

CD163 在糖尿病性冠状动脉粥样硬化中的作用及机制

王玉泉 综述, 吕湛 审校

(川北医学院附属医院心血管内科, 四川省南充市 637000)

[关键词] CD163; 糖尿病性冠状动脉粥样硬化; 慢性炎症; 氧化应激

[摘要] 糖尿病是冠心病的等危症, 糖尿病致冠状动脉粥样硬化机制复杂, 初始原因为长期的血糖浓度升高, 高血糖可通过短期反复的细胞内外信号通路活性及代谢的改变而导致内皮细胞的持久损伤, 从而促进动脉粥样硬化的发生。研究显示, 在高血糖致内皮细胞损伤进而导致动脉粥样硬化的具体机制中, 慢性炎症和氧化应激程度增加被认为是最主要的病理生理因素和各种机制的共同通路。近年来研究发现, 血红蛋白清道夫受体(CD163)具有明显的抗炎和抗脂质过氧化作用, 在糖尿病致冠状动脉粥样硬化的防御体系中起重要作用。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

The Action and Mechanism of CD163 in Diabetic Coronary Atherosclerosis

WANG Yu-Quan, and LV Zhan

(Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] CD163; Diabetic Coronary Atherosclerotic; Chronic Inflammation; Oxidative Stress

[ABSTRACT] Diabetes mellitus is a risk equivalent of coronary heart disease and the pathogenesis of diabetic coronary atherosclerosis (As) is complicated, long-term hyperglycemia is recognized as the primary culprit for it can damage the endothelial cells persistently through interfering the intracellular signaling pathway and metabolism. Researches show that the increase of chronic inflammation and excessive oxidative stress is the most important pathophysiologic mechanisms for As and the common pathway of pathogenesis under the circumstance of hyperglycemia. In recent years, the study found that the hemoglobin scavenger receptor (CD163) has an obvious anti-inflammatory and anti-lipid peroxidation capacity and may play an important role in the prevention of diabetic coronary As.

糖尿病不仅是一种代谢性疾病,也是冠心病的等危症,甚至是一种心血管疾病,因糖尿病有很强的致冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作用。糖尿病致冠状动脉 As 发病机制复杂,研究显示,在高血糖致内皮细胞损伤进而导致 As 的具体机制中,氧化应激过度激活导致的氧化/还原失衡和长期低度慢性炎症导致的抗炎/促炎失衡被认为是最主要的病理生理机制,也是各种原因导致冠状动脉 As 的共同通路。同时,体内也存在抗炎和抗氧化防御体系,研究表明,血红蛋白清道夫受体(hemoglobin scavenger receptor, HbSR)(又名 CD163)具有明显的抗炎和抗氧化作用,可能在糖尿病冠状动脉 As 的防御体系中起重要作用。就此,本文对 CD163 在糖尿病冠状动脉 As 中的作用做一简要综述。

1 CD163 概述

CD163 原名血红蛋白清道夫受体,最早于 1987 年被 Zwadlo 在体外培养的单核细胞中发现,并被认为是主要与炎症反应有关的急性时相反应蛋白,在此后进行的大量动物和人体研究中,CD163 还有过 RM3/1 抗原、M130 抗原、MM130、Ki-M8、Ber-MAC3、SM4 和 GHI/61 等系列命名。目前的研究认为,CD163 是一种仅在单核/巨噬细胞系统细胞膜上特异性表达的单链跨膜糖蛋白分子,为富含半胱氨酸的清道夫受体超家族(scavenger receptor cysteine-rich super family, SRCR-SF)中的一员,其分子量为 130 kDa,基因定位于 12q13。CD163 的结构由胞外段、跨膜片段和胞质内末端三部分构成^[1],

[收稿日期] 2012-03-31

[作者简介] 王玉泉,硕士研究生,研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 wyq112379@163.com。通讯作者吕湛,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 doctor_LZ@163.com。

其胞外段有两种变异,其一含9个SRCR结构,另一种则仅含前述变异型的前3个SRCR结构。SRCR为CD163的特征性结构域,由约100个氨基酸残基所组成,富含半胱氨酸,按半胱氨酸数目和位置不同SRCR可分为A、B两类,A类含6个半胱氨酸残基,缺少第1、4位半胱氨酸残基;B类有6个或8个半胱氨酸残基,而第1、4位的半胱氨酸残基一定存在。A类SRCR广泛存在于大部分生物上,由2个外显子编码;B类SRCR则只在脊椎动物体内存在,仅由1个外显子编码,人体单核细胞表达的CD163属B类SRCR-SF。CD163的跨膜片段和胞质内末端头42个氨基酸序列都相对保守,而胞质内末端尾区氨基酸序列则有3种变异,其中仅含6个氨基酸序列的短尾型CD163介导清除血红蛋白(hemoglobin, Hb)能力最强,为CD163的主要变异型^[2]。

CD163既能特异地识别Hb与结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)形成的复合物Hb-Hp(hemoglobin-haptoglobin),也能与游离Hb(free hemoglobin, FHb)^[3]及糖化Hb^[4]结合并通过多种途径发挥抗炎和抗氧化作用^[5-7]。另外,血浆和组织液中还存在可溶性CD163(soluble CD163, sCD163),它为膜嵌型CD163胞外段的脱落产物,正常人群血浆浓度约0.7~3.9 mg/L^[8],其不仅有与CD163相似的抗炎和抗氧化作用^[9],还有其他多种生物学功能。

2 CD163在糖尿病性冠状动脉As中的作用

2.1 糖尿病性冠状动脉As的发病机制概述

糖尿病是发生冠状动脉As的高危因素,其初始原因为血糖浓度升高。高血糖可通过短期反复细胞内代谢的改变,如晚期糖基化终产物(advanced glycosylation end products, AGEs)的生成增加、多元醇通路和DAG-PKC的激活、氧化应激和膜蛋白多聚糖的丢失,及其他各种细胞内外信号通路活性改变而导致血管内皮细胞的持久损伤^[10,11],从而促进泡沫细胞的形成和冠状动脉As的发生。

糖尿病性冠状动脉As的发病机制主要有以下几种:①配体-AGE受体(advanced glycosylation end product receptor, RAGE)轴途径:糖尿病时,AGEs的生成和细胞膜上RAGE的表达均增加,RAGE的配体除了AGEs外还有其他多种,配体-RAGE轴系统^[12]既可促进氧化应激和蛋白质脂质过氧化,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,又能促进炎症因子的产生,从而导致细胞损伤。②清道夫受体途径:高血糖可通过蛋白和脂质的糖基化和

过氧化、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)^[13]和辅酶Ⅱ(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的活化而激活核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和活化蛋白1(activated protein-1, AP-1)等的活性,从而上调膜清道夫受体的表达,促进单核/巨噬细胞的吞噬和泡沫细胞的形成。③氧化应激:糖尿病时,抗氧化应激物质生成或活性降低而促氧化应激性酶类活性增加,ROS生成增加,氧化应激水平增加,从而导致内皮功能紊乱,内皮下平滑肌细胞增值和迁移,蛋白和脂质过氧化及血小板活化等,它们均有致冠状动脉As的作用。④炎症:冠心病本身就是一种炎症性疾病,糖尿病致冠状动脉As的其他所有机制都会增加血管内皮细胞的炎症程度,其和氧化应激为糖尿病促进冠状动脉As发生的最主要原因。⑤其他机制:泛素-蛋白酶体系统激活;内质网应激水平增加;山梨醇途径和蛋白激酶C通路活化;氨基己糖通路激活、精氨酸代谢异常、血小板源性生长因子和透明质烷代谢紊乱等。

2.2 炎症和氧化应激在糖尿病冠状动脉As发病机制中的作用

糖尿病冠状动脉As发病机制虽复杂,但氧化应激过度激活导致的氧化/还原失衡和长期低程度慢性炎症导致的抗炎/促炎失衡被认为是各种机制的共同结果和最主要的病理生理因素^[14]。抗氧化物质生成减少或酶活性降低,促氧化性物质生成增多或酶活性增加,均可使ROS生成增加,导致氧化应激过度。另外,促炎症物质如各种炎性细胞因子和炎症介质等生成增加或抗炎症物质如白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)、IL-1ra、脂联素等生成减少或活性降低,均会导致抗炎/促炎失衡和炎症水平增加。

从炎症物质上调黏附分子的表达和促进内皮下炎性细胞的黏附,引发As的开始,到As斑块形成和血管事件的发生,每一步都有炎症反应的参与,因此As又被认为是一种炎症性疾病。糖尿病时,炎症作用和程度更加显著,参与的炎性因子也有多种,其中IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)最为重要,特别是TNF- α ,它能促进几乎所有炎性细胞因子和炎症介质的表达。糖尿病时,多种途径(如配体-RAGE信号通路)可使TNF- α 表达增加,并通过与TNF- α 相关的信号路径^[15]抑制血管内皮细胞功能和血管舒张^[16]。此外,糖尿病

时 12/15-脂氧合酶活性增强^[17],其在冠状动脉 As 的发生中也有重要作用。

氧化应激被认为是糖尿病致内皮损伤的共同通路^[16]。主要反映氧化应激程度的 ROS 的生成途径有多种,其中以 TNF- α 介导的 NADPH 氧化酶途径最重要^[18]。糖尿病时,多种物质和多种路径能增加 NADPH 氧化酶活性,使 NADPH 消耗加速并使 NADPH 依赖性酶活性或生成降低,从而导致 ROS 的清除能力减弱和一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成减少,ROS 生成和氧化应激增加。ROS 生成增加的同时常伴有抗氧化物[如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽(glutathione, GSH)]的生成降低和 NO 缺陷,从而进一步导致 ROS 的清除能力减弱和氧化应激程度的增加。

2.3 CD163 在糖尿病性冠状动脉 As 中的抗炎和抗氧化作用

CD163 可通过多种途径参与糖尿病冠状动脉 As 中的抗炎和抗氧化^[5-7,19],且各种途径及各自的抗炎和抗氧化作用相互关联和影响,这些途径主要有:通过介导 FHb 的清除而发挥抗炎和抗氧化作用;通过“配体-受体-效应”途径或“信号转导”途径,调节下游分子如血红素氧合酶 1(hemeoxygenase-1, HO-1)的表达发挥抗炎和抗氧化作用;通过激活细胞内信号转导引起细胞因子的分泌而发挥抗炎和抗氧化作用;通过酪蛋白激酶 II(casein kinase II, CK II)途径调节下游细胞因子的分泌发挥抗炎和抗氧化作用^[20]。其中以 CD163 介导的 FHb 清除和调节下游分子 HO-1 的表达这两条途径最为重要。

2.3.1 CD163 通过介导 Hb 的清除而发挥抗炎和抗氧化作用 生理情况下即有 10% ~ 20% 的 FHb 以血管内溶血方式清除,当 As 的炎症和氧化应激增加或高脂血症、As 斑块内出血等因素存在时,血管内溶血增加。糖尿病 As 时,炎症和氧化应激程度更高,微血管病变更加严重,从而导致持续血管内溶血, FHb 的释放更加增多^[21]。FHb 既可与 Hp 结合形成 Hb-Hp 复合物,也可通过血红素的转位与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)相互作用生成 LDL-血红素复合物,后者分解形成的亚铁离子(Fe^{2+}),既能促进 ROS 的生成,也能使 LDL 发生氧化修饰生成氧化性 LDL(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)。ox-LDL 不仅可通过单核巨噬细胞的吞噬促进泡沫细胞的形成和 As 的发生,也可通过 LOX-1 和 NADPH 氧化酶途径使 NO 介导的内皮依赖性冠状动脉舒张受损及炎症和氧化应激水

平增加^[22],如促进 NF- κ B 和 CD40/CD40L 表达,使内皮素、黏附分子(如 P-选择素、血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子)和趋化因子生成增加,促进炎症反应;通过 LOX-1 或一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)途径使 NADPH 氧化酶激活,促进 ROS 的生成,导致氧化应激水平增加。另外,氧化应激使脂质过氧化代谢产物 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)的生成增加,4-HNE 浓度能反映脂质过氧化程度,有强细胞毒和促 As 作用^[23]。CD163 通过上述途径介导单核巨噬细胞对 FHb 的清除而发挥抗炎和抗氧化作用,具体过程为: Hb 从红细胞中释放入血后与循环中的 Hp 结合后形成 Hb-Hp, CD163 特异性地识别 Hb-Hp 并介导 Hb 被内吞入单核/巨噬细胞内,继而 Hb 在血红素氧合酶 1 的作用下被降解而生成胆绿素、 Fe^{2+} 和一氧化碳(carbon monoxide, CO), Fe^{2+} 进一步形成铁蛋白,后者可防止 Fe^{2+} 逸出引起组织氧化损伤。胆绿素及其转化物胆红素亦具有强大的抗脂质过氧化作用。

2.3.2 CD163 通过 HO-1 途径发挥抗炎和抗氧化作用 血红蛋白既可通过 Hb-Hp 复合物方式,也可通过 FHb 的方式被 CD163 介导的单核巨噬细胞吞噬,同时,糖基化 Hb 也可经 CD163-HO-1 途径代谢清除^[3]。HO-1 是血红素降解的限速酶,而 CD163 与 Hb-Hp 结合后可诱导 HO-1 的表达。Hb 经 HO-1 降解生成 CO、 Fe^{2+} 和胆绿素,胆绿素进一步还原成胆红素。除 Fe^{2+} 外,其他都有很强的抗炎和抗氧化作用。HO-1 既可加速 Fe^{2+} 与蛋白质的结合而防止其造成氧化损失,也可降低血浆丙二醛(malondialdehyde, MDA)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及 IL-6 浓度,减少粥样斑块内炎症细胞的聚集和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达,从而起抗炎和抗 As 作用。CO 本身虽不具有直接的抗氧化和抗炎作用,但可作为信号分子而影响其他抗炎或抗氧化物的表达而发挥抗炎和抗氧化作用,如:增加环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)浓度而起舒张血管作用;减少经 NADPH 氧化酶途径的 ROS 生成并加速其清除,促进 GSH 的表达;抑制炎症因子如 TNF- α 、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白 1 β 和促进 IL-10 的生成。胆红素和胆绿素也有强大的抗炎和抗氧化作用;通过 TNF- α /Ang II-NADPH 氧化酶途径降低 ROS 的生成和清除氧自由基;抑制 ox-LDL 的生成和活性;抑制巨噬细胞的趋化和黏附;抑制补体系统等。另外,糖尿病或高血压时,CO 和胆红素还能增加内皮源性超氧化物歧化酶的生成,从而降低氧化应激,

减少内皮细胞损伤和脱落。

2.3.3 CD163 通过其他途径发挥抗炎和抗氧化作用 CD163 可通过激活细胞内信号转导,调节相关细胞因子的分泌而发挥抗炎和抗氧化作用。CD163 与 Hb-Hp 结合后可直接促进 IL-10 的分泌^[24],而 IL-10 有重要的抗炎作用,它既可下调单核巨噬细胞等膜上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子的表达和抑制致炎因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等的产生,也可经 CK II 和 Ca^{2+} 依耐性信号途径降低 IL-6 和单核细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)的分泌,抑制炎症和单核巨噬细胞活化。另外, Hb-Hp 与 CD163 结合后也可直接通过激活 CK II 途径^[25]调节 IL-6、IL-10 的分泌而发挥抗炎作用,但其活性与 Hp 的基因表型有关^[20]。

CD163 的抗炎和抗氧化作用部分通过 sCD163 途径实现。sCD163 由 CD163 的胞外段脱落后形成,炎症和氧化应激水平增加均可促进此过程,其血浆浓度与膜 CD163 表达水平成正比。sCD163 有多种生物学效应,特别是其有与 CD163 相似而独立^[26]的抗炎和抗氧化作用,其不仅可作为炎症反应标志物,也是冠状动脉 As 的一种新型生物学标志物^[27]。最新研究显示, sCD163 还是 2 型糖尿病的危险因子^[28]。非糖尿病患者,特别是慢性炎症和肥胖病人,血浆 sCD163 浓度升高预示 10 年内 2 型糖尿病发病风险增加,但具体机制不完全清楚。

2.4 CD163 对糖尿病性冠状动脉 As 病理变化的影响

巨噬细胞在 As 的发生发展过程中发挥着重要作用,As 斑块的肩部(及斑块与正常血管组织交界处)有大量的巨噬细胞聚集,这些巨噬细胞可分泌很多细胞因子,如转化生长因子和 TNF- α 等,参与炎症及免疫反应,以及分泌基质金属蛋白酶,降解纤维帽细胞外基质,这些都与 As 斑块的不稳定性有关。CD163 具有单核/巨噬细胞特异性,而且 Ratcliffe 用免疫细胞化学的方法发现 CD163 分子在 As 斑块内巨噬细胞膜上是有表达的。Nader 等^[6]的研究也表明,巨噬细胞膜 CD163 表达的降低会促进 As 的发生和进展。糖尿病时蛋白和脂质的糖基化和过氧化作用增强,炎症与氧化应激程度增加,这些都会促进 As 斑块的进展和不稳定,糖尿病时此过程更加明显,且 As 斑块更厚,脂质成分更多,纤维帽更薄,冠状动脉病变也更加弥散和严重。Buttari 等^[29]的研究显示,斑块不稳定性增加后斑块内出血增加,Hb 释放会增多,而 Hb 可

促进单核/巨噬细胞与内皮细胞黏附和巨噬细胞分化,以及内皮下泡沫细胞形成和 As 进展,同时单核/巨噬细胞膜上 CD163 表达增强,HO-1 的活性也增强。由此可见,冠状动脉 As 病变越严重,斑块越不稳定,Hb 释放就越多,这会促进 CD163 及其下游 HO-1 信号通路活性的增加,CD163 具有稳定冠状动脉 As 斑块的作用。

3 CD163 的调控

3.1 Fhb、炎症和氧化应激水平对 CD163 的调控

Fhb、炎症和氧化应激增加时 CD163 表达和 CD163-HO-1 通路活性均增强^[30]。Fhb 浓度增加促进 CD163 的表达并激活 CD163-HO-1 通路活性,另外 Fhb 也能促进转录因子 Nfr-2 的转录而上调 CD163 的表达。炎症因子如 CRP、IL-10、IL-6、TNF- α 和糖皮质类固醇激素均可诱导 CD163 和 HO-1 的表达^[6],其中 IL-6、TNF- α 不仅是 CD163 的强诱导剂,也可通过 NADPH 氧化酶途径上调 HO-1 表达,脂联素、脂多糖、干扰素 γ 等则下调 CD163 的表达^[31]。Fhb 和氧化应激水平增加后,GSH 生成减少,GSH 与氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)比值降低,从而激活 AP-1、NF- κ B 和 Nfr-2 转录,这既可通过上调诱导型 NOS(inducible NOS, iNOS)、NADPH 氧化酶等酶活性导致内皮细胞功能损伤^[30,31],又可通过促进 CD163 表达并激活 CD163-HO-1 通路活性而发挥抗氧化作用,CD163-HO-1 通路激活后加速血红素的降解,降低血红素依赖性酶如 iNOS、NADPH 氧化酶、环氧酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达和活性,降低 ROS 生成和氧化应激。最新研究显示^[32],Hb 是人动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞分化的刺激因子之一,血管内出血后,Hb 刺激的巨噬细胞[M(Hb)]为一种新型泡沫细胞,与传统型泡沫细胞相反,其高表达 CD163 和 HO-1 而低表达 HLA-DR,并缺乏泡沫细胞中典型的中性脂质。

3.2 其他因素对 CD163 的调控

Hp 基因表型异质性与糖尿病心血管并发症发病率有关,是糖尿病冠状动脉 As 的独立危险因素^[33],这是因为不同表型 Hp 的生物学功能有差异,具体体现在:对高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的抗炎和抗氧化作用影响不同;对 Hb 血红素中 Fe^{2+} 的稳定性维持有差异,从而使 Fe^{2+} 的氧化应激能力不同;CD163 对不同表型 Hb-Hp 的清除速率不同。Hp 有 3 种基因表型:Hp1-1、Hp2-1、

Hp2-2, 其中 Hp2-2 型的抗氧化能力最弱, Hp2-2 型糖尿病患者的炎症和氧化应激水平也最高, 被认为是糖尿病冠状动脉 As 的高危因素^[34,35]。另外, 体内还存在 Hp 相关蛋白 (Hp-related protein, Hpr), 其与 Hp 基因高度同源 (>90%), 有与 Hp 类似的基因表型和功能差异^[36]。

糖尿病时因氧化应激增强, 脂质过氧化代谢产物 4-HNE 生成增加, 其能促进 As 和 CD163 的表达^[37], 且 CD163 能通过降低氧化应激水平而减少 4-HNE 的生成。血管内出血, 血小板活化聚集后释放血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4), 又称趋化因子配体 4 [chemokine (C-X-C motif) ligand 4, CXCL4], 其能抑制 CD163 和 HO-1 的表达^[38]。治疗糖尿病新药二肽基肽酶 4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i) 通过促进肠促胰岛素的分泌而发挥降血糖作用, 研究显示其也能上调 CD163 的表达^[39]。

4 小 结

综上所述, CD163 系统具有抗脂质过氧化、抗炎作用, 可能是 As 进程中机体的一个重要防御保护机制, 特别是糖尿病时, 因其炎症和氧化应激水平更高, 此时 CD163 系统的防御保护作用可能更重要。另外, CD163 在非糖尿病性炎症和氧化应激水平增加的病理生理情况下也有重要防御作用, 此时当 CD163 系统表达或活性降低时, 糖尿病发病风险明显升高, 特别是肥胖和慢性炎症患者^[40], 但其具体机制未明, 有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fabrick BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163[J]. *Immunobiology*, 2005, 210(2-4): 153-160.
- [2] Nielsen MJ, Madsen M, Møller HJ, et al. The macrophage scavenger receptor CD163: endocytic properties of cytoplasmic tail variants [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(4): 837-845.
- [3] 李海洲, 夏豪, 王薇. 游离血红蛋白及其受体 CD163 在大鼠动脉粥样硬化过程中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(9): 1 695-699.
- [4] Schaer DJ, Schaer CA, Buehler PW, et al. CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 373-380.
- [5] 邹丽媛, 彭朝权. 血红蛋白清道夫受体与冠心病[J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(9): 523-526.
- [6] Abraham NG, Drummond G. CD163-mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an anti-inflammatory function[J]. *Circ Res*, 2006, 99(9): 911-914.
- [7] Onofre G, Kolácková M, Jankovicová K, et al. Scavenger receptor CD163 and its biological functions[J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2009, 52(2): 57-61.
- [8] Møller HJ. Soluble CD163[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(1): 1-13.
- [9] Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, et al. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1): 103-110.
- [10] Guang Yang, Rudolf Lucas, Ruth Caldwell, et al. Novel mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2010, 1(2): 59-63.
- [11] Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 314-321.
- [12] Gao X, Zhang H, Schmidt AM, et al. AGE/RAGE produces endothelial dysfunction in coronary arterioles in type 2 diabetic mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2): 491-498.
- [13] Yan M, Mehta JL, Zhang W, et al. LOX-1, oxidative stress and inflammation: a novel mechanism for diabetic cardiovascular complications[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5): 451-459.
- [14] Sewon Lee, Yoonjung Park, Mozow Yusof Zuidema, et al. Effects of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular diseases[J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(1): 18-24.
- [15] Jiyeon Yang, Yoonjung Park, Hanrui Zhang, et al. Role of MCP-1 in tumor necrosis factor- α -induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(4): 1 208-216.
- [16] Andrea Picchi, Stefano Capobianco, Tianyi Qiu, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: A review[J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(11): 377-390.
- [17] Williams MD, Nadler JL. Inflammatory mechanisms of diabetic complications[J]. *Current Diabetes Reports*, 2007, 7(3): 242-248.
- [18] Gao X, Belmadani S, Picchi A, et al. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in Lepr(db) mice[J]. *Circulation*, 2007, 115(2): 245-254.
- [19] Christian A. Schaer, Gabriele Schoedon, Alexander Imhof, et al. Determines the noninflammatory and protective transcriptional response of constitutive endocytosis of CD163 mediates hemoglobin-heme uptake and macrophages to hemoglo-

- bin[J]. *Circ Res*, 2006, 99(9): 943-950.
- [20] Strauss M, Levy AP. Regulation of CD163 associated casein kinase II activity is haptoglobin genotype dependent [J]. *Moll Cell Biochem*, 2008, 317(1-2): 131-135.
- [21] Levy AP, Moreno PR. Intraplaque hemorrhage[J]. *Current Molecular Medicine*, 2006, 6(5): 479-488.
- [22] Xu X, Gao X, Potter BJ, et al. Anti-LOX-1 rescues endothelial function in coronary arterioles in atherosclerotic Apo E knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 871-877.
- [23] Feng Z, Hu W, Tang MS. Trans-4-hydroxy-2-nonenal inhibits nucleotide excision repair in human cells: a possible mechanism for lipid peroxidation-induced carcinogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(23): 8598-602.
- [24] Philippidis P, Mason JC, Evans BJ, et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: Anti-inflammatory monocyte macrophage response in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardio-pulmonary bypass surgery [J]. *Circ Res*, 2004, 94(1): 119-126.
- [25] Ritter M, Buechler C, Kapinsky M, et al. Interaction of CD163 with the regulatory subunit of casein kinase II (CKII) and dependence of CD163 signaling on CKII and protein kinase C [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(4): 999-1009.
- [26] Møller HJ, Nielsen MJ, Maniecki MB, et al. Soluble macrophage-derived CD163: A homogenous ectodomain protein with a dissociable haptoglobin-hemoglobin binding [J]. *Immunobiology*, 2010, 215(5): 406-412.
- [27] Aristoteli LP, Møller HJ, Bailey B, et al. The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2): 342-347.
- [28] Møller HJ, Frikke-Schmidt R, Moestrup SK, et al. Serum soluble CD163 predicts risk of type 2 diabetes in the general population[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(2): 291-297.
- [29] Buttari B, Profumo E, Di Cristofano C, et al. Haemoglobin triggers chemotaxis of human monocyte-derived dendritic cells: possible role in atherosclerotic lesion instability[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 316-322.
- [30] Kei Yunoki, Takahiko Naruko, Ryushi Komatsu, et al. Enhanced expression of haemoglobin scavenger receptor in accumulated macrophages of culprit lesions in acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(15): 1844-852.
- [31] Boyle JJ, Johns M, Lo J, et al. Heme induces heme oxygenase 1 via Nrf2: role in the homeostatic macrophage response to intraplaque hemorrhage[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2685-691.
- [32] Quimby KR, Greenidge A, Harris A, et al. Phenotypic commitment of monocytes towards a protective hemoglobin scavenging phenotype [CD14 (pos) CD163 (high) HLA-DR (low)] following cardiopulmonary bypass[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78(5): 357-360.
- [33] Asleh R, Levy AP. In vivo and in vitro studies establishing haptoglobin as a major susceptibility gene for diabetic vascular disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2005, 1(1): 19-28.
- [34] Moreno PR, Purushothaman KR, Purushothaman M, et al. Haptoglobin genotype is a major determinant of the amount of iron in the human atherosclerotic plaque[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(13): 1049-051.
- [35] Levy AP, Purushothaman KR, Levy NS, et al. Downregulation of the hemoglobin scavenger receptor in individuals with diabetes and the Hp2-2 genotype: implications for the response to intraplaque hemorrhage and plaque vulnerability[J]. *Circ Res*, 2007, 101(1): 106-110.
- [36] Marianne Jensby Nielsen, Søren Kragh Moestrup. Receptor targeting of hemoglobin mediated by the haptoglobins: roles beyond heme scavenging [J]. *Blood*, 2009, 114(4): 764-771.
- [37] Yunoki K, Naruko T, Komatsu R, et al. Enhanced expression of haemoglobin scavenger receptor in accumulated macrophages of culprit lesions in acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(15): 1844-852.
- [38] Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, et al. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 203-211.
- [39] Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis [J]. *Circulation*, 2011, 124(21): 2338-349.
- [40] Shakeri-Manesch S, Zeyda M, Huber J, et al. Diminished upregulation of visceral adipose heme oxygenase-1 correlates with waist-to-hip ratio and insulin resistance [J]. *Int J Obes*, 2009, 33(11): 1257-264.

(此文编辑 曾学清)