

本文引用: 赵林娜, 刘达瑾, 郭佳. 动脉粥样硬化性心血管疾病的炎症机制及临床转化新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(4): 352-358. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.04.009.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-04-0352-07

动脉粥样硬化性心血管疾病的炎症机制及临床转化新进展

赵林娜¹, 刘达瑾², 郭佳²

1. 山西医科大学第一临床医学院, 2. 山西医科大学第一医院心血管内科, 山西省太原市 030001

[摘要] 动脉粥样硬化性心血管疾病是全球主要致死性疾病之一,其病理基础本质上为慢性炎症。大量证据表明,炎症反应在动脉粥样硬化的发生发展中发挥关键作用,其中免疫细胞与炎症信号通路共同调控血管内炎症微环境,进而加速病变进程。然而,目前靶向抗炎应用仍受制于靶点有限、炎症监测指标缺乏及治疗安全性等问题。本文聚焦动脉粥样硬化性心血管疾病的炎症机制,系统回顾了免疫细胞及炎症信号通路对其炎症进程的调控作用,从新型炎症标志物与靶点的临床应用、精准干预技术及生活方式管理等多个维度,探讨了潜在的临床转化策略,为构建靶向炎症的精准防治体系提供了新思路。

[关键词] 动脉粥样硬化性心血管疾病; 炎症反应; 免疫细胞; 信号通路; 炎症标志物; 精准治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

New advances in the inflammatory mechanisms and clinical translation of atherosclerotic cardiovascular disease

ZHAO Linna¹, LIU Dajin², GUO Jia²

1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

[ABSTRACT] Atherosclerotic cardiovascular disease is one of the major fatal diseases in the world, and its pathological basis is chronic inflammation in essence. A large amount of evidence shows that inflammation plays a key role in the occurrence and development of atherosclerosis, in which immune cells and inflammatory signal pathways jointly regulate the inflammatory microenvironment in the blood vessels, thereby accelerating the process of disease. However, current targeted anti-inflammatory applications are still limited by issues such as limited targets, lack of inflammatory monitoring indicators, and treatment safety. This article focuses on the inflammatory mechanism of atherosclerotic cardiovascular disease, systematically reviews the regulatory role of immune cells and inflammatory signaling pathways on its inflammatory process, and discusses the potential clinical transformation strategies from multiple dimensions such as the clinical application of new inflammatory markers and targets, precision intervention technology, and lifestyle management, which provides a new idea for building an accurate prevention and treatment system targeting inflammation.

[KEY WORDS] atherosclerotic cardiovascular disease; inflammatory response; immune cell; signaling pathway; inflammatory biomarker; precision therapy

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全球致残与致死的主要病因之一,其病理基础动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种发生于动脉血管壁的慢性、进展性免疫炎症性疾病^[1-2]。关于As发病机制,传统理论强调低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein

cholesterol, LDLC)在斑块形成中的作用,但近年研究明确慢性炎症贯穿As全程:从内皮功能障碍到斑块破裂,均与炎症反应密切相关^[3]。2017年CANTOS试验^[4]证实抗炎治疗可降低心血管事件风险,标志As干预进入炎症靶向时代。2021年Libby^[5]进一步阐明炎症反应在As中的关键作用,并将胆固醇沉积

[收稿日期] 2025-06-20

[修回日期] 2025-09-11

[基金项目] 中央引导地方科技发展基金项目(YDZX20201400001255)

[作者简介] 赵林娜,硕士研究生,主要从事心血管病学的基础和临床研究,E-mail:1220584738@qq.com。通信作者刘达瑾,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管病学的基础和临床研究,E-mail:Ldj0610@163.com。

与免疫炎症整合为“双引擎”假说,为 ASCVD 抗炎治疗奠定了理论基础。

1 ASCVD 炎症机制的新认识

1.1 免疫细胞调节 ASCVD 的炎症反应

免疫细胞可调节 ASCVD 斑块内的炎症反应,在疾病进展中发挥着双刃剑作用。

1.1.1 巨噬细胞 巨噬细胞 (macrophage, M ϕ) 作为 ASCVD 进展中的关键免疫细胞,在不同微环境刺激下可极化成 M1、M2 两种表型,分别发挥促炎与抗炎功效^[6]。在生理状态下,体内 M1/M2 亚群通过双向调节维持免疫稳态,而在 As 病理状态下持续的慢性炎症微环境会驱动 M2 型向 M1 型优势转化^[7],导致促炎因子释放增加,最终破坏斑块稳定性并加速 ASCVD 进程。近年研究突破传统二分法,发现体内 M ϕ 表型谱十分复杂,包括 MOX 型、M(Hb)型、Mhem 型及 M4 型等具有动态可塑性的亚型^[8]。随着单细胞 RNA 测序技术的应用, Jung 等^[9]通过对心肌梗死小鼠模型的免疫细胞进行了空间转录组及 scRNA 测序分析,鉴定出 16 个功能异质性的 M ϕ 亚群,其中 CCR2^{hi} 亚群(高表达 IL-1 β 、IL-6、CCL2、CXCR3 及 CXCR7 等促炎因子)和 Trem2^{hi} 亚群(高表达 IL-10、TGF- β 1 及 CX3CR1 等抗炎因子)分别主导心肌梗死早期和晚期的免疫应答。随着 As 疾病的进展,斑块内常驻 M ϕ 中的 CC 趋化因子受体 2(CC chemokine receptor 2, CCR2)表达上调,并逐渐向促炎型 M ϕ 转化。最近的代谢研究表明,代谢重编程可调控 M ϕ 表型转化,促炎型 M ϕ 依赖糖酵解、脂肪酸合成及磷酸戊糖途径,伴随三羧酸循环障碍和线粒体氧化磷酸化受损,进而推动斑块发展^[10]。在细胞死亡机制方面,细胞焦亡是 M ϕ 特有的炎症性死亡方式,可通过经典或非经典炎症小体途径触发^[11]: Caspase-1 经经典炎症小体途径激活后,会切割 Gasdermin D(GSDMD),产生具有膜穿孔活性的 N 端片段,进而促进细胞焦亡,并释放白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)与白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18);而 Caspase-11 通过非经典炎症小体途径介导细胞焦亡及炎症因子释放,从而促进 As 的发生发展。Jiang 等^[12]进一步研究发现, Caspase-4/11/GSDMD 信号轴在人冠状动脉 As 病变中显著激活,且 Caspase-4 的表达与病变严重程度呈正相关,这为阐明 M ϕ 焦亡在 As 发病机制中的关键作用提供了新的证据。

1.1.2 中性粒细胞 Jung 等^[9]的研究不仅证实了 M ϕ 是斑块中最丰富的细胞群,同时揭示了中性粒细胞比例在小鼠心肌梗死早期显著升高,增加的中性粒细胞响应各种刺激释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET),其组分(解聚的染色质 DNA、核心组蛋白及颗粒蛋白)可被 M ϕ 等免疫细胞识别,从而持续激活固有免疫应答,促进促炎细胞因子和趋化因子的释放,进一步放大局部炎症级联反应。斑块内持续存在的炎症环境会进一步招募更多的免疫细胞浸润,这些细胞分泌蛋白酶、活性氧及促炎因子,共同形成了加剧斑块不稳定性的恶性循环。Liu 等^[13]的研究表明,NET 的形成依赖于核肽基精氨酸脱亚胺酶 4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4),而 PAD4 同时支持 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的组装。Münzer 等^[14]进一步发现, NLRP3 炎症小体通过介导无菌性炎症下核膜与质膜的分解,促进 NET 的形成及释放。目前,NET 驱动 As 形成的具体途径尚未完全阐明。

1.1.3 T 淋巴细胞 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)根据表面受体类型分为 $\alpha\beta$ T 细胞亚群和 $\gamma\delta$ T 细胞亚群,其中 $\alpha\beta$ T 细胞是外周血中的主要亚群。基于表面标志物, $\alpha\beta$ T 细胞进一步分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。CD4⁺T 细胞具有高度异质性,可分化为多种辅助性 T 细胞(Th 细胞)和调节性 T 细胞(Tregs 细胞)。研究表明, CD4⁺T 细胞在 As 中发挥双向调节作用;Th 细胞促进 As 发展,而 Tregs 细胞则具有保护作用。斑块中 Th 细胞以 Th1 和 Th2 亚群为主^[15],其中 Th1 是优势亚群,通过分泌 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ),促进单核细胞黏附、驱动促炎型 M ϕ 极化、抑制细胞外基质合成,从而加速 As 的进展。Th2 的作用尚存争议:一方面,其分泌的白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素 13(interleukin-13, IL-13)可通过刺激血管平滑肌细胞的增殖与迁移加速病变进展;另一方面, Th2 可通过增强 As 斑块的稳定性发挥抗 As 作用。有证据显示, Th2 的上调可通过诱导抗炎型 M ϕ 极化抑制 As 的进展^[16]。此外,表观遗传酶 EZH2 (enhancer of zeste homolog 2)可通过调控 T 细胞分化影响 As 进程, EZH2 缺失可促进 Th2 分化并延缓 As 发展,同时也可干扰 Tregs 细胞功能。与 Th 细胞相反, Tregs 细胞被普遍认为在 As 中起抗炎和保护作用,主要分泌 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),并抑制促炎效应 T 细胞的过度增殖。研究发现,在 As 早期, Tregs 细胞在主动脉聚

集,但随着疾病的进展,其数量减少且迁移能力受损,这可能与 Tregs 细胞上叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, FOXP3) 转录因子的表达不稳定导致的细胞凋亡增加有关^[17]。尽管大量证据支持 Tregs 细胞的抗 As 作用,但其具体机制仍需深入研究。

1.2 炎症信号通路调控 ASCVD 的炎症反应

信号转导与疾病发生的关联是当前研究热点,其中炎症介质介导的经典通路[如核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Toll 样受体、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、NOD 样受体、趋化因子及细胞因子-受体相互作用通路]已被 KEGG 中的 As 通路图明确标注为关键致病通路。然而近年来的研究发现,多种新型炎症信号通路在 ASCVD 中同样发挥着驱动斑块进展与增加斑块不稳定性的作用。

1.2.1 cGAS/STING 信号通路 环状 GMP-AMP 合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激物(stimulator of interferon genes, STING)信号通路是脊椎动物识别外源 DNA 并启动天然免疫应答的核心机制,其异常激活可介导宿主 DNA 诱导的无菌性炎症反应,参与多种组织损伤性疾病的发生发展^[18]。在 As 早期阶段,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可导致 M ϕ 线粒体功能紊乱并引发线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 外泄,进而特异性激活 cGAS/STING 信号通路,显著放大大局炎症级联反应^[19]。Pham 等^[20]在 As 小鼠模型中观察到, M ϕ 内 STING 的表达显著升高;而 STING 基因缺失或应用其抑制剂 C-176 时,病灶区的 M ϕ 浸润及炎症反应均显著减轻。同时,研究证实,人类 As 病变组织中存在 STING 表达,这为 cGAS/STING 信号通路在 As 病理进程中的关键调控作用提供了直接证据。

1.2.2 肠道微生物代谢产物相关信号通路 肠道菌群宏基因组学研究表明,肠道微生物群及其代谢产物可通过调控宿主炎症信号通路影响炎症反应,进而参与 ASCVD 的发生发展^[21]。肠道微生物分解膳食中胆碱、肉碱、甜菜碱等前体物质生成三甲胺(trimethylamine, TMA),随后经肝脏黄素单加氧酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)氧化形成三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)。临床研究证实,血清高 TMAO 与心血管疾病风险呈正相关。Seldin 等^[22]发现, TMAO 通过激活 MAPK/JNK 通路促进 NF- κ B 核转位,进而诱导 NLRP3 炎症小体组装,加速 As 的发展。与之相反,肠道菌群发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸(包括乙

酸、丙酸和丁酸)具有抗炎保护作用,其机制涉及多个环节:短链脂肪酸通过抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,上调抗炎基因表达,同时激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)和 G 蛋白偶联受体 41 等受体,拮抗 NF- κ B 等炎症通路^[23]。

1.2.3 Notch 信号通路 Notch 通路是高度保守的细胞间通讯途径,由受体(Notch1-4)、配体(DLL1/3/4、Jagged1/2)及下游效应分子(HES、HEY 家族)共同构成。研究表明, ox-LDL 可通过激活 NF- κ B 途径上调 M ϕ 中的 Notch1 表达,促进 HES1 转录进而增加 IL-1 β 、TNF- α 及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)分泌,同时抑制 M2 型 M ϕ 极化^[24]。此外,活化的 Notch1 还能与 NLRP3 炎症小体协同作用,促进 Caspase-1 活化及 IL-1 β 成熟释放,这些炎症因子可进一步激活血管平滑肌细胞中的 Notch3,诱导 HES1 表达,形成促炎正反馈循环。He 等^[25]进一步证实, Jagged1/Notch1 轴的激活可驱动 T 细胞向 Th1/Th17 等促炎亚群分化,分泌多种促炎因子,加剧 As 斑块的炎症反应。然而,目前 Notch 信号通路在 As 中的多样性及矛盾性机制尚未阐明。

1.2.4 Wnt 信号通路 Wnt 信号通路作为 As 炎症反应的核心调控网络,参与多种心血管疾病的发生发展^[26],该通路包括经典通路和非经典通路。在经典通路中,活化的 β -catenin 与 TCF/LEF 转录因子结合后,可诱导内皮细胞上调黏附分子表达,加速炎症细胞浸润并启动炎症级联反应;同时,这一过程还会影响 M ϕ 、T 细胞等免疫细胞的功能,促进促炎因子分泌,形成正反馈的炎症放大环路,共同破坏 As 斑块的稳定性。在非经典通路中, Wnt5a 可通过 NF- κ B 依赖性机制激活 Wnt/Ca²⁺ 信号,进而诱导炎症相关基因的表达。研究进一步发现, Wnt5a mRNA 在病变程度较重的斑块区域表达水平更高^[27],且其表达水平与 As 病变程度呈正相关。

1.2.5 白细胞介素 6 反式信号通路 白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)作为一种多效性细胞因子,可通过经典信号通路和反式信号通路介导下游信号转导。在经典信号通路中, IL-6 与膜结合型 IL-6 受体(IL-6 receptor, IL-6R)结合后,会招募糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130)形成复合物,进而诱导 gp130 发生同源二聚化,并激活 JAK/STAT、MAPK 及 PI3K/Akt 等下游信号通路,最终发挥抗炎作用。这一过程主要局限于可表达膜结合型 IL-6R 的细胞。而在反式信号传导途径中, IL-6 与可溶性

IL-6R 结合形成复合物后,能够激活所有表达 gp130 的细胞,并通过相同的信号传导途径激活下游信号通路,从而发挥促炎效应。Schuett 等^[28]发现,应用 IL-6 反式转导抑制剂重组人可溶性 gp130-fc 融合蛋白(sgp130-Fc)治疗可显著降低高胆固醇血症小鼠的 As 病变,且不影响体重和血脂代谢,甚至可诱导晚期 As 病灶消退。然而,sgp130-Fc 尚未进入 As 专项治疗的临床研究阶段,其疗效仍需通过大量的临床前模型验证并开展针对 ASCVD 适应证的早期临床试验。

2 炎症新机制的揭示对 ASCVD 临床转化的影响

CANTOS、LoDoCo、LoDoCo2 和 COLCOT 四项大型临床试验证实,靶向抗炎治疗可显著降低 ASCVD 患者的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率,并揭示了秋水仙碱、靶向白介素 1(interleukin-1, IL-1)在 As 靶向抗炎治疗中具有良好的应用前景。此外,Ridker 等^[29]发现 IL-6 单克隆抗体可显著降低 As 相关的炎症标志物。然而,心血管抗炎药物在临床应用中仍面临诸多局限,例如治疗过程中缺乏可靠的动态炎症检测指标、抗炎靶点较为单一、存在非特异性器官损害风险以及干预时机相对滞后。

2.1 新型心血管炎症标志物的临床应用

新型心血管炎症标志物独立于高胆固醇血症等传统危险因素,其成功应用可在实验室研究与临床实践之间架起桥梁,有助于优化心血管疾病的风险分层,并完善靶向抗炎疗效的评估标准。传统炎症指标,如高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),对 ASCVD 的特异性有限,而中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞×淋巴细胞/血小板比值(neutrophil to lymphocyte and platelet ratio, NLPR)及系统性免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)等新兴血细胞比值指标,对 ASCVD 患者具有更优的预后预测价值。Chen 等^[30]通过多因素 Logistic 回归分析构建了 PLR-NLR 联合指标,发现其预测急性心肌梗死患者预后的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.736(95% CI:0.671~0.801),敏感度和特异度分别达 80.85% 和 59.57%,显著优于单一指标。Wang 等^[31]的研究证实,纤维蛋白原/白蛋白比值(fibrinogen/albumin ratio, FAR)升高是

大动脉 As 患者不良预后的独立预测因子($OR = 3.30, 95\% CI: 1.57 \sim 6.94$)。

除前述血细胞指标外,基于机制研究,研究人员还揭示了一系列具有临床应用前景的新型生物标志物。M ϕ 的极化状态与 ASCVD 的炎症反应密切相关,其状态可通过如 M1/M2 比值、葡萄糖转运蛋白 1、 β -葡聚糖及特定氨基酸(如精氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺)水平来反映。NET 作为自身抗原可维持 ASCVD 的炎症环境。Borisoff 等^[32]的研究发现,NET 的生物标志物(包括双链 DNA、核小体、瓜氨酸化组蛋白 H4 及髓过氧化物酶-DNA 复合物)对冠心病患者 MACE 具有显著预测价值($AUC = 0.76, 95\% CI: 0.68 \sim 0.89, P < 0.001$)。炎症信号通路调控 ASCVD 中的炎症反应,其中受损的 mtDNA 作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)可触发先天免疫反应,并通过激活 cGAS/STING 等信号通路参与炎症反应。Zhang 等^[33]发现,循环 mt-DNA 可作为 As 早期诊断及危险分层的生物标志物。在肠道微生物代谢信号通路中,Schiattarella 等^[34]在荟萃分析中证实,TMAO 每升高 10 $\mu\text{mol/L}$,全因死亡率增加 7.6%。此外,Bhatt 等^[27]发现,As 患者血清中 Wnt5a 水平较健康对照者显著升高,提示 Wnt5a 可能作为评估 As 活动度、斑块不稳定性及预后的生物标志物。Edsfeldt 等^[35]证实可溶性 IL-6R 可反映斑块炎症水平,且是优于 IL-6 的生物标志物。同时,循环中可溶性 Notch 配体/受体(如 sJagged1)作为 As 活动性标志物的价值正在验证中。

2.2 靶向炎症的治疗策略

2.2.1 新兴的抗炎靶点药物 免疫炎症调控为 ASCVD 的多阶段干预提供了重要靶点;在炎症激活阶段,NLRP3 炎症小体特异性抑制剂 MCC950 可通过选择性抑制斑块内 M ϕ 的活化,增强 As 斑块的稳定性^[36]。在细胞功能层面,Src/ABL 双靶点抑制剂塞卡替尼通过重编程 M ϕ 表型来促进抗炎修复,其 2a 期临床试验已初步验证其安全性^[37];而雷帕霉素则通过靶向哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)复合体 1 增强 M ϕ 自噬,调控其代谢并抑制炎症反应^[38]。Tregs 细胞因其抗炎可塑性成为新兴治疗靶点,临床前研究证实肽疫苗可通过特异性激活 Tregs 细胞功能显著延缓 As 的进展^[39]。在代谢调控方面,Atehortua 等^[40]阐明高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)可通过结合 Tregs 细胞,上调脂质代谢与氧化磷酸化通路,从而抑制细胞凋亡并增强其免疫调节功能。尽管在 AEGIS-II 三期临床试验中,重组 HDL 未能显

著降低急性心肌梗死患者的主要心血管事件($HR = 0.93$, $95\% CI: 0.81 \sim 1.07$),但其显示出的临床获益提示,HDL模拟物在ASCVD的抗炎治疗领域仍具有应用前景。目前的研究在于HDL与Tregs细胞相互作用的关键受体尚不明确,这一机制的阐明将直接决定HDL靶向治疗的临床转化前景。尽管针对炎症-代谢-免疫网络失衡的靶向治疗前景广阔,但信号通路的交叉效应可能干扰正常的生理过程,组织特异性抑制可能是避免脱靶不良反应的潜在策略,然而这种方法亟待深入研究以促进临床转化。

2.2.2 精准治疗的新兴技术 在ASCVD的抗炎治疗中,传统给药方式常因生物利用度低和脱靶效应而受限制。因此,人类不断探寻新型靶点以期构建更精准的抗炎治疗体系。针对As的靶向治疗领域,纳米材料、人工智能已成为药物递送及抗炎靶点检测的革命性工具。纳米材料主要通过两种机制实现药物精准递送:一是增强药物渗透性和滞留效应(EPR效应)^[41],二是通过对纳米载体进行特异性修饰^[42],使其能够靶向结合As病变部位的过表达受体,从而提高治疗效率。Luo等^[43]系统阐述了纳米制剂在As治疗中的应用进展。此外,人工智能在抗炎靶点发现、小分子化合物设计和筛选以及临床试验优化等环节展现出独特的优势^[44],为ASCVD精准抗炎治疗的实现提供了创新解决方案。

2.2.3 生活方式的干预 代谢综合征是ASCVD的重要危险因素集合体,其有效管理对预防ASCVD的进展至关重要,生活方式干预是非药物治疗的重要手段^[45]。研究证实,饮食调控可通过抑制高胆固醇血症小鼠主动脉内Tregs细胞的凋亡,延缓As的进展;而多酚膳食则能通过调节肠道菌群改善炎症环境,进而减轻As病变^[16]。研究显示,规律的体育锻炼不仅能改善新陈代谢,还可通过减少循环炎症细胞数量、诱导其表型向抗炎方向转化来营造抗炎微环境,尤其是有氧运动,能促进肠道中产生短链脂肪酸的有益菌生长,降低革兰氏阴性菌丰度,抑制脂多糖逃逸,从而减少机体的炎症反应^[46-47]。研究发现,ASCVD相关慢性炎症呈现昼夜节律特征,其机制可能与时钟基因(如BMAL1、CLOCK、PER、CRY)调控免疫细胞功能及炎症信号通路中转录因子的转录活性有关^[48],这为行为干预(睡眠管理、光疗)及药物干预(褪黑素的使用)的时机选择提供理论依据。

3 总结与展望

无菌性炎症作为As从发病机制到疾病进展的

关键驱动因素,其靶向抗炎干预在ASCVD的临床研究中已取得显著进展^[49]。临床前研究证据表明,针对ASCVD的抗炎干预可显著降低患者MACE的发生率。然而,目前靶向抗炎干预的临床转化仍面临诸多挑战,未来研究需重点关注以下方向:开发具有细胞特异性或疾病阶段选择性的炎症调节剂、提高抗炎治疗的安全阈值、优化抗炎与免疫抑制间的风险获益比。新型心血管炎症标志物有助于优化ASCVD患者的炎症风险评估体系,新型抗炎靶点的鉴定及精准治疗技术的应用则为As的早期预防及ASCVD的干预开辟了新途径。基于现有证据,靶向抗炎干预有望成为ASCVD患者二级预防策略的重要补充。

[参考文献]

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] GUSEV E, SARAPULTSEV A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7910.
- [3] LIBBY P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2525-2536.
- [4] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [5] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [6] YOUSAF H, KHAN M I U, ALI I, et al. Emerging role of macrophages in non-infectious diseases: an update [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114426.
- [7] KHALLOU-LASCHET J, VARTHAMAN A, FORNASE G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8852.
- [8] DOMSCHKE G, GLEISSNER C A. CXCL4-induced macrophages in human atherosclerosis [J]. *Cytokine*, 2019, 122: 154141.
- [9] JUNG S H, HWANG B H, SHIN S, et al. Spatiotemporal dynamics of macrophage heterogeneity and a potential function of Trem2^{hi} macrophages in infarcted hearts [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4580.
- [10] WANG J, LIU Y M, HU J, et al. Trained immunity in monocyte/macrophage: novel mechanism of phytochemicals in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1109576.
- [11] WEI Y, LAN B, ZHENG T, et al. GSDME-mediated py-

- roptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 929.
- [12] JIANG M, SUN X, LIU S, et al. Caspase-11-gasdermin D-mediated pyroptosis is involved in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 657486.
- [13] LIU Y, CARMONA-RIVERA C, MOORE E, et al. Myeloid-specific deletion of peptidylarginine deiminase 4 mitigates atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1680.
- [14] MÜNZER P, NEGRO R, FUKUI S, et al. NLRP3 inflammasome assembly in neutrophils is supported by PAD4 and promotes NETosis under sterile conditions[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 683803.
- [15] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [16] BONFIGLIO C A, LACY M, TRIANTAFYLIDOU V, et al. Ezh2 shapes T cell plasticity to drive atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2025, 151(19): 1391-1408.
- [17] MAGANTO-GARCÍA E, TARRIO M L, GRABIE N, et al. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 185-195.
- [18] WANG S Y, CHEN Y S, JIN B Y, et al. The cGAS-STING pathway in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1550930.
- [19] KIM J, KIM H S, CHUNG J H. Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55 (3): 510-519.
- [20] PHAM P T, FUKUDA D, NISHIMOTO S, et al. Sting, a cytosolic DNA sensor, plays a critical role in atherogenesis: a link between innate immunity and chronic inflammation caused by lifestyle-related diseases [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4336-4348.
- [21] 陈倩, 唐子淇, 丁银元. 肠道菌群影响代谢性疾病血管钙化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33 (3): 194-201.
- CHEN Q, TANG Z Q, DING Y Y. Advances in the influence of the gut microbiota on metabolic disease-related vascular calcification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33 (3): 194-201.
- [22] SELDIN M M, MENG Y, QI H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [23] YI C, SUN W, DING L, et al. Short-chain fatty acids weaken ox-LDL-induced cell inflammatory injury by inhibiting the NLRP3/Caspase-1 pathway and affecting cellular metabolism in THP-1 cells [J]. *Molecules*, 2022, 27 (24): 8801.
- [24] HAO Y, WANG X, ZHANG F, et al. Inhibition of notch enhances the anti-atherosclerotic effects of LXR agonists while reducing fatty liver development in ApoE-deficient mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 406: 115211.
- [25] HE Y, XIAO D, ZHU H, et al. Notch signaling aggravates *Helicobacter pylori*-induced inflammation by promoting macrophage activation and proinflammatory Th1/Th17 responses[J]. *Am J Pathol*, 2025, 195(8): 1428-1442.
- [26] 李敏, 朱奕, 方丽娟, 等. Wnt 信号通路在动脉粥样硬化及血管钙化中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(11): 995-999.
- LI M, ZHU Y, FANG L J, et al. Research progress of Wnt signaling pathway in atherosclerosis and vascular calcification [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (11): 995-999.
- [27] BHATT P M, LEWIS C J, HOUSE D L, et al. Increased Wnt5a mRNA expression in advanced atherosclerotic lesions, and oxidized LDL treated human monocyte-derived macrophages[J]. *Open Circ Vasc J*, 2012, 5: 1-7.
- [28] SCHUETT H, OESTREICH R, WAETZIG G H, et al. Trans-signaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 281-290.
- [29] RIDKER P M, DEVALARAJA M, BAERES F M M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10289): 2060-2069.
- [30] CHEN Y, CHEN S, HAN Y, et al. A combined index constructed based on NLR and PLR is associated with in-hospital mortality risk in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(6): 4118-4128.
- [31] WANG Y, BAI L, LI X, et al. Fibrinogen-to-albumin ratio and clinical outcomes in patients with large artery atherosclerosis stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12 (24): e030837.
- [32] BORISSOFF J I, JOOSEN I A, VERSTEYLEN M O, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 2032-2040.
- [33] ZHANG R, JIANG Y, ZHANG G, et al. Mitochondrial DNA in atherosclerosis: mechanisms, biomarker potential, and therapeutic perspectives [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: 114449.
- [34] SCHIATTARELLA G G, SANNINO A, TOSCANO E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide

- as cardiovascular risk biomarker; a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(39): 2948-2956.
- [35] EDSFELDT A, GONÇALVES I, VIGREN I, et al. Circulating soluble IL-6 receptor associates with plaque inflammation but not with atherosclerosis severity and cardiovascular risk[J]. *Vascul Pharmacol*, 2023, 152: 107214.
- [36] ZENG W, WU D, SUN Y, et al. The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19305.
- [37] AMADORI L, CALCAGNO C, FERNANDEZ D M, et al. Systems immunology-based drug repurposing framework to target inflammation in atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(6): 550-571.
- [38] MANGIONE M C, WEN J, CAO D J. Mechanistic target of rapamycin in regulating macrophage function in inflammatory cardiovascular diseases[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 186: 111-124.
- [39] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, AFSHAR M, et al. PCSK9 immunization using nanoliposomes: preventive efficacy against hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(5): 1365-1377.
- [40] ATEHORTUA L, DAVIDSON S W, CHOUGNET A C. Interactions between HDL and CD4⁺ T cells: a novel understanding of HDL anti-inflammatory properties[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(6): 1191-1201.
- [41] KOU L, BHUTIA Y D, YAO Q, et al. Transporter-guided delivery of nanoparticles to improve drug permeation across cellular barriers and drug exposure to selective cell types[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 27.
- [42] ZHANG Y, YANG H, YU Y, et al. Application of nanomaterials in proteomics-driven precision medicine[J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2674-2686.
- [43] LUO T, ZHANG Z, XU J, et al. Atherosclerosis treatment with nanoagent: potential targets, stimulus signals and drug delivery mechanisms[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1205751.
- [44] 张锐, 周颖, 钟勇. 人工智能辅助分析冠状动脉钙化积分与视网膜动脉硬化的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(8): 690-696.
- ZHANG R, ZHOU Y, ZHONG Y. Artificial intelligence assisted analysis of the correlation between coronary calcification score and retinal arteriosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(8): 690-696.
- [45] 王枫, 刘若江, 秦晋梅, 等. 基于阈值的个体化运动处方在代谢综合征中的临床应用进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 1006-1012.
- WANG F, LIU R J, QIN J M, et al. Progress in clinical application of individualized exercise prescription based on threshold in metabolic syndrome[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(11): 1006-1012.
- [46] MEYER-LINDEMANN U, MOGGIO A, DUTSCH A, et al. The impact of exercise on immunity, metabolism, and atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3394.
- [47] MEN J, LI H, CUI C, et al. Fecal bacteria transplantation replicates aerobic exercise to reshape the gut microbiota in mice to inhibit high-fat diet-induced atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2025, 20(2): e0314698.
- [48] CSOMA B, BIKOV A. The role of the circadian rhythm in dyslipidaemia and vascular inflammation leading to atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14145.
- [49] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 921-931.
- XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(11): 921-931.

(此文编辑 文玉珊)