

Study on the mechanism and intervention strategy of coronary atherosclerotic plaque stability

Ying Chen

Tianjin Medical University General Hospital Airport Hospital, Tianjin, 300308, China

Abstract

Coronary atherosclerosis serves as the primary pathological basis for acute coronary syndromes (ACS), including myocardial infarction and angina pectoris, with plaque instability being the critical factor underlying acute events. Plaque rupture and subsequent thrombosis are closely associated with endothelial dysfunction, inflammatory responses, lipid metabolism disorders, and phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells (VSMCs). Building on recent advancements in cardiovascular pathology and molecular biology, this study systematically analyzes the molecular mechanisms underlying plaque formation and stability in coronary atherosclerosis. Key mechanisms explored include inflammatory immune regulation, apoptosis and autophagy, extracellular matrix remodeling, oxidative stress, and lipid metabolism pathways. The research further investigates the therapeutic mechanisms and clinical potential of multi-level intervention strategies, including statins, anti-inflammatory drugs, antioxidants, PCSK9 inhibitors, and stem cell therapy. The findings highlight that maintaining endothelial integrity, reducing inflammation, and improving metabolic pathways are crucial for enhancing plaque stability. Future efforts should integrate imaging and molecular diagnostic approaches to achieve personalized precision prevention and treatment, providing a theoretical foundation for cardiovascular disease management.

Keywords

coronary atherosclerosis; plaque stability; inflammatory response; smooth muscle cells; intervention strategies

冠状动脉粥样硬化斑块稳定性机制及干预策略研究

陈莹

天津医科大学总医院空港医院, 中国·天津 300308

摘要

冠状动脉粥样硬化是引发心肌梗死、心绞痛等急性冠状动脉综合征(ACS)的主要病理基础,其中斑块的不稳定性是导致急性事件的关键环节。斑块破裂及其引发的血栓形成与内皮功能障碍、炎症反应、脂质代谢紊乱及血管平滑肌细胞(VSMCs)表型转化密切相关。本文基于近年来心血管病理学与分子生物学研究成果,系统分析冠状动脉粥样硬化斑块形成与稳定性的分子机制,从炎症免疫调控、细胞凋亡与自噬、细胞外基质重塑、氧化应激及脂质代谢通路等方面进行阐述。同时,探讨他汀类、抗炎药物、抗氧化剂、PCSK9抑制剂及干细胞治疗等多层次干预策略的作用机制及临床前景。研究表明,维持内皮完整、降低炎症反应与改善代谢通路是提高斑块稳定性的重要方向。未来应结合影像学与分子诊断手段,实现个体化精准防治,为心血管疾病的预防与干预提供理论依据。

关键词

冠状动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 炎症反应; 平滑肌细胞; 干预策略

1 引言

冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis)是导致心血管死亡的主要原因,其病理特征为动脉内膜脂质沉积、纤维组织增生及钙化形成斑块。斑块的稳定性决定疾病的临床结局——稳定性斑块常表现为纤维帽厚、脂质核心小、炎症程度低,而不稳定性斑块则易破裂,触发血小板聚集与血栓形成,导致急性心肌梗死或猝死。近年来,随着影像学技术

(如OCT、IVUS)与分子检测手段的发展,人们对斑块稳定性的认识从结构学层面深入到细胞与分子机制层面。研究发现,炎症反应、免疫调控、平滑肌细胞表型转化、细胞凋亡与自噬失衡、脂质代谢紊乱及氧化应激是影响斑块稳定性的核心环节。在干预策略方面,传统降脂与抗血小板治疗虽能降低事件风险,但在防止斑块破裂与促进稳定方面仍存在不足。新型治疗手段如抗炎治疗、PCSK9抑制剂、抗氧化干预以及靶向基因调控策略的出现,为提高斑块稳定性提供了新的方向。本文从机制、病理特征及干预策略三个维度,对冠状动脉粥样硬化斑块稳定性研究进展进行系统探讨,以期临床精准防控提供参考。

【作者简介】陈莹(1989-),女,中国天津人,硕士,主治医师,从事冠心病、高血压、心力衰竭,心律失常、心血管重症等复杂心血管疾病的精准治疗研究。

2 冠状动脉粥样硬化斑块形成的病理过程

2.1 脂质沉积与内皮功能障碍

冠状动脉粥样硬化的起点是内皮屏障受损，致使血脂通透性与炎症反应同步放大。高胆固醇、吸烟、高血压与糖尿病通过剪切力异常、氧化应激与胰岛素抵抗等途径，降低 NO 生物利用度并上调内皮黏附分子。LDL 跨内皮进入内膜后被氧化为 ox-LDL，诱导 VCAM-1、ICAM-1 与 MCP-1 表达，促进单核细胞黏附、穿越与分化为巨噬细胞，进而吞噬脂质形成泡沫细胞。泡沫细胞坏死及其释放的脂滴与碎屑共同扩大脂质核心，平滑肌层外移与弹力层破裂随之出现，血管壁顺应性下降，为后续纤维帽脆弱化埋下病理基础。

2.2 平滑肌细胞表型转化与纤维帽形成

VSMCs 在炎症与生长因子刺激下由收缩型向合成型转化，迁移至内膜并分泌 I/III 型胶原与蛋白聚糖，构筑覆盖脂质核心的纤维帽。纤维帽厚度与胶原有序度决定斑块的力学稳定性：稳定斑块常具厚帽、小坏死核心与低炎症浸润；不稳定斑块则表现为帽薄、炎性细胞密集与基质降解活性高。MMP-2/9 及弹性蛋白酶在促炎信号驱动下过度表达，导致胶原降解与弹性层破碎；同时 TIMPs 下调使蛋白酶活性失衡，进一步削弱纤维帽抗拉与抗剪强度。若 VSMCs 合成能力受抑或发生凋亡，修复性基质沉积不足，斑块破裂风险显著升高。

2.3 炎症反应与免疫调控失衡

慢性炎症贯穿斑块从起始到破裂的全过程。巨噬细胞与 T 细胞释放 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 放大内皮激活与趋化，促进更多免疫细胞募集并上调 MMPs，形成“炎症—基质降解”的正反馈。抗炎因子 IL-10、TGF- β 相对不足，使免疫制衡失灵；与此同时，NLRP3 炎性小体活化介导 caspase-1 切割 pro-IL-1 β /18，触发焦亡与细胞内容物外泄，扩大坏死核心并增强血栓原性表面暴露。免疫失衡还抑制 VSMCs 的收缩表型与胶原合成能力，削弱纤维帽的修复潜力，最终共同推动斑块由“结构脆弱—功能易损”向急性破裂演变。

3 斑块稳定性的分子与细胞机制

3.1 细胞凋亡与自噬的动态平衡

细胞凋亡与自噬在维持血管内稳态与调控斑块稳定性中呈双向调节关系。正常情况下，自噬通过清除受损线粒体与氧化蛋白维持细胞功能，而在氧化应激与炎症持续作用下，过度凋亡会造成内皮屏障破坏及纤维帽变薄，导致斑块易感破裂。巨噬细胞凋亡后未被及时清除，会形成坏死核心，释放脂质与炎症介质，引发进一步免疫反应。研究表明，激活 AMPK-mTOR-ULK1 通路可促进自噬水平，减少泡沫细胞坏死与脂质堆积，从而增强斑块稳定性。调控自噬应保持适度：自噬过强可能导致细胞能量耗竭，而自噬不足则积累损伤细胞器。未来干预策略应通过 AMPK、SIRT1 与 Beclin-1 等关键分子精准调节凋亡与自噬平衡，实现“清除

有害—保护有益”的双重目标。

3.2 细胞外基质 (ECM) 重塑

ECM 是维系纤维帽结构强度与力学稳定的核心支架，其主要由 I 型和 III 型胶原、弹性蛋白与蛋白聚糖组成。炎症微环境中，MMPs (如 MMP-2、MMP-9) 活性增强导致胶原降解，而 TIMPs 表达不足使 MMPs/TIMPs 平衡失调，加速纤维帽弱化。平滑肌细胞合成胶原的能力受 TGF- β /Smad 与 PI3K/Akt 信号调控。适度激活 TGF- β 能促进 ECM 合成，而其过度表达又可能导致纤维化。氧化应激与炎症因子 (如 IL-1 β) 可上调 MMPs 表达并削弱纤维帽稳定。研究者提出联合抗炎与抗蛋白酶策略，通过调节 MMPs/TIMPs 比例、提高胶原交联密度及维持平滑肌细胞合成型表型，重建纤维帽结构完整性，从而增强斑块的抗破裂能力。

3.3 氧化应激与脂质代谢紊乱

氧化应激与脂质代谢异常是诱发斑块不稳定的重要分子基础。ROS 过量生成导致 NO 生物利用度下降，引起内皮功能障碍与血管收缩异常。主要 ROS 来源包括 NADPH 氧化酶、线粒体呼吸链与黄嘌呤氧化酶系统。高水平 ROS 促进 LDL 氧化生成 ox-LDL，进一步激活巨噬细胞与内皮炎症反应，加速泡沫细胞形成。脂质代谢紊乱中，PPAR α / γ 与 LXR 信号通路在调控胆固醇外排与抗炎反应中起核心作用。激活 PPAR 可促进 ABCA1/ABCG1 表达，增强胆固醇反向转运，减少脂质沉积；而 LXR 信号可抑制 NF- κ B 活化，减轻局部炎症。抗氧化剂、线粒体保护剂及 PPAR 激动剂的联合应用，被认为是未来改善氧化损伤与代谢失衡的有效方向，为提高斑块稳定性提供了新的干预途径。

4 影响斑块稳定性的关键调控因子

4.1 炎症介质与信号通路

炎症反应是冠状动脉粥样硬化斑块不稳定的核心机制。IL-1 β 、TNF- α 及 CRP 等炎症介质可直接损伤内皮细胞，引发血管壁持续性炎症反应。IL-1 β 通过激活 NF- κ B 及 MAPK 信号通路，上调 VCAM-1、ICAM-1 及 MCP-1 的表达，促进单核细胞黏附、浸润与巨噬细胞分化。TNF- α 除诱导黏附分子外，还可刺激 MMP-2、MMP-9 分泌，加速纤维帽胶原降解。NF- κ B 信号在炎症链条中居中枢地位，其激活形成“炎症—基质降解—斑块不稳定”的正反馈循环。与此同时，MAPK (p38/JNK) 与 JAK/STAT 信号通路协同增强炎性细胞因子与蛋白酶表达，加重局部组织破坏。相反，Nrf2 通路的激活可诱导 HO-1 与 NQO1 等抗氧化酶表达，清除 ROS 并恢复 NO 生物利用度，从而间接抑制 NF- κ B 活化。研究表明，“NF- κ B 抑制+ Nrf2 激活”的双通路调节策略，能有效降低炎症负荷、抑制 MMPs 活性、减缓坏死核心扩大并增强纤维帽厚度，为斑块稳定提供分子基础。

4.2 平滑肌细胞表型调节因子

血管平滑肌细胞 (VSMCs) 具有高度可塑性，其在收缩型与合成型间的表型转换直接决定纤维帽的质量与稳定

性。KLF4 是 VSMCs 表型调节的关键抑制因子，其过度表达可抑制 SRF/Myocardin 信号轴，降低 α -SMA、SM22 α 等收缩蛋白的表达，使细胞转向分泌型表型，分泌 MMPs 和炎症介质，削弱纤维帽机械强度。相对地，TGF- β /Smad2/3 信号可促进 I 型与 III 型胶原的合成与沉积，增强基质有序化与帽部厚度。miR-145 通过抑制 KLF4、调控 Myocardin 信号，维持 VSMCs 的收缩表型并促进 ECM 合成，从而维持斑块结构稳定。近年来研究发现，YAP/TAZ 机械信号与 PI3K-Akt 通路在表型调控中同样起关键作用，能够感知血管壁应力并影响细胞命运。多途径协调调控策略包括：抑制 KLF4、维持 miR-145 水平、温和激活 TGF- β /Smad 及 PI3K-Akt 信号，并辅以抗炎与抗氧化干预，从而实现“厚帽、少脂、低炎”的双重稳定状态。

4.3 免疫细胞亚群的双重作用

免疫细胞在斑块稳定性中的作用呈双重性。巨噬细胞的 M1 型极化释放 IL-1 β 、IL-6、NO 及 MMPs，加速纤维帽降解与坏死核心形成；而 M2 型则分泌 IL-10 与 TGF- β ，促进胶原沉积与组织修复，维持局部稳态。T 淋巴细胞中，Treg 通过分泌 IL-10、CTLA-4 等抑制效应 T 细胞活化，缓冲炎症反应；相反，Th1 细胞分泌 IFN- γ 增强巨噬细胞炎症性活化，Th17/IL-17 轴则加重内皮损伤与血栓易感。中性粒细胞通过形成 NETs 释放蛋白酶与组蛋白，加剧局部炎症与血栓形成。调控免疫微环境成为提升斑块稳定性的关键策略。通过促进 M2 型极化、增强 Treg 功能及抑制 NET 形成，可重建“低炎—促修复”的免疫稳态。此外，外泌体与 miRNA 递送技术为靶向免疫代谢与细胞极化提供新思路。综合脂质控制、基质保护与免疫调节的多维干预，可系统性提升斑块抗破裂阈值与心血管事件防控效果。

5 冠状动脉粥样硬化斑块的干预策略与临床进展

5.1 药物治疗策略

他汀通过抑制 HMG-CoA 还原酶降低 LDL-C，并以抗炎、抗氧化、抑制 MMPs 与增强内皮一氧化氮生物利用度等“多效性”稳定纤维帽；依折麦布与 PCSK9 抑制剂进一步下调 LDL-C 与载脂蛋白 B，缩小脂质核心并减轻斑块炎症。抗炎路径方面，IL-1 β 抑制剂在大型随机研究中降低复发性事件，提示“降炎即降险”的因果链；低剂量秋水仙碱亦可抑制 NLRP3 炎性小体。抗氧化与内皮保护可辅以 NAC、辅酶 Q10 等，但需基于生物标志物分层与药物-药物相互作用评估，联合抗血小板、降压与控糖治疗，形成“脂质-炎症-血栓”三轴综合干预，以实现最大化斑块稳定获益。

5.2 基因与 RNA 干预疗法

非编码 RNA 调控贯穿“脂质外排—炎症—基质重塑”网络。抑制 miR-33 可上调 ABCA1/ABCG1，增强胆固醇外排与巨噬细胞去泡沫化；下调 miR-155 抑制 NF- κ B 信号与促炎因子释放；维持 miR-145 轴有助 VSMCs 保持收缩表型、增加 I/III 型胶原沉积、加厚纤维帽。反义寡核苷

酸、miRNA 模拟物/海绵体与脂质纳米颗粒递送技术提升了心血管定向性与体内稳定性。CRISPR-Cas9/编辑器针对 PCSK9、ANGPTL3 或 MMPs 等位点的体内一次性编辑策略，显示出长期降脂与基质稳固的潜力；但脱靶效应、免疫原性与可逆性安全阈值仍需在 GLP 与临床早期阶段严谨验证，并建立随访中的分子监测与伦理合规框架。

5.3 细胞与组织工程干预

间充质干细胞 (MSCs) 与其外泌体通过旁分泌途径上调 eNOS/PI3K-Akt、下调 NLRP3-caspase-1，促进内皮修复、极化巨噬细胞向 M2、抑制 MMPs 而稳定纤维帽；工程化外泌体负载 miR-145/反义 miR-155 可实现“免疫-基质-平滑肌”多靶联动。药物洗脱纳米载体与心肌/冠脉顺应性可降解支架，支持在斑块局部实现定域递送与微环境重塑，减少全身暴露。组织工程血管 (TEVG) 与内皮化支架则用于重建严重病变段并恢复剪切力稳态。未来方向在于“影像-组学-数字孪生”驱动的患者分层，联合细胞/外泌体、局部给药与系统药物的序贯方案，兼顾疗效、可制造性与长期安全监测，推动从风险控制走向斑块稳定与功能恢复的精准干预。

6 结语

冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性是急性心血管事件的根源，其发生发展受多因素、多通路调控。炎症反应、平滑肌细胞表型转化、氧化应激及脂质代谢失衡是决定斑块命运的核心机制。未来研究应聚焦多维信号网络间的交互作用，结合多组学与系统生物学方法，揭示从分子到细胞再到组织水平的动态调控机制。在干预策略上，应从单一靶点治疗转向“多通路协同干预”，实现从降低风险向恢复稳态的转变。通过药物创新、基因调控与再生技术的融合，将有望实现冠状动脉粥样硬化的精准防治与长期管理，为心血管疾病防控提供新的科学支撑与实践路径。

参考文献

- [1] 王晓龙, 邵圣洪, 侯楠楠. 冠状动脉粥样硬化斑块能谱 CT 成像评估及其稳定性的影响因素分析[J]. 临床医学, 2025, 45(10): 43-47.
- [2] 孙海兰. 冠状动脉粥样硬化斑块不同稳定性患者血管内超声特征评价[C]//中国生命关怀协会. 关爱生命大讲堂之生命关怀与智慧康养系列学术研讨会论文集(上)--临床心理关怀与医院人文建设的融合专题. 江苏苏州昆山市陆家镇社区卫生服务中心, 2025: 419-421.
- [3] 刘冲, 刘凤芹. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的相关影响因素分析[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(23): 2703-2705.
- [4] 程新良. 冠状动脉粥样硬化斑块稳定性与血清 CTRP9、APN 水平的关系[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2019, (05): 16-18.
- [5] 李海龙, 林英子. 冠心病病人外周血 sCD14、TLR4 表达与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(06): 1058-1061.