

本文引用: 王紫昕, 盛红专, 马 兰. 动脉粥样硬化研究模型的多维审视与创新探索[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(8): 781-790. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.08.009.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-08-0781-10

· 文献综述 ·

动脉粥样硬化研究模型的多维审视与创新探索

王紫昕¹, 盛红专², 马 兰²

1. 南通大学医学院, 江苏省南通市 226021, 2. 南通大学附属医院心血管内科, 江苏省南通市 226001

[摘 要] 动脉粥样硬化(As)是严重威胁人类健康的慢性病变,也是心血管疾病发生的重要病理基础,其发病机制的研究高度依赖实验模型。然而,现有模型普遍存在建模周期长、成功率低、人体病变模拟度不足等问题,制约了机制解析与转化研究的深入开展。本综述旨在系统阐述当前主流 As 模型的建模方法,全面比较现有模型的技术革新点,构建多维度标准化评价体系与跨学科整合方向,以期探索更优化的 As 研究模型提供参考。

[关键词] 动脉粥样硬化; 动物模型; 细胞模型; 器官芯片; 诱导性多能干细胞

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Multidimensional review and innovative exploration of atherosclerosis research models

Wang Zixin¹, Sheng Hongzhuan², Ma Lan²

1. Nantong University Medical College, Nantong, Jiangsu 226021, China, 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic disease that seriously threatens human health and is an important pathological basis for cardiovascular diseases. The research on its pathogenesis highly depends on experimental models. However, the existing models may have shortcomings such as long modeling period, low success rate, and insufficient simulation of human pathological lesions, which restrict the mechanism analysis and translational research. This review aims to elaborate on the current mainstream As model construction methods, systematically compare the technological innovation points of existing models, and construct a multi-dimensional standardized evaluation system and interdisciplinary integration strategies, in order to explore more optimized As research models.

[KEY WORDS] atherosclerosis; animal models; cellular models; organ-on-a-chip; induced pluripotent stem cells

最新发布的《全球疾病负担研究》指出,心血管疾病仍是全球疾病负担与死亡的主要原因^[1]。全球每年约有 1 900 万人因心血管疾病死亡,其中动脉粥样硬化性心血管疾病占比约 85%。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发病机制涉及脂质代谢紊乱、炎症反应、内皮功能障碍、免疫调节异常等多个方面。深入探究 As 的疾病机制,不仅有助于降低心血管事件的发生率,还能推动诊断与治疗方法的创新,进而改善患者的预后^[2]。本文就不同 As 模型的造模原理及其优劣展开综述。

1 动物模型:从经典到前沿

1.1 高脂喂养模型

单纯使用高脂饲料喂养建模,不仅周期较长,模型成功率也相对较低,因此该方法常作为辅助干预手段,与其他方法联合使用。(1)维生素 D3(vitamin D3, VitD3)可通过加速血管损伤、促进钙化及炎症反应来模拟人类 As 的关键病理特征。Huang 等^[3]通过调整 VitD3 剂量来控制病变严重程度,但 VitD3 剂量不当可能引发全身性钙化,导致非血管毒性,进而干扰实验结果。(2)甲硫氨酸经代谢生

[收稿日期] 2025-11-20

[修回日期] 2026-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82204996);南通市自然科学基金项目(JC2024075)

[作者简介] 王紫昕,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治,E-mail:2331310092@stmail.ntu.edu.cn。通信作者马兰,博士,研究方向为中西医结合血管内科,E-mail:malan@ntu.edu.cn。

成同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。Lu 等^[4]研究发现,限制饮食中甲硫氨酸的摄入可延缓 As 的进展,还能模拟高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)相关的内皮功能障碍、血栓形成及血管重塑,更贴近人类代谢综合征合并 HHcy 的病理状态。不过,长期高甲硫氨酸摄入可引发肝脂肪变性、肾功能损伤或神经系统异常,干扰对 As 单一病理机制的分析;且该模型的斑块以血管内皮损伤和炎症反应为主,纤维帽薄、钙化等晚期特征较少,并不适合用于斑块稳定性研究。

1.2 遗传性高脂血症模型

载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-})小鼠和低密度脂蛋白受体基因敲除(low density lipoprotein receptor knockout, LDLR^{-/-})小鼠是最常见的 As 模型。ApoE^{-/-}小鼠的斑块内以巨噬细胞、泡沫细胞为主,而人类晚期斑块通常含有更多的纤维组织、钙化和坏死核心,且常伴随斑块内出血、新生血管形成,因此该模型无法模拟临床上因斑块破裂引发的急性心肌梗死和脑卒中。多基因敲除小鼠通过联合靶向多个 As 相关基因,显著增强了 As 模型的病理复杂性与研究针对性,使其更接近人类复杂 As 的病理特征,同时还能精准解析特定的通路和机制。在 ApoE^{-/-}LDLR^{-/-}小鼠中,同时阻断胆固醇逆向转运和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)清除,斑块形成时间缩短,且斑块中坏死核心增大、纤维帽变薄,更接近人类易损斑块的病理特征。此外,Pyylaert 等^[5]构建了 ApoE^{-/-}Fbn1^{C1039G/+/-}(Fibrillin-1)小鼠模型,该模型在高脂饮食诱导下可自发形成晚期易损斑块,具有纤维帽薄、坏死核心大、斑块内出血及钙化等特征,能够模拟人类血管壁结构缺陷对 As 的加速和恶化作用,适用于斑块稳定性及破裂机制的研究。不过,该模型与人类斑块在血管生成及坏死核心方面存在差异,其诱导方式也与人类慢性出血的自然过程不符。Meng 等^[6]构建了 ApoE^{-/-}Seipin^{-/-}小鼠模型,该模型适用于研究脂肪营养不良相关的代谢综合征及早发 As,但普适性有限,无法用于常见代谢性疾病的研究。Doddapattar 等^[7]构建了 PKM2^{-/-}LDLR^{-/-}小鼠模型,该模型以 LDLR^{-/-}为背景,更接近人类血脂特征,能够模拟斑块内细胞的“类癌细胞”代谢模式,适用于探究代谢重编程在 As 中的作用。不过,作为早期全局性敲除模型,它存在遗传代偿的潜在可能,无法解析丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)在疾病不同阶段的特异性功能。

除小鼠外,还可利用兔、仓鼠及小型猪构建基

因编辑模型,并通过 CRISPR/Cas9 系统与腺相关病毒来实现脂质代谢相关基因的可控性表达。Moughaizel 等^[8]采用高果糖高脂饮食诱导构建了具有血脂异常和胰岛素抵抗特征的 WHHL 兔模型。WHHL 兔是一种天然发生低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)基因突变的实验兔品系,可自发形成进行性 As,其病变进程与形态均比小鼠模型更接近人类,但也存在成本高昂、繁殖困难的特点。Guo 等^[9]利用 CRISPR/Cas9 系统构建了 LDLR^{-/-}仓鼠模型。仓鼠与人类具有相似性,其血液中存在活跃的胆固醇酯转移蛋白,因此适用于研究胆固醇的吸收与排泄过程。不过,仓鼠的病变程度相对温和,仅会形成早期的、富含脂质的动脉内膜泡沫细胞病变,难以发展出类似人类或兔那样的复杂晚期斑块。Zha 等^[10]和 Huang 等^[11]分别利用 CRISPR/Cas9 系统构建了载脂蛋白 C3 缺乏的兔 As 模型和 ApoE^{-/-}LDLR^{-/-}猪 As 模型。CRISPR/Cas9 系统编辑效率较高,操作简便且成本低,可应用于多种动物模型以实现多样化编辑,但它也面临着脱靶效应、递送效率低、多基因编辑复杂以及长期安全性等问题。腺相关病毒^[12]基因递送载体编辑模型具有高安全性、低免疫原性、长期稳定表达、组织靶向性强以及可兼容多种基因编辑工具等优点,同时也存在包装容量有限、基因编辑效率受限、潜在肝毒性以及成本与规模化生产挑战等问题。

1.3 血管内皮损伤模型

(1)直接损伤血管内皮:球囊损伤法^[13]可通过球囊压力、扩张时间或次数精确调控损伤程度,还可选择性损伤特定血管段实现精确定位。球囊损伤主要诱导急性机械损伤后的内膜增生,难以模拟晚期 As 的复杂特征。(2)血流剪切力的改变会引发血管内皮功能障碍,进而加速 As 的进展^[14]。①动脉结扎法^[15]能够永久性阻断血流,使病变进展具有均一性和高稳定性,但完全阻断血流的情况与人类 As 病变进程并不完全一致,且在动物体内可能形成侧支循环,或存在组织缺血的风险。②动脉钳夹法^[16]可精准控制血管损伤程度,更贴合临床病理特征,还能通过调整钳压力度与时间来调控病变进程,模拟血栓形成或血管痉挛后 As 的进展。不过,该方法对钳压力度的控制要求极高,操作者的个体差异或实验动物的个体差异均可能影响结果的重复性。

1.4 新兴技术驱动模型

人源化小鼠模型是指通过基因工程或细胞移

植等技术,将人类基因、细胞、组织或免疫系统引入免疫缺陷小鼠体内,使其具备人类生物学特性的一类实验动物模型。例如,基因人源化模型^[17-18]能重现人类脂蛋白代谢特征,免疫人源化模型^[19]可研究人类特异性免疫反应,这些模型可用于机制研究和药物筛选,但也存在物种差异问题,例如小鼠缺乏人类斑块易损性特征,且其肝脏代谢与人类不同,可能影响药物响应,因此仍需进一步优化。

类器官-动物嵌合体是一种将体外培养的一类器官移植到动物体内,使其与宿主组织整合并共同发育的复合生物体系。Wimmer 等^[20]将血管类器官移植到 NSG [NOD-scid IL2R γ (null)] 小鼠的肾包膜下,成功诱导出糖尿病血管病变。类器官-动物嵌合体在 As 模型中的应用具有显著优势:类器官保留人类细胞特性,可弥补小鼠与人类代谢的差异,具备高度人源化特征;结合高脂饮食、基因编辑或炎症刺激,能在移植部位形成人类特异性斑块,适用于机制探索与药物筛选。但该模型也存在一定局限性:需使用免疫缺陷小鼠、人源生长因子及基质胶等,成本高昂;类器官培养周期较长,移植手术技术要求高;血管类器官体积较小,难以模拟全身性 As 进程。

2 细胞模型:从单层培养到 3D 动态系统

细胞模型在 As 研究中发挥着至关重要的作用,为疾病机制解析、药物筛选及治疗靶点的开发提供了可控且可重复的实验平台。

2.1 传统细胞模型

(1)内皮细胞:内皮细胞是 As 模型的“哨兵”,常用的有人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)^[21]、人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cell, HAEC)^[22]、小鼠主动脉内皮细胞(mouse aortic endothelial cell, MAEC)^[23]和永生化细胞系 EA.hy926 等。(2)巨噬细胞:巨噬细胞的功能贯穿 As 斑块发生、进展及破裂的全过程,是研究 As 发病机制与药物干预的关键靶点,常用的巨噬细胞模型包括 THP-1 细胞、RAW264.7 细胞及髓源性分化的巨噬细胞^[24-25]。(3)平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC):SMC 的可塑性是决定斑块走向稳定或易损状态的关键,常用的细胞模型包括原代 SMC、大鼠胸主动脉 SMC 系 A7r5 等^[26]。细胞模型具有成本低、通量高、变量控制精准等优点,适用于单一通路研究与初步筛选,但其无法模拟复杂的体内微环境。

相较于单细胞培养,细胞共培养模型能够研究可溶性因子介导的相互作用以及细胞间直接接触介导的相互作用,例如 PBMC + HUVEC 共培养、HCAEC+THP-1+VSMC 共培养、SMC+CD8⁺T 细胞共培养等模型^[27-29]。细胞在共培养体系中的行为表现与基因表达谱更贴近体内真实状态,能更准确地反映生理或病理特征;同时,相比动物模型,其可控性更强、成本更低,适用于高通量药物筛选与机制验证。不过,即便最复杂的共培养模型,也只是对体内极度复杂的血管微环境的高度简化,相关研究结果仍需在动物模型或临床实践中进一步验证。细胞共培养模型还存在操作复杂、成本高昂、技术门槛高的局限性,在分析实验结果时,有时还需将不同细胞分离开来单独分析。

微流控芯片是一种借助微米级通道对流体与细胞行为进行精准调控的生物技术平台,能够集成内皮细胞、SMC、巨噬细胞等进行共培养,并通过泵或重力驱动流体以模拟血流剪切力。微流控芯片技术相比静态培养更贴近血管内环境,能够解析血流剪切力、细胞间相互作用在 As 发生与发展过程中的精确机制。此外,它可作为动物模型前的高效预筛选平台用于药物筛选与开发,具备实时监测和并行高通量的优势。例如,利用 3D 内皮微血管(原代人冠状动脉内皮细胞)^[30]模拟单核细胞黏附;利用 3D 管状血管^[31]构成的血管微生理系统模拟内皮屏障功能与细胞通信;利用内皮血管腔(模拟动脉剪切力)及胶原-SMC 3D 基质(模拟内膜下空间)^[32]演示早期 As 序列:内皮激活 → 单核细胞黏附 → 跨内皮迁移 → 泡沫细胞形成。但微流控芯片模型本质上仍是简化的微血管模型,尚无法完全模拟全身性因素;同时,其使用的动物细胞与人类细胞之间仍存在物种差异,技术的复杂性与标准化难度也仍是需要进一步攻克的问题。

2.2 复杂体外系统

3D 生物打印模型可以根据医学影像数据,精确复制患者特定的血管解剖结构和传统方法无法实现的复杂三维几何结构,将不同类型的细胞(如内皮细胞、SMC、巨噬细胞)精确放置在 3D 结构的特定位置^[33],从而更好地模拟血管壁的细胞层次和斑块的异质性(如纤维帽、脂质核心),实现真正的个性化医疗模型。目前 3D 打印模型仍面临较高的技术门槛,不仅设备成本高昂,打印过程也较为耗时。现有技术难以精准模拟天然毛细血管网级别的微细结构,导致模型在生物化学功能与机械功能上均存在简化,既缺乏动态环境支持,也尚未形成统一

的技术标准与完善的验证体系。

器官芯片 (organ-on-a-chip, OoC) 是一种基于微流控技术与细胞工程的仿生系统,通过在芯片上构建微缩化的器官模型,模拟人体器官的生理功能与病理状态。OoC 不仅支持多种细胞的交互,还可施加动态刺激;能精准调控微环境中的各类变量,并借助高分辨率显微镜实时观察病理过程;提供更接近人类的病理数据,从而减少对动物模型的依赖。例如,As 芯片^[34]成功复现了早期病变的分层结构;基于芯片的尼龙血管^[35]开发构建经济、易用的通用血管模型平台;芯片动脉^[36]模拟中大型动脉的生理结构和力学环境。OoC 模型在技术层面具有较高挑战性,开发过程繁琐,成本高昂且耗时较长,该领域目前缺乏统一、标准化的芯片设计与操作协议;尽管其相较于传统 2D 培养更为先进,但仍是对复杂人体系统的极度简化,并且当前多数模型聚焦于早期病变的模拟,能够呈现晚期复杂病变(如斑块破裂、血栓形成)的模型依然数量有限且尚未成熟。

2.3 疾病机制研究专用模型

诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 模型可直接从健康个体,或家族性高胆固醇血症、其他遗传性心血管疾病患者体内获取细胞^[37-39]。该模型能完整携带 LDLR、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 等致病基因突变,精准再现疾病的真实病理表型,助力研究不同遗传背景患者对药物或治疗策略的差异化反应,从而推动个性化医疗的实现。iPSC 模型提供的是来源无限的真正人源细胞,能有效规避动物模型存在的物种差异问题;同时, iPSC 可分化产生数量充足且功能均一的细胞,解决了原代细胞来源匮乏、增殖能力有限的难题。不过,单纯的 iPSC 分化细胞模型仍属于简化模型,缺乏体内复杂的微环境;此外, iPSC 分化细胞更接近胚胎或胎儿期细胞,仅能模拟疾病的早期阶段,难以重现 As 晚期复杂的

病理特征;且 iPSC 模型还存在成本较高、技术复杂、实验周期较长等问题,实验结果的可重复性与标准化也面临挑战。

靶向细胞亚群构建是指基于特定细胞亚群的分子特征,借助工程化手段对其开展精准识别、分离、改造或功能调控的技术策略。Peng 等^[40]将 As 斑块中的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 划分为 5 个亚群,并鉴定出胰岛素样生长因子结合蛋白 4 (insulin-like growth factor binding protein 4, IGFBP4)、ApoE 和组织蛋白酶 C (cathepsin C, CTSC) 作为区分斑块进展阶段的关键生物标志物,其中经实验验证, IGFBP4 可能具有保护功能。靶向细胞亚群构建模型能够精准回答“究竟是哪种特定的细胞亚群在驱动疾病的某个特定过程?”这一问题。该模型直接建立在人类细胞亚群基础之上,针对致病亚群独特的表面标记或信号通路,既可以助力开发精准靶向药物,也能在体外测试不同药物的疗效。靶向细胞亚群构建技术门槛极高,成本昂贵;而且细胞脱离原生微环境后,其独特的基因表达谱和功能状态可能发生改变甚至丢失,体外条件无法完全模拟这一过程;同时,靶向细胞亚群构建的复杂性越高,通量就越低,这使得它难以实现大规模、快速的药物初筛。

3 模型验证与标准化挑战

3.1 评价指标革新

As 模型的验证是研究其发病机制、评估治疗手段的关键环节。模型验证需从病理特征、分子机制、功能影响等多个层面展开,并结合体外实验、动物模型、临床数据等进行综合评估(表 1)。

分子影像技术在 As 模型验证中发挥着重要作用,它能够以无创、动态、定量的方式评估斑块的生物学特征(如炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等),有效弥补了传统病理学方法的局限性(表 2)。

表 1. 动脉粥样硬化传统检测方法对比
Table 1. Comparison of conventional detection methods for atherosclerosis

检测类别	具体方法	核心目的	优点	缺点
形态学与病理学检测	HE 染色	观察整体斑块结构	①技术成熟、成本低、普及率高; ②提供整体组织形态学变化,是其他染色的基础	特异性差;无法区分特定成分(如胶原、脂质)
	油红 O 染色	特异性显示斑块内的中性脂质(脂滴)沉积	特异性高;直观显示 As 的核心特征——脂质沉积	主要用于冰冻切片,对石蜡切片效果差,限制了与其他染色的连续对比

续表				
检测类别	具体方法	核心目的	优点	缺点
	Masson 三色染色	区分胶原纤维(蓝色/绿色)、肌纤维(红色)和细胞核	能评估斑块的稳定性;厚纤维帽(胶原丰富)提示稳定,薄纤维帽提示易损	①半定量,难以精确量化胶原含量;②染色效果受操作步骤影响较大
	天狼星红染色	特异性染色胶原纤维(I型和Ⅲ型),在偏振光下可区分胶原类型	①比 Masson 更特异、更精确地显示胶原;②可进行定量分析(通过提取染液或图像分析)	需要偏振光显微镜等特殊设备进行最佳观察
	免疫组织化学	定位和半定量特定蛋白在组织中的表达与分布	①高特异性:能精确定位目标蛋白的表达位置(如在巨噬细胞中);②直观显示蛋白的空间分布,这是分子生物学方法无法做到的	①半定量,结果易受抗体质量、孵育条件等因素影响;②难以进行多重标记;③通量低
	电子显微镜	观察细胞超微结构(如内皮细胞损伤、线粒体形态、内质网应激、细胞凋亡)	①分辨率高,可看到光学显微镜无法分辨的细微结构;②是研究亚细胞水平病变的终极工具	①样品制备极其复杂、耗时;②成本非常高昂,设备昂贵;③观察视野极小,难以获得整体观
分子生物学检测	qPCR/Western blot/ELISA	检测特定基因或蛋白的表达水平	①可精确定量,数据客观;②灵敏度高;③通量较高	①丢失空间信息:需要将组织匀浆,无法知道目标分子在组织中的具体位置;②对样本处理(如取材、保存)要求高
血清生物化学指标检测	血脂四项(LDLC、HDL、TG 和 TC)	评估全身性脂质代谢紊乱状态	①无创或微创(采血);②标准化、自动化,结果可靠且可比性强	①间接证据:只能反映系统风险,不能直接证明局部斑块的存在或特征;②个体差异大,易受饮食、药物等因素干扰
	炎症指标如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β ^[41] 、CRP 等	As 是慢性炎症性疾病,这些指标反映疾病的活动性	①反映疾病活动性,与斑块破裂、血栓形成直接相关;②独立预测价值:hs-CRP 等能超越血脂,提供额外的风险预测信息	①器官特异性差:任何感染、炎症均可升高,导致假阳性;②缺乏直接干预靶点:目前尚无特异性“抗炎疗法”被批准用于降低 As 事件
	氧化应激指标如 ox-LDL、髓过氧化物酶等	评估驱动 As 发生发展的氧化损伤程度,直接反映导致内皮损伤、LDL 氧化和斑块形成的氧化应激水平	①揭示核心发病机制:从氧化损伤层面解释疾病起源;②潜在的早期标志物:可能在传统指标异常前就已升高;③评估抗氧化治疗效果的理论工具	①临床转化困难:检测方法未标准化,各实验室结果难以比较;②稳定性差:许多氧化产物在体外不稳定,样本处理要求苛刻;③个体变异极大,受饮食、生活方式影响显著
功能学检测	离体血管环张力实验	评估血管内皮功能和 VSMC 功能	①直接反映血管的生理功能;②是评价内皮功能障碍的功能性金标准	①技术难度高,需要精湛的分离和操作技巧;②仅限于离体研究,无法在体进行;③无法长期动态观察
	超声成像/MRI 影像学	在体、无创性评估血管壁结构及血流动力学	①在体、无创,可动态重复观察同一对象;②具有临床转化直接相关性;③可提供解剖和功能(如血流速度)信息	①传统超声成像/MRI 分辨率有限,难以清晰显示早期微小病变和斑块成分(需借助分子影像);②操作者依赖性

表 2. 动脉粥样硬化分子影像检测方法对比

Table 2. Comparison of molecular imaging techniques for atherosclerosis

成像技术	原理概述	优点	缺点	适用范围	文献来源
¹⁸ F-FDG PET/CT	利用 ¹⁸ F-FDG 作为示踪剂,被高代谢的细胞(如巨噬细胞)摄取,通过 PET 显像显示其分布	①高灵敏度:对活跃的炎症病灶检测能力极强;②优异的组织穿透深度:适用于全身、深部血管成像;③可定量分析:可通过标准摄取值量化病灶的代谢活性;④临床转化成熟	①空间分辨率较低:对斑块结构细节显示不清,需与 CT/MRI 融合;②特异性相对较低: ¹⁸ F-FDG 可被任何高代谢细胞摄取(如心肌、肿瘤),可能导致假阳性;③无法区分病变阶段:其对晚期病变的特异性不如靶向探针	临床:高危患者 风险分层;大型 动物:药物疗效 评估	[42]

续表

成像技术	原理概述	优点	缺点	适用范围	文献来源
放射性核素显像	利用放射性核素(如 ^{99m} Tc)标记靶向特定病理过程的分子(如靶向凋亡细胞的Annexin A5),进行 SPECT/CT 成像。	①功能特异性高;能够靶向特定的生物学过程(如细胞凋亡、新生血管生成),有助于评估斑块易损性;②可定量;类似 PET,可进行定量或半定量分析;③示踪剂多样性;可开发多种靶向不同靶点的探针	①空间分辨率低于 PET/CT;图像更粗糙;②辐射暴露;存在电离辐射;③探针开发与审批复杂;每种新探针都需要经过漫长的临床前和临床验证	临床;特定斑块成分评估 大型动物;长期追踪研究	[42]
近红外荧光成像	注射发射近红外光(650 ~ 1 700 nm)的荧光探针,激发后检测其荧光信号进行成像	①极高的灵敏度;可检测到极低浓度的分子靶点;②无电离辐射;安全性高,适合重复成像;③高信噪比;生物组织在此波段自发荧光弱,背景干扰小;④多模态融合;易与其他技术(如 FMT-CT)结合,提供解剖定位	①组织穿透深度有限;通常仅几厘米,主要用于小型动物模型研究或术中导航,难以用于人体深部血管成像;②半定量分析;光在组织中的散射会影响定量准确性;③临床转化挑战大;主要用于临床前研究	小型动物;机制研究;药物筛选;术中;斑块导航	[43]
磁共振成像	利用磁场和射频脉冲,结合靶向对比剂(如 USPIO、钆剂)改变组织弛豫时间,获得高分辨率解剖和功能图像	①极佳的软组织分辨率;能清晰显示斑块形态结构(如纤维帽、脂质核);②无电离辐射;③多功能性;可同时获取解剖、血流和分子信息;④靶向对比剂;可特异性显示巨噬细胞浸润等病理过程	①灵敏度较低;需要较高浓度的对比剂才能产生信号变化;②扫描时间长;③成本高昂;④某些对比剂潜在风险;如钆造影剂在肾功能不全患者中的沉积问题	临床;颈动脉斑块特征分析;大型动物;斑块稳定性评估	[44]
靶向超声微泡成像	制备表面携带有靶向分子(如抗 VCAM-1 抗体)的微泡造影剂,通过超声成像特异性地检测其在病变部位的黏附	①实时、动态成像;可实时监测血流和分子靶点表达的动态过程;②成本低、普及率高;超声设备广泛可用;③无辐射、安全;微泡通常生物相容性好;④高时空分辨率;可清晰显示血管壁和血流	①穿透深度与分辨率矛盾;高频探头分辨率高但穿透浅,适用于颈动脉等表浅血管,不适用于深部血管(如冠状动脉);②操作者依赖性;图像质量和解读很大程度上依赖于操作者的技术;③主要用于临床前和表浅血管研究;在冠状动脉等深部血管的临床应用仍面临巨大挑战	临床;易损斑块评估;大型动物;治疗监测	[45]

空间转录组是一种在保留组织空间位置信息的同时,实现基因表达高通量检测的技术,为 As 研究提供了区域特异性靶点解析及微环境互作的时空分析能力,还可通过多组学技术整合不同分子层面的数据。Gastanadui 等^[46]利用该技术,揭示了人类冠状动脉稳定与不稳定性斑块在空间基因表达上的关键差异,发现不同细胞谱系的独特亚群,其空间定位及促炎、促血栓形成的转录特征与斑块不稳定性密切相关。Lai 等^[47]也通过该技术在人类 As 斑块中证实了斑块相关三级淋巴器官的存在,并揭示了其独特的细胞组成与功能。该技术能够获取全斑块基因表达谱并实现精确定位,有助于识别细胞群落、解析细胞通信及筛选生物标志物,但其存在分辨率与通量相互制约、技术操作复杂、成本较高,且难以解析新细胞亚群或开展功能研究的局限性。蛋白质组学可全面检测蛋白质表达与修饰,为 As 模型研究提供机制解析与功能关联信息。其优势在于能够系统揭示分子机制、发现潜在新靶点;不足则体现在对低丰度蛋白检测灵敏度有限、

数据解析难度较大,且无法直接反映蛋白质活性。

3.2 可重复性问题

为提升 As 动物模型的可重复性与临床转化价值,需在模型选择、造模方法、评价指标及数据分析等环节建立标准化流程。动物模型的标准化,需选用品系一致的动物,确保其年龄与性别相匹配,并避免遗传漂变。饮食与喂养的标准化,需关注不同高脂饮食配方中营养成分的精准控制,以及自由饮食与定量喂养的模式差异,以此有效调控代谢变量。检测方法与数据分析的标准化,则要求确保样本采集与处理的一致性,严格遵循各类检测方法的规范流程,从而最大限度地降低实验误差。

4 转化医学视角下的模型选择策略

4.1 机制研究:基因编辑动物与 CRISPR/Cas9 系统构建的细胞模型的协同验证

在转化医学视角下,As 模型的构建需兼顾基础机制研究的深度与临床转化的可行性。基因编辑

动物模型通过模拟人类脂质代谢紊乱与斑块形成的病理过程,为在体研究提供了系统性的生理环境,尤其适用于评估血流动力学、脂质代谢、免疫细胞浸润等整体调控机制;而利用 CRISPR/Cas9 系统构建的细胞模型,则能精准解析特定基因或通路在泡沫化、炎症反应等细胞分子事件中的作用。二者的协同验证可形成“动物-细胞”双向证据链;动物实验中观察到的表型,需通过细胞模型进一步明确其分子靶点;而细胞水平提出的机制假设,则需回归动物模型验证其生理相关性。

4.2 药物开发:“OoC 替代动物实验”政策下的模型选择

传统动物模型虽能模拟斑块进展的整体表型,但在药物代谢、内皮功能调节等人类特异性机制方面存在局限;而 As OoC 可精准调控血流剪切力、氧化应激等微环境参数,从而更高效地预测药物对血管炎症或脂质代谢的影响。美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)近年来逐步推进“OoC 替代动物实验”政策,旨在借助更贴近人类生理特征的体外模型,提升药物研发的效率与安全性。这一政策标志着药物研发正从“经验驱动”向“数据精准化”转型,未来有望推动全球监管体系朝着无动物实验的方向发展。故而模型选择需遵循“阶梯式验证”原则:例如先通过 CRISPR/Cas9 系统编辑的细胞模型筛选靶点,再借助 OoC 验证药效与毒性,最终仅在必要阶段利用动物模型验证系统性效应,从而大幅加速 As 治疗从实验室到临床的转化进程。

4.3 个性化医疗:患者来源 iPSC 模型在精准治疗中的应用前景

在转化医学框架下,As 模型的构建正逐步向精准医疗与个性化医疗方向演进,其中患者特异性 iPSC 模型展现出独特价值。这类细胞不仅保留了个体的遗传背景,可精准再现患者特异性病理特征;还能通过药物对类器官模型的作用,较为精确地评估药物的临床疗效,开展个体化药物筛选;同时,它能比较不同个体在药物代谢与炎症反应上的差异,鉴定并预测治疗响应的分子标志物,甚至可用于校正患者 iPSC 中的致病基因突变。尽管仍面临成本较高、标准化程度不足等挑战,但随着自动化培养系统与机器学习辅助表型分析技术的持续发展,iPSC 模型有望成为连接基因诊断与精准治疗的关键桥梁,推动 As 治疗从“群体化”模式向“个体化”模式转变。

5 未来方向与突破点

5.1 AI 驱动模型优化

随着 AI 技术的快速发展,机器学习和深度学习正逐步整合到 As 建模领域,为斑块进展预测、风险分层及个体化治疗策略的优化提供了全新方法。传统模型在动态预测斑块稳定性、破裂风险及药物干预效果方面仍存在局限性,而基于 AI 的模型优化策略,如利用卷积神经网络分析血管内超声成像^[48]或光学相干断层扫描^[49]影像数据,可实现对斑块成分的自动量化,并预测其演变趋势。此外,生成对抗网络可结合单细胞 RNA 测序、蛋白质组学等多组学数据构建“数字孪生”血管模型,在虚拟环境中模拟不同干预措施对斑块生物学行为的影响。未来,AI 与医工交互模型的深度融合有望突破传统实验的时空限制,加速 As 研究向精准化、动态化和个体化方向发展。

5.2 微生物组-宿主互作模型构建

近年来,肠道菌群与 As 的关联研究揭示了微生物组代谢产物在调控宿主脂质代谢、血管炎症及斑块形成中的关键作用。基因编辑动物模型与菌群干预的联用,可精准解析特定菌种在 As 发生发展中的因果机制,进一步验证“菌群-代谢-免疫”轴的调控网络。未来,更复杂的多组学整合模型结合类器官共培养系统,将有助于阐明菌群代谢物如何直接作用于血管功能;而 AI 驱动的菌群分析可优化模型设计,加速微生物组基础研究向临床干预的转化。这一领域的突破,不仅能深化对 As 发病机制的理解,更将为“肠-血管轴”靶向治疗开拓新的策略。

5.3 时空动态模拟技术

由于 As 斑块进展具有显著的时空异质性,传统模型难以精确模拟其局部微环境的动态变化。光遗传学技术借助光敏蛋白的细胞特异性表达,研究者能够在特定时空维度精准操控血管局部的炎症反应。例如,通过蓝光照射诱导血管内皮细胞内 Ca^{2+} 流入,可减弱肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的血管炎症^[50]。这种“时空调控”策略不仅能解析炎症波动的临界阈值,还可结合双光子显微成像实现亚细胞水平的病理过程可视化。未来,将光遗传学与单细胞测序联用,有望绘制炎症信号在斑块演进中的单细胞时空图谱,为精准干预易损斑块提供全新研究工具(图 1)。

6 总结与展望

As 模型的研究已从传统的动物实验与静态细

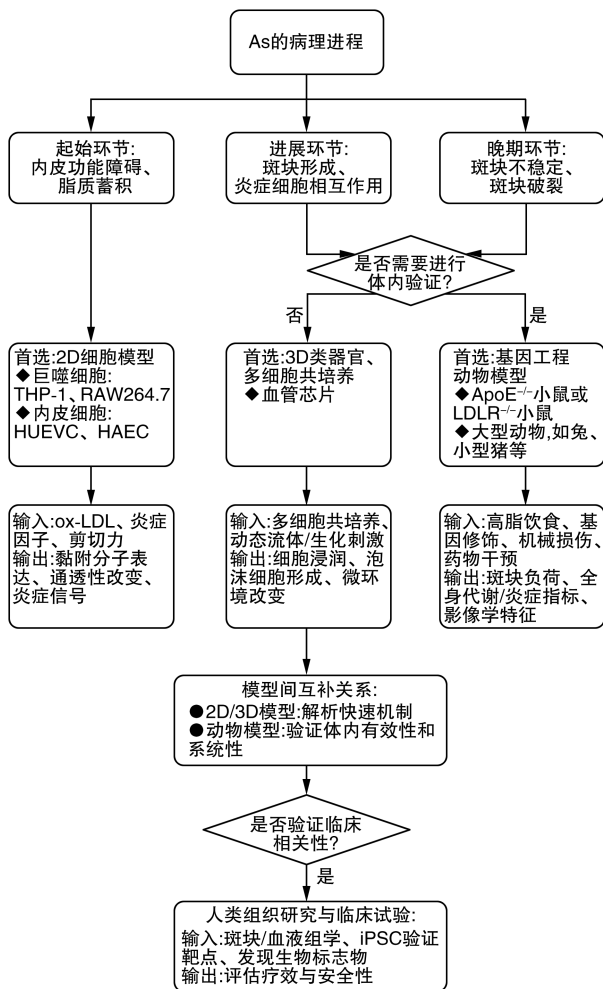


图 1. 动脉粥样硬化模型选择决策树

Figure 1. Decision tree for atherosclerosis model selection

胞培养,逐步发展为融合基因编辑动物模型、三维动态细胞系统、OoC 技术及 AI 预测的多维度、高仿真综合研究体系。其中,经典动物模型作为机制研究的基石,地位依然稳固;CRISPR/Cas9 系统构建的细胞模型与类器官技术则为分子机制解析提供了精准研究工具;医工交叉融合模型有效弥合了体外实验与临床研究之间的转化鸿沟。然而,模型间的标准化差异、临床转化效率不足等问题仍需解决。未来,随着光遗传学、微生物组-宿主互作模型、时空动态模拟技术及 AI 驱动模型优化等前沿领域取得突破性进展,As 研究将迈向更高时空分辨率、更贴近人类病理生理特征的精准建模阶段。多学科交叉融合将推动个体化治疗策略的开发,最终构建起从基础研究到临床干预的高效转化路径,为心血管疾病的防治开辟全新的科学思路。

[参考文献]

[1] Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023

Collaborators. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023[J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 86(22): 2167-2243.

[2] World Health Organization. Global hearts initiative: cardiovascular disease risk management [R]. Geneva: World Health Organization, 2023.

[3] Huang Y P, Wang Y S, Liu Y Y, et al. Chemical characterization and atherosclerosis alleviation effects of gypenosides from gynostemma pentaphyllum through ameliorating endothelial dysfunction via the PCSK9/LOX-1 pathway [J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(38): 11944-11957.

[4] Lu M, Yang Y, Xu Y, et al. Dietary methionine restriction alleviates choline-induced trimethylamine-N-oxide (TMAO) elevation by manipulating gut microbiota in mice[J]. Nutrients, 2023, 15(1): 206.

[5] Puylaert P, Roth L, Van Praet M, et al. Effect of erythrophagocytosis-induced ferroptosis during angiogenesis in atherosclerotic plaques[J]. Angiogenesis, 2023, 26(4): 505-522.

[6] Meng Z, Liu C, Xu M, et al. Adipose transplantation improves metabolism and atherosclerosis but not perivascular adipose tissue abnormality or vascular dysfunction in lipodystrophic Seipin/ApoE null mice [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 326(5): C1410-C1422.

[7] Doddapattar P, Dev R, Ghatge M, et al. Myeloid cell PKM2 deletion enhances efferocytosis and reduces atherosclerosis [J]. Circ Res, 2022, 130(9): 1289-1305.

[8] Moughaizel M, Dagher E, Jablaoui A, et al. Long-term high-fructose high-fat diet feeding elicits insulin resistance, exacerbates dyslipidemia and induces gut microbiota dysbiosis in WHHL rabbits[J]. PLoS One, 2022, 17(2): e0264215.

[9] Guo X, Gao M, Wang Y, et al. LDL receptor gene-ablated hamsters: a rodent model of familial hypercholesterolemia with dominant inheritance and diet-induced coronary atherosclerosis[J]. EBioMedicine, 2018, 27: 214-224.

[10] Zha Y, Lu Y, Zhang T, et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of APOC3 stabilizes plasma lipids and inhibits atherosclerosis in rabbits[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 180.

[11] Huang L, Hua Z, Xiao H, et al. CRISPR/Cas9-mediated ApoE^{-/-} and LDLR^{-/-} double gene knockout in pigs elevates serum LDL-C and TC levels [J]. Oncotarget, 2017, 8(23): 37751-37760.

[12] Cao D, Khan Z, Li X, et al. Macrophage angiotensin-converting enzyme reduces atherosclerosis by increasing peroxisome proliferator-activated receptor α and fundamentally changing lipid metabolism[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(9): 1825-1841.

- [13] Yang S, Li H W, Tian J Y, et al. Myeloid-derived growth factor suppresses VSMC dedifferentiation and attenuates postinjury neointimal formation in rats by activating S1PR2 and its downstream signaling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(1): 98-111.
- [14] Winkel L C, Hoogendoorn A, Xing R, et al. Animal models of surgically manipulated flow velocities to study shear stress-induced atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 100-110.
- [15] Ma Z, Mao C, Chen X, et al. Peptide vaccine against ADAMTS-7 ameliorates atherosclerosis and postinjury neointima hyperplasia[J]. *Circulation*, 2023, 147(9): 728-742.
- [16] 王庆林, 陈文捷, 万佳, 等. 颈总动脉钳夹术加高脂饮食建立大鼠颈动脉粥样硬化模型[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(4): 562-564.
- Wang Q L, Chen W J, Wan J, et al. Establishment of atherosclerosis models in rats by carotid artery clamped plus high cholesterol diet[J]. *J Pract Med*, 2010, 26(4): 562-564.
- [17] Benitez-Amaro A, Garcia E, La Chica Lhoest M T, et al. Targeting LDL aggregation decreases atherosclerotic lipid burden in a humanized mouse model of familial hypercholesterolemia: crucial role of ApoB100 conformational stabilization[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 410: 118630.
- [18] Stappenbeck F, Wang F, Sinha S K, et al. Anti-inflammatory oxysterol, Oxy210, inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice and inflammatory responses of vascular cells[J]. *Cells*, 2024, 13(19): 1632.
- [19] Wang Y, Brichacek B, Dubrovsky L, et al. Increased atherosclerosis in HIV-infected humanized mice is caused by a single viral protein, Nef[J]. *J Infect Dis*, 2025, 232(1): e116-e125.
- [20] Wimmer R A, Leopoldi A, Aichinger M, et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy[J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 505-510.
- [21] 李江涛, 张德宝, 陈俊羽, 等. 恩格列净通过抑制 EGFR 信号通路减轻 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(9): 772-780.
- Li J T, Zhang D B, Chen J Y, et al. Empagliflozin alleviates ox-LDL-induced injury of human umbilical vein endothelial cells by inhibiting the EGFR signaling pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(9): 772-780.
- [22] Cheng C, Zhang J, Li X, et al. NLRP3 deletion mitigated atherosclerosis by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in ApoE knockout mice[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 290.
- [23] Ma Y, Shi Y, Lun J, et al. Isoforskolin, adenylate cyclase agonist, inhibits endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156520.
- [24] Wang Y M, Tang H, Tang Y J, et al. ASIC1/RIP1 accelerates atherosclerosis via disrupting lipophagy[J]. *J Adv Res*, 2024, 63: 195-206.
- [25] Xu Y, Chen J, Liu Y, et al. The macrophage-derived motor protein KIF13B enhances MERTK-mediated efferocytosis and prevents atherosclerosis in mice[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(45): 4969-4984.
- [26] Han H, Yang S, Liang Y, et al. Teniposide regulates the phenotype switching of vascular smooth muscle cells in a miR-21-dependent manner[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(4): 1040-1046.
- [27] Talepoor A G, Rastegari B, Kalani M, et al. Decrease in the inflammatory cytokines of LPS-stimulated PBMCs of patients with atherosclerosis by a TLR-4 antagonist in the co-culture with HUVECs[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108295.
- [28] Wiejak J, Murphy F A, Maffia P, et al. Vascular smooth muscle cells enhance immune/vascular interplay in a 3-cell model of vascular inflammation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15889.
- [29] Schäfer S, Gogiraju R, Rösch M, et al. CD8⁺T cells drive plaque smooth muscle cell dedifferentiation in experimental atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(8): 1852-1872.
- [30] Poussin C, Kramer B, Lanz H L, et al. 3D human microvessel-on-a-chip model for studying monocyte-to-endothelium adhesion under flow: application in systems toxicology[J]. *ALTEX*, 2020, 37(1): 47-63.
- [31] Rengarajan A, Goldblatt H E, Beebe D J, et al. Immune cells and inflammatory mediators cause endothelial dysfunction in a vascular microphysiological system[J]. *Lab Chip*, 2024, 24(6): 1808-1820.
- [32] Akther F, Sajin D, Moonshi S S, et al. An intimal-lumen model in a microfluidic device: potential platform for atherosclerosis-related studies[J]. *Lab Chip*, 2025, 25(3): 354-369.
- [33] Duan B, Hockaday L A, Kang K H, et al. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(5): 1255-1264.
- [34] Maringanti R, Van Dijk C G M, Meijer E M, et al. Atherosclerosis on a chip: a 3-dimensional microfluidic model of early arterial events in human plaques[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(12): 2453-2472.
- [35] Becher C, Frauenlob M, Selinger F, et al. A cost-effective vessel-on-a-chip for high shear stress applications in vascular biology[J]. *Microvasc Res*, 2025, 160: 104814.
- [36] Paloschi V, Pauli J, Winski G, et al. Utilization of an ar-

- tery-on-a-chip to unravel novel regulators and therapeutic targets in vascular diseases[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(6): e2302907.
- [37] Lee J H, Shores K L, Breithaupt J J, et al. PCSK9 activation promotes early atherosclerosis in a vascular microphysiological system[J]. *APL Bioeng*, 2023, 7(4): 046103.
- [38] Zakharova I S, Shevchenko A I, Arssan M A, et al. iPSC-derived endothelial cells reveal LDLR dysfunction and dysregulated gene expression profiles in familial hypercholesterolemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 689.
- [39] Northoff B H, Herbst A, Wenk C, et al. Circular RNAs increase during vascular cell differentiation and are biomarkers for vascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(3): 405-423.
- [40] 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.
- [41] 范增光, 袁野. 补阳还五汤加减抑制 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化病变形成及降低血清炎症因子水平的机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(4): 285-292.
Fan Z G, Yuan Y. Study on the mechanism of Buyang Huanwu decoction in inhibiting atherosclerotic lesion formation and reducing serum inflammatory factors in ApoE^{-/-} mice[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(4): 285-292.
- [42] Zhao Y, Kuge Y, Zhao S, et al. Comparison of ^{99m}Tc-annexin A5 with ¹⁸F-FDG for the detection of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(11): 1747-1755.
- [43] Khamis R Y, Woollard K J, Hyde G D, et al. Near infrared fluorescence (NIRF) molecular imaging of oxidized LDL with an autoantibody in experimental atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21785.
- [44] Huang C, Huang W, Meng Y, et al. T1-weighted MRI of targeting atherosclerotic plaque based on CD40 expression on engulfed USPIO's cell surface [J]. *Biomed Mater*, 2024, 19(2): 025019.
- [45] Punjabi M, Xu L, Ochoa-Espinosa A, et al. Ultrasound molecular imaging of atherosclerosis with nanobodies: translatable microbubble targeting murine and human VCAM-1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12): 2520-2530.
- [46] Gastanadui M G, Margaroli C, Litovsky S, et al. Spatial transcriptomic approach to understanding coronary atherosclerotic plaque stability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(11): e264-e276.
- [47] Lai Z, Kong D, Li Q, et al. Single-cell spatial transcriptomics of tertiary lymphoid organ-like structures in human atherosclerotic plaques[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(5): 547-566.
- [48] Prajapati N K, Patel A, Mewada H. Automated diagnosis of atherosclerosis using multi-layer ensemble models and bio-inspired optimization in intravascular ultrasound imaging [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2025, 63(1): 213-227.
- [49] Liu Y, Fu X, Ai X, et al. Carotid intraplaque neovascularization correlates with coronary atherosclerotic plaque, vulnerability detected by intracoronary optical coherence tomography[J]. *Int J Cardiol*, 2025, 437: 133495.
- [50] Yamanaka T, Ueki T, Mase M, et al. Arbitrary Ca²⁺ regulation for endothelial nitric oxide, NFAT and NF-κB activities by an optogenetic approach [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1076116.
- (此文编辑 文玉珊)