本文引用：廖锦浩，张 琦，祝欣欣，等. 易损斑块破裂在急性冠脉综合征中的作用及机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2026，34(10)：925-934.　DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.10.001.

[文章编号]　1007-3949(2026)34-10-0925-10

·专家论坛·

易损斑块破裂在急性冠脉综合征中的作用及机制研究进展

廖锦浩[1]，张 琦[1]，祝欣欣[2]，宋现涛[3]，曲爱娟[1,4]

1. 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系，北京市 100069；2. 首都医科大学附属北京朝阳医院检验科，北京市 100020；3. 首都医科大学附属北京友谊医院心内科，北京市 100050；4. 重塑相关心血管疾病教育部重点实验室，北京市 100069



[专家简介]　曲爱娟，首都医科大学基础医学院教授、博士研究生导师，现任首都医科大学科技处副处长、重塑相关心血管疾病教育部重点实验室副主任。兼任中国生理学会常务理事兼副秘书长、中国病理生理学会常务理事、北京生理科学会常务理事兼病理生理学专业委员会主任委员、北京市海外高层次人才协会理事，担任《中国病理生理杂志》《首都医科大学学报》等期刊编委。入选青年北京学者、北京市高层次人才、北京市长城学者培养计划。曾获美国 NIH 优秀青年研究者奖、美国 NCI 所长创新奖等多项荣誉。主要研究方向为代谢紊乱与心血管重塑相关疾病的发病机制及干预策略，主持国家自然科学基金重大研究计划等国家级项目 8 项、省部级项目 5 项，以及美国国立卫生研究院-食品添加剂办公室联合基金、美国国立卫生研究院癌症研究所所长创新基金等国际合作项目。累计发表 SCI 论文 60 余篇，其中以第一作者/通信作者身份在 *Circulation*、*Hepatology*、*J Hepatol*、*J Clin Invest* 等领域内知名期刊发表论文 22 篇，总他引 800 余次。

[摘　要]　急性冠脉综合征主要由易损斑块破裂后继发血栓形成引发，病理特征表现为脂质含量丰富的大坏死核心、薄纤维帽，以及显著的炎症细胞浸润。本文综述了近年来关于易损斑块破裂在急性冠脉综合征发生中的作用及相关机制的研究进展：在细胞分子层面，重点阐述了巨噬细胞极化失衡与功能异质性、T 细胞的免疫调节作用，以及中性粒细胞胞外诱捕网驱动的炎症级联反应；在结构稳定性层面，梳理分析了基质金属蛋白酶介导的细胞外基质降解、血管平滑肌细胞表型转化、程序性细胞死亡及胞葬作用缺陷引发坏死核心扩大的机制。此外，本文还探讨了新生血管形成与斑块内出血的危害，并系统总结了微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA 等表观遗传因子在调控斑块稳定性中的关键作用。深入阐明上述机制，能够为急性冠脉综合征的早期风险分层、新型生物标志物的发掘，以及靶向免疫与代谢途径的精准治疗策略提供科学依据。

[关键词]　动脉粥样硬化；　急性冠脉综合征；　易损斑块；　斑块破裂

[中图分类号]　R5；R363　　[文献标识码]　A

Advances in the role and mechanisms of vulnerable plaque rupture in acute coronary syndrome

Liao Jinhao[1], Zhang Qi[1], Zhu Xinxin[2], Song Xiantao[3], Qu Aijuan[1,4]

1. *Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*; 2. *Department of Laboratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100020, *China*; 3. *Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100050, *China*; 4. *Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases of the Ministry of Education, Beijing* 100069, *China*

[**ABSTRACT**]　Acute coronary syndrome is primarily triggered by thrombus formation following the rupture of vulnerable plaques, with pathological features including a large necrotic core rich in lipids, a thin fibrous cap, and significant inflammatory cell infiltration.　This review summarizes recent research progress on the role of vulnerable plaque rupture in acute coronary syndrome and its related mechanisms.　At the cellular and molecular level, it focuses on macrophage polarization

[收稿日期]　2025-12-29　　[修回日期]　2026-02-17

[基金项目]　国家自然科学基金项目(92368106)；青年北京学者项目(094)

[作者简介]　廖锦浩，研究方向为冠心病的基础与临床研究，E-mail：2101027@mail.ccmu.edu.cn。通信作者曲爱娟，教授，博士研究生导师，研究方向为代谢与重塑相关心血管疾病，E-mail：aijuanqu@ccmu.edu.cn。

imbalance and functional heterogeneity, the immunomodulatory effects of T cells, and the inflammatory cascade driven by neutrophil extracellular traps. At the structural stability level, it analyzes the mechanisms of matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix degradation, vascular smooth muscle cell phenotypic transformation, programmed cell death, and defective efferocytosis leading to necrotic core expansion. Additionally, this review explores the hazards of neovascularization and intraplaque hemorrhage, systematically summarizing the critical roles of epigenetic factors such as microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in regulating plaque stability. A thorough elucidation of these mechanisms can provide a scientific basis for early risk stratification in acute coronary syndrome, the discovery of novel biomarkers, and the development of targeted immunometabolic therapy strategies.

[**KEY WORDS**] atherosclerosis; acute coronary syndrome; vulnerable plaque; plaque rupture

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块发生破裂或侵蚀后,继发血栓造成冠状动脉堵塞、引发心肌急性缺血的一组临床综合征,主要分型包括 ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。ACS 存在多种发病机制,包括易损斑块破裂继发血栓形成、斑块侵蚀和冠状动脉痉挛等,其中易损斑块破裂约占 ACS 发病诱因的 55% ~60%[1]。深入阐明易损斑块破裂的具体机制,对 ACS 的早期预防、新疗法开发以及临床治疗决策均具有重要意义。

1 斑块破裂诱导 ACS 的病理生理基础

1.1 易损斑块的病理学与影像学特征

易损斑块的概念最初由 Little 于 1990 年提出,随后 Renu Virmani 团队在 21 世纪初通过系统的尸检病理研究明确了它的病理特征,核心特征为薄纤维帽、大脂质核心及大量炎症细胞浸润[2]。后续研究进一步完善形成了易损斑块的现代病理学定义:易损斑块通常存在富含胆固醇结晶与细胞残骸的大坏死核心,表面覆盖薄层纤维帽,伴随大量炎症细胞浸润;斑块内还可能出现新生血管、出血或点状钙化。

目前,临床上主要依靠多种侵入性冠状动脉内成像技术检测易损斑块,包括冠状动脉造影、血管内超声、光学相干断层扫描、血管镜及近红外光谱等。这些技术可通过评估斑块的纤维帽厚度、脂质核心大小、巨噬细胞浸润程度、钙化情况、血栓形成状态、管壁完整性、新生血管以及斑块负荷,综合判断斑块的易损性。

1.2 易损斑块破裂引发 ACS 的病理生理过程

大量研究显示,易损斑块是由稳定斑块逐步演变而来的。稳定斑块的形成起始于内皮功能障碍:内皮受损后通透性升高,低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)进入内膜,并被氧化为氧化型 LDL(oxidized LDL,ox-LDL);随后单核细胞被招募至内膜并分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后转化为泡沫细胞;脂质与细胞残骸逐渐聚集形成坏死核心,同时血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)从中膜迁移至内膜,通过合成细胞外基质(extracellular matrix,ECM),形成覆盖坏死核心的纤维帽。

在多种细胞的相互作用下,稳定斑块会逐步向易损斑块演变:斑块内大量聚集的巨噬细胞会释放蛋白酶、活性氧及炎症因子,直接降解纤维帽中的胶原成分,同时抑制成纤维细胞样 VSMC 的合成功能。与此同时,VSMC 在持续炎症与脂质负荷的影响下发生表型转换、凋亡或衰老,导致胶原合成减少、纤维帽变薄[3]。此外,斑块内新生微血管的管壁较为脆弱,容易破裂出血并形成斑块内血肿,进而扩大坏死核心体积,加剧局部炎症反应。胆固醇结晶与活化的免疫细胞会进一步推动炎症进程,而 T 细胞分泌的 γ 干扰素(interferon-γ,IFN-γ)等因子,同样可以抑制 VSMC 的胶原合成。上述机制共同作用,最终促成了“大坏死核心、薄纤维帽、显著炎症浸润”这一易损斑块的典型病理表型。

当薄弱的纤维帽受到血流剪切力或局部应激作用发生破裂时,坏死核心的内容物会暴露于血管腔,快速激活血小板并启动凝血级联反应,进而形成血栓。生成的血栓可部分或完全阻塞冠状动脉,最终引发 ACS。

2 易损斑块破裂的分子机制

2.1 斑块内炎症反应与免疫细胞

2.1.1 巨噬细胞

斑块内巨噬细胞的表型极化失衡对斑块破裂具有重要影响,这一极化过程受多层次分子机制的调控[4]。在代谢层面,巨噬细胞内的丙酮酸羧化酶可通过促进糖酵解、抑制线粒体呼吸驱动代谢重编程,进而激活缺氧诱导因子 1α(hy-

poxia-inducible factor-1α，HIF-1α）信号通路，促使巨噬细胞向 M1 型极化[5]，而晚期斑块内部的缺氧微环境还会进一步推动这一过程[6]。在细胞间通信层面，内皮细胞来源迁移体表面的淀粉样前体蛋白（amyloid protein precursor，APP）可与巨噬细胞表面的分化簇 74（cluster of differentiation 74，CD74）受体结合，形成“迁移体-APP-CD74”信号轴，推动巨噬细胞发生免疫代谢重编程并向促炎表型极化[7]；而血管损伤后，血管旁脂肪组织（perivascular adipose tissue，PVAT）发生“米色化”并分泌神经调节蛋白 4，可促进巨噬细胞向 M2 型极化[8]。在分子调控层面，C 型利尿钠肽（C-type natriuretic peptide，CNP）可通过分化簇 36（cluster of differentiation 36，CD36）内化进入巨噬细胞，促进 HIF-1α 降解，进而驱动巨噬细胞向抗炎表型极化[9]；而酮体代谢物 3-羟基丁酸则可通过其受体羟基羧酸受体 2 介导钙内流，抑制内质网应激及下游 NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体的激活，最终减少 M1 型巨噬细胞的数量[10]。分化簇 147（cluster of differentiation 147，CD147）可通过激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6/IκB 激酶/干扰素调节因子 5（tumor necrosis factor receptor-associated factor 6/inhibitor of nuclear factor κB kinase/interferon regulatory factor 5，TRAF6/IKK/IRF5）信号轴，驱动巨噬细胞向促炎表型极化，同时损伤其胞葬作用[11]。针对巨噬细胞极化的靶向治疗策略近期已取得一定进展：有研究开发出一种仿生纳米颗粒 HA-ML@（H+R）NP，它不仅可促使促炎 M1 型巨噬细胞逆转为抗炎 M2 表型，还可通过下调 CD36 受体激活自噬、促进脂质代谢，最终有效缩小斑块面积，增强斑块稳定性[12]。

易损斑块的破裂与斑块内巨噬细胞的高度功能异质性及其驱动的炎症反应失调密切相关。单细胞研究显示，斑块中的巨噬细胞并非均质群体，而是包含多个功能不同的亚群，这些亚群的动态平衡直接决定了斑块的发展走向，其中特定促炎亚群就扮演着“破坏者”的角色[13]。分化簇 11c 阳性巨噬细胞会富集在人类症状性斑块的肩部，与更大范围的坏死核心相关，该细胞亚群的分化受 IRF5 驱动；而在动物模型中，抑制 IRF5 可减少该亚群的数量，并显著降低斑块破裂的风险[14]。另一重要的促炎亚群是嗅觉受体 2 阳性巨噬细胞，这类细胞可发生原位增殖，呈现泡沫样形态，还能大量分泌白细胞介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子，是推动炎症反应发生发展的关键因素[15]。此外，脂质相关巨噬细胞在 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）信号的介导作用下，可向危险性更高的围脂滴蛋白 2 高表达/髓系细胞触发受体 1 高表达亚群转化，且该亚群的丰度与临床事件风险呈正相关[16]。IFN-γ 是驱动这种有害异质性的关键信号，可诱导形成高炎症性的 M（IFNγ）i 亚群[17]；而抗程序性死亡受体 1 这类免疫检查点抑制剂治疗，不仅会增强该通路的作用，还能募集更多趋化因子受体 2 阳性促炎巨噬细胞迁移至斑块部位[18]。

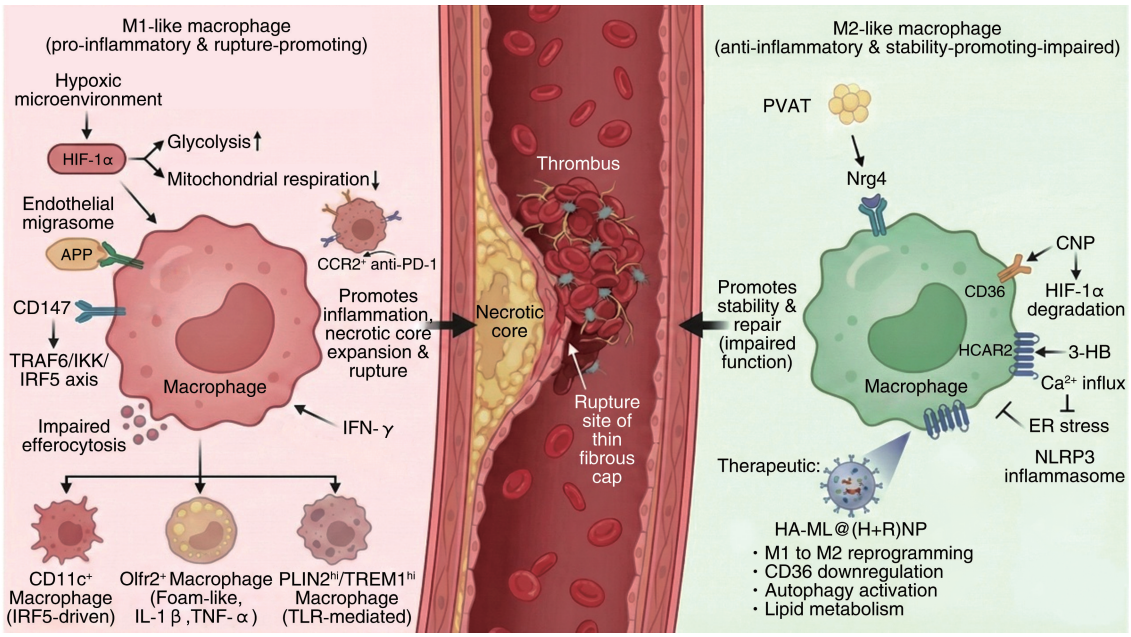


图 1. 易损斑块破裂中的巨噬细胞极化失衡

Figure 1. Macrophage polarization imbalance in vulnerable plaque rupture

2.1.2 T 细胞　研究表明,人冠状动脉斑块内存在克隆性扩增的活化 T 细胞,其受体可识别流感病毒、冠状病毒等病毒抗原,且这些病毒抗原与人体血管自身蛋白存在序列同源性,提示分子模拟可能驱动自身免疫反应,进而维持斑块的慢性炎症状态[19]。T 细胞的功能状态受到转录与表观遗传水平的精细调控。研究发现,T 细胞中转录因子 PR/SET 结构域 1 的表达下调与斑块易损性升高相关[20];而表观遗传调控因子 zeste 基因增强子同源物 2(enhancer of zeste homolog 2,EZH2)可通过催化组蛋白 H3K27me3 修饰,抑制 T 细胞的抗炎特性,若抑制 EZH2 则能促进 T 细胞向 Th2 等保护性亚群极化,进而减轻动脉粥样硬化病变[21]。不同 T 细胞亚群对斑块稳定性的影响存在显著差异:部分记忆性调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)可能促进 VSMC 发生病理转化,升高斑块破裂风险;另一些亚群则可通过分泌转化生长因子 β 等因子,发挥稳定斑块的保护作用[22]。上述机制的阐明,为开发新型靶向免疫疗法奠定了理论基础。最新研究发现,靶向 ox-LDL 的嵌合抗原受体调节性 T 细胞,已在动脉粥样硬化动物模型中被证实可有效归巢至病变部位,同时显著抑制斑块炎症、延缓斑块进展[23]。

2.1.3 中性粒细胞　中性粒细胞在易损斑块的形成过程中发挥促炎作用,其中中性粒细胞胞外诱捕网形成(neutrophil extracellular trap formation,NETosis)发挥着关键作用。研究显示,卒中后患者循环中的细胞游离 DNA 水平升高,这类 DNA 主要来源于中性粒细胞发生的快速 NETosis。释放出的 NET-DNA 可激活斑块内的黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体,加重炎症反应、降低斑块稳定性,还会促进血栓形成,最终升高缺血事件的复发风险[24]。巨噬细胞特异性缺失 ATP 结合盒转运体 A1/G1(ATP-binding cassette transporter A1/G1,ABCA1/ABCG1)会激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1β 生成,进而增强中性粒细胞浸润并驱动 NLRP3 介导的 NETosis,且这一过程可被 IL-1β 中和抗体抑制[25]。除 NETosis 这一特定病理机制外,中性粒细胞通过脱颗粒释放的多种效应分子,同样会对斑块微环境产生影响。蛋白质组学分析进一步证实,人类动脉粥样硬化斑块,尤其是不稳定斑块区域,富含 S100A8/9、髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)等中性粒细胞来源的蛋白质,且这些分子与斑块易损性密切相关[26]。

2.2 ECM 代谢与纤维帽

2.2.1 ECM 降解　ECM 代谢失衡引发纤维帽变薄,是导致易损斑块破裂的核心环节,其中最主要的驱动因素是 ECM 的过度降解。这一过程由多种蛋白酶家族介导,这类蛋白酶可通过降解维持纤维帽强度的关键胶原等成分,直接削弱斑块稳定性。其中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)及其调控网络在该过程中发挥着关键作用。研究发现,载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1,ApoA1)可直接结合 MMP-2,并通过变构效应激活 MMP-2,进而可能增强其降解 ECM 底物的能力[27]。同时,MMP-12 也被证实是促进斑块不稳定的重要因素:该基因缺失可显著改善肥胖小鼠模型的动脉粥样硬化表型,具体表现为减轻炎症反应、改善主动脉弹性[28]。在蛋白水解网络层面,携带血小板反应蛋白基序的去整合素和金属蛋白酶 7,在人类不稳定颈动脉斑块的纤维帽中表达上调;该蛋白酶可通过特异性降解组织金属蛋白酶抑制物 1,解除其对 MMP-9 的抑制作用,使 MMP-9 活性升高,进而加剧胶原降解,最终降低斑块稳定性[29]。此外,成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein,FAP)是另一种在动脉粥样硬化斑块中表达的蛋白酶,该蛋白缺失可延缓动脉粥样硬化进展,同时提升斑块胶原的结构完整性,提示内源性 FAP 可促进斑块内胶原的分解[30]。

2.2.2 ECM 合成　ECM 合成受损是削弱纤维帽稳定性的另一关键环节,该过程主要受 VSMC 表型转换调控。在动脉粥样硬化的病理环境中,VSMC 会从收缩表型向合成表型转换:这一转变会使收缩蛋白合成减少,同时细胞增殖、迁移以及 ECM 生成的过程均会增强。研究表明,SUMO 特异性蛋白酶 3(SUMO-specific protease 3,SENP3)在动脉粥样硬化病变中表达上调,该蛋白酶可通过去 SUMO 化作用稳定转录因子 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4,KLF4),进而驱动 VSMC 向合成表型转换;反之,抑制 SENP3 则可维持 VSMC 的收缩特性,增加斑块内的胶原沉积,促进斑块稳定[31]。与之相对,转录抑制因子 PR 结构域蛋白 16 已被证实是维持 VSMC 收缩表型、抑制其向合成表型转化的关键因子,该因子在动脉粥样硬化病理条件下表达下调,会导致斑块内合成型 VSMC 异常增多,最终改变斑块组成[32]。另一方面,斑块发生破裂后,其修复过程同样依赖 ECM 的合成。转录因子 TEA 域转录因子 1 可通过激活 Wnt4/β-Catenin 信号通路,驱动 VSMC 转分化为成纤维样细胞,进而促进 ECM 合成,对破裂斑块的愈合与再稳定具有重要意义[33]。除 VSMC 自身的转录重编程外,ECM 合成还受到关键酶的直接调控。临床研究发现,他汀类药物(如匹伐他汀)的斑块稳定作用,是通过上调前胶原 C 内

肽酶增强子 1(procollagen C-endopeptidase enhancer 1,PCOLCE)实现的;PCOLCE 是调控胶原沉积的关键限速酶,其表达水平升高与非钙化斑块体积减小显著相关[34]。此外,免疫微环境也参与了 ECM 合成的调控过程。

2.3　坏死核心

2.3.1　*程序性细胞死亡*　坏死核心扩大是易损斑块最显著的特征之一,其病理基础是斑块内的巨噬细胞与 VSMC 发生多种形式的程序性死亡,进而引发细胞残骸与脂质的大量累积。在巨噬细胞层面,特定病原体的感染可直接诱发程序性坏死。牙龈卟啉单胞菌可通过其表面的脂多糖激活 TLR4 信号通路,同时利用牙龈蛋白酶降解转录因子叉头框蛋白 O3,二者协同诱导巨噬细胞发生由受体相互作用蛋白激酶 3/混合谱系激酶结构域样蛋白(receptor-interacting protein kinase 3/mixed lineage kinase domain-like protein,RIPK3/MLKL)介导的程序性坏死,最终显著增大斑块坏死核心面积[35]。此外,巨噬细胞自身的代谢产物也能放大死亡信号:巨噬细胞产生的 25-羟基胆固醇可通过改变细胞膜脂质组成,激活 TLR4/核因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)炎症通路,同时提升细胞对凋亡刺激的敏感性,通过这双重作用推动坏死性微环境形成[36]。在保护性机制方面,肠道菌群的代谢产物丁酸盐可通过激活巨噬细胞表面受体 G 蛋白偶联受体 109A,有效抑制 gasdermin D 介导的细胞焦亡,减轻炎症反应并间接限制坏死核心扩张[37]。在 VSMC 层面,VSMC 死亡不仅会直接削弱纤维帽结构,还会将自身内容物释放至坏死核心中。circHIPK3 在氧化应激条件下呈高表达,可通过结合并干扰线粒体分裂蛋白——动态相关蛋白 1(dynamin-related protein 1,DRP1)的功能,诱导线粒体动力学紊乱与活性氧爆发,进而激活 RIPK3/MLKL 通路,驱动 VSMC 发生程序性坏死,直接促进坏死核心扩大[38]。另一种关键的细胞死亡形式是铁死亡:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,PCSK9)可通过下调 Yes 相关蛋白 1 及其下游靶点核蛋白 1,诱导 VSMC 发生铁死亡,该过程会伴随脂质过氧化物堆积,进一步加剧坏死核心的脂质毒性[39]。

2.3.2　*胞葬作用*　巨噬细胞介导的胞葬作用缺陷是驱动坏死核心形成与扩大的核心环节。Dax1 在斑块巨噬细胞中表达上调,可通过与转录因子 EB(transcription factor EB,TFEB)直接相互作用抑制自噬通量,还可作为肝 X 受体 α(liver X receptor α,LXRα)的共抑制子,下调 ABCA1/ABCG1 介导的胆固醇外排,进而造成细胞内脂质沉积、炎症因子表达上调以及细胞死亡增加,最终扩大坏死核心并降低纤维帽稳定性[40]。巨噬细胞中的驱动蛋白家族成员 13B(kinesin family member 13B,KIF13B)可通过稳定胞葬作用的关键受体 Mer 酪氨酸激酶(Mer tyrosine kinase,MERTK)发挥保护作用;KIF13B 缺失会降低 E3 泛素连接酶 ITCH 的表达,导致另一 E3 泛素连接酶 CBL 介导的 MERTK 泛素化降解增强,进而损伤胞葬作用能力,加剧动脉粥样硬化进展[41]。此外,抑制 NADPH 氧化酶 2 可通过减少活性氧生成,增强 Mer 酪氨酸激酶/磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(Mer tyrosine kinase/phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B,MertK/PI3K/Akt)信号通路的活性,进而有效提升巨噬细胞的胞葬功能,稳定易损斑块[42];反之,多种病理因素也会对胞葬过程产生抑制作用。髓系细胞表达的 CD147 可通过激活 TRAF6/IKK/IRF5 信号通路促进炎症,同时抑制生长停滞特异性蛋白 6 的分泌,最终在促炎环境下削弱胞葬作用[11]。补体系统同样参与胞葬作用的调控:巨噬细胞自身产生的补体调节因子 H,可通过细胞自主方式限制补体成分 C3 的消耗,这种局部调控会抑制胞葬能力,进而促进斑块坏死[43]。此外,胞葬过程还可主动触发促进炎症消退的代谢重编程。巨噬细胞吞噬凋亡细胞后,会上调色氨酸的转运与代谢过程,经吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 生成犬尿氨酸,进而激活芳香烃受体,诱导 IL-10 等抗炎细胞因子表达,形成可增强胞葬作用、促进组织修复的正反馈回路[44]。最新研究表明,IRF5 上调会抑制巨噬细胞中胞葬相关受体与桥接分子的表达,造成凋亡细胞清除障碍,进而导致坏死核心扩大;沉默 IRF5 则可恢复胞葬作用、抑制炎症信号并提升斑块稳定性[45]。

2.4　新生血管

在动脉粥样硬化进展过程中,斑块内新生血管形成与出血是关联紧密、共同促进斑块易损性的两个关键病理过程。新生血管主要由外膜滋养血管向斑块内部的病理性生长而来,其结构通常不完整、管壁脆弱,更容易破裂并诱发斑块内出血[46-47]。内皮细胞功能紊乱是驱动新生血管形成与出血的核心机制。研究发现,转录因子八聚体结合转录因子 4 对维持内皮细胞的代谢与表型稳定至关重要,其功能缺失会推动内皮细胞向促炎、促动脉粥样硬化表型转化,进而促进病理性新生血管生成[48]。另有研究发现,与冠心病风险相关的 *ARHGEF26* 基因座所编码的蛋白,可在血管内皮细胞中通过促进血

管内皮生长因子受体 2 的巨胞饮作用,正向调控血管内皮生长因子信号通路,进而显著增强血管生成能力。动物实验进一步证实,内皮细胞特异性缺失 *ARHGEF*26 可减轻动脉粥样硬化病变,并增强斑块稳定性[49]。新生血管破裂继发斑块内出血,会直接引发严重后果:血液渗入斑块不仅会使斑块体积急剧增大,红细胞破裂释放的血红素和铁离子还会催化产生强氧化应激与炎症反应。一项临床研究显示,在无症状的亚临床动脉粥样硬化人群中,经磁共振检测发现的斑块内出血,是未来发生卒中与冠心病的独立危险因素,其预测价值高于斑块大小等传统检测指标[46]。

2.5 表观遗传调控

2.5.1 微小 RNA 微小 RNA(microRNA,miRNA)是一类重要的转录后调控因子,既可通过外泌体介导的细胞间通讯,也可以直接调控靶基因表达,参与动脉粥样硬化斑块稳定性的调控过程。在保护性调控层面,M2 型巨噬细胞外泌体携带的 miR-7683-3p 能够靶向同源盒 A1 mRNA,进而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ/肝 X 受体 α/ABCG1 信号通路,促进 VSMC 源性泡沫细胞的胆固醇外流,减少斑块内的脂质沉积[50]。同时,巨噬细胞自身的 miR-223 可通过靶向转录因子特异性蛋白 3 上调 ABCA1 的表达,不仅能促进胆固醇外流至 ApoA1,还可诱导巨噬细胞向抗炎表型极化,在体内与体外实验中均显示出抗动脉粥样硬化效应[51]。与之相反,部分 miRNA 会驱动斑块向易损方向发展:环境中的细颗粒物可促使肺泡巨噬细胞释放富含 miR-3529-3p 的细胞外囊泡,这类囊泡进入循环后,可靶向作用于内皮细胞的铁蛋白重链 1,破坏细胞铁稳态并诱发内皮细胞铁死亡,最终加剧动脉粥样硬化进展[52]。

2.5.2 长链非编码 RNA 长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸、不具备蛋白质编码能力的转录本,可通过表观遗传调控、转录调控及转录后调控等多种机制调控基因表达。近年研究证实,这类 RNA 在动脉粥样硬化斑块的发生、发展及不稳定化进程中发挥着重要作用:促炎型 lncRNA PSMB8-AS1 在人动脉粥样硬化斑块中呈高表达,可通过招募转录因子非 PO 核蛋白至蛋白酶体亚基 β 型 9 的启动子区域促进其转录,进而上调锌指 E-盒结合蛋白 1,最终增加血管细胞黏附分子 1 和细胞内黏附分子 1 的表达,加剧血管炎症与斑块易损性[53];与之相反,lncARF 发挥保护作用。在高同型半胱氨酸血症背景下,lncARF 可通过结合 Ras 相关 GTP 酶并抑制其泛素化过程,进而激活 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路,促进泡沫细胞自噬,最终减轻动脉粥样硬化病变[54]。lncRNA MIAT 被认为是晚期动脉粥样硬化病变形成和斑块失稳的关键调节因子,可通过调控早期生长反应因子 1/ETS 转录因子 ELK1/细胞外信号调节激酶通路影响 VSMC 的增殖与迁移,还能通过结合 KLF4 启动子增强其转录,驱动 VSMC 向促炎的巨噬细胞样表型转换[55]。

2.5.3 环状 RNA 环状 RNA(circular RNA,circRNA)是非编码 RNA 研究领域的新兴热点,凭借共价闭合环状结构拥有更高的稳定性与表达特异性,目前正逐渐成为解析易损斑块破裂机制的重要研究方向。近年研究表明,circRNA 可通过多种分子机制调控斑块内炎症、细胞死亡和自噬等关键过程,直接影响斑块稳定性。在巨噬细胞中,circARCN1 表达上调后,会抑制人类抗原 R 对泛素特异性蛋白酶 31 mRNA 的稳定作用,进而加剧 NF-κB 信号通路介导的炎症反应,推动动脉粥样硬化进展[56]。在 VSMC 中,氧化应激可诱导 circHIPK3 高表达;circHIPK3 能够通过直接结合并调控线粒体分裂蛋白 DRP1,诱导线粒体功能障碍,进而参与易损斑块的形成[38]。另一方面,部分 circRNA 也可发挥保护作用:经外泌体递送的 circ_0001785 可通过吸附 miR-513a-5p 维持转化生长因子 β 受体 3 的表达,减轻内皮细胞损伤[57];而 hsa_circ_0030042 可通过结合真核翻译起始因子 4A3 抑制内皮细胞的异常自噬,在动物模型中起到增强斑块稳定性的作用[58]。circRNA 可构成一套不同于线性 RNA 的调控网络,是动脉粥样硬化领域极具前景的新型生物标志物和潜在治疗靶点。

3 易损斑块的生物标志物与治疗靶点

ACS 的预防在临床诊疗体系中占据核心地位,因此对易损斑块的早期识别与干预至关重要。近年来,随着学界对易损斑块病理机制的认知不断深入,多种针对性的生物标志物(表 1)及治疗靶点(表 2)已得到相继鉴定与开发。

在各类生物标志物中,高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)是重要的炎症指标:在猝死病例中,斑块破裂组的 hs-CRP 水平显著高于对照组,且该指标与斑块内巨噬细胞 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)染色强度、薄帽纤维粥样斑块数量均呈正相关,可直接反映斑块不稳定性与破裂风险[59]。血管周围脂肪组织可通过旁分泌信号调节血管生物学特性,还能作为“生物传感

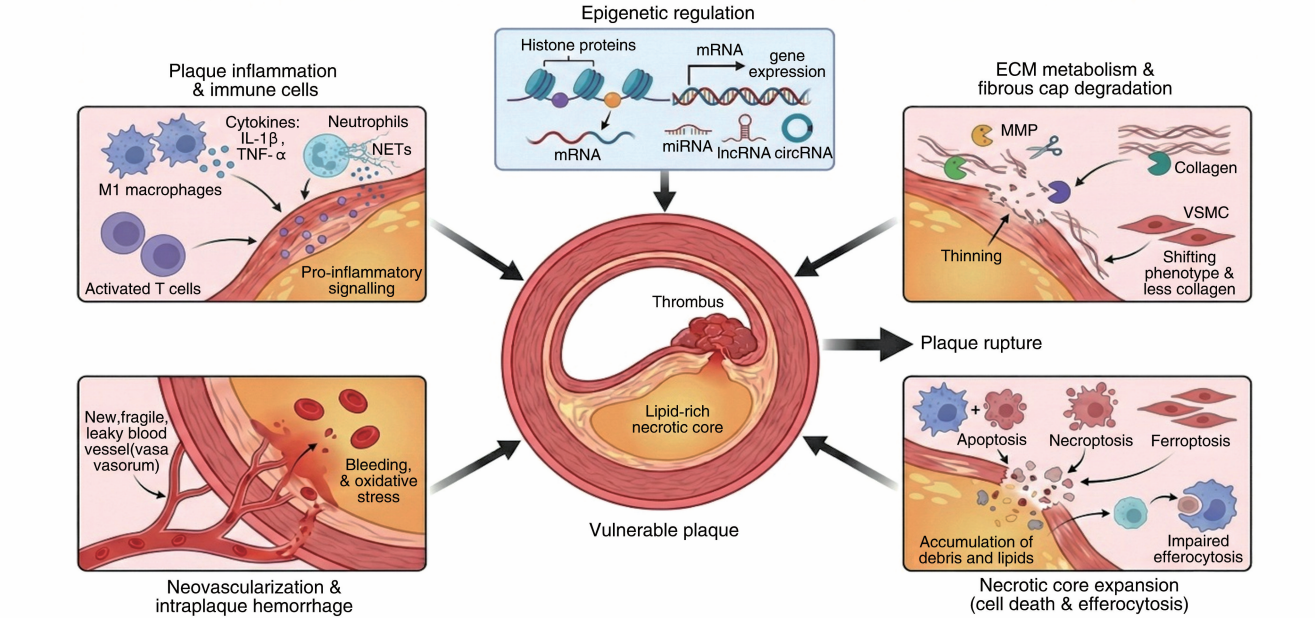


图 2. 易损斑块破裂的关键病理生理机制概览

Figure 2. Overview of key pathophysiological mechanisms underlying vulnerable plaque rupture

器”对冠状动脉炎症进行无创量化，在易损斑块的诊断和预后评估中具有重要价值[60]。脂蛋白(a)是一种富含胆固醇的脂蛋白，其水平升高与动脉粥样硬化性心血管疾病密切相关。欧洲动脉粥样硬化学会共识建议，临床应为患者至少检测一次脂蛋白(a)水平，以辅助指导 ACS 风险评估[61]。

在治疗靶点方面，秋水仙碱可通过抗炎作用显著增加纤维帽最小厚度、缩小脂质核心体积，促进斑块稳定，为 ACS 患者提供了全新的辅助治疗选择[62]。作为 PCSK9 抑制剂，阿利珠单抗用于家族性高胆固醇血症患者时，不仅可大幅降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol，LDLC)水平，还能显著减轻冠状动脉斑块负荷、改变斑块成分以增强斑块稳定性，充分体现了靶向降脂疗法的斑块稳定效应[63]。阿托伐他汀可通过改善内皮功能、抑制炎症与氧化应激发挥多效性作用，在动脉粥样硬化发生发展的各个阶段发挥抗动脉粥样硬化效应。阿托伐他汀改善内皮依赖性血管舒张功能的作用在治疗 2 周后即可显现，且该效应与 LDLC 的降低程度不存在量化关联；同时，阿托伐他汀降低 CRP 的效果优于部分其他他汀类药物，上述作用共同参与对斑块成分与炎症状态的调节[64]。这些基于炎症与代谢机制筛选出的生物标志物和治疗靶点，既阐明了易损斑块的病理生理学特征，也为临床转化研究奠定了理论基础，进一步推动了个体化精准医疗的发展。

表 1. 易损斑块诊断与风险分层的临床生物标志物

Table 1. Clinical biomarkers for the diagnosis and risk stratification of vulnerable plaques

生物标志物	作用机制
hs-CRP[59]	反映全身炎症负荷，提示斑块处于不稳定活动期
Lp(a)[61]	通过转运氧化磷脂促进斑块炎症反应，并抑制纤维蛋白溶解
PVAT[60]	反映局部血管炎症，表现为 CT 影像上可检测的密度变化
MPO[28]	释放活性氧介导氧化应激，并激活基质金属蛋白酶，削弱纤维帽
ECM 蛋白[31-33]	降解胶原纤维，破坏基质平衡，直接导致纤维帽变薄、结构脆弱
非编码 RNA[51,53,56]	表观调控炎症浸润、内皮损伤及平滑肌细胞凋亡通路
补体[43]	级联激活并趋化炎症细胞浸润，并形成膜攻击复合物损伤内皮
咪唑丙酸[65]	激活细胞代谢应激与促炎通路，损伤内皮并加速坏死核心扩大

4　小结与展望

ACS 目前仍主要由易损斑块破裂及继发血栓形成引发。易损斑块的典型特征为薄纤维帽、大坏死核心伴随显著炎症浸润，其发生发展受多种机制共同驱动，包括内皮损伤、脂质沉积、巨噬细胞促炎

极化、胞葬作用缺陷、ECM 降解以及斑块内新生血管破裂出血等,最终会造成纤维帽破裂,继发血栓形成。

表 2. 易损斑块的临床治疗靶点与干预策略

Table 2. Clinical therapeutic targets and intervention strategies for vulnerable plaques

靶点	治疗药物	作用机制
LDLC	他汀类药物[64]	通过抑制 HMG-CoA 还原酶降低 LDLC,同时发挥多效性抗炎作用,增加纤维帽厚度
	依折麦布[66]	阻断胆固醇吸收,减小斑块内脂质核心体积
	PCSK9 抑制剂[63,67]	通过增加肝脏 LDLR 的循环利用,大幅降低 LDLC 水平,促进斑块消退,稳定钙化
炎症	秋水仙碱[62]	抑制微管聚合与 NLRP3 炎症小体活化,进而抑制下游细胞因子 IL-1β 和 IL-6 的释放
	卡纳单抗[68]	特异性靶向 IL-1β,阻断不依赖于血脂水平的炎症级联反应
	Ziltivekimab[69]	特异性靶向 IL-6,阻断动脉粥样硬化血栓性炎症信号通路
内皮	司美格鲁肽[70]	激活 GLP-1 受体,通过改善内皮功能及调节代谢来稳定斑块
ECM	多西环素[71]	抑制 MMP 活性,防止纤维帽的胶原降解

未来研究应重点阐明驱动斑块破裂的关键细胞与分子网络,结合单细胞多组学技术和纵向人群队列数据对高危致病信号加以验证。基于最新机制研发生成的分子标志物与影像学标志物,可用于早期识别高危斑块,同时能推动靶向调节炎症反应、恢复胞葬功能、抑制过度 ECM 降解、促进胶原合成等治疗策略进入临床试验阶段。将上述机制研究成果转化为精准的风险分层方案与个体化诊疗策略,有望显著降低斑块破裂引发 ACS 的发病率和死亡率。

[参考文献]

[1] 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.

[2] Virmani R, Burke A P, Kolodgie F D, et al. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque [J]. J Interv Cardiol, 2003, 16(3): 267-272.

[3] Basatemur G L, Jørgensen H F, Clarke M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(12): 727-744.

[4] 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.

[5] Zhao L N, Wang R L, Liu R X, et al. Pyruvate carboxylase in macrophages aggravates atherosclerosis by regulating metabolism reprogramming to promote inflammatory responses through the hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(29): e17128.

[6] Shen L, Chen M, Su Y, et al. NIR-II imaging for tracking the spatiotemporal immune microenvironment in atherosclerotic plaques [J]. ACS Nano, 2024, 18(50): 34171-34185.

[7] Zhang K, Chen J, Zhu Z, et al. CD74 blockade disrupts endothelial migrasome signaling to prevent inflammatory macrophage differentiation and inhibit atherosclerotic progression[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(35): e02838.

[8] Adachi Y, Ueda K, Nomura S, et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5117.

[9] Bao Q, Zhang B, Zhou L, et al. CNP ameliorates macrophage inflammatory response and atherosclerosis[J]. Circ Res, 2024, 134 (8): e72-e91.

[10] Zhang S J, Li Z H, Zhang Y D, et al. Ketone body 3-hydroxybutyrate ameliorates atherosclerosis via receptor Gpr109a-mediated calcium influx[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(9): 2003410.

[11] Lv J J, Wang H, Zhang C, et al. CD147 Sparks atherosclerosis by driving M1 phenotype and impairing efferocytosis[J]. Circ Res, 2024, 134(2): 165-185.

[12] Dong X, Suo Y, Yu J, et al. Biomimetic nanoparticles simultaneously targeting modulation of lipid metabolism and phenotype of macrophages for programmed atherosclerosis management[J]. ACS Nano, 2025, 19(28): 25628-25644.

[13] Traeuble K, Munz M, Pauli J, et al. Integrated single-cell atlas of human atherosclerotic plaques[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 8255.

[14] Edsfeldt A, Swart M, Singh P, et al. Interferon regulatory factor-5-dependent CD11c+ macrophages contribute to the formation of rupture-prone atherosclerotic plaques[J]. Eur Heart J, 2022, 43 (19): 1864-1877.

[15] Armstrong Suthahar S S, Nettersheim F S, Alimadadi A, et al. Olfr2-positive macrophages originate from monocytes proliferate in situ and present a pro-inflammatory foamy-like phenotype[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(13): 1577-1589.

[16] Dib L, Koneva L A, Edsfeldt A, et al. Lipid-associated macrophages transition to an inflammatory state in human atherosclerosis increasing the risk of cerebrovascular complications[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(7): 656-672.

[17] Decano J L, Maiorino E, Matamalas J T, et al. Cellular heteroge-

neity of activated primary human macrophages and associated drug-gene networks: from biology to precision therapeutics[J]. Circulation, 2023, 148(19): 1459-1478.

[18] Lou L, Detering L, Luehmann H, et al. Visualizing immune checkpoint inhibitors derived inflammation in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2024, 135(10): 990-1003.

[19] Chowdhury R R, D'addabbo J, Huang X, et al. Human coronary plaque T cells are clonal and cross-react to virus and self[J]. Circ Res, 2022, 130(10): 1510-1530.

[20] Jin H, Maas S L, Zou Y, et al. Identification of a PRDM1-regulated T cell network to regulate atherosclerotic plaque inflammation [J]. Genome Med, 2025, 17(1): 109.

[21] Bonfiglio C A, Lacy M, Triantafyllidou V, et al. Ezh2 shapes T cell plasticity to drive atherosclerosis[J]. Circulation, 2025, 151 (19): 1391-1408.

[22] Zhang X, Chen Y, Ling Y, et al. Infusion of induced regulatory T cells alleviates atherosclerosis by reducing pathological macrophage-like vascular smooth muscle cells[J]. MedComm, 2025, 6(11): e70439.

[23] Schwab R D, Degaramo D, Hong S J, et al. Chimeric antigen receptor regulatory T cells targeted against oxidized low-density lipoprotein reduce atherosclerotic plaque development[J]. Circulation, 2026, 153(5): 319-337.

[24] Cao J, Roth S, Zhang S, et al. DNA-sensing inflammasomes cause recurrent atherosclerotic stroke[J]. Nature, 2024, 633(8029): 433-441.

[25] Yalcinkaya M, Fotakis P, Liu W, et al. Cholesterol accumulation in macrophages drives NETosis in atherosclerotic plaques via IL-1β secretion[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(4): 969-981.

[26] Theofilatos K, Stojkovic S, Hasman M, et al. Proteomic atlas of atherosclerosis: the contribution of proteoglycans to sex differences, plaque phenotypes, and outcomes[J]. Circ Res, 2023, 133(7): 542-558.

[27] Sarker H, Panigrahi R, Lopez-Campistrous A, et al. Apolipoprotein-A1 transports and regulates MMP2 in the blood[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3752.

[28] Amor M, Bianco V, Buerger M, et al. Genetic deletion of MMP12 ameliorates cardiometabolic disease by improving insulin sensitivity, systemic inflammation, and atherosclerotic features in mice[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 327.

[29] Sharifi M A, Wierer M, Dang T A, et al. ADAMTS-7 modulates atherosclerotic plaque formation by degradation of TIMP-1[J]. Circ Res, 2023, 133(8): 674-686.

[30] Stein S, Weber J, Nusser-Stein S, et al. Deletion of fibroblast activation protein provides atheroprotection[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(4): 1060-1069.

[31] Wang Z, Wang Y, Yuan R, et al. Sentrin-specific protease 3 (SENP3) -mediated krüppel-like factor 4 (KLF4) deSUMOylation regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 124.

[32] Tan J M E, Cheng L, Calhoun R P, et al. PRDM16 regulates smooth muscle cell identity and atherosclerotic plaque composition [J]. Nat Cardiovasc Res, 2025, 4(11): 1573-1588.

[33] Zhai M, Lei Z, Shi Y, et al. TEAD1-mediated trans-differentiation of vascular smooth muscle cells into fibroblast-like cells contributes to the stabilization and repair of disrupted atherosclerotic plaques [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(5): 2407408.

[34] Kolossváry M, Schnittman S R, Zanni M V, et al. Pitavastatin, procollagen pathways, and plaque stabilization in patients with HIV: a secondary analysis of the REPRIEVE randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2025, 10(3): 254-264.

[35] Huang X, Xie M, Wang Y, et al. Porphyromonas gingivalis aggravates atherosclerotic plaque instability by promoting lipid-laden macrophage necroptosis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 171.

[36] Canfrán-Duque A, Rotllan N, Zhang X, et al. Macrophage-derived 25-hydroxycholesterol promotes vascular inflammation, atherogenesis, and lesion remodeling[J]. Circulation, 2023, 147 (5): 388-408.

[37] Hua R, Ding N, Hua Y, et al. Ligilactobacillus murinus and Lactobacillus johnsonii suppress macrophage pyroptosis in atherosclerosis through butyrate-GPR109A-GSDMD axis[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(38): e01707.

[38] Li X, Yang Y, Wang Z, et al. CircHIPK3 targets DRP1 to mediate Hydrogen peroxide-induced necroptosis of vascular smooth muscle cells and atherosclerotic vulnerable plaque formation[J]. J Adv Res, 2025, 69: 329-341.

[39] Cui Y, Chen Y, Li H, et al. PCSK9 promotes atherosclerotic plaque instability by inducing VSMC ferroptosis through the YAP1-NUPR1 axis[J]. Research (Wash D C), 2025, 8: 0922.

[40] Li F, Wang Y, Chen S, et al. Nuclear receptor Dax1 promotes atherosclerosis by lipid transport inhibition and autophagy suppression in macrophages[J]. Eur Heart J, 2025, 46(45): 4933-4949.

[41] 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.

[42] Wang Y, Liu X Y, Wang Y, et al. NOX2 inhibition stabilizes vulnerable plaques by enhancing macrophage efferocytosis via MertK/PI3K/AKT pathway[J]. Redox Biol, 2023, 64: 102763.

[43] Kiss M G, Papac-Miličević N, Porsch F, et al. Cell-autonomous regulation of complement C3 by factor H limits macrophage efferocytosis and exacerbates atherosclerosis[J]. Immunity, 2023, 56 (8): 1809-1824. e10.

[44] Sukka S R, Ampomah P B, Darville L N F, et al. Efferocytosis drives a tryptophan metabolism pathway in macrophages to promote tissue resolution[J]. Nat Metab, 2024, 6(9): 1736-1755.

[45] He Z, Luo Y, Duan Z, et al. IRF5 siRNA nanoimmunotherapy: restoring macrophage efferocytosis in atherosclerosis[J]. Circulation, 2025, 152(22): 1564-1581.

[46] Chen W, Tumanov S, Stanley C P, et al. Destabilization of atherosclerotic plaque by bilirubin deficiency[J]. Circ Res, 2023, 132 (7): 812-827.

[47] Bos D, Arshi B, van den Bouwhuijsen Q J A, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1426-1435.

[48] Shin J, Tkachenko S, Chaklader M, et al. Endothelial OCT4 is atheroprotective by preventing metabolic and phenotypic dysfunction

[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(11): 2458-2477.
[49] Zhu Q M, Macdonald B T, Mizoguchi T, et al. Endothelial ARHGEF26 is an angiogenic factor promoting VEGF signalling[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(13): 2833-2846.
[50] Wang S, Lv Y, Wang X, et al. MiR-7683-3p from M2-exosomes attenuated atherosclerosis by activating the PPARγ-LXRα-ABCG1 pathway mediated cholesterol efflux of vascular smooth muscle cell derived foam cells[J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1): 618.
[51] Nguyen M A, Hoang H D, Rasheed A, et al. miR-223 exerts translational control of proatherogenic genes in macrophages[J]. Circ Res, 2022, 131(1): 42-58.
[52] Gao F, He Y, Xue Q, et al. Fine particulate matter contributes to the development of atherosclerosis via miR-3529-3p encapsulated in extracellular vesicles[J]. J Hazard Mater, 2025, 496: 139508.
[53] Li S, He R C, Wu S G, et al. LncRNA PSMB8-AS1 instigates vascular inflammation to aggravate atherosclerosis[J]. Circ Res, 2024, 134(1): 60-80.
[54] Ding N, Ma S, Chang Q, et al. Novel long noncoding lncARF mediated hyperhomocysteinemia-induced atherosclerosis via autophagy inhibition in foam cells[J]. J Adv Res, 2024, 73: 311-328.
[55] Fasolo F, Jin H, Winski G, et al. Long noncoding RNA MIAT controls advanced atherosclerotic lesion formation and plaque destabilization[J]. Circulation, 2021, 144(19): 1567-1583.
[56] Pan Z, Lv J, Zhao L, et al. CircARCN1 aggravates atherosclerosis by regulating HuR-mediated USP31 mRNA in macrophages[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(13): 1531-1549.
[57] Tong X, Dang X, Liu D, et al. Exosome-derived circ_0001785 delays atherogenesis through the ceRNA network mechanism of miR-513a-5p/TGFBR3[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 362.
[58] Yu F, Zhang Y, Wang Z, et al. Hsa_circ_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting eIF4A3[J]. Theranostics, 2021, 11(11): 5404-5417.
[59] Burke A P, Tracy R P, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies[J]. Circulation, 2002, 105(17): 2019-2023.
[60] Antoniades C, Tousoulis D, Vavlukis M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers[J]. Eur Heart J, 2023, 44(38): 3827-3844.
[61] Kronenberg F, Mora S, Stroes E S G, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement[J]. Eur Heart J, 2022, 43(39): 3925-3946.
[62] Yu M, Yang Y, Dong S L, et al. Effect of colchicine on coronary plaque stability in acute coronary syndrome as assessed by optical coherence tomography: the COLOCT randomized clinical trial[J]. Circulation, 2024, 150(13): 981-993.
[63] Pérez de Isla L, Díaz-Díaz J L, Romero M J, et al. Alirocumab and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia: the ARCHITECT study[J]. Circulation, 2023, 147(19): 1436-1443.
[64] Rubba P. Effects of atorvastatin on the different phases of atherogenesis[J]. Drugs, 2007, 67(Suppl 1): 17-27.
[65] Mastrangelo A, Robles-Vera I, Mañanes D, et al. Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis[J]. Nature, 2025, 645(8079): 254-261.
[66] Lee S H, Lee Y J, Heo J H, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(14): 1339-1349.
[67] 王 琳, 杨 旋, 樊晋泽, 等. 靶向 PCSK9 治疗在心血管领域的最新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(10): 892-900.
Wang L, Yang X, Fan J Z, et al. The latest advances in targeting PCSK9 therapy in the cardiovascular field[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(10): 892-900.
[68] Adamstein N H, Macfadyen J G, Rose L M, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials[J]. Eur Heart J, 2021, 42(9): 896-903.
[69] 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.
[70] Saraiva J F K, Franco D. Oral GLP-1 analogue: perspectives and impact on atherosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 235.
[71] Bench T J, Jeremias A, Brown D L. Matrix metalloproteinase inhibition with tetracyclines for the treatment of coronary artery disease[J]. Pharmacol Res, 2011, 64(6): 561-566.

(此文编辑 文玉珊)