

[文章编号] 1007-3949(2019)27-04-0301-06

· 易损斑块专栏 ·

炎症反应在易损斑块中的作用及其机制研究进展

范 颢, 陶 蓉, 张瑞岩, 闫小响

(上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏内科, 上海市 200025)

[关键词] 动脉粥样硬化; 易损斑块; 炎症反应; 斑块破裂; 斑块侵蚀

[摘要] 炎症反应在易损斑块的形成和进展中发挥重要作用,同时调控血管局部病变及全身炎症状态。一些促炎性细胞和炎症因子使斑块纤维帽的抗张强度降低,坏死脂质内核增大,血管机械稳定性丧失和斑块破裂;另一方面,炎症反应的激活和代谢紊乱也会引起内皮功能不全、斑块侵蚀进而导致血栓形成。该过程主要由巨噬细胞和淋巴细胞等多种炎症细胞参与,并受到多种因素调控,包括胆固醇结晶和脂质递质、血管剪切力、血管新生及斑块内出血等。此外,机体还存在一些抑炎性分子,能避免易损斑块向破裂或侵蚀进展。促炎和抗炎反应的平衡影响急性冠状动脉事件的发生。因此,以炎症反应为靶点,筛选出有易损斑块的患者并干预,或可减少急性冠状动脉事件的发生和改善预后,具有重要临床价值。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research progress on the role of inflammatory response in vulnerable plaque and its mechanism

FAN Qin, TAO Rong, ZHANG Ruiyan, YAN Xiaoxiang

(Department of Cardiology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; vulnerable plaque; inflammatory reaction; plaque rupture; plaque erosion

[ABSTRACT] Inflammatory response plays an important part in the formation and progression of vulnerable plaque. It regulates the lesions locally in the artery as well as the global inflammatory status. Some pro-inflammatory cells and cytokines can reduce the tensile strength of the collagen cap surrounding the plaque and enlarge the necrotic lipid core, thus causing the loss of mechanical stability and plaque rupture. On the other hand, activation of inflammatory response and metabolic disturbance can also instigate endothelial dysfunction, plaque erosion, and further thrombosis. Such process is mediated by several immune cells such as macrophages and lymphocytes, along with other regulatory factors consisting of cholesterol crystals and lipid mediators, shear stress as well as angiogenesis and intraplaque haemorrhage. Moreover, several anti-inflammatory factors are found able to protect the vulnerable plaque from rupture or erosion, highlighting the balance of inflammatory response is essential for the occurrence of acute coronary syndrome (ACS). Thus, targeting specific factors in the inflammatory response may be valuable in screening and treating patients with vulnerable plaque, preventing ACS and improving the prognosis.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉中粥样硬化斑块发生破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的临床综合征,多种影像学手段证明,其中起关键作用的是易损斑块^[1]。易损斑块即指不稳定和有血栓形成倾向的斑块,主要包括破裂斑块、侵蚀性斑块和部分钙化结节性病变^[2-3]。

炎症反应作为免疫应答的重要环节,在易损斑块的形成和进展过程中发挥重要作用^[4],在其影响下,斑块周围胶原变薄,纤维帽的抗张强度降低和血管机械稳定性丧失,会导致斑块破裂;另一方面,炎症反应的激活也会导致内皮受损和斑块侵蚀^[5];此外,胆固醇结晶、微钙化和内皮的剪切应力也可通过影响斑块局部的炎症反应,介导易损斑块的形

[收稿日期] 2018-08-27

[修回日期] 2018-10-16

[基金项目] 国家自然科学基金(81670352,81670457)

[作者简介] 范颢,博士研究生,研究方向为心肌梗死及心力衰竭的基础与临床,E-mail 为 fanqin125@163.com。通信作者闫小响,博士,研究方向为冠心病事件链的基础与临床,E-mail 为 cardexyanxx@hotmail.com。

成和发展。本文拟就炎症反应在易损斑块中的作用及其机制作一综述。

1 易损斑块的特点

易损斑块中,有破裂倾向的斑块以较大坏死髓核和较薄的纤维帽(厚度 $<65\ \mu\text{m}$)为形态特征^[6],其中成熟的交联胶原纤维明显减少,而胶原降解酶表达增加,且常有大量以泡沫细胞为主的多种炎症细胞浸润。此外,其平滑肌细胞较少,常伴程度不一的钙化,故称薄帽的纤维粥样斑块(thin-cap fibro-atheroma, TCFA),是 ACS 的主要原因^[2,7];而侵蚀性斑块则异质性较大,主要表现为斑块本身的重构,其内容物以平滑肌细胞和蛋白聚糖为主,而脂质较破裂斑块少,炎症反应强弱存在争议^[2]。不论是破裂斑块还是侵蚀斑块,都能通过暴露其内核中的促凝因子,如磷脂、组织因子和基质分子等,使血小板及凝血因子与之结合,启动动脉粥样硬化血栓形成^[8],血栓迅速扩张充满管腔,则导致缺血及梗死。

2 炎症反应参与易损斑块的形成和发展

2.1 炎症反应影响动脉粥样硬化过程

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,高胆固醇和血流剪切力改变导致内皮细胞活化^[8-9],促进单核巨噬细胞和淋巴细胞向斑块浸润,进而形成富含脂质的泡沫细胞、淋巴细胞和细胞外基质的斑块,其外覆盖有胶原纤维和血管内皮细胞形成的细胞外基质,构成粥样硬化斑块的典型形态。斑块中巨噬细胞和 T 细胞可产生促炎性细胞因子、激活炎症反应的共刺激因子、促炎性花生四烯酸代谢产物及活性氧簇等^[10];巨噬细胞也可通过清道夫受体介导脂质内吞,伴随产生一些抑炎性的细胞因子,一些特殊的调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)也具有抗炎作用^[11]。因此,动脉粥样硬化是促炎性与抗炎性通路共同作用的慢性炎症过程。

2.2 血管局部炎症反应影响易损斑块

动脉粥样硬化斑块的稳定性取决于多种因素,它与细胞外脂质池大小、炎症细胞数量呈负相关,而与纤维帽的厚度呈正相关。易损斑块的形成和发展取决于多种危险因素和血管广泛性炎症反应的共同作用,而斑块内炎症是引起斑块不稳定的关键因素^[9]。

高脂血症和内皮剪切力的变化等危险因素会

加重内皮功能不全和局部炎症反应^[1]。研究发现,ACS 发生时,犯罪血管局部温度更高,炎症反应较周围组织更强^[12],犯罪斑块显示了高度炎症反应,其中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在粥样硬化斑块中被检测出,提示其可在局部发挥作用。

对易损斑块的组织学研究发现,斑块中集聚大量的巨噬细胞、活化 T 细胞、树突状细胞和肥大细胞等,且斑块破裂和血栓形成处血管新生更多。同时,活化巨噬细胞通过髓过氧化物酶产生的细胞外基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和半胱氨酸蛋白酶在易损斑块局部也有大量表达^[13],而这些酶可消化纤维胶原,降低斑块的机械稳定性。进一步研究表明,炎症反应在斑块破裂和斑块侵蚀过程中具有不同作用特点。

2.2.1 局部炎症反应参与斑块破裂过程 TCFA 的脂质内核较大并存在大量促凝组织因子,且其纤维帽较薄^[11]。纤维帽的主要成分是细胞外基质,包括胶原纤维和弹性蛋白,主要由血管平滑肌细胞合成与分泌,其合成与降解也受多种因子调节。

研究发现,破裂斑块周围炎症反应和蛋白酶活性更强^[14]。巨噬细胞和 Th1 细胞会产生细胞因子和 MMP,一方面抑制纤维帽的形成并降低其抗张强度,另一方面还会消化已经形成的纤维帽成分^[5]。其中一些促炎细胞因子如干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)以及 CD40/CD40 配体(CD40 ligand, CD40L)等都会加重斑块炎症状态并促进血栓形成。而 MMP 更能直接降解细胞外基质,使斑块破裂^[14]。

当纤维帽不能承受血流的机械力时,斑块表面的纤维断裂,内核中促血栓物质暴露,迅速激活血小板和机体凝血机制,产生血栓并在破裂局部堵塞管腔,或形成栓子脱落至下游阻塞小血管。TNF/TNF 受体超家族和 CD40/CD40L 都在血栓形成过程中发挥作用。其中 CD40L 主要表达于活化的 T 细胞,并通过与巨噬细胞上表达的 CD40 结合,调控组织因子和 MMP 的分泌。此外,活化的血小板也可表达 CD40L,而内皮细胞中存在 CD40 受体^[15],提示两者也可通过该途径影响粥样硬化血栓形成。

另一方面,巨噬细胞和 T 细胞也会产生一些抗炎性小分子,拮抗血管炎症反应并减轻斑块破裂和血栓形成风险,如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)便能抑制炎症反应和免疫细胞的激活;TGF- β 还能与 Th17 细胞分泌的 IL-17A

共同作用,促进纤维化过程,维持斑块稳定^[5]。

2.2.2 局部炎症反应影响斑块侵蚀 与破裂斑块相比,侵蚀斑块的脂质内核较小,炎症细胞集聚也较少,其中包含更多增殖的平滑肌细胞、蛋白聚糖和透明质酸以及新生血管。目前,斑块侵蚀的具体机制尚不十分明确,研究发现固有免疫反应在这一过程中占重要地位。

内皮细胞表达模式识别受体 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor-2, TLR-2) 与细菌病原体以及细胞外基质产生的透明质酸相结合,介导内皮功能不全、内质网应激和细胞凋亡^[16],因此,内源性和感染性因素都可通过这一机制促进动脉粥样硬化斑块侵蚀和血栓形成,而该过程还能被内皮中浸润的中性粒细胞加强。

研究发现,压力性事件与心肌梗死等急性缺血事件密切相关^[17],而主要是由于粥样硬化动脉局部血流动力学急剧变化、炎症反应加重并引起斑块侵蚀所致。同样地,对动脉粥样硬化小鼠加以压力刺激后,会出现内皮素依赖的血管收缩,并导致内皮侵蚀、血栓形成及心肌缺血^[6]。进一步研究证实,内皮细胞在发生斑块侵蚀时可分离内皮下基质,使促血栓物质暴露,诱导活化的中性粒细胞产生包括中性粒细胞弹性蛋白酶及中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)等,进一步损伤内皮,加重炎症损伤和血栓形成^[5]。

2.3 广泛性全身炎症反应影响易损斑块的形成和发展

临床研究表明,在 ACS 患者中,炎症反应并不局限于罪犯血管局部^[18]。非侵入性的影像学方法同样证实,在具有易损斑块的患者中存在广泛性的血管炎症反应^[19]。冠状动脉多支病变、不稳定斑块和急性心肌梗死患者炎症反应较单支病变患者或无冠心病人更重^[20]。这可能是由于斑块破裂时,斑块中的炎症因子启动全身级联反应,导致系统性细胞因子的表达和分泌,并促进蛋白水解和血栓形成,影响全身炎症状态;而循环血中炎症因子水平也可预测不良心血管事件的发生和 ACS 患者预后^[21]。

3 影响易损斑块发生发展的重要炎症细胞

3.1 单核巨噬细胞

动脉粥样硬化斑块中数量最多的固有免疫细胞为巨噬细胞,其主要来源于外周血的单核细胞。在内皮细胞表达的血管细胞黏附分子 1 (vascular

cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 作用下,单核巨噬细胞向血管局部集聚浸润,表达清道夫受体,介导脂蛋白的吸收并形成泡沫细胞^[22],进一步产生 MMP,使基质中胶原降解,导致纤维帽变薄、斑块破裂。而巨噬细胞上的另一种模式识别受体 TLR 也可与动脉内膜中脂蛋白颗粒结合^[23],介导磷酸化级联反应,引起一系列炎症因子的表达,例如产生 TNF- α 并促进 MMP 的释放等。而巨噬细胞上的 MerTK 受体则能促进胞葬作用,减轻促炎脂质递质介导的炎症反应,减小脂质坏死内核并使纤维帽增厚^[24]。

研究表明,粥样硬化斑块中存在至少 3 种巨噬细胞亚型^[25]:(1)促炎性的 M1 巨噬细胞:数量最多,主要由 Th 细胞分泌的细胞因子经由 TLR-4 受体调控,而 Th 细胞则可被氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)和其他一些内源性抗原激活^[1];(2)抑炎性的 M2 巨噬细胞:分泌 TGF- β 等促进损伤修复过程;(3)血红蛋白激活的巨噬细胞:这是一种抗动脉粥样硬化的巨噬细胞亚型,主要由斑块内出血诱导,表达 CD163 并局限于粥样硬化斑块内^[26]。

此外,巨噬细胞还介导了斑块中微钙化的沉积^[27],而微钙化尤其是斑点状钙化结节,是易损斑块破裂和急性血栓事件的重要标志^[28]。另一方面,巨噬细胞的凋亡在斑块进展各个阶段都有发生,促进因素包括过度激活的炎症反应、氧化脂质和胆固醇等^[11],其凋亡和坏死增加时,会产生损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP),进一步增大促炎性易损斑块特征性坏死内核,使斑块倾向于破裂^[11]。

3.2 淋巴细胞

适应性免疫应答同样参与动脉粥样硬化的发生发展和易损斑块的形成^[29-30],研究证实,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在动脉粥样硬化斑块中浸润增加,并且在易损斑块病变部位的动脉外膜下,T 细胞的浸润达到峰值且构成发生变化,其中以非 Th1 细胞为主的辅助性 T 细胞数量明显减少,而在滋养血管周围的动脉外膜和中膜则有散在的记忆 T 细胞和幼稚 T 细胞^[31]。

T 细胞可与 LDL 中载脂蛋白 B 结合,并在促炎性因子如 IL-12 的作用下分化为促炎的 Th1 效应细胞^[32],效应 T 细胞可经由内皮细胞上 VCAM 进入斑块组织,并再次被 LDL 碎片激活,形成循环,产生大量的促炎细胞因子包括 TNF- α 、IFN- γ 等,进一步激活巨噬细胞并影响血管内皮和平滑肌细胞,使纤维

产生和胶原形成减少,纤维帽变薄^[14]。尤其是 IFN- γ 能几乎完全抑制胶原纤维合成并影响胶原组织的维持和修复。

除此之外,Treg 细胞可产生 TGF- β ,拮抗 Th1 细胞的作用^[33]。TGF- β 对平滑肌细胞和成纤维细胞有直接的促进作用;抑制 Th1 细胞和巨噬细胞的活性,减轻斑块炎症;还能促进极低密度脂蛋白的分解代谢,降低血脂水平。Th17 细胞在易损斑块的发展过程中同样发挥作用,活化的 Th17 可分泌 IL-17A,促进胶原纤维形成并抵抗血流动力学因素导致的机械张力增加,参与损伤修复过程^[5]。

另一方面,易损斑块中存在一定数量的 B 淋巴细胞和滤泡细胞样浆细胞并特异性高表达趋化因子 13,而这一改变在动脉粥样硬化其余类型的病变中并不明显,提示其中滤泡树突状结构可能影响易损斑块的发展和破裂过程^[31]。

4 其他影响炎症反应和介导易损斑块形成、发展的重要因素

4.1 胆固醇结晶与脂质递质

胆固醇在动脉粥样硬化斑块局部炎症反应过程中发挥作用。当巨噬细胞上表达的模式识别受体引起脂质内吞时,细胞发生脂质过载,胆固醇沉淀形成结晶^[10],并经由炎症小体依赖的途径介导促炎性的细胞因子 IL-1 β 的活化和分泌^[34]。进入动脉内膜后,IL-1 β 会促进一系列促炎性细胞分子的产生,包括 IL-6、促炎性的类花生酸、前列腺素 E2 等;还可促进白细胞黏附分子和 MMP 的表达,从而影响易损斑块进展。

脂质炎症递质在易损斑块血栓形成过程中同样重要。血小板会产生血栓素 A2 发挥促血栓作用,而内皮细胞来源的前列腺素 I2 则能发挥抗血栓作用,共同维持血管稳态^[35]。最新研究发现,斑块局部一些特殊的促炎症消退脂质介质则能增厚纤维帽,增强斑块稳定性^[36]。

此外,胆固醇晶体本身也会由于斑块的温度、pH 值和含水量不同而直接影响局部炎症反应,导致斑块破裂和急性血栓形成^[37]。

4.2 microRNA

一些 microRNA 能通过调控炎症反应来调控微钙化、血管新生和细胞凋亡以影响易损斑块的产生和破裂,包括影响内皮细胞表达 VCAM-1,促进斑块

内促炎性的 M1 巨噬细胞活化和集聚,增加细胞内脂质沉积并介导泡沫细胞的产生等;此外,有一些 microRNA 还能调控清道夫受体对 ox-LDL 的摄取以及巨噬细胞凋亡等,引起斑块进展、破裂和侵蚀^[1,38-39]。

4.3 内皮剪切力

内皮剪切力也能影响血管炎症反应,促进易损斑块发展。例如,低内皮剪切力能增强 MMP-2、9、12 和组织蛋白酶 K、S 的表达和活性,导致内弹性膜破裂^[40],而炎症细胞可经由破裂的弹性膜进入血管内,促进基质降解和重构,这是向易损斑块发展的重要特征^[40-41]。与此同时,低剪切力还会增加 MMP-1、8、13、14 的表达和酶活性,使胶原降解,纤维帽进一步变薄,脂质内核扩大,斑块破裂^[42]。研究发现,即使是非狭窄的易损斑块暴露于低剪切力的血流环境中,也会因为局部炎症反应的加重形成恶性循环,引起基质降解和斑块扩大并导致破裂、侵蚀和血栓栓塞事件的发生^[1,43]。

4.4 血管新生和斑块内出血

在动脉粥样硬化发生过程中,局部炎症反应和血管新生常共同存在。新生血管多从动脉外膜的滋养血管处产生,为单核细胞等炎症细胞向斑块集聚提供途径。同时,斑块内新生血管缺乏支持细胞且管壁较薄,血浆蛋白质和红细胞容易溢出并进一步促进炎症反应^[14]。此外,炎症反应加剧引起的纤维帽破裂也会产生斑块内出血,显著增加游离胆固醇水平并导致坏死内核的迅速扩张,增加易损斑块的不稳定性^[1,44]。

5 炎症反应在易损斑块中的临床价值

综上所述,易损斑块的形成和发展受到全身性和动脉局部炎症反应的调控,包括固有免疫和适应性免疫应答,并且在血流动力学改变及其他一些因素的刺激下,发生斑块破裂或斑块侵蚀,促进血栓形成并导致 ACS 的发生(图 1)。因此,以炎症反应为切入点,早期发现具有易损斑块的人群并有效干预,具有重要的临床价值。

目前对于动脉粥样硬化尤其是易损斑块的治疗集中在他汀类药物的应用方面,主要通过降低血浆胆固醇和 LDL 水平并减轻脂质在动脉壁的沉积来减缓动脉粥样硬化进程。许多基础及临床研究证实,降低血脂并运用他汀类药物治疗可有效提高易损斑块的稳定性,降低其破裂风险^[5]。

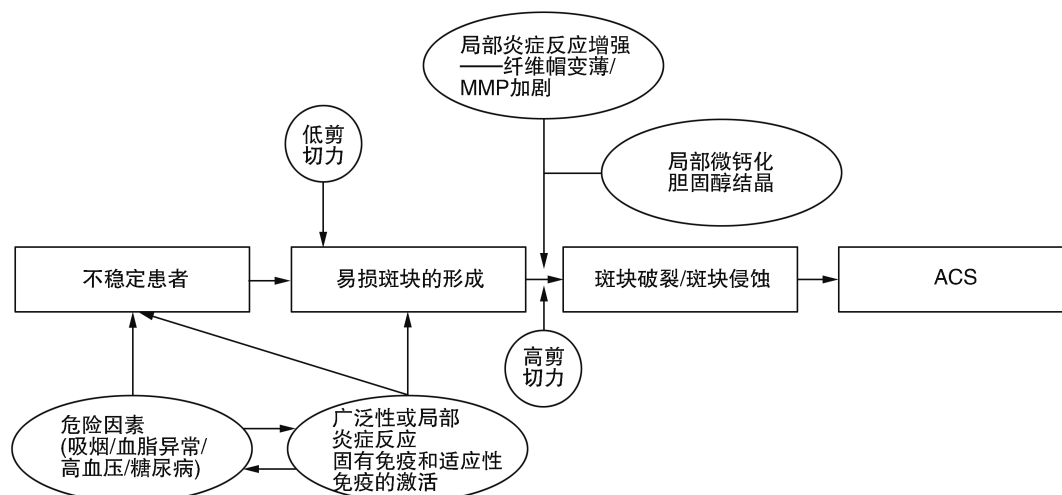


图 1. 易损斑块形成并发展的病理生理过程及影响因素

Figure 1. Pathophysiological process and influencing factors of vulnerable plaque formation and development

近年来研究发现,炎症反应已成为心血管疾病的重要治疗靶点,而通过免疫调节机制改善血管炎症状态也可在一定程度上控制易损斑块的恶化^[45]。例如,CANTOS 研究中采用的 IL-1 β 特异性抗体,被发现能有效降低心肌梗死后不良心血管事件达 15%^[46],而对于使用药物后 CRP 明显降低的患者,可降低 31% 的全因死亡和心血管死亡^[47],该研究是近年来一项成功的聚焦于动脉粥样硬化炎症免疫治疗的临床试验。同时,如前所述,蛋白酶的活化和数量增加在易损斑块破裂过程中发挥作用,以其为治疗靶点或可稳定斑块,预防破裂和血栓形成,因此,MMP 抑制剂的使用或可减少基质蛋白酶过度表达引起的斑块破裂。此外,还可通过加入抑炎性的细胞因子、增强 Treg 细胞活性、注射一些抗炎小分子物质如类花生酸和膜联蛋白 I 模拟肽等进行抗动脉粥样硬化的免疫治疗。尽管这些治疗手段在研究中被证实可稳定斑块,目前仍缺乏针对这一特定过程的临床试验,尤其是在病人中发现并鉴定易损斑块,区分破裂、侵蚀和血栓形成斑块存在困难^[5]。因此除治疗外,开发新的在体显像手段以尽早发现易损斑块也具有重要的临床应用价值。

除此之外,还需要有更多的研究去探明炎症反应、蛋白水解过程和胶原纤维减少在斑块破裂中的作用,以及中性粒细胞浸润所致内皮侵蚀的具体过程及机制,从而发现更多治疗靶点及治疗手段。对易损斑块的深刻认识及对其病理生理机制的深入理解有助于 ACS 的有效防治,而检测易损斑块更重要的是多种手段的灵活综合应用,通过筛选出有易损斑块的高危患者,并采取有效措施及时干预,来减少急性缺血性死亡事件的发生及改善患者预后。

[参考文献]

- [1] Toutouzas K, Benetos G, Karanasos A, et al. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms [J]. Eur Heart J, 2015, 36(45): 3147-3154.
- [2] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view [J]. Eur Heart J, 2013, 34(10): 719-728.
- [3] 周小林, 杨淑华, 郭志明, 等. 易损斑块的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 279.
- [4] Kasikara C, Doran AC, Cai B, et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis [J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 2713-2723.
- [5] Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability [J]. J Intern Med, 2015, 278(5): 483-493.
- [6] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption [J]. Circulation, 1995, 92(3): 657-671.
- [7] Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(8): 846-855.
- [8] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.
- [9] Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis [J]. J Cell Biol, 2015, 209(1): 13-22.
- [10] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis [J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 204-212.
- [11] Libby P, Tabas I, Fredman G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes [J]. Circ Res, 2014, 114(12): 1867-1879.
- [12] Toutouzas K, Benetos G, Drakopoulou M, et al. Incremental predictive value of carotid inflammation in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2015, 46(1): 272-274.
- [13] Teng N, Maghazal GJ, Talib J, et al. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture [J]. Redox Rep, 2017, 22(2): 51-73.

- [14] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (12): 1852-1866.
- [15] Lievens D, Eijgelaar WJ, Biessen EA, et al. The multi-functionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(2): 206-214.
- [16] Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation[J]. *Circulation*, 2002, 105(10): 1158-1161.
- [17] Leeka J, Schwartz BG, Kloner RA. Sporting events affect spectators' cardiovascular mortality: it is not just a game [J]. *Am J Med*, 2010, 123(11): 972-977.
- [18] Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(1): 59-67.
- [19] Myers KS, Rudd JH, Hailman EP, et al. Correlation between arterial FDG uptake and biomarkers in peripheral artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(1): 38-45.
- [20] Toutouzas K, Benetos G, Drakopoulou M, et al. Morphological and functional assessment of carotid plaques have similar predictive accuracy for coronary artery disease [J]. *Stroke*, 2013, 44(9): 2607-2609.
- [21] Cimmino G, Loffredo FS, Morello A, et al. Immune-inflammatory activation in acute coronary syndromes: A look into the heart of unstable coronary plaque [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13(2): 110-117.
- [22] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [23] Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity[J]. *Circ Res*, 2011, 108(2): 235-248.
- [24] Cai B, Thorp EB, Doran AC, et al. MerTK receptor cleavage promotes plaque necrosis and defective resolution in atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(2): 564-568.
- [25] De Paoli F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2014, 78(8): 1775-1781.
- [26] Boyle JJ, Harrington HA, Piper E, et al. Coronary intraplaque hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3): 1097-1108.
- [27] New SE, Goettsch C, Aikawa M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 72-77.
- [28] Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 319-326.
- [29] Flego D, Severino A, Trotta F, et al. Increased PTPN22 expression and defective CREB activation impair regulatory T-cell differentiation in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12): 1175-1186.
- [30] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10): 802-815.
- [31] van Dijk RA, Duiniveld AJ, Schaapherder AF, et al. A change in inflammatory footprint precedes plaque instability: a systematic evaluation of cellular aspects of the adaptive immune response in human atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4): e001403.
- [32] Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodtzoff D, et al. Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(5): 1081-1093.
- [33] Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1323-1334.
- [34] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [35] Samuelsson B. Role of basic science in the development of new medicines: examples from the eicosanoid field[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 10070-10080.
- [36] Fredman G, Hellmann J, Proto JD, et al. An imbalance between specialized pro-resolving lipid mediators and pro-inflammatory leukotrienes promotes instability of atherosclerotic plaques [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12859.
- [37] Vedre A, Pathak DR, Crimp M, et al. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 89-96.
- [38] Raitoharju E, Oksala N, Lehtimäki T. MicroRNAs in the atherosclerotic plaque[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(12): 1708-1721.
- [39] 刘静, 王媚媚, 何文智, 等. 受剪切应力调控的microRNAs在动脉粥样硬化中作用机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(12): 1287-1290.
- [40] Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs[J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 621-630.
- [41] Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study[J]. *Circulation*, 2010, 121(19): 2092-2101.
- [42] Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, et al. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1494-1504.
- [43] Phinikaridou A, Hua N, Pham T, et al. Regions of low endothelial shear stress colocalize with positive vascular remodeling and atherosclerotic plaque disruption: an in vivo magnetic resonance imaging study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2): 302-310.
- [44] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2316-2325.
- [45] Welsh P, Grassia G, Botha S, et al. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 3898-3913.
- [46] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [47] Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity [J]. *Cell*, 2018, 172(1-2): 147-161.
- (此文编辑 曾学清)