

本文引用: 冯 利, 陈雅静, 刘怡君, 等. 动脉粥样硬化生物标志物的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(10): 829-840. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.10.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-10-0829-12

· 专家论坛 ·

动脉粥样硬化生物标志物的研究进展

冯 利¹, 陈雅静², 刘怡君², 张佳宁², 杨 科²

1. 国家开放大学农林医药学院(乡村振兴学院), 北京市 100039; 2. 中国计量大学生命科学学院, 浙江省杭州市 310018

[专家简介] 杨科, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师。现任浙江省中西医结合学会中药专业委员会青年委员会副主任委员、浙江省中药与天然药物专业委员会青年委员、中国营养学会药食同源专业委员会委员及中国中西医结合学会中药专业委员会青年委员等, 并担任《现代药物与临床杂志》《药物评价研究杂志》《中国动脉硬化杂志》等青年编委。研究方向为中药药效物质基础与作用机制研究及新药开发、慢性非传染性疾病的早期诊断与预后以及心血管药理学等。以第一作者/通信作者在 *Eur J Med Chem*、*Int J Biol Macromol* 等期刊发表 SCI 论文 20 余篇。主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金项目和中国博士后科学基金项目等多项科研项目。



[摘要] 动脉粥样硬化及其并发症是全球发病率和死亡率最高的疾病之一, 其早期的诊断和治疗十分重要。目前, 多种生理学和生物化学指标已被应用于诊断动脉粥样硬化。然而, 现有诊断指标的准确性、易用性仍然不能满足临床需要, 新的、早期诊断和判断动脉粥样硬化及其导致的严重心脑血管事件风险的可靠、易测量的生物标志物仍然非常缺乏。该文总结了动脉粥样硬化相关的血液学、遗传学和组学等生物标志物的最新研究进展, 以为动脉粥样硬化及其诱导的相关心脑血管疾病的早期诊断和治疗提供依据。

[关键词] 动脉粥样硬化; 生物标志物; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of atherosclerosis biomarkers

FENG Li¹, CHEN Yajing², LIU Yijun², ZHANG Jianing², YANG Ke²

1. College of Agriculture, Forestry and Medicine (College of Rural Revitalization), The Open University of China, Beijing 100039; 2. School of Life Sciences, China Jiliang University, Hangzhou, Zhejiang 310018, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis and its complications are one of the diseases with the highest incidence and mortality in the world, and its early diagnosis and treatment are very important. At present, a variety of physiological and biochemical indicators have been used to diagnose atherosclerosis. However, the accuracy and ease of use of existing diagnostic indicators still cannot meet the clinical needs, and new, reliable and easy to measure biomarkers for early diagnosis and judgment of atherosclerosis and the risk of serious cardiovascular and cerebrovascular events caused by atherosclerosis are still very scarce. This article summarized the latest research progress of biomarkers related to atherosclerosis, such as hematology, genetics and omics, in order to provide basis for early diagnosis and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular and cerebrovascular diseases induced by atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; biomarker; cardiovascular diseases

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是指动脉内形成粥样样含脂质坏死病灶和血管壁硬化。As 的基础病理变化是动脉内膜形成斑块。随着病情的

[收稿日期] 2024-08-05

[修回日期] 2024-10-05

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2021YFF0600804)

[作者简介] 冯利, 医学博士, 副教授, 研究方向为心血管药理学, E-mail: fengli@ouchn.edu.cn。通信作者杨科, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, E-mail: yangyongyao168@sina.com。

发展,可能会出现钙化、粥样溃疡、血栓形成以及斑块内出血等继发性病变。这种病变容易影响大型弹性动脉,例如主动脉及其分支,以及中等大小的肌型动脉,如冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体动脉的大分支。肌性动脉的管腔变窄,甚至闭塞,可导致组织或器官的缺血性病变。由冠状动脉粥样硬化引起的心肌梗死和由脑动脉粥样硬化引起的脑梗死危害尤为严重,是死亡率最高的心脑血管疾病之一。

随着饮食结构、生活方式的改变,我国 As 呈现高发病率、年轻化趋势。As 的致病因素十分复杂,至今尚未完全阐明。主要危险因素有高血脂、高血压和大量吸烟,还有糖尿病、肥胖、免疫损伤和遗传因素等。早发现和早干预是最好的防治措施之一。As 的常规诊断方法主要有超声检查、计算机断层扫描术(computed tomography, CT)、核磁共振和血液学检查等,早期诊断的生物标志物仍十分缺乏。新的分子生物学技术和组学技术为 As 早期诊断生物标志物的发现提供了契机。研究表明,一些特定的生物标志物在 As 的诊断和心血管疾病风险评估方面显示出巨大潜力,有望成为新的生物标志物(表 1)。本文综述了 As 相关生物标志物的最新研究成果,包括血液学、遗传学和其他新型生物标志物,希望对 As 的诊断和治疗提供参考依据。

1 炎症生物标志物

炎症是 As 的最基本特征之一。炎症在 As 的发生、发展的过程中发挥着重要作用:(1)血管内皮细胞受损,氧化性脂质等物质在损伤区域沉积,同时受损的细胞会释放出炎症介质;(2)单核细胞和其他白细胞迁移至受损部位;(3)氧化胆固醇等物质促使单核细胞转化为巨噬细胞,这些巨噬细胞随后吞噬并消化胆固醇分子,最终形成泡沫细胞;(4)泡沫细胞分泌炎症细胞因子、活性氧等介质;(5)泡沫细胞通过凋亡等机制形成成熟斑块的脂质核心;(6)动脉壁平滑肌细胞增殖形成斑块的坚实纤维帽;(7)泡沫细胞通过吞噬作用加剧炎症反应,还可通过产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解细胞外基质中的大分子,减弱斑块纤维帽的稳定性;(8)随着纤维帽稳定性的减弱,斑块发生破裂,导致血管腔内的血液与斑块脂质核心中的血栓形成成分接触,从而引发血栓形成。

1.1 高敏 C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是肝脏合

成的一种蛋白质,机体在感染或损伤时血液中的 CRP 水平急剧上升。CRP 可激活补体系统,增强吞噬细胞的吞噬作用,清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞。在 As 病理过程中,CRP 由血管斑块中的泡沫细胞在白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的刺激下分泌,并通过损伤血管内皮等机制诱导血栓形成^[1]。然而,CRP 的分泌量较低,需要采用高灵敏度的分析方法进行精确定量。

高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是目前诊断无临床症状 As 最有前景的生物标志物之一。hs-CRP 与 As 的关系最初在“他汀类药物在预防中的使用理由:评估瑞舒伐他汀的干预试验”中被阐述^[2]。研究发现,在低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平 $<1\ 300\text{ mg/L}$ 且 hs-CRP 水平 $>2\text{ mg/L}$ 的患者中,瑞舒伐他汀可将首次心肌梗死、卒中或心血管死亡的发生率降低。随后,大量研究开始使用 hs-CRP 来辅助诊断 As^[3]。根据血液 hs-CRP 水平,美国疾病控制与预防中心、美国心脏协会将心血管疾病的患病风险分为低($<1\text{ mg/L}$)、中($1\sim 3\text{ mg/L}$)和高($>3\text{ mg/L}$)三个层次^[4]。hs-CRP 不受传统风险因素影响且其水平与心血管事件的发生率和死亡率呈正相关^[5]。hs-CRP 还常与其他风险因素一起用于心血管疾病的风险评估。在急性炎症、感染或组织损伤的状况下,使用 hs-CRP 来评估心血管疾病风险通常效果欠佳。然而,在慢性状况下,hs-CRP 则是一个评估心血管疾病风险的有效指标。他汀类药物在降低血脂的同时还可以降低血液 hs-CRP 水平,其调节血脂和抗炎作用有助于 As 的早期预防和远期获益。此外,测定 hs-CRP 水平也可以在一定程度上评价他汀类药物的治疗效果^[6]。

1.2 细胞因子

细胞因子是免疫细胞(如巨噬细胞)和某些非免疫细胞(如内皮细胞)受刺激后合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。细胞因子可通过结合相应受体调节细胞生长、分化,调控免疫应答等。细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和趋化因子等。

IL 是在白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子。大多数 IL 是由辅助性 T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞分泌。IL 是炎症细胞发育的主要参与者,在心血管疾病相关炎症中也发挥着重要作用。IL-6 和 IL-18 在 As 中研究最多。在缺血性心脏病、卒中和心力衰竭患者体内均发现 IL-6

水平升高,且其水平与外周动脉疾病独立相关^[7]。研究发现,IL-18 可以独立预测 As 的风险^[8]。IL-17 也可以作为预测 As 新的生物标志物^[9]。研究显示,IL-1 抑制剂可以减少心血管事件的发生,这是因为 IL-1 在宿主免疫方面也发挥了重要作用。IL-1 抑制剂可能会导致感染和肿瘤形成,这限制了其应用^[10]。血液循环中 IL 的天然抗体水平也可以作为 As 诊断的潜在生物标志物^[11]。

TNF- α 和 IL-1 的信号主要通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径进行传导,从而促进细胞因子和黏附分子表达、血管平滑肌细胞和内皮细胞的迁移与增殖,影响参与 As 形成的大多数细胞^[12]。

单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant-1, MCP-1)是对单核细胞具有趋化作用的细胞因子,可以结合在内皮细胞表面,还可以激活炎症转录因子,在炎症过程中发挥重要作用。MCP-1 水平与急性冠脉综合征患者的死亡风险和缺血性事件的复发率紧密相关。与其他生物标志物(如 hs-CRP 和神经肽 B 等)联合使用时,MCP-1 在预测急性冠脉综合征患者死亡、中风、心肌梗死和心力衰竭方面表现出更高的准确性^[13]。

TNF- α 是一种参与全身急性炎症反应的细胞因子,参与 As 发生、发展的各个阶段。研究发现,TNF- α 与冠心病的严重程度具有显著的、独立的相关性,并且能够预测冠心病的发病率及致死率^[14-15]。TNF- α 比 CRP 更早地参与了 As 的发病过程^[16]。相较于 CRP, TNF- α 能更好地预测短期心血管疾病的发生率,而 CRP 预测长期、慢性心血管疾病的预后情况更准确。

1.3 Pentraxin-3

类似于 CRP, Pentraxin-3 也是一种急性炎症期分泌的蛋白质。作为人类天然免疫系统的重要组成部分,它在炎症的调节中发挥重要作用。与主要由肝脏分泌的 CRP 不同, Pentraxin-3 主要在炎症区域产生,例如在 As 斑块附近的血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和中性粒细胞中分泌^[17]。不稳定型心绞痛、严重冠心病和不稳定性斑块患者血液中 Pentraxin-3 水平显著升高,而在稳定型心绞痛患者中,其水平正常^[18-19]。

2 氧化应激相关生物标志物

2.1 氧化型低密度脂蛋白

氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipo-

protein, ox-LDL)被认为是 As 的主要致病因素之一。巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后转化为泡沫细胞,泡沫细胞堆积形成脂质条纹及脂质斑块是 As 的早期事件。因此,ox-LDL 可以作为 As 的指标以及反映其严重程度的标志。ox-LDL 的分子结构非常不稳定,易被血液循环中的 Kupffer 细胞快速清除。可以利用自身抗体或小鼠单克隆抗体进行定量分析。同时,也有研究通过测定其衍生物,例如丙二醛修饰的 LDL,来代替其水平^[20]。目前,ox-LDL 水平与 As 关系的研究结果还存在不一致,这可能与所使用的测定方法的灵敏度和特异度有关,当测定方法可靠时,该指标是早期诊断 As 的一种很好的生物标志物。

2.2 MMP

MMP 是降解细胞外基质、调节细胞外基质组成的一种酶。在 As 斑块中,MMP 可被髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)激活,导致斑块的纤维帽变薄,进而引发纤维帽破裂,使斑块变得脆弱,斑块脆弱性增加导致斑块脱落,从而引发血栓形成。血液中 MMP-2 和 MMP-9 水平的升高被认为是识别斑块脆弱性的生物标志物^[21]。MMP-9 也被认为是判断心血管疾病致死率的一个指征^[22]。MMP-3 和 MMP-10 水平也和无临床症状的 As 相关^[23-24]。

2.3 MPO

MPO 是单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞在受炎症刺激时分泌的一种酶。MPO 产生一种强氧化剂次氯酸,次氯酸可诱导低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化,氧化后的 LDL 不能与其天然受体结合,而是被内皮细胞和巨噬细胞上的清道夫受体识别,导致内皮功能障碍和泡沫细胞形成,进一步导致血管局部特别是易破裂斑块中氧化应激失衡^[25]。MPO 还可将正常生理功能的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)修饰为功能“失常型”HDL,诱导内皮细胞死亡和斑块破裂相关的组织因子表达^[26]。MPO 水平是无临床症状冠状动脉疾病早期检测、严重程度判断、心肌梗死诊断、不良事件预测和治疗反应监测的独立风险因素。此外,由于检测方法不同以及 MPO 的非特异性,也有一些研究结果相互矛盾,如 Brennan 等^[27]发现,MPO 产生的氧化产物对小鼠 As 具有保护作用。因此,需要更多的研究来验证 MPO 在临床实践中的潜在作用。

2.4 NADPH 氧化酶

NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, Nox)是血管细胞、单核细胞和中性粒细胞中超氧化物的主要来源之一。P22phox 是其主要的催化亚基,其多态性与冠状动脉疾病的关系已被广泛研究。Nox2 亚型

对 Nox 的激活至关重要。研究表明,冠状动脉疾病风险较高的患者,其体内的 Nox2 水平也较高;当外周动脉疾病患者体内 Nox2 较高时,其血流介导的血管舒张受到抑制。他汀类药物可以降低 Nox2 水平,这也进一步验证了他汀类药物的抗氧化作用^[28]。如果要将 Nox2 作为 As 的生物标志物,需要进行更大规模的前瞻性研究。

3 脂质相关的生物标志物

大量的研究显示,脂质与 As 的关系十分密切,胆固醇等脂质在损伤的动脉血管壁沉积是 As 发病的最初事件。血液中与 As 密切相关的脂质主要包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、LDL、HDL、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]等。

3.1 TC

TC 是指血液中各种脂蛋白所含的胆固醇的总和。血液中的胆固醇主要以结合状态存在于脂蛋白中,因此它主要反映结合状态的胆固醇。TC 不能够反映各种脂蛋白的多少,常和其他脂类指标一起评估 As 的风险。Laloux 等^[29]的研究显示,腔隙性脑梗死患者体内的 TC 和 TG 水平显著升高。Bang 等^[30]发现,与非腔隙性脑梗死和非 As 患者相比,As 患者体内的 TC、TG、LDL 及 TG/HDL 显著升高。此外,Cui 等^[31]的研究指出,大动脉疾病患者血液中的 TC 水平与 As 引起的缺血性脑卒中的风险相关(男性风险比为 2.86,女性风险比为 0.75),然而,这些水平与腔隙性脑梗死或栓塞性脑梗死的风险并无关联。Yuan 等^[32]发现,与心源性栓塞和腔隙性脑梗死相比,As 性脑梗死患者体内的 TC、TC/HDL 水平显著升高。

3.2 TG

TG 是机体的主要储能分子,主要存在于脂肪组织中。在血液循环系统中,TG 与胆固醇一同由较大的脂蛋白极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒负责运输。这些脂蛋白分别承担着将内源性和外源性的 TG 输送到全身的任务。血液中的 TG 水平是一个常规体检项目,虽然没有被列入汇集队列方程评估量表中,但已被证明其可以独立于 LDLC 预测动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)的风险^[33]。TG 水平升高与内皮功能障碍、细胞黏附分子表达增加和炎症等诱发 ASCVD 的风险因素密

切相关^[34]。

2019 年美国心脏病学会/美国心脏协会《心血管病一级预防指南》指出,持续升高的 TG 水平(> 1 750 mg/L, 非空腹, ≥ 3 次测量)是临界或中等 ASCVD 风险人群的一个风险增强因素^[35]。运动、低脂膳食、减少饮酒、降低体重和服用他汀类药物均可以降低血液中的 TG 水平^[36]。

3.3 Lp(a)

Lp(a)是一种蛋白脂质复合体颗粒,由载脂蛋白 A 与 LDL 颗粒共价结合而成。Lp(a)与纤溶酶原高度同源,是组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)和其他纤溶酶原激活物的竞争性拮抗剂,也可以增强纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的活性,从而抑制血管内血凝块溶解,促进血栓形成^[37]。此外,Lp(a)与纤维蛋白的结合有助于将胆固醇输送到愈合组织,包括炎症性斑块区域,进而导致胆固醇在斑块区域沉积并抑制纤维蛋白溶解^[38]。Lp(a)还可以作为单核细胞趋化剂和巨噬细胞中 IL-8 表达的激活剂^[39]。

4 其他新型 As 生物标志物

4.1 外泌体

外泌体是来自内体系统的纳米级脂质囊泡,具有水性核心和亲脂性外壳,携带许多来自其亲本细胞的大分子(如 miRNA、lncRNA、circRNA、蛋白质和脂质等),在细胞间通讯中发挥重要作用。越来越多的证据表明,外泌体介导的细胞相互作用在 As 的病理过程中发挥重要作用。外泌体可通过其蛋白质和非编码 RNA 成分诱导内皮功能障碍、血管炎症、凝血、血栓形成和钙化,从而促进 As 的进展^[40]。外泌体已成为 As 临床诊断和治疗的研究焦点,是非常有前景的 As 诊断生物标志物和治疗靶点。研究发现,在 As 患者血液中,两种外泌体 miRNA(miR-30e 和 miR-92a)水平显著升高^[41]。研究显示,在 As 患者血液中,外泌体水平和外泌体来源的 lncRNA HIF1A-AS1 水平显著上升,且两者呈正相关^[42]。另外,还发现外泌体水平在康复期卒中患者体内升高,且与 As 斑块增厚有关^[43]。

4.2 鸢尾素

鸢尾素是一种由肌肉分泌的蛋白质,可促进白色脂肪细胞转化为棕色脂肪细胞,提高脂肪代谢率。在中轴型脊柱关节病患者和肥胖患者的血液中,低水平的鸢尾素与无临床症状 As 及心血管风险

呈正相关^[44-45]。

4.3 生腱蛋白 C

生腱蛋白 C (tenascin C, TNC) 是一种细胞外基质糖蛋白,在胚胎的发生过程中短暂表达,在发育的器官中水平较低。炎症、感染、损伤和肿瘤形成等病理因素可上调 TNC 的表达。TNC 在 As 斑块中强烈表达,并主要富集在斑块脂质核心、肩部和破裂区域周围^[46]。TNC 水平与冠状动脉钙化评分及 Gensini 评分显著相关,在临床实践中,该标志物可反映冠状动脉疾病的严重程度^[47-48]。

4.4 Klotho 蛋白

Klotho 蛋白是一种与人类衰老密切相关的蛋白,是矿物质代谢的重要调节因子,主要在肾脏表达。研究发现,Klotho 蛋白可通过维持血管内皮的稳态发挥血管保护作用^[49]。Klotho 蛋白缺陷可导致血管内皮功能失调和血管钙化,与心血管疾病的发病率和严重程度密切相关,可以作为 As 诊断的生物标志物之一^[50]。

4.5 脂肪酸结合蛋白

脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding protein, FABP) 是一类细胞内低分子脂质结合蛋白家族,具有调节脂质代谢和炎症的作用。研究发现,脂肪细胞 FABP 表达缺陷的动物不容易患 As,选择性抑制脂肪细胞 FABP 的表达可显著减轻 As 病变程度^[51-52]。

4.6 补体 C5 蛋白

补体是一类存在于人和脊椎动物血液及组织

液中的蛋白质,活化后具有酶活性,具有调节吞噬作用、裂解细胞、介导炎症反应、调节免疫以及清除免疫复合物等多种生物学效应。研究显示,在 As 的早期阶段,观察到补体系统的聚集和激活现象,同时伴随补体 C5 蛋白水平的升高^[53]。升高的补体 C5 蛋白水平与斑块体积、疾病严重程度和心血管事件密切相关。

4.7 抵抗素

抵抗素是一种富含半胱氨酸的脂肪源性肽激素,在灵长类动物体内,抵抗素是由免疫细胞和上皮细胞分泌。抵抗素能够诱导血管平滑肌细胞和内皮细胞的血管炎症反应,加速动脉中 LDL 的蓄积,提升斑块的脆弱性,从而增加患冠心病的风险。此外,抵抗素还能干扰他汀类药物的疗效,可作为 As 的一个潜在治疗靶点^[54]。

4.8 脂联素

脂联素是一种由脂肪细胞分泌的胶原样蛋白,对胰岛素具有增敏作用,是糖尿病和 As 进展的指征,在临床上表现为抗糖尿病、抗 As 和致炎作用。低水平的脂联素可独立预测 As 的进展,并增加心脑血管疾病的风险。

4.9 其他蛋白类生物标志物

其他的蛋白类 As 生物标志物还包括嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、可溶性肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子、血管活性肽、钙结合蛋白、心肌肌钙蛋白 T 等^[55-59]。

表 1. 最有希望成为 As 和心血管疾病风险判断的生物标志物
Table 1. The most promising biomarker for As and cardiovascular disease risk assessment

生物标志物	表达	生物学功能	作用机制	参考文献
hs-CRP	↑	激活补体系统,增强吞噬细胞的吞噬作用,清除入侵机体的病原微生物及损伤、坏死和凋亡的细胞	hs-CRP 可在血管硬化损伤处趋化单核细胞,诱导单核细胞产生组织因子,激活补体,诱导内皮细胞产生黏附因子,使内皮功能受损,加速 As 进展。hs-CRP 也能与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量终末复合物,造成血管内皮损伤	[1-4]
MMP	↑	降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移中起关键作用	MMP 是斑块脆性和无临床症状 As 的标志物,可使斑块的纤维帽变薄而易于破裂,与心血管疾病导致的死亡密切相关	[19-22]
MPO	↑	MPO 是中性粒细胞的功能标志和激活标志,主要功能是在吞噬细胞内杀灭微生物,利用过氧化氢和氯离子产生次氯酸盐,并形成具有氧化能力的自由基	MPO 可产生次氯酸,后者可诱导 LDL 氧化和泡沫细胞形成,促进 As 斑块形成和不稳定性增加,加速 As 进展	[23]
miRNA		细胞内通讯和信号传导	通过与 HDL 代谢、巨噬细胞功能、黏附分子和趋化因子表达相关的基因相互作用,调节 As 的病理过程	[60-65]

5 遗传学生物标志物

As 是一种多因素疾病,遗传因素在 As 的病理进程中也非常重要,多个基因位点的遗传变异对 As 的发病发挥关键作用。

5.1 单核苷酸多态性

全基因组关联研究已经识别出与冠状动脉疾病相关的数十个独立基因位点^[60]。这些位点大多与炎症反应、氧化应激调节、脂质代谢、运输以及内皮功能障碍相关联,它们的等位基因频率较低(< 5%)。此外,研究还发现某些基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与冠状

动脉疾病存在关联^[61](表 2)。Lp(a)是目前已知的和 As 相关性最大的 SNP 位点^[62]。众多被鉴定的基因座缺乏已知的明确功能,其中最具争议的是 9p21^[63]。尽管与 As 风险显著相关,但单个 SNP 对 As 风险的贡献可以忽略不计。采用多个 SNP 可以更准确地预测 As 的风险^[64]。随着新的 SNP 位点的发现,其预测效果将显著提升。Wang 等^[65]研究发现,脂蛋白水平的遗传关联存在种族差异,还指出了种族在心血管疾病遗传风险中的重要性,并强调了识别与心血管疾病风险相关的种族特异性遗传变异的必要性。

表 2. 与冠状动脉 As 相关的 SNP 位点
Table 2. SNP loci associated with coronary As

SNP 位点	等位基因	所属基因	临床表现	受试者		研究设计
				样本量	特征	
rs1946519	A>C	IL-18	炎症增加	650	340 名早产冠心病患儿和 310 名健康受试者	病例对照研究
rs187238	C>A/G	IL-18、IL-6				
rs1800871	A>G	IL-10				
rs1801133	G>A/C	MTHFR	同型半胱氨酸水平升高	504	254 名患者和 250 名健康受试者	回顾性病例对照关联研究
rs1805087	A>G	MTR				
rs10127904	T>C/G	CR1	免疫反应和炎症增加	5 244	患者年龄分布为 70 ~ 82 岁	前瞻性队列研究
rs17259038	A>G					
rs2457564	G>A	LPA	载脂蛋白异构体大小改变	184 305	60 801 名患者和 123 504 名健康受试者样本	孟德尔随机化研究(观察性研究)
rs3777392	C>G/T					
rs11591147	G>A/T	PCSK9	PCSK9 降解减少, LDLC 水平升高	3 290	1 268 名接受他汀类药物治疗的患者和 2 022 名无他汀类药物治疗的患者	孟德尔随机化研究(观察性研究)
1;55520994	C>T					
rs45448095	G>A					
rs2479409	G>T					
rs2781666	C>T	ARG-1	LDL、TG 和 TC 水平增加	200 个家庭	三代均患有冠心病的家庭	病例对照研究
rs187238	G>A					
rs12041331	G>A/C	PEAR1	影响 ADP 诱导的血小板聚集	290	有缺血病史	随机对照试验
rs2644592	T>C	P2Y12				
rs11249454	G>A/C/T	UGT2A1				
rs4244285	A>G	CYP2C19	抗血小板能力降低	241	冠心病患者	病例对照研究
rs2241880	A>C/G	ATG16L1	内膜中膜厚度增加	210	绝经后妇女	横断面研究
rs1800795	C>A/G/T	IL-6	免疫/炎症反应和动脉病变	447	接受冠状动脉造影的 316 名男性和 131 名女性(平均年龄 61.2±9.4 岁)	队列研究
rs2803495	C>T	TREML4	白细胞 TREML4 mRNA 表达增加	137	30 ~ 74 岁的冠心病患者	横断面研究
rs2803496	C>T					
rs2291521	A>G	CUBN	同型半胱氨酸水平增加	452	冠心病患者	病例对照研究

续表

SNP 位点	等位基因	所属基因	临床表现	受试者		研究设计
				样本量	特征	
rs55783344	A>G	HNF1A	LDL 水平增加	204	冠心病患者	队列研究
rs17269397	T>A/C	LIPC	As			
rs1801260	C>T	CLOCK	血小板过表达			
rs3745406	A>G	PRKCG				
rs10861688	T>G	CRY1				
rs2007044	A>G	CACNA1C		948	641 名冠心病患者和 307 名健康受试者	病例对照研究
rs1800872	T>G	IL-10	免疫/炎症反应			

5.2 表观遗传学

影响 As 的另一个遗传因素是表观遗传学。环境风险因素可导致表观遗传修饰和遗传信息的表型表达异常。目前已阐明,包括 As 在内的多种心血管疾病,其早期阶段甚至可以追溯到胎儿发育和生长的初期。胎儿在子宫内如果暴露于高脂肪饮食、饮食失衡、糖尿病、母亲肥胖和吸烟等不利因素,这些都与 As 的风险增加和进展有关^[66-67]。例如,在孕期暴露于母体糖尿病环境下的健康后代,其血液循环中的细胞黏附分子水平显著升高。这些分子作为血管内皮功能异常的早期生物标志物,可能与无临床症状的 As 有关^[68]。表观遗传学由基于 DNA 修饰、组蛋白修饰和 RNA 修饰这三种相互关联的机制构成。目前已经发现一些表观遗传学改变与 As 的发病有关(表 3)。

5.2.1 DNA 修饰与 As 的关系 DNA 甲基化和 As 关系密切。Jiang 等^[69]发现,DNA 甲基化结合颈动脉斑块显影可作为 As 早期诊断的生物标志物。Greiβel 等^[70]发现,As 中 DNA 甲基化与对应甲基转移酶的表达水平发生显著变化。Ma 等^[71]建立了一种检测早期 As 的有效方法,提出将 DNA 甲基化谱作为检测 As 的生物标志物的靶点。他们发现,As 特异性启动子甲基化 TIMP-1、ATP 结合盒转运体 A1 和乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 可作为 As 早期检测的生物标志物。另一项临床研究结果表明,单核细胞中芳基羟受体抑制物甲基化水平的改变可作为吸烟者无临床症状 As 的潜在生物标志物^[72]。同型半胱氨酸血症通过引发 VEGF/Akt/eNOS 信号传导障碍导致血管内皮功能受损^[73]。此外, Kim 等^[74]发现了 As 和血管衰老过程中雌激素受体 β 表观遗传失调的证据。

5.2.2 组蛋白化学修饰与 As 的关系 组蛋白化学修饰在 As 中发挥关键作用。Greiβel 等^[75]发现,在晚期 As 病变中,平滑肌细胞中 H3K9 和 H3K27

的组蛋白乙酰化增加;平滑肌细胞和巨噬细胞中 H3K9 乙酰化与 As 斑块的严重程度相关;平滑肌细胞和炎症细胞中 H3K9 和 H3K27 的甲基化减少, H3K4 的甲基化与 As 的严重程度有关。此外,某些类型的组蛋白乙酰转移酶和甲基转移酶的表达与 As 的严重程度相关。在晚期 As 斑块中, H3K27Me3 修饰的整体水平降低^[76]。一氧化氮合酶 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3) 是与血管生成和 As 相关的重要内皮基因之一,受组蛋白化学修饰的调控,并编码内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)。组蛋白脱乙酰酶 5 (histone deacetylase 5, HDAC5) 在 Kruppel 样因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2) 的激活以及 eNOS 表达增加的过程中发挥重要作用,有潜力成为预防 As 相关血管内皮功能障碍新的生物标志物和治疗靶点^[77]。

5.2.3 miRNA miRNA 是一类短的、非编码、调节性的 RNA 分子,在细胞内通讯和信号传导中起着重要作用,是心血管疾病发生和发展相关的最重要遗传因素之一,在 As 病理进程中发挥重要的调节作用^[78]。miRNA 的目标基因的功能包括 HDL 代谢、直接靶向巨噬细胞以及促进细胞黏附分子和趋化因子表达等。大量的研究发现,多种 miRNA 与 As 有关。Li 等^[79]发现,As 闭塞症患者血液中 miR-130a、miR-27b 和 miR-210 的水平显著升高,且 miR-130a 和 miR-27b 的水平与下肢动脉硬化闭塞症 Fontaine 分期正相关。miR-126 和 miR-143 可以减少细胞因子释放,过表达可以减缓 As 的进程^[80-81]。一项最新的 Meta 分析涵盖了 15 项研究(涉及 15 种不同的 miRNA)和 2 542 名参与者,其结果显示,血液 miRNA 水平对于 As 诊断的综合受试者工作特征曲线下面积达到了 91%,并且与内膜中膜厚度高度相关。其中, 11 个 miRNA 水平上调 (miR-146a、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-488、miR-186-5p、miR-183-5p、miR-18a-5p、miR-374、miR-675-3p 及

miR-192-5p), 4 个 miRNA 水平下调 (miR-532-5p、miR-199a-3p、miR-637 及 miR-211-5p)^[82]。miRNA 能够通过调控内皮细胞 (miR-221/222 和 miR-126)、血管平滑肌细胞 (miR-143/145) 以及巨噬细胞 (miR-33758 和 miR-26) 的功能, 进而影响 As 的发生和发展^[83]。与 DNA 甲基化和组蛋白修饰不同, miRNA 对基因的作用是可逆的, 因此具有巨大的靶向治疗前景。然而, 一个 miRNA 可能控制超过 100 个 mRNA, 因此, 明确某个 miRNA 与 As 的特定病理过程的精确联系非常困难。

表 3. 与 As 相关的表观遗传学改变
Table 3. Epigenetic changes associated with As

表观遗传学调节类型		表观遗传学改变对 As 的作用	参考文献
DNA 修饰	胞嘧啶甲基化和羟甲基化水平升高	5-甲基胞嘧啶和 5-羟甲基胞嘧啶水平随着颈动脉斑块的严重程度增加和 Crouse 积分的增加而升高, 且与 As 的风险因素 FPG、HbA1c 水平和 Gensini 评分等相关	[69]
	As 斑块基因组甲基化水平降低	在早期和晚期 As 斑块及重度颈动脉狭窄患者的无细胞血液中均观察到基因组 DNA 低甲基化。As 斑块中 DNMT1 的表达降低, TET1 表达增加	[70]
	单核细胞 AHRR 基因甲基化水平降低	吸烟导致单核细胞 AHRR 基因 cg05575921 位点的甲基化水平降低, AHRR 基因表达水平上调, 颈动脉斑块评分增加	[72]
	TIMP-1、ABCA1 基因的启动子甲基化水平显著升高	As 患者 TIMP-1、ABCA1 的启动子甲基化水平显著升高, ACAT1 的甲基化水平降低	[71]
	冠状动脉 As 组织的甲基化水平和斑块病变部位雌激素受体 β 的甲基化水平显著升高	冠状动脉 As 组织的甲基化水平高于正常动脉和静脉组织。斑块病变部位雌激素受体 β 的甲基化水平显著高于非斑块区域	[74]
组蛋白修饰	H3K9 和 H3K27 的组蛋白乙酰化水平改变	与健康血管相比, 在 As 病变进展期的平滑肌细胞中, H3K9 和 H3K27 的组蛋白乙酰化增加。在平滑肌细胞和巨噬细胞中, H3K9 乙酰化与 As 斑块严重程度相关。GCN5L 和 MYST1 的表达水平随着 As 的过度表达而增加。在 As 斑块的平滑肌细胞和炎症细胞中, H3K9 和 H3K27 的甲基化水平显著降低。H3K4 的甲基化水平与 As 的严重程度显著相关。甲基转移酶 MLL2/4 的表达在 As 晚期增加	[75]
	组蛋白乙酰化改变	与早期 As 相比, 晚期 As 中相应组蛋白甲基转移酶 MLL2 和 G9a 的表达增加	[70]
	晚期 As 斑块血管中 H3K27Me3 乙酰化水平降低	晚期 As 斑块血管中 H3K27Me3 修饰的整体水平降低	[76]
	HDAC5 抑制 KLF2 的表达	HDAC5 与 KLF2 结合, 抑制 KLF2 的转录激活。HDAC5 过表达抑制 COS7 细胞中 KLF2 依赖性 eNOS 启动子活性以及 HUVEC 和牛主动脉内皮细胞中的基因表达	[77]
miRNA	miR-21、miR-130a、miR-27b、let-7f、miR-210、miR-221、miR-222 及 miR-272 表达水平的改变	与正常样本相比, As 患者血液中 miR-21、miR-130a、miR-27b、let-7f 和 miR-210 的水平显著升高, 而 miR-221 和 miR-222 的水平显著降低。在 As 闭塞症患者的血液中 miR-130a、miR-272 和 miR-210 的水平显著增加, miR-130a 和 miR-272 的水平与 Fontaine 分期呈正相关	[79]
	miR-126	As 小鼠体内 miR-126 的表达升高, miR-126 可以减少炎症细胞因子释放, 延缓 As 的进展。miR-126 可以直接作用于 MAPK 途径中的 MAP3K10	[80]
	miR-126 和 miR-143	血液循环中的 miR-126 和 miR-143 水平在 As 患者体内水平升高, 且随着疾病严重程度的增加, 其水平进一步升高	[81]

6 组学技术与 As 相关生物标志物的发现

组学技术的兴起使整体、无偏测量蛋白组、代谢组、脂质组和转录组成为可能, 有助于发现更多的 As 生物标志物以及进行 As 的病理生理机制研究^[84]。

6.1 转录组学和空间转录组学

转录组学能够通过微阵列分析, 对体液或 As 斑

块、内皮细胞、平滑肌细胞、细胞外基质等组织样本的总体 RNA 表达水平进行 RNA 鉴定^[85]。新兴的空间转录组技术不仅可以对细胞的基因表达进行定量测量, 还可以提供细胞在组织空间的具体位置信息。与传统的转录组技术相比, 空间转录组技术能获得细胞在组织生理环境下真实的基因表达特征以及与微环境的关系, 有助于深入理解正常和病理状态下细胞特性, 在 As 的发病机制研究中具有较

大应用前景^[86]。

6.2 蛋白质组学

蛋白质组学通过分析目标组织或血液中的蛋白质,并将其与非病变组织进行对比,例如,As 斑块与正常动脉壁的比较,以实现 As 的早期诊断或研究其生理病理机制。蛋白质组学研究通常采用质谱技术进行分析,包括非靶向和靶向两种分析策略。非靶向分析旨在全面检测样品中的所有蛋白质,以便尽可能多地识别差异表达的蛋白质;而靶向分析则专注于特定蛋白质,从而提升分析的灵敏度和特异性。将这两种方法相结合,能更有效地推动生物标志物的发现^[87]。鉴于伦理学因素和机体损伤的考量,蛋白质组学在心血管疾病研究领域面临的一个主要挑战是如何选择合适的分析样本。部分研究通过分析尸检组织中的蛋白质以及检测组织细胞分泌至血液中的蛋白质来进行研究^[88-89]。

6.3 代谢组学

代谢组学主要运用核磁共振波谱或色谱-质谱联用技术来分析血液或组织样本中的代谢物谱。代谢物指的是细胞代谢过程中的小分子中间体和最终产物。例如,某些氨基酸和脂质与 As 的相互作用已被证实^[90]。此外,脂质组学作为代谢组学的一个分支,不仅研究 TG、HDL、LDL 和 TC,还涉及所有其他类型的脂质。鉴于脂质在 As 过程中起着重要作用,脂质组学在新的生物标志物鉴定方面具有广阔的前景^[91]。

6.4 单细胞多组学技术

单细胞多组学技术是指在同一细胞中同时开展多种组学研究的技术,该方法能够多层次、多角度描绘细胞间的异质性,挖掘各层组学之间的直接和潜在关系,有助于实现精准治疗。细胞构成了生物系统的基础单元,它们拥有独特的发育路径和分子特性。自从首个单细胞 RNA 测序技术诞生以来,该技术的应用范围已经横向扩展至单细胞基因组学、表观基因组学、蛋白质组学和代谢组学,纵向发展到能够整合多种组学数据。单细胞多组学技术标志着生物学领域的重大突破,为深入解析包括 As 在内的复杂疾病机制提供了深刻的见解^[92-93]。人主动脉内皮细胞和离体人 As 病变组织的单细胞多组学研究揭示了内皮亚型的异质性和对不同刺激的反应^[94]。应用单细胞转录组学技术对 As 斑块进行深入研究,揭示了其中促炎症 T 细胞群、细胞毒性 T 细胞群以及巨噬细胞的多种激活状态及其相互作用机制。这一发现不仅有助于深入理解 As 的病理生理机制,而且为寻找药物干预的潜在靶点

提供了新的思路^[95]。通过多组学研究 As 斑块中的平滑肌细胞,揭示了斑块内平滑肌细胞分子相互作用的机制。研究发现,转录因子 KLF15 可能通过 KLF15/IGFBP4 轴调控平滑肌细胞的生物学行为,从而影响 PI3K/Akt 信号通路,进而调节斑块的稳定性^[96]。

7 结 语

As 及其引发的心脑血管疾病是全球发病率和死亡率最高的疾病之一。目前,As 的诊断在临床上主要依赖于影像学技术,包括 CT、核磁共振和超声等。这些影像学检查不仅结果精准,而且对身体无害。然而,这些技术通常仅能检测到中度或更严重的 As。因此,对 As 的早期筛查以及对不同风险水平的患者进行分类管理显得尤为重要。目前,研究较多的生物标志物大多与炎症、氧化应激和内皮稳态等相关。在慢性病理条件下,hs-CRP 最有希望成为 As 的早期诊断生物标志物。此外,多种血液学生物标志物组合的预测效果相较于单一指标更为可靠和精准。随着遗传学研究的深入,越来越多的 SNP 位点将被揭露。表观遗传学同样是一种卓越的研究工具,用于揭示环境因素与 As 之间的相互作用的机制。

新型生物标志物在临床应用中可能受到个体差异、组织特异性低、检测方法不统一、灵敏度和特异度不佳,以及患者的年龄、性别、体重和种族等因素的影响。因此,在临床应用之前,必须进行大规模的临床研究以验证其可靠性和准确性。

[参考文献]

- [1] PRASAD K. Role of C-reactive protein, an inflammatory biomarker in the development of atherosclerosis and its treatment[J]. Int J Angiol, 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1788296.
- [2] MORA S, RIDKER P M. Justification for the use of statins in primary prevention; an intervention trial evaluating rosuvastatin (Jupiter): can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2A): 33A-41A.
- [3] AMUSAT S O. Utilizing hsCRP as a diagnostic tool for managing ASCVD: exploring its relationships with cardiometabolic risk factors [J]. J Clin Lipidol, 2024, 18(4): e498.
- [4] PEARSON T A, MENSAH G A, ALEXANDER R W, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice; a statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association[J]. Circulation, 2003, 107(3): 499-511.

- [5] BIENSTOCK S, LEE S E, LIN F, et al. Systemic inflammation with high-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic plaque progression[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2024, 17(2): 212-213.
- [6] LEE H S, LEE J H. Early elevation of high-sensitivity C-reactive protein as a predictor for cardiovascular disease incidence and all-cause mortality: a landmark analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14118.
- [7] FERNÁNDEZ-RUIZ I. Promising anti-IL-6 therapy for atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(8): 544.
- [8] BOISVERT W A, CURTISS L K, TERKELTAUB R A. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis[J]. *Immunol Res*, 2000, 21(2/3): 129-137.
- [9] RAO L, PENG B, LI T. Nonnegative matrix factorization analysis and multiple machine learning methods identified IL17C and ACOXL as novel diagnostic biomarkers for atherosclerosis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2023, 24(1): 196.
- [10] GONZÁLEZ L, RIVERA K, ANDIA M E, et al. The IL-1 family and its role in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 17.
- [11] WANG P, ZHAO H, WANG Z, et al. Circulating natural antibodies to inflammatory cytokines are potential biomarkers for atherosclerosis[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 15: 22.
- [12] TOUSOULIS D, OIKONOMOU E, ECONOMOU E K, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1723-1732.
- [13] IKONOMIDIS I, MICHALAKEAS C A, PARISSIS J, et al. Inflammatory markers in coronary artery disease[J]. *Biofactors*, 2012, 38(5): 320-328.
- [14] RHO Y H, CHUNG C P, OESER A, et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(9): 1789-1794.
- [15] SEKENOVA A, LI Y, ISSABEKOVA A, et al. TNF- α preconditioning improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in an experimental model of atherosclerosis[J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2262.
- [16] XING Y, LIN X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis[J]. *J Adv Res*, 2025, 71: 317-335.
- [17] GILANI S T A, KHAN D A, RAUF A, et al. Early diagnosis of coronary artery disease by inflammatory biomarkers of atherosclerosis in patients with angina[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2022, 42(9): 493-500.
- [18] FAN Y, HE R, MAN C, et al. Utility of elevated pentraxin-3 level as inflammatory marker for predicting adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 736868.
- [19] OTANI T, MORIGUCHI-GOTO S, NISHIHARA K, et al. Intraleisional pentraxin 3 increases with atherosclerotic disease progression, but may protect from thrombosis: friend or foe? [J]. *Thromb Res*, 2024, 234: 134-141.
- [20] ITO T, YOKOI M, KITADA S, et al. Increased circulating levels of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in patients with coronary microvascular dysfunction[J]. *J Clin Lipidol*, 2024, 18(5): e756-e763.
- [21] OLEJARZ W, ŁACHETA D, KUBIAK-TOMASZEWSKA G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3946.
- [22] LI T, LI X, FENG Y, et al. The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 3872367.
- [23] ALIEVA R, NIZAMOV U, AKHMEDOVA S, et al. Influence of MMP-3 genetic polymorphism on arterial stiffness in patients with coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315: e221-e222.
- [24] WU L N, WANG W F, WANG X W, et al. MMP-10 rs17435959 polymorphism is associated with the formation and stability of carotid atherosclerosis plaque: a case-control study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(10): 106045.
- [25] FRANGIE C, DAHER J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (review)[J]. *Biomed Rep*, 2022, 16(6): 53.
- [26] TANGTEN C, ZOUAOU BOUDJELTIA K, DELPORTE C, et al. Unexpected role of MPO-oxidized LDLs in atherosclerosis: in between inflammation and its resolution[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 874.
- [27] BRENNAN M L, ANDERSON M M, SHIH D M, et al. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(4): 419-430.
- [28] WANG A, LIN Y, LIANG B, et al. Statins attenuate cholesterol-induced ROS via inhibiting NOX2/NOX4 and mitochondrial pathway in collecting ducts of the kidney[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 184.
- [29] LALOUX P, GALANTI L, JAMART J. Lipids in ischemic stroke subtypes[J]. *Acta Neurol Belg*, 2004, 104(1): 13-19.
- [30] BANG O Y, SAVER J L, LIEBESKIND D S, et al. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke[J]. *Neurology*, 2008, 70(11): 841-847.
- [31] CUI R, ISO H, YAMAGISHI K, et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 565-569.
- [32] YUAN B B, LUO G G, GAO J X, et al. Variance of serum lipid levels in stroke subtypes[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(10): 1509-1514.
- [33] FARNIER M, ZELLER M, MASSON D, et al. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: an update[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021, 114(2): 132-139.
- [34] DUELL P B. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(2): 153-155.
- [35] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10): 1376-1414.
- [36] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.

- [37] CESARO A, SCHIAVO A, MOSCARELLA E, et al. Lipoprotein (a): a genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(3): 151-161.
- [38] TRINDER M, UDDIN M M, FINNERAN P, et al. Clinical utility of lipoprotein(a) and LPA genetic risk score in risk prediction of incident atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(3): 287-295.
- [39] RUSCICA M, SIRTORI C R, CORSINI A, et al. Lipoprotein(a): knowns, unknowns and uncertainties[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105812.
- [40] CHEN Y T, YUAN H X, OU Z J, et al. Microparticles (exosomes) and atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(6): 23.
- [41] WANG Z, ZHANG J, ZHANG S, et al. MiR-30e and miR-92a are related to atherosclerosis by targeting ABCA1[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3298-3304.
- [42] WANG Y, LIANG J, XU J, et al. Circulating exosomes and exosomal lncRNA HIF1A-AS1 in atherosclerosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(8): 8383-8388.
- [43] LUKASIK M, ROZALSKI M, LUZAK B, et al. Enhanced platelet-derived microparticle formation is associated with carotid atherosclerosis in convalescent stroke patients[J]. *Platelets*, 2013, 24(1): 63-70.
- [44] CARMONA-MAURICI J, ROSA A, AZCONA-GRANADA N, et al. Irisin as a novel biomarker of subclinical atherosclerosis in severe obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8171.
- [45] REMUZGO-MARTÍNEZ S, RUEDA-GOTOR J, PULITO-CUETO V, et al. Irisin as a novel biomarker of subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk and severe disease in axial spondyloarthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894171.
- [46] GHOLIPOUR A, SHAKERIAN F, ZAHEDMEHR A, et al. Tenascin-C as a noninvasive biomarker of coronary artery disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9267-9273.
- [47] OZMEN YILDIZ P, YILDIZ I, OZMEN C, et al. Relation between coronary artery calcium score and serum tenascin-C level in patients without known coronary artery disease[J]. *Acta Cardiol*, 2015, 70(6): 633-639.
- [48] GAO W, LI J, NI H, et al. Tenascin C: a potential biomarker for predicting the severity of coronary atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(1): 31-38.
- [49] DONATE-CORREA J, FERRI C M, MARTÍN-NÚÑEZ E, et al. Klotho as a biomarker of subclinical atherosclerosis in patients with moderate to severe chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15877.
- [50] MARTÍN-NÚÑEZ E, PÉREZ-CASTRO A, TAGUA V G, et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8422.
- [51] TAN L, LU J, LIU L, et al. Fatty acid binding protein 3 deficiency limits atherosclerosis development via macrophage foam cell formation inhibition[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 407(1): 112768.
- [52] WU Y W, CHANG T T, CHANG C C, et al. Fatty-acid-binding protein 4 as a novel contributor to mononuclear cell activation and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9245.
- [53] MARTÍNEZ-LÓPEZ D, ROLDAN-MONTERO R, GARCÍA-MARQUÉS F, et al. Complement C5 protein as a marker of subclinical atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16): 1926-1941.
- [54] ZHOU L, LI J Y, HE P P, et al. Resistin: potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 512: 84-91.
- [55] GERDES N. Eosinophils promote vascular calcification and atherosclerosis: adding another layer of complexity on the path to clarity[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(29): 2784-2786.
- [56] MRAK D, ZIERFUSS B, HÖBAUS C, et al. Evaluation of sCD163 and sTWEAK in patients with stable peripheral arterial disease and association with disease severity as well as long-term mortality[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 41-46.
- [57] JANECKA A, STEFANOWICZ J. Use of salusin β for predicting atherosclerosis and components of the metabolic syndrome[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2024, 33(2): 183-192.
- [58] SINGH H, RAI V, AGRAWAL D K. Discerning the promising binding sites of S100/calgranulins and their therapeutic potential in atherosclerosis[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2021, 31(11): 1045-1057.
- [59] SANDOVAL Y, BIELINSKI S J, DANIELS L B, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk stratification based on measurements of troponin and coronary artery calcium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(4): 357-370.
- [60] NIKPAY M, GOEL A, WON H H, et al. A comprehensive 1 000 genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10): 1121-1130.
- [61] SITINJAK B D P, MURDAYA N, RACHMAN T A, et al. The potential of single nucleotide polymorphisms (SNPs) as biomarkers and their association with the increased risk of coronary heart disease: a systematic review[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2023, 19: 289-301.
- [62] PECHLIVANIS S, MAHABADI A A, HOFFMANN P, et al. Association between lipoprotein(a) (Lp(a)) levels and Lp(a) genetic variants with coronary artery calcification[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 62.
- [63] POZNYAK A V, GRECHKO A V, WETZKER R, et al. In search for genes related to atherosclerosis and dyslipidemia using animal models[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2097.
- [64] HEMERICH D, VAN DER LAAN S W, TRAGANTE V, et al. Impact of carotid atherosclerosis loci on cardiovascular events[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2): 466-468.
- [65] WANG Z, MANICHUKAL A, GOFF D C J R, et al. Genetic associations with lipoprotein subfraction measures differ by ethnicity in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Hum Genet*, 2017, 136(6): 715-726.
- [66] BALISTRERI C R. Fetal programming as the cause of all the evils in adult humans: atherosclerosis and coronary heart disease included[J]. *Cardiovasc Med*, 2020, 23: w02113.
- [67] GRAHAM D F, RAAL F J. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2021, 32(6): 370-377.

- [68] KORNACKI J, GUTAJ P, KALANTAROVA A, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1756.
- [69] JIANG D, WANG Y, CHANG G, et al. DNA hydroxymethylation combined with carotid plaques as a novel biomarker for coronary atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(10): 3170-3181.
- [70] GREIBEL A, CULMES M, NAPIERALSKI R, et al. Alternation of histone and DNA methylation in human atherosclerotic carotid plaques[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(2): 390-402.
- [71] MA S C, ZHANG H P, KONG F Q, et al. Integration of gene expression and DNA methylation profiles provides a molecular subtype for risk assessment in atherosclerosis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4791-4799.
- [72] REYNOLDS L M, WAN M, DING J, et al. DNA methylation of the aryl hydrocarbon receptor repressor associations with cigarette smoking and subclinical atherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(5): 707-716.
- [73] YAN T T, LI Q, ZHANG X H, et al. Homocysteine impaired endothelial function through compromised vascular endothelial growth factor/Akt/endothelial nitric oxide synthase signalling [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(11): 1071-1077.
- [74] KIM J, KIM J Y, SONG K S, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and *in-vitro* vascular senescence [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(1): 72-80.
- [75] GREIBEL A, CULMES M, BURCKART R, et al. Histone acetylation and methylation significantly change with severity of atherosclerosis in human carotid plaques[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25(2): 79-86.
- [76] YANG H, SUN Y, LI Q, et al. Diverse epigenetic regulations of macrophages in atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 868788.
- [77] PAPADIMITRIOU E, MIKELIS C M. *Matrix Pathobiology and Angiogenesis*[M]. Cham: Springer, 2022: 121-138.
- [78] VARTAK T, KUMARESAN S, BRENNAN E. Decoding microRNA drivers in atherosclerosis[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(7): BSR20212355.
- [79] LI T, CAO H, ZHUANG J, et al. Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1/2): 66-70.
- [80] HAO X Z, FAN H M. Identification of miRNAs as atherosclerosis biomarkers and functional role of miR-126 in atherosclerosis progression through MAPK signalling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11): 2725-2733.
- [81] GAO J, YANG S, WANG K, et al. Plasma miR-126 and miR-143 as potential novel biomarkers for cerebral atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(1): 38-43.
- [82] WITARTO B S, VISUDDHO V, ALDIAN F M, et al. Blood-based circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for subclinical carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis with bioinformatics analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17(10): 102860.
- [83] DLOUHÁ D, HUBÁČEK J A. Regulatory RNAs and cardiovascular disease-with a special focus on circulating microRNAs[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(Suppl 1): S21-S38.
- [84] WU X, ZHANG H. Omics approaches unveiling the biology of human atherosclerotic plaques[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(4): 482-498.
- [85] CHENG M, JIANG Y, XU J, et al. Spatially resolved transcriptomics: a comprehensive review of their technological advances, applications, and challenges [J]. *J Genet Genomics*, 2023, 50(9): 625-640.
- [86] SUN J, SINGH P, SHAMI A, et al. Spatial transcriptional mapping reveals site-specific pathways underlying human atherosclerotic plaque rupture[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(23): 2213-2227.
- [87] LUNDBERG E, BORNER G H H. Spatial proteomics: a powerful discovery tool for cell biology[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(5): 285-302.
- [88] PARKER S J, CHEN L, SPIVIA W, et al. Identification of putative early atherosclerosis biomarkers by unsupervised deconvolution of heterogeneous vascular proteomes[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(7): 2794-2806.
- [89] ALVAREZ-LLAMAS G, DE LA CUESTA F, BARDERAS M E, et al. Recent advances in atherosclerosis-based proteomics: new biomarkers and a future perspective[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2008, 5(5): 679-691.
- [90] SARDAR S W, NAM J, KIM T E, et al. Identification of novel biomarkers for early diagnosis of atherosclerosis using high-resolution metabolomics[J]. *Metabolites*, 2023, 13(11): 1160.
- [91] YAN Y, DU Z, CHEN C, et al. Lysophospholipid profiles of apolipoprotein E-deficient mice reveal potential lipid biomarkers associated with atherosclerosis progression using validated UPLC-QTRAP-MS/MS-based lipidomics approach[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 171: 148-157.
- [92] SUN F, LI H, SUN D, et al. Single-cell omics: experimental workflow, data analyses and applications[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 68(1): 5-102.
- [93] XIONG J, LI Z, TANG H, et al. Bulk and single-cell characterisation of the immune heterogeneity of atherosclerosis identifies novel targets for immunotherapy[J]. *BMC Biol*, 2023, 21(1): 46.
- [94] ADELUS M L, DING J, TRAN B T, et al. Single-cell omic profiles of human aortic endothelial cells *in vitro* and human atherosclerotic lesions *ex vivo* reveal heterogeneity of endothelial subtype and response to activating perturbations[J]. *Elife*, 2024, 12: RP91729.
- [95] DEPUYDT M A C, PRANGE K H M, SLENDERS L, et al. Microanatomy of the human atherosclerotic plaque by single-cell transcriptomics[J]. *Circ Res*, 2020, 127(11): 1437-1455.
- [96] PENG Z, KAN Q, WANG K, et al. Deciphering smooth muscle cell heterogeneity in atherosclerotic plaques and constructing model: a multi-omics approach with focus on KLF15/IGFBP4 axis [J]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 490.

(此文编辑 文玉珊)