

动脉粥样硬化研究：缘起、观点及发展趋势

李晨¹, 李蓉^{2*}, 李立³

¹青海大学附属医院老年医学, 青海 西宁

²青海大学附属医院全科医学, 青海 西宁

³咸阳市第一人民医院神经内科, 陕西 咸阳

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

动脉粥样硬化作为一个重要的心血管疾病研究领域, 世界医学界已对其进行了大量的探索和研究。期间因科技技术的局限性, 对其认识停滞, 甚至遭遇坎坷, 但近些年伴随研究规模的快速发展, 关于AS的研究成果也令人瞩目。本文通过搜索国内知网、万方, 国外Pubmed等大型搜索网站有关动脉粥样硬化研究历史背景、观点及最新研究进展等相关文献资料, 并进行整理汇总, 梳理国内外研究, 总结动脉粥样硬化最新研究进展, 重点结合最新相关研究成果, 希望能理清动脉粥样硬化各研究学说之间联系, 为将来动脉粥样硬化研究方向提出一些建设性意见。

关键词

动脉粥样硬化学说, 研究进展

Atherosclerosis Research: Origin, Viewpoint and Development Trend

Chen Li¹, Rong Li^{2*}, Li Li³

¹Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of General Practice, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

³Department of Neurology, The First People's Hospital of Xianyang, Xianyang Shaanxi

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Atherosclerosis, as an important field of cardiovascular disease research, has been explored and

*通讯作者。

studied by the world medical community for hundreds of years. During this period, due to the limitations of scientific and technological technology, the understanding of it is stagnant and even bumpy, but in recent years, with the rapid development of research scale, the research results on AS are also remarkable. In this paper, by searching the historical background, viewpoint and latest research progress of atherosclerosis research on large search websites such as domestic knowledge network, Wanfang and foreign Pubmed, and sorting out and summarizing the domestic and foreign research, summarizing the latest research progress of atherosclerosis, focusing on combining the latest relevant research results, hoping to sort out the relationship between the research theories of atherosclerosis and put forward some constructive opinions for the future research direction of atherosclerosis.

Keywords

Atherosclerosis Theory, Research Progress

Copyright © 2022 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

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS), 其发生涉及复杂的过程, 对 AS 深入系统的研究始于 20 世纪 50 年代, 经过长期的研究, 人们逐渐认识到: AS 是可干预的, 是由多种遗传和环境因素共同或相互作用而成。冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)作为常见的一种心血管疾病, 在世界范围内占疾病总死亡率的 30%左右, 是心血管疾病患者最重要的死亡原因。而 AS 作为其主要病理改变, 已有多种假说来解释。虽然人们对 AS 认识、预防及诊疗方面有了巨大进步, 但具体发病机制尚处于探索当中。

2. 动脉粥样硬化研究的缘起

2.1. 动脉粥样硬化临床症状描述演变

中国古代就有“胸痹”记载, 但中医文集中无“动脉粥样硬化”一词。对于 AS 病理解剖描述, 中国最早记载, 秦汉以前的《黄帝内经》及《后汉书王莽传》。而西方最早的记录始于 1575 年, 意大利著名解剖学家 Gabriel Fallopius 的学生 Volcher Coiter 整理出版 Fallopius 生前的演讲和他的学生的笔记, 其中写到 Fallopius 观察到他称之为退化成骨样的动脉病理学改变, 表明 AS 钙化病变的存在, 这是目前发现的关于 AS 描述最早的文献(Volcher Coiter. De Avium Sceletis et Praecipius Musculis (Nuremberg, 1575) [1]。1695 年, Joseph Conrad Bruner 报告在尸检中发现主动脉和其它大血管变硬的病变。1784 年法国 François Poulletier, 首次从胆结石中发现胆固醇, 但当时不消除该物质与 AS 关系如何。1799 年 CH Parry 尸解时发现硬化或骨化的死者冠脉血管内出现一些沙砾样物质, 并认为该物质是引起心绞痛的主要原因。之后随病理学发展, 1904 年, 德国 Marchand 正式提出“atherosclerosis”这一定义; 1913 年, 俄国 Nikolai Anitschkow 首次进行 AS 实验性研究, 之后关于 AS 研究才逐渐发展起来。

2.2. 动脉粥样硬化概念的演变

2000 多年前, 古罗马学者 Celsius 创立了“粥瘤”(Atheroma)这个术语, 但当时指的是脂肪瘤(Fatty

Tumour)。1755年, 粥瘤被 Albrecht von Haller 用来描述为动脉内膜观察到的退行性病变。1815年, Joseph Hodgson 在提出炎症与 AS 相关的同时, 创立了“atheromatosis”一词以描述脂肪性动脉退行性病变。1829年, 法国外科医生和病理学家 Jean Lobstein 在他的著作《Traité d'Anatomie Pathologique》(1933年出版)中首次使用了术语“Arteriosclerosis”, 即“动脉硬化”。1904年, 德国 Felix Jacob Marchand 将存在脂肪沉积且血管硬化的病变命名为“atherosclerosis”。如今, AS 和动脉硬化则是不同概念。动脉硬化包含 AS、细小动脉硬化及动脉中膜硬化。

3. 动脉粥样硬化研究的主要观点

3.1. 炎症学说

1815年, Joseph Hodgson 首次提出炎症可促使 AS 形成, 提示 AS 是慢性炎症病变。1840年, 奥地利病理学家 Carl von Rokitansky 和现代病理学之父德国病理学家 Rudolf Virchow 都注意到 AS 病变中炎症的存在。尽管 Rokitansky 认为炎症在 AS 中不起主要作用, 但 Virchow 仍认为 AS 是因脂质等浸入血管壁导致内膜炎性改变而引起的一种“变形性动脉内膜炎”, 并 1856 年提出 AS “炎症学说”。此后 Gilbert 等 1889 年通过动物实验支持了炎症学说。但直到 1999 年 Russell Ross 重新对 AS 炎症学说进行综合论述, 才开始让学术界重视起来, 并成为当今 AS 主流学说之一。AS 不同于一般炎症, 是始于动脉血管内膜局部修饰的低密度脂蛋白(LDL)沉积和内皮细胞激活而发生的炎性改变, 这也是现有各种药物研究重要的监测指标之一。如以调脂为主的他汀类药物和 PCSK9 抑制剂, 这两类药物, 虽也有抗炎作用, 但未成为主流。直到 20 世纪 90 年代末, 随着研究日益深入, 特别是 2017 年 CANTOS 试验[2], 为 AS 炎症学说提供了最为关键的直接证据, 至此炎症在 AS 及其并发症中的作用逐步受到认可。AS 炎症过程主要表现为: 炎症因子(IL-1、IL-6 等)、转录因子(Egr3 等)等通过炎症信号通路介导内皮功能紊乱或损伤、斑块生长, 并加剧局部细胞凋亡、内皮新生血管形成、斑块破裂、血栓形成等, 从而加剧局部缺血及梗死。其中 Egr3 属于转录因子家族成员, 在有害物质、炎症、缺氧、细胞因子等多种刺激诱导下快速生成。研究表明, 参与 AS 炎症过程的 IL-1、CRP 等炎症因子受 Egr3 的调控, 且 Egr3 亦能调控 JAK/STAT、NF- κ B 等信号通路。因此, 考虑炎症与受 Egr3 调控的炎症基因的表达水平和产物共同作用导致动脉内斑块形成, 但 Egr3 调控炎症反应和血管新生的分子机制有待进一步阐明。未来, 靶向干预 Egr3 调控 AS 中炎症反应和血管新生途径, 或可延缓及逆转 AS 斑块发生发展, 并为临床提供新的靶向干预方向。同时有研究发现补体系统作为先天性免疫应答反应组成部分之一, 也参与 AS 发生发展过程, 如: 可经不同途径可促进炎症小体活化、IL-1 β 分泌, 进而导致内皮功能障碍[3], 因此针对补体成分的靶向药物研究值得我们进一步探索。在后期研究中人们还发现心外膜脂肪组织(EAT)不仅是组织学意义上的脂肪组织, 它还在存在心血管危险情况下会转为促炎组织, 在心血管疾病(CVD)过程中调节许多病理生理过程进而促进 CVD 的发展和进展, 包括 CAD、心力衰竭、心律失常和 COVID-19 的心血管并发症等[3]。研究发现, 在肥胖、代谢综合征或 CAD 患者中, 心外膜脂肪细胞比健康人分泌更少的脂联素和更多的瘦素。脂联素表达降低会减弱内皮功能并导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)产生增加, 从而增加炎症和氧化应激(OS)。瘦素水平的增加促进了单核细胞的粘附、巨噬细胞向泡沫细胞的转化, 以及脂肪组织中脂质和炎性细胞因子水平的不利变化。所有这些过程都会导致动脉粥样硬化斑块的发展和不稳定。炎症在动脉粥样硬化中起着至关重要的作用, 而 EAT 作为一种具有促炎特性的组织, 对冠状动脉斑块的形成做出了巨大贡献。例如, Mazurek 等人表明不论临床变量(糖尿病、体重指数和长期使用他汀类药物或 ACE/ARB)或循环生物标志物的血浆浓度如何, 都注意到 EAT 的促炎特性, 且目前研究还发现 CAD 不仅与 EAT 的厚度和体积有关, 还与其脂肪细胞的结构和大小有关[4]。此外, 心外膜脂肪细胞的大小和肥大程度与 CAD 严重程度相关[5]。由于 EAT 影响 CVDs 的发生和发展, 因此 EAT 亦是心血管患者有前景的治疗靶点。然而, 迄今为止未有

专门用于 EAT 治疗的方法。现有研究发现生活方式改变,如抗阻和耐力训练均可降低 EATV(心外膜脂肪组织容积) [6],但依从性仍然是一个问题,因此,关于 EATV 和功能的调节,药物治疗仍然是一个备受关注的领域。以下四类药物是目前研究发现可影响 EAT 的药物[7]:

1) 他汀类药物, Alexopoulos 等人证实他汀类药物可治疗可降低 EATV,在一组 420 例绝经后高脂血症女性中,强化治疗比中等强度治疗更有效。EATV 与降脂作用无相关性。因此,这种效应可能继发于他汀类药物的抗炎作用,这与重度动脉粥样硬化患者的 EAT 报告一致[8]。

2) PCSK-9 抑制剂, Rivas Galvez 等显示其他降脂药物前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK-9)抑制剂治疗 6 个月后 EAT 厚度显著降低。所有这些数据可能表明,他汀类药物和 PCSK-9 抑制剂可能至少部分通过 EAT 发挥其多效性,尽管其潜在作用机制尚未完全了解。

3) 降糖药物,包括噻唑烷二酮类药物、二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂和基于肠促胰岛素的药物。EMPA-REG 和 LEADER 试验的结果显示, SGLT2 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1)激动剂可通过独立于血糖水平降低的机制发挥心脏保护作用,在该试验结果发表后,人们对抗糖尿病药物的兴趣尤其增加。老药物组(吡格列酮、二甲双胍)也降低了无糖尿病但有胰岛素抵抗或糖尿病前期患者的心血管并发症风险。60 多年来,二甲双胍一直是使用最广泛的降糖药物。有证据表明其对糖尿病和肥胖患者脂肪组织的抗炎作用。二甲双胍的抗衰老和抗肿瘤特性均证实了其抗炎作用。同样,吡格列酮显示可减少脂肪组织中的肥大细胞和炎性巨噬细胞。这些特性似乎与糖尿病的存在无关。Ziyrek 等人研究显示,二甲双胍单药治疗 3 个月可使 EAT 厚度降低 10%,二甲双胍与 EAT 相互作用的确切机制尚不清楚,但似乎可将代谢转变为脂肪氧化并上调产热[9]。最近已证明其可有效对抗内皮功能障碍。Chen 等人报告二甲双胍减少了心外膜脂肪中促炎性细胞因子激活素 A 的分泌。二甲双胍通过其多效性影响许多心血管疾病的发病机制。二甲双胍作用方式的潜在机制之一是激活具有抗炎作用的单磷酸腺苷活化蛋白激酶。在动物模型中进行的研究表明, SGLT2 抑制剂、GLP-1 激动剂和二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂[10]在脂肪组织中具有相似的抗炎作用,但需要进一步研究来得出明确的结论。噻唑烷二酮类药物是另一组减轻炎症和 EAT 释放促炎性细胞因子的药物。在伴或不伴肥胖的 2 型糖尿病患者中,通过 CMR 评估, SGLT2 抑制剂显示可降低 EATV。SGLT2 抑制剂还可改善 EAT 的炎症状态。已证实其可有效治疗 HF 和内皮功能障碍。该组药物可显著降低体重,作用机制之一是刺激内脏脂肪燃烧。在一项研究中,达格列净导致 EAT 厚度降低,与体重减轻无关,这可能归因于 EAT 细胞对胰岛素敏感性的改善和局部促炎趋化因子分泌的减少。虽然 SGLT2 抑制剂是相对较新的药物,但第一项荟萃分析已经证实其对 EAT 的有益影响[11]。最后,基于肠促胰岛素的药物(包括 GLP-1 激动剂和 DPP-4 抑制剂)也显示降低 EAT 厚度(通过超声心动图测量)和 EATV(通过 CMR 评估)。该效应主要与体重下降有关。重要的是,尽管体重减轻,但基于肠促胰岛素的药物并未降低脂肪组织的促炎特性,尽管其在动物模型中抑制了动脉粥样硬化的发展。研究表明, GLP-1 受体存在于 EAT 中,与皮下脂肪组织相反。因此,研究表明 GLP-1 激动剂通过刺激前脂肪细胞分化、产热和脂肪细胞棕色化影响 EAT。DPP-4 抑制剂还可降低 EAT 厚度,并对其炎症状态产生不良影响,炎症状态可刺激心肌纤维化。另一方面,几项研究显示了 DPP-4 抑制剂的抗炎特性。这些研究表明,这些药物可下调晚期糖基化终末产物受体,激活环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号和 IL-6 生成,并减少 ROS 生成和细胞间粘附分子-1 表达。

4) 抗炎药物,考虑到动脉粥样硬化的炎症合成,三种抗炎药物(如: Canakinumab、甲氨蝶呤和秋水仙碱)在 EAT 调节中也有有一定作用。Canakinumab 是一种人抗白细胞介素-1 β (IL-1 β)单克隆抗体,在 CANTOS 研究中显示可改善超过 10,000 例有 CAD 和 CRP 水平升高病史患者的心血管结局。甲氨蝶呤可降低 IL-6、IL-12 和 TNF- α 的促炎作用,并增强 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂的抗炎作用。LoDoCo 和 LoDoCo2 研究证实了秋水仙碱在稳定型 CAD 患者中的疗效[12]。但到目前为止,还没有研究评估 Canakinumab、

甲氨蝶呤和秋水仙碱对 EAT 的影响。

EAT 不仅是组织学意义上的脂肪组织,而且最重要的是代谢活跃的组织,在 CVD 过程中调节许多病理生理过程。在存在心血管危险因素的情况下, EAT 的保护特性被破坏,成为促炎组织促进 CVDs 的发生和发展, EAT 的功能可以通过改变生活方式和抗炎药物等来调节,而开发特异性靶向 EAT 的新疗法可能会彻底改变 CVD 患者的预后,在 EAT 中寻找潜在的药物靶点也是我们目前面临的一个令人兴奋的挑战。

3.2. 血栓形成/血小板聚集学说

血栓形成学说,是奥地利 Carl Von Rokitansky 于 1841 年提出的,认为动脉壁局部血栓形成造成局部内膜壁增厚,并通过纤维素、多种血液成分沉积及纤维母细胞等使血栓机化而形成粥样斑块。1842 年 Gulliver 在显微镜下首次发现血小板,而“血小板”这一概念则是由意大利 J.B.比佐泽罗于 1882 年首次提出。之后研究者发现血栓中主要的血液成分是血小板,至此血小板聚集学说开始发展起来。还有相关研究认为血脂异常引起血小板活化,进而导致血栓的形成,并且血小板活化还抑制内皮细胞增殖,增强单核细胞的迁移和泡沫细胞形成,反之血小板也可促进脂蛋白的氧化,进而扩展氧化脂蛋白诱导的炎症反应。此外,近现代研究中,人们发现血小板不仅在止血、抗凝、血管损伤修复过程具有相应作用,还介导炎症反应[13];促进血小板与炎症相关细胞(如血管 EC、VSMC、单核细胞)相互作用[14];分泌相关生长因子(如: PDGF; TGF-2; EGF 等)或细胞因子(如: IL-1 β ; CD40L; CD154) [14];通过产生血小板微粒(PMPs) [15];分泌可溶性激动剂(如 ADP, 凝血酶; TXA2)扩大血小板活化作用;促进及稳定血小板聚集;调控 SOCS3 表达促使巨噬细胞向炎症表型转化;活化血小板某些受体的高度表达(如 CD36, 属于 B 类清除剂受体家族)促进血小板结合多种蛋白(如胶原蛋白、血小板反应蛋白和氧化低密度脂蛋白等);表达 5-HT 转运蛋白(SERT)和 5-HT₂ 受体(5-HT_{2R})进而在 5-HT 诱导下凝集等而参与 AS 发生。随着血小板参与 AS 分子途径的多方面研究成果涌现,抗凝、靶向血小板(如血小板表面受体, GPIIb 和 GPIV、整合素 α IIb β 3; 血小板黏附受体 P-选择素; G 蛋白偶联受体(GPCR); 血栓素 α 受体(TP α); 蛋白酶激活受体(PAR₁) 和 4; TLRs; 环氧合酶 1 (COX-1)、12 脂氧化酶(12-LOX); ADP 受体 P2Y₁ 和 P2Y₁₂ 等及其相关信号通路成为研究者未来研究的终点方向,但血小板在早期 AS 中的作用还有待探索。

3.3. 脂质浸润学说

德国 Virchow 1863 年首次阐述脂质浸润学说。认为, AS 是血浆脂质水平非正常增多引起,但具体脂质成分不清楚。俄国 Nikolai Anitschkow 于 1913 年成功复制出胆固醇所致 AS 动物模型,但当时认为斑块是衰老的必然结果因此未进一步研究。自 1949 年 Gofman 建立超速离心分离人血清脂蛋白后,脂质分离技术逐渐成熟,人们通过该技术逐渐发现高胆固醇血症与 AS 之间有很强的关系,如 LDL 可由 apoB 100 与细胞外基质(ECM)作用并在动脉内膜下沉积,从而形成粥样斑块。作为 AS 核心理论之一,脂质浸润学说直到 20 世纪 70 年代一直主导着研究者的研究方向。

3.3.1. oxLDL

最新研究发现,血管内皮细胞破损后,血液中 LDL 及单核细胞通过破损处进入血管内膜,其中氧化修饰后的 LDL 被单核细胞分化成的巨噬细胞通过清道夫(Toll)受体家族成员(如: CD-36、SR-A 等)吞噬,进而转化为泡沫细胞,并在血管内膜下堆积,最终形成粥样斑块;此外, oxLDL 还可激活炎症反应,促进炎症因子分泌,进而使斑块向不稳定性进展;通过促进线粒体活性氧 mtROS 产生,降低 SOD 活性,增加 Caspase1、IL-18、ICAM1 及 PYHIN1 表达,促进单核细胞与 EC 黏附;通过促使 EC、巨噬细胞、血小板和 VCMC 等多个细胞,经 p53-Bax/Bcl-2 信号通路和低密度脂蛋白受体(LOX-1)-ROS-NF- κ B 诱导

ROS 过度产生、黏附分子释放及 EC 损伤；通过对单核细胞的趋化性；促进巨噬细胞分裂增加内膜中滞留；通过刺激 SMC 产生胶原、促进 AS 斑块纤维膜扩大；增加基质金属蛋白酶分泌致使纤维帽变薄；通过抑制 NO 生物利用度，导致内皮屏障破坏；还启动诱导促炎性记忆，增加炎症因子 IL-6、IL-8 和 MCP-1 的产生及炎症相关基因启动子表观遗传修饰，进而促进 AS 发生发展及风险增加。脂质过氧化物(如 oxLDL)还会诱导铁死亡而引起炎症反应。高水平 oxLDL 动脉粥样硬化斑块破裂风险也更大。因此，oxLDL 可能具有作为“易损斑块”标志物的潜力，特别是在 AS 的靶向诊断成像和靶向治疗药物递送中相关[16]。oxLDL 也有可能将治疗性纳米颗粒靶向递送到动脉粥样硬化病变。靶向药物递送到动脉粥样硬化斑块的报道很少，然而迄今为止，还没有直接靶向 oxLDL 的报道。尽管在临床前研究中靶向 oxLDL 具有一定的前景，但临床转化的挑战仍然存在，包括确定最合适的杂交成像靶标、分子探针的安全性和免疫原性以及靶向药物的选择。

3.3.2. HDL

高密度脂蛋(HDL)除参与胆固醇逆转运(RCT)外，还参与抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、抗凝血、保护内皮细胞完整性、抗凋亡、血管舒张等过程，其他有益作用包括 HDL 能够减少内皮粘附分子(血管性血友病因子和血小板活化因子)的生成，并通过刺激内皮产生前列环素和一氧化氮(NO)促进血管舒张和内皮增殖，从而减少炎症细胞浸润并维持内皮细胞的稳定。HDL 还可抑制在氧化磷酸脂质和胆固醇中起主要作用的脂质氢过氧化物的生成。此外，HDL 含有几种抗氧化酶，包括对氧磷酶(PON)或血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)。这些酶可减少 oxLDL 的形成，导致 oxLDL 在血管壁的沉积减少。Johansson 等人报告称，HDL 分为大(9.4 至 14 nm)、中(8.2 至 9.4 nm)和小(7.3 至 8.2 nm) HDL 颗粒，且大 HDL 颗粒(9.4~14 nm)与冠状动脉疾病风险呈负相关[3]。相比之下，其他研究表明，只有具有圆盘状或成熟球形 HDL 的小直径颗粒(7.3~8.2 nm)才能有效清除胆固醇并增强抗氧化和抗炎功能，而大直径 HDL 的效果较差，需要进一步的研究来明确亚型和不同大小的 HDL 在动脉粥样硬化发生中的作用。尽管存在这些差异，但普遍认为 HDL 颗粒具有抗 AS 作用。多项研究证明，HDL 抗 AS 特性与其结构成分亦密切相关，包括载脂蛋白 A-I (ApoA-I)、载脂蛋白 J (ApoJ)、载脂蛋白 E (ApoE)、PON、谷胱甘肽过氧化物酶和 PAF-AH。

1) ApoA-I

ApoA-I 是 HDL 的基本蛋白，表现出多种抗氧化功能。ApoA-I 通过与 ATP 结合盒(ABC)A1 转运蛋白(ABCA1)相互作用，协助胆固醇从血管巨噬细胞和外周组织中排出。ApoA-I 还收集并清除 LDL 脂质氢过氧化物和过氧化物，这些物质可氧化 LDL 的磷脂部分，从而通过降低 oxLDL 减缓动脉粥样硬化的进展[3]。ApoA-I 还可以与胆固醇酯转运蛋白(CETP)结合，触发卵磷脂 - 胆固醇乙酰转移酶(LCAT)，促进 RCT 过程加速外周胆固醇回到肝脏，从而达到抗动脉粥样硬化作用[3]。LCAT 还可以将新生的盘状 HDL 转化为成熟的球形 HDL 颗粒。

2) ApoE

ApoE 是 HDL 的另一个关键组分，表现出血管保护作用。据报道，它是从动脉粥样硬化病变中分离出的 HDL 中最丰富的蛋白质[3]，表明 ApoE 在 AS 病理生理学中的重要作用。Song 等人报道称，与正常对照相比，ApoE 基因敲除小鼠肝脏产生的 HDL 较少，RCT 相关基因(ApoA-I 和 ABCA1)表达和翻译明显减少，这可能导致外周胆固醇清除不足，导致 AS 发展加速。同样，Kypreos 等人报道称，在小鼠中，ApoE 通过与 ABCA1 相互作用促进 HDL 生物合成，与 ApoA-I 无关。与不含 apoE 的 HDL 相比，富含 ApoE 的 HDL 在大小扩张和收缩方面具有活性，并迅速从循环中清除[16]。而在无 ApoE 的 HDL 中未观察到 RCT 中保护 AS 的这些途径和关键代谢步骤。尽管 HDL 在抑制或减缓动脉粥样硬化中具有普遍接受的作用，但 HDL 的一些成分可能加速 AS。载脂蛋白 C-III (ApoC-III)就是一个例子，因为 Allyson 等人

2018年已经表明,与缺乏 ApoC-III 的 HDL 相比,具有 ApoC-III 的 HDL 与 CVD 风险升高相关。含 ApoE 的 HDL 通常可预防心血管风险,但 HDL 中的 ApoC-III 否定了 ApoE 对 HDL 代谢的有益作用以及与心血管疾病的关系[16]。

3) ApoJ

ApoJ 又称 clusterin (CLU),是一种多功能蛋白,与 ApoA-I 和 ApoE 一样,ApoJ 促进从外周组织到肝脏的 RCT,加速巨噬细胞泡沫细胞的磷脂和胆固醇输出。它还参与与脂质转运和血管平滑肌细胞分化、免疫系统调节、氧化应激[17]、细胞粘附、凋亡细胞死亡、细胞周期调节和组织重塑相关的多种生理过程。重要的是,ApoJ 可预防 AS 的发生。

4) PON

PON (对氧磷酶)是一种与 HDL 相关的钙依赖性酶,可抑制 LDL 氧化和 LDL 诱导的单核细胞趋化活性,保护 HDL 免受氧化,从而产生抗动脉粥样硬化作用[3]。研究表明,PON 活性低的个体暴露于氧化应激升高,导致 ROS 产生过多,加重动脉粥样硬化内皮损伤、oxLDL 形成和脂质沉积,从而促进 AS 发展过程。PON 还可利用 ABC A1 转运体刺激 HDL 介导的巨噬细胞胆固醇外流介导动脉粥样硬化病变。最后,GPX 抑制与完整脂蛋白相关的磷脂和胆固醇酯的氢过氧化物,有效根除体内自由基,保护内皮免受氧化损伤,减少脂质浸润,从而在一定程度上缓解 AS 病理变化。

5) 功能失调 HDL

传统认为,HDL 水平的升高可以降低发生动脉粥样硬化的风险。新的证据表明,HDL 水平与发生 AS 的风险呈正相关,升高 HDL 水平可增加发生 AS 的风险。2006 年 ILLUMINATE 临床试验使用新型选择性胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂 Torcetrapib 改善 ASCVD 患者的 HDL 血浆水平,结果显示全因死亡率随 HDL 水平升高而增加。Navab 等人表明在动物模型中,血浆 HDL 水平升高可能导致 AS 的侵袭性发展。其他研究支持 HDL 可能并不总是具有抗 AS 作用[3]。而上述矛盾的结果可能与新发现的功能失调性 HDL 有关,后者是继发于氧化修饰的结构和功能改变所致。此外,HDL 结构和组分的异质性,包括是否存在蛋白(如 ApoC-III),可能导致其功能变化和对 AS 发展的影响。许多途径可产生功能失调的 HDL,包括 HDL 的铜氧化。铜氧化 HDL 刺激 ROS 通路增强炎症,促进内皮细胞凋亡,诱导载脂蛋白的氧化,均可增加发生 AS 的风险。HDL 的氧化修饰还通过多种其他酶途径发生。基质金属蛋白酶(MMP)家族的几个成员可以裂解 HDL 的 ApoA-I,破坏泡沫细胞的胆固醇外流。活化吞噬细胞产生的髓过氧化物酶(MPO)作用于 HDL,降低 HDL 的抗动脉粥样硬化特性。与 HDL 的铜氧化相反,MPO 可能通过次氯酸(HOCl)氧化 HDL,但确切机制需要阐明。MPO 修饰的 HDL 通过破坏 HDL 与清道夫受体-BI (SR-BI)的结合来抑制胆固醇外流。MPO 还生成酪氨酸自由基,导致脂质过氧化和脂蛋白交联,从而降低正常 HDL 的 RCT 能力,促进内膜下空间胆固醇沉积。其他改变 HDL 和破坏胆固醇外流的酶包括类胰蛋白酶、糜酶、内皮脂肪酶和多形核(PMN)衍生酶。类胰蛋白酶可水解 HDL 颗粒中的 ApoA-I,从而损害 ApoA-I 介导的泡沫细胞胆固醇外流。同样,糜酶降解 HDL 的载脂蛋白,导致 HDL 氧化,从而通过 ABC A1 转运蛋白减少胆固醇外流。内皮脂肪酶通过升高非酯化脂肪酸和溶血磷脂酰胆碱损害胆固醇外流。同时,来源于 PMN 的弹性蛋白酶通过产生 ROS 损害胆固醇外流。急性期蛋白,包括血清淀粉样蛋白 A (SAA) 和 sPLA2,也可在功能失调性 HDL 的形成中起主要作用。SAA 与 HDL 结合,导致 HDL 进入质膜的途径受损,从而降低胆固醇外流。SAA 还可以阻断 HDL 相关酶,如 PON 和 PAF-AH,使其抵抗 LDL 氧化的能力失效。sPLA2 水解 HDL 磷脂,导致胆固醇外流中断。尽管 HDL 水平升高,但 1 型糖尿病患者通常伴有重度动脉粥样硬化,这可能与糖基化增加促进 ROS 产生、氧化和抑制 NO 系统,引起 HDL 结构改变和功能紊乱有关。Ferretti 等人研究了在高血糖条件下孵育 HDL 对脂质组成和 PON 活性的影响,结果显示糖化 HDL 极性的改变影响 HDL 相关的 PON 活性,这可能有助于加速糖尿病患者的 AS 进展。

Hedrick 等人在体外用或不用 25 mmol/L 葡萄糖孵育人 HDL (5 mg 蛋白), 发现体外糖化 HDL 不抑制 oxLDL 诱导的单核细胞粘附于内皮, 并引起 PON 活性降低 40%。他们还发现, 与非糖尿病受试者相比, II 型(非胰岛素依赖型)糖尿病和动脉粥样硬化患者的 PON 活性降低 40%。基于这些结果, 他们提出功能失调的糖化 HDL 可能有助于 II 型糖尿病患者 AS 的加速发展。综上所述, 多种途径可形成功能失调的 HDL, 但研究仅限于体外和动物研究。因此, HDL 修饰(HDL 功能失调)在人类健康和疾病中的意义仍不清楚。

6) ApoB

在既往研究中, 人们还发现, VLDL、LDL、脂蛋白(a)和乳糜微粒有助于胆固醇沉积在动脉壁中, 从而导致 AS 进展, 但值得注意的是, 所有这些颗粒均含有载脂蛋白 B (ApoB)。小鼠模型肝脏中 ARL15 (二磷酸腺苷核糖基化因子(ARF)家族成员)的过表达也显示通过增加 ApoB 水平导致高胆固醇血症。高胆固醇血症是导致 AS 的主要风险因素。尽管事实上循环中约 90% 的 ApoB 颗粒驻留在 LDL 颗粒中, 但由于其能够预测致 AS 风险(比其他标志物如 LDL-C 和 HDL-C 更准确), 因此 ApoB 在动脉粥样硬化研究中越来越受到关注[3]。孟德尔随机试验显示, 胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂的临床获益反映了由 ApoB 而非 LDL-C 测定的循环 LDL 颗粒的减少。

7) Lp(a)

脂蛋白 a (Lp(a)), 由 Berg 等 1963 年首先发现, 是肝脏产生的一种循环脂蛋白, 与 AS 有关, 鉴于 Lp(a)与 LDL 的相似性, 其可能以相似的方式诱导 AS 形成。Lp(a)可通过触发内皮功能障碍、诱导平滑肌增殖和促进巨噬细胞泡沫细胞形成促进 AS 的发展[3]。迄今为止, 还没有靶向 Lp(a)的药物获得临床批准。他汀类药物对 Lp(a)水平的影响极小, 事实上一些患者的 Lp(a)水平反而升高。同样, 烟酸、雌激素和 PCSK9 抑制剂仅使 Lp(a)小幅降低(20%~30%)。Lp(a)显著降低所需的预计水平应 > 50%, 现有药物符合该阈值, 仍然有机会开发出可能达到这一治疗阈值的靶向 Lp(a)的新药。尽管人们越来越认识到 Lp(a)的重要性, 但 Lp(a)的测量仍然缺乏标准化。此外, Lp(a)在 AS 中的具体作用机制仍不明确, 越来越多的证据也表明, Lp(a)可以作为 AS 诊断的生物标志物, 并可能成为一个新的治疗靶点。

3.3.3. 神经酰胺

神经酰胺与 AS 发生有关, 表现为主动脉斑块中的神经酰胺浓度显著较高。在家族性高胆固醇血症患者中, LDL 聚集体的大小取决于神经酰胺浓度。胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白 B-100 蛋白与神经酰胺浓度呈正相关。此外, 对 161 例冠状动脉疾病患者的肠道菌群进行多组学分析发现, 肠道微生物可能通过调节神经酰胺的代谢影响 AS 的发生[18]。神经酰胺已被确定为 AS 的亚临床标志物, 并可用于评估超过标准风险因素的动脉粥样硬化性 CVD 风险。oxLDL 是 AS 病变中的主要脂质。血浆 oxLDL 水平升高是 AS 的关键风险因素, 内源性神经酰胺可促进 oxLDL 跨内皮细胞转运, 并促进其保留在血管壁内皮中。通过酸性鞘磷脂酶抑制剂地昔帕明(DES)和神经酰胺从头合成抑制剂(myriocin)减少内源性神经酰胺的生成可显著抑制 oxLDL 的跨细胞效应。神经酰胺还可通过损害巨噬细胞对聚集 LDL (agLDL)的消化来促进泡沫细胞的形成。内皮细胞瘦素抵抗导致血管内皮功能障碍, 这标志着动脉粥样硬化的发生, 酸性鞘磷脂酶的下调可改善内皮瘦素抵抗和 AS。神经酰胺在血流诱导扩张(FID)介质从一氧化氮(NO)向线粒体源性 H₂O₂的转变过程中也发挥着不可或缺的作用, 通过 myriocin 抑制神经酰胺的生成可使 FID 介质恢复为 NO, 提高 NO 生物利用度, 逆转 AS。AS 是血管壁的慢性炎症, 已证明神经酰胺可促进 IL-6 和 CRP 生成, 而 IL-6 和 CRP 在 AS 过程中具有直接促炎作用。TNF- α 在内皮细胞中组装, 导致内皮功能障碍。TNF- α 是内皮细胞神经酰胺蓄积的重要因素。伴随活性氧(ROS), TNF- α 通过激活中性和酸性鞘磷脂酶刺激神经酰胺形成。此外, C2-神经酰胺(一种高细胞渗透性神经酰胺类似物)已被证明可刺激人脐静脉内皮细胞表达 TNF- α 。神经酰胺和 TNF- α 可能通过这一恶性循环增强炎症对动脉粥样硬化的影响。通过对参与神经酰胺合成和降解的酶进行药理学和基因修饰来降低神经酰胺水平正成为新策略。但目前还存在以

下问题[19]: 首先, 尽管脂质组学和质谱分析已经确定了血浆神经酰胺与心脏代谢功能障碍之间的关系, 但仍缺乏多中心流行病学调查来进一步验证不同类型神经酰胺在预测主要心脏不良事件中的作用。其次, 降低神经酰胺水平有助于阻碍代谢性 CVD 的发生和进展。然而, *Sptlc2* 的两个等位基因的遗传特异性缺失导致心脏发育异常。神经酰胺对心脏发育的影响不同于对代谢性心脏病的影响, 因此在 CVD 中神经酰胺具有多种作用。第三, 神经酰胺的具体方式尚不明确。例如, 尽管已经确定了几种机制(包括炎症和内皮功能障碍)来解释神经酰胺在 AS 中的作用, 但它们不能解释神经酰胺耗竭的所有益处。ROS 积累、线粒体自噬、内质网应激等, 也可能有助于神经酰胺减少的保护作用。因此, 有必要探索神经酰胺的潜在机制。最后, 还有试验, 提示神经酰胺通路相关酶的基因多态性与 CVDs 之间有联系, 然而, 关注遗传关联的研究仍处于起步阶段。此外, rs267738 与啮齿类动物的代谢显著相关, 但不足以影响冠状动脉粥样硬化受试者的血清鞘脂谱。这一发现强调了啮齿类动物和人类之间的差异, 这表明研究人员应该关注啮齿类动物研究向人体的转化。一般而言, 尽管仍有问题有待进一步研究, 但大量证据证实了神经酰胺在 CVDs 发生中的至关重要的作用。而将神经酰胺作为核心监管靶点对对抗心血管疾病具有广泛潜力。

总的来说, HDL 在 AS 发生发展中具有重要保护作用。但以升高血液 HDL 水平作为抗 AS 药物策略的研究屡屡遭失败, 如胆固醇酯转移酶抑制剂类药物和烟酸受体激动剂的失败, 提示单纯升高血液 HDL 为抗 AS 不可行。HDL 由载脂蛋白(ApoA-I和 ApoA-II)、胆固醇与调节因子组成, ApoA-I与 AS 和冠心病发病负相关, 作为 AS 保护要素之一, 在胆固醇逆向转运中发挥重要作用。而参照重组 ApoA-I研发的 ApoA-I 模拟肽及 HDL 模拟肽, 因良好的抗 AS 作用而成为未来潜在的抗 AS 药物之一。同时针对当前对脂蛋白及相关载脂蛋白的研究, 及对提高疗效和安全性的需要, 实现治疗精准性, 人们对靶向脂蛋白代谢的新策略越来越感兴趣, 并且出现了以下六类靶向治疗方法[19]: 单克隆抗体(mAb)、疫苗(Vaccine)、基因疗法、病毒介导的基因治疗、基因组/碱基编辑技术、脂蛋白靶向递送。虽然这些新疗法治疗 AS 的潜力, 但在转化为临床研究之前, 仍需临床前大型动物模型中充分评价长期细胞毒性和治疗作用以及临床相关剂量。

3.4. 平滑肌细胞克隆/单克隆/致突变学说

1973 年美国 E.P. Benditt 提出平滑肌单克隆假说, 该理论认为, AS 斑块内的平滑肌细胞(SMC)是由一个突变的 SMC 的子代细胞迁入内膜后增殖所成。Benditt 等通过检查杂合子黑人妇女正常主动脉及斑块后亦提出 AS 是单克隆细胞来源。近年来, 人们发现血管平滑肌细胞(VSMCs)在 AS 中作用复杂。AS 早期, 异常增殖的 VSMCs 促进 AS 斑块形成; 而在晚期, VSMCs 则稳定斑块。而且研究者还发现, 在 AS 中 SMC 有不同的类型, 且成熟型 VSMCs 可从收缩表型转为合成表型, 而 VSMCs 表型转换与 AS 进展有相关性, 不同类型的 VSMCs 在 AS 不同阶段作用亦不同。如: VSMCs 合成型表型(淋巴组织构建细胞(LTo)样细胞[20]、成纤维细胞样细胞、成骨样细胞等)参与 AS 脂质核心及钙化灶的形成[21], 而且合成型 VSMCs 增殖和迁移功能增强, 同时还可通过合成及分泌细胞外基质(如I/III型胶原、MMP2/9 等)促进斑块形成。巨噬细胞样细胞可通过释放促炎性细胞因子(如 TGF- β 、IFN- γ 及 MCP-1 等)激活白细胞并损伤血管 EC, 还促进免疫细胞聚集于损伤部位。成骨样细胞通过表达多种成骨转录因子(如 *Cbfa1*(又称 *Runx2*)、*Osterix*、*Msx2*、*Sox9*)促进成骨和软骨生成, 且可产生大量的基质小泡为钙化提供核位点, 进而参与 AS 钙化形成。因此了解斑块内 VSMC 不同表型, 明确表型转换的调节因子、信号通路等具体机制, 有利于深入探索 VSMCs 在 AS 中的作用。尽管研究显示 SMC 促炎表型转化参与 AS 进展, 但目前仍缺乏特异性药物进行靶向治疗。

3.5. 受体缺失学说

LDL 受体(LDLR)主要位于动脉壁、肝等组织胞膜表面。Brown 和 Goldstein 于 1973 年首先在人纤维

母细胞上发现 LDLR。血浆 LDL 与受体结合后被吞入细胞,随后融入溶酶体。LDL 可被溶酶水解为氨基酸,而胆固醇酯则被水解为脂肪酸、游离胆固醇。后者通过抑制内质网 HMG CoA 还原酶;激活内质网 ACAT 活性;抑制 LDLR 蛋白质合成等调节胞内胆固醇代谢。而且 LDLR 数量越少,LDL 清除越少,最终血浆 LDL 升高。家族性高胆固醇血症是 LDLR 功能缺陷致血浆 LDL 水平异常升高的一种常染色体显性遗传病,并多在早年因冠心病死亡。近些年研究中,如 Adekunle Alabi 等发现,在小鼠体内试验中促进 LDLR 分裂,可加速机体 AS 发生。蒋琬姿等[21]发现,LDLR 基因突变可导致 LDLR 的功能和活性发生变化,致使血浆 LDL-C 浓度升高。也有研究者对巨噬细胞 SR-A1 受体及肝脏 SR-BI 受体进行研究,表明 SR-A1 对泡沫细胞的形成、炎症介质的释放和血栓形成有一定作用。且肝脏 SR-BI 在 RCT、HDL 代谢、调节血管壁细胞胆固醇平衡、HDL 起始信号传导、抗炎等多种和 AS 相关生理病理过程,是 AS 治疗的重要潜在靶点。

3.6. 损伤应答学说

Ross R.等,1973 年首次提出损伤反应学说,指出 AS 起始是各种危险因素造成的动脉内膜损伤,后来球囊导管内膜剥脱试验验证了这一说法。然而,1975 年 Silkworth 等发现,饮食诱导的 AS 模型早期病变亦存在内膜损伤或血小板粘附。随着对 EC 认识不断深入,内皮细胞功能障碍(ECD)被引入 AS 研究,ECD 是指多种因素(如 NO 生物利用度下降、血管氧化应激、炎症反应、血管老化及血流动力学等)作用于血管内皮细胞(VECs)导致分泌功能紊乱(如内皮-间质转化),最终打破血管稳态。ECD 有利于 oxLDL 浸润至内皮下层,且分泌大量黏附因子招募白细胞和单核细胞至血管壁,引发局部炎症反应,进一步引起局部 AS 斑块形成,因此,ECD 也被认为是 AS 早期病变特征。也有研究发现 ECD 不止参与 AS 早期病变,还参与整个 AS 的发展过程,其主要机制为:血管 ECD 发生后,在各种病理因素持续作用下,EC 形态及结构改变,导致局部血管内皮结构不完整,之后通透性增加,再接下来随损伤持续进行,MCP-1 及黏附分子开始异常表达,单核细胞等迁移及粘附于血管内皮,随后分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂质后转为泡沫细胞,最终局部血管壁呈慢性炎症增生;或者在 VECs 表面产生并累积活性氧,致使 eNOS 表达下调,NO 合成减少,随之局部血管发生 OS;还可通过产生多种细胞因子与细胞膜表面受体结合,激活 JAK/STAT 通路,使 SOS 激活,活化的 SOS 再激活 PI3K-AKT 通路促进 NF- κ B、TNF- α 表达,进而调节 OS 和炎症反应。且研究还发现内皮细胞激活或凋亡时会释放出内皮细胞微粒(EMPs),其可影响内皮功能、炎症反应、血管生成、金属基质蛋白酶(MMP)等参与 AS 形成。并且内皮细胞焦亡还可促进黏附因子的表达触发单核细胞黏附[22];促进脂质斑块形成;参与内膜损伤及修复过程而影响 AS 发生发展。总的来说,VECs 在 AS 起始和发展过程均有重要作用,除常规抗炎、抗氧化、增加 NO 生物利用度治疗 AS 外,近年来相关研究发现[23]血小板膜包覆的介孔硅纳米颗粒(PMSN),其有血小板细胞膜包裹在人工合成的纳米颗粒表面所形成,是一种继承血小板膜各种成分,如糖蛋白受体、细胞粘附分子等,从而具备靶向多种疾病位点的能力的一种新型治疗材料,该材料对损伤血管有特异性粘附作用,具备血小板膜蛋白长时间循环和主动靶向性特点,对各种因素引起的血管内膜损伤具有一定修复作用,可能成为未来 AS 预防及治疗的研究方向之一。

3.7. 氧化应激学说

1983 年,Steinberg 等提出 AS 氧化学说,认为氧化应激(OS)可损伤血管内皮功能和诱导泡沫细胞形成促进 AS,该过程中产生的 ROS 和 oxLDL 被认为是关键步骤。近现代研究发现,ROS 和活性氮(RNS)增多可引起 OS 发生,而氧化和抗氧化作用长期失衡会导致血管内皮重塑、组织损伤,最终引起 AS。大量研究显示,在 EC、VSMC 和巨噬细胞中,线粒体功能紊乱和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶

(NADPH/NOX)均可引起体内 ROS 生成过多, 并通过多种途径造成 EC 功能受损、VSMC 增殖迁移、巨噬细胞泡沫化和炎症反应, 从而加速 AS 的发展[22]。此外, 转录活化因子、ICAM-1 和 VCAM-1、碱性成纤维细胞生长因子、血小板生长因子、缺氧复氧及缺血再灌注损伤等因素可以激活 OS 反应, 调控 EC 功能、VSMC 增殖迁移、缺血再灌注损伤以及炎症反应, 促进 AS 的形成与发展。并且 OS 除对直接损伤 VECs 外, 还可通过影响血管壁细胞转录因子(如: AP-1 和 NF- κ B)来调节血管壁基因表达, 参与 AS 发生发展。总之, 生理情况下, 适当 OS 具有保护作用; 而线粒体功能紊乱和 NADPH 生成过多则可促使 ROS 生成过多[24]及抗氧化酶活性降低, 细胞内 DNA、RNA、蛋白质以及脂质等被过氧化损伤, 引起 ECD、VSMC 迁移和增殖、巨噬细胞免疫炎症等病理反应。近现代研究发现, 在线粒体与 ROS 关系方面发现, 线粒体的 sirtuins, 属于线粒体去乙酰化酶, 其中特别是[25]线粒体 SIRT3、4 和 5 驻留在线粒体基质内, 它们参与代谢反应、能量产生、抗氧化途径、细胞凋亡和自噬的调节, 从而促进线粒体稳态, 进而控制细胞代谢和 ROS 稳态来影响心血管健康, 它们的失调与 CVD 有关, 其中 SIRT3 和 5 刺激能量产生和抗氧化途径, 从而保护心血管系统, 特别是在代谢和 OS 过程中。相反, SIRT4 的数据则显示了相反的结果。一方面, SIRT4 似乎对心血管系统有不利影响, 主要是增加 ROS 的产生; 另一方面, 保护心脏细胞免受缺血, 以及一些致动脉粥样硬化和炎症损伤。此外, SIRT4 在调节代谢中具有关键作用。SIRT4 的这一双面性是一个有趣的进化悖论, 可能反映了代谢控制的复杂性, 代谢控制必须整合不同的营养状态和不同的器官功能。而且饮食干预, 以禁食和热量限制(CR)的形式, 已被证实可以调节 sirtuins 和促进心血管健康, 其中营养有效性降低可增强 SIRT3 和 SIRT5, 抑制 SIRT4 活性, 相应的营养过量导致 SIRT3 和 SIRT5 的减少, SIRT4 活性的增加。这说明将大量关于线粒体 sirtuins 天然或合成激活剂对抗 CVD 的证据转化到临床实践中是非常必要的。事实上, 几种调节剂(如 Sirtuin 抑制剂、Sirtuin 激活剂)已经获得专利, 一些临床试验已经完成或仍在进行中。总之, 线粒体 sirtuins 处于 CVD 中几种 ROS 介导的发病途径的十字路口, 激活剂/抑制剂对线粒体 sirtuins 的靶向调节可能在未来提供一种治疗 CVD 的可能的新型营养或药理学策略。

3.8. 免疫反应学说

1999 年, Janeway 首先提出免疫反应学说, 认为固有免疫对适应性免疫具有指导和调控作用, 并提出抗原递呈细胞具有连接固有与适应性免疫桥梁作用。2001 年 Hansson 提出, AS 是由固有免疫反应导致, 通过效应细胞(如: 单核/巨噬细胞、NK 细胞、树突状细胞、肥大细胞、B1 细胞等)及炎症介质、补体等效应分子, 使血管产生免疫损伤, 最终导致 AS。近代研究发现[26], 免疫失衡反应对 AS 发生发展, 既可促进, 也可抑制。并且作为固有免疫一部分的补体系统, 其部分补体成分具有双重作用。如, 补体蛋白 C1q 既可导致 AS 和也可低抗 AS 形成; C3 通过与受体结合或形成非蛋白水解中间体, 参与 As 晚期血栓形成; C3a、C5a 与相应受体结合后, 经不同途径可促进炎症小体活化、IL-1 β 分泌; C5b-9 补体复合物可致内皮功能障碍。随着 AS 免疫炎症学说兴起, 各种病原微生物如肠道菌群失调、巨细胞病毒、肺炎衣原体(Cpn)、牙周菌等对 AS 影响的研究日益增多, 其中肠道微生态失调, 已被证明[27]通过几种途径有助于动脉粥样硬化性心血管疾病(ACVD)的发生。肠道稳态的破坏与免疫过程的激活和全身炎症有关。肠道菌群产生几种代谢产物, 如三甲胺(TMA), 用于产生促动脉粥样硬化代谢物三甲胺-N-氧化物(TMAO)。在小鼠模型中, 抑制产生 TMAO 的细菌可减少饮食-胆碱增强的动脉粥样硬化的发生。此外, TMAO 前体胆碱和肉碱与 RCT 减少相关。同时, TMAO 升高本身可能会加重高脂肪西方饮食消费者的许多症状, 包括胰岛素抵抗。短链脂肪酸(SCFA), 包括醋酸盐、丁酸盐和丙酸盐, 以及肠道菌群产生的某些胆汁酸(BA)导致炎症消退和动脉粥样硬化形成减少。抑制 SCFA 的产生也会导致肠道炎症、肠道屏障完整性下降、免疫耐受降低、对外来病原体的保护力下降等严重问题, 也可引起肝脏胆固醇合成失调、

巨噬细胞向促炎表型极化和动脉粥样硬化斑块稳定性降低。目前降低 ACVD 新策略包括应用营养保健品如白藜芦醇修饰胰高血糖素样肽 1(GLP-1)水平、补充益生菌以及给予益生元 SCFAs 和 BA, 但摄入产生益 SCFAs 的益生菌与抗生素类似, 长期使用可能产生不必要的副作用, 因此需要更好的选择靶向上调或下调的特定细菌。总之, 研究肠道菌群及其代谢产物与宿主免疫系统之间的关系, 可以对 ACVD 发生、预后因素和治疗起到一定推动作用。

3.9. 剪切应力学说

剪切应力学说是 1973 年基于 Ross 提出的损伤反应理论发展而来, 但该理论不能解释为何血管分叉处更易形成斑块。临床及人体尸检研究亦发现, AS 好发于动脉血管分叉处、分支点、高曲率区、血管狭窄处等部位。这些位置存在复杂的血流模式(包括低流量、流动分离、剪切梯度、流动逆转、湍流, 通常都归类为“扰动流”一词), 其对血管壁冲击力增强, 且该位置承受较大的切应力, 容易损伤血管内膜, 并利于脂质沉积和血小板聚集。在随后一些实验研究中发现, 血管壁切应力变化、血流形态异常(如: 非层流转改、边界层血流分离、湍流等)均与 AS 有关, 如切应力可影响内皮功能、内皮间质转化及内皮细胞(EC)基因表达; 影响 VSMC 迁移、增殖、表型转化; 影响 EC、VSMC 凋亡; 影响 EC、巨噬细胞、SMC 自噬障碍; 引起局限性脂质浓度极化, 并在动脉高压作用下渗入动脉管壁进而沉积于动脉壁内导致 AS 形成。还有研究认为, 低水平切应力(LSS)可诱导 AS 产生, 而生理水平切应力则起保护作用。结合现有研究[28], 总的来说剪切力学说可以理解为反应细胞(如 EC)感知机械力刺激, 并将其转为生物化学信号, 通过相应力学反馈机制(如: 黏附蛋白、G 蛋白、离子通道、酪氨酸激酶受体、细胞膜穴样凹陷(可参与胆固醇转运、信号转导等)、初级纤毛、细胞骨架等)调节 EC 增殖、分化、迁移和凋亡等, 进而影响 AS 发生进展。

3.10. 干细胞/祖细胞学说

该说认为, AS 是多种危险因素影响血管干细胞生长、分化和存活, 而血液和血管壁干细胞可修复 EC。20 世纪 90 年代, Asahara 等首次发现内皮祖细胞(EPCs)。随后其他类型的血管祖细胞(如: 平滑肌祖细胞 SMPCs、内皮祖细胞、间充质干细胞 MSCs、周细胞)也陆续被发现, 但由于当时条件限制, 无法直接证明祖细胞来源。而近年来, 转基因小鼠模型的建立使 EPCs 理论得以证实。随着传统遗传谱系追踪技术、双同源重组技术、单细胞测序技术等出现, 人们对各祖细胞来源有了一定的认识, 如以前被认为巨噬细胞的细胞中, 实际上有 1/3 左右来源于 SMC, 而非来源于髓样细胞。这些干细胞在化学或机械等病理性刺激下被动动员, 通过增殖、迁移、分化为参与血管重塑相关性疾病病理过程各类新生细胞(如 EC、VSMC 或其他类型细胞), 参与内皮修复、中膜增厚、新生内膜形成等过程, 并且其旁分泌系统亦发挥调控作用, 如调节细胞的迁移与分化、增殖与凋亡及改变斑块内免疫细胞组成、炎症和脂质水平作用来影响 AS 进展。其中 SMPCs 近年来在心血管疾病中的作用已在多项研究中得到证实[29]。表达 Sca-1 标记物的外膜祖细胞已被广泛研究。这些祖细胞除了调节血管稳态和病理重塑外, 还与 AS 的急性血管损伤密切相关。最初, Sca-1⁺ 和 c-kit⁺ 外膜祖细胞被发现可分化为 vsmcsandin 参与静脉移植物损伤的形成。2018 年一项研究将 GFP-Sca-1⁺ 祖细胞植入结扎手术后的小鼠外膜, 发现它可以显著减少斑块形成。而对于 MSCs, 一项研究证实外膜中的 Gli1⁺ MSC 样细胞分化为 VSMCs(血管平滑肌祖细胞), 当动脉粥样硬化发生钙化时, Gli1⁺ 细胞向成骨细胞分化。此外, 层流剪切应力扫描激活骨髓间充质干细胞的 Wnt 信号通路, 促进 β -catenin 核转运并激活层流剪切应力下的旁分泌因子。许多实验模型证实了 MSC 治疗对 AS 的保护作用。MSC 产生 Tsg-6、IL-10、NF- κ B、MMP 能抑制 AS 斑块形成, 调节斑块细胞成分和修复内皮损伤, 均能有效促进斑块稳定性, 且现在 MSC 移植也成为 AS 治疗方向之一。总之, 与内皮损伤发应理论的不同在于干细胞学说强调了血管损伤后的修复作用, 这种假说给研究者提供了一种新

的思路,除减少血管内皮损伤外,还可通过外源性 EPCs 及恢复骨髓产生 EPCs 功能来修复血管,这亦有可能是一个有前景的临床治疗靶点。

3.11. 同型半胱氨酸学说

Vincent du Vigneaud 于 1933 年首次分离出血浆同型半胱氨酸(Hcy)。1969 年,美国 Kilmer Mc Cully 发现,两名患有高胱氨酸血症儿童均存在 AS 病理特征,由此得出血浆 Hcy 高可能是早期血管疾病潜在原因。且许多病例对照研究和荟萃分析的大量数据也支持高同型半胱氨酸血症与血管疾病(如:高血压、冠心病等)关联,因此 AS 同型半胱氨酸学说开始日益流行起来。在近现代研究中人们逐渐认识到 Hcy 引起 AS 的机制主要包括[30]:引起脂质代谢紊乱、促进血管 EC 损伤和凋亡、抑制纤溶、促进血小板聚集、激活炎症因子、引起脂质蓄积、促进 VSMC 增殖、造成 NO 通路障碍(抑制 NO 的生成)、引起 OS 反应、引起免疫反应等,还可通过改变 SAM/SAH 的动态平衡,导致 DNA 甲基化或高甲基化,通过表观遗传机制影响 AS 疾病的进展。此外,高水平的同型半胱氨酸可导致雌激素受体- α (ER- α)基因启动子区的高甲基化,而 ER- α 被认为是调节对 EC 和 SMC 有益雌激素作用的人类动脉粥样硬化保护基因[31]。这些机制彼此相互联系、作用,从而导致 AS 发生发展。虽然 Hcy 的水平受营养供应水平的影响,如一碳单位供体营养叶酸,但目前尚无明确证据表明高同型半胱氨酸血症的治疗改变了甲基化过程,并对 CHD 有确切的疗效。

3.12. 精氨酸学说

L-精氨酸(L-Arg)是血管 EC 合成 NO 的前体,NO 生物学作用包括:扩张血管,抑制白细胞与内皮细胞粘附、抑制 PLC 聚集粘附,抑制 VSMC 增殖、降低 LDL 合成、抑制 LDL 氧化、促进 HDL 合成、调节凝血/纤溶功能等。而 NO 的发现与硝酸酯类药物的研究密不可分。1847 年,意大利 Ascanio Sobrero 发现治疗心绞痛的特效药物硝酸甘油,当时不了解该药治疗心绞痛的具体原因,后来这种易爆且非常不稳定的物质又被瑞典 Alfred Bernhard Nobel 研制成安全炸药。1980 年 Furchgott 和 Zawadski 首次发现,被它们命名为内皮细胞衍生舒张因子(EDRF)的物质对血管有舒张反应作用。而 Palmer 于 1987 年则证实 EDRF 即 NO,且后来证实硝酸酯类药物也主要通过此物质起作用。1988 年 Richard MJ 等人证明, L-Arg 是血管 EC 合成 NO 的前体。但硝酸甘油缓解心绞痛机制,直到一百多年后,在医学家 Robert F.Furchgott 等人的共同努力下才揭开,并获得 1998 年诺贝尔医学奖。该机制具体内容是硝酸甘油在体内经代谢,代谢为 NO,而 NO 则在舒张血管作用中起“信使”作用,从而改善血液循环。近现代大量研究还发现,NO 也是体内重要的效应分子及免疫调节分子,且 NO 利用度降低、合成减少或其信号通路功能紊乱等均可影响 AS 发生发展。

3.13. 表观遗传学说及基因调控学说

Zdravkovic S 等于 2002 年对 20,966 对同卵双胞胎研究发现,遗传基因在心血管不良事件(CVD)发生率仅起部分作用。2003 年人类表观基因组计划启动及 2010 年国际人类表观基因组协会的成立标志着遗传学研究正式启动,同时也成为心血管疾病研究热门领域之一。2013 年 Massimo 等研究发现环境因素与 CVD 易感性独立相关。还有试验发现,生活方式良好组发生 CVD 较不良组相对风险降低近一半,且生活方式不良组中低风险 CVD 遗传因素保护作用降低。这些研究结论揭示了表观遗传在 CVD 风险中的重要性。表观遗传学是指环境因素通过遗传调节的方式影响基因特异性表达,并可产生长期的表型改变。对于心血管疾病,表观遗传机制以复杂的方式调节相关基因表达。如通过 DNA 甲基化、非编码 RNA(如: lncRNA、miRNA)和组蛋白修饰等相互或共同调控基因特异性表达。其中这三种均可通过调控巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等来参与 AS 发生发展过程。其中多项研究表明[31],DNA 甲基化与动脉粥样硬

化表型有关。DNA 异常甲基化, 包括高甲基化和低甲基化, 在 AS 中起重要作用, 其中高甲基化可能在 AS 中占主导地位。例如, 最近的一项研究发现, *dnmt3b* 介导的 *CREG* 基因高甲基化成为一种新机制, 可能导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化发展。另一项研究, Sharma 等 2014 年确定了 72 个不同的甲基化区域, 在不同的同型半胱氨酸水平背景下, CAD 患者的高甲基化, 并发现甲基化在 CAD 病例中显著增高。Wang 等人发现, 在 AS 中参与免疫反应相关通路(细胞因子 - 细胞因子受体相互作用和 MAPK 信号通路)的基因被低甲基化基因富集。其他研究发现, AS 中低甲基化的基因可能包括角蛋白基因、ATP 结合蛋白、骨骼细胞和染色质调节蛋白相关基因。AS 是一组由脂质斑块形成驱动的过程。与脂质代谢有关的基因包括 Kruppel 样因子 2 (KLF2)、ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1)等。脂质氧化是 AS 形成过程的始动因素, 在低密度脂蛋白氧化中观察到表观遗传调控, 例如, DNMT1 的表达上调引起氧化低密度脂蛋白 (oxLDL)处理的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 KLF2 启动子区的甲基化。与脂质代谢相关的重要基因 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1)能介导磷脂和胆固醇的外流, 结合细胞表面的载脂蛋白 A-I (ApoA-I), 形成高密度脂蛋白(HDL), 降低质膜游离胆固醇的脂质含量, 降低巨噬细胞的趋化能力, 延缓 AS 的病理进展。同时, ABCA1 介导的胆固醇外流可以改变细胞膜的脂质微环境, 激活抗炎信号通路, 发挥重要的抗炎作用。ABCA1 是胆固醇从外周组织逆向转运回肝脏的关键调节因子, 参与胆固醇逆向转运(RCT)的初始阶段。ABCA1 的功能缺陷可能损害 RCT 的活性, 并导致泡沫细胞的形成。在一项家族性高胆固醇血症患者研究中, 证实 ABCA1 启动子甲基化与高胆固醇血症的发生有关。尽管如此, 脂质氧化调节 DNA 甲基化的确切分子机制以及整体 DNA 甲基化与 AS 特异性基因调控之间的相关性尚不完全清楚, 进一步研究解决这些问题可能有助于确定治疗脂质氧化诱导的动脉粥样硬化的新治疗靶点。近年来, 越来越多的研究集中于在 AS 相关炎症中观察到的 DNA 甲基化的变化, 例如, Kumar a 及其同事表明, oxLDL 刺激内皮细胞可以上调 DNMT1, 并导致编码 KLF2 的基因启动子甲基化。KLF2 在血管内皮细胞免疫和稳态中起重要作用。此外, oxLDL 对 KLF2 甲基化的这种作用可以通过 DNMT 抑制剂 5-氮杂胞苷处理内皮细胞来逆转。另一种重要的免疫调节剂过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)具有抗炎作用; 其功能障碍可导致脂质蓄积。PPAR- γ 能够促进巨噬细胞向 M2 样表型极化, 抑制 M1 巨噬细胞极化。在小鼠模型中, 额外的 PPAR- γ 或 PPAR- γ 的药理学活化可有效预防 DNMT1 诱导的巨噬细胞促炎细胞因子生成和 AS 发展。在小鼠模型中的一项研究发现, 巨噬细胞中近端 PPAR- γ 启动子的 DNA 甲基化状态受到 DNMT1 的调控。巨噬细胞中 DNMT1-PPAR γ 通路可调节小鼠慢性炎症和 AS 发生。一项研究比较了冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)病例组和对照组之间外周血单核细胞(PBMC)中巨噬细胞极化基因的基因特异性启动子 DNA 甲基化状态, 结果显示 CAD 患者中 M1 巨噬细胞基因的 DNA 甲基化水平降低。这可能表明 M1 型促炎巨噬细胞可能在 CHD 中起主导作用。另一项研究涉及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1), 其与单核细胞的迁移和聚集有关, 发现 MCP-1 表达是由于 NF- κ B/DNMT1 介导的 Hcys 诱导的 DNA 低甲基化所致。综上所述, AS 中炎症细胞的甲基化主要表现为促炎因子的低甲基化和抗炎因子的高甲基化, 这与 AS 进展中炎症细胞的聚集和与 ECs 的黏附尤为一致。DNA 甲基化还与 AS 的氧化应激机制有关, 一般而言, 氧化应激通过抑制 NO 生成, 从病理生理角度促进脂质过氧化, 从而促进 AS 的发生、发展。从遗传学角度来看, 氧化应激还会引起遗传损伤和 DNA 去甲基化异常。如 ROS 可以通过直接损伤 DNA 诱导 DNA 甲基化模式异常。另一方面, 氧化损伤也可通过诱导 DNA 去甲基化异常干扰甲基化模式。幸运的是, 在血管内, 存在抗氧化分子系统, 成为对抗氧化损伤的有力武器。抗氧化剂通过减少 ROS 的产生和去除或降解 ROS 和/或其他氧化剂发挥作用。如尿酸、谷胱甘肽、胆红素、辅酶 Q、类脂酸、褪黑素、花青素和多酚等内源性和外源性小分子抗氧化剂。体内另一个重要的抗氧化系统是包括 Sod1、2、3 在内的超氧化物歧化酶(Sod)家族, 研究人员发现, 老年小鼠体内氧化应激增加会引起 Sod2(编码线粒体 Mn-Sod)启动子的低甲基化。简而言之, 氧化应激不仅抑制 NO 的产生, 促进脂质过氧化而且直接引起

DNA 碱基的氧化损伤, 诱导 TNT 酶的异常去甲基化破坏 DNA 甲基化模式, 或多或少加速 AS 的进展。最近有研究表明甲基化也调节 VSMCs 致动脉粥样硬化, VSMCs 的强可塑性和表型转化在 AS 的形成中起重要作用。综上所述, 表观遗传调控是动态变化的, 同时也具遗传性, 在动脉粥样硬化斑块的几乎所有发病机制中均观察到 DNA 甲基化。但 AS 不同阶段不同表现遗传修饰是否存在相互作用; 如何对巨噬细胞活化或其他细胞进行严格调控是值得探讨的。同时 DNA 甲基化变化的发现可能为 CAD 管理开辟新的治疗途径。

4. 动脉粥样硬化研究最新趋势

根据 2021 年浦冬青等[31]运用 CiteSpace 软件对 2010 年至 2019 年期间关于动脉粥样硬化文献及 Ning Yu 等[32]使用 VOSviewer 1.6.16 和 CiteSpace 5.7.R5 分析 Web of Science 数据库中 2005 年至 2021 年发表的关于 CAD 代谢组学的文章进行分析, 通过关键词共现分析及突现词分析后得出, 近十余年间炎症、免疫反应、氧化应激、质谱、肠道菌群、生物标记、胰岛素抵抗、肥胖、功能障碍、等为主要研究方向, 其中, 淋巴细胞的研究持续热度最长, 炎性小体、动力系统等与 AS 发生发展最为密切, 并且巨噬细胞及 EC 的代谢、凋亡, 细胞因子及 NLRP3 炎性小体、肠道微生物组调控的色氨酸(Trp)代谢途径的代谢组学研究极有可能成为 CAD 领域未来研究趋势。Trp 是人体中的一种必需氨基酸, 可被肠道中的微生物代谢为多种分子, 如吲哚及其衍生物。在 Trp 代谢途径中, 吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)1 促进动脉硬化进展。循环犬尿氨酸(Kyn)和 Kyn-derived 代谢物与心血管危险因素和 CAD 患者的不良预后相关。尽管已经确定了几种产生 Trp 分解代谢产物的细菌, 但 Trp 分解代谢的主要促成因素仍然未知。因此, 寻找与 CAD 相互作用的肠道菌群, 利用代谢组学技术鉴定 Trp 代谢途径中的标志物是未来发展的重要方向之一。此外, 确定 Trp 代谢产物在宿主生理中的确切作用, 采取以肠道菌群为治疗靶点的干预措施, 可能成为未来 CAD 治疗和预防的新途径。

5. 总结与讨论

近些年来, 现有学说虽有大量实践理论数据支持, 但仍不能用单一学说完全揭示 AS 发病机制。总的来讲, 我们认识到 AS 是一种由环境或(和)遗传因素引起, 发生在大中动脉, 并涉及多个细胞类型的炎性及免疫性慢性病变。并且我们可以看出 AS 发生发展过程, 类似于神经元间一种特殊联络结构——反射弧。反射弧由五部分组成, 分别为: 感受器、传入神经、神经中枢、传出神经及效应器。各种生物、机械或化学刺激(如: 细菌、毒素、病毒、血流紊乱、吸烟、Hcy、高血糖血脂等)从“感受器(如: EC、SMC、血管周围脂肪组织(PVAT)等)”接受信息, 经“传入神经(如: 各种信号通路 Caspase-1/Sirt1/AP-1、SREBP2/NOX2/NLRP3、KLF2/FoxP1/NLRP3、NFAT5/NLRP3、JAK2/STAT3、Nrf2/HO-1、NF- κ B 等通路信号及相关基因表达等)”将信息传递到“神经中枢(如: 巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、血小板、SMC、相关基因等)”, 再由“传出神经(如: 各种炎症、趋化、粘附、生长、细胞、转录等相关因子及外泌体等)”将反应的信息返回到“效应器(如: 血管 EC、SMC、凝血/纤溶系统、补系统等)”, 同时“感受器”与“效应器”可互为因果。但 AS 的产生机制仍具复杂性, 如: 自噬、DNA 甲基化对 AS 影响是双向的, 仍需通过多维度、多学科交叉进行研究。近现代, 新的切入点也不断发现, 如炎症小体、外泌体、细胞焦亡、自噬、肠道菌群失调、PVAT、表观遗传学等, 将推动 AS 未来治疗的精准性, 而针对 AS 精确的靶向治疗也将成为未来研发的指南针。

参考文献

- [1] 杨永宗, 刘录山. 中国动脉粥样硬化纪事(十二) [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(12): 1292-1296.
- [2] Ali, M., Girgis, S., Hassan, A., et al. (2018) Inflammation and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Ca-

- nakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coronary Artery Disease*, **29**, 429-437. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000625>
- [3] Raman, P. and Khanal, S. (2021) Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 5446. <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>
- [4] Naryzhnaya, N.V., Koshelskaya, O.A., Kologrivova, I.V., *et al.* (2021) Hypertrophy and Insulin Resistance of Epicardial Adipose Tissue Adipocytes: Association with the Coronary Artery Disease Severity. *Biomedicines*, **9**, 64. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010064>
- [5] Christensen, R.H., Wedell-Neergaard, A.S., Lehrskov, L.L., *et al.* (2019) Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Cardiac Adipose Tissues: Secondary Analyses from a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, **4**, 778-787. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2074>
- [6] Galvez, R., Portano, J., Cortes, R.T., *et al.* (2020) Reduction of Epicardial Adipose Tissue Thickness with PCSK9 Inhibitors. *European Heart Journal*, **41**, ehaa946.3008. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3008>
- [7] Parisi, V., Petraglia, L., D'Esposito, V., *et al.* (2019) Statin Therapy Modulates Thickness and Inflammatory Profile of Human Epicardial Adipose Tissue. *International Journal of Cardiology*, **274**, 326-330. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.106>
- [8] Ziyrek, M., Kahraman, S., Ozdemir, E., *et al.* (2019) Metformin Monotherapy Significantly Decreases Epicardial Adipose Tissue Thickness in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **38**, 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.010>
- [9] Salim, H.M., Fukuda, D., Higashikuni, Y., *et al.* (2017) Teneligliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Attenuated Pro-Inflammatory Phenotype of Perivascular Adipose Tissue and Inhibited Atherogenesis in Normoglycemic Apolipoprotein-E-Deficient Mice. *Vascular Pharmacology*, **96-98**, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.03.003>
- [10] Nogueira, J.P. (2021) Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*, **10**, 2150. <https://doi.org/10.3390/cells10082150>
- [11] Tsjoa, B., Atfc, D., Avb, A., *et al.* (2021) Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease in Relation to Prior Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **78**, 859-866. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.037>
- [12] Allen, N., Barrett, T.J., Guo, Y., *et al.* (2019) Circulating Monocyte-Platelet Aggregates Are a Robust Marker of Platelet Activity in Cardiovascular Disease. *Atherosclerosis*, **282**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.029>
- [13] 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>
- [14] Kuravi, S.J., Harrison, P., Rainger, G.E., *et al.* (2019) Ability of Platelet-Derived Extracellular Vesicles to Promote Neutrophil-Endothelial Cell Interactions. *Inflammation*, **42**, 290-305. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0893-5>
- [15] Hartley, B.A., Fmedsci, D. and Rkmc, F. (2019) Oxidized LDL and Anti-Oxidized LDL Antibodies in Atherosclerosis—Novel Insights and Future Directions in Diagnosis and Therapy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **29**, 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.05.010>
- [16] Morton, A.M., Koch, M., Mendivil, C.O., *et al.* (2018) Apolipoproteins E and CIII Interact to Regulate HDL Metabolism and Coronary Heart Disease Risk. *JCI Insight*, **3**, e98045. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98045>
- [17] Lu, Y., Cui, X., Zhang, L., *et al.* (2022) The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging and Disease*, **13**, 491-520.
- [18] Shu, H., Peng, Y., Hang, W., *et al.* (2022) Emerging Roles of Ceramide in Cardiovascular Diseases. *Aging and Disease*, **13**, 232-245. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0710>
- [19] Amirfakhryan, H. (2020) Vaccination against Atherosclerosis: An Overview. *Hellenic Journal of Cardiology*, **61**, 78-91. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.07.003>
- [20] Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., *et al.* (2009) Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*, **73**, 411-418. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-1102>
- [21] 蒋婉姿, 张丽雯, 贺彩红, 阮梅花, 季勇, 于建荣, 等. 家族性高胆固醇血症研究进展[J]. 遗传, 2021, 43(11): 1011-1040.
- [22] Chen, L., Zhou, Z., Hu, C., *et al.* (2022) Platelet Membrane-Coated Nanocarriers Targeting Plaques to Deliver Anti-CD47 Antibody for Atherosclerotic Therapy. *Research*, **2022**, Article ID: 9845459. <https://doi.org/10.34133/2022/9845459>
- [23] Yin, J., Xia, W., Wu, M., *et al.* (2019) Inhibition of Mitochondrial Complex I Activity Attenuates Neointimal Hyperplasia by Inhibiting Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *Chemico-Biological Interactions*, **304**, 73-82.

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.03.002>

- [24] Zullo, A., Guida, R., Sciarrillo, R., *et al.* (2022) Redox Homeostasis in Cardiovascular Disease: The Role of Mitochondrial Sirtuins. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 858330. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.858330>
- [25] Razeghian-Jahromi, I., Karimi, A.A., Razmkhah, M., *et al.* (2022) Immune System and Atherosclerosis: Hostile or Friendly Relationship. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **36**, Article ID: 1190312284. <https://doi.org/10.1177/03946320221092188>
- [26] Yoo, J.Y., Sniffen, S., McGill, P.K., *et al.* (2022) Gut Dysbiosis and Immune System in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ACVD). *Microorganisms*, **10**, Article No. 108. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010108>
- [27] He, L., Zhang, C.L., Chen, Q., *et al.* (2022) Endothelial Shear Stress Signal Transduction and Atherogenesis: From Mechanisms to Therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, **235**, Article ID: 108152. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108152>
- [28] Tao, J., Cao, X., Yu, B., *et al.* (2022) Vascular Stem/Progenitor Cells in Vessel Injury and Repair. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 845070. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.845070>
- [29] Guieu, R., Ruf, J. and Mottola, G. (2022) Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Diseases. *Annales de Biologie Clinique*, **80**, 7-14. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>
- [30] Dai, Y., Chen, D. and Xu, T. (2022) DNA Methylation Aberrant in Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 815977. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.815977>
- [31] 浦冬青, 刘政, 周超, 梁佳玮, 郝清智. 近 10 年动脉粥样硬化发病机制研究热点的可视化分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2276-2284.
- [32] Yu, N., Wang, R., Liu, B., *et al.* (2022) Bibliometric and Visual Analysis on Metabolomics in Coronary Artery Disease Research. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 804463. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.804463>