

前言

在现代医学研究中，心血管健康和血管病变机制一直是核心议题。随着21世纪精准医学的兴起，动脉粥样硬化领域迎来了两个重大变革。一方面，血管生物学研究已不再仅仅停留在管腔狭窄的评估，而是深入探讨斑块的易损性、血流动力学及其分子机制，揭示了动脉粥样硬化是一个可以动态调控的过程；另一方面，超声医学作为一种非侵入性影像学技术，正在从传统的解剖成像逐步向功能成像、分子成像及诊疗一体化方向发展，极大改变了血管疾病的识别、评估及干预方式。在这个背景下，《动脉粥样硬化超声诊断与治疗》应运而生，其旨在整合前沿科技和临床应用，打造一个从早期诊断、风险评估到精准治疗的完整体系。

我们日益清晰地认识到，动脉粥样硬化已不再是单纯的局部血管壁增厚，而是一个系统性复杂疾病，涉及炎症反应、脂质代谢、血管壁力学改变及全身多个血管床的影响。从内皮功能失调到斑块破裂，从亚临床病变到终末期心脑血管事件，这一系列病理变化，都需要能够实时监测微小变化的技术，而超声正是这一“眼睛”。其在血管解剖、血流分析、斑块稳定性评估及介入治疗导航中都发挥着举足轻重的作用。

本书系统介绍动脉粥样硬化超声诊疗的最新进展，从基础的病理机制入手，详细解析动脉粥样硬化的形成原因及其新型危险因素，如肠道微生物群和炎症反应等，并深入探讨不同超声技术，包括常规二维超声、多普勒超声、超声造影及弹性成像等，帮助读者全面了解各项技术在动脉粥样硬化中的应用。

本书的亮点之一是采用“泛血管医学”的系统视角，从颅脑、颈部、心脏冠状动脉到腹部和四肢血管，详细分析动脉粥样硬化在不同部位的表现与特征，帮助读者掌握不同部位的诊断要点与超声技术的应用技巧。

在此基础上，本书的核心章节进一步聚焦于风险评估与早期干预。本书专门介绍了超声如何帮助筛查亚临床阶段动脉粥样硬化，并利用血流介导性血管扩张等功能性指标，评估心血管事件风险及药物疗效。这一部分强调了“防重于治”的临床理念，提供了防范和干预动脉粥样硬化的有效路径。

此外，超声在动脉粥样硬化治疗领域的创新应用也是本书的一大亮点。书中不仅讨论了超声引导下血管介入治疗，还介绍了如何通过超声空化效应和声动力效应进行

药物递送和血栓清除，为未来治疗方法的拓展提供了新的思路。

本书面向超声医学科、心血管内科、血管外科、神经内科的临床医师、研究生，以及从事生物医学影像与转化医学研究的相关专业人员。我们希望本书不仅能为临床提供全面的动脉粥样硬化超声诊疗知识，也能为多学科协作、技术研发及个体化医疗方案制订提供参考和借鉴。展望未来，随着超声分子影像的发展，人工智能在数据辅助诊断中的应用，超声医学有望在守护血管健康、实现心血管疾病全周期管理中发挥更大作用。

本书参考了国内外最新的指南和文献，凝聚了多位专家的实践经验和科研成果。虽然我们尽力完善内容，但篇幅和学术范围有限，可能存在不足之处，敬请同行专家和读者批评指正。我们将继续关注领域进展，并在后续修订中不断完善，推动血管超声技术规范应用与管理，促进其高质量发展。

重庆医科大学附属第二医院超声科

孙 阳

2025年12月

目 录

第1章 总论	1
1.1 动脉结构与血流动力学特征	1
1.2 动脉粥样硬化的新型危险因素	3
1.3 动脉粥样硬化的发病机制与病理生理过程	10
1.4 动脉粥样硬化的临床特征与基础诊疗策略	21
1.5 小结	23
第2章 动脉粥样硬化超声检查技术与应用	29
2.1 常规超声检查方法	29
2.2 超声特殊检查与新技术	33
2.3 小结	37
第3章 颅内动脉粥样硬化超声诊断	40
3.1 解剖	40
3.2 超声检查方法	48
3.3 超声表现	60
3.4 小结	68
第4章 颈部动脉粥样硬化超声诊断	72
4.1 解剖	72
4.2 超声检查方法	76
4.3 超声表现	85
4.4 小结	103
第5章 上肢动脉粥样硬化超声诊断	106
5.1 解剖	106
5.2 超声检查方法	107
5.3 超声表现	108
5.4 小结	111
第6章 冠状动脉粥样硬化超声诊断	112
6.1 解剖	112
6.2 超声检查方法	115

6.3	超声表现	123
6.4	小结	126
第7章	腹主动脉及其分支动脉粥样硬化超声诊断	128
7.1	解剖	128
7.2	超声检查方法	130
7.3	超声表现	132
7.4	小结	138
第8章	髂动脉及下肢动脉粥样硬化超声诊断	140
8.1	解剖	140
8.2	超声检查方法	142
8.3	超声表现	144
8.4	小结	148
第9章	亚临床动脉粥样硬化超声诊断	149
9.1	概述	149
9.2	亚临床动脉粥样硬化的超声诊断技术与评估方法	155
9.3	超声评估亚临床动脉粥样硬化的应用	159
9.4	小结	165
第10章	超声在动脉粥样硬化相关疾病风险评估与治疗管理中的应用	168
10.1	基于动脉粥样硬化结构与功能的风险评估	168
10.2	超声在动脉粥样硬化风险分层与临床决策中的应用	171
10.3	影像引导的治疗管理与药物评估	175
10.4	小结	185
第11章	超声在动脉粥样硬化精准治疗中的应用	188
11.1	超声引导血管介入治疗与围术期管理	188
11.2	超声波的生物学效应及其作用机制	194
11.3	超声介导的药物递送与释放	200
11.4	超声治疗与组织调控	207
11.5	小结	216
第12章	动脉粥样硬化超声诊疗的前沿技术与未来展望	223
12.1	高分辨率与超分辨率血管成像技术	223
12.2	多模态与血管腔内成像技术	225
12.3	超声设备形态创新：便携化与可穿戴化	227
12.4	超声分子影像与纳米诊疗一体化	228
12.5	动脉粥样硬化超声诊疗的智能化转型：人工智能与大数据的协同应用	230
12.6	临床转化挑战与未来发展方向	234

第1章 总论

动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是心脑血管疾病最重要的病理基础之一，主要发生于脑动脉、颈动脉、冠状动脉、腹主动脉分支及外周动脉等血管。其发生发展受遗传、基础疾病（高血压、糖尿病等）、环境和生活方式等多种因素影响，主要病理特征为脂质沉积、慢性炎症反应及纤维组织增生，最终形成斑块并导致管腔狭窄、闭塞或急性破裂。斑块的不稳定性直接决定心肌梗死、脑卒中等急性事件的发生风险，是全球范围内导致死亡与致残的首要原因之一。

近年来，随着分子生物学、影像学和临床研究的不断深入，人们对动脉粥样硬化的危险因素、发病机制及临床特征有了更为系统的认识；同时，诊疗策略也逐步从单纯控制危险因素发展到结构、功能与分子水平的综合干预。在这一过程中，无创影像学检查，尤其是超声技术，因安全、便捷和可重复的优势，在早期筛查、风险评估和疗效监测中发挥着越来越重要的作用。

本章将从动脉结构与血流动力学特征、动脉粥样硬化的新型危险因素、动脉粥样硬化的发病机制与病理生理过程及动脉粥样硬化的临床特征与基础诊疗策略4个方面展开，为后续深入理解超声在动脉粥样硬化中的诊断与治疗应用奠定基础。

1.1 动脉结构与血流动力学特征

动脉（artery）是循环系统的核心组成部分，负责将血液从心脏输送至全身，为各组织器官提供氧气和营养物质。其结构和功能的完整性对维持正常血流动力学和器官灌注至关重要。由于动脉壁长期承受较高的压力和脉动性血流，某些特定部位更容易发生动脉粥样硬化等结构性病变。深入理解动脉壁的解剖层次、血流动力学特征和粥样硬化的好发部位及机制，有助于揭示动脉病变的发生基础，并为预防与治疗提供理论支持。

1.1.1 血管壁结构与细胞组成

动脉发育起源于原肠胚阶段，由中胚层细胞分化为成血管母细胞，在胚胎第3周左右形成原始血管丛，并在Notch信号通路（如DLL4-Notch1信号通路）的调控下，诱导动脉特异性基因*Ephrin-B2*表达，实现动脉与静脉分化^[1-5]。

成熟动脉的管壁通常由3层同心排列的膜组成，即内膜、中膜和外膜（图1-1）。

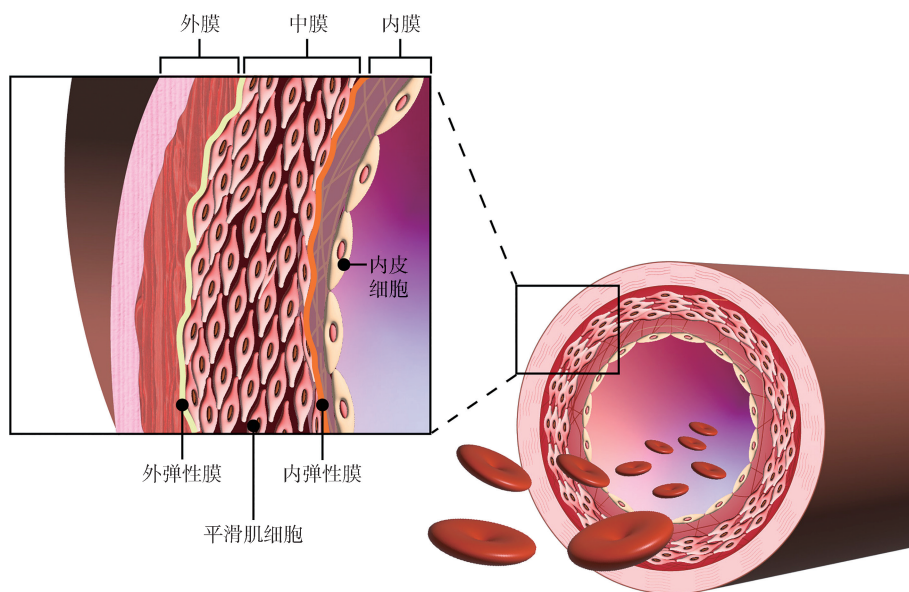


图 1-1 动脉壁结构与主要细胞组成

(1) 内膜 (tunica intima): 由单层内皮细胞 (endothelial cell, EC) 及纵行排列的结缔组织构成, 是血液与血管壁的直接界面, 参与调节血管通透性、血流动力学和炎症反应。内膜与中膜之间以内弹性膜分界。

(2) 中膜 (tunica media): 主要由环形排列的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)、弹性纤维、胶原纤维及基质构成, 负责血管收缩与舒张, 是调节血流阻力和血压的重要结构。中膜与外膜之间以外弹性膜分界。

(3) 外膜 (tunica externa): 由纵行排列的胶原纤维与弹性纤维构成, 含有营养血管、淋巴管及神经, 主要起机械支撑作用。

不同部位动脉的结构具有一定差异性。例如, 肺动脉因承受压力较小, 中膜平滑肌细胞与弹性纤维较少; 脐动脉缺乏内弹性膜, 中膜平滑肌细胞呈内纵外环排列, 外膜不明显; 硬脑膜动脉及大脑动脉因颅骨保护, 中膜、外膜发育较弱, 但内弹性膜非常发达。

1.1.2 血流动力学特征与内皮剪切力作用

动脉系统承受来自心脏射血的高压力与脉动性血流, 其血流动力学特征由血流速度、压力梯度与剪切力共同决定。

(1) 近心端大动脉 (如主动脉、颈总动脉近端): 血流呈高速层流, 剪切力高且方向稳定, 有助于维持内皮细胞的抗炎、抗增殖表型。

(2) 分叉处及弯曲处动脉: 血流模式复杂, 为动脉粥样硬化的高危部位, 常出现涡流、低剪切力或反向剪切力。这种环境易诱发内皮功能障碍、氧化应激及炎症反应, 这些因素均为动脉粥样硬化发生的病理基础。

(3) 远端小动脉与毛细血管前小动脉: 血流速度减慢, 剪切力逐渐减弱, 局部阻力增

加,有利于物质交换,但在病理状态下可能促进血栓形成。

长期暴露于低剪切力或振荡剪切力的血管内皮细胞常表现出黏附分子表达上调、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 活性下降^[6]和炎症因子释放增加,这些变化为动脉粥样硬化发生奠定了动力学和分子学基础。

1.1.3 动脉粥样硬化的好发部位及机制

动脉粥样硬化在血管上的发生具有明显的不均一性,呈现出特定的部位易感性,常见于动脉分叉、弯曲及血管直径骤变处。其形成机制可以从以下几个方面理解。

(1) 解剖学与血流动力学因素:在颈动脉分叉、冠状动脉近端、腹主动脉后壁、股浅动脉和腘动脉等解剖学特殊部位,血流模式复杂,常出现低剪切力、振荡性剪切力或涡流。这种不稳定的血流环境削弱了血管内皮的保护性表型,成为动脉粥样硬化的好发基础。

(2) 细胞与组织学改变:由于长期处于异常血流应力下,内皮细胞易发生功能障碍,表现为eNOS活性下降、氧化应激增强;平滑肌细胞迁移增殖、弹性纤维断裂和钙化沉积等组织学改变逐渐出现,导致内膜增厚和血管重塑。

(3) 分子机制与信号通路:在低剪切力或振荡剪切力区域,黏附分子如血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及趋化因子单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 高表达,促进炎症细胞黏附和浸润^[7,8];与此同时,抗动脉粥样硬化保护基因(如*KLF2*、*eNOS*)下调^[6],进一步削弱内皮防御作用,推动斑块形成。

综上,动脉粥样硬化的部位差异性解剖学结构、血流动力学环境与分子信号通路多因素交互作用的结果,其中动脉分叉、弯曲及直径骤变是最易发生病变的解剖学基础。

1.2 动脉粥样硬化的新型危险因素

目前学界普遍认为,动脉粥样硬化是一种由血管内皮功能障碍引发的慢性炎症性疾病,其主要特征包括血管通透性增加、细胞因子表达增强及抗血栓特性下降。受损的内皮细胞可促进低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 进入内膜并与细胞外基质中蛋白聚糖结合沉积,在此过程中,LDL易发生聚集、融合、氧化、酶促裂解和糖基化等修饰,呈现出更强的促炎性和免疫原性,从而推动动脉粥样硬化发生与发展。

动脉粥样硬化的危险因素可分为经典危险因素与新型危险因素:前者包括年龄、家族史、高血压、糖尿病、血脂异常、缺乏运动及肥胖等;后者包括炎症反应、脂代谢紊乱、血栓形成倾向、心理社会因素和肠道微生物群等。这些因素不仅驱动疾病进程,还通过调控脂质沉积、炎症水平及血管重塑影响斑块的稳定性。例如,血脂异常与慢性炎症可促进脂质核心扩大、纤维帽变薄,从而增加斑块破裂和血栓形成风险。此外,不同人群对危险因素的敏感性存在差异:女性在绝经前总体风险较低,但在绝经后显著升高;而儿童与青

少年时期的不良代谢状态及生活方式也可能为早期动脉粥样硬化发生埋下隐患。基于此,本部分将重点探讨新型危险因素在动脉粥样硬化发生发展中的作用。

1.2.1 炎症反应

炎症已被公认为动脉粥样硬化发生发展的核心驱动因素,其过程涉及先天性免疫和适应性免疫的共同作用。近年来,上游炎症信号分子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)被认为是预防动脉粥样硬化的直接靶点。CANTOS研究^[9]是一项国际多中心随机对照研究,共入选来自39个国家的10 061例既往心肌梗死且超敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)持续升高的患者。所有受试者在标准治疗的基础上接受卡那单抗(IL-1 β 单克隆抗体)或安慰剂治疗,中位随访3.7年。结果显示,卡那单抗能显著降低炎症标志物hs-CRP水平(降低39%),在不影响低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平的情况下,使主要不良心血管事件风险下降15%,并显著减少血管重建需求(降低30%)。该结果首次在临床大规模人群中直接验证了“炎症假说”,标志着炎症靶向治疗在动脉粥样硬化防治中的可行性。这一发现进一步凸显了炎症在动脉粥样硬化性心血管疾病发生发展中的关键作用,并表明其作用机制独立于血脂异常,从而拓展了防治策略的理论基础。

除IL-1 β 、IL-6等经典炎症通路外,其他炎症来源及其临床影响仍需要进一步探索。值得注意的是,口腔炎症尤其是慢性牙周病与动脉粥样硬化关系密切。流行病学数据显示,口腔健康状况不佳与炎症标志物升高及动脉粥样硬化风险增加相关。例如,德国SHIP研究^[10]的亚组分析显示,长期牙周炎和牙齿脱落与男性亚临床动脉粥样硬化显著相关。同样,我国台湾地区的一项基于超过14万例受试者的大型回顾性研究^[11]也表明,慢性牙周炎男性患者罹患颈动脉粥样硬化的风险显著增加。尽管这些研究结果提示牙周炎可能成为心血管疾病新的风险分层指标,但其因果关系和性别差异仍需要通过大规模前瞻性研究进一步验证。

在临床应用方面,C反应蛋白(CRP)和IL-6是研究最广泛的炎症标志物,被用于预测心血管风险,或作为亚临床动脉粥样硬化的潜在生物学指标。与此同时,现有临床数据表明hs-CRP是预测人群首次及复发性心血管事件的可靠指标。近期,一项基于9748名基线无动脉粥样硬化性心血管疾病个体的社区队列研究^[12]显示,无论基线脂质水平如何,hs-CRP均与未来动脉粥样硬化性心血管事件的发生风险显著相关。值得注意的是,炎症标志物在不同性别人群中呈现差异。女性hs-CRP平均水平比男性高约60%,且这一差异在青春期即已显现^[13, 14]。健康女性的hs-CRP与体重指数(body mass index, BMI)呈正相关,而男性中未见此规律^[15]。Cartier等研究提示,这一现象可能与女性皮下脂肪含量增加相关^[16]。综合上述证据,hs-CRP或许是女性更敏感的心血管风险预测指标,而这种差异的潜在机制可能与雌激素对炎症的调控作用密切相关。在过去20年中,大量研究聚焦于雌激素对炎症过程的影响。Eldridge等^[17]在一项针对未接受激素治疗的绝经后女性人群(平均年龄64岁)的研究中发现,CRP水平与循环雌二醇浓度密切相关,而在60岁以

上女性中,雌二醇主要来源于脂肪组织。其提示雌激素可能通过调控炎症与代谢稳态的相互作用,增加肥胖相关心血管风险。然而,目前关于这一机制在动脉粥样硬化中的因果关系和预防意义仍缺乏直接证据。与CRP类似,上游炎症因子IL-6也参与动脉粥样硬化相关信号转导,并能预测血管事件风险,但其在性别差异及风险分层中的作用尚未得到系统研究^[18,19]。

1.2.2 脂蛋白(a)

脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]是一种由肝脏合成的低密度脂蛋白样颗粒,其特征是在载脂蛋白B-100的基础上共价结合一种遗传异质性的载脂蛋白A分子。由于载脂蛋白A与纤溶酶原具有高度结构同源性,这使Lp(a)不仅具备低密度脂蛋白的动脉粥样硬化致病潜能,还可能干扰纤溶系统,表现出促血栓形成作用。正因如此,Lp(a)在动脉粥样硬化发生与发展中具有独特而复杂的作用,被视为传统血脂谱之外的重要危险因素。

在机制层面,Lp(a)能够运载促炎性氧化磷脂进入血浆和血管壁,诱导炎症介质表达并促进泡沫细胞形成;同时,其因与纤溶酶原具有同源性而干扰纤溶过程,从而增强血栓形成倾向,兼具促炎与促凝双重效应。

临床研究表明,即使在经典危险因素得到良好控制的个体中,Lp(a)水平升高仍与动脉粥样硬化性心血管疾病的残余风险密切相关^[20];在家族性高胆固醇血症等遗传性疾病患者中,Lp(a)水平也是心血管事件的独立预测因素。一项孟德尔随机化研究^[21]进一步证明,Lp(a)水平升高是冠心病的独立因果风险因素。以社区为基础的罗切斯特家庭心脏研究(RFHS)亚组分析($n=616$,46%为男性)同样发现,Lp(a)与心血管风险存在独立关联^[22]。

此外,Lp(a)与心血管风险的关系还存在性别差异。ATTICA前瞻性研究^[23]显示,在男性人群中,Lp(a)水平升高对10年心血管事件风险具有独立加重作用,而在女性中调整脂质标志物后这一作用并不显著。来自妇女健康倡议和妇女健康研究的数据则提示,Lp(a)与长期心血管风险的独立关联主要存在于合并高胆固醇血症的女性^[22]。在绝经后女性中,Lp(a)水平升高与心血管并发症风险增加相关,而激素替代治疗可显著降低Lp(a)水平,提示内分泌因素可能参与其调控。

1.2.3 血栓形成与止血异常

(1) 纤维蛋白原:是一种循环糖蛋白,参与凝血级联反应的最后阶段。其转化为纤维蛋白后,可促进斑块侵蚀或破裂部位血栓形成。作为血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)受体的主要配体,纤维蛋白原的二聚体结构使其能够桥接两个血小板,从而增强血小板聚集,推动血栓形成。除了凝血作用,纤维蛋白原及其降解产物还可刺激内皮细胞和单核细胞释放促炎因子,进一步放大慢性炎症反应,加速动脉粥样硬化进程。

在临床研究中,应用侵入性虚拟组织学血管内超声对稳定型心绞痛或稳定型急性冠脉

综合征患者进行分析发现,血清纤维蛋白及其降解产物水平升高与左前降支冠状动脉内更大斑块负荷和坏死核心密切相关。这提示纤维蛋白相关指标不仅反映凝血与纤溶状态,还可能与斑块脆弱性有直接联系。

除了纤维蛋白原本身水平及其降解产物外,纤维蛋白凝块的结构和溶解性同样与心血管风险密切相关。研究发现,纤维蛋白凝块溶解性与CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)评估的冠状动脉斑块成分存在关联。值得注意的是,无症状中年女性的纤维蛋白凝块溶解性显著低于男性,这提示女性可能在潜在血栓负荷方面具有更高风险^[24]。因此,纤维蛋白原不仅通过数量变化影响动脉粥样硬化血栓形成,其所形成的纤维蛋白凝块质量与溶解性也可能成为评估斑块脆弱性和血栓风险的重要因素。

(2) D-二聚体:是交联纤维蛋白的降解产物,是凝血与纤溶激活的敏感指标。研究表明,高D-二聚体水平与急性冠脉综合征和晚期颈动脉病变密切相关,并可用于预测颈动脉内膜-中膜厚度增加,被建议作为动脉粥样硬化患者血栓事件筛查的潜在工具。Gong等发现,冠心病患者D-二聚体水平与年龄、女性及纤维蛋白原水平显著相关^[25]。HORIZONS-AMI试验的子研究也显示,女性是高D-二聚体水平的主要决定因素,仅次于心力衰竭病史、贫血和射血分数降低^[26]。此外,在肺栓塞患者中,女性的D-二聚体水平显著高于男性^[27]。

(3) 血小板:血小板活化是动脉粥样硬化血栓形成的核心环节^[28]。已有充分证据表明,女性的血小板计数普遍高于男性,并且血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的活化程度更高,这意味着女性更易发生纤维蛋白原结合和血小板聚集,从而增强血栓形成倾向。这一生物学差异可能部分解释女性在特定阶段(如妊娠、绝经后)更容易出现血栓性并发症。

1.2.4 血管钙化

动脉钙化是指羟基磷灰石结晶在动脉壁异常沉积的病理现象,主要发生于内膜和中膜层,与动脉粥样硬化斑块破裂风险密切相关,尤其是动脉内膜钙化(arterial intimal calcification, AIC)^[29]。AIC是亚临床动脉粥样硬化的常见特征,提示更高的斑块负荷,并可预测不良血管事件,包括斑块不稳定、心肌梗死和脑卒中风险^[30]。值得注意的是,斑块纤维帽内表层微钙化会显著增加局部应力,从而增加斑块破裂的可能性^[31]。然而,目前尚无药物(包括他汀类药物)能够有效预防或逆转AIC,这使阐明其机制并寻找潜在治疗靶点具有重要意义。

现有证据表明,AIC并非单纯的被动沉积过程,而是由血管平滑肌细胞驱动的主动、受调控的病理矿化过程。血管平滑肌细胞在损伤性刺激下表现出高度表型可塑性,可转分化为骨/软骨样表型并推动钙化发生。遗传学系谱分析提示,小鼠动脉粥样硬化病变中75%~88%的骨软骨前体细胞和几乎所有软骨样细胞(约98%)均来源于血管平滑肌细胞,这些细胞多位于纤维帽和钙化区域,并与人类AIC分布高度一致,同时丧失了典型平滑肌细胞标记蛋白(如SMMHC、SM22 α 和SMA)的表达^[31-38]。大量动物实验也进一步验证了这一机制:在低密度脂蛋白受体基因敲除(Ldlr^{-/-})小鼠中,缺失成骨调控因子Msx1/Msx2可显著抑制成骨分化并减少主动脉钙化;相反,在血管平滑肌细胞中过表

达成骨启动因子（如BMP2或S100A12）可促进成骨表型转化，加速载脂蛋白E基因敲除（*ApoE*^{-/-}）小鼠发生AIC；去除血管平滑肌细胞中的抑制性因子PPAR γ 或LRP6可激活Wnt信号通路，增强血管平滑肌细胞成骨和软骨分化，导致*Ldlr*^{-/-}小鼠AIC程度加重；与此相对，血管平滑肌细胞特异性*Runx2*缺失则显著抑制成骨与软骨分化，使小鼠AIC水平降低约50%。这些结果一致证明，血管平滑肌细胞表型转变及成骨/软骨分化是AIC形成的核心机制。

在临床与人群水平，动脉钙化同样与心血管风险和死亡率密切相关。MESA研究^[39]（*n*=6110，女性占53%）显示，男性冠状动脉钙化（coronary artery calcium, CAC）水平普遍高于女性，因此目前临床风险评估中采用了性别校正的CAC评分。钙化是一个动态过程，在炎症和代谢等因素影响下，血管平滑肌细胞成骨样程序被激活，进一步推动钙化发展。钙化在斑块易损性中的作用尚存在争议：组织学证据显示，早期或活动性钙化结节通常与斑块不稳定相关，而晚期弥漫性钙化则可能赋予斑块更稳定的特征。Shaw等^[40]在超过6.3万人的大型多中心研究中发现，女性的钙化病变数目、钙化血管数及钙化体积均低于男性，但当女性存在多发且累积负荷较高的CAC病变时，其心血管死亡风险是男性的2倍。这提示性别差异可能影响钙化在风险预测中的解读价值。

1.2.5 心理社会因素

心理压力与心血管疾病风险之间的关系已在多项大型研究中得到证实。INTERHEART研究^[41]表明，自我报告的社会心理因素与急性心肌梗死显著相关，且在女性中关联更为突出，其调整后的优势比为3.5，与社会经济地位和吸烟等经典危险因素无关。现有证据提示，女性社会心理因素与心血管疾病之间的关联性比男性更为显著，尤其是年轻女性，这种影响不仅增加发病风险，也会导致预后恶化。

抑郁症是心理因素中被研究最为广泛的疾病之一，其与心血管疾病呈双向关系。一项包含38项研究、共计5947名有抑郁症状患者和34 423名对照者的系统评价和荟萃分析^[42]显示，抑郁症与动脉功能和结构的多项异常密切相关，包括血管内皮依赖性舒张功能受损、脉搏波传导速度加快及颈动脉内膜-中膜厚度增加。这些结果提示抑郁症可能通过影响血管结构和功能参与亚临床动脉粥样硬化发展。

在潜在机制方面，抑郁症与心血管风险的关联可能涉及自主神经功能失调、炎症反应、内皮功能障碍及血栓形成等多种途径。然而，目前关于抑郁症对亚临床动脉粥样硬化作用的性别差异尚无一致结论。MESA研究的亚组分析^[43]对653名受试者（其中56%为女性）进行检测，发现儿茶酚胺和多巴胺等压力激素与CAC评分显著相关，但未观察到性别差异。这提示文献中报道的“心理压力对女性心血管疾病影响更强”现象，可能与冠状动脉微血管功能障碍等非钙化性病变机制有关，而不仅仅是动脉粥样硬化本身。

1.2.6 肠道微生物群

肠道微生物群在代谢膳食成分过程中产生多种活性代谢物，并且这些代谢物通过肠黏

膜进入体循环,从而引发相关的病理生理效应。研究发现,动脉粥样硬化斑块内部存在独特的微生物环境,其中检测到链球菌、假单胞菌、克雷伯菌和肺炎衣原体等微生物。然而,目前尚无法建立斑块菌群组成与斑块易损性、破裂或心血管事件风险之间的明确联系。早期有学者提出,口腔或肠道来源的致病菌可能通过血流感染血管壁并诱导自身免疫炎症反应,促进斑块形成。但针对斑块菌群的抗生素干预作为二级预防措施并未降低心血管事件发生率,这表明目前缺乏“血管壁感染即病因”的直接证据。

近年来,肠道微生物群与动脉粥样硬化的研究重点转向了三甲胺(TMA)及其氧化产物三甲胺氧化物(TMAO)^[44]。TMA由肠道菌群(主要为梭菌和肠杆菌科微生物)代谢富含胆碱、磷脂酰胆碱和肉碱的食物产生,随后在肝脏被含黄素单加氧酶3(FMO3)氧化为TMAO。TMAO在血浆中持续存在,其可通过促进白细胞募集、增强细胞因子与黏附分子表达,引发血管炎症;同时,其还能通过上调巨噬细胞清道夫受体和减少胆固醇逆向转运,促进胆固醇在血管内膜沉积,最终加速动脉粥样硬化形成(图1-2)。此外,外源性TMAO可显著促进动脉粥样硬化进展,但也有动物研究未能重现这一效应,甚至提示可能的保护作用^[45,46]。

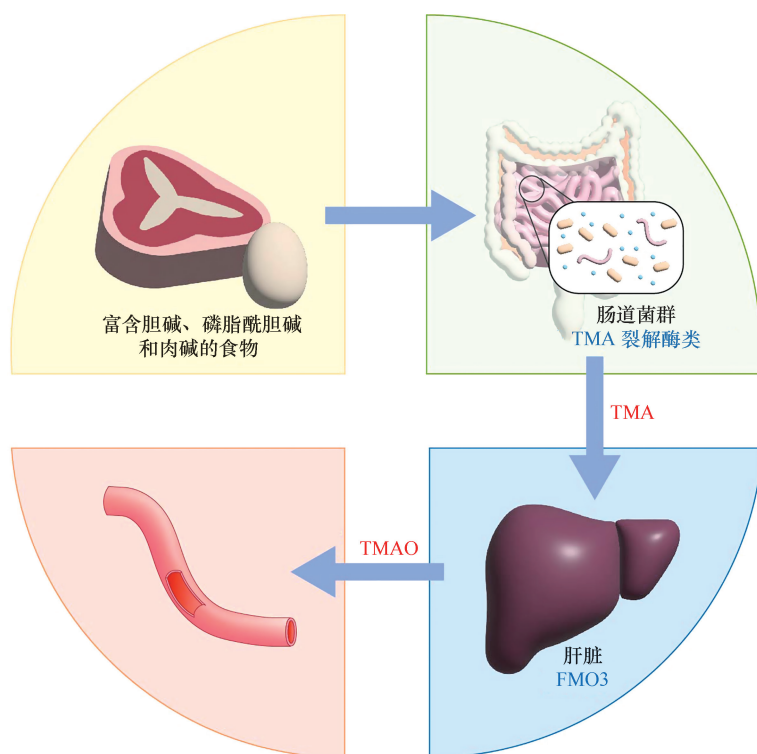


图1-2 肠道微生物代谢产物TMAO促进动脉粥样硬化的机制示意图

在人类研究中,多项前瞻性队列研究发现,血浆TMAO水平升高与心血管事件和全因死亡率增加显著相关^[47]。两项荟萃分析进一步确认,TMAO水平高者发生心血管事件及死亡的相对风险增加55%~62%^[48,49]。不过,TMAO与动脉粥样硬化的因果关系仍未完全明确。孟德尔随机化研究为此提供了线索:携带与TMAO代谢相关的单核苷酸多态性

个体,其心血管疾病风险显著增加,相比无该遗传变异的个体更易患病,这在一定程度上提示了TMAO可能的因果作用^[50]。

值得注意的是,TMAO的作用还存在性别差异。有研究认为,与女性相比,男性在内源性TMAO表达方面可能具有保护性生理机制,这种差异可能与遗传背景、激素水平及免疫调控等多种因素相关^[45]。这一现象提示,性别可能是肠道微生物与心血管疾病联系中不可忽视的生物学变量。

1.2.7 女性特有的危险因素

女性特有的内分泌失调、妊娠期并发症及绝经期雌激素水平降低均与动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加密切相关。

多囊卵巢综合征是一种常见的女性内分泌疾病,其特征为雄激素分泌过多并常伴有胰岛素抵抗。多囊卵巢综合征患者通常合并2型糖尿病、高血压及血脂异常,从而显著增加动脉粥样硬化风险^[51]。

绝经期是女性心血管疾病风险的重要转折点。雌激素水平降低不仅导致代谢紊乱,还通过影响脂质代谢、内皮功能、炎症及免疫调节加速动脉粥样硬化进程。雌激素主要通过NO信号通路、前列腺素及内皮源性超极化因子促进血管舒张,并抑制内皮素-1表达。早绝经(<45岁)女性冠心病风险增加约50%,大规模荟萃分析也证实绝经年龄与心血管疾病风险呈显著反比关系^[52]。

妊娠期并发症不仅影响孕产期结局,还提示女性未来发生心血管疾病的风险高。流行病学研究表明,患有妊娠期高血压的女性,其日后发生心血管疾病的风险较无妊娠期高血压者约增加2倍。CREW-IMAGO研究进一步发现,在有先兆子痫病史的女性中,近50%存在冠状动脉粥样硬化斑块^[53]。妊娠期糖尿病全球发病率为7%~10%。相关患者在产后10年内发展为2型糖尿病的风险为20%~70%,较同龄女性增加7倍。同时,其心血管疾病风险也较正常人增加约2倍^[54]。此外,妊娠相关急性冠脉综合征(尤其急性心肌梗死)发病率也逐年升高。一项涵盖美国、加拿大及欧洲的大型荟萃分析表明,妊娠期女性发生心肌梗死的风险约为同龄非孕女性的3倍,其中最高风险阶段为产前期(1.68/100 000次妊娠),其趋势与产妇年龄增长、肥胖和代谢综合征流行增加密切相关^[55]。

1.2.8 儿童与青少年期的动脉粥样硬化早期起源学说

儿童和青少年期的体态与生活习惯在动脉粥样硬化的早期发生和进展中具有重要作用。近30年来,随着营养状况改善,营养不良的患病率显著下降,但超重与肥胖的发生率却迅速升高,已成为该人群最主要的代谢负担之一。与此同时,血脂异常也普遍存在。Moura等对巴西圣保罗州坎皮纳斯市7~14岁的1600名学童进行调查,发现高胆固醇血症的患病率高达35%^[56]。此外,吸烟行为在儿童与青少年中也已被确认为动脉粥样硬化的重要危险因素。

生活方式方面,部分研究提示儿童期的体育活动与成年后保持较高的运动水平相关。

但若成年后未能维持健康生活方式，早期体育活动本身难以产生持续性心血管保护作用^[57]。因此，美国心脏协会建议儿童应自2岁起培养积极的生活习惯，并贯穿青春期直至成年。推荐健康儿童在闲暇时间进行愉快的体力活动，或参与有组织的体育锻炼，每天累计 ≥ 30 分钟，每周3~4次，以降低肥胖、血脂异常、糖尿病和高血压等多种动脉粥样硬化危险因素的发生风险。积极生活方式的益处包括体重控制、血压下降、生存期延长及心血管事件风险降低。

代谢与炎症指标方面的证据提示，生活方式干预在儿童与青少年期对动脉粥样硬化的防控至关重要。规律运动的青少年通常表现为较低的甘油三酯和较高的高密度脂蛋白胆固醇水平，这一改变不仅有助于抑制低密度脂蛋白氧化、减少新生斑块形成，还能稳定既有斑块。Williams等的长期随访研究^[58]显示，儿童期低密度脂蛋白水平较高者，成年后更倾向维持高水平血脂状态，从而显著增加心血管疾病风险。

在炎症方面，Smith等^[59]针对43名成年人的研究发现，长期规律运动可显著降低炎症因子及C反应蛋白水平。免疫组化证据进一步证明，C反应蛋白广泛存在于炎症组织、动脉粥样硬化血管及梗死心肌中，并可增强黏附分子和组织因子表达，同时结合血浆脂蛋白并激活补体系统，而补体在动脉粥样硬化斑块泡沫细胞中也大量存在。

综上所述，儿童与青少年的健康生活方式干预不仅能改善代谢状态，还能抑制炎症反应，对动脉粥样硬化的早期预防具有深远意义。

1.3 动脉粥样硬化的发病机制与病理生理过程

1.3.1 病理生理学基础

动脉粥样硬化是动脉硬化（arteriosclerosis）的主要类型，其病理特征兼具“粥样斑块”（atheroma）和“硬化”（sclerosis）。典型病灶主要由三类成分构成：①细胞，包括巨噬细胞、血管平滑肌细胞及多种炎症细胞；②结缔组织，以胶原纤维、弹性纤维及蛋白聚糖为主；③脂质，分布于细胞内外。不同阶段病灶中三者比例各异，反映出疾病的动态演变。

从病理形态学角度，动脉粥样硬化病变可依演进阶段分为以下几类（图1-3）^[60]。

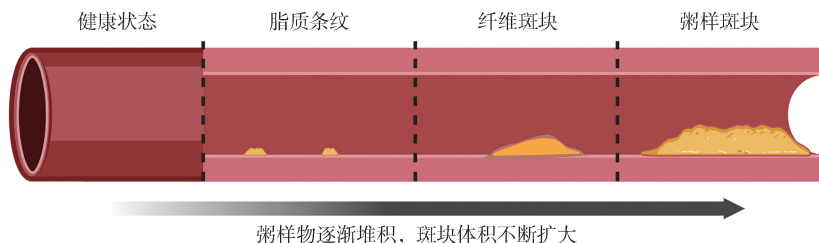


图1-3 动脉粥样硬化病变演进示意图

（1）脂质条纹（fatty streak）：是动脉粥样硬化最早肉眼可见病变形式，肉眼可见动脉内膜上的黄色斑点或条纹，部分区域轻度隆起。光镜下可观察到内皮下大量泡沫细胞