

本文引用: 胡乐凡, 李宗泰, 谷涌泉, 等. 靶向氧化应激的动脉粥样硬化治疗新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(8): 799-807. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.08.011.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-08-0799-09

· 文献综述 ·

靶向氧化应激的动脉粥样硬化治疗新进展

胡乐凡^{1,2}, 李宗泰^{1,2}, 谷涌泉^{1,2}, 郭建明^{1,2}

1. 首都医科大学宣武医院血管外科, 2. 首都医科大学血管外科研究所, 北京市 100053

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性免疫炎症性疾病,其早期病理特征为血管内皮下异常脂质积聚,进而触发氧化应激及炎症反应,共同推动斑块形成及管腔狭窄。目前动脉粥样硬化已成为全球首要死亡原因,其发病率仍呈加速上升趋势。越来越多的研究表明,即使临床患者的血脂得到有效控制,仍面临较高的心血管事件风险。这一现象凸显了现有临床治疗策略的不足,尤其在氧化应激的临床干预方面存在显著局限性。本综述围绕抗氧化治疗领域尚未满足的临床需求展开,分析基础研究向临床转化过程中的关键挑战,旨在为后续新药研发及突破现有治疗瓶颈提供参考与启示。

[关键词] 动脉粥样硬化; 氧化应激; 抗氧化治疗; 临床转化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

New advances in targeting oxidative stress for atherosclerosis treatment

Hu Lefan^{1,2}, Li Zongtai^{1,2}, Gu Yongquan^{1,2}, Guo Jianming^{1,2}

1. Department of Vascular Surgery, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, 2. Institute of Vascular Surgery of Capital Medical University, Beijing 100053, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic immune-inflammatory disease, its early pathological feature involves abnormal lipid accumulation beneath the vascular endothelium, which subsequently triggers oxidative stress and inflammatory responses, collectively driving plaque formation and luminal stenosis. Atherosclerosis has now become the leading cause of death worldwide, and its incidence continues to show an accelerating upward trend. An increasing number of studies indicate that even when blood lipids in clinical patients are effectively controlled, they still face a high risk of cardiovascular events. This phenomenon highlights the inadequacies of current clinical treatment strategies, particularly their significant limitations in clinical interventions for oxidative stress. This review focuses on the unmet clinical needs in the field of antioxidant therapy, analyzes key challenges in the clinical translation of basic research, and aims to provide insights and guidance for future drug development and overcoming current therapeutic bottlenecks.

[KEY WORDS] atherosclerosis; oxidative stress; antioxidant therapy; clinical translation

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为心脑血管疾病的核心病理基础,已成为全球致残和致死的主要原因,每年直接导致约2 000万人死亡^[1]。As病程漫长且早期起病隐匿,为临床早期干预带来了巨大挑战。随着斑块进展,可导致血管管腔进行性狭窄及继发血栓形成,进而通过降低靶器官灌注引发急性血管事件,最终表现为缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)、缺血性卒中(ischemic

stroke, IS)、外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)及肾源性高血压等临床疾病^[2]。其中, IHD、IS和PAD作为As的三大主要临床表现,其全球发病率总体仍呈显著上升趋势,在东亚地区尤为突出^[3]。面对As带来的全球卫生经济负担持续加重,开发新型治疗手段具有重要的临床价值与现实意义。

[收稿日期] 2025-09-16

[修回日期] 2026-04-22

[基金项目] 国家科技重大专项(2024ZD0532601)

[作者简介] 胡乐凡, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病的治疗, E-mail: lefan_hu@outlook.com。通信作者郭建明, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病的治疗, E-mail: guojianming@aliyun.com。

1 As 的核心病理分子机制

1.1 脂质沉积

As 始于低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 在血管内膜下的积聚与滞留。血液 LDL 水平升高, 或高血压、糖尿病、尼古丁等因素导致的内皮屏障功能障碍, 均可加剧这一过程^[4]。LDL 主要通过被动、浓度依赖的跨细胞转运进入内皮下间隙, 其载脂蛋白与带负电荷的蛋白聚糖链形成离子键, 造成 LDL 异常滞留。滞留的 LDL 随后在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 作用下被氧化修饰为氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)^[5], 进而激活后续病理过程。

1.2 氧化应激

ROS 是细胞正常代谢过程中产生的含氧自由基及活性分子。血管系统中的 ROS 主要来源于内皮细胞和平滑肌细胞的多种氧化酶系, 其清除则依赖超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等抗氧化酶。当 ROS 生成量超过抗氧化系统的清除能力时, 便会引发一系列病理损伤。ROS 不仅可通过诱导脂质氧化直接启动 As 进程, 还能通过造成 DNA 损伤、诱发并加剧内皮功能障碍、驱动慢性炎症反应及程序性细胞死亡、破坏斑块稳定性等多种机制, 广泛参与 As 发生发展的各个阶段^[6] (图 1)。

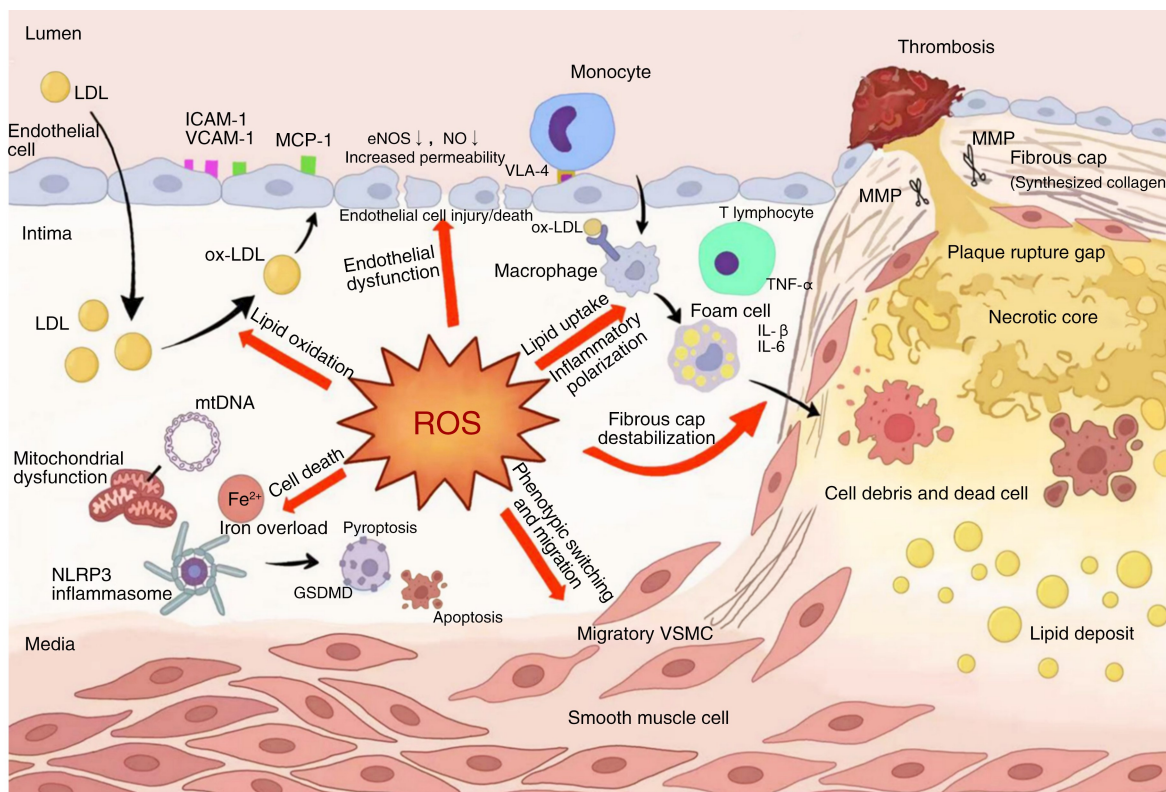


图 1. ROS 驱动 As 发生发展的核心机制

ROS 作为贯穿 As 发生发展全过程的关键致病因子, 首先通过诱导脂质氧化与内皮功能障碍启动炎症反应, 导致血管通透性增加; 随后驱动单核细胞募集并诱导巨噬细胞向促炎表型极化, 进而加速泡沫细胞形成与炎症放大; 在此过程中, ROS 进一步通过线粒体损伤、铁过载及炎症小体激活, 触发细胞焦亡与凋亡; 此外, 还可诱导平滑肌细胞发生表型转换与迁移, 参与斑块重塑; 最终促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 介导的纤维帽降解, 导致斑块破裂及急性血栓形成。

Figure 1. The core mechanism of ROS driving the occurrence and development of As

1.2.1 DNA 损伤 过量 ROS 可直接诱导内皮细胞核 DNA 发生氧化损伤, 进而引发聚 ADP-核糖聚合酶过度激活, 干扰生理性糖酵解过程, 最终加剧内皮功能障碍, 并导致细胞衰老、凋亡及基因突变^[7]。线粒体既是细胞内 ROS 的主要来源, 也是氧

化损伤的关键靶点。相较于核 DNA, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的突变率更高, 其损伤可导致 ATP 生成减少、电子传递链活性受损、细胞生长与凋亡失衡以及炎症反应的发生^[8]。功能障碍的线粒体可产生过量超氧阴离子, 进一步加剧

ROS 蓄积及线粒体自噬功能受损,形成恶性循环,最终导致 mtDNA 突变与损伤^[9]。临床证据显示,多种 mtDNA 突变与 As 易感性相关,且在病变不同阶段的斑块中均有检出,提示线粒体氧化损伤在 As 进展中发挥重要作用。此外,受损细胞释放的 mtDNA 可作为损伤相关分子模式,通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,上调促炎基因的表达^[10]。

1.2.2 内皮功能障碍 过量 ROS 可通过诱导细胞骨架重组及紧密连接蛋白降解,直接破坏内皮屏障完整性,增加血管通透性,促进脂蛋白与炎症细胞浸润^[11];另一方面,它还能抑制内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的功能,减少 NO 生成,损害血管舒张功能。该过程涉及对 NO/cGMP 信号通路中氧化还原敏感开关的干扰,以及 eNOS 关键辅因子四氢生物蝶呤氧化耗竭引发的 eNOS 解偶联;后者使 eNOS 从一氧化氮合酶转变为 SOD,进一步加剧氧化应激。内皮功能障碍的病理表现还广泛涉及糖萼破坏、血管僵硬增加、内皮炎症反应激活及纤溶机制失调,这些改变共同构成其核心病理特征^[12]。

1.2.3 细胞程序性死亡 除内皮功能紊乱外,ROS 还可通过不同分子机制诱导内皮细胞发生程序性死亡,包括细胞焦亡、铁死亡等类型。在细胞焦亡过程中,ROS 可激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的组装,促进 Caspase-1 介导白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 与白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 的成熟,并通过切割 Gasdermin D 蛋白形成质膜孔道,最终导致细胞发生裂解性死亡^[13]。铁死亡是由铁过载与脂质过氧化共同驱动的程序性死亡;当血液铁含量超出转铁蛋白的结合能力时,游离 Fe^{2+} 通过芬顿反应生成羟基自由基,引发脂质、蛋白质及 DNA 的氧化损伤^[14];同时,ROS 可直接抑制 GSH-Px 活性,削弱细胞的抗氧化能力。在此情况下,作为关键底物的多不饱和脂肪酸磷脂会发生不可控的过氧化反应,生成脂质氢过氧化物和脂质自由基;后者通过链式扩增反应持续破坏细胞膜结构的完整性^[15]。此外,ROS 激活的 AMPK/Nrf2/MAPK 信号通路可诱导自噬过度活化,通过核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁蛋白自噬提高细胞内游离铁水平,与脂质过氧化形成正反馈循环,进而进一步放大氧化应激并加速铁死亡进程^[16]。

1.2.4 斑块不稳定性 在进展期斑块中,氧化应

激会对斑块稳定性构成严重威胁。ROS 可诱导血管平滑肌细胞凋亡、衰老或增强其炎症活性,使其向促炎表型转换;同时降低该细胞向纤维帽迁移及分泌胶原的能力,从而削弱纤维帽强度。此外,过量 ROS 的积聚还可通过激活 NF- κ B 信号通路,上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症细胞因子的表达;这些细胞因子通过自分泌和旁分泌反馈,进一步促进巨噬细胞和平滑肌细胞分泌 MMP^[17]。此类酶过度降解细胞外基质,会导致纤维帽变薄、机械弹性丧失,使其在血流动力学压力下更易破裂。斑块一旦破裂,富含脂质的坏死核心暴露于循环血液中,将触发急性炎症反应,促进血小板黏附、聚集及血栓形成,最终引发急性血管事件。

1.3 炎症反应

多种细胞共同参与并介导 As 的慢性炎症过程,形成涉及 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、NLRP3、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 等信号通路的复杂调控网络。以 ox-LDL 为代表的损伤相关分子模式可被内皮细胞及固有免疫细胞表面的模式识别受体识别,进而上调黏附分子和趋化因子表达,促进单核细胞与 T 淋巴细胞的募集与浸润^[18];同时,ROS 及炎症信号可激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL- 1β 等炎症因子释放,并通过血小板介导的正反馈循环加剧局部炎症反应^[19]。浸润的单核细胞分化为巨噬细胞后,会通过清道夫受体吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞;与此同时,TRIM 家族蛋白表达上调、NF- κ B 通路活化及 NLRP3 炎症小体组装,并与 T 细胞释放的促炎因子协同作用,共同驱动血管炎症反应及 As 斑块进展^[20]。

2 抗氧化治疗的现状与挑战

研究表明,As 病变组织中 ROS、氧化脂质及异前列烷等氧化应激标志物的水平可达正常组织的 5 倍以上^[21],这充分凸显了氧化还原失衡在 As 病理演进中的核心地位。目前,抗氧化药物的研发已覆盖内源性抗氧化酶模拟物、天然及合成类抗氧化剂等多个领域,且在临床前研究中展现出显著的抗 As 潜力^[22],然而其临床转化仍面临严峻挑战。当前国际主流指南基于有限的循证医学证据,普遍不推荐通过常规膳食补充维生素类抗氧化剂来降低心血管风险。尽管如此,具有抗炎与抗氧化多效性的高纯度二十碳五烯酸乙酯 (icosapent ethyl, IPE) 已获

得指南认可,可用于干预他汀类治疗后仍存在残余风险的特定人群^[23]。本节将系统梳理抗氧化药物的研发现状与临床转化进展,并深入探讨精准靶向氧化还原平衡这一新兴策略在 As 治疗中的潜在应用价值。

2.1 广谱抗氧化剂

广谱抗氧化剂是指不局限于单一靶点或特定亚细胞结构,通过直接清除 ROS、螯合金属离子或激活内源性抗氧化途径等方式,发挥非特异性抗氧化作用的化合物。这类策略涵盖了大多数传统抗氧化剂,包括普罗布考、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)等人工合成抗氧化剂,以及维生素类、多酚类、黄酮类等几乎所有天然产物。

普罗布考是早期获得美国食品药品监督管理局批准的抗氧化药物,其分子结构中的两个叔丁基酚羟基赋予了它强效的自由基清除能力,能够有效抑制 LDL 的氧化修饰,减少 ox-LDL 的生成。临床前及临床研究已证实,普罗布考可预防并延缓 As 病变的进展。然而,作为一种广谱抗氧化剂,其非特异性的自由基清除机制可能干扰生理性氧化还原信号通路,加之胃肠道不良反应及潜在的心律失常风险,普罗布考最终逐渐退出心血管治疗领域^[24]。尽管如此,部分学者认为,通过风险获益评估、合理监测及联合用药策略,普罗布考仍可能具有临床应用前景^[25]。AGI-1067(又名琥珀酸氢醇)是普罗布考的衍生物。在纳入 6 144 例冠心病患者的 ARISE

随机对照试验中,其主要心血管不良事件终点未达到统计学差异。尽管 AGI-1067 在部分次要终点中显示出潜在获益,但由于可能增加房颤风险,且对血脂及血压存在不利影响,因此整体未带来明确的临床获益^[26]。近年来,有研究利用巨噬细胞微囊泡包载普罗布考,经静脉注射后可在小鼠斑块部位有效蓄积,显著延缓斑块形成,为改善该药物的靶向性与疗效提供了新思路^[27]。

在天然抗氧化剂领域,尽管不同化合物在体外实验及动物模型中均展现出明确的抗氧化效应,但大规模临床随机对照试验尚未能一致证实其心血管保护作用(表 1)。以维生素 C 为例,针对血压、内皮功能等替代终点的研究虽显示出一定积极信号^[28],但多数队列研究及随机试验未发现其与心血管风险存在明确关联,少数研究甚至提示风险有所增加。这或许反映了 As 或临床结局改善的复杂性,抗氧化作为其中一环,难以剥离出独立的临床贡献。目前的证据更倾向于支持地中海饮食这类富含抗氧化剂的饮食模式,而非高剂量单一抗氧化剂补充^[29]。一项为期 5 年的研究纳入 805 名冠心病患者,结果显示地中海饮食组的抗氧化指数整体升高,颈总动脉内膜中膜厚度降低,而低脂饮食组则呈现相反趋势^[30]。此外,抗氧化剂与降脂药等药物联合应用或更具临床价值。例如, IPE 联合他汀类药物治疗与斑块体积显著减少及纤维帽稳定性提升密切相关^[31]。

表 1. 主要天然抗氧化剂防治 As 的临床试验汇总
Table 1. Summary of clinical trials of major natural antioxidants for the prevention and treatment of As

药物	作用机制	研究对象	剂量/干预时长	主要结局指标	临床结论	参考文献
维生素 C+NAC	维生素 C:水溶性自由基清除剂,维持 eNOS 功能 ^[32] ; NAC:谷胱甘肽合成前体,直接清除 ROS	接受大型非心脏手术患者合并心血管危险因素	维生素 C 3 g+NAC 100 mg/kg(静脉), 单次围手术期给药	术后 3 天内高敏肌钙蛋白曲线下面积	与安慰剂相比无显著差异;30 天死亡率无差异。提示无心血管保护作用	[33]
维生素 C、维生素 E、β 胡萝卜素	清除自由基	女性年龄 ≥40 岁,有心血管疾病史或 ≥3 个心血管危险因素	维生素 C 500 mg/天; 维生素 E 600 IU/隔天; β 胡萝卜素 50 mg/隔天; 平均随访 9.4 年	心肌梗死、卒中、冠状动脉血运重建或心血管死亡复合终点	主要复合终点无显著获益	[34]
维生素 E+维生素 C	维生素 E:脂溶性自由基清除剂,阻断脂质过氧化链式反应;维生素 C:水溶性自由基清除剂,再生维生素 E 及四氢生物蝶呤	美国 ≥50 岁男性医师,5.1% 基线期存在心血管疾病	维生素 E 400 IU/隔天; 维生素 C 500 mg/天; 平均随访 8 年	主要心血管事件复合终点	主要复合终点:维生素 E、维生素 C 均无显著获益。次要终点:均无显著影响;安全性:维生素 E 与出血性卒中风险增加相关	[35]

续表

药物	作用机制	研究对象	剂量/干预时长	主要结局指标	临床结论	参考文献
甜菜根提取物	增加内皮一氧化氮的生物利用度,并抑制脂质过氧化反应 ^[36]	慢性冠心病患者	甜菜根胶囊 500 mg,每日 3 次,持续 4 周	总抗氧化能力、总氧化状态、丙二醛、髓过氧化物酶、脂肪酸谱	甜菜根单用可改善抗氧化能力及髓过氧化物酶水平;联合维生素 C 可进一步改善 ω-3 脂肪酸等多项氧化及炎症指标,具有一定的抗氧化及抗 As 潜力	[37]
甘氨酸+NAC	补充谷胱甘肽合成前体,恢复细胞内 GSH 水平,从而减轻氧化应激、改善线粒体功能障碍、胰岛素抵抗及炎症反应	老年人与年轻人	老年人:甘氨酸或安慰剂(丙氨酸),口服 16 周;年轻人:甘氨酸,口服 2 周	GSH 浓度、氧化应激、线粒体脂肪酸氧化、炎症标志物、内皮功能、胰岛素抵抗、老化标志物、步速、肌肉力量、6 min 步行试验、体成分、血压	甘氨酸补充 16 周可改善/逆转老年人的 GSH 缺乏、氧化应激、线粒体功能障碍、炎症、内皮功能障碍、胰岛素抵抗、多种老化标志物及身体功能下降,而安慰剂组无变化;安全性良好	[38]
ω-3 脂肪酸	激活 Nrf2 通路,上调 SOD、GSH-Px 等内源性防御酶系的表达	美国成年人:男性 ≥ 50 岁,女性 ≥ 55 岁	ω-3 脂肪酸 1 g/天;中位随访 5.3 年	主要心血管事件:心肌梗死、卒中、心血管死亡的复合终点;次要终点:额外心血管事件(总心肌梗死、经皮冠状动脉介入治疗、致死性心肌梗死等)	主要终点:无显著降低;次要终点:总心肌梗死、冠状动脉介入治疗及致死性心肌梗死风险降低;亚组分析:基线鱼摄入量 <1.5 份/周者主要终点风险降低	[39-40]
维生素 D ₃	核受体配体,通过转录调控增强硫氧还蛋白还原酶 1 等抗氧化基因表达,从整体层面提升细胞抗氧化稳态	美国男性 ≥ 50 岁、女性 ≥ 55 岁,无癌症或心血管病史	维生素 D ₃ 2 000 IU/天;中位随访 5.3 年	主要心血管事件:心肌梗死、卒中、心血管死亡复合终点	主要终点:侵袭性癌症、主要心血管事件均无显著降低;次要终点:癌症死亡、卒中、心血管死亡及全因死亡率均无显著差异;安全性:未发现高钙血症或其他不良事件的风险增加	[39]
IPE	通过降脂、抗炎、抗氧化、稳定斑块膜结构、抑制血小板活化及改善内皮功能等多靶点机制发挥心血管保护作用	已接受他汀类治疗,且空腹 TG 水平为 1 350 ~ 4 990 mg/L、LDLC 水平为 410 ~ 1 000 mg/L 的心血管疾病患者,或糖尿病合并其他危险因素的患者	IPE 2 g,每日 2 次;中位随访 4.9 年	主要终点:心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的复合终点;次要终点:心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中的复合终点	主要终点、关键次要终点及心血管死亡:风险降低;安全性:房颤/房扑住院率增加,差异具有统计学显著性;严重出血事件无统计学差异	[41]

2.2 内源性抗氧化酶模拟物

SOD 与 GSH-Px 是机体抗氧化防御系统的核心酶。SOD 能够清除超氧阴离子, GSH-Px 则通过消耗还原型谷胱甘肽,将 H₂O₂ 和脂质氢过氧化物还原为相应的醇或水,从而阻断脂质过氧化链式反应。但天然酶作为治疗药物存在稳定性差、免疫原性高、分子量太难以穿透细胞膜及生产成本高昂等局限,限制了其直接临床应用,因此研究人员开发了具有 SOD 或 GSH-Px 催化活性的小分子模拟物。常见的 SOD 模拟物包括金属卟啉、GC4419 等,而 GSH-Px 模拟物则以依布硒啉及其类似物为主要代表。目前,这些模拟物在 As 治疗中的研究大多仍停

留在临床前动物实验阶段^[42]。依布硒啉是较早进入临床评估阶段的 GSH-Px 模拟物。一项针对急性缺血性卒中患者的多中心双盲对照试验共纳入 302 例患者,意向治疗分析显示,治疗 1 个月时依布硒啉组的预后显著优于安慰剂组,但 3 个月时两组差异未达统计学意义^[43]。结合其临床前药效学基础相对薄弱的情况,该化合物最终未能进入临床应用。尽管如此,依布硒啉在心血管器械修饰领域展现出新的应用潜力:基于其活性开发的支架涂层,可实现抗氧化、促内皮化及抗增生等多重功能^[44]。此外,依布硒啉的新型类似物 ALT-2074 针对糖尿病合并冠状动脉疾病患者中的二期临床试验已于 2008

年完成(NCT00491543),但相关研究数据尚未公开发布^[21]。此类抗氧化酶类似物用于 As 治疗的高级别临床证据仍需进一步积累。

SOD 模拟物的催化速率常数比天然酶低数倍数量级,再加上水溶性差、存在潜在毒性等问题,其进入细胞后对胞质抗氧化系统的贡献有限,但在抗氧化酶浓度极低的细胞外空间仍具应用价值。为提高催化效率,研究者提出靶向蛋白递送策略,即通过构建负载 SOD 与 GSH-Px 的稳定纳米复合物,既能保护酶蛋白免受降解,又可借助内吞作用实现高效胞内递送,进而发挥双酶协同抗氧化作用^[45]。未来,通过优化模拟酶的结构设计与功能调控,有望实现精准、高效的抗氧化干预。

2.3 氧化酶抑制剂

血管中 ROS 的主要来源包括 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等氧化酶。抑制 ROS 生成酶活性是从源头阻断氧化应激的上游策略。NOX 抑制剂可抑制血管内皮及平滑肌细胞中由 NOX 介导的超氧化物生成,动物实验已证实其具有延缓 As 斑块进展的潜力;但目前尚无直接针对 As 的临床试验,相关研究多在睡眠呼吸障碍、肥胖等其他疾病中评估其对内皮功能的影响,且已取得一定临床进展^[46]。XO 抑制剂(如非布司他、别嘌醇)对心血管系统的作用具有理论依据,目前临床研究主要聚焦于痛风或高尿酸血症合并心血管疾病的患者^[47]。CARES 研究显示,非布司他组的心血管死亡风险高于别嘌醇组,但值得注意的是,当大量患者在停用非布司他或别嘌醇后,心血管死亡及不良事件的发生率反而升高^[48]。因此,XO 抑制剂对 As 的独立获益仍存争议,其心血管保护作用需通过更严谨的对照试验进一步明确。MPO 抑制剂(如 mitipiperstat)已进入针对射血分数保留的心力衰竭患者的临床研究阶段,但研究中未观察到微血管功能的改善^[49]。

氧化酶抑制剂作为上游干预手段具有明确的理论依据,但目前针对 As 患者终点事件的随机对照试验证据仍较为缺乏,临床转化还面临选择性、安全性及长期获益等多重挑战。因此,其临床应用尚处于早期探索阶段,暂未获得充分证据支持纳入 As 的标准治疗方案。

2.4 靶向线粒体

线粒体不仅是 ROS 的主要来源,还对维持血管稳态具有重要影响,其功能障碍可引发细胞损伤与死亡、血管平滑肌细胞表型转换及巨噬细胞极化异

常,进而推动 As 斑块的形成与进展。因此,线粒体是血管保护的核心靶点^[50]。与传统药物相比,线粒体靶向药物能够在线粒体内达到较高浓度。三苯基膦(triphenylphosphine, TPP)是目前研究最为广泛的线粒体递送载体之一。作为一种亲脂性阳离子,TPP 可借助细胞膜与线粒体内膜间的电化学梯度被选择性驱动进入线粒体。基于这一独特机制,MitoQ、SkQ1、MitoVitE 及 MitoTEMPO 等多种抗氧化分子已通过 TPP 偶联,成功实现线粒体靶向递送^[51]。

一项随机双盲研究纳入 23 名中老年人,结果显示单次口服 80 mg 线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ,可急性改善基线内皮功能受损的中老年人的血管内皮功能,且这一效应在非运动者中尤为显著。MitoQ 或可作为一种药理学干预策略,适用于基线内皮功能低下且无法进行充分运动的人群^[52]。进一步研究表明,MitoQ 长期治疗可通过改变循环微环境、间接降低血液 ox-LDL 水平,从而改善内皮功能并减轻线粒体氧化应激。该研究将线粒体抗氧化作用、循环 ox-LDL 降低与内皮一氧化氮功能改善三者直接关联,为靶向线粒体 ROS 间接保护内皮提供了人体内的证据支持^[53-54]。

2.5 靶向铁死亡

常见的铁死亡抑制剂包括 Ferrostatin-1、Liproxstatin-1 等。多项动物体内实验证实,抑制铁死亡可减轻血管平滑肌细胞坏死,并调节脂质代谢与泡沫细胞活化^[55-57]。有研究将他汀类药物与 Ferrostatin-1 联合递送,在体外和体内实验中均展现出更优的抗 As 疗效^[58]。尽管靶向铁死亡在 As 动物模型中已展现出明确的治疗潜力,但目前针对 As 患者的铁死亡抑制剂临床试验数据仍较为缺乏,该领域尚处于临床转化的早期阶段。此外,由于缺乏能准确反映 As 患者体内铁死亡水平的生物标志物,临床试验中的疗效评估也受到了限制。

3 抗氧化治疗 As 面临的共同挑战

如前所述,传统抗氧化剂在临床试验中疗效不确切的原因是多方面的。首先,药物生物利用度不足,主要作用于细胞外环境清除自由基,在细胞内环境中的效力却十分有限;其次,若药物缺乏靶向性,便难以在局部达到有效治疗浓度^[59]。此外,氧化应激的复杂性远非单纯的自由基清除策略所能应对,非特异性抑制氧化应激可能干扰血管舒缩、免疫防御等生理性 ROS 信号,进而引发全身性不良

反应^[21]。同时,部分研究因缺乏可靠的氧化应激生物标志物,难以客观评估抗氧化疗效^[60]。另外,在 As 这类多因素疾病中,抗氧化剂仅针对单一机制发挥作用,而疾病的治疗往往依赖多维干预,因此其疗效可能较为有限。

2026 年 ACC/AHA 多学会血脂异常指南明确指出,对于已接受充分他汀治疗但甘油三酯仍升高的高风险冠心病患者,推荐使用 IPE 以进一步降低心血管事件风险^[23]。值得注意的是,其心血管获益与甘油三酯降低幅度并无关联。IPE 的临床成功为抗氧化治疗提供了关键启示:它通过降脂、抗炎、稳定斑块等多重通路发挥作用,而传统抗氧化剂仅依赖单一的自由基清除策略,难以阻断 As 的复杂病理网络;此外,IPE 的获益仅见于特定高危亚组,而既往多数试验纳入的是未分层人群,导致潜在疗效被稀释。

因此,抗氧化干预的获益可能具有严格的条件性。一方面,抗氧化剂的治疗周期尚需进一步明确:As 作为一种慢性病理过程,是否需要在病程早期启动干预并保证足够治疗时长才能显现效果,仍有待验证。另一方面,抗氧化干预可能仅适用于特定人群:存在多种氧化应激相关疾病的特定亚组人群或可从中获得更大获益,其适用标准需进一步界定。此外,抗氧化治疗可能需要与其他手段协同,作为辅助策略发挥作用。未来的研发应聚焦于开发安全有效的靶向抗氧化药物,延长药物半衰期,使其在维持 ROS 生理信号功能的同时,消除其病理损伤作用。

4 总 结

As 是由脂质蓄积、炎症反应与氧化应激等多重因素驱动的慢性血管免疫炎症性疾病,其中氧化应激损伤仍是制约心血管治疗获益取得突破的关键病理瓶颈。尽管抗氧化治疗的临床转化仍面临诸多挑战,但通过靶向药物递送、线粒体功能保护等策略,有望在传统降脂治疗的基础上实现精准、安全的协同干预,展现出广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] Verma S, Mazer C D, Connelly K A. Inflammation and cholesterol at the crossroads of vascular risk [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(7): 1095-1098.
- [2] Madaudo C, Coppola G, Parlati A L M, et al. Discovering inflammation in atherosclerosis: insights from pathogenic

- pathways to clinical practice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6016.
- [3] Chen W, Li Z, Zhao Y, et al. Global and national burden of atherosclerosis from 1990 to 2019: trend analysis based on the global burden of disease study 2019 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(20): 2442-2450.
- [4] Napiórkowska-Baran K, Schmidt O, Szymczak B, et al. Molecular linkage between immune system disorders and atherosclerosis [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(11): 8780-8815.
- [5] Skålén K, Gustafsson M, Rydberg E K, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 417(6890): 750-754.
- [6] Pozo Giráldez A, Bravo Gómez A, Calmarza P, et al. Oxidative stress and its role in vascular damage and atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(2): 1075.
- [7] Li S, Deng J, Sun D, et al. FBXW7 alleviates hyperglycemia-induced endothelial oxidative stress injury via ROS and PARP inhibition [J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102530.
- [8] Ciccarelli G, Conte S, Cimmino G, et al. Mitochondrial dysfunction: the hidden player in the pathogenesis of atherosclerosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1086.
- [9] Zhu L, Liao Y, Jiang B. Role of ROS and autophagy in the pathological process of atherosclerosis [J]. *J Physiol Biochem*, 2024, 80(4): 743-756.
- [10] Xu M, Wang W, Cheng J, et al. Effects of mitochondrial dysfunction on cellular function: role in atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116587.
- [11] Zhang Q, Liu J, Duan H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [12] Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: evidence for redox-based therapies [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 157: 15-37.
- [13] Zheng D, Liu J, Piao H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039241.
- [14] Zhang Y, Liu Y, Huang Q, et al. Decoding the diet-inflammation nexus: ferroptosis as a therapeutic target [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2026, 66(6): 1102-1122.
- [15] Xu X, Xu X D, Ma M Q, et al. The mechanisms of ferroptosis and its role in atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116112.
- [16] Lee S, Hwang N, Seok B G, et al. Autophagy mediates an amplification loop during ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 464.

- [17] Qian C, You X, Gao B, et al. The role of ROS in atherosclerosis and ROS-based nanotherapeutics for atherosclerosis: atherosclerotic lesion targeting, ROS scavenging, and ROS-responsive activity [J]. *ACS Omega*, 2025, 10 (22): 22366-22381.
- [18] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 131.
- [19] Koutsaliaris I K, Moschonas I C, Pechlivani L M, et al. Inflammation, oxidative stress, vascular aging and atherosclerotic ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29 (34): 5496-5509.
- [20] Blagov A V, Markin A M, Bogatyreva A I, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 522.
- [21] Forman H J, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.
- [22] 张馨予, 谢子月, 王梓安, 等. 动脉粥样硬化中抗内皮功能障碍的治疗进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(8): 721-728.
Zhang X Y, Xie Z Y, Wang Z A, et al. Progress in the treatment of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(8): 721-728.
- [23] 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1046-e1081.
- [24] Yan Q, Liu S, Sun Y, et al. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 519.
- [25] Li S, Liu H H, Xu R X, et al. Probulcol: revisiting as a multifaceted therapeutic agent in atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 16: 1704983.
- [26] Tardif J C, McMurray J J, Klug E, et al. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1761-1768.
- [27] Zeng J, Zhang Y, Gao Y, et al. Biomimetic ginsenoside Rb1 and probucol co-assembled nanoparticles for targeted atherosclerosis therapy via inhibition of oxidative stress, inflammation, and lipid deposition [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(25): 22968-22987.
- [28] Moser M A, Chun O K. Vitamin C and heart health: a review based on findings from epidemiologic studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1328.
- [29] Rychter A M, Hryhorowicz S, Słomski R, et al. Antioxidant effects of vitamin E and risk of cardiovascular disease in women with obesity: a narrative review[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(7): 1557-1565.
- [30] Rivas-Garcia L, Quintana-Navarro G M, Torres-Peña J D, et al. Dietary antioxidant intake reduces carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients: from the CORDIOPREV study [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210: 221-229.
- [31] Sherratt S C R, Libby P, Budoff M J, et al. Role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: the debate continues[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(1): 1-17.
- [32] Lykkesfeldt J, Carr A C, Tveden-Nyborg P. The pharmacology of vitamin C [J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77 (2): 100043.
- [33] Holse C, Aasvang E K, Vester-Andersen M, et al. Hyperoxia and antioxidants for myocardial injury in noncardiac surgery: a 2x2 factorial, blinded, randomized clinical trial[J]. *Anesthesiology*, 2022, 136(3): 408-419.
- [34] Cook N R, Albert C M, Gaziano J M, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the women's antioxidant cardiovascular study [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(15): 1610-1618.
- [35] Sesso H D, Buring J E, Christen W G, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' health study II randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300(18): 2123-2133.
- [36] Clifford T, Howatson G, West D J, et al. The potential benefits of red beetroot supplementation in health and disease[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2801-2822.
- [37] Mansouri-Baseri A, Moohebaty M, Bahrami L S, et al. Effect of beetroot extract supplementation on serum fatty acid profiles and oxidative stress markers in chronic coronary artery disease patients: a secondary analysis of a randomized controlled trial [J]. *Biomed Res Int*, 2025, 2025: 6654492.
- [38] Kumar P, Liu C, Suliburk J, et al. Supplementing glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 78(1): 75-89.
- [39] Manson J E, Cook N R, Lee I M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 33-44.
- [40] Manson J E, Bassuk S S, Cook N R, et al. Vitamin D, marine n-3 fatty acids, and primary prevention of cardio-

- vascular disease current evidence[J]. *Circ Res*, 2020, 126(1): 112-128.
- [41] Bhatt D L, Steg P G, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [42] Sharma A, Yuen D, Huet O, et al. Lack of glutathione peroxidase-1 facilitates a pro-inflammatory and activated vascular endothelium[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 79: 32-42.
- [43] Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen study group[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 12-17.
- [44] Chen X, Wang R, Du Y, et al. Reactive oxygen species-responsive coating based on Ebselen: antioxidation, pro-endothelialization and anti-hyperplasia for surface modification of cardiovascular stent[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 245: 114314.
- [45] Liang M, Wang Q, Zhang S, et al. Polypyridiniums with inherent autophagy-inducing activity for atherosclerosis treatment by intracellularly co-delivering two antioxidant enzymes[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(46): e2409015.
- [46] Sylvester A L, Zhang D X, Ran S, et al. Inhibiting NADPH oxidases to target vascular and other pathologies: an update on recent experimental and clinical studies[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 823.
- [47] Okafor O N, Farrington K, Gorog D A. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172: 139-150.
- [48] Ghang B Z, Lee J S, Choi J, et al. Increased risk of cardiovascular events and death in the initial phase after discontinuation of febuxostat or allopurinol: another story of the CARES trial[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e001944.
- [49] Popovic D, Reddy Y N V, Omar M, et al. Acute effects of myeloperoxidase inhibition on exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial [J]. *Mayo Clin Proc*, 2025, 100(9): 1495-1505.
- [50] Liu Y, Luo N, Xi X, et al. Mitochondrial dysfunction and applications of mitochondrial-targeted delivery systems in atherosclerosis[J]. *Drug Deliv*, 2026, 33(1): 2627689.
- [51] Fields M, Marcuzzi A, Gonelli A, et al. Mitochondria-targeted antioxidants, an innovative class of antioxidant compounds for neurodegenerative diseases: perspectives and limitations[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3739.
- [52] Carlini N A, Harber M P, Fleenor B S. Acute effects of MitoQ on vascular endothelial function are influenced by cardiorespiratory fitness and baseline FMD in middle-aged and older adults[J]. *J Physiol*, 2024, 602(9): 1923-1937.
- [53] Murray K O, Ludwig K R, Darvish S, et al. Chronic mitochondria antioxidant treatment in older adults alters the circulating milieu to improve endothelial cell function and mitochondrial oxidative stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 325(1): H187-H194.
- [54] Rossman M J, Santos-Parker J R, Steward C A C, et al. Chronic supplementation with a mitochondrial antioxidant (MitoQ) improves vascular function in healthy older adults[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1056-1063.
- [55] Chen Y, Cui Y, Li M, et al. A novel mechanism of ferroptosis inhibition-enhanced atherosclerotic plaque stability: YAP1 suppresses vascular smooth muscle cell ferroptosis through GLS1[J]. *FASEB J*, 2024, 38(15): e23850.
- [56] Yang Y, Chen Z, Song D, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis and foam cell formation by regulating lipid metabolism via AMPK activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 153: 114553.
- [57] Chen Y, Li X, Wang S, et al. Targeting iron metabolism and ferroptosis as novel therapeutic approaches in cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 591.
- [58] Feng Q, Jia S, Zhou H, et al. An atorvastatin/ferrostatin-1 codelivered hybrid exosome/liposome system for combination ferroptosis inhibition, inflammation suppression, efferocytosis promotion, and macrophage reprogramming in atherosclerosis treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(25): 36542-36556.
- [59] M Davies A, G Holt A. Why antioxidant therapies have failed in clinical trials[J]. *J Theor Biol*, 2018, 457: 1-5.
- [60] Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan A N, et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 209: 114477.
- (此文编辑 文玉珊)