

冠状动脉疾病发病机制及治疗策略研究进展

刘昊¹, 李响^{2*}

1.重庆医科大学国际医学院, 重庆 400016;

2.重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016

摘要: 冠状动脉性疾病(coronary artery disease, CAD)是全球范围内导致人类死亡的首要原因之一。综述了动脉粥样硬化的病理生理特征与发病机制,重点阐述了遗传因素、炎症免疫反应以及脂质代谢异常等在动脉粥样硬化形成过程中的作用。此外,还系统分析了促进动脉粥样硬化进展的危险因素,并探讨了从预防到治疗的最新研究进展。深入揭示了动脉粥样硬化的关键致病环节,为开发新型预防和治疗策略提供了理论基础。

关键词: 冠状动脉疾病;动脉粥样硬化;炎症免疫;脂质代谢;药物治疗

DOI:10.19586/j.2095-2341.2024.0151

中图分类号:Q812, R541.4

文献标志码:A

Research Progress on Pathogenic Mechanisms and Treatment Strategy of Coronary Artery Disease

LIU Hao¹, LI Xiang^{2*}

1.International Medical College of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2.Cardiovascular Department, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of global mortality. This article reviewed the pathophysiology of atherosclerosis, highlighting the contributions of genetic predisposition, inflammatory immune mechanisms, and dyslipidemia to disease pathogenesis. We systematically analyzed modifiable and non-modifiable risk factors driving disease progression, while discussing recent advances in preventive strategies and therapeutic interventions. By synthesizing current knowledge of critical pathogenic pathways, this work established a conceptual framework for developing innovative approaches to combat atherosclerosis.

Key words: coronary artery disease; atherosclerosis; inflammatory immunity; lipid metabolism; pharmacotherapy

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)亦被称为冠心病(coronary heart disease, CHD),是一种慢性进展性炎症性心血管疾病,也是目前全球最常见的致死疾病之一^[1]。流行病学调查数据显示,早在2015年全球约有4.227亿人受心血管疾病影响^[2]。根据美国疾病防治中心(centers for disease control, CDC)数据,2022年约有702 880人死于心脏病,占全部死亡的1/5,同年心脏病相关支出达2 522亿美元,包括医疗服务、药物及因死亡导致的生产力损失^[3]。研究预测显

示,2021—2024年中国心血管疾病死亡率将从0.39%上升至0.46%,随后在2030年趋于稳定(0.44%),说明未来几年中国CVD相关死亡负担将维持较高水平^[4]。“健康中国”行动呼吁个人、社会与政府应协同合作、综合干预心血管疾病,使中国其死亡率可以从2015年的238.4例每10万人下降至2022年的209.7例每10万人,并进一步在2030年降至190.7例^[4]。2021年,美国心血管相关疾病共有超过468万例住院病例,该年医疗支出高达1 080亿美元,预计2030年将增至1 313亿美

收稿日期:2024-09-18; 接受日期:2024-12-27

基金项目:重庆市教委,重庆市高等教育教学改革研究项目(232047);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX1091);重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(W0010)。

联系方式:刘昊 E-mail: helenliuhao9@163.com; *通信作者 李响 E-mail: lzd9288@163.com

元,其中心力衰竭、心肌梗死和脑卒中为主要费用来源,深刻体现了心血管疾病持续上升的医疗经济负担^[5]。最新预测显示,随着人口老龄化和高血压、肥胖等风险因素的增加,到2050年美国将有超过1.84亿人患有某种类型的心血管疾病,相关直接和间接成本预计将高达1.8万亿美元^[6]。这种快速的医疗支出增长反映了CAD及心血管疾病预防和治疗的重要性和紧迫性。

CAD发生的主要原因是冠状动脉发生部分狭窄或阻塞,使心脏的供血、供氧及其他营养物质供应受损,引起心脏功能障碍和(或)器质性病变,导致心绞痛或心痛,严重时可能引发心肌梗死(myocardial infarction, MI)。CAD包括冠状动脉粥样硬化、冠状动脉痉挛和冠状动脉畸形等多种病变,其中冠状动脉粥样硬化性疾病最为常见,也是造成CAD患者死亡的主要原因之一。

尽管CAD对全球健康构成了重大威胁,现有研究在流行病学数据和发病机制方面仍存在不足。深入了解CAD的致病机制及最新治疗手段不仅有助于提高对疾病的认知,还能够为疾病的预防、治疗和预后改善提供科学依据,从而降低CAD的发病率和死亡率,提高该类疾病患者的生活质量。随着科学技术的不断发展,医学实践的持续进步,关于CAD致病机制的科研成果也在不断涌现。本文将针对国内外CAD发病机制与治疗手段的最新研究现状进行分析和探讨,以期对CAD的治疗和预防研究提供参考。

1 CAD的病理生理学特征

1.1 动脉粥样硬化与CAD

冠状动脉疾病的发生与动脉粥样硬化(arterial stenosis, AS)密切相关。AS是导致CAD的核心病理过程,其特征包括脂质沉积、炎症反应、纤维组织增生和钙化^[8]。

AS的发病机制涉及多个学说,其中“内皮损伤反应和炎症学说”是近30年来的核心理论之一。该学说认为,AS的起始因素是血管内皮的损伤,这种损伤并非唯一条件,但它是一个重要的早期事件^[9-10]。常见的致病因素如吸烟和高血压可导致内皮损伤,激活氧化应激和黏附因子的释放。低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)能够促进脂质进入内膜,同时黏附因子促使单核细胞黏附在损伤的内皮上,这

些细胞在内膜下转化为巨噬细胞,吞噬脂质形成泡沫细胞,随着泡沫细胞的大量聚集和死亡,逐渐形成脂肪和斑块^[11-13]。同时,T细胞和炎症细胞等侵袭血管壁导致血管滋养管的损伤引发AS。研究表明,白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的炎症信号级联反应,是动脉粥样硬化发生发展的重要通路之一^[14]。IL1-CCC、IL-6-147 G/C和IL-17A的多态性通过影响该级联反应,使IL-6水平升高,从而增加M1巨噬细胞产生IL-1 β (促进肝脏产生CRP)。T细胞产生的IL-17同样增加IL-6的产生,造成局部炎症反应放大,这些炎症信号增强与AS及前兆CAD的形成直接相关^[14]。此外,IL-6还通过刺激循环单核细胞和AS病变中巨噬细胞表面组织因子的表达,显著提升血栓形成的风险^[15]。

“滞留反应学说”或“脂质浸润学说”由Williams和Tabas于1995年提出,该学说认为动脉内膜中的致动脉硬化型脂蛋白在细胞外基质中的滞留是AS的早期事件^[13]。在机械应力和细胞因子等刺激下,高亲和力的蛋白多糖与脂蛋白结合并滞留于内膜中;滞留的脂蛋白易于发生氧化和聚集,进而被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,并刺激炎症细胞的募集,促进AS发展^[11, 13]。

“血栓形成学说”认为,内皮损伤引发的级联反应最终导致血栓形成。内皮损伤激活组织因子和血小板,释放血栓烷A₂和血小板源性生长因子,这些物质促进血管炎症、内膜增生和管腔狭窄。随着内皮的持续激活,脂质、免疫细胞和细胞碎片积累,形成的病变容易破裂,进一步导致血栓形成,可能引发部分或全部动脉的闭塞^[16]。

综上所述,动脉粥样硬化的发生是一个复杂的多因素过程,涉及内皮损伤、脂质滞留、炎症反应和血栓形成等多种机制。这些机制相互作用,共同促进CAD的发生和发展。深入理解这些病理生理过程对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。

1.2 心外膜脂肪组织与CAD

心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)是位于心肌和心外膜之间的脂肪组织,与皮下脂肪组织和其他内脏脂肪库具有不同的转录组和蛋白质组。EAT的炎症程度高于其他脂肪库,与AS和CAD发展密切相关,其炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达增加,进一步加剧了心血管疾病的风险^[17]。近期研究进一步证实了EAT的高度炎症特性。

Packer^[18]的报道指出,EAT不仅产生促炎因子,还可能通过旁分泌作用直接影响冠状动脉。EAT的体积与冠状动脉狭窄、冠状动脉钙化、心肌缺血和主要不良心血管事件呈正相关^[19]。因此,EAT在CAD的发生中扮演了重要的角色,其高炎症特性对冠状动脉功能具有直接影响。针对EAT的研究有望为CAD的预防和治疗提供新的靶点。

1.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与AS

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的活化不仅通过升高血压对AS产生影响,还通过增强炎症反应和氧化应激,进一步促进AS的形成^[15, 20]。血栓形成、炎症反应及RAAS在AS的发生发展中发挥着关键作用。因素之间相互作用可导致内皮细胞损伤、血管壁增厚以及粥样斑块的形成,从而加速AS的进程^[15]。血栓形成在AS的进展和急性冠状动脉综合征的发生中起着核心作用。最新研究表明,血小板活化和凝血级联反应与AS的各个阶段密切相关。活化的血小板通过释放炎症因子和生长因子,促进内皮细胞功能障碍和平滑肌细胞增殖。Badimon等^[21]的研究发现,血小板释放的微小RNA(microRNA, miRNA)可调控内皮细胞功能,影响AS的进展。纤溶活性降低可导致斑块内纤维蛋白沉积增加,增加斑块不稳定性。最近的研究表明,纤溶酶原激活物抑制剂-1水平升高与AS进展和心血管事件风险增加相关^[22]。炎症反应贯穿AS的整个病程,从早期的内皮功能障碍到晚期的斑块破裂:炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β)可直接损伤内皮细胞,增加血管通透性,促进脂质沉积和泡沫细胞形成。Gimbrone和García-Cardena^[20]的研究强调了内皮功能障碍在AS启动中的关键作用。血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)作为RAAS的核心效应分子,Ang II可促进氧化应激、炎症反应和血管平滑肌细胞的增殖。最新研究表明,Ang II还可通过影响自噬过程加速AS进展^[23]。醛固酮除了经典的水盐代谢作用,还具有促进血管炎症和纤维化的作用。Brown等^[24]的研究发现,醛固酮可通过激活巨噬细胞促进AS进展。血栓形成、炎症反应和RAAS活化均可导致内皮功能障碍,而内皮功能障碍又可加剧这些过程,形成一个自我放大的恶性循环^[20]。过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会导致脂质过氧化,损害内皮细胞功能,并促进低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL)的氧化修饰,这些都是AS发生发展的重要环节^[25]。

综上所述,RAAS系统的活化不仅会升高血压,还会造成炎症反应和氧化应激,增加microRNA、PAI-1、Ang- II、LDL、炎症因子的释放,这些都是加速AS形成并最终进展为CAD的潜在因素。

2 遗传学因素对CAD的影响

研究发现,遗传因素(包括单基因变异和全基因组多基因风险评分)以及不健康的生活方式(如吸烟、肥胖、运动不足和不健康饮食)会增加心血管疾病的发生风险^[26]。

近年来,基因研究在揭示CAD发病机制中的作用方面取得了显著进展。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)和候选基因研究已识别出多个与CAD风险密切相关的基因变异,这为研究者理解疾病的遗传基础提供了重要线索。1985年,在一名患有家族性高脂血症的患者及其母亲身上,研究人员首次发现了编码低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)基因存在5 000碱基对的缺失。这一发现证实了单个基因的分子缺陷能够显著增加CAD的风险^[7]。在人类第9号染色体短臂21区域上,大量常见变异已被证明与CAD的发病风险密切相关,这个位点是最早被GWAS研究确认与CAD关联的非编码区域之一^[7, 27]。

2.1 关键基因变异与CAD的发生机制

CAD的发生与多种易感基因的多态性密切相关^[28],例如载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)、ApoB、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)等。这些基因多态性的研究为CAD的筛查和个体化预测提供了重要依据^[29-30]。解整合素样金属蛋白酶7(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 7, ADAMTS7)基因编码一种蛋白水解酶,主要参与动脉壁细胞外基质的降解,其单核苷酸多态性位点rs3825807的A等位基因与CAD风险显著相关^[31]。 β 1肾上腺素能受体基因(adrenoceptor beta 1, ADRB1)和 β 2肾上腺素能受体(adrenoceptor beta 2, ADRB2)基因在心血管调节中发挥关键作用,ADRB2基因的单核苷酸多态性位点rs1042714与CAD患者心血管事件的发生具有显著正相关性^[27-28]。TRIB1基因通过参与泛素-蛋白酶体途径,调控微粒体甘油三酯转移蛋白的表达从而影

响血脂水平,其单核苷酸多态性位点 rs2954029 显著增加了 CAD 和中风的发病风险^[34]。eNOS 基因编码一氧化氮合酶,在调节血管内皮功能和维持血管稳态中起关键作用^[35]。研究表明,eNOS 基因的多态性与 CAD 的发病风险显著相关,在动物模型中的研究表明,该基因敲除会导致严重的血管内皮功能障碍,最终可能发展为 CAD 的典型临床表现^[30]。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)能够抑制巨噬细胞迁移并促进炎症反应,MIF 单核苷酸多态性位点 rs755622 的 G/Ω 多态性在中国人群中与 AS 及 CAD 风险密切相关^[36]。此外,谱带蛋白 β 非红细胞型 5 基因和巢蛋白 2 基因的 SNPs 也与 CAD 相关联,起相对间接的作用^[14]。

基因变异可能通过多种途径影响 CAD 的发生发展,这些变异可以影响脂质代谢、炎症反应、血管平滑肌细胞增殖等过程。LDL-C 水平的升高是 CAD 的已知风险因素,一些基因如 *PCSK9*、*LDL-R*、*APOB*、*APOE*、*LPA* 等的变异与 LDL-C 水平升高相关,而 *LPL*、*APOA5*、*ASGR1*、*APOC3* 等基因则与甘油三酯水平相关^[14, 28]。其中,*PCSK9* 基因编码的神经凋亡调节转化酶-1(neural apoptosis-regulated convertase 1, NARC-1)在胆固醇代谢中扮演关键角色,其过度表达可通过降低低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的表达增加血浆 LDL-C 水平^[37]。*PCSK9* 基因的 E670G 位点多态性与 AS 的严重程度相关,可能通过增强肝细胞降解 LDLR 的能力,减少血浆 LDL 的清除,从而引发高胆固醇血症和增加 CAD 风险,因此被认为是 LDL-C 的独立预测因子^[37]。除此之外,RAAS 通过调节血压、炎症反应和血栓形成在 AS 中发挥关键作用^[15]。血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因的插入/缺失多态性显著影响 ACE 水平,特别是缺失/缺失(DD)基因型与 RAAS 活性增强及早发 CAD 风险增加有关^[15]。

综上所述,多种基因的变异与 CAD 的发生密切相关,它们通过影响脂质代谢、炎症反应、血管重塑等机制,促进动脉粥样硬化的形成和 CAD 的进展。对这些基因的深入研究有助于揭示 CAD 的遗传基础,为个体化预防和治疗提供理论支持。

2.2 表观遗传学与 CAD

表观遗传学的研究为 CAD 发病机制提供了新的视角,揭示了 DNA 甲基化和组蛋白修饰等非遗传变异在疾病进程中的重要作用。Nakatohchi

等^[38]通过对日本人群的研究发现,外周血单核细胞中多个位点的 DNA 甲基化水平与 CAD 显著相关,这些位点涉及炎症和脂质代谢相关基因。另一项针对欧洲人群的研究也发现了类似的结果,进一步支持了 DNA 甲基化在 CAD 发病中的作用^[39]。研究表明,调节因子 X1(RFX1)的表达下调与 CAD 相关,可能通过影响 DNA 甲基化和组蛋白修饰,导致关键基因如 Toll 样受体 4(TLR4)的异常表达及 CD14 阳性单核细胞的活化,从而促进 CAD 的发生^[40]。近年来,非编码 RNA 如 miRNA 和长链非编码 RNA(lncRNA)在 CAD 中的作用受到广泛关注。Liu 等^[41]的荟萃分析显示,多种循环 miRNA 可作为 CAD 的潜在生物标志物。表观遗传学研究不仅深化了我们对 CAD 发病机制的理解,还为疾病的预防和治疗提供了新的思路。例如,某些表观遗传标志物有望成为 CAD 早期诊断和风险预测的工具^[42]。此外,针对表观遗传机制的干预策略,如 DNA 甲基化抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,在动物模型中显示出潜在的治疗效果,为 CAD 的治疗开辟了新的方向^[43]。

总而言之,CAD 的发生和发展涉及大量基因,这些基因调节了从斑块形成(*APOA5*、*LPL*、*APOB*、*INK4* 位点的反义非编码 RNA 等)、血管重塑(如锌指蛋白)、多功能转录因子 2 等到血小板功能调节(*IL5*、*PLG*)等多个生物过程,还有一些基因的作用机制尚未明确^[27-28]。这一系列关于复杂基因网络的研究不仅加深了研究者对 CAD 病因的理解,也为未来的精准医学和个体化治疗策略奠定了基础。

因此,表观遗传学在 CAD 的发病机制中发挥着重要作用,DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等因素影响着基因的表达和功能。表观遗传学的研究为 CAD 的早期诊断、风险预测和新的治疗策略提供了新的方向。

3 炎症、免疫及代谢异常导致 CAD 发生

3.1 炎症与免疫调节

近年来,炎症与免疫调节在 CAD 发病机制中的关键作用已被广泛认可。研究发现,炎症细胞和免疫细胞的功能改变以及细胞因子的异常分泌可能推动 AS 的进展,从而在 CAD 的发生和发展中起到重要作用^[44-47]。促炎细胞因子如 IL-1β、

IL-6、干扰素- γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平升高与冠状动脉疾病密切相关^[45]。相反, 抗炎细胞因子 IL-10 的变异 (如 IL-10 基因启动子区-592 位点的 C>A SNP) 与 AS 和急性冠状动脉事件的风险增加有关。携带纯合突变 (AA) 基因型的 CAD 患者中, A 等位基因的频率显著高于对照组, 增加了 CAD 的风险^[48]。CXCL10 在自身免疫调节和抑制血管生成中发挥重要作用, 与 CAD 的严重程度相关。CXCL10 的血浆水平升高与斑块破裂和急性冠状动脉综合征的发生密切相关^[16]。连接黏附分子-A (JAM-A) 在内皮细胞中的表达上调, 促进血小板和单核细胞与炎症内皮细胞的促炎相互作用, 招募更多的炎症内皮细胞^[49]。中性粒细胞与淋巴细胞比值作为炎症标志物之一, 已通过研究发现其升高可能是预测冠状动脉粥样硬化高风险的重要指标^[50]。此外, 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的遗传易感性与 TNF 和 CRP 水平的升高有关^[51]。CRP 水平的增加被认为是 RA 与 CAD 关联的重要中介机制, 表明 RA 引发的炎症可能在 CAD 的发病过程中发挥特定的驱动作用^[51]。

综上所述, 炎症和免疫调节在 CAD 的发生和发展中起着关键作用。促炎细胞因子的升高和免疫细胞功能的改变加速了动脉粥样硬化的进程。针对炎症和免疫调节的干预可能为 CAD 的治疗提供新的思路。

3.2 脂质代谢异常

代谢异常是推动 CAD 发生的关键因素之一。脂质代谢紊乱, 如高胆固醇、高甘油三酯或低 HDL-C 水平, 可加速动脉粥样硬化, 增加 CAD 风险^[45]。流行病学研究显示, 血脂异常 (如 TGs 和 LDL-C 升高或 HDL-C 降低) 与特定代谢途径密切相关^[37, 46]。研究还发现, 慢性 CAD 患者常伴有脂肪组织退化和高脂质水平, 与较高的 CAD-RADS 评分相关^[44]。

脂肪酸类型也与 CAD 风险有关, 单不饱和脂肪酸水平升高会增加风险, 而 *n*-3 多不饱和脂肪酸具有保护作用, 尤其在特定基因型个体中^[52]。脂肪组织中的 β 3-肾上腺素能受体 (adrenoceptor beta 3, ADRB3) 与心血管代谢过程和相关疾病风险相关^[53]。

近年来研究表明, 肠道微生物菌群与脂质代谢密切相关, 肠道菌群通过生成代谢物 (如三甲胺-N-氧化物、短链脂肪酸等) 调节脂质代谢, 从而影响心血管健康。脂质代谢紊乱可能改变肠道微生物的组成, 增加有害菌的丰度, 产生促炎性代谢物,

进而加剧 AS 的进展^[54]。因此, 肠道微生物菌群在脂质代谢和心血管健康中发挥着重要作用, 可能成为新的治疗靶点。

氧磷酶-1 (PON-1) 通过水解氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 并与 HDL 结合, 发挥抗氧化和抗炎作用, 有助于预防 AS, 其芳基酯酶活性降低与 CAD 相关^[55]。阿德罗平 (adropin) 能够调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗并保护血管内皮, 其低水平与内皮功能障碍和 AS 进展相关^[56]。钙网蛋白的表达水平在 CAD 患者中升高, 通过 TLR4 等受体介导的信号通路促进急性 AS 事件^[57]。肥胖是 CAD 的独立风险因素, 通常伴随高 CRP、LDL-C 等, 增加心血管死亡风险, 肥胖合并高同型半胱氨酸血症可能有助于筛查高风险的 CAD 患者^[58]。身体质量指数 (body mass index, BMI)、2 型糖尿病、血脂水平升高与 CAD 风险呈相关关系, 而 HDL-C 则具有保护作用^[59]。银屑病常伴有血脂异常, 与 CAD 共享遗传位点, 如 IL-17, 抑制 IL-17A 可延缓 AS 进展^[61]。

多状态基因模型 (multi-state gene model, MS-Gene) 能够结合遗传信息和临床数据, 追踪个体从健康状态到脂质代谢异常 (如高脂血症) 的转变, 进而评估其发展为 CAD 的风险。脂质代谢异常, 尤其是高胆固醇和高甘油三酯水平, 是 CAD 的重要危险因素。该模型通过动态跟踪这些风险因素的变化, 能够更准确地预测个体从脂质代谢紊乱到 CAD 发生的过程^[62]。与传统的静态评估方法相比, MSGene 在预测 CAD 风险时提高了准确性, 有助于识别年轻高危人群, 同时避免高估老年人群的风险。特别是对于那些具有脂质代谢异常的高危人群, 能够早期识别潜在风险并指导相应的干预措施, 如他汀类药物治疗。

因此, 脂质代谢异常是 CAD 的重要驱动因素之一。调节脂质代谢、改善血脂水平对于预防和治疗 CAD 至关重要。未来的研究应进一步探索脂质代谢与 CAD 之间的机制联系, 寻求更有效的干预手段。

4 CAD 的治疗策略

药物治疗 (如抗血小板药物、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂)、介入治疗 (如冠状动脉球囊扩张术、支架植入术)、手术治疗 (如冠状动脉旁路

移植术)以及生活方式干预是CAD的主要治疗手段。综合管理可以降低CAD和主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的风险^[63]。然而,部分患者即使接受全面治疗,仍可能存在复发风险^[64]。

4.1 药物治疗

关于药物治疗,他汀类药物是降低LDL-C的首选药物,其中瑞舒伐他汀和阿托伐他汀是常用药物^[65]。LODESTAR试验显示,瑞舒伐他汀在更小剂量下能有效降低血脂水平,与阿托伐他汀相比,糖尿病和白内障手术的发生率较高^[65]。纤维类药物(如非诺贝特)主要用于降低TG和增加HDL-C,还能够显著降低纤维蛋白原水平、抗炎和降低胰岛素抵抗等多重效应^[15]。依折麦布可与他汀类药物联合使用,以增强降脂效果并减少不良反应^[66]。秋水仙碱是一种传统的抗炎药,近年来在心血管疾病中显示出新的应用潜力。尤其是在稳定型CAD患者中,低剂量秋水仙碱通过抑制中性粒细胞的活化和迁移,降低炎症反应,还可以减少MACE的发生^[64]。除了传统的药物,中医药如麝香保心丸,也显示出一定的辅助治疗效果,能保护心肌、改善血管功能并减少脂质积累,长期使用可减轻症状并降低MACE风险^[67]。总之,合理选择和优化药物治疗方案仍是降低CAD事件风险和改善预后的关键。未来研究应进一步优化治疗策略,减少不良反应,提升患者疗效。

4.2 介入和手术治疗

关于介入治疗和手术治疗方面,药物涂层球囊血管成形术(drug-coated balloon angioplasty, DCB)与传统药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)是CAD患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)中的两种主要策略。研究发现,DCB在降低晚期管腔丢失和目标病变血运重建方面,以及减少心脏死亡和术后心肌梗死(myocardial infarction, MI)的风险方面表现出与DES相当甚至优于DES的效果^[68]。另一项研究显示DES显著降低了血管再狭窄的发生率,但永久性金属植入物可能影响血管的正常功能,增加晚期(30天至1年)和非常晚期(超过1年)支架血栓形成的风险,这些并发症可能导致MACE的发生,如MI^[69]。为了克服传统PCI技术的限制,新的技术正在不断发展和应用。PCI的新技术包括声波碎石、慢性完全闭塞病变的再通技术、血管内超声、光学相干断层扫描、机器人辅助经皮冠状动脉

介入治疗和无导线血流储备分数测量等。在冠状动脉搭桥术中,新的技术发展为手术的安全性和效果提供了保障,包括全动脉搭桥、“无触碰”技术、非体外循环技术以及通过左侧小切口进行多支血管搭桥手术等^[70]。

介入和手术治疗为CAD患者提供了重要的治疗选择。新技术的应用不断提高了手术的安全性和疗效,但仍需注意长期并发症的风险。个体化选择最适合的治疗策略对于提高患者的生活质量至关重要。

4.3 生活方式调节

生活方式的调节在预防和管理CAD中起着至关重要的作用,尤其是在饮食方面,脂肪酸的摄入对血脂水平的影响尤为显著。高遗传风险的个体可能通过减少饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFA)、碳水化合物和酒精的摄入来降低血浆SFA水平,从而预防CAD^[52]。生活方式的调节在CAD的预防和管理中不可或缺。通过健康的饮食、适当的运动和戒烟等措施,可以有效降低CAD的发病风险。指导患者进行生活方式的改变应成为CAD综合管理的重要组成部分。

5 展望

近年来,关于AS和CAD研究的不断深入,越来越多的各类生物分子在这些疾病的发生和发展中发挥着关键作用。例如,大豆蛋白源性肽被发现可以调节与胆固醇代谢相关的基因,降低甘油三酯水平,具有潜在的抗动脉粥样硬化和冠心病作用^[71]。大豆异黄酮的抗氧化特性可降低胆固醇水平,改善心血管健康^[72]。此外,清道夫受体和高密度脂蛋白相关副氧化酶(PON-1)也与动脉粥样硬化和CAD的严重程度密切相关。研究表明,PON-1水平的降低与CAD的进展呈负相关,可能通过减缓氧化应激和炎症反应的机制起到保护作用^[73-74]。骨膜蛋白则通过调节巨噬细胞的脂质堆积,延缓动脉粥样硬化进展^[75-76]。FGF21在调节糖脂代谢和改善内皮细胞功能方面发挥着重要作用,研究表明其在CAD早期诊断方面具有潜在价值,但其作为标志物的可靠性仍需进一步验证^[77-78]。

CAD作为最常见的心血管疾病之一、高死亡率疾病中的一员,其发病机制涉及多种因素。近年来,随着精准医疗和个体化治疗理念的兴起,科学家们开始深入探讨CAD发病机制的个体差异。

借助高通量测序、单细胞测序等先进技术,研究者们能够更全面地理解CAD的发病机制,进而为制定个性化治疗方案提供有力支持。尽管当前国际上对CAD发病机制的研究已取得显著进展,但仍面临诸多挑战。例如,迫切需要识别高风险个体的可靠标志物,以便进行早期干预和预防。随着医学技术的不断进步和科研方法的不断完善,我们有望对CAD的发病机制有更深入、全面的认识,并为CAD的防治提供更加精准和有效的策略。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. The Top 10 causes of death[EB/OL]. (2024-08-07) [2024-08-07]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [2] KHAIR M, KHAIR M, VANGAVETI V N, *et al.*. The role of the NLRP3 inflammasome in atherosclerotic disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J. Cardiol.*, 2024, 84(1): 14-21.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Heart Disease Facts[EB/OL]. (2024-02-01) [2025-01-10]. <https://www.cdc.gov/heart-disease/data-research/facts-stats/index.html>.
- [4] WANG R, WANG Y, LU J, *et al.*. Forecasting cardiovascular disease risk and burden in China from 2020 to 2030: a simulation study based on a nationwide cohort[J]. *Heart*, 2025, 111(5): 205-211.
- [5] RICKARD J, KRISHNASWAMY A, *et al.*. National trends in cardiovascular-related hospitalizations and costs: 2016-2021[J]. *Am. J. Cardiol.*, 2024, doi:10.1016/j.amjcard.2024.03.01[2025-01-10]. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.03.01>.
- [6] American Heart Association. Forecasting the burden and economic costs of cardiovascular disease and stroke in the United States through 2050. *Circulation*, 2024.[EB/OL]. (2024-02-01) [2025-01-10]. <https://newsroom.heart.org/news/cardiovascular-disease-costs-could-top-1-8-trillion-by-2050>.
- [7] KHERA A V, KATHIRESAN S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation[J]. *Nat. Rev. Genet.*, 2017, 18(6): 331-344.
- [8] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [9] MILUTINOVIĆ A, ŠUPUT D, ZORC-PLESKOVIĆ R. Pathogenesis of atherosclerosis in the *Tunica intima*, media, and adventitia of coronary arteries: an updated review[J]. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 2020, 20(1): 21-30.
- [10] ASKIN L, DUMAN H, OZYİLDİZ A, *et al.*. Association between omentin-1 and coronary artery disease: pathogenesis and clinical research[J]. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2020, 16(3): 198-201.
- [11] 吴立玲. 心血管病理生理学[M]. 北京:北京医科大学出版社, 2000.
- [12] MOORE K J, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [13] NAKASHIMA Y, WIGHT T N, SUEISHI K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans[J]. *Cardiovasc. Res.*, 2008, 79(1): 14-23.
- [14] WANG H, LIU Z, SHAO J, *et al.*. Pathogenesis of premature coronary artery disease: focus on risk factors and genetic variants[J]. *Genes Dis.*, 2022, 9(2): 370-380.
- [15] KRYCZKA K E, KRUK M, DEMKOW M, *et al.*. Fibrinogen and a triad of thrombosis, inflammation, and the renin-angiotensin system in premature coronary artery disease in women: a new insight into sex-related differences in the pathogenesis of the disease[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1036[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3390/biom11071036>.
- [16] KARIMABAD M N, KOUNIS N G, HASSANSHAHİ G, *et al.*. The involvement of CXC motif chemokine ligand 10 (CXCL10) and its related chemokines in the pathogenesis of coronary artery disease and in the COVID-19 vaccination: a narrative review[J/OL]. *Vaccines Basel.*, 2021, 9(11): 1224[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111224>.
- [17] KOLOGRİVOVA I V, NARYZHNYA N V, KOSHEL'SKAYA O A, *et al.*. Association of epicardial adipose tissue adipocytes hypertrophy with biomarkers of low-grade inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with coronary artery disease[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 241[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020241>.
- [18] PACKER M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium[J]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, 71(20): 2360-2372.
- [19] MANCIO J, AZEVEDO D, SARAIVA F, *et al.*. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2018, 19(5): 490-497.
- [20] GIMBRONE M A, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ. Res.*, 2016, 118(4): 620-636.
- [21] BADIMON L, SUADES R, FUENTES E, *et al.*. Role of platelet-derived microvesicles as crosstalk mediators in atherothrombosis and future pharmacology targets: a link between inflammation, atherosclerosis, and thrombosis[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2016, 7: 293[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00293>.
- [22] JUNG R G, SIMARD T, LABINAZ A, *et al.*. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in coronary pathophysiology[J]. *Thromb. Res.*, 2018, 164: 54-62.
- [23] ZHANG F, LIU J, LI S F, *et al.*. Angiotensin-(1-7): new perspectives in atherosclerosis treatment[J]. *J. Geriatr. Cardiol.*, 2015, 12(6): 676-682.
- [24] BROWN N J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2013, 9(8): 459-469.
- [25] FÖRSTERMANN U, XIA N, LI H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ. Res.*, 2017, 120(4): 713-735.
- [26] NOMURA C H, ASSUNCAO-JR A N, GUIMARÃES P O, *et al.*. Association between perivascular inflammation and downstream myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.*, 2020, 21(6): 599-605.
- [27] KESSLER T, SCHUNKERT H. Coronary artery disease genet-

- ics enlightened by genome-wide association studies[J]. JACC Basic Transl. Sci., 2021, 6(7): 610-623.
- [28] PATEL A P, WANG M, RUAN Y, *et al.* A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease[J]. Nat. Med., 2023, 29(7): 1793-1803.
- [29] HU L, SU G, WANG X. The roles of ANRIL polymorphisms in coronary artery disease: a meta-analysis[J/OL]. Biosci. Rep., 2019, 39(12): BSR20181559[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1042/bsr20181559>.
- [30] LI X, LIN Y, ZHANG R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies[J]. Eur. J. Prev. Cardiol., 2019, 26(2): 160-170.
- [31] HOSSEINI D K, ATAIIA S, HOSSEINI H K, *et al.* Association of polymorphisms in ADAMTS-7 gene with the susceptibility to coronary artery disease-a systematic review and meta-analysis[J]. Aging Albany NY, 2020, 12(20): 20915-20923.
- [32] HUANG R, ZHAO S R, LI Y, *et al.* Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. BMC Med. Genet., 2020, 21(1): 29[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-0952-2>.
- [33] LI Y, YUAN H P, SON L, *et al.* beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphisms are associated with cardiovascular events but not all-cause mortality in coronary artery disease patients: a meta-analysis of prospective studies[J]. Genet. Test Mol. Biomarkers, 2019, 23: 124-137.
- [34] JIANG J, CHEN X, LI C, *et al.* Polymorphisms of TRIB1 genes for coronary artery disease and stroke risk: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Gene, 2023, 880: 147613 [2024-12-01]. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147613>.
- [35] RAI H, FITZGERALD S, COUGHLAN J J, *et al.* Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene and acute coronary syndrome or premature coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Nitric Oxide, 2023, 138: 85-95.
- [36] LI Y Y, WANG H, ZHANG Y Y. Macrophage migration inhibitory factor gene rs755622 G/C polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 8, 488 participants[J/OL]. Cardiovasc. Med., 2022, 9: 959028[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.959028>.
- [37] LI Y Y, WANG H, YANG X X, *et al.* PCSK9 gene E670G polymorphism and coronary artery disease: an updated meta-analysis of 5, 484 subjects[J/OL]. Cardiovasc Med., 2020, 7: 582865[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.582865>.
- [38] NAKATOCHI M, ICHIHARA S, YAMAMOTO K, *et al.* Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level *via* effects on DNA methylation at neighbouring sites[J]. Diabetologia, 2015, 58(12): 2781-2790.
- [39] FERNÁNDEZ-SANLÉS A, SAYOLS-BAIXERAS S, SUBIRANA I, *et al.* Association between DNA methylation and coronary heart disease or other atherosclerotic events: a systematic review[J]. Atherosclerosis, 2017, 263: 325-333.
- [40] DU P, GAO K, CAO Y, *et al.* RFX1 downregulation contributes to TLR4 overexpression in CD14⁺ monocytes *via* epigenetic mechanisms in coronary artery disease[J/OL]. Clin. Epigenet., 2019, 11(1): 44[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0646-9>.
- [41] LIU W, LING S, SUN W, *et al.* Circulating microRNAs correlated with the level of coronary artery calcification in symptomatic patients[J/OL]. Sci. Rep., 2015, 5: 16099[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1038/srep16099>.
- [42] MEDER B, HAAS J, SEDAGHAT-HAMEDANI F, *et al.* Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure[J]. Circulation, 2017, 136(16): 1528-1544.
- [43] SCHIANO C, VIETRI M T, GRIMALDI V, *et al.* Epigenetic-related therapeutic challenges in cardiovascular disease[J]. Trends Pharmacol. Sci., 2015, 36(4): 226-235.
- [44] KINOSHITA D, SUZUKI K, YUKI H, *et al.* Coronary artery disease reporting and data system (CAD-RADS), vascular inflammation and plaque vulnerability[J]. J. Cardiovasc. Comput. Tomogr., 2023, 17(6): 445-452.
- [45] SUN M, ZHU S, WANG Y, *et al.* Effect of inflammation on association between cancer and coronary artery disease[J/OL]. BMC Cardiovasc. Disord., 2024, 24(1): 72[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03613-0>.
- [46] ZHU Q, WU Y, MAI J, *et al.* Comprehensive metabolic profiling of inflammation indicated key roles of glycerophospholipid and arginine metabolism in coronary artery disease[J/OL]. Front. Immunol., 2022, 13: 829425[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.829425>.
- [47] FOLDYNA B, MAYRHOFER T, ZANNI M V, *et al.* Pericoronary adipose tissue density, inflammation, and subclinical coronary artery disease among people with HIV in the REPRIEVE cohort[J]. Clin. Infect. Dis., 2023, 77(12): 1676-1686.
- [48] GHALANDARI M, JAMIALAHMADI K, NIK M M, *et al.* Association of Interleukin-10 -592 C > A gene polymorphism with coronary artery disease: a case-control study and meta-analysis[J/OL]. Cytokine, 2021, 139: 155403[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155403>.
- [49] RATH D, RAPP V, SCHWARTZ J, *et al.* Homophilic interaction between transmembrane-JAM-A and soluble JAM-a regulates thrombo-inflammation: implications for coronary artery disease[J]. JACC Basic Transl. Sci., 2022, 7(5): 445-461.
- [50] BAGYURA Z, KISS L, LUX Á, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent risk factor for coronary artery disease in central obesity[J/OL]. Int. J. Mol. Sci., 2023, 24(8): 7397[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3390/ijms24087397>.
- [51] YUAN S, CARTER P, MASON A M, *et al.* Genetic liability to rheumatoid arthritis in relation to coronary artery disease and stroke risk[J]. Arthritis Rheumatol., 2022, 74(10): 1638-1647.
- [52] ZHUANG P, LIU X, LI Y, *et al.* Circulating fatty acids, genetic risk, and incident coronary artery disease: A prospective, longitudinal cohort study[J/OL]. Sci. Adv., 2023, 9: ead9037 [2024-12-01]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf9037>.
- [53] CHEN Y, LIAO Y, SUN S, *et al.* Stratified meta-analysis by ethnicity revealed that ADRB3 Trp64Arg polymorphism was associated with coronary artery disease in Asians, but not in

- Caucasians[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(4): e18914 [2024-12-01]. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018914>.
- [54] LIU H, CHEN X, HU X, *et al.*. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity[J/OL]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 68[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>.
- [55] ZUIN M, TRENTINI A, MARSILLACH J, *et al.*. Paraoxonase-1 (PON-1) arylesterase activity levels in patients with coronary artery disease: a meta-analysis[J/OL]. *Dis. Markers*, 2022, 2022: 4264314[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1155/2022/4264314>.
- [56] ZHENG J, LIU M, CHEN L, *et al.*. Association between serum adiponin level and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, 2019, 9(1): 1-7.
- [57] RESHADMANESH T, BEHNOUSH A H, FARAJOLLAHI M, *et al.*. Circulating levels of calprotectin as a biomarker in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Clin. Cardiol.*, 2024, 47(7): e24315[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1002/clc.24315>.
- [58] ZHANG C Y, XU R Q, WANG X Q, *et al.*. Comprehensive transcriptomics and metabolomics analyses reveal that hyperhomocysteinemia is a high risk factor for coronary artery disease in a Chinese obese population aged 40-65: a prospective cross-sectional study[J/OL]. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2023, 22(1): 219[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01942-0>.
- [59] SILVA S, FATUMO S, NITSCH D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Syst. Rev.*, 2024, 13(1): 29[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02442-8>.
- [60] GISONDI P, FOSTINI A C, FOSSÀ I, *et al.*. Psoriasis and the metabolic syndrome[J]. *Clin. Dermatol.*, 2018, 36(1): 21-28.
- [61] PATRICK M T, LI Q, WASIKOWSKI R, *et al.*. Shared genetic risk factors and causal association between psoriasis and coronary artery disease[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2022, 13(1): 6565 [2024-12-01]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34323-4>.
- [62] URBUT S M, YEUNG M W, KHURSHID S, *et al.*. MSGene: a multistate model using genetic risk and the electronic health record applied to lifetime risk of coronary artery disease[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2024, 15(1): 4884[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49296-9>.
- [63] RAMÍREZ J, VAN DUJVENBODEN S, YOUNG W J, *et al.*. Prediction of coronary artery disease and major adverse cardiovascular events using clinical and genetic risk scores for cardiovascular risk factors[J/OL]. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2022, 15(5): e003441 [2024-12-01]. <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003441>.
- [64] KAZI S, CHONG J J H, CHOW C K. Inflammation: the next target for secondary prevention in coronary artery disease[J]. *Med. J. Aust.*, 2024, 220(3): 115-120.
- [65] LEE Y J, HONG S J, KANG W C, *et al.*. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial[J/OL]. *BMJ*, 2023, 383: e075837[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075837>.
- [66] LEE S J, LEE J B, YANG T H, *et al.*. Treat-to-target or high-intensity statin treatment in older adults with coronary artery disease: a post hoc analysis of the LODESTAR trial[J/OL]. *Age Ageing*, 2024, 53(7): afae132[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1093/ageing/afae132>.
- [67] PAN J, PING P D, WANG W, *et al.*. Cost-effectiveness analysis of Shexiang Baoxin Pill (MUSKARDIA) as the add-on treatment to standard therapy for stable coronary artery disease in China[J/OL]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0299236[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299236>.
- [68] BAI X, SHEN C, ZHANG W, *et al.*. Efficacy and risks of drug-coated balloon treatment for coronary artery disease: a meta-analysis[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e22224[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22224>.
- [69] SCIAHBASI A, MAZZA T M, PIDONE C, *et al.*. A new frontier for drug-coated balloons: treatment of “de novo” stenosis in large vessel coronary artery disease[J/OL]. *J. Clin. Med.*, 2024, 13(5): 1320[2024-12-01]. <https://doi.org/10.3390/jcm13051320>.
- [70] DOENST T, THIELE H, HAASENBITTER J, *et al.*. The treatment of coronary artery disease[J]. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2022, 119(42): 716-723.
- [71] 李岩昇, 吕娜, 陈金利, 等. 大豆蛋白源性肽调节糖脂代谢机制研究进展[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(6): 853-860.
- LI Y, LYU N, CHEN J L, *et al.*. Advances in mechanisms of soy protein-derived peptides in regulating glucose and lipid metabolism[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2022, 12(6): 853-860.
- [72] QIN P, WANG T, LUO Y. A review on plant-based proteins from soybean: health benefits and soy product development[J/OL]. *J. Agric. Food Res.*, 2022, 7: 100265[2024-12-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2021.100265>.
- [73] 段兴鹏, 刘景丽, 王澈, 等. 巨噬细胞清道夫受体与 Toll 样受体对 Ox-LDL 摄取和炎症的影响[J]. *生物技术进展*, 2024, 14(4): 668-675.
- DUAN X P, LIU J L, WANG C, *et al.*. Effects of macrophage scavenger receptors and Toll-like receptors on Ox-LDL uptake and inflammation[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2024, 14(4): 668-675.
- [74] KUMAR M, ALI W, YADAV K, *et al.*. High-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 (PON-1) and scavenger receptor class B type 1 (SRB-1) in coronary artery disease: correlation with disease severity[J/OL]. *J. Clin. Med.*, 2024, 13(18): 5480 [2024-12-01]. <https://doi.org/10.3390/jcm13185480>.
- [75] 方学升, 包明威. 骨膜蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. *生物技术进展*, 2023, 13(5): 725-729.
- FANG X S, BAO M W. Research progress of periostin in cardiovascular diseases[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2023, 13(5): 725-729.
- [76] PADIAL-MOLINA M, GONZALEZ-PEREZ G, MARTIN-MORALES N, *et al.*. Periostin in the relation between periodontal disease and atherosclerotic coronary artery disease: a pilot randomized clinical study[J]. *J. Periodontal. Res.*, 2024, 59(3): 446-457.
- [77] 欧阳满. FGF21 类似物治疗动脉粥样硬化机制研究进展[J]. *生物技术进展*, 2020, 10(5): 463-469.
- OUYANG M. Research progress on the mechanism of FGF21 analogues in the treatment of atherosclerosis[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2020, 10(5): 463-469.
- [78] SINHA S R, PRAKASH P, KESHARI J R, *et al.*. The correlation between serum fibroblast growth factor 21 and the severity and occurrence of coronary artery disease[J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(1): e51924[2024-12-01]. <https://doi.org/10.7759/cureus.51924>.