

本文引用: 张诗莹, 黄栢榕, 庞建中. 斑块表型的免疫差异介导心肌梗死后心脏重构及精准诊疗[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(8): 808-816. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.08.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-08-0808-09

斑块表型的免疫差异介导心肌梗死后心脏重构及精准诊疗

张诗莹¹, 黄栢榕², 庞建中²

1. 天津中医药大学研究生院, 天津市 301600; 2. 天津中医药大学第二附属医院心血管内科, 天津市 300143

[摘要] 急性心肌梗死以及心肌梗死后诱发的心力衰竭仍是目前全球范围内导致死亡的主要原因之一。斑块的组成特征决定了其更易发生破裂或侵蚀, 这两种斑块表型的差异可通过炎症信号通路调控斑块局部的特异性免疫微环境, 最终影响心肌修复的质量。该文从免疫炎症反应的角度出发, 系统梳理了从差异化斑块表型, 到差异化动脉血栓形成, 再到差异化心肌梗死发生与心脏修复的完整心血管事件链条。在总结心肌梗死及后续心脏修复相关机制的基础上, 该文最终提出了针对斑块表型分层的诊疗新方向, 即通过探索靶向生物标志物与差异化干预策略, 实现对梗死后心脏重构更精准的个体化管理。

[关键词] 心肌梗死; 斑块表型; 免疫炎症反应; 心脏重构; 精准诊疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Immune differences in plaque phenotypes mediate post-myocardial infarction cardiac remodeling and precision medicine

Zhang Shiyi¹, Huang Longrong², Pang Jianzhong²

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300143, China

[ABSTRACT] Acute myocardial infarction and post-myocardial infarction heart failure are still one of the main causes of death worldwide. The compositional characteristics of plaques determine that they are more prone to rupture or erosion, and the phenotypic differences between these two plaque subtypes can regulate the specific immune microenvironment of the plaque through inflammatory signaling pathways, ultimately affecting the quality of myocardial repair. From the perspective of immune-inflammatory responses, this article systematically reviews the entire chain of cardiovascular events from distinct plaque phenotypes, distinct arterial thrombosis, to divergent myocardial infarction episodes and cardiac repair. On the basis of summarizing the mechanisms related to myocardial infarction and subsequent cardiac repair, this article ultimately proposes a new direction for stratified diagnosis and treatment based on plaque phenotypes, which is to explore targeted biomarkers and differentiated intervention strategies to achieve more precise individualized management of post-infarction cardiac remodeling.

[KEY WORDS] myocardial infarction; plaque phenotypes; immune-inflammatory response; cardiac remodeling; precision medicine

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的病理基础为冠状动脉粥样硬化, 继发血栓形成会导致心肌因急性缺血发生坏死, 该疾病目前仍是全球范围内致死致残的主要原因之一^[1]。尽管近年来急性再灌注治疗与系统化护理已取得显著进展, 提高了急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者

的生存率, 但由于成年心肌本身的修复与重塑能力有限, MI 后诱发的心力衰竭 (heart failure, HF) 仍是影响患者长期预后的严重并发症^[2]。流行病学数据显示, 约 14% ~ 36% 的 AMI 患者会在住院期间或出院后进展为 HF^[3]。即使患者接受了血运重建与标准药物治疗, 仍有大量患者存在显著的 HF 残余

[收稿日期] 2026-01-29

[修回日期] 2026-07-08

[基金项目] 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目 (2024005)

[作者简介] 张诗莹, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病, E-mail: 2743875108@qq.com。通信作者庞建中, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病, E-mail: 412312480@qq.com。

风险。

尽管梗死面积、微循环障碍和合并症等传统因素,目前已被公认为是心脏重构的关键决定因素,但这些因素仍无法完全解释 MI 患者预后存在的巨大差异。近年来,随着冠状动脉腔内影像学技术的发展,一个全新研究视角正受到越来越多的关注:罪犯斑块的表型,即斑块破裂与斑块侵蚀,或许可独立决定 MI 患者的长期预后。现有研究表明,斑块破裂与斑块侵蚀可通过差异化的血栓-炎症信号,在梗死区塑造出截然不同的免疫微环境;这种早期形成的微环境会进一步调控炎症消退、组织修复与纤维化过程,最终造成不同患者的 HF 风险与心脏重构模式存在显著差异。本综述梳理了这一新兴研究范式的证据链,从斑块引发急性血栓的差异入手,探讨其如何诱导免疫微环境分化,进而决定心脏重构结局,以期理解 MI 后 HF 的异质性、开发精准防治策略提供理论框架。

1 差异化的斑块结构与血栓构型

尸检与临床研究均证实,斑块破裂与斑块侵蚀不仅在急性期通过完全不同的机制诱发血栓形成,二者对应的患者群体、系统性炎症水平以及临床预后也存在显著差异^[4]。斑块破裂多见于中老年男性群体,患者往往合并高脂血症且存在吸烟史,炎症反应剧烈,常引发大面积 MI,预后较差;而斑块侵蚀则更常见于年轻女性或糖尿病患者,炎症反应更为局限,预后也相对较好。这提示,初始斑块事件的影响不仅局限于急性期血管闭塞,还可通过塑造独特的免疫应答与修复反应,深刻影响心脏修复质量与重构进程,具体机制如图 1 所示。

1.1 斑块破裂与“红色血栓”

斑块破裂是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要病理基础,可通过诱发“红色血栓”形成,启动特征性的血栓-炎症级联反应,以此塑造梗死区域独特的免疫微环境,而破裂斑块本身的深层炎症性质,正是这一过程的始动因素。易损斑块的纤维帽在基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的作用下持续降解、变薄,最终发生断裂,斑块下方富含组织因子与胆固醇结晶的坏死核心会随之暴露^[5-7]。这一过程会触发外源性凝血途径的爆发性激活,使凝血酶大量生成,进而形成以纤维蛋白为骨架、网罗大量红细胞的“红色血栓”,同时释放出包含脂质成分、坏死细胞碎片及大量纤维蛋白降解产物在内的高强度损伤信号^[8-10]。

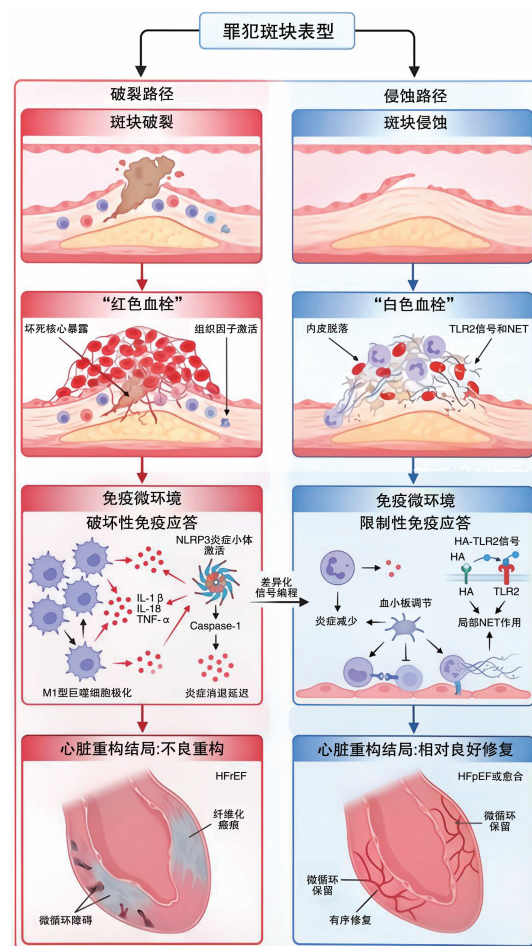


图 1. 斑块表型通过免疫炎症反应介导 MI 后续改变
Figure 1. Plaque phenotype mediates subsequent post-MI changes through immune-inflammatory responses

这种由斑块破裂与“红色血栓”共同定义的初始信号,会程序性地决定后续炎症反应的强度与性质。大量红细胞溶血后释放的血红素、铁离子等,可作为持久的炎症刺激物与氧化应激源,而广泛的血栓形成还会进一步加重心肌微循环阻塞。这些因素共同作用,促使梗死区域形成了以中性粒细胞大量浸润、促炎巨噬细胞优势活化、炎症消退延迟为特征的免疫微环境。这种早期建立的高强度、持续性炎症状态,会直接影响 MI 修复阶段的进程:它既不利于炎症及时消退,还会诱导出成纤维细胞过度活化、细胞外基质异常沉积的纤维化修复模式。因此,斑块破裂启动的这一特定病理通路,最终会导致更为不良的心脏重构。

1.2 斑块侵蚀与“白色血栓”

斑块侵蚀的特征是内皮细胞层发生局部缺失,使下方富含平滑肌细胞与蛋白聚糖的内膜基质暴露,并不会出现纤维帽的结构性破裂。这一独特的发生机制决定了血栓形成过程由完全不同的分子

信号起始,且发病与局部血流动力学应力密切相关。异常剪切力可上调内皮细胞 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 的表达,同时基质降解产生的透明质酸片段会作为内源性配体激活 TLR2 信号,最终引发内皮功能障碍,导致内皮细胞凋亡与脱落^[11-12]。在这一过程中,中性粒细胞是核心响应细胞,它们会被募集到损伤部位,在局部信号的刺激下释放出中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NET)^[13]。NET 的 DNA 骨架为血栓形成提供了结构支架,其组蛋白等成分还会进一步加剧内皮损伤、激活凝血过程^[14]。因此,斑块侵蚀所形成的血栓呈现出典型的“白色血栓”特征。暴露的基质蛋白可直接激活血小板糖蛋白 VI(glycoprotein VI, GPVI),触发血小板聚集,NET 则可进

一步捕获并活化血小板^[15-16]。最终形成的血栓主要由致密堆积的血小板和 NET 构成,纤维蛋白与红细胞的含量极少^[8]。这种以血小板为主的“白色血栓”,其形成机制可直接解释该病对应的临床表现[多为非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)]及对强化抗血小板治疗产生的良好反应。

总之,斑块侵蚀通过 TLR2 信号激活、中性粒细胞/NET 主导的独特途径,启动了与斑块破裂存在本质不同的血栓-炎症程序,从而塑造了差异化的梗死微环境与临床预后。

综上,斑块破裂与斑块侵蚀从结构特征到临床表现均存在显著差异,相关内容总结见表 1。

表 1. 斑块表型的差异
Table 1. Differences in plaque phenotypes

特征	斑块破裂	斑块侵蚀
结构机制	纤维帽变薄断裂,暴露坏死核心(包含组织因子、胆固醇结晶)	内皮局部缺失,暴露内膜基质(平滑肌细胞、蛋白聚糖)
血栓类型	“红色血栓”:以纤维蛋白为骨架,富含红细胞,质地疏松易碎	“白色血栓”:血小板与 NET 堆积,纤维蛋白和红细胞含量少,质地致密
形成途径	外源性凝血激活,凝血酶大量爆发,由内向外发生崩塌	TLR2 激活,NET 释放,GPVI 介导血小板聚集,由外向内扰动
关键信号	脂质碎片、血红素与铁离子	透明质酸片段、血小板趋化因子、NET 成分
免疫影响	全身炎症风暴;中性粒细胞浸润,以 M1 型巨噬细胞为主,炎症反应延迟,最终导致不良重构	靶向刺激;局部介导血管新生、再内皮化
临床表现	多表现为 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),患者预后较差	多表现为 NSTEMI,抗血小板治疗有效,患者预后较好

2 差异化的心肌微环境免疫编程

斑块破裂与斑块侵蚀可通过各自独特的血栓信号,构建出完全不同的心肌免疫微环境(图 2)。斑块破裂通常会触发剧烈的破坏性免疫反应,以巨噬细胞-炎症小体轴为主导,该反应本用于清除坏死组织,却往往造成更为严重的损伤;而斑块侵蚀则会诱导限制性免疫应答,由中性粒细胞与血小板共同协作,以快速恢复血管表面完整性为核心目标。

2.1 斑块破裂诱导的破坏性免疫应答

斑块破裂释放出的信号通常是全身性的,核心在于胆固醇结晶这类物质可随血流扩散。这类结晶被心肌巨噬细胞吞噬后,引发溶酶体破裂,强烈激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,进而诱导白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素 18(interleukin-

18, IL-18)介导的细胞因子风暴^[17-18]。该反应会迅速从血管壁蔓延至整个心肌间质,不仅会招募大量炎症细胞,还会诱导周边心肌细胞发生焦亡,最终使损伤范围远超缺血区本身。

在 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等强促炎信号的驱动下,浸润至损伤区域的单核细胞会迅速极化为 M1 型巨噬细胞,分泌高活性的 MMP-9 以清除坏死组织。但这种清除模式缺乏精准性,在清理坏死组织的同时,也会无差别破坏结构完整的细胞外基质支架,为后续的不良心脏重构埋下隐患^[19]。

此外,炎症的持续状态也会影响心脏不良重构。由于组织因子等促凝物质长期处于激活状态, RvD1 这类促炎症消退介质严重不足,同时胞葬受体 MerTK 被剪切失活^[20-21],导致巨噬细胞难以从促炎的 M1 型极化为修复性的 M2 型,最终使炎症持续

迁延,陷入炎症无法消退的恶性循环^[22-23]。心脏长期受破坏性炎症的侵蚀,会错过启动早期修复的最佳窗口,这正是破裂型 MI 预后较差的免疫学关键机制。

2.2 斑块侵蚀诱导的限制性免疫应答

相比之下,斑块侵蚀引发的信号反应要温和得多,并且局限于损伤局部,其核心诱因是血管壁表面基质的代谢紊乱。受损内皮下暴露的透明质酸被酶切为低分子量片段,这类片段会选择性激活 TLR2 通路,而非触发剧烈的 NLRP3 炎症小体反应^[24-25]。整个免疫反应严格局限在血管腔表面,仅温和活化中性粒细胞,可形成一道边界清晰的免疫屏障,因此避免了深层组织水肿和广泛的组织损伤^[25]。

“白色血栓”中的活化血小板不只是引发血管堵塞的成分,还在损伤局部修复过程中发挥关键调控作用:它们通过释放 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12) 等趋化因子,可选择性招募具备修复潜能的单核细胞^[26]。

血小板与巨噬细胞的直接接触,可显著诱导巨噬细胞表达血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),进而促进血管生成^[27]。此外,血小板源性的 MMP-2 能够调控内皮 PAR-1 活性,同时修饰局部基质,为内皮细胞的迁移和增殖创造有利条件^[26]。这些多重机制共同作用,可引导局部反应向血管新生和再内皮化方向发展,避免出现过度的炎症破坏。在斑块侵蚀的病理背景下,NET 的功能远不只是充当血栓形成的物理支架;它们的网状结构富含组织蛋白酶 G 和弹性蛋白酶,可降解变性的基底膜成分,清除阻碍内皮细胞迁移的障碍,进而推动所谓的“斑块愈合”过程。在中性粒细胞囊泡信号的调控下,免疫细胞甚至能主动从炎症部位撤离^[28],这提示斑块侵蚀诱导的免疫编程本身就内置了一套完整的“募集-封存-消退”流程,最终倾向于完成血管内皮表面修复,而非引发血管壁的深层破坏性重塑。

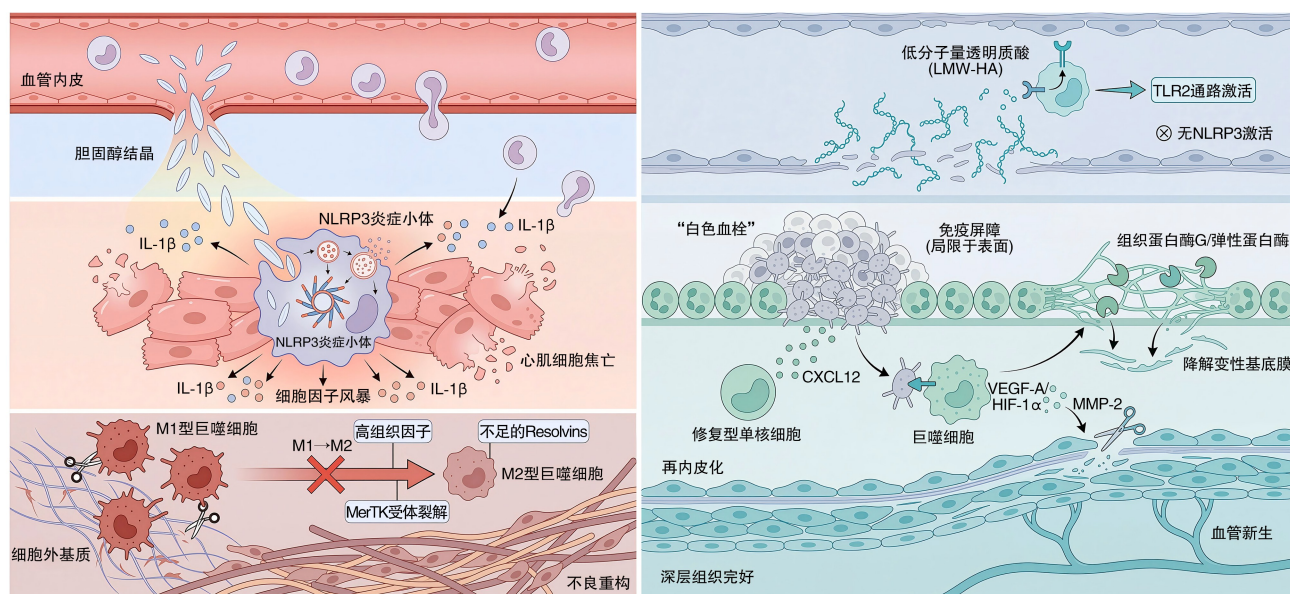


图 2. 差异斑块介导不同免疫学机制

Figure 2. Distinct plaques mediate different immunological mechanisms

3 差异化的重构模型

免疫微环境的这些差异并非仅停留在分子层面,而是通过调控细胞存亡、基质代谢以及血流动态,最终转化为宏观的病理生理结局。破裂斑块的破坏性程序往往会引发微循环崩坏,最终形成粗糙瘢痕组织替代正常结构;而侵蚀斑块的限制性路径则更倾向于保留原有组织结构,最终实现相对精细

的生理性愈合。

3.1 微循环的结局

心外膜冠状动脉恢复通畅并不等同于实现了心肌层面的有效灌注。发生斑块事件后,直径小于 200 μm 的微动脉与毛细血管网络组成的微循环能否维持通畅,直接决定了缺血心肌的存活范围以及后续修复的质量。结合前文揭示的血栓构型和免疫信号差异不难发现,正是从微循环这一环节开

始,斑块破裂与斑块侵蚀将心肌的预后引向了截然不同的方向。

3.1.1 斑块破裂相关的微循环障碍 斑块破裂所导致的微循环障碍具有机械性堵塞与剧烈炎症反应的双重病理属性。在机械层面,Sato 等^[29]开展的破裂型与侵蚀型血栓病理学对比结果显示:破裂斑块继发的“红色血栓”中纤维蛋白和红细胞占比显著更高,其结构疏松,更易碎裂;无论是血流的自然冲击,还是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)手术操作中球囊扩张、支架释放产生的机械力作用,都可以导致血栓碎裂脱落,形成微栓子。Schwartz 等^[30]开展的尸检研究直接证实了这一过程:在因 ACS 死亡患者的下游心肌微血管中,可频繁观察到与上游破裂斑块处血栓成分一致的栓塞性碎片。这些碎片随血流进入微循环网络,对微动脉和毛细血管前小动脉造成物理性阻塞,直接中断了心肌局部区域的血液灌注。不过,物理性栓塞并非造成微循环损伤的全部原因。在免疫炎症层面,该病变的影响更为深远:从斑块坏死核心释放出的物质(如胆固醇结晶)可激活 NLRP3 炎症小体通路,引发 IL-1 β 等促炎因子的爆发性释放^[17,21]。这种强烈的局部炎症反应会造成血管内皮细胞重度水肿与心肌间质高度水肿,从外部对微血管腔产生机械性压迫。同时,被大量募集并激活的中性粒细胞会释放 NET,这类网状结构可直接在微血管内捕获血细胞,形成原位微血栓,进一步加重管腔闭塞^[22]。因此,即使心外膜冠状动脉成功开通,这种由栓塞和严重炎症水肿共同导致的微血管水平“无复流”现象仍可持续存在。心脏磁共振研究显示,在接受直接 PCI 手术的 STEMI 患者中,微血管阻塞的检出率可达 40%~60%,是远期不良心脏重构和死亡的强独立预测因子^[31-33],而 STEMI 恰恰是斑块破裂最常见的临床表现^[4,14]。破裂型斑块可通过“红色血栓”的易碎特性,以及坏死核心携带的高强度炎症信号,使微循环障碍成为高概率发生的结局,并因此在急性期就为后续的心室扩张和射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)奠定病理基础。

3.1.2 斑块侵蚀相关的微循环保留 相比之下,斑块侵蚀在血栓结构、炎症范围和局部信号三个维度,均对微循环表现出保护效应。在结构层面,“白色血栓”主要由血小板与 NET 紧密交联构成,Sato 等^[29]的病理对照数据清晰地展现了二者的差异:侵蚀型血栓中的血小板占比显著高于破裂型血栓,纤维蛋白和红细胞的占比则明显更低;这类血栓质地

相对致密,不易破碎脱落,因此显著降低了远端栓塞的发生风险^[22]。在免疫机制层面,斑块侵蚀引发的炎症反应主要由局部内皮 TLR2 信号通路介导,且炎症范围在空间上相对局限,不会向心肌间质广泛扩散,因此可避免大面积组织水肿^[19,22]。更为关键的是,侵蚀病变局部的活化血小板能够持续分泌 VEGF-A 等介质,向微血管内皮细胞传递强大的存活与抗凋亡信号^[21]。血小板与浸润巨噬细胞的直接接触,还会进一步诱导 VEGF-A 和 HIF-1 α 表达,放大促存活和促血管新生的效应^[27]。

低远端栓塞风险、局限于表面的炎症反应,以及来自血小板的持续促存活信号,三重机制的协同作用让斑块侵蚀患者的微循环网络,在急性事件发生后仍能维持相当程度的结构与功能完整性。保持通畅的微循环能够为缺血边缘区心肌提供关键的侧支灌注与营养支持,直接提升心肌存活率,还可为后续免疫细胞的有序浸润以及修复物质的运输提供通道保障。这与斑块破裂患者微循环损伤后梗死区发生大范围坏死的情形形成了鲜明对比,也在一定程度上解释了斑块侵蚀相关 ACS 的几个突出临床特征:更多表现为 NSTEMI 而非 STEMI,冠状动脉造影中更常观察到较好的 TIMI 血流分级,且整体近远期预后优于斑块破裂型病变^[4,14,34]。

3.2 组织修复的形式差异

急性缺血事件发生后,心脏会进入漫长的修复阶段。正常情况下,MI 后的修复遵循相对有序的三阶段进程:早期炎症期(约 1~4 天)以清除坏死组织为核心任务,之后进入增殖期(约 4~14 天),抗炎巨噬细胞、成纤维细胞和新生血管逐步取代炎症浸润,最终进入成熟期(14 天以后),胶原交联与瘢痕重塑逐渐趋于稳定^[27,31]。而这一进程能否按序推进,高度依赖于前期建立的免疫微环境。免疫编程的早期差异,决定了修复最终是走向粗糙的瘢痕替代,还是实现相对精细的生理性愈合。

3.2.1 斑块破裂后的纤维化替代 斑块破裂后的修复困境,本质上是炎症期、增殖期和成熟期三个阶段逐级失序的结果,每一阶段的异常都为下一阶段的修复偏离提供了条件。在斑块破裂所形成的高炎症微环境中,解整合素-金属蛋白酶 17(a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)过度活化,会导致巨噬细胞表面的胞葬受体 MerTK 被切割失活,同时使凋亡细胞表面的 CD47 异常高表达,直接拮抗凋亡细胞被清除的生理过程^[21]。受体端失活与靶标端抵抗的双重障碍,导致凋亡细胞无法被及时清除,最终进展为继发性坏死,持续释放损伤

相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 维持并放大炎症信号。与此同时, 脂质组学研究显示, 破裂斑块患者体内促消退介质 RvD1 严重不足, 促炎性白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 则显著升高; RvD1/LTB4 比值的失衡, 标志着机体主动终止炎症的能力严重受损^[19,22], 导致炎症期持续延长、无法适时终止, 而炎症期延长会直接干扰增殖期的正常启动。Mouton 等^[35]对 MI 后巨噬细胞极化状态的时间谱系分析表明, 在炎症消退受阻的情况下, M1 型巨噬细胞在梗死区的主导状态会异常延长, M2 型巨噬细胞的出现和功能发挥均被显著推迟。M1 型巨噬细胞可持续分泌高水平 MMP-9, 在降解坏死碎片的同时, 也会无差别破坏心肌原有的胶原支架^[19], 而这些支架正是后续开展有序修复的结构基础。进入修复成熟期时, 胞葬缺陷和基质支架的破坏决定了最终修复产物的质量下限。缺乏胶原模板引导的新生胶原会排列紊乱^[36]; 在持续高水平 TGF- β 的驱动下, 成纤维细胞会过度转化为肌成纤维细胞, I 型胶原的沉积量也远超生理需求, 最终形成致密僵硬、不具备收缩功能的纤维瘢痕^[36-38]。丧失收缩功能的纤维瘢痕区域在持续室壁张力的作用下逐渐变薄, 心室出现进行性向外扩张, 最终发展为离心性心脏重构和 HFrEF。

3.2.2 斑块侵蚀后的愈合修复 斑块侵蚀倾向于开启一条通往愈合的潜在路径。体内光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 随访显示, 侵蚀斑块在接受抗栓治疗后, 常呈现出“愈合斑块”的特征: 平滑肌细胞增殖形成厚实纤维帽, 管腔实现了良好重塑^[22,39]。Acoba 等^[40]对 STEMI 患者的 OCT 分析进一步证实, 与斑块破裂型病变相比, 斑块侵蚀型病变的自发愈合倾向更高, 不仅管腔丢失更少, 再狭窄发生率也更低。这些良好结局的分子基础, 部分在于透明质酸代谢的良性调控。研究表明, 在心脏损伤修复期, 由内源性透明质酸合成酶 2 (recombinant hyaluronan synthase 2, Has2) 驱动的高分子量透明质酸 (high molecular weight hyaluronic acid, HMW-HA) 合成, 对招募巨噬细胞并促使其向抗炎表型极化至关重要^[41]。HMW-HA 一方面可提供临时的基质支架, 支持细胞迁移; 另一方面还能通过 CD44 受体抑制成纤维细胞过度活化, 引导胶原有序沉积^[41-42]。在斑块侵蚀型病变中, 炎症仅局限于血管内膜表面, 深层组织并未受到严重破坏, 因此 Has2 可正常激活, HMW-HA 也能够有效合成, 这为修复期的基质有序重塑提供了先决条件。此外, 血小板释放的 CXCL12 可以选择性招募

具有修复潜能的单核细胞亚群^[26], 使免疫细胞浸润从修复早期就偏向修复方向^[27], 同时增强修复细胞在低氧环境下的代谢适应能力。血小板在侵蚀后的修复进程中, 覆盖了从细胞招募到代谢支持的多个关键环节, 持续为修复进程的正常推进提供驱动力。除此以外, 侵蚀微环境中的中性粒细胞在完成早期的基底膜清理后, 能够在巨噬细胞源性胞外囊泡信号的调控下主动从损伤区域撤离^[28]。这种有序的撤离使炎症期到增殖期的过渡得以适时完成, 随后修复性巨噬细胞进入损伤区域主导增殖期, 整个修复接力不会中断。这套由特定基质与血小板信号主导的免疫编程, 让组织修复更趋近于生理再生而非纤维化替代, 宏观上可以最大程度保全心室壁厚度与几何构型, 更好地维护心脏的收缩和舒张功能。这也从分子层面为部分侵蚀型 ACS 患者尝试“去支架化”保守药物治疗策略提供了病理生理学依据^[34]。

3.3 临床表型分流

上游免疫微环境的差异, 直接造成斑块破裂与斑块侵蚀在临床 HF 表型上出现根本分流。核心差异在于, “破坏性”与“限制性”免疫程序分别将心脏重构引向两类不同结局: 一类是以心脏扩大、收缩无力为特征的 HFrEF, 另一类是心脏大小相对正常、以舒张功能受限为特征的射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。破裂导向的 HFrEF, 本质上是失控炎症导致的结构改变: 深层胆固醇结晶驱动的 NLRP3 风暴叠加胞葬缺陷, 最终造成缺血区域扩大^[17,43]; 高强度炎症不仅可以直接损伤杀死心肌细胞, 还会通过微循环“无复流”阻断心肌再生; 进入修复阶段后, 由于促消退程序缺失, 受损区域只能被纤维瘢痕替代, 进而导致室壁显著变薄, 无法承受正常压力, 最终引发心室离心性扩张和球形变, 临床表现为心室容积增大、射血分数下降的典型 HFrEF^[23,44]。

与之相对, 斑块侵蚀往往对应 HFpEF 或预后更良好的心肌愈合, 这得益于 HA-TLR2 信号轴的空间局限性: 炎症被限制在血管表面, 深层心肌和微循环得以完整保留^[27]。血小板主导的 VEGF-A 与 HIF-1 α 信号可启动血管新生与适应性修复, 为缺血心肌提供及时支持^[32]。Has2 激活可诱导抗炎极化并促进有序胶原沉积, 推动实现真正的组织愈合, 而非形成杂乱瘢痕^[28]。这类患者通常可以较好地保留左心室大小与收缩功能, 但部分患者会因 NET 残留或持续低度内皮炎症, 出现微血管功能异常或

心肌僵硬增加,最终在临床上表现为舒张功能障碍^[21,27]。由此可见,HFrEF与HFpEF并非单纯由梗死面积决定的线性结果,而是从斑块表型阶段就已经出现分化的免疫病理程序产物;斑块破裂通过剧烈炎症引发心肌结构解体,斑块侵蚀则通过温和的限制性炎症保留原始心肌结构,但也可能遗留功能性隐患。

4 基于斑块表型的精准诊疗

4.1 诊断分层

尽管OCT目前仍是活体状态下区分斑块侵蚀与斑块破裂的“金标准”,但其检查的有创性、操作复杂性以及在急诊场景中的应用局限性,使得开发无创诊断工具的需求变得更为迫切。如前所述,斑块侵蚀与斑块破裂由两套截然不同的免疫程序驱动,这种深层的病理生理差异,理应在外周循环中留下特异性的分子标记^[40]。因此,通过捕捉血液中反映基质代谢、细胞死亡模式及炎症消退状态的生物标志物,构建一套“免疫液体活检”体系,有望在介入导管操作开展之前,完成对ACS患者的病理生理分层。

对于斑块侵蚀的识别,诊断线索可聚焦于“表面基质降解”与“中性粒细胞NET释放”的独特耦合特征。根据基质调控理论,斑块侵蚀启动时的HMW-HA特异性剪切与斑块破裂中的胶原降解模式完全不同^[45]。因此,外周血中HYAL2活性异常升高,同时伴随低分子量透明质酸片段检出,可能成为反映内皮表面基质不稳定的特异性指标。此外,考虑到中性粒细胞在侵蚀性病变中的核心作用,检测其活化后释放的NET残余物,或许比单纯检测髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)更具特异性。研究表明,检测血液中的MPO-DNA复合物,能够更直接地反映血管表面发生的免疫血栓形成事件,是斑块侵蚀型病变“基质-中性粒细胞”特征的特异性指征^[27]。

针对斑块破裂,其生物标志物谱则应指向“深层坏死性炎症”与“胞葬功能衰竭”。研究发现,ADAM17过度活化会使巨噬细胞表面的胞葬受体MerTK产生可溶性片段sol-Mer,并释放进入外周血^[21]。临床数据显示,血液sol-Mer水平与斑块坏死核心的大小相关,能够有效反映体内胞葬功能的受损状态。由于侵蚀型斑块通常保留相对完整的胞葬清除能力,高水平sol-Mer可被视为深层坏死性炎症的危险信号。此外,脂质组学研究揭示了另一关键指标:斑

块破裂患者通常表现为RvD1水平显著降低,同时促炎性LTB4水平升高^[19]。这种RvD1/LTB4比值的“倒置”,提示机体处于持续性炎症状态,与侵蚀型斑块患者相对平衡的脂质介质谱形成鲜明对比^[23]。

相较于传统的蛋白与脂质标志物,细胞外囊泡及其运载的核酸信息为诊断提供了更高维度的分析视角。研究显示,血小板-巨噬细胞交互作用及囊泡通讯在调控炎症表型中的关键作用^[21,26]。据此可以推测,若在外周血中捕获到富含VEGF-A mRNA、HIF-1 α mRNA或特定miRNA(如调控TLR2通路的miR-146a)的囊泡亚群,可能提示机体正启动针对内皮表面损伤的修复活动^[26];反之,若检测到富含NLRP3炎症小体组分或Caspase-1的微粒,则强烈提示机体存在深层坏死性炎症反应^[43-44]。

不过目前这些构想仍处于理论阶段,尚需大规模临床队列验证;一旦得到证实,将为ACS的精准治疗提供至关重要的病理学依据。

4.2 差异化干预

传统的ACS治疗通常统一采用调脂稳定斑块、双联抗血小板药物方案,甚至尝试过广谱抗炎疗法。但结合前文提出的斑块表型免疫学调控理论,可以明确,开展精准的免疫微环境重塑具备可行性,且意义深远。

对于斑块破裂,治疗的核心应当是重启炎症消退程序,修复深层组织的结构损伤。胆固醇结晶-NLRP3轴是驱动破裂型斑块炎症反应的始动因素,因此针对该通路进行特异性阻断已具备明确的临床应用必要性。例如,低剂量秋水仙碱可通过干扰微管功能,抑制NLRP3炎症小体组装以及IL-1 β 的释放,这一作用机制为其在临床试验中能够降低缺血事件复发率提供了理论解释^[20]。但仅抑制上游炎症不足以消除已经形成的坏死核心,必须同步恢复巨噬细胞的清除功能,也就是胞葬作用。通过阻断CD47信号或激活核受体LXR通路,有望重新激活斑块内凋亡碎片的清除作用,遏制坏死核心扩大^[45]。此外,针对促消退脂质介质缺乏开展的“促消退治疗”同样具有应用价值:外源性补充RvD1或激动其受体,不仅能够纠正RvD1与LTB4的失衡,还可以诱导巨噬细胞向保护性表型转化,促进纤维帽增厚、斑块稳定^[19,46]。因此,针对斑块破裂的理想治疗策略,或是“NLRP3抑制剂+胞葬增强剂+SPM激动剂”的联合应用,可将病变从持续性炎症状态扭转至以胶原修复为特征的稳定状态。

针对斑块侵蚀的干预逻辑,则应侧重于阻断表

面损伤信号、促进内皮原位再生。由于侵蚀病变不存在深层坏死核心,且炎症仅局限于病变表层,过度强效的抗炎反而可能干扰血小板介导的正常愈合信号(如 VEGF-A)。因此,治疗的重点应当放在截断 HA-TLR2 信号轴上。使用 TLR2 靶向抗体或小分子抑制剂,可有效减少中性粒细胞黏附与 NET 释放,保护内皮完整性^[27]。同时,针对已经形成的 NET,使用 DNase I 降解其 DNA 骨架,或是使用 PAD4 抑制剂阻止 NET 生成,相比单纯抗血小板治疗,能够更精准地防止血栓蔓延,且不会影响血管深层稳态^[27]。此外,还可借助机体自身的保护机制发挥作用:HMW-HA 的合成对组织愈合至关重要^[28],因此通过抑制透明质酸酶 2(hyaluronidase-2, HYAL2)的活性,或是研发模拟 HMW-HA 功能的生物材料,有望成为促进侵蚀斑块快速“再内皮化”的新兴疗法。总而言之,针对斑块侵蚀的治疗可以从阻断 TLR2 信号、保护基质入手,辅助机体完成固有的限制性自我修复程序,这也从分子层面为临床上对部分斑块侵蚀患者尝试“去支架化”药物治疗策略提供了理论依据。

5 结 语

本文围绕斑块破裂与斑块侵蚀两种斑块表型,梳理了从斑块结构差异,到血栓形成、免疫微环境编程,再到微循环结局和组织修复分化的完整证据链。现有研究提示,MI 后心脏重构的差异,可能不仅取决于梗死面积与缺血时间,也与罪犯斑块的初始表型及其诱导的免疫反应方向有关。

基于这一思路,在诊断层面,可探索将 HYAL2、MPO-DNA 复合物、可溶性 MerTK 以及特定脂质介质等标志物进行组合,实现对斑块表型的无创推断;在治疗层面,针对破裂型斑块,控制过度的坏死性炎症并促进炎症消退可能更具价值,而针对侵蚀型斑块,保护内皮功能、促进自发愈合或许是更为合理的治疗策略。

不过,目前直接对比两种斑块表型远期心脏重构结局的临床研究仍然较少,上述研究框架仍需更大规模研究进一步验证。未来若能在斑块表型识别与免疫调控两方面取得进展,有望为分层化个体化治疗提供更多依据。

利益冲突声明:本文无利益冲突。

[参考文献]

[1] Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos A S, et al. Inflammation in

coronary microvascular dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13471.

- [2] Sharma D, Jia W, Chiu A, et al. Human iPSC-derived cardiac-specific extracellular matrix scaffolds for cardiomyocyte maturation and post-myocardial infarction repair[J]. *Bioact Mater*, 2025, 55: 114-130.
- [3] Udell J A, Bahit M C, Campbell P, et al. Prevention of heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2025, 406(10508): 1154-1170.
- [4] Baaten C C F M J, Nagy M, Bergmeier W, et al. Platelet biology and function: plaque erosion vs. rupture[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(1): 18-31.
- [5] Bentzon J F, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.
- [6] Ge P, Li H, Ya X, et al. Single-cell atlas reveals different immune environments between stable and vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1085468.
- [7] Asada Y, Yamashita A, Sato Y, et al. Pathophysiology of atherothrombosis: mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques[J]. *Pathol Int*, 2020, 70(6): 309-322.
- [8] Alkarithi G, Duval C, Shi Y, et al. Thrombus structural composition in cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(9): 2370-2383.
- [9] Yamashita A, Nishihira K, Gi T, et al. Pathological features of ruptured coronary plaque and thrombus interfaces: fibrin and von Willebrand factor as platelet scaffolds on rupture sites[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 121(2): 234-241.
- [10] Bentzon J F, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.
- [11] Franck G, Mawson T, Sausen G, et al. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice: implications for superficial erosion[J]. *Circ Res*, 2017, 121(1): 31-42.
- [12] Quillard T, Araújo H A, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22): 1394-1404.
- [13] Riascos-Bernal D F, Quinones G, Abdelaal S A, et al. Pathogenesis of plaque erosion[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2025, 36(2): 105-112.
- [14] Fahed A C, Jang I K. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 724-734.
- [15] Hoermann H, Krueger I, Maurus N, et al. The proteoglycan biglycan modulates platelet adhesion and thrombus formation in a GPVI-dependent manner[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12168.
- [16] Gauer J S, Duval C, Xu R G, et al. Fibrin-glycoprotein VI interaction increases platelet procoagulant activity and impacts clot structure[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(3): 667-681.
- [17] Duewell P, Kono H, Rayner K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [18] Qi L, Yi J, Shen Y, et al. The myocardial ischemic cascade network and multi-target synergistic interventions: from molecular

- mechanisms to therapeutic innovations[J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 246: 117704.
- [19] Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.
- [20] Cai B, Thorp E B, Bhatt D L, et al. MerTK receptor cleavage promotes plaque necrosis and defective resolution in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 1029-1040.
- [21] Jarr K U, Kojima Y, Weissman I L, et al. Defining the role of efferocytosis in cardiovascular disease; a focus on the CD47 axis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(5): e145-e154.
- [22] Fredman G, Kamaly N, Kawber S, et al. An imbalance between specialized pro-resolving lipid mediators and pro-inflammatory leukotrienes promotes instability of atherosclerotic plaques[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12859.
- [23] Fredman G, Macnamara K C. Atherosclerosis is a major human killer and non-resolving inflammation is a prime suspect[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2563-2574.
- [24] Jiang D, Liang J, Noble P W. Hyaluronan in tissue injury and repair[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 435-461.
- [25] Meteva D, Voll R E, Schäfer I, et al. Toll-like receptor 2, hyaluronan, and neutrophils play a key role in plaque erosion; the OPTICO-ACS study[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(48): 5078-5093.
- [26] Chatterjee M, von Ungern-Sternberg S N I, Seizer P, et al. Platelet-derived CXCL12 regulates monocyte function, survival, differentiation into macrophages and foam cells through differential involvement of CXCR4-CXCR7[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(11): e1989.
- [27] Rizakou A, Pantazi D, Simitzi C, et al. Platelets drive macrophage inflammatory activation *in vitro*[J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117: qiafl14.
- [28] Babatunde K A, Wang Z, Mori M, et al. A microphysiological system of sterile injury demonstrates neutrophil reverse migration via macrophage-derived extracellular vesicle crosstalk[J]. *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.12.30.630550.
- [29] Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, et al. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans[J]. *Heart*, 2005, 91(4): 526-530.
- [30] Schwartz R S, Burke A, Farb A, et al. Microemboli and microvascular obstruction in acute coronary thrombosis and sudden coronary death; relation to epicardial plaque histopathology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2167-2173.
- [31] Ibanez B, Aletras A H, Arai A E, et al. Cardiac MRI endpoints in myocardial infarction experimental and clinical trials: JACC Scientific Expert Panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(2): 238-256.
- [32] Xiang J Y, Zheng J Y, Xie W H, et al. Persistence of microvascular obstruction from early to late gadolinium enhancement images on cardiac MRI: prognostic utility after STEMI-analysis of EARLY-MYO-CMR registry data[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2026, 226(1): e2533747.
- [33] de Waha S, Patel M R, Granger C B, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(47): 3502-3510.
- [34] Partida R A, Libby P, Crea F, et al. Plaque erosion: a new *in vivo* diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2070-2076.
- [35] Mouton A J, Deleon-Pennell K Y, Rivera Gonzalez O J, et al. Mapping macrophage polarization over the myocardial infarction time continuum[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 26.
- [36] Prabhu S D, Frangogiannis N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [37] Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction: from repair and remodeling to regeneration[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 563-581.
- [38] Chen R, Wang L, Liu Y, et al. Associations between Resolvin D1 and culprit plaque morphologies: an optical coherence tomography study[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4775-4786.
- [39] Bonafè F, Govoni M, Giordano E, et al. Hyaluronan and cardiac regeneration[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 100.
- [40] Acoba D, Goncalves I. Can markers predict plaque vulnerability? [J]. *Atherosclerosis*, 2026, 417: 120744.
- [41] Petz A, Grandoch M, Gorre F, et al. Cardiac hyaluronan synthesis is critically involved in the cardiac macrophage response and promotes healing after ischemia reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1433-1447.
- [42] Dai J, Xing L, Jia H, et al. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2077-2085.
- [43] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge R J, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e003031.
- [44] Martínez G J, Celermajor D S, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 162-171.
- [45] Jiang D, Liang J, Noble P W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 221-264.
- [46] Mena H A, Spite M. Proresolving receptor tames inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(24): e155240.

(此文编辑 文玉珊)