

## · 新进展 ·

# 颅内动脉粥样硬化性狭窄临床分型、危险因素及发病机制的研究进展

张金磊, 苑杨

作者单位: 830000新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第二附属医院神经外科

通信作者: 苑杨, E-mail: yypxp1@sina.com



扫描二维码  
查看更多

**【摘要】** 颅内动脉粥样硬化性狭窄 (ICAS) 是临床常见病、高发病。在中国, 约46.6%的脑卒中/短暂性脑缺血发作是由ICAS引起。但目前ICAS的发病机制尚未完全阐明。本文主要综述了ICAS的临床分型、危险因素, 并基于脂质浸润学说阐述了ICAS的主要发病机制, 以期提高临床医生对ICAS的认识。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 颅内动脉粥样硬化性狭窄; 临床分型; 危险因素; 发病机制

**【中图分类号】** R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.087

## Research Progress on Clinical Classification, Risk Factors and Pathogenesis of Intracranial Atherosclerotic Stenosis

ZHANG Jinlei, YUAN Yang

Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: YUAN Yang, E-mail: yypxp1@sina.com

**【Abstract】** Intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) is a common clinical disease with high incidence. In China, about 46.6% of stroke/transient ischemic attack is caused by ICAS. However, the pathogenesis of ICAS has not been fully elucidated. This article mainly reviews the clinical classification and risk factors of ICAS, and expounds the main pathogenesis of ICAS based on the theory of lipid infiltration, in order to improve clinicians' understanding of ICAS.

**【Key words】** Atherosclerosis; Intracranial atherosclerotic stenosis; Clinical classification; Risk factors; Pathogenesis

颅内动脉粥样硬化性狭窄 (intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 是一种动脉粥样硬化斑块在血管壁形成并累积, 从而导致血管管腔进展性缩窄甚至闭塞的疾病, 其是缺血性脑卒中的主要病因<sup>[1]</sup>。ICAS具有种族差异和地域差异, 研究报道, 来自亚洲国家的医院研究样本的ICAS患病率最高 (9%~65%)<sup>[2]</sup>, 其次是巴西 (39%)<sup>[3]</sup>、欧洲和美国 (10%~16%)<sup>[4]</sup>。在中国, 约46.6%的脑卒中/短暂性脑缺血发作是由ICAS引起<sup>[5]</sup>。但目前ICAS的发病机制尚未完全阐明。基于此, 本文主要综述了ICAS的临床分型、危险因素及发病机制, 以期提高临床医生对ICAS的认识。

### 1 ICAS的好发位置

中国颅内动脉粥样硬化研究 (Chinese Intracranial Atherosclerosis Study, CICAS)<sup>[5]</sup> 结果显示, 颅内大动脉闭塞好发部位依次为大脑中动脉、大脑后动脉、颈内动脉颅内段、大脑前动脉、基底动脉, 提示颅内动脉闭塞的好发位置以前循环为主, 尤其是大脑中动脉。一项来自瑞士2 209例缺血性脑卒中患者的研究表明, 前循环ICAS发病人数占ICAS患者总数的76.1%<sup>[6]</sup>。分析ICAS前循环受累明显的原因可能为: 前循环承受着更大的血流冲击, 其内皮功能更容易受

损; 此外, 前循环血管相较于后循环血管更加迂曲, 且拥有更多分叉, 分叉角度大, 易形成湍流, 这也增加了其内皮功能损伤及斑块形成的风险。

### 2 ICAS的临床分型

目前, 国内外尚无一项目公认的ICAS临床分型标准, 常见的ICAS临床分型标准有动脉狭窄程度分级、Mori分型、LMA分型、侧支循环评估系统。

#### 2.1 动脉狭窄程度分级

目前, 普遍采用数字减影血管造影评估颅内动脉狭窄程度, 进而划分其严重程度, 其中狭窄程度<50%为轻度狭窄、50%~69%为中度狭窄、70%~99%为重度狭窄、100%为闭塞<sup>[7]</sup>。

#### 2.2 Mori分型

基于数字减影血管造影检查结果, 日本学者MORI等<sup>[8]</sup>根据患者病变部位狭窄程度、形态和位置对动脉粥样硬化病变进行分类并提出了Mori分型, 即将动脉狭窄长度<5 mm且呈同心性或中等程度偏心性狭窄归为A型, 将动脉狭窄长度≤10 mm但形态为极度偏心或合并中等成角 (角度<90°) 归为B型, 将动脉狭窄长度>10 mm且合并极度成角 (角度>90°) 归为C型。动脉狭窄长度越长、成角越大者手术成功率越低, 并发症和再狭窄率越高。

#### 2.3 LMA分型

2003年, 姜卫剑等<sup>[9]</sup>根据病变部位分型、靶病变的形

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2021D01C367); 新疆维吾尔自治区‘天山英才’培养计划医药卫生高层次人才项目 (TSYC202301B127)

态学分型和路径分型提出了LMA分型,该分型是针对颅内动脉狭窄介入治疗适应证和预后评估的综合分型体系,其中病变部位分型标准:N型部位为非分叉处狭窄,A型、B型部位分别代表分叉前、后狭窄,C型部位为跨分叉病变但边支动脉无狭窄,D型部位为跨分叉病变且边支动脉狭窄,E型部位为边支动脉开口部狭窄,F型部位为分叉前狭窄合并边支狭窄。靶病变的形态学分型标准:A型病变为病变长度 $< 5$  mm,同心性或适度偏心性的光滑性狭窄;B型病变为病变长度 $5 \sim 10$  mm,偏心性或成角( $>45^\circ$ )狭窄或不规则性狭窄或时间 $< 3$ 个月的闭塞;C型病变为病变长度 $> 10$  mm或严重成角( $>90^\circ$ )或狭窄周围有许多细小新生血管或时间 $> 3$ 个月的闭塞。路径分型标准:I型为适度迂曲,路径血管光滑;II型为较严重的迂曲,路径血管不光滑;III型为严重迂曲,路径血管明显不光滑。但由于缺乏大样本量临床试验验证其有效性,故LMA分型尚无法在临床诊断及治疗中得到全面推广。

#### 2.4 侧支循环评估系统

根据ICAS患者侧支循环代偿能力,美国介入和治疗神经放射学学会/介入放射学学会提出了侧支循环评估系统<sup>[10]</sup>,其将患者侧支循环分为0~4级,其中0~1级提示侧支循环不足,缺血区无侧支循环或可见缓慢侧支循环,伴有持续灌注不足;2级提示侧支循环效果一般,仅部分缺血区可见快速血流,但仍存在持续灌注不足的情况;3级提示侧支循环良好;4级为正常血流,血流无任何阻碍或缺如。侧支循环评估系统是目前应用最广泛的脑供血代偿能力评价方法,其对ICAS(尤其是严重狭窄)患者具有良好的治疗指导及预后评价作用<sup>[11]</sup>。

#### 3 ICAS的危险因素

ICAS的传统危险因素包括年龄、高脂血症、高血压、吸烟、饮酒、糖尿病、肥胖等<sup>[12-13]</sup>。近期研究发现,代谢性综合征<sup>[14]</sup>、遗传因素<sup>[15-16]</sup>及各种原因引起的血小板增多<sup>[10]</sup>也是ICAS的危险因素。肠道微环境衍生的代谢产物丙酸可控制血脂异常,其或许是ICAS的保护因素<sup>[17]</sup>。近期有研究探索了肝硬化与ICAS的关系,结果显示,肝硬化可引起动脉低血压、胆固醇合成减少及血小板减少,进而对颅内动脉发挥保护作用<sup>[18]</sup>。

#### 4 ICAS的发病机制

ICAS的发病机制主要包括脂质浸润学说、血栓形成和血小板聚集学说、内皮损伤-反应学说、平滑肌细胞克隆学说,其中脂质浸润学说是主流观点认为的ICAS的主要发病机制:健康血管在受到损伤因素刺激下,内皮细胞出现凋亡,血管壁失去内皮细胞保护,使脂质有机会在血管壁沉积、氧化。血液中的单核细胞进入血管壁并转化为吞噬细胞,吞噬细胞吞噬脂质后形成泡沫细胞,这便是早期脂质条纹的形成过程。在泡沫细胞形成过程中,血管基层的平滑肌细胞迁移至内皮下并分泌大量细胞外基质,部分内皮细胞的分化也参与其中,形成纤维帽。此外,炎症反应和血流动力学参与ICAS的发病过程,在ICAS的发生、进展及脂质斑块稳定性方面起重要作用<sup>[19]</sup>。

#### 4.1 内皮细胞损伤

内皮细胞是颅内动脉最内层的扁平内皮组织,是血液流动的机械屏障和生物屏障,其损伤是ICAS的始动环节<sup>[20]</sup>。ICAS危险因素长期影响机体可使其内皮细胞发生氧化应激、内质网应激、代谢应激和遗传毒性应激等反应,引起内皮细胞损伤或死亡、血管壁通透性增加;同时,内皮细胞分泌的生物活性物质失衡(如一氧化氮等血管舒张物质分泌减少,而血管收缩物质和炎症因子等分泌增加)为脂质沉积和炎症反应提供了有利条件,进而促进了ICAS的发生<sup>[21-22]</sup>。

#### 4.2 脂质沉积、氧化

损伤的内皮细胞无法有效清除血液中含载脂蛋白B的脂蛋白,进而使内皮下层累积大量细胞外基质,而脂蛋白可以与其中的蛋白多糖等成分结合并在动脉壁沉积、氧化,形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)<sup>[23]</sup>。研究表明,在ICAS中,ox-LDL的作用不仅是破坏内皮细胞及动脉粥样硬化形成的启动器,还可以释放炎症标志物,从而产生细胞毒性作用,抑制一氧化氮诱导的血管舒张,促进单核细胞向血管募集、巨噬细胞向泡沫细胞分化及血管平滑肌细胞迁移、增殖,从而促进ICAS的发生<sup>[23]</sup>。

#### 4.3 泡沫细胞形成

研究表明,炎症因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)可促进核因子 $\kappa$ B的转录激活,进而诱导单核细胞和白细胞黏附分子表达,吸引单核细胞和淋巴细胞迁移到动脉内壁<sup>[24]</sup>。单核细胞分化为巨噬细胞,进而不断摄取ox-LDL,当细胞内的脂质蓄积到一定程度,巨噬细胞就会变成体积较大、胞质内充满大量脂质小滴的泡沫细胞。此外,血管内平滑肌细胞也是泡沫细胞的来源之一,其通过摄取ox-LDL而转化为泡沫细胞<sup>[25]</sup>。随着脂质不断沉积和炎症反应持续,大量泡沫细胞堆积形成粥样硬化斑块的脂质核心,而脂质核心中含有大量的胆固醇酯、游离胆固醇、坏死细胞碎片等,其体积逐渐增大,进而对血管壁的压力逐渐增加。

#### 4.4 纤维帽形成

在泡沫细胞不断形成过程中,血管内皮细胞从血管中膜向内膜迁移,并在内膜下大量增殖,血管内平滑肌细胞可以合成和分泌大量细胞外基质,如胶原蛋白、弹性纤维等,使血管壁增厚、变硬,进一步导致血管狭窄<sup>[26]</sup>,并形成一层纤维组织,称为纤维帽。纤维帽可以将脂质核心与血管腔分隔开,进而起到一定保护作用。研究发现,细胞外基质不完全由平滑肌细胞产生,内皮细胞通过内皮-间充质转化后也具有相同的功能<sup>[26]</sup>。一项小鼠模型的谱系追踪研究表明,纤维帽中的内皮细胞是动脉粥样硬化发生过程中细胞外基质的额外重要来源<sup>[27]</sup>。事实上,内皮-间充质转化过程中衍生的成纤维细胞样细胞可以浸润内膜,产生细胞外基质,并支持局部炎症反应<sup>[28]</sup>。然而也有研究表明,内皮-间充质转化程度与斑块稳定性呈反比,内皮-间充质转化越广泛,斑块的坏死核心越大,纤维帽越小<sup>[29]</sup>。动脉粥样硬化依赖完整的纤维化反应来保护纤维帽,故这种纤维化反应破坏过程可能导致斑块不稳定。

#### 4.5 炎症反应

众所周知,炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生发展过

程,根据免疫系统的不同应答类型,炎症反应可分为固有免疫炎症反应、适应性免疫炎症反应、感染性炎症反应和无菌性炎症反应、自身免疫性炎症反应、过敏性炎症反应及其他特殊类型。而参与ICAS的炎症反应主要以固有免疫炎症反应、适应性免疫炎症反应、感染性炎症反应和无菌性炎症反应为主。

#### 4.5.1 固有免疫炎症反应

固有免疫炎症反应包括固有细胞的参与、炎症递质的释放、补体系统的激活。脂蛋白经修饰后可激活内膜中的炎症细胞,进而促进促炎趋化因子和细胞因子的分泌,这些趋化因子和细胞因子反过来可激活循环系统中的白细胞和局部内皮细胞,从而促进髓系起源的炎症细胞进一步聚集,特别是具有炎症潜力的单核细胞<sup>[28]</sup>。巨噬细胞和T淋巴细胞散布在含有脂质和坏死细胞碎片的区域,这些区域嵌入由胶原纤维和主要由血管平滑肌细胞产生的其他成分组成的细胞外基质<sup>[30]</sup>。活化的中性粒细胞被吸引到内膜,产生一系列蛋白酶和活性氧,从而加重局部损伤;另外,活化的粒细胞会释放中性粒细胞胞外陷阱,进而促使血小板聚集与活化<sup>[31]</sup>,而被募集的循环组织因子、炎症因子、纤维蛋白和血小板为斑块的形成创造了有利条件。

#### 4.5.2 适应性免疫炎症反应

在颅内动脉粥样硬化形成过程中,T淋巴细胞等免疫细胞会浸润动脉血管壁,如辅助性T淋巴细胞(T helper cells, Th) 1可分泌干扰素 $\gamma$ 等细胞因子,激活巨噬细胞,使其摄取脂质后形成泡沫细胞,进而促进脂质条纹的形成<sup>[28]</sup>。此外,Th17分泌的IL-17等细胞因子能招募中性粒细胞等炎症细胞,进而加重炎症反应,加速动脉粥样硬化进程<sup>[32]</sup>。动脉壁中的ox-LDL等可作为抗原,然后被抗原提呈细胞摄取、加工和提呈给T淋巴细胞,进而激活T淋巴细胞介导的适应性免疫炎症反应。B淋巴细胞也可以识别ox-LDL等抗原,产生相应抗体,形成免疫复合物,激活补体系统,进一步引发炎症反应,损伤血管内皮细胞,促进脂质沉积和斑块形成<sup>[33]</sup>。适应性免疫具有记忆性,初次免疫应答后可产生记忆T淋巴细胞和记忆B淋巴细胞,故再次接触相同抗原时机体能迅速产生更强烈的免疫反应,而这种免疫反应可导致颅内动脉壁的慢性炎症持续存在,不断加重血管损伤,促使粥样硬化斑块进展、不稳定,甚至破裂,进而引发ICAS<sup>[34]</sup>。

#### 4.5.3 感染性炎症反应和无菌性炎症反应

研究表明,感染性炎症病原体相关分子模式和无菌性炎症损伤相关分子模式也参与了ICAS的发病<sup>[35]</sup>。Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)信号通路是感染性炎症病原体相关分子模式和无菌性炎症损伤相关分子模式的主要信号通路,在ICAS中,ox-LDL等物质可作为无菌性炎症损伤相关分子模式而激活TLR,最终导致炎症因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等)的转录和表达上调,促进炎症反应。动脉粥样硬化小鼠模型研究发现,外源性配体激活TLR2后会促进动脉粥样硬化斑块增大和动脉中膜形成,特别是通过IL-6介导促进活性氧的产生和平滑肌细胞迁移<sup>[36]</sup>。据推测,长期暴露于不稳定血流会刺激内皮细胞过表达TLR2,进而导致白

细胞黏附分子表达上调,促进粒细胞聚集和脱颗粒,这与动脉粥样硬化、血栓形成等血管病理机制中的炎症级联反应相吻合<sup>[37]</sup>。

#### 4.6 血流动力学作用

血流动力学在ICAS中扮演着重要角色。血流动力学改变会诱发血管内皮损伤和功能障碍,之后脂蛋白颗粒在内皮下间隙浸润、滞留和氧化<sup>[38]</sup>。血管内膜对局部血流生物力学的敏感性对血管稳态至关重要<sup>[39]</sup>。壁剪切应力(wall shear stress, WSS)是血液在血管壁上的摩擦力,其可影响斑块形成和稳定性,在直血管段,高WSS和层流会对内皮细胞产生保护作用,而在分叉和分支点的湍流会减少或振荡WSS,进而诱导内皮功能障碍和斑块形成<sup>[40]</sup>,粥样硬化的动脉远端血流较近端更加紊乱,故远端的内皮细胞更容易发生凋亡<sup>[41]</sup>。此外,血流与斑块会相互影响,血流可引起斑块破裂出血或脱落形成血栓,而斑块也可影响血流速度及方式,这种错综复杂的情况给血压管理带来一定挑战,即升高或降低血压均可能放大斑块的机械负担或影响狭窄后血流灌注<sup>[42]</sup>。

### 5 小结

综上所述,ICAS发病机制涉及复杂的病理过程。目前研究者普遍认为,内皮细胞损伤是ICAS的始动环节,长期暴露于高血压、高脂血症等危险因素可诱导内皮氧化应激与免疫损伤,促进脂质浸润、沉积。单核细胞向巨噬细胞分化并吞噬脂质形成泡沫细胞,平滑肌细胞迁移与细胞外基质分泌,共同推动脂质条纹向成熟斑块演变。纤维帽形成虽可在一定程度上稳定斑块,但其厚度与成分的动态变化可直接影响斑块稳定性。此外,炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生发展过程,血流动力学因素通过机械力也加速了ICAS的发病过程。尽管现有研究已初步阐明ICAS的核心机制,但仍存在诸多争议,如内皮-间质转化在斑块稳定性中的双重角色、遗传与代谢因素的精准调控网络及免疫记忆对慢性炎症的长期影响等,均有待更多高质量研究进一步证实。

作者贡献:张金磊进行文章的构思与设计,可行性分析,文献/资料收集、整理,撰写、修订论文;苑杨负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

© Editorial Office of Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

#### 参考文献

- [1] CHEN L H, SPAGNOLO-ALLENDE A, YANG D, et al. Epidemiology, pathophysiology, and imaging of atherosclerotic intracranial disease [J]. Stroke, 2024, 55 (2): 311-323. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.043630.
- [2] KIM Y D, CHOI H Y, CHO H J, et al. Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients [J]. Yonsei Med J, 2010, 51 (3): 318-325. DOI: 10.3349/yjm.2010.51.3.318.
- [3] LANGE M C, RIBAS G, SCAVASINE V, et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2018, 76 (10):

- 649–653.DOI: 10.1590/0004–282X20180095.
- [4] GUTIERREZ J, KHASIYEV F, LIU M H, et al.Determinants and outcomes of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (6): 562–571.DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.041.
- [5] WANG Y, ZHAO X, LIU L, et al.Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) study [J]. *Stroke*, 2014, 45 (3): 663–669.DOI: 10.1161/strokeaha.113.003508.
- [6] ROTZINGER D C, MOSIMANN P J, MEULI R A, et al.Site and rate of occlusive disease in cervicocerebral arteries: a CT angiography study of 2209 patients with acute ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38 (5): 868–874.DOI: 10.3174/ajnr.A5123.
- [7] 中国卒中学会科学声明专家组.症状性颅内外动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范: 中国卒中学会科学声明 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 27 (1): 64–71.DOI: 10.3969/j.issn.1673–5765.2017.01.014.
- [8] MORI T, FUKUOKA M, KAZITA K, et al.Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19 (8): 1525–1533.
- [9] 姜卫剑, 杜彬, 王拥军, 等.症状性颅内动脉狭窄的造影分型与支架成形术 [J]. *中华内科杂志*, 2003, 42 (8): 545–549. DOI: 10.3760/j.issn:0578–1426.2003.08.007.
- [10] HIGASHIDA R T, FURLAN A J, ROBERTS H, et al.Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34 (8): e109–137. DOI: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
- [11] 中华医学会急诊医学分会, 急性缺血性脑卒中侧支循环评估与干预中国急诊专家共识组.急性缺血性脑卒中侧支循环评估与干预中国急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31 (10): 1310–1318.
- [12] MA Y H, LENG X Y, DONG Y, et al.Risk factors for intracranial atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 281: 71–77.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.015.
- [13] NORDESTGAARD L T, CHRISTOFFERSEN M, FRIKKE-SCHMIDT R.Shared risk factors between dementia and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (17): 9777.DOI: 10.3390/ijms23179777.
- [14] SILVEIRA ROSSI J L, BARBALHO S M, REVERETE DE ARAUJO R, et al.Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38 (3): e3502.DOI: 10.1002/dmrr.3502.
- [15] WANG Y, SHI R T, ZHAI R, et al.Matrix stiffness regulates macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179: 106236.DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106236.
- [16] VATTATHIL S M, LIU Y, HARERIMANA N V, et al.A genetic study of cerebral atherosclerosis reveals novel associations with NTNG1 and CNOT3 [J]. *Genes*, 2021, 12 (6): 815.DOI: 10.3390/genes12060815.
- [17] HAGHIKIA A, ZIMMERMANN F, SCHUMANN P, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (6): 518–533.DOI: 10.1093/eurheartj/ehab644.
- [18] AN J, KIM H D, KIM S O, et al.Cervicocerebral atherosclerosis and its hepatic and coronary risk factors in patients with liver cirrhosis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28 (1): 67–76.DOI: 10.3350/cmh.2021.0202.
- [19] 李晨, 李蓉, 李立.动脉粥样硬化研究: 缘起、观点及发展趋势 [J]. *临床医学进展*, 2022, 12 (5): 4934–4950.DOI: 10.12677/ACM.2022.125716.
- [20] WU Y, SU S G, XIE Y, et al.Murine models of vascular endothelial injury: techniques and pathophysiology [J]. *Thromb Res*, 2018, 169: 64–72.DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.014.
- [21] 王道鑫, 张添光, 缪朝玉.血管内皮细胞线粒体氧化应激与动脉粥样硬化 [J]. *药学实践与服务*, 2023, 41 (6): 329–334, 388.DOI: 10.12206/j.issn.2097–2024.202205116.
- [22] POBER J S, MIN W, BRADLEY J R.Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 71–95.DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092155.
- [23] GAGGINI M, GORINI F, VASSALLE C.Lipids in atherosclerosis: pathophysiology and the role of calculated lipid indices in assessing cardiovascular risk in patients with hyperlipidemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24 (1): 75.DOI: 10.3390/ijms24010075.
- [24] MALEKMOHAMMAD K, SEWELL R D E, RAFIEIAN-KOPAEI M.Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (8): 301.DOI: 10.3390/biom9080301.
- [25] MAIOLINO G, ROSSITTO G, CAIELLI P, et al.The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 714653.DOI: 10.1155/2013/714653.
- [26] BOTTS S R, FISH J E, HOWE K L.Dysfunctional vascular endothelium as a driver of atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 787541.DOI: 10.3389/fphar.2021.787541.
- [27] GOLE S, TKACHENKO S, MASANNAT T, et al.Endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis: friend or foe? [J]. *Cells*, 2022, 11 (19): 2946.DOI: 10.3390/cells11192946.
- [28] LIBBY P.Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117 (13): 2525–2536. DOI: 10.1093/cvr/evab303.
- [29] CHEN P Y, QIN L F, BARNES C, et al.FGF regulates TGF- $\beta$  signaling and endothelial-to-mesenchymal transition via control of let-7 miRNA expression [J]. *Cell Rep*, 2012, 2 (6): 1684–1696.DOI: 10.1016/j.celrep.2012.10.021.
- [30] BJÖRKERUD S, BJÖRKERUD B.Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability [J]. *Am J Pathol*, 1996, 149 (2): 367–380.
- [31] CREA F, LIBBY P.Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment [J]. *Circulation*, 2017, 136 (12): 1155–1166.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870.

- [65] XU Y P, ZHANG J F, WANG M, et al. Mobilization of the nonconjugative virulence plasmid from hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Genome Med*, 2021, 13 (1): 119. DOI: 10.1186/s13073-021-00936-5.
- [66] PU D N, ZHAO J K, CHANG K, et al. "Superbugs" with hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: the rise of such emerging nosocomial pathogens in China [J]. *Sci Bull*, 2023, 68 (21): 2658-2670. DOI: 10.1016/j.scib.2023.09.040.
- [67] HUA Y N, WANG J Y, HUANG M, et al. Outer membrane vesicles-transmitted virulence genes mediate the emergence of new antimicrobial-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11 (1): 1281-1292. DOI: 10.1080/22221751.2022.2065935.
- [68] XIE M M, YANG X M, XU Q, et al. Clinical evolution of ST11 carbapenem resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Commun Biol*, 2021, 4 (1): 650. DOI: 10.1038/s42003-021-02148-4.
- [69] JIN L Y, WANG R B, GAO H, et al. Identification of a novel hybrid plasmid encoding KPC-2 and virulence factors in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65 (6): e02435-20. DOI: 10.1128/AAC.02435-20.
- [70] FARZAND R, RAJAKUMAR K, ZAMUDIO R, et al. ICEKp2: description of an integrative and conjugative element in *Klebsiella pneumoniae*, co-occurring and interacting with ICEKp1 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 13892. DOI: 10.1038/s41598-019-50456-x.
- [71] EGER E, HEIDEN S E, BECKER K, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 420 with a chromosomally inserted virulence plasmid [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (17): 9196. DOI: 10.3390/ijms22179196.
- [72] TANG N, LI Y, YAO S G, et al. Epidemicity and clonal replacement of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with diverse pathotypes and resistance profiles in a hospital [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2023, 32: 4-10. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.11.007.
- (收稿日期: 2024-10-27; 修回日期: 2025-02-18)  
(本文编辑: 谢武英)

(上接第132页)

- [32] TALEB S, TEDGUI A, MALLAT Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (2): 258-264. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303567.
- [33] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (2): 315-327. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
- [34] OLEJARZ W, ŁACHETA D, GŁUSZKO A, et al. RAGE and TLRs as key targets for antiatherosclerotic therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2018; 7675286. DOI: 10.1155/2018/7675286.
- [35] HANSSON G K, HERMANSSON A. The immune system in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (3): 204-212. DOI: 10.1038/ni.2001.
- [36] WANG X X, LV X X, WANG J P, et al. Blocking TLR2 activity diminishes and stabilizes advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34 (8): 1025-1035. DOI: 10.1038/aps.2013.75.
- [37] 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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310694.
- [38] FALK E. Pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (8 Suppl): C7-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
- [39] THONDAPU V, MAMON C, POON E K W, et al. High spatial endothelial shear stress gradient independently predicts site of acute coronary plaque rupture and erosion [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117 (8): 1974-1985. DOI: 10.1093/cvr/cvaa251.
- [40] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv044.
- [41] TRICOT O, MALLAT Z, HEYMES C, et al. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques [J]. *Circulation*, 2000, 101 (21): 2450-2453. DOI: 10.1161/01.cir.101.21.2450.
- [42] CHEN Z M, LIU J, WANG A Q, et al. Hemodynamic impairment of blood pressure and stroke mechanisms in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Stroke*, 2024, 55 (7): 1798-1807. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.046051.
- (收稿日期: 2024-10-07; 修回日期: 2025-02-16)  
(本文编辑: 谢武英)