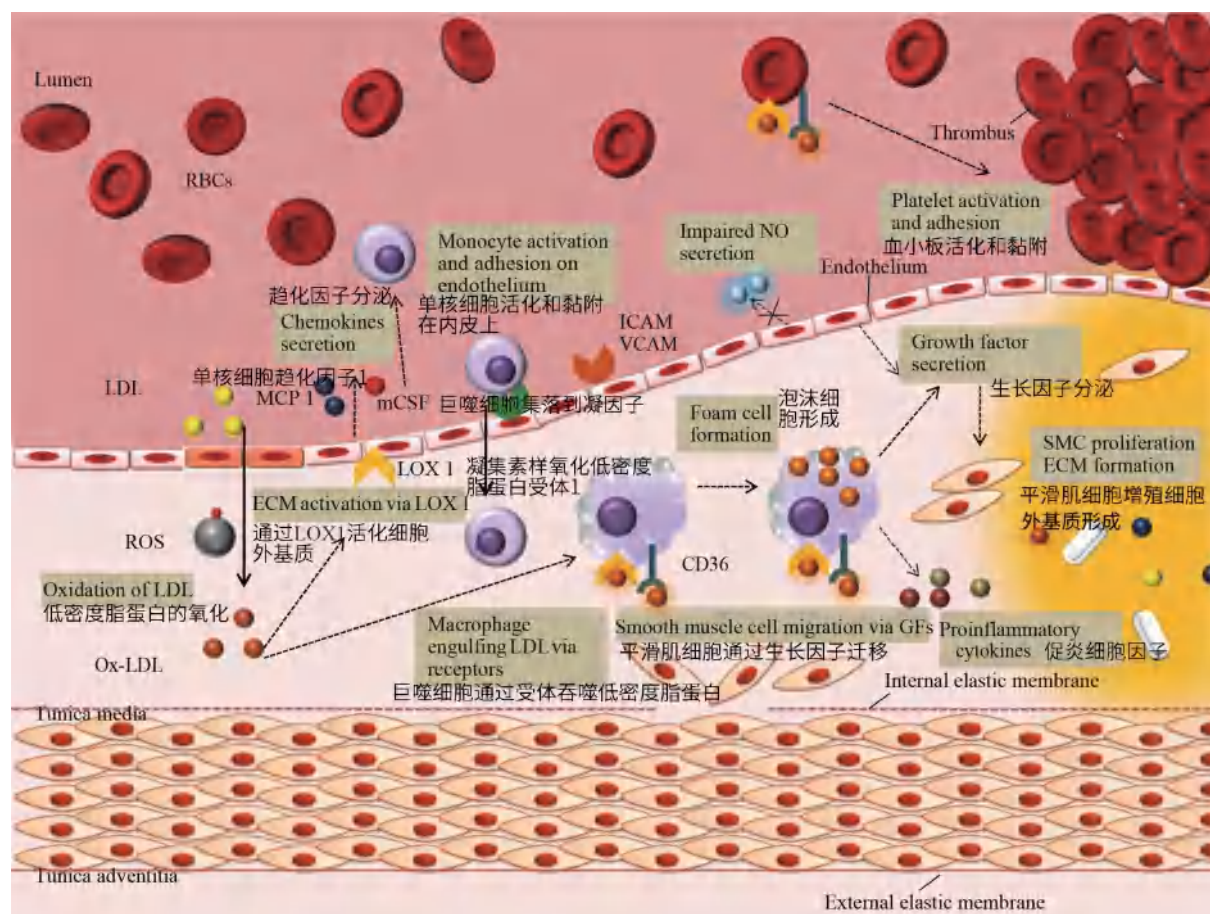


图6. Ox-LDL在动脉粥样硬化进展中的作用示意图。Ox-LDL直接在内皮下引发动脉粥样硬化事件。由于低密度脂蛋白受体下调，天然低密度脂蛋白不能被巨噬细胞内化。Ox-LDL通过LOX-1和其他因素激活内皮细胞，导致许多事件：LDL、单核细胞和血小板的粘附；分泌趋化因子和生长因子；ROS的产生；影响NO的分泌；等等。SR、CD36和LOX-1有助于内皮下单核细胞衍生的巨噬细胞摄取Ox-LDL。部分血小板粘附和积聚也由Ox-LDL引起，这导致易破裂的血栓。

2.2. 内皮功能障碍的生理：起始阶段。在正常的身体参数中，健康的内皮层仍然是血管稳态的主要调节器^[57-59]。它有助于保持血管扩张和血管收缩、血栓形成和纤维蛋白溶解以及抑制和刺激SMC增殖的平衡^[60]。尽管如此，它还是循环血液（腔内）和动脉衬里（内皮）之间的屏障^[61]。经历层流剪应力的完整内皮引发信号通路以维持糖萼层、增殖和内皮细胞同轴排列^[10,62]。一氧化氮合酶（NOS）通过MEK5信号传导表达，可促进一氧化氮（NO）的产生并进一步帮助内皮细胞存活。NO的抗动脉粥样硬化作用得到了大量关于ApoE基因敲除小鼠和其他动脉粥样硬化动物模型的研究的支持^[63]。在这些模型中，抑制内皮NO的生成加速了主动脉和冠状动脉病变的形成，而L-精氨酸治疗则保留了血管形态。超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）和过氧还蛋白（Prxs）的表达能对抗细胞ROS^[64]。在曲线和分支处经历血流紊乱和低剪切应力的动脉容易受到动脉粥样硬化病变的影响^[5]。这些区域包含具有不规则排列的敏感糖萼层。因此，NOS和抗氧化酶的低产量会损害内皮完整性。在暴露于某些易感危险因素如高血压、高血糖、糖尿病、衰老、高胆固醇血

症和低剪切应力引起的机械刺激时，内皮会发生某些改变，这是动脉粥样硬化起始过程的特征^[9,65]。内皮细胞形态的改变和对LDL颗粒通透性的增加允许ApoB、乳糜微粒和极低密度脂蛋白（VLDL）残留物在内皮下空间中的渗透（胞吞作用）和积累，在那里它们经历细胞因子的氧化修饰（单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）^[48]。抗血栓因子与升高的血管收缩剂和促血栓形成产物一起，通过细胞表面粘附分子如细胞间粘附分子1（ICAM-1）和血管细胞粘附分子1（VCAM-1）增加由Ox-LDL引起炎症的风险^[66,67]。这些变化增加了由细胞因子调节并由干扰素 γ 和肿瘤坏死因子- α 增强的单核细胞的粘附和通过血管壁的渗透^[68,69]。研究报告称Ox-LDL是上述机制的关键。事实上，Ox-LDL主要是激活内皮分泌MCP，将单核细胞和T细胞募集到内皮中。

NO因其具有血管扩张的功能，在保护内皮方面起着至关重要的作用。它还被认为可以减少单核细胞对内皮的粘附。Ox-LDL诱导来自内皮NOS的NO减少被认为是内皮表型变化的原因之一^[70]。其大部分活性被提议用于凝集素样氧化

LDL 受体 1 (LOX 1)。LOX 1 是一种在内皮细胞上发现的 Ox-LDL 受体,它可能在动脉粥样硬化条件下过度表达。在导致斑块形成事件的进程之间存在着争论。由于很少有科学家认为 ApoB 脂蛋白在内皮下的滞留是动脉粥样硬化的起始因素,因此与一些作者认为一切都始于内皮功能障碍的观点相反^[53]。高 LDL 水平也标志着它在争论中的重要作用。大量研究表明,所有这些现象或多或少都是动脉粥样硬化进程中不可或缺的因素^[71]。

2.3. 内皮下 LDL 的保留引起免疫反应: 进展阶段。 LDL 颗粒进入内皮下(内膜),然后通过 ApoB 100 与细胞外基质的蛋白聚糖结合而保留下来,是早期动脉粥样硬化的关键起始因素。LDL 的氧化修饰诱导内皮细胞上细胞粘附分子的表达,主要将单核细胞和 T 淋巴细胞募集到发炎的动脉壁中。单核细胞分化为巨噬细胞会在细胞表面表达清道夫受体(CD36、SR-AI/II 和 SR-BI)和 LOX1(凝集素样 Ox-LDL 受体 1)以识别 Ox-LDL^[58,59]。各种研究已经确定,要被清道夫或氧化受体识别,天然 LDL 必须转化为前一节中讨论的 Ox-LDL(由于其对清道夫受体的高亲和力,SR)^[72]。一旦巨噬细胞吞噬大量 Ox-LDL 颗粒,就会产生泡沫细胞并发生许多促炎事件:脂质滞留、天然 LDL 的更多氧化、促炎细胞因子、ROS、金属蛋白酶的释放以及单核细胞和 Ox-LDL 的募集。T 淋巴细胞和泡沫细胞释放的细胞因子促进炎症和 ROS 的产生。不出所料, Ox-LDL 与这些细胞一起释放,促进 SMC 从中膜到内皮区域的迁移(通过血小板驱动生长因子和碱性成纤维细胞生长因子)和涉及细胞外基质蛋白分泌的异常增殖(通过胰岛素样生长因子 1 和表皮生长因子)^[73]。还可以看出 Ox-LDL 驱动 SMC 产生胶原蛋白和弹性蛋白,在斑块周围形成坏死核心,在某些时候增加病变的大小。值得一提的是,许多这些事件或多或少是由 LOX1 介导的^[74]。动脉粥样硬化斑块是泡沫细胞、SMC、胶原蛋白、钙和防止斑块进入血液的薄纤维帽的大坏死核心^[75]。因此, Ox-LDL 在这些事件中起着重要作用,而且据信它会诱导细胞凋亡或在某个时间点坏死,有利于损伤区域中的细胞碎片沉积。此外,斑块中存在的 ROS 倾向于诱导细胞死亡,使斑块不稳定和破裂,这是进展中最糟糕的部分。

2.4. 斑块破裂: 血栓形成。脆弱的斑块容易破裂。ROS 通过释放基质金属蛋白酶(MMP)降解斑块的纤维壁,导致血栓形成。最近的研究表明,稳定斑块和不稳定斑块的脂质谱存在重大差异,因为前者更容易氧化(由于 PUFA 增加),而后者由于含有溶血磷脂酰胆碱的 18:0 增加而增强氧化^[77]。该斑块的破裂导致病变突然扩大,导致血栓形成,从而导致心肌梗塞、中风或猝死^[63,64]。进一步研究机制; Ox-LDL

诱导血小板中 CD36 和 P-选择素的表达,激活它们进一步表达 LOX 1,使其粘附在内皮上。从活化的血小板释放的趋化因子介导内皮功能障碍、泡沫细胞形成和 ROS 产生,有利于斑块的形成。Ox-LDL 再次通过血小板的激活和粘附在内皮上而使斑块情况变得复杂,这反过来又阻止了 NO 的产生,据说这是功能失调的,但循环仍在继续^[78]。

3. 阻断或延迟过程的治疗方法: 内皮功能障碍导致血栓形成

疾病的等级和持续性是其治疗措施的决定性因素^[79]。有些患者只需要改变生活方式,有些则必须接受外科手术。高密度脂蛋白、抗氧化酶、饮食、他汀类药物和降脂被预见为预防动脉粥样硬化的有效因素。图 7 显示了此类参数对 CVD 的影响^[35]。建议使用血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、他汀类胰岛素增敏剂和 L-精氨酸、叶酸和四氢生物蝶呤等药物干预来改善受损的内皮,从而抵抗 LDL 进入内皮下。

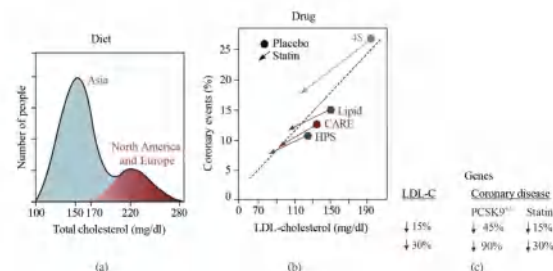


图 7. 说明饮食、药物和基因对血浆 LDL 和冠心病的影响的图表。该图转载自 Goldstein 和 Brown^[35] (在知识共享署名许可/公共领域) “[转载(胆固醇和冠状动脉世纪: 从斑块到基因到他汀类药物) 经爱思唯尔许可(许可证号 4825791117921)]”。(a) 饮食: 对人类血浆胆固醇水平频率分布的理想化描述,从世界主要人口中的中年人调查中推断出来。胆固醇水平越高,患冠心病的风险就越高,如分级红色阴影所示。(b) 药物: 在四项双盲、安慰剂对照试验中,冠状动脉事件的频率与血浆 LDL 胆固醇水平进行了对比,在这些试验中,有心脏病发作风险的中老年人接受了他汀类药物或安慰剂治疗 5 年。每项研究的受试者人数如下: 4S 研究, 4444; 脂质, 9014; 护理, 4159; HPS, 20536。(c) 基因: 中年人患冠心病的风险差异取决于血浆 LDL 胆固醇水平是终生(PCSK9 功能杂合性丧失)还是仅 5 年(他汀类药物治疗)降低。

3.1. 脂质管理是主要预防措施。正如 Michos 等人所述^[80],最近,脂质管理仍然是动脉粥样硬化的主要预防措施。如果我们回顾这篇综述,也许在文献中,情节总是从 LDL 胆固醇(LDL-C)开始,这使其成为标志和有效的治疗目标。此外,美国心脏病学会-美国心脏协会发布的 CVD 预防指南建议通过选择健康的生活方式将胆固醇管理作为首要的预防措施^[81]。考虑到久坐的生活方式和心血管病家族史是重要的危险因素,生活方式和饮食的改善可以减少大约 50% 的心血管病。这里的健康生活方式包括保持理想体重、检查血糖水平、

定期锻炼和注意卡路里摄入量。“越低越好”的概念完全符合健康生活方式的饮食摄入量。虽然仅仅控制血脂不能完全预防这种疾病，但它确实一定程度上降低了风险。根据美国胆固醇临床实践指南（2018 年），鉴于 LDL-C 在治疗中至关重要，他汀类药物应成为 LDL-C 药物治疗的主要选择^[82]。他汀类药物往往通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（HMG CoA）（一种 LDL-C 的限速抑制剂）来降低约 50% 的 LDL 胆固醇。在动脉粥样硬化中，MHC-II 的表达异常增加，因此，它也被认为是一种慢性炎症性疾病。一项研究表明，他汀类药物可以通过抑制 MHC-II 表达来发挥免疫抑制剂的作用，从而减少 MHCII 依赖性的 T 淋巴细胞活化，因此他汀类药物可以调节适应性免疫^[83]。他汀类药物可以通过激活 SREBP-2 来阻断胆固醇合成，Goldstein 和 Brown 在图 8 中说明了这一机制^[35]。荟萃分析试验的令人信服的结果表明，随着 LDL 水平的显著降低，心血管事件的风险降低了约 22%^[84]。此外，使用高强度他汀类药物降脂可以预防心肌梗塞和中风等心脏疾病^[85,86]。

3.2. HDL 延缓动脉粥样硬化的进程。 HDL 及其主要的脂蛋白 A-I（ApoA-I）有助于从泡沫细胞中去除胆固醇，以便泡沫细胞被肝脏清除。巨噬细胞泡沫细胞的流出是逆转胆固醇转运的第一步，可进一步降低炎症，防止动脉粥样硬化的

负担^[73,74]。一系列流行病学研究表明，HDL 通过抗氧化酶，如 Lp-PLA2、LCAT 和 PON1，以及有助于从细胞和 LDL 中去除过氧化物的 ApoA-I 来冲洗脂质氧化^[87]。通过内皮细胞受体（如 SR-BI）的 HDL 信号有助于增强 NO 的产生，从而维持内皮稳态^[88]。此外，它会促使胆固醇从血小板中流出，从而防止血小板聚集最终形成血栓^[89]。Ox-LDL 的积累和保留是趋化性和单核细胞侵袭的关键启动因素。这种主要由病变区域的内皮、SMC 和巨噬细胞进行的 LDL 修饰表明细胞会主动修饰 LDL。LDL 要么被过渡金属离子、氯化血红素和许多其他催化剂以非酶促方式氧化，要么被动脉壁内的酶氧化。HDL 使用在 HDL 自身上循环的蛋白质避免了 LDL 的氧化修饰。最重要的蛋白质是对氧磷酶 1（PON1），它通过增强 HDL 的抗氧化功能赋予其防止 LDL 氧化的能力^[87]。此外，由于甲硫氨酸残基的氧化，ApoA-I 有助于将脂质氢过氧化物还原为脂质氢氧化物^[90]。据报道，LCAT 和脂蛋白相关的磷脂酶 A2（Lp-PLA2）可以冲洗小鼠实验中的氧化机制^[91]，尽管如此，高密度脂蛋白可以吸收氧化脂质以阻止低密度脂蛋白氧化修饰的进一步过程。图 9 给出了 HDL 发挥作用的关键事件的图示。因此，HDL 蛋白赋予的抗氧化能力确保了延缓动脉粥样硬化病变的保护措施，需要更广泛的研究来更好地理解它将其用作治疗靶点。

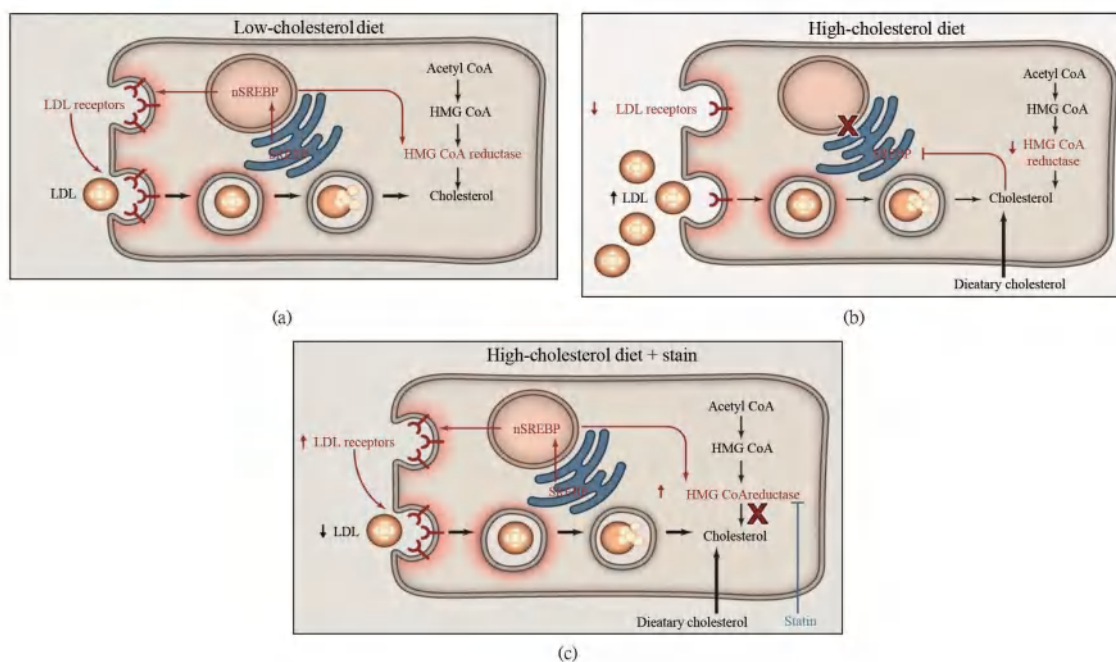


图 8. SREBP 通路介导的对饮食和他汀类药物的肝脏反应。该图转载自 Goldstein 和 Brown^[35] [在知识共享署名许可/公共领域] [“转载自（胆固醇和冠状动脉世纪：从斑块到基因到他汀类药物）经爱思唯尔许可（许可证号 4825791117921）”。] (a) 低胆固醇饮食：SREBP 的蛋白水解裂解增加。裂解的 SREBP 进入细胞核以激活控制胆固醇合成（包括 HMG CoA 还原酶）和摄取（LDL 受体）的基因。nSREBP，裂解的 SREBP 的核部分。(b) 高胆固醇饮食：SREBPs 的蛋白水解裂解减少，导致核 SREBP 减少和靶基因活化减少。低密度脂蛋白受体的减少导致血浆低密度脂蛋白的增加。(c) 高胆固醇饮食加他汀类药物：他汀类药物抑制 HMG CoA 还原酶，导致 ER 胆固醇的短暂降低。作为响应，SREBP 裂解增加，产生的核 SREBP 激活 HMG Co 还原酶和 LDL 受体的基因。增加的 HMG Co 还原酶被他汀类药物抑制，增加的 LDL 受体降低血浆 LDL。

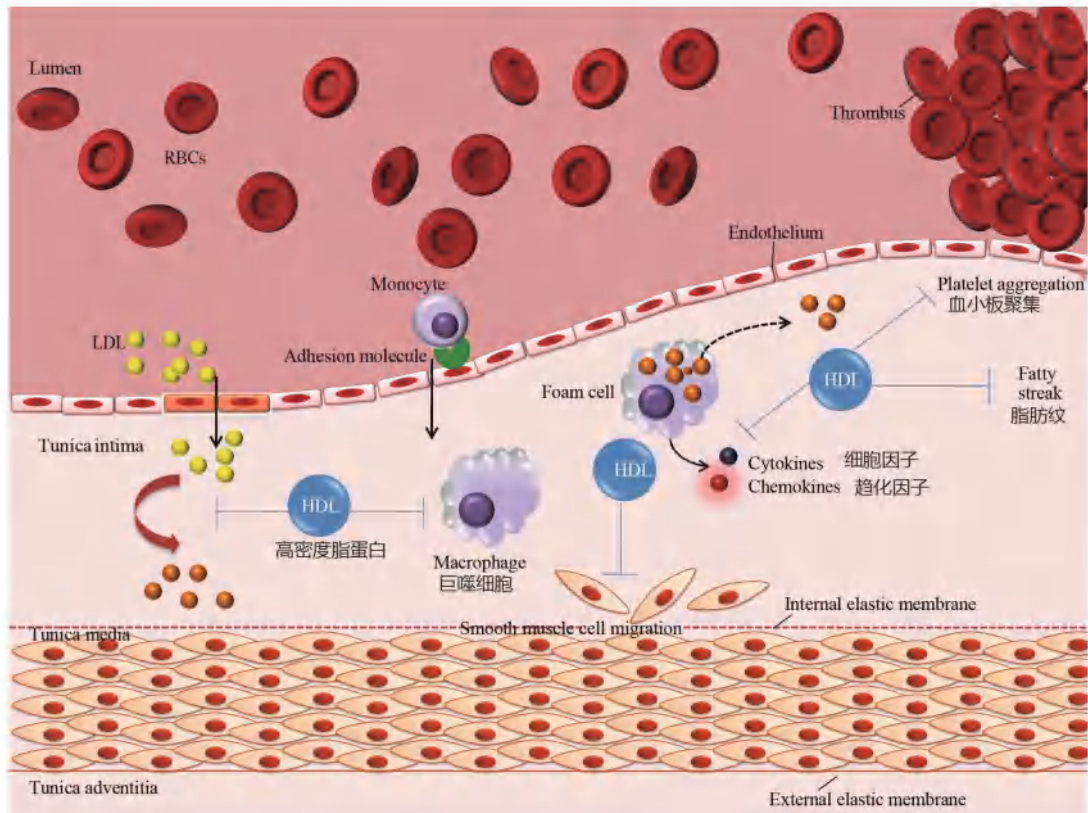


图 9. HDL 对抗动脉粥样硬化主要阶段的示意图。HDL 对抗动脉粥样硬化的重要阶段。首先，高密度脂蛋白阻止低密度脂蛋白的氧化过程，并帮助胆固醇从巨噬细胞中流出，防止其变成泡沫细胞。T 淋巴细胞和泡沫细胞释放的细胞因子和生长因子诱导 SMC 迁移和增殖，这再次被 HDL 阻止。此外，防止血小板迁移和聚集到斑块部位。因此，高 HDL 具有抗动脉粥样硬化作用，一旦 LDL 穿透功能失调的内皮，它就会发挥作用。

3.3. 膳食抗氧化剂在治疗动脉粥样硬化中的作用。抗氧化剂清除自由基（活性氧/氮物质）并降低氧化应激的可能性^[92]。抗氧化剂可以由细胞本身合成，也可以外源性摄取。细胞合成的抗氧化剂包括谷胱甘肽、尿酸、铜蓝蛋白、铁蛋白、转铁蛋白或乳铁蛋白，而维生素 E、维生素 C、类黄酮和类胡萝卜素则来自饮食^[93-95]。内源性非酶抗氧化剂如谷胱甘肽、尿酸、胆红素、辅酶 Q 和硫辛酸可以存在于细胞内或细胞外，并作为对抗不平衡氧化还原应激的主要防御系统^[96,97]。谷胱甘肽是谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）的辅助因子，可清除氢氧化物、次氯酸和过氧亚硝酸盐，从而调节动脉粥样硬化病变的大小^[98]。辅酶 Q 通过清除过氧自由基改善内皮的功能^[99]。胆红素、尿酸和硫辛酸对氧化剂显示出显著的清除特性，从而改善内皮并减少炎症作用^[100-102]。二级防御机制涉及外源性抗氧化剂，如维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 B、类胡萝卜素或多酚^[100,103-105]。如上所述，天然 LDL 在转化为 Ox-LDL 时会导致动脉粥样硬化，而 LDL 中的这种氧化修饰是由 ROS 不平衡造成的。维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂，有助于中和自由基从而延缓 LDL 氧化。此外，维生素 E 抑制 CD36、

SR-BI 和蛋白激酶 C 的表达，以逆转泡沫细胞形成和 SMC 增殖以及进一步 CVD 相关的并发症^[106,107]。还观察到维生素 E 调节内皮细胞上结缔组织生长因子和粘附分子（VCAM 1、ICAM 1）的表达，并有助于预防内皮功能障碍和 LDL 分子内化到内膜中。相比之下，一些临床试验给出了完全相反的结果，其中研究表明维生素 E 剂量（50 ~ 300 毫克/天）对 CVD 患者几乎没有影响^[103,106]。在患有心血管疾病的人群中没有观察到中风和心肌梗塞的减少。虽然这些途径的结果仍然相互矛盾，但预计会有更多的研究得出强有力的结论。维生素 C（抗坏血酸）通过清除过氧自由基、活性氧和超氧自由基来帮助稳定细胞膜。它提高一氧化氮的生物利用度，从而改善内皮和扩张血管。体外实验表明，用抗坏血酸（维生素 C）治疗后 Ox-LDL 生成降低，而其消耗与体内动脉粥样硬化有关^[100]。还观察到抗坏血酸可以减少内皮功能障碍，这又是 CVD 的关键起始因素^[94]。但其他几项临床试验显示出相互矛盾的结果，没有发现维生素 C 与动脉粥样硬化逆转之间的显著关系。一个由 29133 名男性（50 ~ 69 岁）组成的研究组被给予合成 α -生育酚（50 毫克/天）和 β -胡萝卜素（20 毫克/天）约 6 年，但

在改善心脏状况方面未见效果。事实上，肺癌和缺血性心脏病的风险增加了^[108]。对没有任何 CVD 的人进行了 4 年的类似研究，其中由于补充剂的不利影响，心绞痛的发生率略有增加^[109]。在另一项针对吸烟者和非吸烟者（45 ~ 74 岁）的研究中，即使将维生素 A 与上述两者结合使用也没有效果。在另一项研究中，补充 β-胡萝卜素（50 毫克/天）4 ~ 8 年对（27 ~ 84 岁的）患者没有任何积极影响^[110]。维生素 E（30 毫克/天）、维生素 C（120 毫克/天）、β-胡萝卜素（6 毫克/天）、硒（100 微克/天）和锌（20 毫克/天）的组合被给予 13017 中年人 7.5 年，发现联合补充剂对男性改善心血管健康的影响非常小，而对女性参与者则完全没有影响^[111]。尽管膳食补充剂在预防小鼠和人体动脉粥样硬化方面有一定作用^[112]，然而，很少有人知道到底应该在饮食中加入多少、什么时候加入和加入什么才能达到最佳效果。

3.4. 抗氧化酶是预防动脉粥样硬化的关键。除上述抗氧化剂外，细胞还表达抗氧化酶，如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶（SOD）、硫氧还蛋白还原酶（TrxR）、过氧还蛋白（Prxs）、谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽-S-转移酶，维持氧化还原稳态^[113-115]。这种机制中最重要的酶包括过氧化物酶（Prxs）和谷胱甘肽过氧化物酶 4（Gpx4）。过氧化物还原酶（Prxs；1 ~ 6）是具有半胱氨酸残基的蛋白质，可减少过氧化物，进而被氧化成次磺酸^[116,117]。Prx1 和 Prx2 在 ApoE 小鼠中的缺失加剧动脉粥样硬化^[118]。虽然 Prx4 抑制疾病在 ApoE 小鼠中过度表达，但 Prx6 没有这种效果^[119]。谷胱甘肽过氧化物酶将谷胱甘肽转化为谷胱甘肽二硫化物并将脂质过氧化物还原为水^[120]。最关键的角色是由 Gpx4 扮演的。细胞膜中 GPx4 活性的丧失会导致铁死亡，这是一种受调节的非凋亡细胞死亡过程，并且在富含脂质的环境中通过 ROS 的积累而增强^[121]。如上所述，具有不稳定双烯丙基氢原子的 PUFA 容易发生脂质过氧化，这也是铁死亡的标志^[122]。根据 Yang 等人的说法，PUFA 过氧化诱导的铁死亡有两个关键驱动因素：脂肪氧化酶和磷酸化酶激酶 G2（PHKG2）。该研究表明，PUFA 过氧化是由脂氧合酶通过 PHKG2 引起的，因此 GPx4 中催化硒代半胱氨酸的抑制导致氢过氧化物的积累，导致细胞死亡^[123]。铁死亡与癌症和动脉粥样硬化等多种疾病有关，需要明确的治疗干预机制的见解^[124,125]。

4. 展望

作为低密度脂蛋白（血液中的胆固醇载体）氧化的结果，氧化应激下的内皮促使氧化胆固醇（氧固醇）的形成。氧化是由氧、氮或其他活性物质驱动的，这些物质以不受控制的措施引起氧化或亚硝化应激。某些刺激物如吸烟毒素（尼古丁和一氧化碳）、过度紧张引起的高血压、高水平的低密度脂蛋白、高密度脂蛋白的功能障碍、肥胖和糖尿病会改变内皮层，导致低密度脂蛋白颗粒渗透和积累到内皮下空间。低密度脂蛋白颗粒的滞留会导致许多因素发挥作用，这些因素会增加脂肪纹发展的风险，并进一步导致动脉粥样硬化进展的并发症。来拯救的是单核细胞，但结果是夸大了这个过程。因此，免疫系统更有可能诱发炎症，让事情变得更加复杂。然而，抗氧化酶和基因是对抗 ROS 以防止脂质过氧化的有效措施。由于膳食抗氧化剂和他汀类药物在体内也显示出有效的活性，因此它们可以有效地用于治疗 and 降低胆固醇。此外，保持健康的生活方式是体内平衡和心血管系统健康的关键。尽管已经对上述事件进行了大量研究，但仍需要对治疗措施有清晰的了解。

Review Article

Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis

Chainika Khatana,^{1,2} Neeraj K. Saini,^{3,4} Sasanka Chakrabarti,⁵ Vipin Saini,⁶ Anil Sharma,¹ Reena V. Saini ¹ and Adesh K. Saini ¹

¹Department of Biotechnology and Central Research Cell, MMEC, Maharishi Markandeshwar (Deemed to be University), Mullana, 133207 Ambala, Haryana, India

²Faculty of Applied Sciences and Biotechnology, Shoolini University, Solan, 173212 Himachal Pradesh, India

³Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA

⁴Department of Biotechnology, Jawaharlal Nehru University, Delhi, India

⁵Department of Biochemistry and Central Research Cell, MM Institute of Medical Sciences & Research Maharishi Markandeshwar Deemed to be University, Mullana, 133207 Haryana, India

⁶Maharishi Markandeshwar University, Solan, 173212 Himachal Pradesh, India

Correspondence should be addressed to Reena V. Saini; reenavohra10@gmail.com and Adesh K. Saini; sainiade@gmail.com

Received 9 July 2020; Revised 30 August 2020; Accepted 1 September 2020; Published 15 September 2020

Academic Editor: Sander Bekeschus

Copyright © 2020 Chainika Khatana et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Dyslipidaemia has a prominent role in the onset of notorious atherosclerosis, a disease of medium to large arteries. Atherosclerosis is the prime root of cardiovascular events contributing to the most considerable number of morbidity and mortality worldwide. Factors like cellular senescence, genetics, clonal haematopoiesis, sedentary lifestyle-induced obesity, or diabetes mellitus upsurge the tendency of atherosclerosis and are foremost pioneers to definitive transience. Accumulation of oxidized low-density lipoproteins (Ox-LDLs) in the tunica intima triggers the onset of this disease. In the later period of progression, the build-up plaques rupture ensuing thrombosis (completely blocking the blood flow), causing myocardial infarction, stroke, and heart attack, all of which are common atherosclerotic cardiovascular events today. The underlying mechanism is very well elucidated in literature but the therapeutic measures remains to be unleashed. Researchers tussle to demonstrate a clear understanding of treating mechanisms. A century of research suggests that lowering LDL, statin-mediated treatment, HDL, and lipid-profile management should be of prime interest to retard atherosclerosis-induced deaths. We shall brief the Ox-LDL-induced atherogenic mechanism and the treating measures in line to impede the development and progression of atherosclerosis.

1. Introduction

World Health Organisation (WHO) has enumerated quite a few diseases responsible for the disability and deaths in the industrialized world, among which cardiovascular diseases (CVDs) are the most common, invoking about 17.9 million deaths annually (WHO fact sheet). In-depth mechanistic knowledge is anticipated to lessen the effects and consequences of critical risk factors involved in this disease. Epidemiological studies imply that elevated level of low-density lipoprotein (LDL) (cholesterol carrier through the blood of 20-25 nm size) is the chief contributor to atherosclerosis [1,

2]. Atherosclerosis refers to the disease of arteries which commonly manifests as coronary heart disease (CHD) leading to myocardial infarction and cerebrovascular disease leading to stroke and other complications. Atherosclerosis is a complex, progressive, inflammatory disease that mainly occurs in subendothelial space (tunica intima) of medium to large-sized arteries at regions of disturbed blood flow or bifurcates [3–5]. The progression of atherosclerotic disease depends on the presence, degree, and persistence of risk factors like high-fat diet, smoking, hypertension, history of heart diseases, or diabetes [6–8] (Table 1). Experimental observations have explicitly pinpointed oxidized low-density lipoprotein (Ox-

Smoking
 Low or impaired HDL
 Family history of CVDs
 Obesity
 Aging
 Male sex
 Physical inactivity
 Stress/depression
 High cholesterol
 Sedentary lifestyle
 Unhealthy diet
 Psychological and socioeconomic factors

LDL), endothelium dysfunction, and oxidative stress as the most prominent risk factors in atherosclerosis [9–11].

Under normal physiological condition cell maintains redox homeostasis which plays a significant role in signalling and, any imbalance in this homeostasis may instigate a chain of reactions generating free radicals (reactive oxygen species termed here as ROS or reactive nitrosative species termed here as RNS) [11, 12]. Disturbed redox balance or the imbalance between reactive species and antioxidant system leads to the oxidative stress that damages biomolecules like proteins, nucleic acids, and lipids. Exposure to exogenous chemical and physical agents (like environmental pollutants, radiation, UV exposure, or smoking) or endogenous enzymes (like NADPH oxidase, xanthine oxidase, cytochrome P450, or nitric oxide synthase (NOS) and metal ion catalysis (Fenton reaction)) generally results into increased ROS production [11, 13, 14]. Physical forces including oscillatory shear are also reported to have a share in vascular production of ROS [11, 15]. Lipids serve as primary targets of reactive species with important relevance to CVDs, and these lipids can be analyzed by several methods [13, 16, 17]. Lipid oxidation, commonly known as lipid peroxidation, is a process that involves peroxidation of phospholipids and cholesterol esters at the polyunsaturated fatty acid moieties (linoleate, arachidonate, etc.) by nonenzymatic mechanisms (ROS, RNS, or in presence of transition metals like Fe^{2+} and Cu^{2+}) [18–20]. Maintenance of plasma LDL levels is important for CVD (23, 24). Additionally, the polyunsaturated fatty acids may be oxidized by lipoxygenase, cyclooxygenase, and cytochrome P450-dependent oxygenases producing ROS in the process. Lipid peroxidation progresses through 3 stages: initiation, propagation, and termination [21]. The free radical chain oxidation mechanism initiates with a lipid radical formation (abstraction of hydrogen atom from the CH_2 group) leading to the propagation step where it reacts with oxygen generating lipid-peroxyl radicals that transform it into lipid hydroperoxides and finally, the reaction terminates once nonradical products are formed releasing oxygen [22]. It is

triglycerides and cholesterol esters with an outer layer composed of phospholipids, free cholesterol, and apolipoprotein B (ApoB) that carry hydrophobic cholesterol through the blood [15]. Increase in the plasma LDL levels is generally associated with atherosclerosis [23]. Under oxidative stress, the oxidation of LDL occurs by the process of lipid peroxidation primarily involving the phospholipid molecules. In pathological conditions, ApoB-containing lipoproteins in the plasma penetrate through the damaged endothelium into vascular subendothelial intima getting oxidized by ROS [24, 25]. Under these conditions, the LDL is modified into Ox-LDL [26]. LDL retention in subendothelium confers monocyte recruitment to tunica intima, where they differentiate into macrophages. Ox-LDL serves as strong ligands for macrophage scavenger receptors (CD36, SR-AI/II, and SR-BI) that facilitate their entry into macrophages [27]. It is suggested that the oxidation of specific epitopes (OSEs) occur on Ox-LDL that are recognized by the cellular and humoral innate immune system and thus enhancing the internalization of Ox-LDL into macrophages [28]. Macrophages engulf Ox-LDL through its scavenger receptors and the accumulation of Ox-LDL into macrophages gives it a morphologic appearance of soap bubbles termed as foam cells which later result in atherosclerotic lesions leading to atherosclerotic plaque build-up, limiting the blood flow to the heart muscle (see Figure 1 for schematic diagram) [29, 30]. Very recently, a study was published providing insights into myeloid tribbles 1 that induces early atherosclerosis via extensive foam cell formation [31]. A native LDL cannot exert atherogenic mechanisms in vitro which implicate that to be pathogenic it must have been modified, explaining oxidative damage as a pro [32].

On the brighter side, high-density lipoproteins (HDLs), endogenous apolipoprotein E (ApoE), and ApoA-I proteins promote efflux of surplus cholesterol from the macrophage via specific transporters of the ATP binding cassette (ABC) gene family [33]. This efflux is the primary line of defence to protect against the progression of macrophage to foam cells. Further, antioxidants scavenge ROS combating atherosclerosis in the initiation period [34]. Efforts have been made to comprehend the mechanism of lipid peroxidation in developing effective therapeutic drugs and prevent its deleterious effects. Herein, we have discussed the role of distinct factors critical in the progression of atherosclerosis.

2. Oxidized Low-Density Lipoprotein as the Major Risk Factor in Atherosclerosis

Low-density lipoprotein is a chief carrier of cholesterol to the cells. High dietary fat adds to its abundance causing pathological complications above a threshold level [35]. It belongs to a heterogeneous group of particles having a mass of about 3000 kDa with a diameter of 220 nm [36]. The hydrophobic core of LDL is made of around 170 triglycerides, 1500 cholesterol esters, a hydrophilic coat composed of 700 molecules of

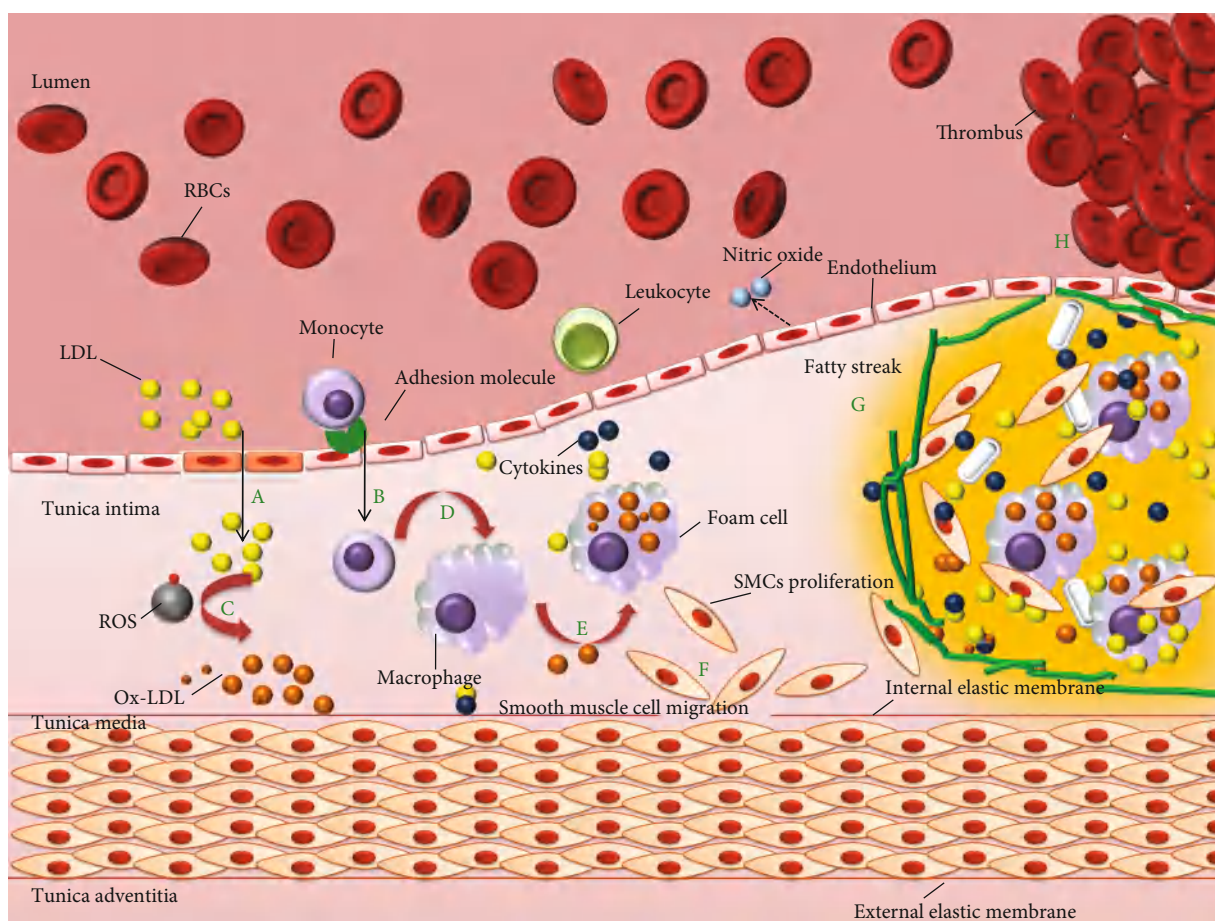


FIGURE 1: Schematic network of atherosclerosis process. The LDL in the blood stream passes through the damaged endothelium (caused by hypertension, high cholesterol, smoking, and hyperglycemia) gaining entry into tunica intima. Damaged endothelial cells being compromised express adhesion molecules that capture the monocytes. Monocytes enter into the intima producing free radicals which oxidizes the LDL. Oxidized LDL attracts more white blood cells (monocytes) and more immune cells to the site, macrophages engulf Ox-LDL particles becoming over laden and turning into foam cells. Foam cells die releasing its content outside that again is engulfed by other macrophages eventually building a large lesion area. Progression into this, lesion turns into plaque gradually accumulating calcium slats, smooth muscle cells (from tunica media), collagen, and the foam cells. The plaque is stable under the endothelium until the endothelium just above gets compromised. The damaged endothelium could no longer produce inhibitors for blood clotting making it more vulnerable to enter into the vessel lumen. The clot attached to the vessel wall would make a thrombus that may break causing stroke or myocardial infarction.

phospholipids, about 500 molecules of unesterified cholesterol, and a single large copy of the ApoB of 500 kDa [37]. Structure of LDL and Ox-LDL is shown in Figure 2.

During oxidative stress, the LDL is modified to Ox-LDL [38]. In addition to this, lipoxygenase and phospholipase A2 enzymes alter LDL in a manner of getting easily recognized and engulfed by macrophages [39]. Speaking specifically in terms of atherosclerosis, ROS induces lipid oxidation, instigating the disease. LDL oxidation brings about certain modifications to the LDL structure giving it a higher density, hydrolysing phosphatidylcholine, amending lysine residues of ApoB, and degrading ApoB [37]. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the LDL are more prone to oxidation as compared to monounsaturated fatty acids (MUFAs) [40]. PUFAs encountering oxidation (enzymatic and nonenzymatic) convert into hydroperoxides further breaking down to generate more reactive aldehyde products and metabolites such as malondialdehyde and 4-hydroxynoneal which build

adduct with Schiff-base lysine residue of ApoB, phosphatidylserine, and phosphatidylethanolamine [41]. ApoB in this context determines the generation and propagation of LDL oxidation. Additionally, the elevated temperature used while preparing meals increases the oxidation of cholesterol [42]. Nonetheless, oxysterols coming from the dietary sources into the bloodstream may implicate a fundamental role in the progression of this disease. Thereby, one cannot conclude the root embarking such progression and advanced studies need to be done.

Discoveries by Virchow and Windaus in the nineteenth century bring forth the crucial role of lipoproteins in atherosclerosis. Windaus discovered high cholesterol in human artery which thereafter confirmed by Nikolaj Anitschkow who produced atherosclerosis in cholesterol fed rabbits implicating dietary cholesterol as an important factor [43, 44]. Carl Muller revealed a compelling connection between heart attacks and plasma cholesterol giving the cholesterol research

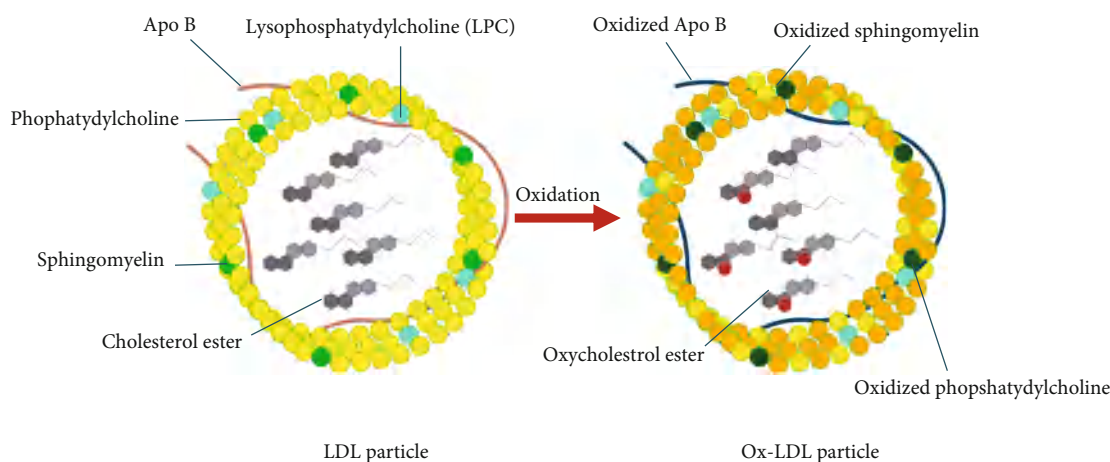


FIGURE 2: LDL and Ox-LDL Structure. The hydrophobic core of LDL is made of around 170 triglycerides, 1500 cholesterol esters, a hydrophilic coat composed of 700 molecules of phospholipids, about 500 molecules of unesterified cholesterol, and a single large copy of the apolipoprotein B (ApoB) of 500 kDa. Gaining entrance into the endothelium, LDL gets oxidatively modified by ROS.

a new turn introducing the hypercholesterolemia [45]. Widespread theories put forward LDL penetrating the dysfunctional endothelium and retaining in the subendothelium lining as the hallmark of atherosclerosis [46]. The higher the LDL the faster the plaque evolves. Surprisingly, native LDL is not atherogenic and needs to be oxidatively modified, particularly ApoB, to instigate the disease while it stays in the subendothelium bound to glycosaminoglycans [47, 48]. Macrophages with their surface receptors recognize the modified LDL and engulf them to become lipid laden foam cells which secrete cytokines making the site more vulnerable to inflammation and instigating smooth muscle cell (SMC) proliferation [49–51]. Today, many publications could be found on Ox-LDL to provide evidence for its role in atherosclerosis which makes it a relevant candidate and somewhat apparent therapeutic target. Though very few studies could robustly prove the definitive decrease of LDL with dietary antioxidant supplements, it is believed that a combination of antioxidants, therapeutics, and lipid management could work wonder (discussed later in this review).

2.1. Stages of Ox-LDL-Induced Atherosclerosis Mechanism: Initiation to Thrombosis. Atherosclerosis originates with the subendothelial retention of ApoB 100, containing lipoproteins. LDL penetration through dysfunctional endothelium brings many factors into the picture (summarized from the initiation to calcification in this review). Broadly, the process can be classified into three stages: initiation, progression, and thrombosis. A human artery is composed of three layers: the tunica intima, the tunica media, and the tunica adventitia, as shown in Figure 3. Intima is lined with a single layer of endothelial cells called the endothelium and subendothelial extracellular matrix (consisted of collagen and elastin). Endothelium aids in regulating vascular tone, coagulation, and maintaining vascular homeostasis via highly regulated mechanisms with the function of nitric oxide, prostacyclin, and endothelin-1 [52, 53]. Numerous smooth muscle cells (SMCs) are found in tunica media which are organised concentrically within an elastin-rich cellular matrix to store the

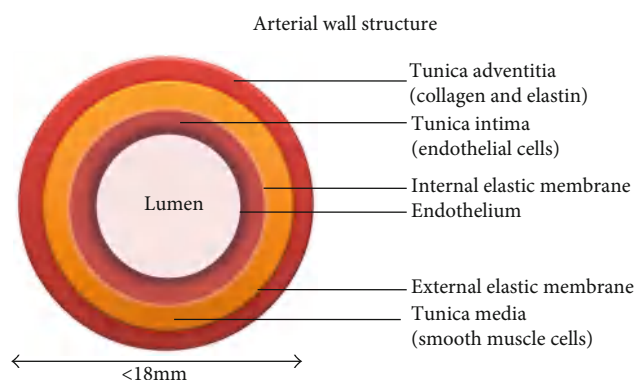


FIGURE 3: Artery is made of three layers: tunica intima, media, and adventitia.

required kinetic energy for transmission of pulsatile flow [54]. The adventitia contains mast cells, fibroblasts, and a matrix containing proteoglycans and collagen. Internal and external elastic lamina separates the intima, media, and adventitia, respectively [55]. Nevertheless, the artery gets compromised with the interplay of Ox-LDL and other risk factors making hard and narrowing the lumen for a disturbed blood flow. An atherosclerotic artery with plaque is shown in Figure 4 and a cross section of early and late atherosclerotic lesion is shown in Figure 5 [56].

Ox-LDL instigates atherosclerotic events throughout the disease progression, starting from endothelium dysfunction, white blood cell activation, foam cell formation, SMC migration and proliferation to platelet adhesion and aggregation (refer Figure 6).

2.2. Physiology of Endothelial Dysfunction: Initiation Stage. In normal body parameters, a healthy endothelium remains the primary regulator of vascular homeostasis [57–59]. It assists in keeping a balance between vasodilation and vasoconstriction, thrombogenesis and fibrinolysis, and inhibition and stimulation of SMC proliferation [60]. Nonetheless, it acts as

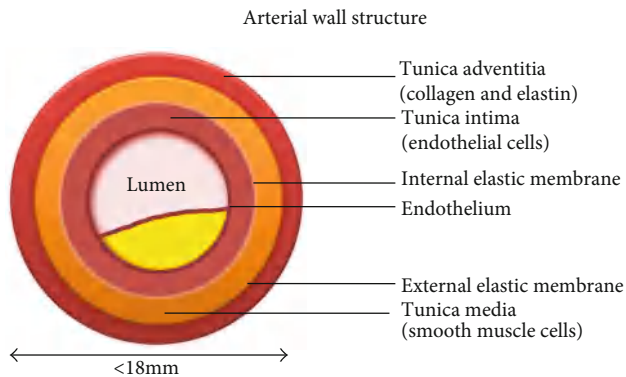


FIGURE 4: Atherosclerotic artery. Atherosclerotic artery has a plaque build-up in the subendothelium making the lumen too small for a smooth blood flow.

a barrier between the circulating blood (in lumen) and the artery lining (endothelium) [61]. An intact endothelium experiencing laminar shear stress elicits signalling pathways to maintain glycocalyx layer, proliferation, and endothelial cell coaxial alignment [10, 62]. Nitric oxide synthase (NOS) is expressed via MEK5 signalling which promotes the nitric oxide (NO) production and further helping in the endothelium survival. The antiatherogenic role of NO is supported by numerous studies on knockout mice for ApoE and other animal models of atherosclerosis [63]. In these models, inhibition of endothelial NO production accelerates the formation of lesions in the aorta and the coronary arteries, and treatment with L-arginine preserves vessel morphology. Superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), and peroxiredoxins (Prxs) are expressed to counter cellular ROS [64]. Arteries experiencing disturbed blood flow and low shear stress at the curves and branches are susceptible to atherosclerotic lesions [5]. These regions contain a sensitive glycocalyx layer with an irregular alignment. Consequently, the low production of NOS and antioxidant enzymes compromise endothelium integrity. In exposure to certain predisposing risk factors such as hypertension, hyperglycemia, diabetes, ageing, hypercholesterolemia, and the mechanical stimuli owing to low shear stress, endothelium undergoes certain modifications which are characteristics for atherosclerotic initiation process [9, 65]. Morphological modification of endothelial cells and increased permeability to LDL particles thus allows penetration (transcytosis) and accumulation of ApoB, chylomicrons, and remnants of very-low-density lipoproteins (VLDLs) in the subendothelial space where they experience oxidative modifications by cytokines (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) [48]. The antithrombotic factors are compromised along with elevated vasoconstrictor and prothrombotic products via cell surface adhesion molecules such as intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), hence elevating risk for inflammatory actions owing to Ox-LDL [66, 67]. These changes increase the adhesion of monocytes and penetration through the vascular wall which is modulated by cytokines and is augmented by interferon gamma and tumour necrosis factor-alpha [68, 69]. Studies report Ox-

LDL as a key into the above-mentioned mechanism. In fact, Ox-LDL is chief in activating endothelium to secrete MCPs recruiting monocytes and T cells into endothelium.

NO plays a crucial part in protecting endothelium with its vasodilator property. It is also seen to reduce monocyte adhesion to the endothelium. Ox-LDL-induced reduction in the NO derived from the endothelium NOS is suggested as one of the causes of endothelial phenotypic changes [70]. Most of its activity is proposed to lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX 1). LOX 1 is an Ox-LDL receptor found on endothelial cells and is likely to be overexpressed in atherosclerotic conditions.

There have been debates among chronology of events that lead to plaque formation. Since few scientists consider subendothelial retention of ApoB lipoproteins as the initiating factor in atherosclerosis, contradictory to which some authors suggest that everything starts with endothelial dysfunction [53]. High LDL level also marks its strong part in the argument. A plethora of research suggests that all these phenomena are more or less equally indispensable factors in the progression of atherosclerosis [71].

2.3. LDL Retention in the Subendothelium Elicits an Immune Response: Progression Stage. The entry of LDL particles in the subendothelium (tunica intima) followed by their retention through ApoB 100 binding to proteoglycans of the extracellular matrix is a key initiating factor in early atherogenesis. Oxidative modifications of LDL induce expression of cell adhesion molecules on the endothelial cells recruiting mainly monocytes and T lymphocytes into the inflamed arterial wall. Differentiation of monocytes into macrophage expresses scavenger receptors (CD36, SR-AI/II, and SR-BI) and LOX 1 (lectin-like Ox-LDL receptor 1) on the surface to recognize Ox-LDL [58, 59]. Various studies have established that to be recognized by a scavenger or oxidized receptors, the native LDL must be converted to Ox-LDL as discussed in previous section (due to its high affinity to scavenger receptors, SR) [72]. As soon as macrophages engulf massive Ox-LDL particles, foam cells are generated and a number of proinflammatory events take place: lipid retention, more oxidation of native LDL, release of proinflammatory cytokines, ROS, metalloproteases, and monocyte and Ox-LDL recruitment. Cytokines released by T lymphocytes and foam cells promote inflammation and ROS generation. Unsurprisingly, Ox-LDL along with these cells releases growth factors promoting SMC migration (via platelet derived growth factor and basic fibroblast growth factor) from tunica media into site region and abnormal proliferation (via insulin-like growth factor 1 and epidermal growth factor) that involves secretion of extracellular matrix proteins [73]. It is also seen that Ox-LDL drives SMCs to produce collagen and elastin which forms a necrotic core around the plaque increasing the lesion size at some point. It is important to mention that a lot of these events are more or less LOX 1 mediated [74]. Atherosclerotic plaque is a large necrotic core of foam cells, SMCs, collagen, calcium, and a thin fibrous cap preventing plaque from the bloodstream [75]. Hence, Ox-LDL plays a significant role in these events and moreover it is believed to induce apoptosis or at some point necrosis, favouring cellular debris deposits in

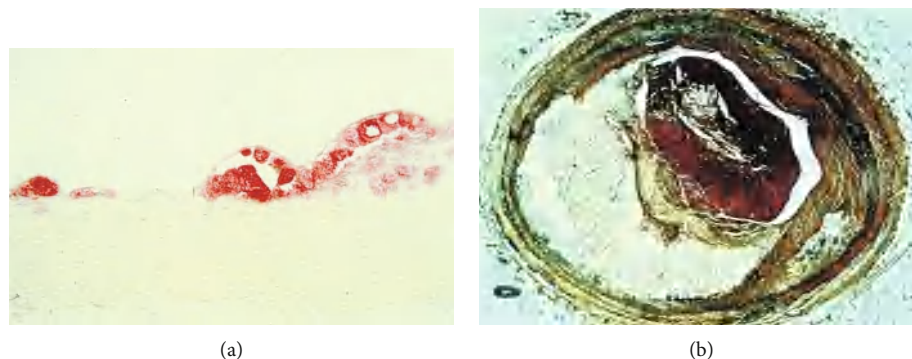


FIGURE 5: Early and late atherosclerotic lesions. The figure is reproduced from Glass and Witztum [56] (under the Creative Commons Attribution License/public domain) “(Reprinted (Atherosclerosis: The Road Ahead) with permission from Elsevier (License number 4825741069515)).”(a) Cross section of a fatty streak lesion from the aorta of a cholesterol-fed rabbit immune stained for a macrophage-specific marker (micrograph courtesy of Wulf Palinski). (b) Cross section through a human coronary artery at the level of a thrombotic atherosclerotic lesion causing fatal myocardial infarction.

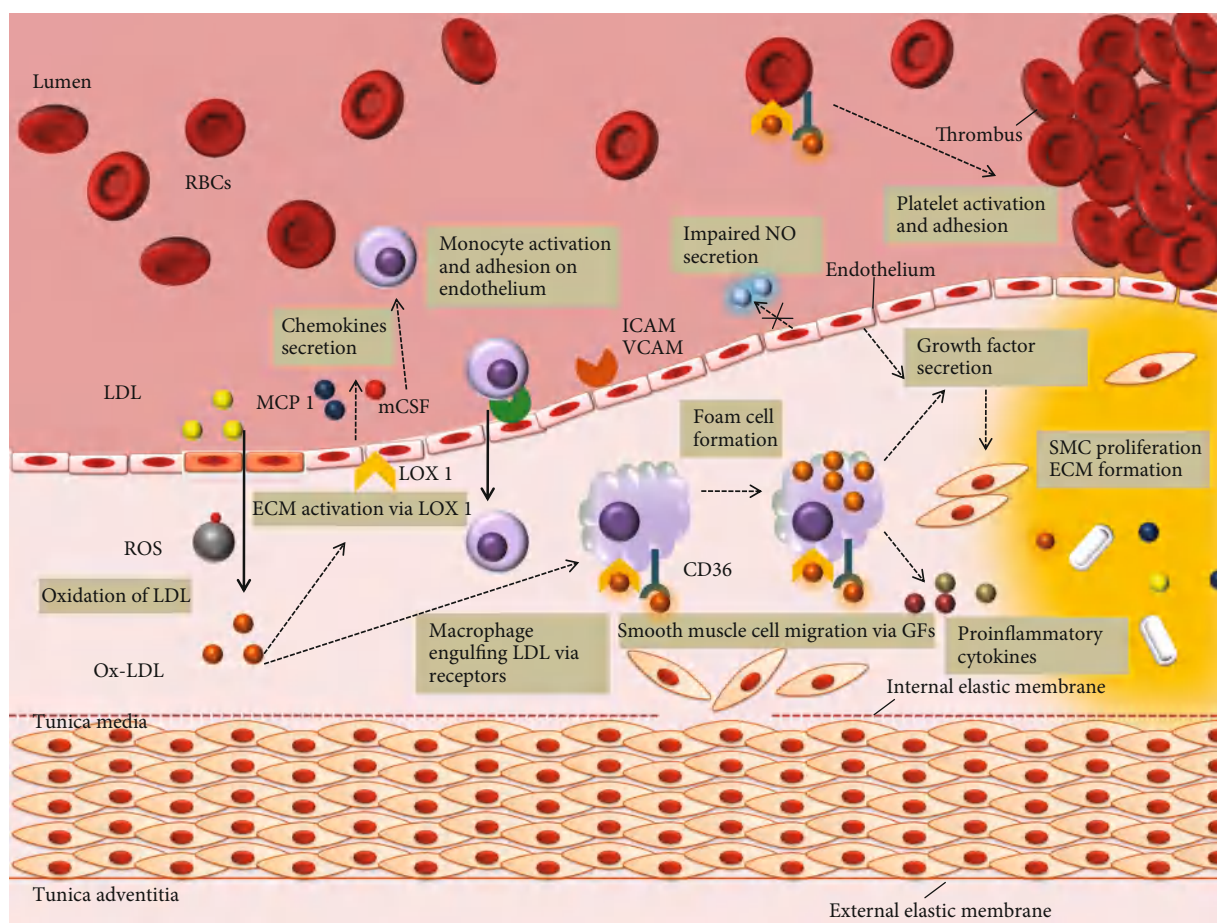


FIGURE 6: Schematic illustration of the role of Ox-LDL in atherosclerosis progression. Ox-LDL elicits atherosclerotic events right from their production in the subendothelium. Due to downregulated LDL receptors, the native LDL cannot be internalized by macrophages. Ox-LDL, via LOX 1 and other factors, activates endothelium for a number of events: adherence of LDL, monocytes, and platelets; secretion of chemokines and growth factors; production of ROS; impairing NO secretion; and so on. SRs, CD36, and LOX 1 help in the uptake of OX-LDL by monocyte-derived macrophages in the subendothelium. Growth factors mediate SMC proliferation and extracellular matrix formation. Platelet adherence and accumulation is also, in part elicited by Ox-LDL which results into a rupture prone thrombus.

the lesion area. Moreover, the ROS present in the plaque tends to induce cell death making the plaque unstable and rupture, which is the worst part of the progression.

2.4. Rupturing of Plaque: Thrombosis. A vulnerable plaque is subject to rupture. ROS degrades the fibrous wall of plaque via the release of matrix metalloproteinases (MMPs) [76] causing thrombus formation. Recent studies suggest a major difference in the lipid profiles of stable and unstable plaque considering former to be more susceptible to oxidation (due to increased PUFAs) and enhanced oxidation in the latter due to increased 18:0 containing lysophosphatidylcholine [77]. Rupturing of this plaque causes sudden expansion of the lesions leading to thrombus formation accounting for myocardial infarction, stroke, or sudden death [63, 64]. Looking more into the mechanism; Ox-LDL induces CD36 and P-selectin expression in the platelets activating them to further express LOX 1 for their adhesion on endothelium. Chemokines released from activated platelets mediate endothelium dysfunction, foam cell formation, and ROS production favouring progression of the plaque. Ox-LDL again makes the plaque scenario complex by platelet activation and adhesion on the endothelium which in turn blocks the NO production, which is said to be dysfunctional, yet again the cycle goes on [78].

3. Therapeutics to Block or Retard the Process: Endothelium Dysfunction to Thrombosis

The level and persistence of disease is the deciding factor for its treatment measures [79]. Some patients only require a lifestyle amendment and some have to undergo surgical procedures. HDL, antioxidant enzymes, diet, statins, and lipid lowering are foreseen as potent factors in preventing atherosclerosis. An illustration of effects of such parameters on CVDs is shown in Figure 7 [35]. Pharmacological interventions like angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, statin insulin sensitizers and L-arginine, folates, and tetrahydrobiopterin are suggested to improve damaged endothelium which would resist LDL entry into subendothelium.

3.1. Lipid Management Is the Primary Prevention. As reviewed by Michos et al. [80] very recently, lipid management remains the primary prevention to atherosclerosis. If we look back into this review and perhaps in literature, the story always begins with high LDL cholesterol (LDL-C) which makes it the hallmark and a potent treatment target. Additionally, the CVD prevention guidelines published by the American College of Cardiology-America Heart Association recommends cholesterol management as a primary prevention by opting a healthy lifestyle [81]. Keeping in view the sedentary lifestyle and family history of CVDs as important risk factors, improvement in lifestyle and diet has been seen to reduce CVDs by about 50%. A healthy lifestyle here involves maintaining an ideal weight, keeping check on the blood sugar levels, regular exercise, and looking after calories intake. The notion “lower is better” goes exactly with the diet intake for a healthy lifestyle. Though merely management of lipids cannot completely prevent the disease, it does lower the

risk to an extent. According to US Cholesterol Clinical practice guidelines (2018), statins should be the primary choice of pharmacological treatments for LDL-C considering the latter being critical in the therapeutics [82]. Statins tend to reduce about 50% LDL cholesterol via inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG CoA), a rate limiting inhibitor of LDL-C. In atherosclerosis, there is an aberrant increase in the expression of MHC-II and thus, it is also considered as a chronic inflammatory disease. A study suggested that statins could function as immune suppressors by repressing the MHC-II expression and thereby, reducing the MHC-II-dependent T-lymphocyte activation and thus, statins could modulate the adaptive immunity [83]. Statins are seen to block the cholesterol synthesis by the activation of SREBP-2, a mechanism illustrated by Goldstein and Brown given in Figure 8 [35]. Compelling results from meta-analysis trials have revealed a lowering of about 22% risk of cardiovascular events with the reduction of a significant amount of LDL level [84]. Additionally, cardiac events like myocardial infarction and stroke can be prevented by lipid lowering with the use of high-intensity statins [85, 86].

3.2. HDL Retards the Atherosclerotic Process. HDL along with its major lipid poor apolipoprotein A-I (ApoA-I) aids in removing cholesterol from foam cells for clearance by the liver. The efflux from macrophage foam cells is the first step towards reverse cholesterol transport that lowers further inflammation preventing atherosclerosis burden [73, 74]. A line of epidemiological trails has revealed that HDL accounts for douching lipid oxidation via antioxidant enzymes like Lp-PLA2, LCAT, and PON1 along with ApoA-I which helps in removing hydroperoxides from cells and LDL [87]. HDL signalling via endothelial cell receptors like SR-BI helps in enhancing NO production, thus maintaining endothelium homeostasis [88]. Additionally, it prompts cholesterol efflux from platelets preventing platelet aggregation and eventually thrombosis [89]. Accumulation and retention of Ox-LDL is the key initiating factor in chemotaxis and monocytes invasion. This LDL modification primarily by endothelium, SMCs, and macrophages in the lesion area would suggest that cells actively modify LDL. LDL is either oxidized nonenzymatically by transition metal ions, hemin, and many other catalysts or by enzymes within the artery wall. HDL obviates the oxidative modification of LDL employing proteins circulating on HDL itself. The most important protein is paraoxonase 1 (PON1) that confers an ability to prevent LDL oxidation by enhancing the antioxidative function of HDL [87]. Additionally, ApoA-I aids in reducing lipid hydroperoxides to lipid hydroxides owing to oxidation in its methionine residues [90]. LCAT and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) have also been reported to douché oxidative mechanisms as suggested in mice experiments [91]. Nevertheless, HDL could absorb oxidizing lipids to prevent the further process of LDL oxidative modification. Figure 9 gives illustrations of key events where HDL comes in to play. Hence, antioxidative capacity conferred by HDL proteins ensures protective measures to retard the atherosclerotic lesion and more extensive research is required to better understand it to use it as a therapeutic target.

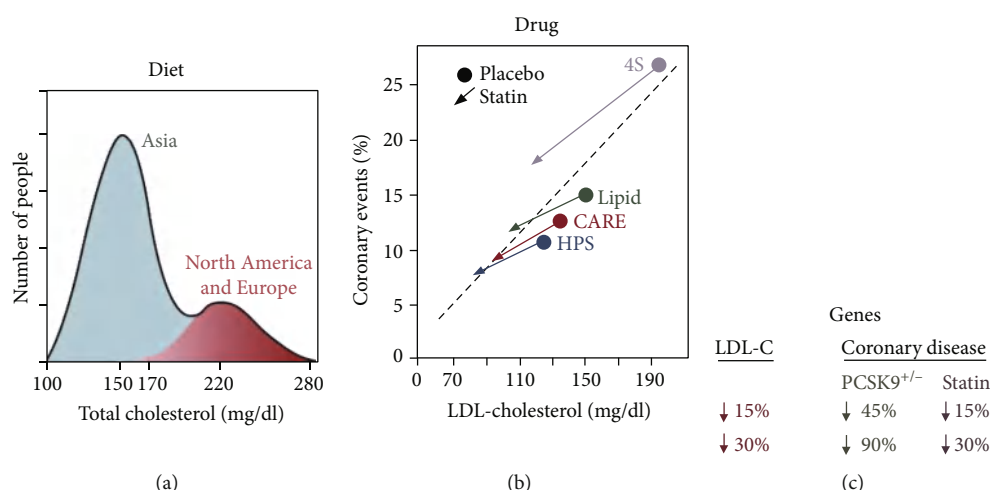


FIGURE 7: Diagram illustrating the effects of diet, drugs, and genes on plasma LDL and coronary disease. The figure is reproduced from Goldstein and Brown [35] (under the Creative Commons Attribution License/public domain) “(Reprinted (A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins) with permission from Elsevier (License number 4825791117921)).” (a) Diet. Idealized depiction of the frequency distribution of plasma cholesterol levels in the human species as extrapolated from surveys of middle-aged people in major populations of the world. The higher the cholesterol level, higher the risk for coronary disease, as denoted by graded red shading. (b) Drugs. Frequency of coronary events plotted against plasma level of LDL cholesterol in four double-blind, placebo-controlled trials in which middle-aged people at risk for heart attacks were treated for 5 years with a statin or placebo. The number of subjects in each study was as follows: 4S Study, 4,444; LIPID, 9,014; CARE, 4,159; and HPS, 20,536. (c) Genes. Difference in risk for coronary disease in middle-aged people depending on whether plasma LDL cholesterol level is reduced over a lifetime (heterozygous loss of function of PCSK9) or for only 5 years (statin therapy).

3.3. Role of Dietary Antioxidants in Treating Atherosclerosis. Antioxidants scavenge free radicals (reactive oxygen/nitrogen species) and reduce the probability of oxidative stress [92]. Antioxidants can be synthesized by a cell itself or can be taken exogenously. Antioxidants synthesized by a cell include glutathione, uric acid, caeruloplasmin, ferritin, transferrin, or lactoferrin, whereas vitamin E, vitamin C, flavonoids, and carotenoids come from the diet [93–95]. The endogenous nonenzymatic antioxidants like GSH, uric acid, bilirubin, coenzyme Q, and lipoic acid can be present intracellularly or extracellularly and serve as the primary defence system against imbalanced redox stress [96, 97]. Glutathione, a cofactor for glutathione peroxidase (GPx) scavenges hydroxide, hypochlorous acid, and peroxynitrite, thus modulates size of the atherosclerotic lesion [98]. Coenzyme Q improves endothelial function by scavenging peroxyl radicals [99]. Bilirubin, uric acid, and lipoic acid have shown remarkable scavenging properties towards oxidants, hence improving endothelium and decreasing inflammatory actions [100–102].

The secondary defence mechanism involves exogenous antioxidants like vitamin C, vitamin E, vitamin A, vitamin B, carotenoids, or polyphenols [100, 103–105]. As mentioned above, the native LDL, when turned into Ox-LDL becomes atherogenic and this oxidative modification in LDL is due to imbalanced ROS. Vitamin E, a lipid soluble antioxidant, aids in neutralizing free radicals hence retarding LDL oxidation. Moreover, vitamin E inhibits the expression of CD36, SR-BI, and protein kinase C to reverse foam cell formation and SMC proliferation along with further associated complications of the CVD [106, 107]. It is also observed that vitamin E modulates the expression of connective tissue growth factors and adhesion molecules (VCAM 1, ICAM 1) on

endothelial cells and helps in the prevention endothelium dysfunction and internalization of LDL molecules into the intima. In contrast, some clinical trials have given completely opposite outcomes where studies showed almost no effect of vitamin E doses (50 mg-300 mg/day) in the CVD patients [103, 106]. No decrease of stroke and myocardial infarction was observed in population with CVDs. While the outcomes of the trails remain contradictory, more studies are anticipated to build a strong conclusion. Vitamin C (ascorbate) helps to stabilize cell membranes by scavenging peroxyl radicals, ROS, and superoxide radicals. It enhances NO bio-availability, thus improving endothelium and vasodilation. In vitro experiments have shown lowered Ox-LDL generation on treating with ascorbate (vitamin C), while depletion of the same is related to atherosclerosis in vivo [100]. Ascorbate has also been seen to reduce endothelium dysfunction which again is a key initiation factor of the CVD [94]. But several other clinical trials have shown contradictory results where no significant relationship between vitamin C and the reversal of atherosclerosis was found. A study group of 29,133 men (50-69 yrs) was given synthetic α -tocopherol (50 mg/day) and β -carotene (20 mg/day) for ~6 years, and no effect was seen in improving heart condition. In fact, the risk of lung carcinoma and ischemic heart disease was increased [108]. Similar study on people without any CVD was carried out for 4 years in which incidences of angina pectoris slightly increased as an adverse effect of the supplementation [109]. In another study on group of smokers and nonsmokers (45-74 yrs), even including the vitamin A in a combination with above two had no effect. In an additional study, β -carotene (50 mg/day) could not show any positive effect on patients supplemented for 4-8 years (27-84 yrs)

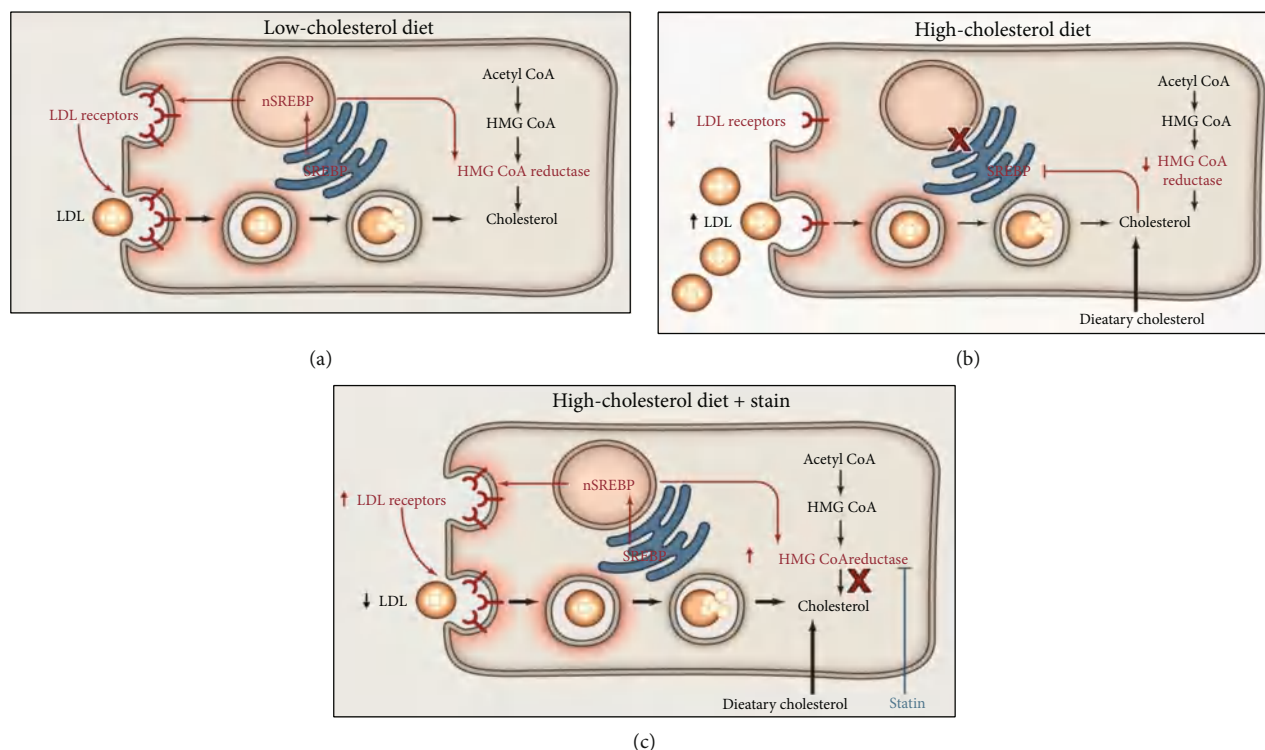


FIGURE 8: Hepatic responses to diet and statins mediated by the SREBP pathway. The figure is reproduced from Goldstein and Brown [35] [under the Creative Commons Attribution License/public domain] “(Reprinted (A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins) with permission from Elsevier (License number 482579117921)).” (a) Low-cholesterol diet. Proteolytic cleavage of SREBP is increased. The cleaved SREBP enters the nucleus to activate genes controlling cholesterol synthesis (including HMG CoA reductase) and uptake (LDL receptor). nSREBP, nuclear portion of cleaved SREBP. (b) High-cholesterol diet. Proteolytic cleavage of SREBPs is decreased, resulting in decreased nuclear SREBP and decreased activation of target genes. The decrease in LDL receptors produces an increase in plasma LDL. (c) High-cholesterol diet plus statin therapy. Statins inhibit HMG CoA reductase, causing a transient decrease in ER cholesterol. In response, SREBP cleavage is increased, and the resulting nuclear SREBP activates the genes for HMG CoA reductase and LDL receptor. The increased HMG CoA reductase is inhibited by the statin, and the increased LDL receptors lower plasma LDL.

[110]. Combination of vitamin E (30 mg/day), vitamin C (120 mg/day), β -carotene (6 mg/day), selenium (100 μ g/day), and zinc (20 mg/day) was given to 13,017 middle-aged people for 7.5 years, and it was found that combined supplementation had very slight effect on men in improving cardiovascular health and no effect at all was seen on women participants [111]. Although dietary supplements have some role in preventing atherosclerosis in mice and human trials [112], yet a very little is known to conclude exactly how much, when, and what should be included in the diet to have the best effect.

3.4. Antioxidant Enzymes Are Critical in Atherosclerosis Prevention. In addition to the above-mentioned antioxidants, the cells also express antioxidant enzymes like catalase, superoxide dismutase (SOD), thioredoxin reductase (TrxR), peroxiredoxins (Prxs), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase, and glutathione-S-transferase which maintain redox homeostasis [113–115]. The most crucial enzymes in such mechanisms include peroxiredoxins (Prxs) and glutathione peroxidase 4 (Gpx4). Peroxiredoxins (Prxs; 1–6) are proteins that have cysteine residues that reduce peroxides, in turn, getting oxidized into sulfenic acid [116, 117]. Prx1 and Prx2 exacerbate atherosclerosis on deletion in ApoE mice [118]. While Prx4 inhibits the disease from being

overexpressed in ApoE mice, Prx6 has no such effect [119]. Glutathione peroxidases convert glutathione to glutathione disulfide and reduce lipid peroxides to water [120]. The most crucial role is played by Gpx4. Loss of GPx4 activity in the cellular membranes leads to ferroptosis, which is a regulated nonapoptotic cell death process and it is enhanced by the accumulation of ROS in a lipid-rich environment [121]. As mentioned above, PUFAs with labile bis-allylic hydrogen atoms are prone to lipid peroxidation and it is also the hallmark of ferroptosis [122]. According to Yang et al., there are two key drivers in ferroptosis induced by PUFA peroxidation: lipoxygenase and phosphorylase kinase G2 (PHKG2). The study suggested that PUFA peroxidation is caused by lipoxygenases via PHKG2 and consequently the inhibition of catalytic selenocysteine in GPx4 causes the accumulation of the hydroperoxides leading to cell death [123]. Ferroptosis is linked to several diseases like cancer and atherosclerosis and needs clear mechanistic insights for therapeutic interventions [124, 125].

4. Outlook

Endothelium under oxidative stress primes to the formation of oxidized cholesterol (oxysterols) as a result of low-

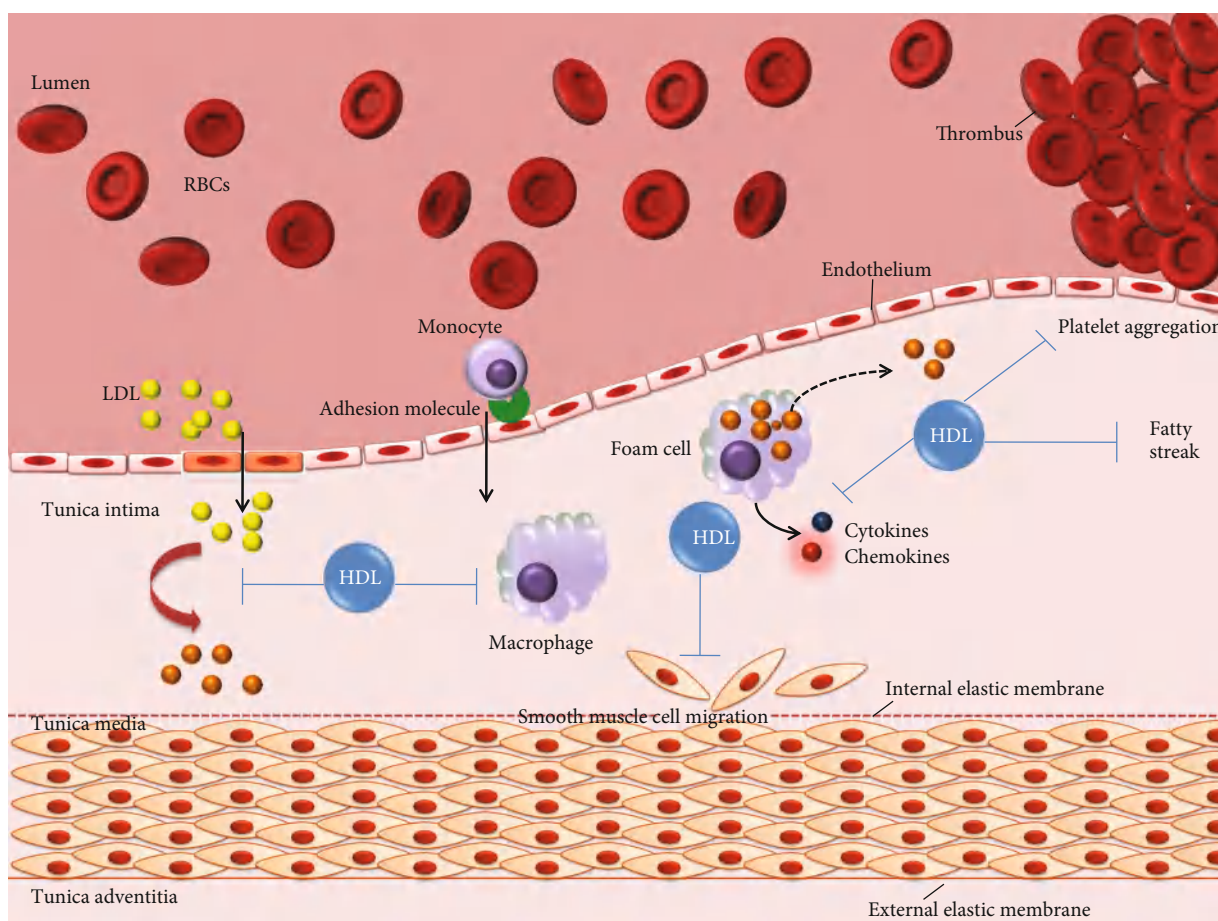


FIGURE 9: Schematic representation of HDL countering major atherosclerotic stages. HDL counters significant stages of atherosclerosis. First, HDL retards the oxidation process of LDL and helps in the efflux of cholesterol from macrophages, preventing it from becoming foam cells. Cytokines and growth factors released by T lymphocytes and foam cells induce SMC migration and proliferation that is again countered by HDL. Additionally, platelet migration and aggregation is prevented to the site of plaque. Hence, high HDL is antiatherosclerotic and comes into play as soon as the LDL penetrates the dysfunctional endothelium.

density lipoprotein (cholesterol carrier through the blood) oxidation. The oxidation is driven by oxygen, nitrogen, or other reactive species which brings up the oxidative or nitrosative stress in uncontrolled measures. Certain irritants like toxins from smoking (nicotine and carbon monoxide), high blood pressure due to hypertension, high level of low-density lipoproteins, HDL dysfunction, obesity, and diabetes mellitus alter the endothelium lining causing permeation and accumulation of LDL particles into the subendothelial space. Retention of LDL particles brings about a lot of factors into play which upsurges the risk for fatty streak development and further complication into atherosclerosis progression. What come to the rescue are monocytes but turns out to be exaggerating the process. Hence, the immune system more likely induces inflammation making things more complicated. Antioxidant enzymes and genes, however, are potent measures to counter ROS to prevent lipid peroxidation. Since dietary antioxidants and statins have also shown effective activity in vivo, these can be effectively prescribed for treatment and cholesterol lowering. Additionally, maintaining a healthy lifestyle is a key to homeostasis and a healthy cardio-

vascular system. Although, an enormous amount of research has been conducted on the above events, yet a clear understanding of therapeutic measures is required.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

CK would like to thank the Department of Science and Technology, Government of India, Grant No. DST/IN-SPIRE Fellowship (IF180523) for the support in the ongoing research on the similar topic. NKS is supported by the Ramanuja Fellowship (SB/S2/RJN-107/2018). RVS and AKS are supported by the Central Research Cell, MMIMSR, MM(DU).

References

- [1] J. L. Goldstein and M. S. Brown, "The LDL receptor and the regulation of cellular cholesterol metabolism," *Journal of Cell*

- Science. Supplement*, vol. 1985, Supplement 3, pp. 131–137, 1985.
- [2] T. Matsumoto, H. Takashima, N. Ohira et al., “Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, no. 2, pp. 451–457, 2004.
 - [3] I. Tabas, “Cholesterol and phospholipid metabolism in macrophages,” *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipids.*, vol. 1529, no. 1-3, pp. 164–174, 2000.
 - [4] G. Wick, M. Knoflach, and Q. Xu, “Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis,” *Annual Review of Immunology*, vol. 22, no. 1, pp. 361–403, 2004.
 - [5] G. Siasos, J. D. Sara, M. Zaromytidou et al., “Local low shear stress and endothelial dysfunction in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71, no. 19, pp. 2092–2102, 2018.
 - [6] W. G. Nayler, “Atherosclerosis and endothelial damage: a brief overview,” *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 9, no. S1, pp. 25–30, 1995.
 - [7] J. Lee and J. P. Cooke, “The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis,” *Atherosclerosis*, vol. 215, no. 2, pp. 281–283, 2011.
 - [8] M. D. Ashen and R. S. Blumenthal, “Low HDL Cholesterol Levels,” *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 12, pp. 1252–1260, 2005.
 - [9] P. Libby, P. M. Ridker, and A. Maseri, “Inflammation and atherosclerosis,” *Circulation*, vol. 105, no. 9, pp. 1135–1143, 2002.
 - [10] R. Ross, “The pathogenesis of atherosclerosis — an update,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 314, no. 8, pp. 488–500, 1986.
 - [11] C. C. Winterbourn, “Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species,” *Nature Chemical Biology*, vol. 4, no. 5, pp. 278–286, 2008.
 - [12] B. D’Autréaux and M. B. Toledano, “ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 8, no. 10, pp. 813–824, 2007.
 - [13] H. Sies, C. Berndt, and D. P. Jones, “Oxidative Stress,” *Annual Review of Biochemistry*, vol. 86, no. 1, pp. 715–748, 2017.
 - [14] B. C. Dickinson and C. J. Chang, “Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses,” *Nature Chemical Biology*, vol. 7, no. 8, pp. 504–511, 2011.
 - [15] N. Duerrschmidt, C. Stielow, G. Muller, P. J. Pagano, and H. Morawietz, “NO-mediated regulation of NAD (P) H oxidase by laminar shear stress in human endothelial cells,” *The Journal of Physiology*, vol. 576, no. 2, pp. 557–567, 2006.
 - [16] T. Münzel, G. G. Camici, C. Maack, N. R. Bonetti, V. Fuster, and J. C. Kovacic, “Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 70, no. 2, pp. 212–229, 2017.
 - [17] H. Yin, L. Xu, and N. A. Porter, “Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis,” *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 10, pp. 5944–5972, 2011.
 - [18] S. N. Desai, F. F. Farris, and S. D. Ray, “Lipid Peroxidation,” in *Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier, Third edition, 2014.
 - [19] S. Hill, K. Hirano, V. V. Shmanai et al., “Isotope-reinforced polyunsaturated fatty acids protect yeast cells from oxidative stress,” *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 50, no. 1, pp. 130–138, 2011.
 - [20] M. Johansson, X. Chen, S. Milanova, C. Santos, and D. Petranovic, “PUFA-induced cell death is mediated by Yca1p-dependent and -independent pathways, and is reduced by vitamin C in yeast,” *FEMS Yeast Research*, vol. 16, no. 2, pp. fow007–fow009, 2016.
 - [21] J. Semprine and A. B. M. Repetto, “Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism,” in *Biological Implications and Analytical Determination*, p. 13, Intech, 2013.
 - [22] A. K. Hauck and D. A. Bernlohr, “Oxidative stress and lipotoxicity,” *Journal of Lipid Research*, vol. 57, no. 11, pp. 1976–1986, 2016.
 - [23] S. Marventano, P. Kolacz, S. Castellano et al., “A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease, cancer, and depressive disorders: does the ratio really matter?,” *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, vol. 66, no. 6, pp. 611–622, 2015.
 - [24] H. S. Kruth, W. Huang, I. Ishii, and W. Y. Zhang, “Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein,” *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 37, pp. 34573–34580, 2002.
 - [25] D. Harrison, K. K. Griendling, U. Landmesser, B. Hornig, and H. Drexler, “Role of oxidative stress in atherosclerosis,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 91, no. 3, pp. 7–11, 2003.
 - [26] R. Carnevale, S. Bartimoccia, C. Nocella et al., “LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism,” *Atherosclerosis*, vol. 237, no. 1, pp. 108–116, 2014.
 - [27] A. Hofmann, C. Brunssen, and H. Morawietz, “Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases,” *Vascular Pharmacology*, vol. 107, pp. 1–11, 2018.
 - [28] C. J. Binder, N. Papac-Milicevic, and J. L. Witztum, “Innate sensing of oxidation-specific epitopes in health and disease,” *Nature Reviews. Immunology*, vol. 16, no. 8, pp. 485–497, 2016.
 - [29] M. E. Haberland, G. Mottino, M. Le, and J. S. Frank, “Sequestration of aggregated LDL by macrophages studied with freeze-etch electron microscopy,” *Journal of Lipid Research*, vol. 42, no. 4, pp. 605–619, 2001.
 - [30] W. Palinski, M. E. Rosenfeld, S. Yla-Herttuala et al., “Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 86, no. 4, pp. 1372–1376, 1989.
 - [31] J. M. Johnston, A. Angyal, R. C. Bauer et al., “Myeloid Tribbles 1 induces early atherosclerosis via enhanced foam cell expansion,” *Science Advances*, vol. 5, no. 10, p. eaax9183, 2019.
 - [32] M. T. Quinn, S. Parthasarathy, and D. Steinberg, “Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 82, no. 17, pp. 5949–5953, 1985.
 - [33] N. Wang and A. R. Tall, “Regulation and mechanisms of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular cholesterol efflux,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 23, no. 7, pp. 1178–1184, 2003.
 - [34] E. R. Miller, L. J. Appel, and T. H. Risby, “Effect of dietary patterns on measures of lipid Peroxidation,” *Circulation*, vol. 98, no. 22, pp. 2390–2395, 1998.

- [35] J. L. Goldstein and M. S. Brown, "A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins," *Cell*, vol. 161, no. 1, pp. 161–172, 2015.
- [36] A. Zmyslowski and A. Szterk, "Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols," *Lipids in Health and Disease*, vol. 16, no. 1, p. 188, 2017.
- [37] H. Esterbauer, J. Gebicki, H. Puhl, and G. Jürgens, "The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL," *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 13, no. 4, pp. 341–390, 1992.
- [38] X. Yang, Y. Li, Y. Li et al., "Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies," *Frontiers in Physiology*, vol. 8, 2017.
- [39] C. P. Sparrow, S. Parthasarathy, and D. Steinberg, "Enzymatic modification of low density lipoprotein by purified lipoxygenase plus phospholipase A2 mimics cell-mediated oxidative modification," *Journal of Lipid Research*, vol. 29, no. 6, pp. 745–753, 1988.
- [40] J. F. P. Berbée, I. M. Mol, G. L. Milne et al., "Deuterium-reinforced polyunsaturated fatty acids protect against atherosclerosis by lowering lipid peroxidation and hypercholesterolemia," *Atherosclerosis*, vol. 264, pp. 100–107, 2017.
- [41] P. Friedman, S. Hörkkö, D. Steinberg, J. L. Witztum, and E. A. Dennis, "Correlation of Antiphospholipid Antibody Recognition with the Structure of Synthetic Oxidized Phospholipids," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 9, pp. 7010–7020, 2002.
- [42] L. Tao and Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, NY, USA, "Oxidation of Polyunsaturated Fatty Acids and its Impact on Food Quality and Human Health," *Advances in Food Technology and Nutritional Sciences - Open Journal*, vol. 1, no. 6, pp. 135–142, 2015.
- [43] G. Finking and H. Hanke, "Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research," *Atherosclerosis*, vol. 135, no. 1, pp. 1–7, 1997.
- [44] D. Steinberg, "An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans," *Journal of Lipid Research*, vol. 46, no. 2, pp. 179–190, 2005.
- [45] C. Müller, "Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris," *Acta Medica Scandinavica*, vol. 95, no. S89, pp. 75–84, 2009.
- [46] P. O. Bonetti, L. O. Lerman, and A. Lerman, "Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 23, no. 2, pp. 168–175, 2003.
- [47] D. Steinberg and J. L. Witztum, "Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 30, no. 12, pp. 2311–2316, 2010.
- [48] J. L. Witztum and D. Steinberg, "Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 88, no. 6, pp. 1785–1792, 1991.
- [49] M. S. Brown and J. L. Goldstein, "Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis," *Annual Review of Biochemistry*, vol. 52, no. 1, pp. 223–261, 1983.
- [50] A. Gisterå and G. K. Hansson, "The immunology of atherosclerosis," *Nature Reviews. Nephrology*, vol. 13, no. 6, pp. 368–380, 2017.
- [51] D. Steinberg, "The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update," *Journal of Lipid Research*, vol. 50, Supplement, pp. S376–S381, 2009.
- [52] G. Lima, D. M. Ghisi, A. Durieux, R. Pinho, and M. Benetti, "Clinical update physical exercise and endothelial dysfunction," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 95, no. 5, pp. 130–137, 2010.
- [53] H. A. R. Hadi, C. S. Carr, and J. Al Suwaidi, "Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome," *Vascular Health and Risk Management*, vol. 1, no. 3, pp. 183–198, 2005.
- [54] G. Maiolino, G. Rossitto, P. Caielli, V. Bisogni, G. P. Rossi, and L. A. Calò, "The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts," *Mediators of Inflammation*, vol. 2013, Article ID 714653, 13 pages, 2013.
- [55] E. C. Boyle, D. G. Sedding, and A. Haverich, "Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis," *Vascular Pharmacology*, vol. 96–98, pp. 5–10, 2017.
- [56] C. K. Glass and J. L. Witztum, "Atherosclerosis," *Cell*, vol. 104, no. 4, pp. 503–516, 2001.
- [57] R. F. Furchgott and P. M. Vanhoutte, "Endothelium-derived relaxing and contracting factors," *The FASEB Journal*, vol. 3, no. 9, pp. 2007–2018, 1989.
- [58] A. C. Santos, M. J. N. N. Alves, M. U. P. B. Rondon, A. C. P. Barretto, H. R. Middlekauff, and C. E. Negrão, "Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilation in heart failure patients," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 289, no. 2, pp. H593–H599, 2005.
- [59] R. J. Esper, R. A. Nordaby, J. O. Vilariño, A. Paragano, J. L. Cacharrón, and R. A. Machado, "Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 5, no. 1, pp. 4–18, 2006.
- [60] M. A. Gimbrone, "Endothelial Dysfunction, Hemodynamic Forces, and Atherosclerosis," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 82, no. 8, pp. 722–726, 2017.
- [61] M. A. Gimbrone and G. García-Cardena, "Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis," *Cardiovascular Pathology*, vol. 22, no. 1, pp. 9–15, 2013.
- [62] M. Nieuwdorp, T. W. van Haeften, M. C. L. G. Gouverneur et al., "Loss of Endothelial Glycocalyx During Acute Hyperglycemia Coincides With Endothelial Dysfunction and Coagulation Activation In Vivo," *Diabetes*, vol. 55, no. 2, pp. 480–486, 2006.
- [63] M. Khazaei, F. Moien-afshari, and I. Laher, "Vascular endothelial function in health and diseases," *Pathophysiology*, vol. 15, no. 1, pp. 49–67, 2008.
- [64] A. Negre-Salvayre, P. Guerby, S. Gayral, M. Laffargue, and R. Salvayre, "Role of reactive oxygen species in atherosclerosis: Lessons from murine genetic models," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 149, pp. 8–22, 2020.
- [65] K. E. Sorensen, D. S. Celermajer, D. Georgakopoulos, G. Hatcher, D. J. Betteridge, and J. E. Deanfield, "Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 93, no. 1, pp. 50–55, 1994.
- [66] C. D. A. Goonasekera, "Vascular Endothelial Cell Activation Associated with Increased Plasma Asymmetric Dimethyl Arginine in Children and Young Adults with Hypertension: A Basis for Atheroma?," *Blood Pressure*, vol. 9, no. 1, pp. 16–21, 2009.

- [67] U. Landmesser and H. Drexler, "Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis," *European heart journal supplements*, vol. 5, pp. A3–A7, 2003.
- [68] J. W. Petersen and G. M. Felker, "Inflammatory biomarkers in heart failure," *Congestive Heart Failure*, vol. 12, no. 6, pp. 324–328, 2006.
- [69] Y. Seta and K. H. Shan, "Symposium basic mechanisms in heart failure : the cytokine hypothesis," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 2, 2002.
- [70] L. Cominacini, A. Rigoni, A. F. Pasini et al., "The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 17, pp. 13750–13755, 2001.
- [71] P. L. da Luz, A. C. P. Chagas, P. M. M. Dourado, and F. R. M. Laurindo, "Endothelium in Atherosclerosis: Plaque Formation and Its Complications," in *Endothelium and Cardiovascular Diseases*, pp. 493–512, 2018.
- [72] K. Sakakura, M. Nakano, F. Otsuka, E. Ladich, F. D. Kolodgie, and R. Virmani, "Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression," *Heart, Lung and Circulation*, vol. 22, no. 6, pp. 399–411, 2013.
- [73] P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel et al., "The vascular endothelium and human diseases," *International Journal of Biological Sciences*, vol. 9, no. 10, pp. 1057–1069, 2013.
- [74] A. J. Kattoor, N. V. K. Pothineni, D. Palagiri, and J. L. Mehta, "Oxidative Stress in Atherosclerosis," *Current Atherosclerosis Reports*, vol. 19, no. 11, 2017.
- [75] D. R. J. Owen, A. C. Lindsay, R. P. Choudhury, and Z. A. Fayad, "Imaging of atherosclerosis," *Annual Review of Medicine*, vol. 62, no. 1, pp. 25–40, 2011.
- [76] G. Virella, K. Wilson, J. Elkes et al., "Immune complexes containing malondialdehyde (MDA) LDL induce apoptosis in human macrophages," *Clinical Immunology*, vol. 187, pp. 1–9, 2018.
- [77] D. Tsikas, "Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges," *Analytical Biochemistry*, vol. 524, pp. 13–30, 2017.
- [78] E. Leiva, S. Wehinger, L. Guzmán, and R. Orrego, "Role of oOxidized LDL in aAtherosclerosis," *Hypercholesterolemia*, pp. 55–78, 2015.
- [79] T. Wang and J. Butany, "Pathogenesis of atherosclerosis," *Diagnostic Histopathol.*, vol. 23, no. 11, pp. 473–478, 2017.
- [80] E. D. Michos, J. W. McEvoy, and R. S. Blumenthal, "Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 16, pp. 1557–1567, 2019.
- [81] M. Aggarwal, B. Bozkurt, G. Panjra et al., "Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 19, pp. 2391–2405, 2018.
- [82] C. Aluganti Narasimhulu, K. Y. Burge, M. Doomra, A. Riad, and S. Parthasarathy, "Primary prevention of atherosclerosis by pretreatment of low-density lipoprotein receptor knockout mice with sesame oil and its aqueous components," *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, p. 12270, 2018.
- [83] B. Kwak, F. Mulhaupt, S. Myit, and F. Mach, "Statins as a newly recognized type of immunomodulator," *Nature Medicine*, vol. 6, no. 12, pp. 1399–1402, 2000.
- [84] P. Libby, J. E. Buring, L. Badimon et al., "Atherosclerosis," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 5, no. 1, 2019.
- [85] M. Mahmoudi, "The pathogenesis of atherosclerosis," *Medicine*, vol. 46, no. 9, pp. 505–508, 2018.
- [86] M. K. Jensen, M. L. Bertoia, L. E. Cahill, I. Agarwal, E. B. Rimm, and K. J. Mukamal, "Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease," *Nature Reviews. Endocrinology*, vol. 10, no. 11, pp. 659–672, 2014.
- [87] A. Tward, Y. R. Xia, X. P. Wang et al., "Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice," *Circulation*, vol. 106, no. 4, pp. 484–490, 2002.
- [88] G. Valacchi, C. Sticozzi, Y. Lim, and A. Pecorelli, "Scavenger receptor class B type I: a multifunctional receptor," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1229, no. 1, pp. E1–E7, 2011.
- [89] G. Assmann and J.-R. Nofer, "Atheroprotective effects of high-density lipoproteins," *Annual Review of Medicine*, vol. 54, no. 1, pp. 321–341, 2003.
- [90] M. Navab, S. Y. Hama, G. M. Anantharamaiah et al., "Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3," *Journal of Lipid Research*, vol. 41, no. 9, pp. 1495–1508, 2000.
- [91] M. E. Brousseau and J. M. Hoeg, "Transgenic rabbits as models for atherosclerosis research," *Journal of Lipid Research*, vol. 40, pp. 365–375, 1999.
- [92] K. Goszcz, S. J. Deakin, G. G. Duthie, D. Stewart, S. J. Leslie, and I. L. Megson, "Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope?," *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 2, 2015.
- [93] A. K. Chahal, G. Chandan, R. Kumar, A. K. Chhillar, A. K. Saini, and R. V. Saini, "Bioactive constituents of Emblica officinalis overcome oxidative stress in mammalian cells by inhibiting hyperoxidation of peroxiredoxins," *Journal of Food Biochemistry*, vol. 44, no. 2, 2020.
- [94] I. JIALAL and S. M. GRUNDY, "Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 669, no. 1, pp. 237–247, 1992.
- [95] H. Esterbauer, G. Jürgens, O. Quehenberger, and E. Koller, "Autooxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes," *Journal of Lipid Research*, vol. 28, no. 5, pp. 495–509, 1987.
- [96] R. Siekmeier, C. Steffen, and W. März, "Role of Oxidants and Antioxidants in Atherosclerosis: Results of In Vitro and In Vivo Investigations," *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 12, no. 4, pp. 265–282, 2016.
- [97] G. Vogiatzi, D. Tousoulis, and C. Stefanadis, "The role of oxidative stress in atherosclerosis," *Hellenic Journal of Cardiology*, vol. 1, pp. 402–409, 2009.
- [98] A. Pastore and F. Piemonte, "Protein glutathionylation in cardiovascular diseases," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, no. 10, pp. 20845–20876, 2013.
- [99] J. W. E. Moss and D. P. Ramji, "Nutraceutical therapies for atherosclerosis," *Nature Reviews. Cardiology*, vol. 13, no. 9, pp. 513–532, 2016.
- [100] B. Frei, "Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage," *The*

- American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 54, no. 6, pp. 1113S–1118S, 1991.
- [101] B. Feng, X. F. Yan, J. L. Xue, L. Xu, and H. Wang, “The protective effects of α -lipoic acid on kidneys in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats via reducing oxidative stress,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, no. 4, pp. 6746–6756, 2013.
- [102] M. G. Battelli, L. Polito, and A. Bolognesi, “Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress,” *Atherosclerosis*, vol. 237, no. 2, pp. 562–567, 2014.
- [103] H. Esterbauer, M. Dieber-Rotheneder, G. Striegl, and G. Waeg, “Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein,” *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 53, no. 1, pp. 314S–321S, 1991.
- [104] P. D. Reaven, “Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification,” *Annual Review of Nutrition*, vol. 16, no. 1, pp. 51–71, 1996.
- [105] A. Costa-Mugica, A. E. Batista-Gonzalez, D. Mondejar et al., “Inhibition of LDL-oxidation and antioxidant properties related to polyphenol content of hydrophilic fractions from seaweed *Halimeda incrassata* (Ellis) Lamouroux,” *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 48, no. 1, pp. 31–37, 2012.
- [106] U. Singh, S. Devaraj, and I. Jialal, “Vitamin E, oxidative stress, and inflammation,” *Annual Review of Nutrition*, vol. 25, no. 1, pp. 151–174, 2005.
- [107] Y. M. Park, “CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis,” *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 46, no. 6, pp. e99–e99, 2014.
- [108] S. A. Brenner, *The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers*, 1994.
- [109] J. M. Rapola, J. Virtamo, S. Ripatti et al., “Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction,” *Lancet*, vol. 349, no. 9067, pp. 1715–1720, 1997.
- [110] G. S. Omenn, G. E. Goodman, M. D. Thornquist et al., “Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 18, pp. 1150–1155, 1996.
- [111] M. E. Törnwall, J. Virtamo, P. A. Korhonen et al., “Effect of α -tocopherol and β -carotene supplementation on coronary heart disease during the 6-year post-trial follow-up in the ATBC study,” *European Heart Journal*, vol. 25, no. 13, pp. 1171–1178, 2004.
- [112] P. Morales, I. C. F. R. Ferreira, A. M. Carvalho et al., “Wild edible fruits as a potential source of phytochemicals with capacity to inhibit lipid peroxidation,” *European Journal of Lipid Science and Technology*, vol. 115, no. 2, pp. 176–185, 2013.
- [113] S. Boukhenouna, H. Mazon, G. Branlant et al., “Evidence that glutathione and the glutathione system efficiently recycle 1-cys sulfiredoxin in vivo,” *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 22, no. 9, pp. 731–743, 2015.
- [114] U. Förstermann, “Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies,” *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*, vol. 5, no. 6, pp. 338–349, 2008.
- [115] C. Ding, X. Fan, and G. Wu, “Peroxiredoxin 1 – an antioxidant enzyme in cancer,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 193–202, 2017.
- [116] R. Kumar, A. Mohammad, R. V. Saini et al., “Deciphering the in vivo redox behavior of human peroxiredoxins I and II by expressing in budding yeast,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 145, pp. 321–329, 2019.
- [117] R. Rezzani, F. Bonomini, S. Tengattini, A. Fabiano, and R. Bianchi, “Atherosclerosis and oxidative stress,” *Histology and Histopathology*, vol. 23, pp. 381–390, 2008.
- [118] J. Kisucka, A. K. Chauhan, I. S. Patten et al., “Peroxiredoxin 1 prevents excessive endothelial activation and early atherosclerosis,” *Circulation Research*, vol. 103, no. 6, pp. 598–605, 2008.
- [119] X. Wang, S. A. Phelan, C. Petros et al., “Peroxiredoxin 6 deficiency and atherosclerosis susceptibility in mice: significance of genetic background for assessing atherosclerosis,” *Atherosclerosis*, vol. 177, no. 1, pp. 61–70, 2004.
- [120] M. Conrad, V. E. Kagan, H. Bayir et al., “Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species,” *Genes & Development*, vol. 32, no. 9–10, pp. 602–619, 2018.
- [121] M. Lovatt, K. Adnan, V. Kocaba, M. Dirisamer, G. S. L. Peh, and J. S. Mehta, “Peroxiredoxin-1 regulates lipid peroxidation in corneal endothelial cells,” *Redox Biology*, vol. 30, p. 101417, 2020.
- [122] L. Galluzzi, I. Vitale, S. A. Aaronson et al., “Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018,” *Cell Death & Differentiation*, vol. 25, no. 3, pp. 486–541, 2018.
- [123] W. S. Yang, K. J. Kim, M. M. Gaschler, M. Patel, M. S. Shchepinov, and B. R. Stockwell, “Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, 2016no. 34, pp. E4966–E4975, 2016.
- [124] W. S. Yang, R. Sriramaratnam, M. E. Welsch et al., “Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4,” *Cell*, vol. 156, no. 1–2, pp. 317–331, 2014.
- [125] H. Feng and B. R. Stockwell, “Unsolved mysteries: how does lipid peroxidation cause ferroptosis?,” *PLoS Biology*, vol. 16, no. 5, pp. e2006203–e2006215, 2018.



与时间赛跑，捕获即刻心电图

阳普医疗房颤快速检测系统

大幅降低房颤漏诊率，预防中风、心力衰竭等心血管疾病



广州阳普医疗科技股份有限公司出版
仅供阳普医疗内部使用。
本刊所连载及翻译文章, 版权属原作者及
阳普医疗所有, 请勿用于其他用途!

MKDAPC-B27:202112

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 广州阳普醫療科技股份有限公司
IMPROVE GUANG ZHOU IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS CO.,LTD

地址：广州市经济技术开发区科学城开源大道102号

服务热线：4001-300030

电话：+86 20-3231-2666

传真：+86 20-3231-2667

网站：www.improve-medical.com

邮编：510530