

综述

红细胞膜流动性的研究进展

王变利¹, 张蕊², 李林林³, 张雨婷³, 张会敏^{1*}¹山东省中医药研究院, 济南 250014;²东营同安胸外科医院, 东营 257300; ³山东中医药大学药学院, 济南 250355)

摘要: 红细胞作为血液中为数最多的一类血细胞, 具有运输及免疫等重要功能。红细胞膜容易分离提纯, 因此红细胞膜通常是研究生物膜结构最好的模型。错综复杂的膜骨架结构、循环周身的红细胞, 使得对红细胞膜的研究具有重要意义。红细胞膜的结构和特性与红细胞的功能表达密切相关。红细胞膜的流动性是最基本、最重要的生物物理性质, 是反应细胞功能状态总和的指标, 是细胞功能、活力、生长和繁殖的先决条件。红细胞膜流动性的增强或降低不仅与血液病有关, 还涉及很多其他疾病。这也是近年来对红细胞膜流动性的研究逐渐增多的原因。通过查阅近20年来国内外与红细胞膜流动性相关的研究报告, 本文从疾病因素、化学成分、物理因素等多个方面汇总了影响红细胞膜流动性的因素, 并从膜脂质、膜蛋白、离子通道等层次归纳梳理了影响红细胞膜流动性的机制。本文通过对红细胞膜流动性的影响因素和机制进行综述, 期待能够为深度挖掘红细胞膜相关的研究和临床应用提供借鉴。

关键词: 红细胞膜; 流动性; 红细胞

Research progress of erythrocyte membrane fluidity

WANG Bianli¹, ZHANG Rui², LI Linlin³, ZHANG Yuting³, ZHANG Huimin^{1*}¹Shandong Academy of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;²Dongying Tong'an Thoracic Surgery Hospital, Dongying 257300, China;³School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

Abstract: Red blood cells, the most prevalent form in blood, can provide vital purposes like immunity and transportation. Since the erythrocyte membrane is simple to separate and purify, it is frequently the best model for examining the structure of biofilms. The study of the erythrocyte membrane is of enormous importance because of the intricate structure of the membrane skeleton and the movement of red blood cells throughout the body. Red blood cell functional expression and erythrocyte membrane structure and properties are tightly connected. The most fundamental and important biophysical characteristic of erythrocytes is their fluidity. This trait serves as an indicator of the totality of cellular functional states and is a requirement for erythrocyte function, vitality, growth and reproduction. Additionally, there are many additional disorders that can be affected by an increase or decrease in erythrocyte membrane fluidity, which is a progressive rise in research

收稿日期: 2023-06-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(82004037); 山东省中医药科技发展项目(M-2022173); 山东省中医药科技发展项目(2021M195); 山东省医药卫生发展计划项目(202213050443); 济南市“新高校20条”引进创新团队项目(202228029); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(ZYYZDXK-2023121)

第一作者: E-mail: wangbianli1988@126.com

*通信作者: E-mail: huiminzhang@163.com

into this topic in recent years. This review summarized the factors affecting the fluidity of the erythrocyte membrane from disease factors, chemical components, physical factors, and other aspects, and summarized the mechanism affecting the fluidity of the erythrocyte membrane from the level of membrane lipids, membrane proteins, ion channels, and other levels, by referring to the domestic and foreign research reports related to the fluidity of the erythrocyte membrane in the past 20 years. It is anticipated that the evaluation of the mechanisms and influencing factors of erythrocyte membrane fluidity would offer references for in-depth study and therapeutic application of erythrocyte membrane.

Key Words: erythrocyte membrane; liquidity; red blood cells

二十世纪六十年代随着分子生物学的兴起,生物大分子的结构和功能成为生物领域中的研究热点。作为人体内数量最多的细胞类型^[1],红细胞是血液中数量最多、寿命最长的细胞,也是运送氧气的主要媒介^[2],受到广泛的关注。红细胞膜由蛋白质、脂质、糖类及无机离子等组成。与其他细胞相比,红细胞含脂质较多,各种磷脂的脂肪酸含量不稳定,依饮食及外环境的改变而异。红细胞膜以脂质双分子层为主要支架,由骨架蛋白联合形成膜骨架,通过膜上蛋白质-蛋白质、蛋白质-脂质之间的相互作用来调节并维持红细胞膜的结构。红细胞膜是研究蛋白质与蛋白质、蛋白与脂质之间作用的最好模型。红细胞膜流动性的改变会影响细胞形态、物质运输、酶活性、受体活性、免疫反应、药物活性等一系列细胞功能,膜流性能够维持机体正常的生理活性,因此对红细胞膜流动性的研究具有十分重要的意义^[3],膜流动性的测量实际上是对膜内脂质堆积顺序的定量测量^[4]。

细胞膜作为成熟红细胞中最重要的细胞结构,是细胞功能正常运转的保障,而保持细胞膜的流动性则是细胞功能、活力、生长和繁殖的先决条件^[5]。红细胞膜的流动性受到各种各样因素的影响,某些疾病、化学成分,甚至物理因素都会使红细胞膜的流动性增强或降低。近二十年来,越来越多的国内外学者对红细胞膜流动性的影响因素进行了分析,并对膜流动性增强或降低的机制展开了研究,现将研究结果综述如下。

1 红细胞膜流动性相关的宏观因素

红细胞膜是液态流动的,这种流动性是由膜蛋

白的运动性和膜脂质的流动性相互影响、相互依赖形成的。红细胞膜的流动性是最基本、最重要的生物物理性质,是反应细胞功能状态总和的指标。构成红细胞膜的脂质成分、蛋白质含量和构象以及酶种类的不同,导致影响红细胞膜流动性的因素存在差异,现将对红细胞膜流动性产生影响的多种典型因素整理如下。

1.1 疾病因素

很多疾病包括一些与血液病无关的疾病都伴随着红细胞膜流动性的改变,甚至可能在疾病症状出现之前红细胞膜流动性的改变就已经发生了,因此红细胞膜的流动性可以作为评判某些疾病的指标。有研究发现,由于2型糖尿病患者的极性膜微环境较少,1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者的极性膜微环境更多,使得细胞膜微极性发生改变^[6],且随着T1DM改变,膜流动性增加^[7-9]。此外,T1DM(胰岛素依赖型)患者的膜胆固醇/磷脂比率有明显提高,这是膜流动性下降的主要原因^[10]。而伴有高胰岛素血症的2型糖尿病患者红细胞的膜脂蛋白酶发生变化,导致脂质过氧化增多,从而降低了膜流动性^[11]。有实验证明,在红细胞中加入定量的过氧化氢会导致明显的膜硬度变化^[12,13]。与其类似的疾病还有CO中毒^[14]、慢性氟中毒,这些疾病的发生都会降低红细胞膜的流动性。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的脂质过氧化标志物显著升高,膜流动性下降^[5]。另有学者认为,心肌缺血会使红细胞膜上的磷脂分子形成高度有序排列的磷脂分子层来降低红细胞膜的流动性^[15]。维生素A、维生素C缺乏症会使氧自由基、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione

peroxidase, GSH-Px)的含量降低, 脂质过氧化增多, 从而膜流动性随之降低。还有精神分裂症(schizophrenia, SCZ)患者红细胞膜中总多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)显著降低, 膜氧化脂质积累和外周脂质过氧化物水平增加, 导致了膜流动性下降。由此可见, 很多疾病伴随着细胞膜脂质过氧化, 从而出现膜流动性下降。

有研究表明, 红细胞流变性紊乱是外源性活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)产生的急性氧化损伤引起的, 而过度的ROS会引发炎症反应并且降低红细胞膜流动性^[16]。另有研究表明, 缺氧缺血性脑病使红细胞膜的能量代谢、膜上离子泵均受到干扰, 导致 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低, 肾虚症则与膜骨架蛋白亚基上的丝氨酸残基磷酸化作用有关, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性也降低^[17]。可见, 以上两种疾病的发生都会导致红细胞膜流动性降低; 而一些有害物质如汞, 诱导了脂质谱的变化, 降低了膜流动性^[18]。此外, 缺乏叶黄素, 人体红细胞膜流动性会降低, 红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性也会降低, 使人的红细胞状态发生改变^[19]。由此可见, 很多疾病的发生都与红细胞膜流动性密切相关。

1.2 化学成分

对疾病的研究发现, 某些药物甚至膳食中的成分能够通过改善红细胞膜流动性发挥治疗作用。研究发现, ω -3鱼油脂肪乳中含有丰富的二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)^[16]。这两种成分可以作用于红细胞膜的不饱和键, 减轻脂质过氧化, 从而增加膜的流动性。中药刺五加和葛根的黄酮类化合物、海参中的海参素、玉米油中的不饱和脂肪酸、猕猴桃中丰富的维生素C可以通过改变膜微黏度、血脂质成分来降低脂质过氧化, 改善红细胞膜的流动性。另外, (+)-儿茶素可以保护红细胞膜抵抗过氧化氢诱导的脂质过氧化, 免受过氧化异丙苯诱导的溶血^[20]。

研究发现, 北豆根中的蝙蝠葛碱能够作用于 Ca^{2+} 通道, 降低红细胞膜微黏度^[20]。 β -胡萝卜素、复方马齿苋、木耳中的硒多糖通过增强GSP-Px的活性来改善膜流动性。苯酚衍生物和羟胺衍生物一方面可以通过减弱红细胞膜磷脂分子间的相互

作用来降低膜流动性, 另一方面具有促氧化的作用。苯酚衍生物对生物膜的内部流动性增加作用远大于它的促氧化作用, 总的效应是增大红细胞膜的流动性。羟胺衍生物对膜的主导作用是促氧化, 通过化学偶联导致红细胞膜流动性的降低。除此之外, 镇静催眠药物咪唑安定和隆朋麻醉剂能够降低ATP酶的活性和红细胞膜的抗氧化活性, 从而使得膜流动性随之降低。芦笋多糖、青龙衣多糖和紫草多糖可以通过改变膜蛋白含量来改善膜的流动性, 鲨鱼软骨粉则通过作用于酸性磷酸酶来降低红细胞膜蛋白高聚物的形成来增加膜流动性。

贾守宁等^[22]发现, 红景天苷可以通过改善红细胞的形态、结构和功能, 增加红细胞膜流动性, 改善微循环, 提高血液与组织间物质交换的能力, 治疗高原红细胞增多症。由此可见, 能够影响红细胞膜流动性的化学成分种类很多, 这些外来成分可以通过嵌入膜上改变膜元素的排列顺序、改变膜原有成分的抗氧化能力等来改变膜的流动性。这同样表明了对红细胞膜流动性的研究具有重要的意义。

1.3 物理因素

红细胞膜是一种流体结构, 当受到某些物理因素的影响时, 它的流动性也会发生变化。当人们从安静状态突然做剧烈运动时, 膜的磷脂结构会发生改变, 产生较多的自由基, 这种现象被称为氧化应激。氧化应激发生时红细胞膜的流动性降低。如果人们长期运动, 体内的谷胱甘肽(glutathione, GSH)、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性就会增加, 抗氧化能力也会不断增加, 从而导致膜的流动性增加。小剂量的电离辐射会产生少量自由基, 但是由于体内抗自由基系统的存在, 在一定范围内红细胞膜的流动性并没有明显变化, 但超出一定剂量的电离辐射还是会干扰膜的流动性。有人认为, 温度变化可能会通过影响膜上各种酶的活性而改变膜的流动性^[23,24], 如冷冻和解冻可以改变红细胞的双层流动性^[25]。全血pH的改变会影响膜蛋白的表达, 从而减少膜表面带3蛋白的含量, 进而导致红细胞膜流动性降低。

由此表明, 影响红细胞膜流动性的物理因素有

很多, 这为进一步探讨红细胞膜流动性的影响因素及机制提供了多元化的理论支撑。

1.4 生理因素

所有生物体的衰老都是不可避免的, 红细胞在体内的平均寿命是120天。正常人的成熟红细胞经历了造血干细胞阶段、红系祖细胞阶段、红系前体细胞(原红细胞至晚红细胞)的增殖与分化阶段、网织红细胞的增殖和成熟过程以及网织红细胞改变脂质成分后进入外周血的阶段。红细胞在衰老过程中伴随的膜蛋白质含量降低、酶活性降低、能量转换降低等都会导致其膜流动性下降。

在老龄人群中, 红细胞膜脂质含量降低, 膜表面积减少, 膜糖蛋白和其他膜蛋白质含量均减少。因此, ATP供给不足, 同时伴有“钠泵”失调, 细胞内 K^+ 减少、 Na^+ 增多, 细胞肿胀或呈球形, 细胞的变形能力降低, 膜流动性也会随之降低。在运动过后, 红细胞膜通透性也会下降^[26]。不仅如此, 还有研究表明, 如果有两种膜流动性相似但类型不同的细胞, 两者的膜可能直接相互作用并且进一步诱导异质球体形成过程中更高水平的膜移位^[27]。除了生理现象、疾病、化学成分、物理因素外, 导致红细胞膜流动性改变的影响因素还有很多。针对疾病导致的膜流动性的改变, 已有学者研究出恢复原有流动性动态平衡的相应对策, 并且国内外学者也对其他因素如何影响红细胞膜流动性进行了分析, 对影响红细胞膜的流动性的机制做出了深入研究。

除上述因素外, 日常饮食也会通过改变细胞膜成分来改变细胞膜流动性, 不健康的饮食(如高脂肪乳制品、快餐、含糖饮料等)会导致红细胞更小^[28]。

2 影响红细胞膜流动性的分子机制

红细胞膜流动性与人类的生理、病理状况密切相关。影响膜流动性的因素有很多, 学者们正对其进行逐步研究, 并分析了这些因素是如何对红细胞膜的流动性进行影响的。红细胞膜作为一种流体结构, 根据其结构, 膜的流动性可以分为膜脂质的运动、膜蛋白质的运动两个方面, 并且各自都有与之相关的酶、离子通道甚至基因靶点参与膜流动性的调节。以下是对红细胞膜流动性的

机制进行的综述。

2.1 膜脂质相关机制

红细胞膜流动性与膜脂质成分密切相关, 膜脂质中磷脂占60%, 胆固醇和中性脂肪占33%。磷脂作为比重最多的物质, 在红细胞膜上呈不对称分布, 其中磷脂酰胆碱(phosphatidyl cholines, PC)和鞘磷脂(sphingomyelin, SM)在膜外小叶; 磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)在膜内小叶。相对于磷脂的增加, 胆固醇是流动性降低的主要原因。人类肝病患者红细胞膜脂质成分发生改变, 流动性降低^[29]。膜脂质主要由磷脂及胆固醇组成, 由于膜的不对称性, 在所有组成磷脂中, 外叶中含量最丰富的是胆碱基脂类^[30], 红细胞质膜的胆固醇含量较高, 并且显示出区域内的脂质聚集^[31]。若缺少脂质甚至会对几种蛋白质产生抑制效果^[32]。有研究发现, 不同磷脂所含的脂肪酸不同, 主要由饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸和长链N-3多不饱和脂肪酸组成^[5]。Zakrzewska等^[33]认为, 红细胞膜脂质虽然不具备重新合成的途径, 但可以通过被动交换、主动结合的方式完成整个分子的更新, 或者结合脂肪酸进行分子转换。血浆中的胆固醇能够在PC-胆固醇酰基转移酶的调节下, 经被动交换增加膜胆固醇的含量; 而血浆中的溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)、脂肪酸结合白蛋白也可以经被动交换改变膜脂质成分^[34]。有研究发现, 烟酰胺n-甲基转移酶与胆固醇的代谢密切相关, 这种酶通过抑制蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)活性并且激活MEK/ERK/c-Jun/ABCA1通路, 增强了胆固醇外移, 提高了膜流动性^[35]。另外, 红细胞内的游离脂肪酸和LPC除了与血浆的被动交换外, 还可以通过主动结合来实现, 红细胞膜上的成分分布示意图见图1。Evans等^[36]发现, 主动结合过程产生的ATP、辅酶A来自红细胞糖酵解途径(embden-meyerh of pathway, EMP)和己糖磷酸旁路(hexose monophosphate pathway, HMP)。还有研究表明, 肥胖患者 ω -6脂肪酸(如花生四烯酸)在红细胞中有所增加, 而肥胖患者的红细胞膜界面流动性较高的原因可能是从 ω -3脂质到 ω -6脂质的转换^[13]。因

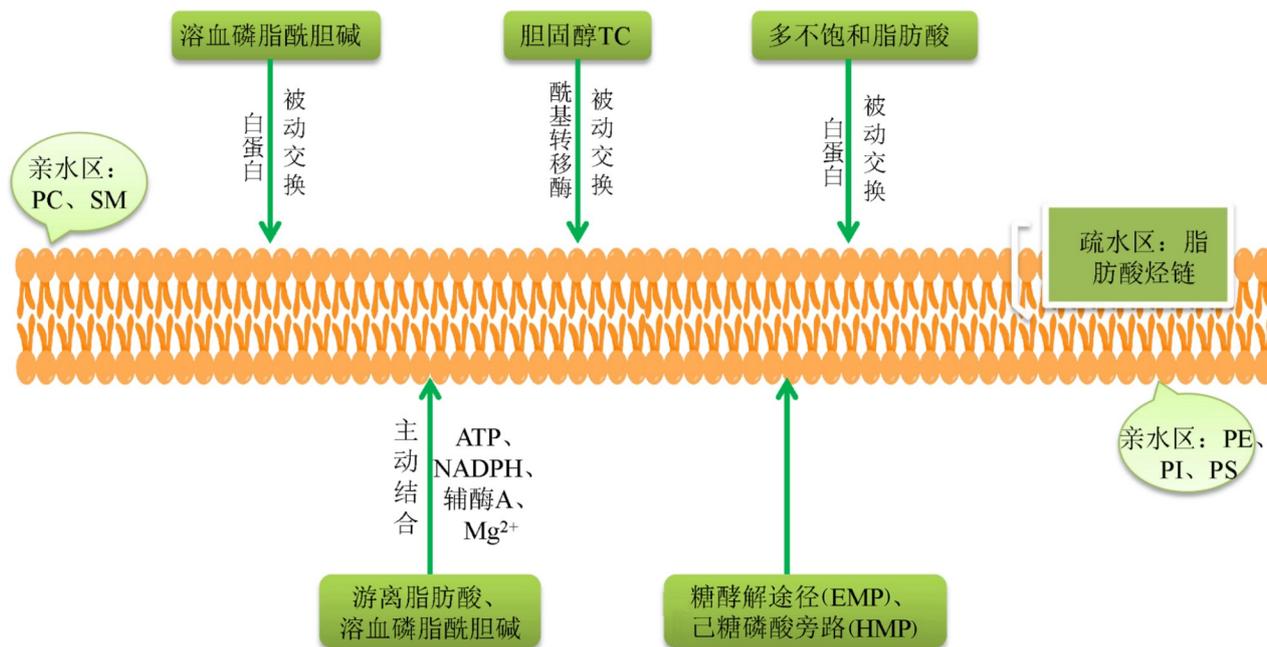


图1 红细胞膜上的成分分布示意图

此, HMP途径作为抗氧化基地和修复途径, 能够通过提供NADPH、ATP, 保护膜蛋白、血红蛋白及酶蛋白的巯基不被氧化, 还原高铁血红蛋白等多种功能来维持红细胞膜的流动性。由此可见, 为维持红细胞膜流动性, 保障红细胞膜脂质成分的完整性, 膳食摄入使血浆中具备丰富的脂质成分, 同时红细胞中的内源性代谢途径正常运转以提供能量, 二者必不可少。

有研究发现, 脂质过氧化是膜流动性降低的决定因素, 活性氧自由基与红细胞膜上的磷脂、酶、不饱和脂肪酸发生反应, 从而降低膜的流动性^[37]。因此, 当膜上的不饱和脂肪酸增加时, 脂质过氧化降低, 从而膜流动性增加。有学者认为, 脂质过氧化主要攻击膜不饱和脂肪酸上的双键, 然而脂肪酸脱氢酶(fatty acid desaturases, FAD)是PUFAs合成途径的关键酶, 它能够催化脂肪酸链上特定位置形成双键。FAD结构上都有3个组氨酸保守区, 羧基定向脱氢酶N端还有一个类似Cytb5的血红素结合区, 这些都是FAD的必需基团及活性中心。另有研究发现, $\Delta 9$ -脂肪酸去饱和酶($\Delta 9$ -desaturase)是动物细胞中不饱和脂肪酸生物合成的限速酶, 能够在酰基辅酶A的 $\Delta 9$ 位引入顺式双键^[38]。因此, FAD、 $\Delta 9$ -desaturase都可以通过参与

生物膜的形成、调节膜脂中脂肪酸的组成与不饱和度来调节红细胞膜的流动性。红细胞膜组成概况见图2。

2.2 膜蛋白相关机制

膜蛋白作为红细胞膜上另外一个含量较多的成分, 同样对膜流动性有较大的影响, 它们镶嵌在脂质双层膜中或吸附在双层膜的表面。其中, 血影蛋白、锚蛋白、肌动蛋白、血型糖蛋白、带3蛋白、4.1蛋白和4.2蛋白等膜蛋白互相结合形成血影蛋白网络, 这一网络组成的膜骨架是红细胞膜流动性的决定因素。Lazari等^[39]认为, 这一网络由锚蛋白将血影蛋白桥接至跨膜蛋白带3、蛋白4.1结合至一种或多种整合膜蛋白以及细胞骨架蛋白和磷脂酰丝氨酸相互关联构成。因此, 蛋白质氧化损伤和膜蛋白构象状态的改变能够破坏膜结构从而降低红细胞膜的流动性。另有研究发现, 某些ROS能够破坏蛋白质的二硫键^[37], 如羟基自由基主要参与蛋白质氧化损伤, 脂质过氧化产物共价通过结合半胱氨酸、赖氨酸或组氨酸, 一方面导致膜蛋白的构象变化, 另一方面可能会促进脂质过氧化物的发生, 进而使红细胞膜流动性降低。

2.3 膜酶、离子通道

无论是保障膜脂质成分还是膜蛋白成分的完整

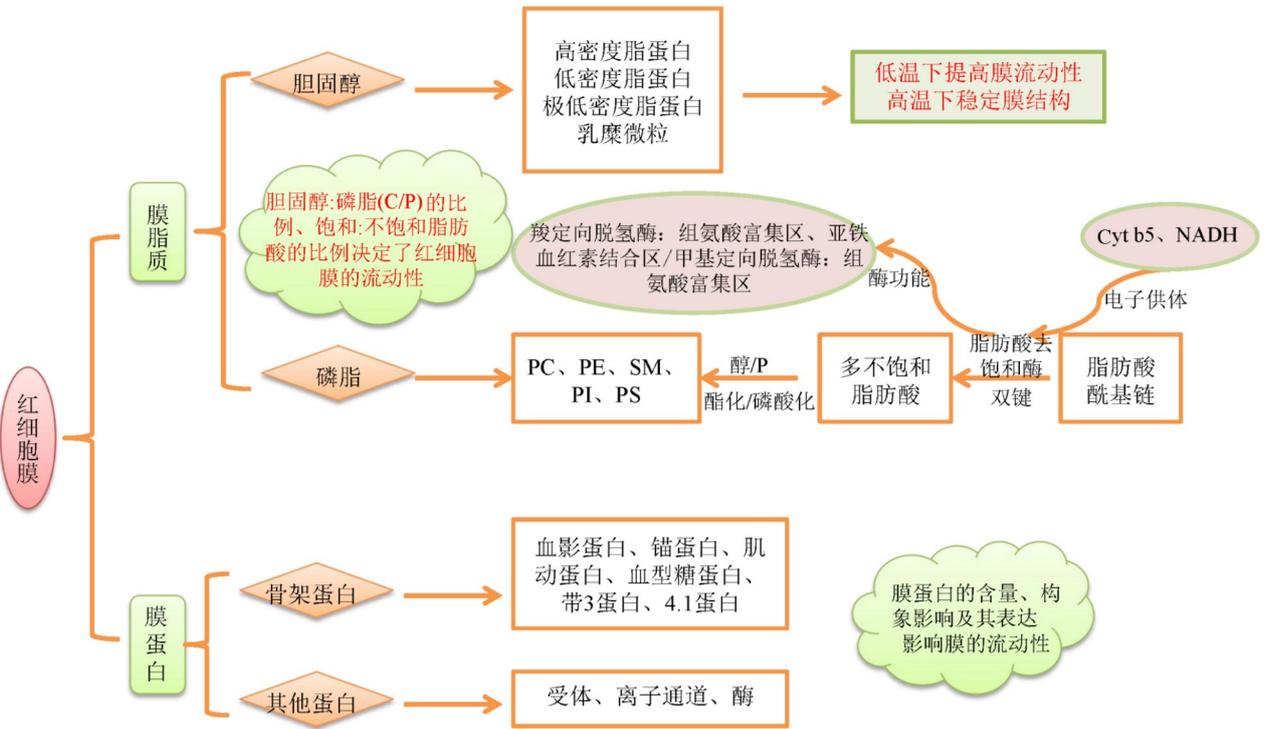


图2 红细胞膜的组成概况图

性，都会受到相应的酶、离子通道的调控。红细胞膜的酶可分为两大类：一类位于膜上，胞质内不存在，如核苷酸代谢酶类(腺苷酸环化酶等)、糖代谢酶类、ATP酶($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP酶}$)、蛋白激酶、乙酰胆碱酯酶等；另一类在膜与胞质中均存在，如某些磷酸酶类(酸性磷酸酶、2,3-二磷酸甘油酸磷酸酶等)、葡萄糖代谢酶类(3-磷酸甘油醛脱氢酶、乳酸脱氢酶等)、谷胱甘肽代谢酶类(谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶)。在细胞膜表面的红细胞组织蛋白酶E的活化，导致膜蛋白降解增加^[40]。酶和通道在生理过程的各种化学反应中发挥着巨大的作用，无论是存在于膜上，还是细胞内，其变化均会对红细胞膜的流动性产生影响。有研究发现，糖酵解过程中ATP酶($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP酶}$)的活性改变能够影响红细胞膜的能量，从而对其流动性产生影响。ROS的堆积导致大量 Ca^{2+} 在膜的 Ca^{2+} 通道上富集，从而大大降低了膜的流动性。还有研究发现，谷胱甘肽代谢酶类(谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶)通过产生抗氧化物质来对抗氧化应激带来的膜流动性波动，然而某些ROS通过作

用于Nrf2-Keap1通路，来抑制谷胱甘肽代谢酶类的活性，从而减少抗氧化物质的产生。这也是维持膜流动性动态平衡的一种方式。其部分相关机制通路见图3。

3 小结与展望

综上所述，影响膜流动性的因素有很多，相关的机制也有很多。红细胞膜流动性具有重要的研究价值，已经有很多学者从不同角度对其进行了探讨。本文从疾病、化学成分、物理因素等方面分类汇总了近二十年来红细胞膜流动性的影响因素，并对其影响机制进行梳理。这不仅能够为临床研究和应用提供思路，还有助于开启对红细胞膜流动性研究的新方向。

红细胞膜流动性对维持机体正常生理活性具有重要意义，膜流动性的增强或降低涉及很多的疾病。本文通过对红细胞膜流动性的影响因素和机制进行梳理，以期对膜流动性的应用提供科学依据，使其研究更加广泛，对疾病的发展有更深入的把控，对治疗有更好的效果。

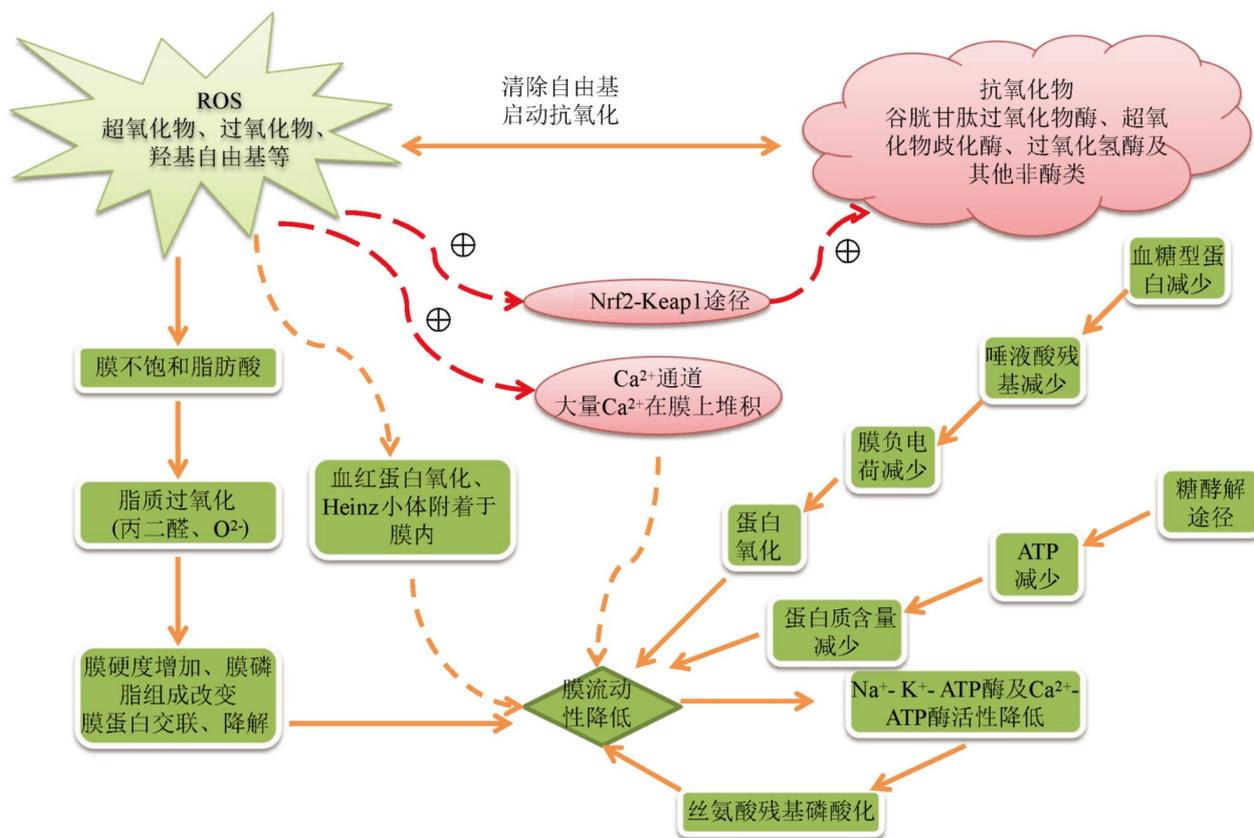


图3 红细胞膜流动性部分机制通路图

参考文献

- [1] Sloop GD, Weidman JJ, St Cyr JA. Perspective: interesterified triglycerides, the recent increase in deaths from heart disease, and elevated blood viscosity. *Therapeutic Adv Cardiovasc Dis*, 2018, 12(1): 23-28
- [2] 周超培, 刘芊芊, 杨春荣, 等. 红细胞载药递送系统的研究进展. *中国药房*, 2020, 31(2): 238-245
- [3] 张之南, 潘华珍. 红细胞膜研究的意义. *生理科学进展*, 1984(3): 222-227
- [4] Cordelli E, Maulucci G, De Spirito M, et al. A decision support system for type 1 diabetes mellitus diagnostics based on dual channel analysis of red blood cell membrane fluidity. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, 162: 263-271
- [5] Vignini A, Alia S, Pugnali S, et al. Erythrocyte membrane fluidity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol*, 2019, 128: 110754
- [6] Bianchetti G, Di Giacinto F, Pitocco D, et al. Red blood cells membrane micropolarity as a novel diagnostic indicator of type 1 and type 2 diabetes. *Anal Chim Acta X*, 2019, 3: 100030
- [7] Maulucci G, Cordelli E, Rizzi A, et al. Phase separation of the plasma membrane in human red blood cells as a potential tool for diagnosis and progression monitoring of type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184109
- [8] Hill MA, Court JM. Erythrocyte membrane fluidity in type 1 diabetes mellitus. *Pathology*, 1983, 15(4): 449-451
- [9] Bianchetti G, Viti L, Scupola A, et al. Erythrocyte membrane fluidity as a marker of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(5): e13455
- [10] Bryszewska M, Watala C, Torzecka W. Changes in fluidity and composition of erythrocyte membranes and in composition of plasma lipids in Type I diabetes. *Br J Haematol*, 1986, 62(1): 111-116
- [11] 陈丽娜, 张良才, 何月涵, 等. 2型糖尿病患者红细胞膜流动性和血浆自体荧光变化的实验研究. *哈尔滨医科大学学报*, 2013, 47(5): 422-424
- [12] Alonso L, Menegatti R, Gomes RS, et al. Antileishmanial activity of the chalcone derivative LQFM064 associated with reduced fluidity in the parasite membrane as assessed by EPR spectroscopy. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 151: 105407
- [13] Sot J, García-Arribas A, Abad B, et al. Erythrocyte membrane nanomechanical rigidity is decreased in obese

- patients. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1920
- [14] 何家骥, 梁小青, 梁启龙, 等. ω -3鱼油脂肪乳对急性一氧化碳中毒大鼠血液流变学及红细胞膜流动性的影响. *甘肃医药*, 2018, 37(10): 865-868,882
- [15] Li M, Gao Y, Wang D, et al. Impaired membrane lipid homeostasis in *Schizophrenia*. *Schizophrenia Bull*, 2022, 48(5): 1125-1135
- [16] Maruyama T, Hieda M, Mawatari S, et al. Rheological abnormalities in human erythrocytes subjected to oxidative inflammation. *Front Physiol*, 2022, 13: 837926
- [17] 张新华, 秦桂秀, 关函洲. 红细胞膜 Na^+ - K^+ -ATP酶活性红细胞膜流动性在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及其意义. *中国药物与临床*, 2011, 11(8): 887-890
- [18] Figueira E, Matos D, Cardoso P, et al. A biochemical and lipidomic approach to perceive *Halimione portulacoides* (L.) response to mercury: an environmental perspective. *Mar Pollution Bull*, 2023, 186: 114393
- [19] 孙永叶, 滕倩, 马爱国, 等. 叶黄素补充对人体红细胞膜流动性及 Na^+ - K^+ -ATP酶活性的影响[C]. 中国营养学会. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 农业部食品与营养发展研究所, 中国科学院上海生科院营养科学研究所. 中国营养学会第十三届全国营养科学大会暨全球华人营养科学家大会论文汇编. 2017: 434
- [20] Naparło K, Bartosz G, Stefaniuk I, et al. Interaction of catechins with human erythrocytes. *Molecules*, 2020, 25(6): 1456
- [21] 宋广磊, 杜琪珍. 木耳硒多糖的分离纯化及对腹水型 S_{180} 细胞膜流动性的影响. *菌物学报*, 2010, 29(5): 713-718
- [22] 贾守宁, 张庆光, 马春花, 等. 红景天苷干预前后高原红细胞增多症大鼠红细胞膜的蛋白质组学研究. *中国中药杂志*, 2020, 45(19): 4719-4724
- [23] Fan W, Evans RM. Turning up the heat on membrane fluidity. *Cell*, 2015, 161(5): 962-963
- [24] Nozawa Y. Adaptive regulation of membrane lipids and fluidity during thermal acclimation in *Tetrahymena*. *Proc Jpn Acad Ser B*, 2011, 87(8): 450-462
- [25] Lyles DS, Landsberger FR. Sendai virus-induced hemolysis: reduction in heterogeneity of erythrocyte lipid bilayer fluidity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74(5): 1918-1922
- [26] Gwozdziński K, Pieniazek A, Bernasinska-Słomczewska J, et al. Alterations in the properties of red blood cells in men with coronary artery diseases after comprehensive cardiac rehabilitation. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 6478785
- [27] Wong CW, Han HW, Hsu S. Changes of cell membrane fluidity for mesenchymal stem cell spheroids on biomaterial surfaces. *World J Stem Cell*, 2022, 14(8): 616-632
- [28] Loyola-Leyva A, Loyola-Rodríguez JP, Barquera S, et al. Differences in erythrocytes size and shape in prediabetes and diabetes assessed by two microscopy techniques and its association with dietary patterns. Pilot study. *Microsc Res Technique*, 2022, 85(12): 3726-3735
- [29] Owen JS, Bruckdorfer KR, Day RC, et al. Decreased erythrocyte membrane fluidity and altered lipid composition in human liver disease. *J Lipid Res*, 1982, 23(1): 124-132
- [30] Targosz-Korecka M, Wnętrzak A, Chachaj-Brekiesz A, et al. Effect of selected B-ring-substituted oxysterols on artificial model erythrocyte membrane and isolated red blood cells. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1862(2): 183067
- [31] Pollet H, Cloos AS, Stommen A, et al. Aberrant membrane composition and biophysical properties impair erythrocyte morphology and functionality in elliptocytosis. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1120
- [32] Patel J, Chowdhury EA, Noorani B, et al. Isoflurane increases cell membrane fluidity significantly at clinical concentrations. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1862(2): 183140
- [33] Zakrzewska K, Oszejka K, Zep W, et al. The impact of short-term shark liver oil supplementation on the fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3329
- [34] Liu P, Zhu W, Chen C, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases. *Life Sci*, 2020, 247: 117443
- [35] Wang Y, Zhou X, Lei Y, et al. NNMT contributes to high metastasis of triple negative breast cancer by enhancing PP2A/MEK/ERK/c-Jun/ABCA1 pathway mediated membrane fluidity. *Cancer Lett*, 2022, 547: 215884
- [36] Evans J, Gratzner W, Mohandas N, et al. Fluctuations of the red blood cell membrane: relation to mechanical properties and lack of ATP Dependence. *Biophys J*, 2008, 94(10): 4134-4144
- [37] Maćczak A, Duchnowicz P, Sicińska P, et al. The *in vitro* comparative study of the effect of BPA, BPS, BPF and BPAF on human erythrocyte membrane; perturbations in membrane fluidity, alterations in conformational state and damage to proteins, changes in ATP level and Na^+/K^+ ATPase and AChE activities. *Food Chem Toxicol*, 2017, 110: 351-359
- [38] Nagao K, Murakami A, Umeda M. Structure and function of $\Delta 9$ -fatty acid desaturase. *Chem Pharm Bull*, 2019, 67(4): 327-332
- [39] Lazari D, Freitas Leal JK, Brock R, et al. The relationship between aggregation and deformability of red blood cells in health and disease. *Front Physiol*, 2020, 11: 288
- [40] Liu W, Ruan ML, Liu L, et al. Self-activated *in vivo* therapeutic cascade of erythrocyte membrane-cloaked iron-mineralized enzymes. *Theranostics*, 2020, 10(5): 2201-2214