

# Hcy、hs-CRP和CysC与颈动脉粥样硬化的相关性研究进展

蒋叶<sup>1</sup>, 王永康<sup>2</sup>, 买买提·依斯热依力<sup>3</sup>, 李岚<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>3</sup>新疆维吾尔自治区人民医院, 科教中心, 新疆 乌鲁木齐

<sup>4</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 心血管内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月21日; 录用日期: 2023年12月14日; 发布日期: 2023年12月21日

## 摘要

在过去的几十年中, 基础和临床研究积累的证据一致表明, 炎症参与了颈动脉粥样硬化(Carotid Atherosclerosis, CAS)的发生发展过程, 并在其中发挥着关键而复杂的作用。值得思考的是, 伴随着相关炎症因子水平的增加, 同时也预示着心血管事件发生率的升高。高敏C反应蛋白(High-Sensitivity C-Reactive protein, hs-CRP)是一种非特异性炎症细胞因子, 通过增加炎症细胞浸润、增加氧化应激以及损害血管内皮的功能, hs-CRP加速动脉粥样硬化斑块的形成和破坏。同样, 同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)能够参与多机制的血管内皮功能受损, 同时刺激血管平滑肌细胞增生, 内皮细胞能够调节血管张力、通透性、炎症和细胞生长, 在维持血管壁稳态方面起着关键作用。Hcy诱导的血管损伤结局最终影响了血流通路。以及酰化反应导致血栓、颈动脉粥样硬化的产生。然而, 血清胱抑素C (Cystatin C, CysC) CysC作为半胱氨酸蛋白酶的抑制剂, 在动脉粥样硬化的发病机制中起着重要作用。高水平的胱抑素C可能通过调节蛋白水解和抗蛋白水解活性的平衡直接影响血管壁重塑的过程。以及, 胱抑素C可能具有直接的毒性作用, 导致其与中风和其他心血管事件的风险相关联。

## 关键词

高敏C反应蛋白, 同型半胱氨酸, 胱抑素C, 颈动脉粥样硬化, 炎症细胞因子

# Research Progress on the Correlation between Hcy, hs-CRP, CysC and Carotid Atherosclerosis

Ye Jiang<sup>1</sup>, Yongkang Wang<sup>2</sup>, Yisireyili-Maimaiti<sup>3</sup>, Lan Li<sup>1,4\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 蒋叶, 王永康, 买买提·依斯热依力, 李岚. Hcy、hs-CRP 和 CysC 与颈动脉粥样硬化的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19471-19478. DOI: 10.12677/acm.2023.13122741

<sup>1</sup>The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>3</sup>Science and Education Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

<sup>4</sup>Department of Cardiology, The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Dec. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

In the past decades, the evidence accumulated from basic and clinical research has consistently shown that inflammation is involved in the occurrence and development of carotid atherosclerosis, and plays a key and complex role in it. It is worth considering that the increase in levels of related inflammatory factors also indicates an increase in the incidence of cardiovascular events. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a non-specific inflammatory cytokine. By increasing inflammatory cell infiltration, increasing oxidative stress and damaging the function of vascular endothelium, hs-CRP accelerates the formation and destruction of atherosclerotic plaque. Similarly, homocysteine (Hcy) can participate in multiple mechanisms of impaired endothelial function and stimulate the proliferation of vascular smooth muscle cells. Endothelial cells can regulate vascular tension, permeability, inflammation, and cell growth, playing a crucial role in maintaining vascular wall homeostasis. The outcome of Hcy induced vascular injury ultimately affects the blood flow pathway. And acylation reaction leads to thrombosis and carotid atherosclerosis. However, serum cystatin C (CysC) CysC, as an inhibitor of cysteine protease, plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. High levels of cystatin C may directly affect the process of vascular wall remodeling by regulating the balance between protein hydrolysis and anti protein hydrolysis activity. Moreover, cystatin C may have direct toxic effects, leading to its association with the risk of stroke and other cardiovascular events.

## Keywords

Hypersensitive C-Reactive Protein, Homocysteine, Cystatin C, Carotid Atherosclerosis, Cytokines

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

颈动脉是位于颈部两侧的一对血管，为大脑和头部提供含氧血液。随着时间的推移和多种损伤机制的共同作用，脂肪物质和胆固醇的积聚会产生斑块，使颈动脉变窄[1]。这会减少流向大脑的血液并增加中风的风险。我们在关于动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)既往研究中发现，动脉粥样硬化被认为是一种动脉壁的慢性低度炎症性疾病。先天免疫细胞在短暂暴露于病原体和危险相关分子模式(如氧化低密度脂蛋白(ox-LDL))后形成长期促炎表型的过程，有助于形成持久的促炎巨噬细胞表型，其特征是促动脉粥样硬化细胞因子和趋化因子的产生增加，动脉粥样硬化斑块处泡沫细胞的形成增加[2]。同时揭示出，炎症与CAS两者之间的关系密切而复杂，炎症和免疫反应参与了颈动脉粥样硬化的病理过程，前者被认为CAS在转变为不稳定斑块中起关键作用[3]。Zhong等[4]在研究中通过抑制Nox-4/NLRP-3通路的激活，

从而抑制了氧化应激和炎症反应过程,可以减轻动脉粥样硬化病变的发生。在一项关于 Prosaposin 介导人类动脉粥样硬化的炎症的研究中表明,动脉粥样硬化是一种胆固醇诱导的炎症性疾病,其中单核细胞和巨噬细胞是主角[5]。分子生物学的进步有助于识别炎症标志物及其与 CAS 的紧密联系。

在基于人群队列研究表明,Hcy 会干扰一氧化氮(NO)的产生,一氧化氮是内皮稳态的气态调节剂。Yan 等[6]在研究中发现 NO 水平明显低于正常人群,表明 CAS 的发生与 NO 的分泌相关,NO 的分泌过少可导致动脉粥样硬化的发生,引起急性脑梗死。Deng 等[7]的一项研究表明,血管内皮细胞 NO 合成或分泌减少以及 Hcy 水平升高能够对血管内皮舒张功能造成损伤,引起血压的升高,促进了动脉粥样硬化以及血管内皮功能损伤。Hcy 还介导关键内皮抗氧化系统的丧失,导致动脉粥样硬化性血管病变的生长。此外,过量的 Hcy 可能间接掺入蛋白质中,这一过程称为蛋白质 N-同型半胱氨酰化,诱导血管损伤[8]。hs-CRP 是血管炎性反应的典型物质以及动脉粥样硬化进展和临床事件的有用预测指标。同时,hs-CRP 与颈动脉内膜中层厚度进展和临床事件的发生率显著相关[9]。CysC 可以保护血管细胞外基质的重塑。CysC 可诱导和促进血管平滑肌细胞增殖和凋亡、白细胞增殖、细胞因子释放和巨噬细胞趋化和动脉壁脂质沉积等。上述过程都加速了颈动脉粥样硬化的形成[10]。本文旨在结合国内外文献对 Hcy、hs-CRP 和 CysC 与颈动脉粥样硬化的相关性进行总结阐述。

## 2. Hcy 通过多途径诱导颈动脉粥样硬化的发生

### 2.1. Hcy 的血管效应

Hcy 作为动脉粥样硬化和心血管疾病的独立危险因素。研究发现,蛋氨酸和 Hcy 代谢中断,细胞内 Hcy 水平将增加,导致大量氨基酸溢出细胞并积聚在周围组织中[11]。然后血浆和组织 Hcy 浓度升高,随着时间的推移,血管并发症随之而来。临床和动物研究揭示了 Hcy 发挥其破坏性作用的潜在病理生理学靶点。这些靶标包括血管平滑肌细胞、结缔组织、凝血因子、脂质和 NO 信号转导分子[12]。然而,大量研究提出并解释与 Hcy 水平升高相关病理变化的生物分子机制。有研究表明,Hcy 最初攻击血管内皮并参与血管并发症的级联反应(如内皮生长的延迟)。Hcy 还被证明通过诱导动脉内部和内侧弹性层碎裂的细胞外基质来引起血管壁结构的显著变化[13]。因此,Hcy 会引起动脉血管弹性结构恶化和僵硬胶原蛋白沉积增加,从而导致血管壁重塑并导致血管疾病。

### 2.2. Hcy 介导的氧化应激导致血管内皮细胞的损伤和功能障碍

许多常见且危及生命的疾病,包括动脉粥样硬化、肿瘤和组织炎症,都将自由基反应作为损伤的潜在机制[14]。细胞内自由基来源包括正常代谢物质、NADPH 氧化酶、NOS、环氧合酶、脂氧合酶、细胞色素 P-450、单加氧酶和黄嘌呤氧化酶等。体内氧化反应形成一系列 ROS,例如超氧阴离子( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )和羟基自由基。这些高度不稳定的分子往往会与相邻分子发生快速反应[15]。这个过程产生了一个连锁反应,继续产生更多的自由基,这些自由基与新的靶标反应,最终使保护性抗氧化系统失效,并降低它们解毒反应性中间体和修复 ROS 介导的损伤能力。由此产生的氧化应激随后会破坏蛋白质、脂质和 DNA,从而导致细胞死亡和疾病[16]。然而,氧化应激被认为是导致 Hcy 诱导的细胞损伤和功能障碍的主要生化机制。

Hcy 含有反应性巯基,与大多数含硫醇的氨基酸一样,在氧和金属离子存在下可以发生快速自氧化,产生有效的 ROS,增加产生氧化应激的活性氧(ROS)的细胞内浓度。ROS 扰乱脂蛋白代谢,导致动脉粥样硬化性血管病变的生长,促进血小板和白细胞的活化[17]。ROS 介导的损伤是 Hcy 介导的血管功能障碍的潜在分子机制。组织无法清除有害氧化剂导致脂质过氧化、蛋白质修饰、内皮损伤、合成 NO 的能力下降、限制正常血管舒张、细胞死亡和组织形态改变。除了氧化损伤外,氧自由基还可以激活信号分

子, 例如 NF- $\kappa$ B, 从而放大氧化反应[18]。制定特定的治疗策略和方法来治疗或调节 Hcy 患者的氧化介导的血管功能障碍非常重要。Hcy 介导的 NADPH 氧化酶产生超氧化物也是高血压和动脉粥样硬化等多种血管疾病发病机制的关键生化机制。Hcy 显著增加 NADPH 氧化酶的表达和活性, 其可以刺激免疫细胞和血管细胞中氧化酶介导的超氧化物产生[19], 这表明它参与了 Hcy 诱导的氧化应激、内皮功能障碍和血管壁损伤。

### 2.3. Hcy 在预测颈动脉粥样硬化中有一定价值

Hcy 作为心血管疾病的生物标志物已被充分证明。在颈动脉环境中, 高水平的 Hcy 与多普勒超声检查测量的颈动脉斑块形态和总颈动脉斑块面积有关[20]。并且也与颈动脉内膜切除术后的再狭窄相关。最近的一项研究包含 5393 名 40 岁以上且没有心血管事件的参与者, 结果显示, 无症状颈动脉狭窄的个体具有较高的同型半胱氨酸水平[21]。Hcy 已被证明通过增加炎症细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的表达和血浆水平, 并增强血管系统中氧化还原敏感的核炎症转录因子核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的激活来启动这一过程。严格调控的炎症过程的不稳定活性被认为在动脉粥样硬化的发病机制和进展中起着关键作用[22]。

## 3. hs-CRP 水平与颈动脉粥样硬化的发生及程度有关

### 3.1. hs-CRP 通过多机制参与颈动脉粥样硬化的形成

动脉粥样硬化是一种进行性和退行性的过程, 其特征是动脉壁内脂质物质积累、炎症细胞浸润, 特别是巨噬细胞, 随后形成泡沫细胞和平滑肌细胞增殖, 导致结缔组织改变, 形成粥样斑块并最终导致斑块破裂。hs-CRP 作为一种循环炎症指标与炎症引发的动脉粥样硬化斑块密切相关。hs-CRP 可由动脉粥样硬化局部的血管平滑细胞和巨噬细胞产生[23]。通常, 血浆中只能检测到微量的 CRP 或 hs-CRP。在急性炎症情况下, hs-CRP 浓度可急剧升高。研究中发现 hs-CRP 对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)具有高亲和力, 促进炎症细胞粘附, 促进巨噬细胞的内膜下迁移渗透, 致使内皮松弛受损, 最终促进血栓形成作用[24]。

hs-CRP 能够响应巨噬细胞和 T 细胞分泌的 IL-6。白细胞介素-6 是 NLRP-3 炎症小体和 IL-1 $\beta$  信号通路的一部分。这些上游介质可被胆固醇、局部缺氧和动脉粥样硬化部位的局部血流动力学等触发因素激活。白细胞介素-6 以及可能的其他上游炎症介质进而导致动脉粥样硬化进展和不稳定[25]。

### 3.2. hs-CRP 与颈动脉内膜中层厚度增加相关

颈动脉内膜中层厚度(CIMT)被广泛认为是确定动脉粥样硬化早期状态的重要参数, CIMT 的测量可以有助于区分心血管事件风险增加的人群。在目前的研究中, 血浆 hs-CRP 与 CIMT 显著相关[26]。

hs-CRP 可测量 CRP 水平, 以识别低但持续的炎症水平。最近一项纳入 1600 多名无症状颈动脉粥样硬化患者的大型系列研究前瞻性随访, 发现血清 hs-CRP 水平升高患者的心血管死亡风险显著增加。该风险与 hs-CRP 水平相关, 颈动脉狭窄大于 50%和 hs-CRP 水平大于 0.29 mg/dL 的患者心血管死亡风险几乎是颈动脉狭窄小于 50%和 hs-CRP 水平低于 0.29 mg/dL 的患者的两倍[27]。同样, 一些研究表明, 血清高 hs-CRP 水平可以预测颈动脉斑块的存在。斑块类型与 hs-CRP 水平的关系也多种多样: 一些研究报告表明 hs-CRP 水平与回声透明斑块有关, 也有研究将 hs-CRP 水平与斑块体积增加相关。hs-CRP 可预测 MRI 成像显示的不稳定斑块(T1 加权像中的低信号), hs-CRP 水平与颈动脉支架置入术期间弥散加权 MRI 成像检测到的大量新发病变显著相关[28] [29] [30] [31]。在一项总结了 12 项研究结果的 Meta 分析中, hs-CRP 水平升高与缺血性卒中风险增加独立相关, 其中包括 2000 多名患者并且还预测了颈动脉内膜切除术后的早期再狭窄[32]。

## 4. CysC 与颈动脉粥样硬化

### 4.1. CysC 表达的减少或抑制与颈动脉粥样硬化病变增加相关

近年来的研究发现 CysC 与冠状动脉粥样硬化、高血压病和肺动脉病变等多种心血管疾病密切相关。炎症反应也高度影响动脉粥样硬化的整个过程。在一项研究中发现, CysC 可以避免血管内皮细胞受到炎症反应的侵袭。由于缺乏 CysC, 将会引起半胱氨酸蛋白酶活性增强, 进而诱导 AS 病变中的微血管形成、SMC 凋亡等过程促进炎症发生[33]。低水平 CysC 会降低血管壁对感染的抵抗力, 进一步, 逐渐增强的慢性炎症刺激导致了斑块的侵袭性生长。

Eriksson 团队一项关于 CysC 基因与冠状动脉疾病局灶性疾病的研究中发现[34], 血浆 CysC 浓度显著降低与动脉段的平均狭窄数量更高有关。突变型 CysC 单倍型与更多的动脉狭窄相关, 梗死后患者的血清 CysC 水平低于对照组。这些结果表明胱抑素 C 在动脉粥样硬化发生中的保护作用。已证实在动脉粥样硬化局部组织蛋白酶的活性增加而 CysC 减少。早在 1999 年 Shi 等应用免疫染色法与免疫杂交法发现动脉粥样斑块与腹主动脉瘤组织中组织蛋白酶 S 及 K 较正常血管多, 而 CysC 含量较正常血管少[35]。在一项关于动脉粥样硬化和血管损伤诱导的新内膜形成过程的研究中揭示, 抑制剂 CysC 的表达在大鼠颈动脉的新内膜病变中降低, 以及参与颈动脉粥样硬化病变形成的生长因子和细胞因子与 CysC 表达的变化相关[36]。随后 Bengtsson 当喂食高脂肪饮食时, 敲除 CysC 的小鼠斑块大小和巨噬细胞含量增加。有证据表明, 活性氧会导致血管氧化应激、炎症和内皮功能障碍, 这在动脉粥样硬化和心力衰竭中起着非常重要的作用[37]。

最近的一项实验研究表明, 由于缺乏 CysC, 半胱氨酸蛋白酶活性增强, 通过促进微血管形成和平滑肌细胞凋亡以及白细胞粘附和增殖, 有利于动脉粥样硬化诱导的动脉病变的炎症[38]。此外, 低 CysC 水平似乎会降低对细菌和病毒感染的抵抗力, 从而可能增强导致侵袭性斑块生长的慢性低度炎症刺激[39]。

### 4.2. CysC 在细胞外基质(ECM)重塑中起关键作用

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是一种炎症性疾病, 其特征是广泛的动脉壁基质蛋白降解。CysC 在细胞外基质(ECM)重塑中起关键作用, 并与动脉粥样硬化心血管疾病的发展有关[40]。颈动脉粥样硬化是缺血性中风的主要原因。在颈动脉粥样硬化内膜增厚的早期形成过程中, 血管细胞外基质的重塑是不可避免的, 尤其是弹性蛋白的降解, 使平滑肌细胞能够穿透内弹力层, 然后从中膜迁移到发育中的内膜。相关研究揭示了, 巨噬细胞和内膜平滑肌细胞分泌的人动脉粥样硬化斑块中强效弹性蛋白酶组织蛋白酶 S 和 K 的表达量增加, 而正常动脉含有很少或不含这些酶。对应的, 这些组织蛋白酶最丰富的细胞外抑制剂 CysC 的表达也下降了。这表明 CysC 可以保护血管免受 CAA 和 CA 背景下的基质降解[41]。CysC 通过在体外和体内调节蛋白水解酶有效抑制组织蛋白酶。CysC 可以与组织蛋白酶相互作用, 从而在动脉内膜下细胞外基质蛋白的积累和降解之间保持动态平衡。

### 4.3. CysC 能够抑制 ox-LDL 引起的血管平滑肌细胞损伤

新的研究结果显示在动脉粥样硬化局部, CysC 能够显著阻碍 ox-LDL 引发的人血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cell, VSMC)凋亡, 从而降低血管平滑肌细胞的凋亡率, 一定程度上维持了斑块的稳定性, 减少动脉粥样硬化并发症的发生[42]。在 ox-LDL 诱导的 VSMC 凋亡中, 作为细胞凋亡过程中的信使分子和效应分子的细胞 ROS 生成量明显增加, CysC 可以有效降低其生成量, 在一定程度上减弱 ROS 介导的凋亡作用[43]。同时, CysC 还能够一定程度上减少细胞线粒体损伤起到抗细胞凋亡的作用。在 ox-LDL 诱导的 VSMC 凋亡中, 线粒体损伤后, 其膜的通透性增加, 致使细胞凋亡启动因子从线粒体

内释放,可激活凋亡蛋白酶,并增 caspase-3 的蛋白水解活性,进而使细胞凋亡。CysC 可在一定程度上有效地抑制 caspase-3 的活性,抑制 ox-LDL 诱导的细胞凋亡[44]。wang 等[45]一项通过构建 CysC 稳定的真核表达载体,并成功转染血管平滑肌细胞,探索 CysC 对 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞凋亡相关指标的影响。结果表明 CysC 对 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞损伤具有一定的保护作用。

## 5. 总结与展望

尽管在 CAS 治疗方面取得了重大进展,但早期识别和预防 CAS 仍然至关重要,因为颈动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要原因。CAS 的早期多数没有明显症状。在 CAS 斑块进展过程中,特定分子可能会扩散到血清中,从而以配体或信号作为斑块存在、状态和并发症的标志物[46]。hs-CRP 促进了内皮细胞活化、粘附分子表达和由此产生的内皮功能障碍。Hcy 有助于生成 ROS、活性氮自由基和活性硫醇物质。降低了 NO 的利用度。这些进程激活潜在的基质金属蛋白酶。这将导致危害性的心血管重塑。同样,CysC 在维持动脉粥样硬化斑块稳定性方面也起着重要作用[47]。

随着 Hcy、hs-CRP 和 CysC 在基础及临床研究的进一步深入,将为临床诊疗 CAS 提供新的思路,以及对 CAS 的预防和治疗带来新的前景。然而,Hcy、hs-CRP 和 CysC 与颈动脉粥样硬化的关系纷繁复杂,其确切的发病机制还需更深入的基础及临床研究进一步揭示。

## 基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C175)。

## 参考文献

- [1] Paraskevas, K.I. and Silleesen, H.H. (2020) Carotid Atherosclerosis Markers and Adverse Cardiovascular Events. *International Journal of Cardiology*, **307**, 178. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.047>
- [2] 孙蔚,王慧丽,岳媛媛,等.血清炎症因子白细胞介素-18、高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$  与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(4): 265-267.
- [3] Goikuria, H., Vandenbroeck, K. and Alloza, I. (2018) Inflammation in Human Carotid Atheroma Plaques. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **39**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.006>
- [4] 钟子安,刘娟,杨柳,等.基于 Nox4/NLRP3 通路探讨桃叶珊瑚苷干预动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(13): 2405-2411.
- [5] van Leent, M.M.T., Beldman, T.J., Toner, Y.C., et al. (2021) Prosaposin Mediates Inflammation in Atherosclerosis. *Science Translational Medicine*, **13**, eabe1433. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe1433>
- [6] 颜因,刘多,李承,等.急性脑梗死患者血管内皮功能、Hcy 水平及预后分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(9): 10-13.
- [7] 邓远琼,刘伯胜,邓远琪,等.急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(32): 3057-3061.
- [8] Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I. and Castro, R. (2019) The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
- [9] Fittipaldi, S., Pini, R., Pasquinelli, G., et al. (2016) High Sensitivity C-Reactive Protein and Vascular Endothelial Growth Factor as Indicators of Carotid Plaque Vulnerability. *The Journal of Cardiovascular Surgery*, **57**, 861-871.
- [10] Umemura, T., Kawamura, T., Mashita, S., et al. (2016) Higher Levels of Cystatin C Are Associated with Extracranial Carotid Artery Steno-Occlusive Disease in Patients with Noncardioembolic Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases Extra*, **6**, 1-11. <https://doi.org/10.1159/000443338>
- [11] Chen, A., Wu, W., Gong, J., et al. (2023) Association of Homocysteine with Carotid Atherosclerosis in Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, **37**, 227-234. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00665-1>
- [12] Catena, C., Colussi, G., Url-Michitsch, M., et al. (2015) Subclinical Carotid Artery Disease and Plasma Homocysteine Levels in Patients with Hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, **9**, 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.12.020>

- [13] Piazzolla, G., Candigliota, M., Fanelli, M., *et al.* (2019) Hyperhomocysteinemia Is an Independent Risk Factor of Atherosclerosis in Patients with Metabolic Syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **11**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0484-0>
- [14] 张帅. 炎性微环境靶向性纳米酶在动脉粥样硬化和缺血再灌注损伤治疗中的应用研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [15] 王道鑫, 张添光, 缪朝玉. 血管内皮细胞线粒体氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(6): 329-334, 388.
- [16] Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D. and Mehta, J.L. (2017) Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, **19**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- [17] Marchio, P., Guerra-Ojeda, S., Vila, J.M., *et al.* (2019) Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 8563845. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>
- [18] 梁学飞, 马致远, 张永春, 等. SIRT1/LOX-1 通路在同型半胱氨酸介导的动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(8): 1487-1492.
- [19] 殷玲. 高同型半胱氨酸血症与炎症反应疾病研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(2): 228-232.
- [20] 孙翔, 谭杰. 超声造影在检测冠心病颈动脉斑块内新生血管中的作用及与血清 Hcy 的关系[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(6): 1402-1406.
- [21] Jia, J., Wang, A., Wang, J., *et al.* (2016) Homocysteine and Its Relationship to Asymptomatic Carotid Stenosis in a Chinese Community Population. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 37361. <https://doi.org/10.1038/srep37361>
- [22] 孙文萍, 汤雪晴, 谢春香, 等. 同型半胱氨酸对血管内皮细胞核转录因子及细胞间黏附分子的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(6): 554-556.
- [23] Kones, R. (2011) Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Integration of New Data, Evolving Views, Revised Goals, and Role of Rosuvastatin in Management. A Comprehensive Survey. *Drug Design, Development and Therapy*, **5**, 325-380. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S14934>
- [24] Eisenhardt, S.U., Habersberger, J., Murphy, A., *et al.* (2009) Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research*, **105**, 128-137. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.190611>
- [25] Georgakakis, M.K., Malik, R., Richardson, T.G., *et al.* (2022) Associations of Genetically Predicted IL-6 Signaling with Cardiovascular Disease Risk across Population Subgroups. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02446-6>
- [26] Yuksel, B., Koc, P., Ozaydin Goksu, E., *et al.* (2021) Is Multiple Sclerosis a Risk Factor for Atherosclerosis? *Journal of Neuroradiology*, **48**, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.10.002>
- [27] Mayer, F.J., Binder, C.J., Wagner, O.F., *et al.* (2016) Combined Effects of Inflammatory Status and Carotid Atherosclerosis: A 12-Year Follow-Up Study. *Stroke*, **47**, 2952-2958. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013647>
- [28] Zhang, Q., Wu, C., Liu, Y., *et al.* (2023) Chronic Inflammation Plays a Role of a Bridge between Cardiovascular Disease and Hyperglycemia. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **21**, 468-474. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0086>
- [29] Kadoglou, N.P.E., Moulakakis, K.G., Mantas, G., *et al.* (2022) The Association of Arterial Stiffness with Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. *Angiology*, **73**, 668-674. <https://doi.org/10.1177/00033197211068936>
- [30] Scimeca, M., Montanaro, M., Cardellini, M., *et al.* (2021) High Sensitivity C-Reactive Protein Increases the Risk of Carotid Plaque Instability in Male Dyslipidemic Patients. *Diagnostics*, **11**, Article 2117. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112117>
- [31] Shindo, A., Tanemura, H., Yata, K., *et al.* (2014) Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis: Pentraxin 3 Can Become a Novel Marker of Plaque Vulnerability. *PLOS ONE*, **9**, e100045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100045>
- [32] Zhou, Y., Han, W., Gong, D., *et al.* (2016) Hs-CRP in Stroke: A Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **453**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.027>
- [33] 樊蓉, 任卫东. 超声评估冠状动脉粥样硬化性心脏病患者二尖瓣环移位参数及其与血清 Hcy、vWF 及 CysC 水平的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13): 23-26.
- [34] Eriksson, P., Deguchi, H., Samnegård, A., *et al.* (2004) Human Evidence that the Cystatin C Gene Is Implicated in Focal Progression of Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 551-557. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000117180.57731.36>

- [35] Shi, G.P., Sukhova, G.K., Grubb, A., *et al.* (1999) Cystatin C Deficiency in Human Atherosclerosis and Aortic Aneurysms. *Journal of Clinical Investigation*, **104**, 1191-1197. <https://doi.org/10.1172/JCI7709>
- [36] Cheng, X.W., Kuzuya, M., Sasaki, T., *et al.* (2004) Increased Expression of Elastolytic Cysteine Proteases, Cathepsins S and K, in the Neointima of Balloon-Injured Rat Carotid Arteries. *The American Journal of Pathology*, **164**, 243-251. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63114-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63114-8)
- [37] Bengtsson, E., To, F., Håkansson, K., *et al.* (2005) Lack of the Cysteine Protease Inhibitor Cystatin C Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 2151-2156. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000179600.34086.7d>
- [38] Luo, F., Luo, J.Y., Liu, F., *et al.* (2023) Coronary Artery Calcium and Cystatin C for Risk Stratification of MACCEs and All-Cause Death in Symptomatic Patients. *Clinical Cardiology*, **46**, 195-203. <https://doi.org/10.1002/clc.23959>
- [39] Jasir, A., Kasprzykowski, F., Kasprzykowska, R., *et al.* (2003) New Antimicrobial CYSTATIN C-BASED PEPTIDE ACTIVE against Gram-Positive Bacterial Pathogens, Including Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Multi-resistant Coagulase-Negative Staphy-lococci. *APMIS*, **111**, 1004-1010. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2003.t01-1-apm1111110.x>
- [40] Wu, H., Du, Q., Dai, Q., *et al.* (2018) Cysteine Protease Cathepsins in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 111-123. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17016>
- [41] Wang, X. and Khalil, R.A. (2018) Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*, **81**, 241-330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
- [42] Fraley, A.E. and Tsimikas, S. (2006) Clinical Applications of Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Current Opinion in Lipidology*, **17**, 502-509. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000245255.40634.b5>
- [43] Tsimikas, S., Lau, H.K., Han, K.R., *et al.* (2004) Percutaneous Coronary Intervention Results in Acute Increases in Oxidized Phospholipids and Lipoprotein (a): Short-Term and Long-Term Immunologic Responses to Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Circulation*, **109**, 3164-3170. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130844.01174.55>
- [44] 舒瑛. 胱抑素 C 与心血管疾病的关 系[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(5): 673-677.
- [45] 王群, 鹿庆华, 蒋卫东, 等. 胱抑素 C 对氧化型低密度脂蛋白诱导的人血管平滑肌细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(12): 2319-2323.
- [46] Martinez, E., Martorell, J. and Rimbau, V. (2020) Review of Serum Biomarkers in Carotid Atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery*, **71**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.04.488>
- [47] 梁蕴瑜, 谢平畅, 钟言, 等. 外周血 HCY、PLR 及 hs-CRP 预测原发性高血压患者颈动脉粥样硬化的诊断效能[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3110-3114.