

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.022

动脉粥样硬化的细胞靶向治疗策略研究进展^{*}蒋如芳, 文雯综述, 刘健[△]审校

成都医学院第一附属医院超声医学科, 四川成都 610500

摘要: 动脉粥样硬化是一种由脂质代谢紊乱和慢性炎症共同参与的慢性血管疾病, 是引发心脑血管事件的主要原因之一。该文从细胞层面出发, 重点综述了巨噬细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化发生、发展过程中的作用机制及其作为靶点在治疗中的研究进展。巨噬细胞作为核心免疫细胞, 参与脂质吞噬、炎症因子释放及坏死核心形成, 是目前细胞靶向治疗的研究热点。血管内皮细胞功能障碍是病变起始环节, 其修复与保护对延缓病程具有重要意义。血管平滑肌细胞则在斑块纤维帽的形成与稳定中发挥双重作用, 其表型转换亦与斑块易损性密切相关。近年来, 基于这些细胞的多种靶向干预策略不断涌现, 包括小分子药物、RNA 干扰技术、纳米药物载体等, 显现出较高的研究价值和临床应用潜力。尽管细胞靶向治疗取得了一定进展, 但仍存在递送效率不高、特异性不足及转化应用受限等问题。未来应加强多细胞相互作用机制的研究, 优化靶向载体系统, 探索多靶点联合干预策略, 为动脉粥样硬化的精准防治提供更为可靠的理论依据和技术支撑。

关键词: 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 靶向治疗

中图分类号: R617.1; R337.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)03-0421-07

Research progress on cellular targeted therapy strategies for atherosclerosis^{*}JIANG Rufang, WEN Wen, LIU Jian[△]

Department of Ultrasound Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu

Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China

Abstract: Atherosclerosis is a chronic vascular disease driven by both lipid metabolism disorders and chronic inflammation, and it remains a leading cause of cardiovascular and cerebrovascular events. This review focuses on the cellular mechanisms involved in the pathogenesis and progression of atherosclerosis, with particular emphasis on macrophages, vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells, as well as recent advances in targeting these cells for therapeutic purposes. As key immune cells, macrophages are central to lipid uptake, inflammatory cytokine release, and necrotic core formation, making them a hotspot in current cell-targeted therapy research. Endothelial dysfunction initiates lesion development, and strategies that preserve or restore endothelial function are crucial for disease attenuation. Vascular smooth muscle cells contribute to both fibrous cap formation and plaque stability, and their phenotypic switching is closely associated with plaque vulnerability. In recent years, a variety of targeted intervention strategies have emerged based on these cells, including small-molecule drugs, RNA interference technologies, and nanoparticle-based delivery systems, all demonstrating significant research value and clinical potential. However, challenges such as low delivery efficiency, limited specificity, and translational barriers remain. Future research should emphasize the intercellular mechanisms involved in atherosclerosis, optimize delivery platforms, and explore multi-target combinatorial strategies to provide a more robust theoretical and technological foundation for the precise prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis; macrophages; vascular endothelial cell; vascular smooth muscle cell; targeted therapy

动脉粥样硬化(AS)是一种由脂质代谢紊乱和炎症反应引起的慢性动脉疾病, 主要表现为动脉壁增厚、管腔狭窄, 进而导致心血管疾病(CVD)^[1]。据统计, 每年有超过 1 790 万人死于 CVD, 占全球总死亡

人数的 32%^[2]。传统的 AS 治疗方法包括生活方式干预、药物和手术治疗, 但仍存在局限性。细胞靶向治疗是一种新的治疗策略, 其通过调控 AS 关键细胞及其信号通路实现精准治疗, 如巨噬细胞、血管内皮

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81800446); 四川省医学会科研项目 (S22050); 四川省教育厅科研项目 (JG2021-1205); 成都医学院第一附属医院科研项目 (CYFY-GQ18)。

[△] 通信作者, E-mail: liujiansh@126.com。

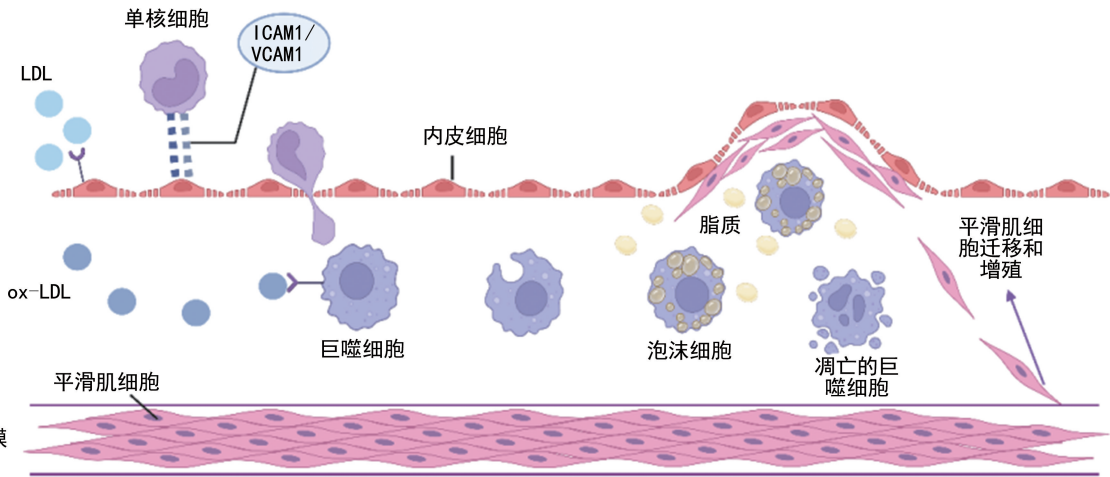
引用格式: 蒋如芳, 文雯, 刘健. 动脉粥样硬化的细胞靶向治疗策略研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(3): 421-427.

细胞和血管平滑肌细胞,以抑制斑块形成、增强斑块稳定性进而阻止 AS 进展。本文综述了其作用机制及细胞靶向治疗的最新进展,希望为 AS 的机制研究与防治提供新的思路。

1 巨噬细胞靶向治疗

巨噬细胞作为动脉斑块中主要的免疫细胞类型,在免疫反应和 AS 的进展中起着核心作用^[3]。血液中的单核细胞是巨噬细胞的主要来源。它们黏附于活化的血管内皮细胞并迁移至内皮下间隙,被募集到病变部位^[4]。在动脉斑块内,巨噬细胞吞噬修饰性低密度脂蛋白(LDL),转化为泡沫细胞,促进早期 AS 病变的进展^[5]。这些泡沫细胞进一步触发炎症级联反应,促进脂蛋白沉积和细胞外基质重塑,导致持续的慢性炎症,AS 病变进展到以巨噬细胞凋亡增加和凋亡细

胞(ACs)清除障碍为特征的晚期阶段^[6],见图 1。尽管巨噬细胞可通过促进炎症反应导致疾病的进一步发展,但它们还可以通过促进纤维帽的形成及清除 ACs 以防止坏死核心形成,从而稳定 AS 斑块。早期 AS 阶段,ACs 被邻近的巨噬细胞以一种称为胞葬作用的保护性过程有效清除^[7-8];在晚期 AS 中,ACs 清除障碍导致 ACs 积聚、坏死核心形成及保护性纤维帽变薄,增加斑块破裂风险,并且可能诱发心血管事件,如心肌梗死和卒中^[9]。目前,研究者们已经尝试了多种策略来靶向作用促 AS 的巨噬细胞,从而改善 AS^[10]。这些策略包括抑制巨噬细胞的募集、增强巨噬细胞的胞葬作用、诱导巨噬细胞复极化及促进巨噬细胞内胆固醇外排等。



注:ox-LDL 为氧化低密度脂蛋白;ICAM1 为细胞间黏附分子 1;VCAM1 为血管细胞黏附分子 1。

图 1 AS 的形成过程

1.1 巨噬细胞的募集 单核细胞向动脉壁的浸润与募集是最早促进 AS 斑块进展的过程之一^[11]。研究普遍认为,抑制单核细胞募集是很有前途的治疗靶点,因为它不仅可以抑制巨噬细胞在斑块中的聚集和增殖,而且可以防止 AS 斑块的不稳定及破裂^[12]。例如,有研究使用载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})高胆固醇血症小鼠模型发现,分化簇 200(CD200)缺失会加剧 AS 的病变形成与斑块不稳定性^[13]。CD200 是一种调控性免疫检查点分子,可与其受体 CD200R 相互作用抑制免疫活性。有研究表明,CD200-CD200R 信号轴能够有效抑制病变部位巨噬细胞的活化、降低 CCR2 趋化因子的表达,从而减少 Ly6C 高表达(Ly6C^{hi})单核细胞和 CCR2⁺(表达 CCR2 的细胞)巨噬细胞向斑块区域的募集与积聚^[14]。这一发现为 AS 的免疫治疗提供了新靶点。此外,另一项研究表明,通过内皮特异性 GATA 结合蛋白 6(GATA6)敲除小鼠模型发现,GATA6 下调可抑制 Cmpk2-NLRP3 信号通路和 C-C 趋化因子配体 5(CCL5)表达,从而减少单核细胞对内皮的黏附与迁移,导致巨噬细胞浸润减少,减少斑块形成^[15]。这项研究不仅为内皮介导的单核细胞募集提供机制支持,

也强调阻断这一轴可控制早期炎症反应,从源头减缓 AS 进展。总之,这些研究表明,靶向纳米颗粒可通过调控循环单核细胞并抑制其向血管壁的募集,从而有效减少并稳定 AS 斑块。

从当前研究进展来看,虽然靶向单核细胞募集在动物模型中显示出良好的抗 AS 效果,但在向临床转化的过程中仍面临一些挑战,例如特异性靶向效率、系统性免疫抑制的潜在风险及长期治疗的安全性。因此,未来的研究应更加聚焦于如何增强治疗的精准性及安全性,特别是在利用纳米颗粒等新型递送系统时,更应注重其生物相容性与组织靶向能力。总体而言,调控单核细胞募集仍是当前 AS 干预研究的热点之一,其治疗潜力值得进一步深入探索。

1.2 增强胞葬作用 凋亡巨噬细胞的吞噬清除,即胞葬作用,在 AS 早期比晚期更有效,更有助于病变的消退。胞葬作用的缺失导致坏死核心的形成和扩展,并触发炎症反应,进而促进晚期 AS 斑块的不稳定及血栓形成。有研究者构建了具有清除功能的嵌合抗原受体巨噬细胞^[16],并结合可释放肝 X 受体(LXR)激动剂的活性氧(ROS)响应型纳米粒子,增强了在 AS 微环境中的胞葬能力。该研究不仅展示了细胞工

程与纳米技术的协同增效作用,还为精准治疗提供了新模式。另外,还有研究揭示 AS 环境中的胆固醇氧化物(如 7-酮胆固醇)通过诱导内质网应激,激活 PERK-ATF4-TRB3-Rab27a 通路,抑制细胞吞噬晚期 ACs 的胞葬效应^[17]。研究使用化学伴侣 4-苯基丁酸或 TRB3 基因敲除可恢复胞葬功能、减轻坏死核心与炎症反应,表明通过抑制该通路有望提升巨噬细胞胞葬能力,并稳定动脉斑块。因此,增强巨噬细胞的胞葬作用,具有稳定易损斑块并促进炎症消退的潜力,是延缓 AS 进展的有效策略。

1.3 巨噬细胞表型的复极化 巨噬细胞根据活化状态和功能可以分为经典活化的 M1 型和替代活化的 M2 型。M1 型巨噬细胞在 AS 斑块中主要分布于斑块的肩部与坏死核心区域,能分泌大量促炎性细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、一氧化氮(NO)和 ROS],加剧局部炎症并促进基质降解,推动斑块形成与不稳定性。相反,M2 型巨噬细胞通常富集于稳定斑块区域及新生血管旁,能分泌抗炎性细胞因子[如白细胞介素-10(IL10)、转化生长因子- β (TGF β)],促进 ACs 的吞噬清除,并支持胶原沉积与组织修复,从而有利于斑块稳定和病变逆转^[18]。研究表明,随着病变进展,M1/M2 比例动态变化,早期病灶 M2 占主导,而晚期尤其易损斑块区域 M1 增多;在斑块回退阶段,M2 型巨噬细胞比例上升伴随炎症缓解和纤维帽增厚^[19-20]。BIAN 等^[21]研究发现,miR-22-3p 在 ApoE^{-/-}小鼠中上调,可促进巨噬细胞向 M2 表型极化,同时抑制 NLRP3 炎症小体激活,降低 TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子水平。在高脂饮食模型中,miR-22-3p 处理组斑块面积减少,纤维帽更厚,炎症浸润明显减轻,表明 M1 向 M2 转化在抑制 AS 方面具有显著作用。此外,有研究设计了一种基于蛋白水解靶向嵌合体的 M2 巨噬细胞膜修饰纳米体系,可在 ApoE^{-/-}小鼠中增强 M1 向 M2 转化^[22]。处理组斑块面积减少超过 60%,并显著降低 M1 标记(iNOS)、上调 M2 标记(Arg1),同时抑制炎症微环境,展现出强效的抗炎与斑块稳定能力。因此,通过促进 M1 型向 M2 型巨噬细胞的转化,可有效减少 AS 的斑块面积,抑制疾病进展,并展现出显著的抗炎效应,为 AS 的治疗提供了新的干预策略。

1.4 促进巨噬细胞内胆固醇的流出 巨噬细胞内过量的胆固醇沉积会驱动斑块内慢性炎症,是 AS 形成和进展的关键机制之一。研究人员发现,通过提高 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)或 ATP 结合盒转运体 G1(ABCG1)的表达,能够有效促进负载脂肪的巨噬细胞中胆固醇的外排,从而防止其转化为泡沫细胞并抑制局部炎症反应^[23]。在这一机制中,LXR 激活是核心途径之一,其可上调 ABCA1 和 ABCG1 的表达,从而增强胆固醇向外周受体,如高密度脂蛋白(HDL)、LDL 或环糊精的转运。近期研究表明,利用类 HDL 纳米盘递送 LXR 激动剂到巨噬细胞,是一

种具有前景的靶向策略。这类纳米药物不仅增强了 ABCA1/ABCG1 表达,还提升了胆固醇的外排能力,有效减少巨噬细胞内的胆固醇积聚。更为重要的是,这种局部递送方式较传统 LXR 激动剂更具选择性,能有效避免全身性副作用,如高脂血症和肝脏毒性等问题,为 LXR 通路的临床转化提供了可能路径^[24]。此外,CHEN 等^[25]研究了芒果苷与 LXR 激动剂 T0901317 联用的协同效应,发现该组合能通过激活自噬并上调 ABCA1/ABCG1 表达,增强胆固醇外排,减少巨噬细胞泡沫化。ApoE^{-/-}小鼠实验结果显示,联合治疗组 AS 病变面积减少,且斑块更加稳定,为联合靶向巨噬细胞脂质代谢和自噬通路提供新思路。

因此,靶向胆固醇外排不仅是调节斑块内脂质平衡的重要策略,更可能通过减轻炎症和改善巨噬细胞表型,达到稳定甚至逆转斑块发展的目的。然而,当前多数研究仍局限于动物模型和体外试验,其长期疗效、安全性及在不同斑块进展阶段的干预效果尚需进一步探讨。未来的研究应重点关注:(1)开发具有组织特异性、高生物稳定性的递送载体;(2)探索天然产物与小分子激动剂的协同机制;(3)评估在不同个体代谢背景下的反应差异。综合来看,以 ABCA1/ABCG1 通路为核心的巨噬细胞胆固醇外排调控,有望成为 AS 精准治疗的重要方向。

2 血管内皮细胞的靶向治疗

2.1 血管内皮功能及其在 AS 中的作用 血管内皮细胞是在血浆和血管组织之间构成血管内膜的特殊上皮细胞。这些细胞不仅可合成和分泌多种生物活性物质,还在血浆与组织液的物质交换中发挥关键作用。此外,血管内皮细胞参与血压调节、凝血-抗凝平衡、血管张力维持及血管通透性控制,从而保证了血管的长期通畅。多种理化因素可导致血管内皮细胞受损,进而引发内皮功能障碍;另一方面,受损的血管内皮细胞还可分泌大量的生长因子和炎症介质,它们能够促进血管平滑肌细胞增殖,并诱导不稳定 AS 斑块的形成。因此,血管内皮损伤是 AS 发生和发展的早期关键事件,保护血管内皮细胞免受损伤是 AS 治疗及抗 AS 药物研发的重要策略之一^[26]。

2.2 基于中药活性成分的靶向策略 近年来,多种天然产物及中药复方在保护血管内皮细胞方面展现出潜在优势^[27]。例如,姜黄素不仅可促进巨噬细胞的复极化,同时在保护血管内皮细胞方面亦发挥重要作用。姜黄素可抑制多种致病因素诱导的促炎性细胞因子、黏附因子及 ROS 的过度表达,从而有效抑制氧化应激和炎症反应,同时诱导内皮型一氧化氮合酶(NOS)产生适量的 NO,维持血管内皮细胞的正常功能^[28]。此外,有研究利用网络药理学结合 ApoE^{-/-}小鼠实验,证实复方丹参片可通过调控氧化应激、细胞凋亡和炎症路径,特别是抑制单核细胞黏附因子选择素 P(SELP)与 C-C 趋化因子配体 2(CCL2),在保护内皮屏障功能、抑制炎症介导的内皮损伤中发挥关键作用。体内试验证明,其有效降低斑块面积并改善

脂质代谢异常^[29]。同样,白藜芦醇介导抗 AS 和心脏保护。它保护内皮细胞免受脂质损伤,通过调节 NO 合成促进血管舒张,并通过限制脂质过氧化和抑制血小板聚集来清除氧自由基和超氧自由基。有研究表明,白藜芦醇抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,下调炎症因子(TNF- α 、C 反应蛋白)、基质金属蛋白酶-9(MMP9)和 CD40 配体(CD40L)的表达,降低斑块形成与内皮炎症程度^[30]。此外,还有研究表明,白藜芦醇通过抑制 Pin1-Notch1 信号通路,在小鼠 AS 模型中减少可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)等黏附分子[人单核白血病细胞系(THP-1)细胞黏附],增强人脐静脉内皮细胞的抗凋亡能力,改善内皮损伤^[31]。尽管上述天然化合物在 AS 防治中展现出潜在疗效,但其药代动力学特性及临床应用仍需进一步研究,以验证其安全性和有效性。

2.3 靶向内皮衰老的纳米治疗策略 此外,衰老的血管内皮细胞在 AS 进展中发挥关键作用。因此,靶向缓解细胞衰老已成为一种极具前景的治疗策略。有研究者构建了一种骨桥蛋白(OPN)修饰的纳米脂质体(CZALO),其内部封装 L-精氨酸(L-Arg)和氧化锕纳米颗粒(CZ NPs),以实现针对 AS 的靶向治疗。该纳米系统在经历巨噬细胞趋化作用及 OPN 介导的内化后,CZ NPs 可有效清除 ROS,减少胆固醇摄取,并促进巨噬细胞表型向抗炎状态转化,从而改善局部炎症微环境。此外,在巨噬细胞内,过表达的 NOS 可催化 L-Arg 生成 NO,并实现选择性原位释放,释放的 NO 弥散至内皮细胞后,可调控衰老相关分泌表型因子的表达,增强溶酶体功能,缓解细胞周期停滞,并减少 DNA 损伤,从而发挥抗衰老作用。CZALO 纳米脂质体在体内外实验中均表现出显著的抗氧化与抗衰老效应,并在最小毒性的情况下显著减轻 AS 病变。该“双重作用”纳米治疗策略为维持血管微环境稳态及提升 AS 治疗效果提供了一种创新性的干预手段^[32]。

血管内皮细胞是 AS 早期干预的重要靶点。无论是基于中药活性成分的多通路调控,还是基于先进纳米材料的联合治疗系统,均为延缓或逆转内皮功能障碍、改善局部炎症状态提供了可行策略。未来研究应进一步探索其药代动力学特性、生物安全性及临床转化潜力,以期实现从实验室向临床的有效过渡。

3 血管平滑肌细胞的靶向治疗

3.1 血管平滑肌细胞在 AS 中的角色 生理状态下,血管平滑肌细胞主要存在于血管的中膜层,其适度增殖和迁移对血管损伤起到修复作用。然而,在 AS 病变的情况下,血管平滑肌细胞会从血管中膜迁移至内膜,从而导致其在进展中的 AS 斑块中大量积聚。随着时间的推移,这些细胞不断增殖并分泌细胞外基质大分子,进一步促进 AS 斑块的发展。此外,血管平滑肌细胞作为纤维帽的重要组成部分,与 AS 斑块稳定性密切相关。血管平滑肌细胞可通过迁移和增殖包

绕坏死核心,形成纤维帽,从而增强斑块稳定性。另一方面,在斑块进展过程中,血管平滑肌细胞可能发生表型转化,导致功能性血管平滑肌细胞数量减少,纤维帽变薄,进而增加斑块破裂风险^[33]。

3.2 血管平滑肌细胞增殖与迁移的调控机制及靶向策略 血管平滑肌细胞的增殖和迁移是一个高度动态且复杂的过程,受到多种因素的精细调控。其中,炎症和氧化应激反应的相互作用是关键调节因素之一。促炎性细胞因子不仅促进炎症反应的发生和持续,还能够驱动血管平滑肌细胞的增殖和迁移。此外,慢性、低度的炎症状态可诱导 ROS 的产生,并通过激活特定信号通路进一步刺激血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[34]。例如,miR-31-5p 通过抑制纤维蛋白结构域含蛋白 5(FNDC5)表达、增强 NADPH 氧化酶 2(NOX2)活性,从而促进血管平滑肌细胞的迁移与氧化应激反应^[35]。因此,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,减轻炎症和氧化应激,成为延缓 AS 进展的有效治疗策略。ZHA 等^[36]研究表明,吴茱萸碱可通过抑制血管平滑肌细胞由收缩表型向合成表型转化,从而降低血管平滑肌细胞的增殖和迁移水平,并延缓 AS 的发生与发展。还有研究发现杜鹃素通过双向调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制血管平滑肌细胞的增殖并保护其免受氧化损伤,这可能有助于抑制新内膜形成^[37]。此外,抑制 ROS 生成、维持抗氧化稳态,或通过调控微小 RNA(miRNA)表达来调节下游保护因子,均被视为可行的干预策略。

3.3 血管平滑肌细胞的表型转换及其治疗意义 血管平滑肌细胞生物学的一个关键过程是表型转换,即由收缩表型(分化型、静止型、非迁移型)向合成表型(去分化、增殖、迁移能力增强)转变。在血管平滑肌细胞向内膜迁移之前,其必须经历表型转换,从收缩表型转换为合成表型。在 AS 病理环境下,血管平滑肌细胞进一步向促炎/巨噬细胞样表型转变,从而增加斑块的不稳定性^[38]。现有研究表明,维持血管平滑肌细胞的收缩表型有助于维持血管壁的正常结构与功能,并延缓 AS 发生及进展^[39]。因此,维持血管平滑肌细胞收缩型、抑制血管平滑肌细胞向合成型转化对抗 AS 具有积极意义。多项研究表明,整合素在血管平滑肌细胞表型转换过程中发挥多重调控作用^[40-41]。有研究表明,整合素 $\alpha 8$ (Itga8)可促进血管平滑肌细胞的收缩表型,并抑制其迁移^[42]。基因组分析显示,Itga8 基因在 5' 启动子区域附近含有一个近端 CArG 盒和一个远端保守的 CArG 盒。大多数血管平滑肌细胞收缩相关基因均包含 CArG 元件,并由血清反应因子(SRF)及心肌蛋白结合调控。然而,研究数据显示,SRF 和心肌蛋白均无法在体外激活 Itga8 启动子^[43],这表明 Itga8 的调控独立于心肌蛋白-SRF-CArG 复合物介导的血管平滑肌细胞(VSMC)收缩基因表达。此外,在 Itga8-CreERT2 小鼠模型中敲除 SRF 可导致收缩蛋白表达下降,而 Itga8 的表达水平未受影响,这进一步表明 Itga8 可作为靶向诱导

型环化酶 Cre 重组酶(Cre)的理想位点^[42]。因此,以整合素为靶点的治疗策略或可为 AS 的早期干预提供新的方向^[44]。

血管平滑肌细胞在 AS 中的角色复杂且关键,其增殖、迁移及表型转换均受多种因素调控。靶向抑制 VSMC 的异常增殖和迁移、保护其收缩表型及利用整合素等新靶点,均为延缓 AS 发展和增强斑块稳定性的有效策略。未来研究应进一步探索其分子机制和临床转化潜力。

4 总结与展望

本文总结了 AS 发病过程中主要细胞群(包括巨噬细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞)在炎症反应、脂质代谢失衡等病理环节中的关键作用,系统梳理了当前基于这些细胞的靶向治疗策略及其研究进展。细胞靶向治疗为 AS 精准治疗提供了新的方向,具有良好的应用前景。

4.1 当前研究面临的主要问题与挑战 (1)机制研究尚不完善:AS 涉及多细胞、多因子动态相互作用,现有研究多集中于单一细胞靶点,缺乏系统的协同调控机制研究;(2)药物递送效率与特异性有限:纳米载体等新型递送系统仍存在靶向效率低、体内稳定性差、免疫原性强等问题,难以满足临床应用需求;(3)缺乏临床转化证据:目前大多数研究停留在动物实验或体外试验,尚缺乏系统性的临床试验数据支持靶向策略的有效性与安全性。

4.2 未来研究展望

4.2.1 多细胞协同干预将成为发展重点 除了巨噬细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞外,AS 的发展还涉及多种免疫相关细胞,如 T 细胞、B 细胞、树突状细胞及中性粒细胞等。研究发现,这些细胞在炎症信号放大、免疫调控及斑块破裂前的应激反应中具有关键作用。例如,调节性 T 细胞通过分泌 IL-10 等抗炎性细胞因子抑制 AS 进展,成为免疫调控治疗的潜在靶点^[45];中性粒细胞释放的中性粒细胞胞外捕获网与斑块不稳定性密切相关,抑制其形成可缓解局部炎症^[46]。因此,未来研究应从单一细胞靶点扩展至多细胞间的相互作用网络,深入探讨免疫细胞与血管结构细胞间的信号通路及调控机制,实现多靶点协同干预,提高治疗综合效果。

4.2.2 智能药物递送系统有待突破 结合纳米技术与生物工程,开发具备靶向识别、精准释放、可控降解等功能的智能载体系统,将显著提升细胞靶向治疗的效率与安全性,为临床转化奠定基础。

4.2.3 基因编辑与 RNA 干预技术拓展治疗边界 CRISPR/Cas 等基因编辑工具与小干扰 RNA、miRNA 等 RNA 干预策略的结合,有望实现对关键靶点的精准调控,为不同阶段 AS 患者提供个性化干预手段。

4.2.4 构建标准化临床研究体系势在必行 应加强多中心、标准化的临床试验设计,明确评价指标,推动基础研究成果向临床应用转化,提升细胞靶向治疗的

可及性和可信度。

随着相关技术的持续进步与多学科融合,细胞靶向治疗有望在 AS 的防治中实现重大突破,为实现精准医疗和个体化治疗目标提供重要支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 蒋如芳:研究构思、文献查阅、资料整理论文初稿;文雯:思路指导、资料汇总;刘健:研究设计、论文定稿。

参考文献

- [1] GUSEV E, SARAPULTSEV A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 7910.
- [2] NAEEM A, ABBAS S H, YOUSAF M, et al. Global impact and strategies to reduce the mortality from cardiovascular diseases[M]. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024: 283-306.
- [3] BLAGOV A V, MARKIN A M, BOGATYREVA A I, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cells, 2023, 12(4): 522.
- [4] MEDRANO B M, SIMÓN C B, JIMÉNEZ W, et al. Monocyte-endothelial cell interactions in vascular and tissue remodeling[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1196033.
- [5] BAXTER A A, POON I K H, KARUNAKARAN D. Macrophage cannibalism: efferocytosis in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2025, 36(6): 333-341.
- [6] GUI Y, ZHENG H, CAO R Y. Foam cells in atherosclerosis: novel insights into its origins, consequences, and molecular mechanisms[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 845942.
- [7] GHORBANZADEH S, KHOJINI J Y, ABOUALI R, et al. Clearing the path: exploring apoptotic cell clearance in inflammatory and autoimmune disorders for therapeutic advancements[J]. Mol Biotechnol, 2025, 67(6): 2223-2238.
- [8] SHU L X, CAO L L, GUO X, et al. Mechanism of efferocytosis in atherosclerosis[J]. J Mol Med (Berl), 2024, 102(7): 831-840.
- [9] MLYNARSKA E, CZARNIK W, FULARSKI P, et al. From atherosclerotic plaque to myocardial infarction: the leading cause of coronary artery occlusion[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7295.
- [10] NANKIVELL V, VIDANAPATHIRANA A K, HO-OGENDOORN A, et al. Targeting macrophages with multifunctional nanoparticles to detect and prevent atherosclerotic cardiovascu-

- lar disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(8): 819-838.
- [11] SLENDERS L, TESSELS D E, VAN DER LAAN S W, et al. The applications of Single-Cell RNA sequencing in atherosclerotic disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 826103.
- [12] HÄRDTNER C, KUMAR A, EHLERT C A, et al. A comparative gene expression matrix in Apoe-deficient mice identifies unique and atherosclerotic disease stage-specific gene regulation patterns in monocytes and macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 371: 1-13.
- [13] KASSITERIDI C, COLE J E, GRISERI T, et al. CD200 limits monopoiesis and monocyte recruitment in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2021, 129(2): 280-295.
- [14] MONACO C, MCNAMARA C A, SLÜTTER B, et al. Immunotherapy for atherosclerosis[J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(4): 2141-2230.
- [15] WU W R, BAO W Z, CHEN X L, et al. Endothelial Gata6 deletion reduces monocyte recruitment and proinflammatory macrophage formation and attenuates atherosclerosis through Cmpk2-Nlrp3 pathways[J]. *Redox Biol*, 2023, 64: 102775.
- [16] CHUANG S T, STEIN J B, NEVINS S, et al. Enhancing CAR macrophage efferocytosis via surface engineered lipid nanoparticles targeting LXR signaling[J]. *Advanced Materials*, 2024, 36(19): 2308377.
- [17] SINGHAL A, DHAWAN U, BHUTIA K, et al. Lipid-induced ATF4 signalling impairs macrophage efferocytosis and promotes atherosclerotic plaque necrosis[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 395.
- [18] YANG B, HANG S H, XU S T, et al. Macrophage polarisation and inflammatory mechanisms in atherosclerosis: implications for prevention and treatment[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e32073.
- [19] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 679797.
- [20] HOU P B, FANG J K, LIU Z H, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 691.
- [21] BIAN X Y, PENG H Y, WANG Y, et al. MicroRNA-22-3p alleviates atherosclerosis by mediating macrophage M2 polarization as well as inhibiting NLRP3 activation[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(10): 3000605231197071.
- [22] HUANG J H, HUANG C J, YU L N, et al. Bioinspired PROTAC-induced macrophage fate determination alleviates atherosclerosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 1962-1976.
- [23] KARPOUZAS G A, RONDA N. Knowing your ABCs: macrophage ABCA1-mediated cholesterol efflux as a therapeutic target in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(12): 1406-1408.
- [24] YUAN W, YU B, YU M, et al. Synthetic high-density lipoproteins delivering liver X receptor agonist prevent atherogenesis by enhancing reverse cholesterol transport[J]. *J Control Release*, 2021, 329: 361-71.
- [25] CHEN Q, WANG S, BAO R, et al. Combination of mangiferin and T0901317 targeting autophagy promotes cholesterol efflux from macrophage foam cell in atherosclerosis[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 5.
- [26] YANG L, LI X, NI L, et al. Treatment of endothelial cell dysfunction in atherosclerosis: a new perspective integrating traditional and modern approaches[J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1555118.
- [27] BU L L, YUAN H H, XIE L, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15160.
- [28] YANG C, ZHU Q, CHEN Y, et al. Review of the protective mechanism of curcumin on cardiovascular disease[J]. *Drug Des Devel The*, 2024, 18: 165-92.
- [29] LIU Y L, SU W W, LI P B, et al. Exploring the mechanism of fufang danshen tablet against atherosclerosis by network pharmacology and experimental validation[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(5): 643.
- [30] JI W, SUN J, HU Z, et al. Resveratrol protects against atherosclerosis by downregulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis model mice[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 414.
- [31] YU G H, FANG Y. Resveratrol attenuates atherosclerotic endothelial injury through the Pin1/Notch1 pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 446: 116047.
- [32] PENG Y, FENG W, HUANG H, et al. Macrophage-targeting Antisenescence nanomedicine enables in-situ NO induction for gaseous and antioxidative atherosclerosis intervention[J]. *Bioact Mater*, 2025, 48: 294-312.
- [33] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in ath-

erosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16 (12): 727-744.

[34] RONG Z H, LI F S, ZHANG R, et al. Ant-Ne-o-intimal formation effects of SLC6A6 in preventing vascular smooth muscle cell proliferation and migration via Wnt/ β -Catenin signaling[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):3018.

[35] ZHOU B, WU L L, ZHENG F, et al. miR-31-5p promotes oxidative stress and vascular smooth muscle cell migration in spontaneously hypertensive rats via inhibiting FNDC5 expression[J]. Bio-medicines, 2021, 9(8):1009.

[36] ZHA Y W, YANG Y Q, ZHOU Y, et al. Dietary evodiamine inhibits atherosclerosis-associated changes in vascular smooth muscle cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6653.

[37] FANG J, JIANG H, LIU E, et al. Farrerol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and protects them from oxidative injury via bidirectional modulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Natural Product Communications, 2023, 18(1):1934578X221117414.

[38] 崔源源, 赵福海. 血管平滑肌细胞表型对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(4):670-672.

[39] GUAN X, HU Y, HAO J, et al. Stress, vascular smooth muscle cell phenotype and atherosclerosis: novel insight into smooth muscle cell phenotypic transition in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2024, 26(8):411-425.

[40] JAIN M, CHAUHAN A K. Role of integrins in modulating smooth muscle cell plasticity and vascular remodeling: from expression to therapeutic implications[J]. Cells, 2022, 11(4):646.

[41] FINNEY A C, STOKES K Y, PATTILLO C B, et al. Integrin signaling in atherosclerosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74 (12): 2263-2282.

[42] CHEN R, MCVEY D G, SHEN D, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(20):e031121.

[43] KITCHEN C M, COWAN S L, LONG Xiao-chun, et al. Expression and promoter analysis of a highly restricted integrin alpha gene in vascular smooth muscle [J]. Gene, 2013, 513 (1):82-89.

[44] PAN H Z, HO S E, XUE C Y, et al. Atherosclerosis is a smooth muscle cell-driven tumor-like disease [J]. Circulation, 2024, 149 (24): 1885-1898.

[45] HU W, LI J, CHENG X. Regulatory T cells and cardiovascular diseases [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(23):2812-2823.

[46] MOSCHONAS I C, TSELEPIS A D. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis[J]. Atherosclerosis, 2019, 288:9-16.

(收稿日期:2025-06-25 修回日期:2025-10-16)
(编辑:熊欣然 陈晶)

(上接第 420 页)

[39] MORI Y, OKIMOTO Y, SAKAI H, et al. Targeting PDGF signaling of cancer-associated fibroblasts blocks feedback activation of HIF-1 α and tumor progression of clear cell ovarian cancer[J]. Cell Reports Med, 2024, 5(5):101532.

[40] 张杰, 朱熠, 张国楠. 副肿瘤性血小板增多症相关机制对卵巢癌治疗的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(3):280-284.

[41] HUFNAGEL D H, COZZI G D, CRISPENS M A, et al. Platelets, thrombocytosis, and ovarian cancer prognosis: surveying the landscape of the literature[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8169.

[42] 王媛秋, 曹琳彦, 郑飞云. 术前外周血中平均血小板体积与血小板计数的比率对上皮性卵巢癌患者预后影响的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(9):673-677.

[43] 王海静, 高萍, 张晶晶, 等. NLR、PLR 联合 CA125 对上皮性卵巢癌诊断及预后评估的研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1):30-32.

[44] ZHU J W, GIANNAKEAS V, NAROD S A, et al. Emerging applications of tumour-educated platelets in the detection and prognostication of ovarian cancer[J]. Protein Cell, 2023, 14 (8): 556-559.

[45] LIU C J, LI H Y, GAO Y, et al. Platelet RNA signature independently predicts ovarian cancer prognosis by deep learning neural network model[J]. Protein Cell, 2023, 14(8):618-622.

[46] 杨焕, 周臣, 陆晓媛. 平均血小板体积与卵巢癌预后的相关性分析 [J]. 检验医学, 2020, 35 (12):1255-1258.

(收稿日期:2025-06-22 修回日期:2025-10-18)
(编辑:熊欣然 陈晶)