

急性心肌梗死患者炎症反应研究进展

王立娜¹, 雷警输², 李奎宝³, 王睿颖², 李新苗², 王芳芳²,
郭晓荣², 牛瑞浩², 赵伟², 周芳芳², 赵京晶², 李忠佑^{1*}



扫描二维码
查看原文

1.100044 北京市, 北京大学人民医院心血管内科 急性心肌梗死早期预警和干预北京市重点实验室

2.065201 河北省廊坊市, 河北燕达医院心血管内科

3.100013 北京市, 首都医科大学附属北京朝阳医院心血管内科

*通信作者: 李忠佑, 副主任医师; E-mail: ayulee9@126.com

【摘要】 炎症反应在急性心肌梗死(AMI)患者的发病机制和预后中起着关键作用,甚至胜于传统危险因素对AMI的影响,但缺乏对AMI患者炎症反应病理生理机制、临床意义和目前循证医学证据的系统总结。本文梳理相关文献,全面探讨了炎症反应在AMI患者中的作用机制、相关炎症衍生指标、临床意义和目前研究证据的汇总。本文表明AMI初始阶段为炎症反应在罪犯病变内产生早期反应激增,是最具破坏性的阶段,后续阶段多种免疫细胞和细胞因子协同作用参与心肌修复和愈合。因此AMI患者存在复杂的炎症网络机制,可能成为AMI治疗新的突破口,但目前对免疫机制在心脏重塑中的作用是不完整和不全面的,最大的困境是起初促炎和有害的细胞也可显示出强大的愈合特性,使得研究甚至产生相反的结果,因此目前AMI患者的抗炎治疗循证医学证据并不充分。或许将来基于人工智能辅助的炎症表型分型“机器学习”,联合多维度炎症指标,识别单个个体中免疫细胞的特定作用,可实现炎症调控从理论到临床的突破,破解心血管残余风险困局。本文能够为AMI患者抗炎治疗深入开展提供借鉴。

【关键词】 心肌梗死; 急性心肌梗死; 炎症; 人工智能; 残余风险; 预后; 综述

【中图分类号】 R 542.22 R 364.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0176

Review on Inflammatory Response in Patients with Acute Myocardial Infarction

WANG Lina¹, LEI Jingshu², LI Kuibao³, WANG Ruiying², LI Xinmiao², WANG Fangfang², GUO Xiaorong², NIU Ruihao², ZHAO Wei², ZHOU Fangfang², ZHAO Jingjing², LEE CHONGYOU^{1*}

1.Department of Cardiology/Beijing Key Laboratory of Early Prediction and Intervention of Acute Myocardial Infarction, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2.Department of Cardiology, Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201, China

3.Department of Cardiology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100013, China

*Corresponding author: LEE CHONGYOU, Associate chief physician; E-mail: ayulee9@126.com

【Abstract】 Inflammatory response plays a crucial role in the pathogenesis and prognosis of acute myocardial infarction (AMI) patients, even surpassing the influence of traditional risk factors on AMI. However, there is a lack of systematic summary of the pathophysiological mechanisms, clinical impact, and current evidence-based medicine of inflammatory response in AMI patients. We reviewed the relevant literature and comprehensively explores the mechanism of inflammatory response in AMI patients, related inflammatory derived indicators, clinical significance, and a summary of current research evidence. We exposed that the initial stage of AMI is characterized by a rapid increase in inflammatory response, which is the most destructive stage. In the subsequent stage, multiple immune cells and cytokines work together to participate in myocardial repair and healing. Therefore, AMI patients have a complex inflammatory network mechanism, which may become a new breakthrough for AMI treatment. However, our current understanding of the role of immune mechanisms in cardiac remodeling is incomplete. The biggest challenge is that initially pro-inflammatory and harmful cells can also exhibit strong healing characteristics, leading to research

基金项目: 河北省卫生健康委员会课题(20220967)

引用本文: 王立娜, 雷警输, 李奎宝, 等. 急性心肌梗死患者炎症反应研究进展[J]. 中国全科医学, 2026, 29(6): 790-801. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0176.[www.chinagp.net]

WANG L N, LEI J S, LI K B, et al. Review on inflammatory response in patients with acute myocardial infarction[J]. Chinese General Practice, 2026, 29(6): 790-801.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

even producing opposite results. Therefore, the current evidence-based medicine for anti-inflammatory treatment of AMI patients is not sufficient. Perhaps in the future, machine learning based on artificial intelligence assisted inflammation phenotype typing, combined with multidimensional inflammation indicators, can identify the specific roles of immune cells in individuals, achieving a breakthrough in inflammation regulation from theory to clinical practice and solving the dilemma of residual cardiovascular risk. This article can provide reference for the in-depth development of anti-inflammatory treatment for AMI patients.

【Key words】 Myocardial infarction; Acute myocardial infarction; Inflammation; Artificial intelligence; Residual risk; Prognosis; Review

尽管目前介入技术取得飞跃发展,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者能得到及时规范的救治,但仍有部分AMI患者在经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后出现主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE),包括左心室重构、心力衰竭,可能心肌梗死(myocardial infarction, MI)本身并不是造成术后左心室重塑的必要条件和充分条件。研究表明,炎症反应在AMI的发病机制和预后中起着关键作用,甚至比传统的危险因素更为重要。实际上很多AMI患者并没有低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的升高,反而表现为炎症增加。目前越来越多的研究证实炎症在动脉粥样硬化、冠状动脉斑块不稳定和急性冠状动脉事件后续进程中起着核心作用^[1-4],也是预后相关的强预测因子。动物试验和临床研究均证实了炎症相关细胞内和分子途径以及免疫反应在梗死后心肌损伤中的作用^[5-6]。因此,免疫炎症反应既是AMI患者的重要发病机制,又是AMI患者发生MACE的重要预测因子,但目前缺乏对AMI患者炎症反应病理生理机制、临床意义和循证医学证据的系统总结,也致使临床医生对AMI抗炎治疗临床转化一直存在困扰。

本文梳理相关文献,全面探讨了炎症反应在AMI患者中的作用机制、相关炎症衍生指标、临床意义和目前研究证据的诊治进展,为实现AMI炎症调控从理论到临床的突破和抗炎治疗的深入开展提供借鉴。

1 本文文献检索策略

计算机检索PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Clinical Trials等数据库,检索时间设定为建库至2025年4月。中文MeSH检索词包括“急性心肌梗死”或者“急性非ST段抬高型心肌梗死(acute non ST segment elevation myocardial infarction, Non-STEMI)”或者“急性ST段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)”和“炎症”或者“机制”或者“预后”;英文MeSH检索词包括“Myocardial infarction” or “Non-ST Elevated Myocardial Infarction” or “ST Elevation Myocardial Infarction” and “

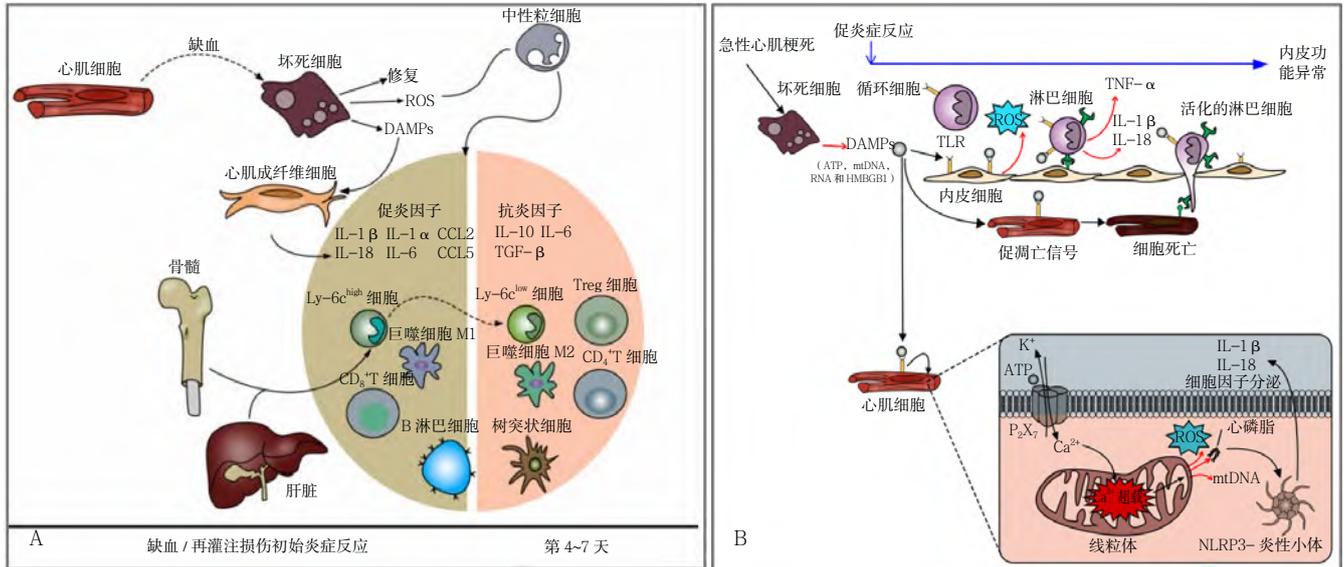
inflammation” or “Inflammation Mediators” or “Mechanism” or “Prognosis”。纳入标准:文献内容涉及炎症反应对AMI的预后影响和病理生理机制,不限制文献类型。排除标准:与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。

2 AMI患者炎症反应的病理生理和作用机制

2.1 AMI患者炎症反应的病理生理机制

AMI后心脏组织缺血损伤引起多种先天性免疫细胞和适应性免疫细胞参与早期的炎症反应^[7](图1)。炎症反应在AMI的时间进程中不断发生变化,在梗死后的数小时、数天和数周内会发生显著演变。初始阶段斑块破裂和冠状动脉闭塞时,心肌细胞开始出现坏死,随后出现间质充血、水肿,释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),激活先天免疫系统,炎症细胞浸润。缺血后数小时内多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)迅速浸润梗死区引起炎症反应,PMNs活化和单核细胞募集释放白介素(interleukin, IL)-6、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等促炎介质,在罪犯病变内产生早期炎症反应激增,是AMI后炎症最具破坏性的阶段,可引发局部充血、水肿^[8]。此外,细胞因子的激增会促进中性粒细胞的激活、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和过氧化氢酶等颗粒酶的释放,导致关键细胞因子(如IL-1和IL-6)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)激活和PMNs诱导的中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)增多^[9],诱导炎症细胞募集到MI区,增强AMI后的促炎和免疫反应。浸润的炎症细胞通过靶向梗死的存活边界区域可诱导心肌细胞的死亡,从而将缺血性损伤扩展到原始MI区之外。在促炎阶段,补体级联激活、ROS产生和DAMPs的协同作用加重促炎反应^[10]。

初始炎症反应在第3天达到高峰,随后开始下降。此过程在冠状动脉再通后立即放大,导致再灌注损伤。此过程包括(1)PMNs活化与NETs形成^[9]:中性粒细胞释放MPO、弹性蛋白酶,形成NETs,加重组织



注: A 为急性心肌梗死涉及促炎和抗炎阶段, B 为急性心肌梗死后损伤相关分子模式或 DAMPs 释放诱导促炎反应; ROS= 活性氧, DAMPs= 损伤相关分子模式, IL= 白介素, CCL=CC 基序配体, TGF-β= 转化生长因子 β, TNF-α= 肿瘤坏死因子 α, TLR=Toll 样受体, NLRP3= 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3。

图 1 急性心肌梗死炎症反应示意图
图 1 Schematic diagram of the inflammatory response in acute myocardial infarction

损伤和血栓形成; (2) 单核细胞募集: 趋化因子, 如单核细胞趋化因子 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 吸引单核细胞分化为促炎 M1 型巨噬细胞, 进一步释放 IL-1β、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)-α; (3) 炎症小体激活: NLRP3 通路持续活化, 促进 IL-18 等细胞因子释放^[11]。还涉及协同损伤机制, 包括 (1) ROS 爆发: 线粒体功能障碍导致 ROS 堆积, 引发脂质过氧化和细胞膜损伤; (2) 再灌注损伤: 若血管再通, 血流恢复导致钙超载和氧化应激, 放大炎症反应。

第二阶段, AMI 后的第二阶段免疫反应 (约第 5 天) 是一个复杂的修复过程, 涉及多种免疫细胞和细胞因子的协同作用。早期 M1 巨噬细胞主导, 清除坏死细胞碎片, 但可能加剧炎症损伤。与此同时 T 细胞在 AMI 后早期激活^[5], 可能部分是由心肌损伤时细胞内蛋白质释放产生的自身抗原诱导, 调节性 T 细胞 (Tregs) 激活, 通过分泌 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF-β) 以及 Th2 细胞释放 IL-4/IL-13, 驱动 M1 巨噬细胞 (促炎) 向 M2 巨噬细胞 (抗炎) 的转化^[12]; Tregs 还通过细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)、IL-10 等直接抑制效应 T 细胞, 并促进 M2 巨噬细胞极化, 从而促进 AMI 后免疫不适应所致损伤的愈合。IL-10 和 IL-2 是心肌创伤修复的关键细胞因子, 协调 T 细胞和巨噬细胞之间的相互作用, 促进组织愈合。Th2 细胞衍生的细胞因子, 如 IL-4 和 IL-13, 通过信号转导及转录激

活蛋白 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 信号通路诱导巨噬细胞 M2 表型。M2 巨噬细胞一旦被 Th2 细胞和 Tregs 激活, 将产生一系列介质 [如胰岛素样生长因子 1、纤维连接蛋白、转化生长因子 β、IL-10 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)] 促进血管生成、胶原沉积和组织修复, 参与心肌愈合。另外, 自然杀伤 (natural killing, NK) 细胞通过干扰素 γ (interferon-γ, IFN-γ) 与 M1 巨噬细胞互相作用, 增强炎症反应^[13], 但似乎也间接促进抗炎环境, 因参与了 IL-10 和 IL-2 介导的免疫细胞相互作用。

第三阶段, 随着 AMI 时间延长, 坏死心肌纤维在酶解作用下溶解, 形成特征性的肌溶灶 (myocytolysis), 随后形成肉芽组织, 以成纤维细胞、新生毛细血管和炎症细胞为主, 提供临时支架, 逐步填充坏死区域, 为瘢痕形成奠定结构基础, 最终 I / III 型胶原沉积逐渐取代肉芽组织, 形成致密纤维瘢痕, 促进愈合。在此过程中骨髓源性 NK 细胞的扩增通过抑制 caspase 通路减少心肌凋亡、调控基质金属蛋白酶 (MMP) / 组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 平衡减轻纤维化 / 胶原沉积和分泌 VEGF 促进新生血管来保护心脏^[14]。M2 巨噬细胞极化后分泌 IL-10/TGF-β 促进修复, 吞噬坏死碎片并启动血管生成信号。平滑肌细胞促进血管生成和胶原蛋白产生。这种修复机制由梗死外围向核心推进, 整体需 4~8 周, 大面积梗死可能延长至 12 周。

2.2 AMI 患者炎症反应中涉及的炎症信号通路

2.2.1 斑块不稳定与破裂阶段

(1) Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) / 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路: NF- κ B 通路促炎信号级联在调节促炎基因中起着关键作用, 由斑块内坏死细胞释放 DAMPs [如高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)] 触发^[15]。TLR2/4 激活细胞内 MyD88 依赖途径和 MyD88 非依赖途径, 这些信号级联激活 NF- κ B 入核^[16], 导致促炎因子 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β) 表达, 促进巨噬细胞浸润和 MMP-2/9 分泌, 使得纤维帽降解。

(2) NLRP3 炎症小体通路: NLRP3 炎症小体是核苷酸结合寡聚结构域样受体 (NLR) 家族的一部分^[17], 由斑块内缺氧微环境胆固醇结晶、ROS、ATP 激活, 产生的效应为含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (caspase-1) 切割前体 IL-1 β (pro-IL-1 β) / 前体 IL-18 (pro-IL-18), 产生成熟细胞因子 IL-18 和 IL-1 β 释放^[11], 加剧血管内炎症反应。

2.2.2 缺血-再灌注损伤阶段

(1) 补体系统激活: 缺血区细胞膜暴露磷脂 (如心磷脂) 促进补体级联的激活, 其通过经典途径、旁路途径和凝集素途径促进补体 C1q 或补体 C3 沉积, 形成膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC)^[18], 导致心肌细胞溶解; 其中补体 C5a 可趋化中性粒细胞, 促进 ROS 爆发。

(2) 中性粒细胞 NETosis 通路: 中性粒细胞释放 MPO、弹性蛋白酶, 形成 NETs, 其由染色质、组蛋白和含有蛋白水解酶的颗粒组成。一旦形成 NETs, 其通过促进巨噬细胞积聚、IL-1 α 活化和浆细胞样树突状细胞释放 1 型干扰素 (IFN-1) 来加剧局部炎症和斑块侵蚀, 从而促进凝血^[19]。同时 NET 与血浆纤维蛋白原的交联会导致血栓形成和“无复流”^[20]。

(3) 细胞死亡相关通路: 包括焦亡 (pyroptosis) 和坏死性凋亡 (necroptosis): 其中焦亡经 Gasdermin D 孔道形成, 依赖 NLRP3 使得 IL-1 β 释放, 引发程序性细胞焦亡^[11]; 坏死性凋亡由受体相互作用蛋白激酶 1/受体相互作用激酶 3/混合谱系激酶结构域样假激酶 (receptor-interacting protein kinase 1/receptor-interacting protein kinase 3/mixed-lineage kinase domain-like pseudokinase, RIPK1/RIPK3/MLKL) 通路介导^[21], 导致膜破裂释放 DAMPs。

2.2.3 促炎-抗炎平衡失调

(1) 细胞因子风暴: 许多促炎细胞因子由心肌残存细胞和循环炎症细胞分泌, 可增强促炎反应, 核心分子包括 TNF- α 和 IL-6。其中, TNF- α 通过肿瘤坏死因子受体相关因子 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 1, TNFR1) 激活 c-Jun N 端激酶 /p38

(c-Jun N-terminal kinase/p38, JNK/p38)^[22] 而抑制心肌收缩。IL-6 经过糖蛋白 130/酪氨酸蛋白激酶 /信号转导与转录激活因子 3 (glycoprotein 130/Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, gp130/JAK/STAT3) 通路^[23], 促进肝细胞产生 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP); 同时 IL-6 又促进单核细胞趋化蛋白 (MCP-1), 导致更多巨噬细胞浸润。

(2) 抗炎修复通路 (抑制不足): IL-10 信号通路中, 由 STAT3 介导的 NF- κ B 抑制失效。TGF- β 通路中 Smad2/3 激活延迟, 导致纤维化修复滞后^[11, 24]。

2.2.4 心室重构阶段

心室重构阶段主要包括持续低度炎症和纤维化, 其中涉及 CC 基序配体 2 (CC motif ligand 2, CCL2) 和 CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 信号轴, 由单核细胞持续招募巨核细胞, M1 巨噬细胞极化, 产生 ROS/MMP 分泌, 导致持续低度炎症^[25-26]; 半乳糖素 3 (Galectin-3) 通路则促进成纤维细胞活化, 增进胶原沉积^[27]; 纤维化信号方面, 由 TGF- β /Smad3 促进 I / III 型胶原合成^[24]; MMP-9/TIMP-1 失衡则导致基质降解, 使得室壁变薄^[28]。

3 炎症反应临床应用和人工智能领域探索

3.1 炎症反应相关衍生指标的临床意义及应用

CRP 是最常见的量化 STEMI 患者炎症负荷的指标, 各项研究中又衍生出了多项炎症相关指标^[29], 包括泛免疫炎症值 (pan-immune-inflammation value, PIV)、中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophils/lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞 / 单核细胞比值 (lymphocyte/mononuclear ratio, LMR)、血小板 / 淋巴细胞比值 (platelets/lymphocyte ratio, PLR)、血清 CRP 和白蛋白组成的格拉斯哥预后评分 (Glasgow Prognostic Score, GPS)、全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII) 以及全身炎症反应指数 (systemic inflammation response index, SIRI) 等可反映机体炎症状态, 并在 AMI 分层、治疗、预后及并发症方面有一定预测价值。

CRP 在 AMI 后 2~3 d 达到峰值, 为急性时相反应蛋白, 灵敏度高但特异度有限, 其水平波动与炎症活动度呈正相关, CRP 持续升高提示心力衰竭进展可能^[30]。PIV 由 FUCA 教授首次提出, 通过综合中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板计数计算 (PIV=单核细胞计数 \times 中性粒细胞计数 \times 血小板计数 / 淋巴细胞计数), 反映促炎因子 (IL-6、TNF- α) 与抗炎因子 (IL-10) 的动态平衡^[31]。SII 计算公式为中性粒细胞 \times 血小板 / 淋巴细胞, 整合三系参数, SII $>775 \times 10^9/L$ 预示不良预后^[32], 在合并高血压的 AMI 的患者中, SII 与 1 个月和 1 年的全因死亡率、住院充血性心力衰竭和心源

性休克显著相关,也是死亡率的独立危险因素^[33]。ESENBOGA等^[34]的研究显示,接受PCI治疗的STEMI患者,SII水平与冠脉无复流现象也相关。NLR反映中性粒细胞在炎症反应中的启动能力以及淋巴细胞在防御及免疫调控方面的作用,在STEMI术后12~24 h达高峰,全面展示了全身炎症负荷,NLR>3.0提示炎症失衡(诊断界值),NLR>4.5(预后界值)可提示早期心肌坏死^[35],与STEMI患者院内死亡等MACE事件相关^[36-37],可预测不良心血管结局^[38],尤其在评估STEMI患者和/或合并心源性休克短期预后方面有优势^[37,39]。LMR评估免疫调节能力,LMR<2.3提示免疫抑制状态,研究显示LMR是危重AMI患者在院死亡率、长期死亡率^[40]和1年死亡率的可靠预测指标^[41],但对于年轻的AMI患者还没有建立此相关性;血小板不仅具有止血的功效,还调节免疫过程中的重要节点,是炎症和血栓形成的重要因素,血小板参数异常也预警支架内血栓风险,PLR升高与急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者支架内血栓风险相关,可能因血小板高反应性和炎症协同作用,研究提示PLR是预测MI后MACE(如再梗死、心源性死亡)的独立生物标志物^[42-43],也是STEMI患者PCI后慢血流/无复流的强有力的独立预测因素^[44],在左心室功能不全的前壁STEMI患者中,PLR是左心室血栓形成的独立预测因素^[45];由血清CRP和白蛋白组成的基于炎症的GPS评分^[46],同时评估炎症激活与营养消耗状态,高GPS评分(CRP ≥ 10 mg/L且白蛋白 <35 g/L)与MACE风险增加2~3倍相关^[47],入院首次GPS评分有助于对接受PCI的STEMI患者进行不良结局风险分层^[48]。血清CRP和外周血白细胞计数组成的预后指数(prognostic index, PI),整合了急性炎症与骨髓反应,适用于评估急性期炎症负荷,在STEMI患者中,高PI提示更严重的冠脉病变和更高的院内死亡率^[49]。基于血清白蛋白外周血淋巴细胞计数的营养指数(prognostic nutritional index, PNI),低PNI反映营养不良和免疫抑制状态,与MI后心力衰竭风险升高相关,机制可能涉及蛋白质-能量缺乏影响心肌修复和抗感染能力^[50]。

总之,上述不同的炎症指标不仅简易和易获取,而且对AMI患者的分层、预后和并发症有重要的预测价值,虽然有一定的交叉作用,但不同衍生指标针对短期和长期预后、不同并发症似乎有其独特的预测优势。不过也有研究对比了不同炎症指标的优劣,其中YANG等^[51]纳入2016—2023年542例行PCI的STEMI患者,测定每例患者PIV等炎症指标,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线结果显示,与SII、PLR和NLR相比,PIV预测STEMI患者的院内MACE和支架内再狭窄的效能和准确度更高。

3.2 人工智能(artificial intelligence, AI)在AMI炎症反应中的应用

近年来蓬勃发展的AI也在AMI炎症领域涉进行了探索,可能将会在AMI的预测、危险分层和治疗决策中发挥优势。AMI预测方面,FANG等^[52]应用机器学习模型预测脓毒症患者发生AMI效能,研究中纳入2 103例脓毒症危重患者,其中459例(21.8%)在住院期间发生AMI,选择26个变量进行模型构建,其中梯度增强分类器模型(gradient boosting classifier model)显示了最佳的AMI预测性能。同样ZHU等^[53]采用基于机器学习(machine learning, ML)的综合计算框架,在5个独立的微阵列队列中从AMI患者的外周血中生成预测中性粒细胞来源的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)特征,利用非负矩阵分解来开发基于中性粒细胞来源的PCD特征(neutrophil-derived PCD signature, NPCDS)的AMI亚型分类,研究揭示了NPCDS的表达动态在调节AMI中性粒细胞从促炎期向抗炎期的转变,提示NPCDS对AMI的预测、分层和治疗管理具有重要意义。AMI诊断和治疗方面,LI等^[54]采用高通量基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中AMI患者的遗传数据,使用加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)算法,联合最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归、支持向量机-递归特征消除(support vector machine-recursive feature elimination, SVM-REF)和随机森林(random forest)等机器算法,鉴定出7个与AMI疾病诊断和进展最相关的差异基因(ACSL1、GABARAPL1、IL1R2、IRAK3、MCEMP1、NFIL3和THBD),并对这些基因进行功能富集分析,描述了关键基因与免疫细胞浸润状态之间可能的关联,尤其是B细胞受体信号途径和IL-17信号途径在AMI发生发展中的作用,以此改善AMI患者的诊断和治疗。LIU等^[55]人采集了48例AMI和50例健康对照组患者的血浆样本,结合蛋白质组学、转录组学和ML来验证与AMI相关的关键蛋白质和途径,构建了蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,使用逆方差模型(inverse variance model)进行荟萃分析,使用K-Medoids和WGCNA进行聚类和共表达分析,功能富集分析揭示AMI患者炎症、免疫、代谢以及细胞应激反应等。蛋白质共表达网络分析突出AMI患者脂质代谢、免疫反应和组织修复的途径,总之ML确定了AMI中的关键蛋白质和通路,提供了潜在的生物标志物和治疗靶点。AMI分层方面,TSIACHRISTAS等^[56]连续纳入3 393例疑似冠心病行冠状动脉CT造影的患者,通过新型人工智能增强图像分析算法(novel artificial intelligence-

enhanced image analysis algorithm risk, AI-Risk), 量化冠状动脉炎症, 并结合冠状动脉斑块的范围和临床危险因素重新进行患者风险分层, 从而尽早启动或加强治疗, 研究显示 AI 风险分层指导下的治疗可使 MACE 事件减少 (MI 11%、缺血性卒中 4%、心力衰竭 4% 和心源性死亡 12%)。总之, AI 在 AMI 炎症领域的应用或将改变对的 AMI 诊断和治疗观念。

4 炎症反应与 AMI 预后的关系

4.1 AMI 患者抗炎治疗的研究证据

尽管一定程度的炎症对缺血性心肌修复有益, 甚至是必要的, 但过多的炎症是有害的。AMI 后适度的炎症反应可清除坏死细胞碎片, 促进组织修复, 过度激活的炎症细胞释放 MMP-9 等酶类, 导致基质降解和心室重构, 增加心脏破裂风险。AMI 后持续的低热、低度炎症过程解释了残余炎症风险 (residual inflammatory risk, RIR)。RIR 可能通过多种方式影响患者的预后: 心肌损伤中的局部炎症过程, 动脉粥样硬化斑块进展中的炎症活动 (与传统危险因素的作用) 以及 AMI 的复发。持续性 AMI 的患者常表现为残余炎症, 而不是残余 LDL-C 的升高^[57]。

AMI 后的过度炎症反应是心室重构的重要驱动因素, 独立于 MI 面积, 和临床预后相关。前瞻性、多中心、观察性 INFINITY 队列研究 (拟纳入 120 例 STEMI/Non-STEMI/UA 患者, 分别于入院即刻、6 h, 24 h、1 个月和半年随访炎症指标) 将揭示 ACS 患者促炎和抗炎细胞因子及脂肪因子的水平与不良临床结局的相关性, 或成为风险分层的标志物^[58]。CRP 在 AMI 后 2~3 d 达到峰值, 其峰值与 AMI 并发症, 包括心室重塑、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低、心力衰竭风险增加、心脏破裂以及死亡相关^[59-60]。GUSTO-IV 研究纳入 6 809 例非 ST 段抬高型 ACS 患者 [平均年龄 (65.0±11.0) 岁, 随访 1 年], 显示 CRP 水平和 1 年后死亡率独立相关^[61]。一项队列研究显示对于接受降脂治疗的 31 245 例动脉粥样硬化患者, 高敏 CRP (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 预测再发 MACE 事件的效能甚至超过 LDL-C^[62]。国内的一项回顾性队列研究纳入 273 例老年 AMI 患者 [平均年龄 (81.2±4.2) 岁, STEMI 或者 NSTEMI], 结果显示全身炎症反应程度和预后显著相关, 其中 GPS 和 AMI 院内 MACE 事件 (score 1, $RR=6.711$, $95\%CI=1.409\sim31.968$; score 2, $RR=14.063$, $95\%CI=3.018\sim65.535$) 和死亡率 (score 1, $RR=8.656$, $95\%CI=1.068\sim70.126$; score 2, $RR=10.549$, $95\%CI=1.317\sim84.465$) 独立相关^[47]。国内的一项回顾性观察性队列研究纳入 355 例 STEMI 患者^[63], 在入院 24 h 内采血测定 SII 炎症指标, 研究发现相比随

访 1 年的无 MACE 事件组, MACE 事件组和 SII 显著相关 ($P=0.003$), 多元 Cox 回归显示 SII 和长期 MACE 事件独立相关 ($HR=2.952$, $95\%CI=1.565\sim5.566$; $P<0.001$)。其他炎症介质, 如补体 C5、分泌型磷脂酶 A2 (sPLA2) 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 也与 AMI 预后相关^[64]。而 AMI 患者 PCI 术后淋巴细胞减少和预后差相关, 提示免疫失调可能与不良预后相关^[9]。

AMI 后心肌损伤引发的先天免疫系统激活是一把“双刃剑”, 适度的炎症反应有助于组织修复, 但过度激活则会导致心肌缺血加重和不良心室重构。多项研究证实 MI 面积和心肌重构明确相关^[65], 但非左心室重构的必要条件, 过度的炎症反应可在数日、数周或数月内造成 AMI 的心肌重构和恢复不良^[66]。针对超急性期炎症反应, HUSEBYE 等^[67] 随机、双盲、单中心研究纳入 61 例在 PCI 术后 48 h 内发生心力衰竭的 STEMI 患者, 测定其术后 22 h 的炎症水平 [IL-6, CRP, 可溶性 IL-6 受体, 可溶性糖蛋白 130, 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), IL-8, MMP-9, 可溶性细胞间黏附分子 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1), 可溶性血管细胞黏附分子 1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) and TNF- α], 发现在校正肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 水平后, 高水平的 IL-8 和 MI 6 周后节段性左心室功能改善不佳相关。VALGIMIGLI 等^[68] 纳入 184 例 AMI 患者 [平均年龄 (64±12) 岁, 82% 为 STEMI], 采集其 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-10 水平, 中位随访 406 d 显示所有细胞因子与 AMI 预后有关, 在调整基线和临床特征后, sTNFR-1 是死亡和心力衰竭的唯一独立预测因子 ($HR=2.9$, $95\%CI=1.9\sim3.8$)。慢性持续性炎症也驱动重构, 动物试验显示在 AMI 后 8~20 周的鼠模型中, 所测 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 和左心室舒张末径相关^[69]。同样前瞻性、随机、单中心、开放标签 POSTEMI (Postconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) 研究纳入 258 例 STEMI 患者 (平均年龄 60 岁), 在 MI 后 1 d 和 4 个月抽取 CRP、IL-8、TnI 等指标, 在 MI 后 2 d 和 4 个月行心脏核磁检查, 随访 1 年发现高水平的 IL-8 和更大面积的 MI、LVEF 下降、左心室增大和更差的临床结局相关; 和低水平的 IL-8 组相比, 高水平的 IL-8 和 4 个月时更高的全因死亡相关 ($HR=3.6$, $95\%CI=1.3\sim10.0$)^[70]。干预验证研究显示对于敲除 IL-1 受体 1 的小鼠, 表现出中性粒细胞和巨噬细胞对 MI 心肌的浸润减少, 趋化因子和细胞因子表达减少。在没有 IL-1 信号的情况下, 炎症抑制后纤维化反应减弱, 因此可防止不良重塑的发展, 延缓心室扩张^[71]。

此外, 多项研究显示 STEMI 患者的高炎症状态可

能通过促进内皮损伤、高凝状态或血流淤滞增加左心室血栓风险^[30, 72-73]。一项纳入 309 例 STEMI 行 PCI 术后的患者 (平均年龄 57 岁), 在 MI 后第 2 天抽取炎症指标, 包括 hs-CRP、IL-6、白细胞, 纤维蛋白原和 D-二聚体, 发现 hs-CRP 水平与住院期间左心室血栓形成独立相关^[74]。一项纳入 103 例广泛前壁 MI 后心力衰竭的患者 [平均年龄 (62.52 ± 13.56) 岁], 其中 45 例患者发生左心室内血栓, 多元回归分析显示 NLR 是血栓形成的独立预测因子, 其中 NLR > 2.74 在预测 LVEF 低的患者血栓方面具有 78% 的灵敏度和 61% 的特异度^[75]。

4.2 目前 AMI 患者抗炎治疗证据不足

现行指南推荐的 AMI 治疗药物 (抗栓、降脂、 β 受体阻滞剂等) 虽能改善预后, 但无法直接抑制 MI 后过度炎症反应。炎症在缺血-再灌注损伤、MI 面积扩展及心肌重构中的核心作用, 提示抗炎治疗可能是未被充分开发的治疗靶点, 抗炎治疗或许成为改善 AMI 患者预后的潜在策略, 甚至可作为 AMI 二级预防新的潜在治疗目标。由于 STEMI 坏死面积大于 Non-STEMI, STEMI 早期的炎症反应更剧烈, 可能更受益于抗炎干预。已有多项研究证实了 AMI 抗炎的治疗获益。其中低剂量秋水仙碱可降低 AMI 患者缺血复发心血管事件的风险^[76] 和改善慢性冠状动脉综合征 (chronic coronary syndrome, CCS) 患者的预后^[77]。随机双盲 CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) 研究纳入 10 061 例陈旧性 MI 患者 (平均年龄 61 岁), 分为 IL-1 β 治疗性单克隆抗体卡那单抗组和安慰剂组, 经过 3.7 年随访显示卡那单抗组 hs-CRP 水平降低, 并且心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 原因死亡、MI 和卒中的复合终点低于安慰剂组, 但该研究也显示卡那单抗组致死性感染发生率高于安慰剂组^[78]。近年来, RNA 疗法尝试用于组织再生和修复研究, 发现微小 RNA-21 (miRNA-21) 可促进巨噬细胞向修复型转化, 调控 MI 后炎症反应, 改善心肌重构^[79]。最近, LI 等^[80] 的 Meta 分析纳入 26 项研究, 包含 44 248 例已确诊 CVD 或高风险 CVD 患者, 显示与安慰剂相比, 主要针对 IL-6 信号通路的抗炎治疗与 AMI 发病率的降低有关 ($RR=0.93$, $95\%CI=0.88\sim 0.98$), IL-1 抑制剂治疗与心力衰竭风险降低相关 ($RR=0.38$, $95\%CI=0.18\sim 0.80$), 而秋水仙碱治疗的患者卒中发病率较低 ($RR=0.47$, $95\%CI=0.28\sim 0.77$)。AMI 后保持良好睡眠, 可减少炎症反应, 更好地维护心功能。国内外的研究显示 AMI 后睡眠剥夺可升高炎症因子 (IL-1 β 、IL-18、IL-6、IL-10、TNF- α 等)、一氧化氮水平和氧化应激, 参与 MI 后心肌重构, 可加重心力衰竭^[81-83]。

尽管抗炎治疗在 AMI 二级预防中展现出潜力, 现有证据仍不足以支持其作为常规推荐 (表 1)。研究发

现如果在 AMI 发生 3 h 内已行再灌注治疗则会抵消后续抗炎获益, 随机、多中心、国际、双盲、安慰剂对照试验 CLEVER-ACS (Controlled Level Everolimus in Acute Coronary Syndromes) 研究纳入 150 例 STEMI 患者 [平均年龄 (61.9 ± 11.2) 岁] PCI 术后 5 d 内给予抗炎治疗 (依维莫司), 随访 30 d 并未得出抗炎获益结果 (MI 面积或微循环阻塞灌注)^[84]。多项研究也显示抗炎治疗后并不能改善临床结局^[85-87]。4 745 例 MI 患者 (平均年龄 61 岁) 在 MI 后平均 13.5 d, 随机分配到秋水仙碱 (每日 0.5 mg) 或安慰剂组治疗, 中位随访 22.6 个月。研究显示秋水仙碱组的主要复合终点 (心血管原因导致的死亡、心脏骤停复苏、MI、卒中或因心绞痛导致冠状动脉血运重建的紧急住院) 的风险低于安慰剂组 ($HR=0.77$, $95\%CI=0.61\sim 0.96$, $P=0.02$), 但这一结果主要是由心绞痛和卒中风险较低得出, 并未显示对心血管疾病原因或 MI 死亡的显著影响。总体而言, 两组不良事件或严重不良事件的发生率相似; 然而胃肠道不良反应 (包括恶心), 以及肺炎在秋水仙碱组中更为常见^[76]。前瞻性、多中心、双盲、安慰剂对照减轻心血管炎症试验 (cardiovascular inflammation reduction trial, CIRT) 研究纳入 2 860 例 STEMI 行 PCI 的患者, 随访 90 d 显示, 氨甲蝶呤的非特异性抗炎治疗对 hs-CRP、IL-6 和 IL-1 β 水平或心血管结局并没有影响^[88], 可能泛炎症抑制缺乏靶向性, 无法改善动脉粥样硬化核心机制, 同时 AMI 中炎症反应更多的是一种损伤结果, 而非后续事件的直接驱动因素。Pexelizumab 是一种补体 C5 的抑制剂, 可降低 IL-6 和 CRP, 但 III 期试验发现对临床结局并无益处^[85]。Varespladib 是 sPLA2 的抑制剂, 随机、双盲、多中心 VISTA-16 试验纳入 5 145 例 ACS 患者, 给予 varespladib 和安慰剂干预, 随访半年显示 varespladib 并没有降低复发性心血管事件的风险, 反而显著增加了 MI 的风险, varespladib 抑制 sPLA2 可能是有害的^[86]。

因此, AMI 后靶向特定的炎症途径无显著获益, 可能是因为炎症反应更多是心肌损伤的结果 (如坏死细胞释放 DAMPs), 而非后续事件 (如再梗死、心力衰竭) 的直接或单一驱动因素, AMI 心肌重构还有肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、交感神经过度激活、氧化应激、心肌细胞凋亡和机械应力等驱动因素。因此, 抑制单一炎症途径可能无法阻断主要病理进程。此外, 炎症反应本身的双向反应也可能导致阴性研究结果^[8, 89-90]。

5 AMI 患者抗炎治疗的总结和展望

炎症反应将视角从心脏扩展到了整个生物体, 从传统的单一治疗方法转向更全面的多因素治疗, 使用传统危险因素结合炎症反应预测评分可更全面地评估 AMI

表 1 不同炎症干预靶点对心肌梗死患者干预的效果汇总

Table 1 Summary of the effects of different inflammatory intervention targets on patients with myocardial infarction

第一作者	发表年份(年)	干预药物	干预对象	干预效果
APEX AMI Investigators ^[85]	2007	C5 单克隆抗体 pexelizumab	STEMI 行 PCI 患者	STEMI 行 PCI 患者的死亡率很低, 不受 pexelizumab 给药的影响
NICHOLLS ^[86]	2014	sPLA2 抑制剂 varespladib		ACS 患者中, varespladib 并没有降低复发性心血管事件的风险, 反而显著增加了 MI 的风险, varespladib 抑制 sPLA2 可能是有害的
RIDKER ^[78]	2017	IL-1 β 治疗性单克隆抗体卡那单抗	陈旧性 MI	靶向 IL-1 β 先天免疫途径的抗炎治疗, 每 3 个月服用 150 mg 卡那单抗, 与安慰剂相比, 心血管事件的复发率显著降低
TARDIF ^[76]	2019	秋水仙碱	AMI (30 d 内)	近期发生 AMI 的患者中, 每天服用 0.5 mg 秋水仙碱的患者发生缺血性心血管事件的风险明显低于安慰剂
TARDIF ^[88]	2019	氨甲蝶呤 15~20 mg/周	陈旧性 MI 或多支冠脉病变患者	在动脉粥样硬化稳定的患者中, 低剂量氨甲蝶呤没有降低 IL-1 β 、IL-6 或 CRP 的水平, 相比安慰剂组, 心血管事件没有更少
STÄHLI ^[84]	2022	mTOR 抑制剂依维莫司	STEMI 行 PCI 患者	STEMI 行 PCI 患者, 早期使用依维莫司抑制 mTOR 并没有减少 30 内 MI 面积或微血管梗阻
SOTHIVELR ^[79]	2022	microRNA-21 (miR-21)	MI	miR-21 在减少 MI 进展方起着关键作用, miR-21 可能改进目前治疗 MI 的方法
LI ^[80]	2023	主要 IL-6 和 IL-1 信号抑制途径	CHD 和 CHD 高风险患者	IL-6 信号通路抗炎疗法可能是改善 MI 风险有前景的治疗策略, IL-1 抑制剂与降低心力衰竭风险有关

注: sPLA2= 分泌型磷脂酶 A2, STEMI= 急性 ST 段抬高型心肌梗死, PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, ACS= 急性冠脉综合征, IL-1 β = 白介素 1 β , MI= 心肌梗死, AMI= 急性心肌梗死, IL-6= 白介素 6, CRP=C-反应蛋白, IL-1= 白介素 1, CHD= 冠状动脉粥样硬化性心脏病。

的预后, 尤其针对高危患者(如老年、合并糖尿病、肾功能不全等)。但目前对免疫机制在心脏重塑中的作用是不完整和不全面的, 甚至临床试验也会显示出相互矛盾的结果。部分原因是因为在 AMI 中, 多种免疫细胞、炎症因子和细胞因子均可表现出双重作用(既有保护性也有破坏性), 其效应常取决于浓度、作用时间窗、微环境以及与其他因子的相互作用。例如中性粒细胞早期浸润, 释放 ROS、蛋白水解酶和 NETs, 加重心肌损伤, 促进血小板聚集和微血管阻塞, 但也可清除坏死碎片为后续修复创造条件, 部分亚群可分泌抗炎因子(如 IL-10)或转化为修复表型^[8]; M1 型巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6, 扩大炎症反应, 而 M2 型巨噬细胞分泌 IL-10、TGF- β , 促进纤维化和瘢痕形成, 维持心脏结构完整性^[91]; TNF- α 早期促进心肌细胞凋亡和炎症反应, 而低浓度时可激活保护性信号通路(如 NF- κ B 依赖的生存通路)^[89]。IL-6 既可驱动急性期反应, 促进白细胞浸润, 加重炎症反应, 又通过激活 STAT3 信号通路促进心肌细胞存活和血管生成, 而增强修复作用^[90]。因此, 参与 MI 后心肌重塑的免疫细胞没有绝对的“好”或“坏”之分, 每个免疫细胞亚群均可增加损伤和炎症, 或启动心脏组织修复。所以, 通过完全遏制特定的细胞亚群来抑制炎症并不一定产生良好结局, 甚至相反的临床结局。相反, 在炎症活动后及时启动消退和修复机制时, 保持免疫细胞工作时间的依赖性平衡, 是 MI 后心脏修复和重塑的关键^[13]。

因此, 应该重新审视炎症本身是否是最佳治疗靶点, 或者是否有机会识别和更好地理解引发炎症和驱动动脉

粥样硬化的病理生理过程或介质, 明确促炎/抗炎细胞因子在 ACS 病理生理中的具体作用, 明确补体系统与磷脂酶通路在心肌修复中的双向调控机制, 以便进一步干预。或许目前的挑战在于找到最佳的干预亚组人群(高炎症表型 AMI 患者)和炎症干预靶点, 精准调控炎症的“时间窗”和“强度”, 避免早期过度抑制(削弱清除坏死组织能力)或后期持续激活(加重纤维化), 既非全部“消灭”炎症, 也不过度损害宿主炎症防御和修复机制, 应详细精确的定位 AMI 中发挥修复作用“好的”炎症因子和“坏的”炎症因子, 从而开创一种有效和安全的精准靶点药物, 确定最佳的剂量、给药时间和药物持续时间。

综上, 炎症反应在 AMI 的发生、发展以及后续的心脏修复过程中起着关键作用, 是评估 AMI 预后和治疗反应的重要指标, 抗炎反应或许可降低其他心血管疾病风险。一位 AMI 患者可同时存在动脉粥样硬化、其他慢性炎症性疾病、代谢紊乱、高血压、衰老、吸烟史和慢性压力等, 这些均与免疫失调有关, 这是一个复杂的炎症网络机制, 应进一步探索炎症反应的分子机制, 动态监测炎症网络和炎症时序变化, 探究个体化差异及靶向调控策略, 以优化心肌修复并减少纤维化风险, 甚至实现从“瘢痕修复”到“再生修复”的模式转变。或许将来基于人工智能辅助的炎症表型分型“机器学习”, 联合多维度炎症指标, 可为每位患者创建炎症“测序”, 并识别单独个体中免疫细胞的特定作用; 研发仅在炎症微环境中激活的“智能型”抑制剂(如 ROS 响应型药物); 开发基于多种标志物的预测模型, 提升风险分层

准确性。未来的精准医疗可能需要整合基因组学与蛋白质组学数据、通过系统生物学、纳米技术和人工智能的多学科交叉,指导多维度炎症解析-动态免疫监测-微环境精准干预,最终目标是建立“免疫稳态”而非单纯抑制炎症^[13]。未来更需大型 RCT 验证特定药物在急性期的安全性及远期预后改善作用,以实现炎症调控从理论到临床的突破,破解心血管残余风险困局,从“被动抗炎”迈向“主动免疫稳态重建”的新纪元。

作者贡献:王立娜、雷警翰、李奎宝、李忠佑提出文章思路,负责文章命题及设计;王立娜负责文章书写、文献汇总、文章框架设定等实施;王睿颖、李新苗、王芳芳、郭晓荣、牛瑞浩、赵伟、周芳芳、赵京晶负责数据收集、采集,文献汇总、总结等;王立娜负责论文起草;王立娜、雷警翰、李奎宝、李忠佑负责最终版本修订,对论文负责。

本文无利益冲突。

王立娜  <https://orcid.org/0000-0001-9284-1453>

李忠佑  <https://orcid.org/0009-0008-7811-6413>

参考文献

- [1] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353.
- [2] CRISTELL N, CIANFLONE D, DURANTE A, et al. High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction in 41% of cases: a multiethnic case-control study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(25): 2654-2661. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.055.
- [3] HANSSON G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430.
- [4] ZAIRIS M N, LYRAS A G, BIBIS G P, et al. Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 182(1): 161-167. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.039.
- [5] HOFMANN U, FRANTZ S. Role of T-cells in myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(11): 873-879. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv639.
- [6] DÖRING Y, DRECHSLER M, SOEHNLEIN O, et al. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 288-295. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303564.
- [7] VISAN I. Myocardial infarct inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 99. DOI: 10.1038/s41590-017-0037-3.
- [8] PUHL S L, STEFFENS S. Neutrophils in post-myocardial infarction inflammation: damage vs. resolution?[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 25. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00025.
- [9] BOAG S E, DAS R, SHMELEVA E V, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3063-3076. DOI: 10.1172/JCI80055.
- [10] ONG S B, HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, CRESPO-AVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- [11] LIU J, CAO X T. Cellular and molecular regulation of innate inflammatory responses[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(6): 711-721. DOI: 10.1038/cmi.2016.58.
- [12] WEIRATHER J, HOFMANN U D W, BEYERSDORF N, et al. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 55-67. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303895.
- [13] KOLOGRIVOVA I, SHTATOLKINA M, SUSLOVA T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.
- [14] BACI D, BOSI A, PARISI L, et al. Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7165. DOI: 10.3390/ijms21197165.
- [15] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.
- [16] LUCAS K, MAES M. Role of the Toll like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(1): 190-204. DOI: 10.1007/s12035-013-8425-7.
- [17] XIAO L, MAGUPALLI V G, WU H. Cryo-EM structures of the active NLRP3 inflammasome disc[J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 595-600. DOI: 10.1038/s41586-022-05570-8.
- [18] TIMMERS L, PASTERKAMP G, DE HOOG V C, et al. The innate immune response in reperfused myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 276-283. DOI: 10.1093/cvr/cvs018.
- [19] MOSCHONAS I C, TSELEPIS A D. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288: 9-16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919.
- [20] GE L, ZHOU X, JI W J, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(5): H500-H509. DOI: 10.1152/ajpheart.00381.2014.
- [21] YING L, BENJANUWATTRA J, CHATTIPAKORN S C, et al. The role of RIPK3-regulated cell death pathways and necroptosis in the pathogenesis of cardiac ischaemia-reperfusion injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(2): e13541. DOI: 10.1111/apha.13541.
- [22] XU W P, ZHANG L, ZHANG Y, et al. TRAF1 exacerbates myocardial ischemia reperfusion injury via ASK1-JNK/p38 signaling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e012575. DOI: 10.1161/

- JAHA.119.012575.
- [23] KIM O S, PARK E J, JOE E H, et al. JAK-STAT signaling mediates gangliosides-induced inflammatory responses in brain microglial cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(43): 40594-40601. DOI: 10.1074/jbc.M203885200.
- [24] GAO Y, ZHANG Y M, QIAN L J, et al. ANO1 inhibits cardiac fibrosis after myocardial infarction via TGF- β /smad3 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2355. DOI: 10.1038/s41598-017-02585-4.
- [25] DEWALD O, ZYMEK P, WINKELMANN K, et al. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts[J]. *Circ Res*, 2005, 96(8): 881-889. DOI: 10.1161/01.RES.0000163017.13772.3a.
- [26] KAIKITA K, HAYASAKI T, OKUMA T, et al. Targeted deletion of CC chemokine receptor 2 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(2): 439-447. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63309-3.
- [27] FRANGOIANNIS N G. Targeting galectin-3 in myocardial infarction: a unique opportunity for biomarker-guided therapy[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(15): 2495-2496. DOI: 10.1093/cvr/cvad156.
- [28] OPSTAD T B, SELJEFLOT I, BØHMER E, et al. MMP-9 and its regulators TIMP-1 and EMMPRIN in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a NORDISTEMI substudy[J]. *Cardiology*, 2018, 139(1): 17-24. DOI: 10.1159/000481684.
- [29] TUDURACHI B S, ANGHEL L, TUDURACHI A, et al. Assessment of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and monocyte/HDL-cholesterol ratio) in acute myocardial infarction and particularities in young patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14378. DOI: 10.3390/ijms241814378.
- [30] ÇELELIK Ş, BAYKAN M, ERDÖUL C, et al. C-reactive protein as a risk factor for left ventricular thrombus in patients with acute myocardial infarction[J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24(9): 615-619. DOI: 10.1002/clc.4960240909.
- [31] FUCÀ G, GUARINI V, ANTONIOTTI C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(3): 403-409. DOI: 10.1038/s41416-020-0894-7.
- [32] JIANG D S, BIAN T T, SHEN Y B, et al. Association between admission systemic immune-inflammation index and mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study based on MIMIC-IV database[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7): 3641-3650. DOI: 10.1007/s10238-023-01029-w.
- [33] ZHENG T T, LUO C D, XU S N, et al. Association of the systemic immune-inflammation index with clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with hypertension[J]. *BMC Immunol*, 2025, 26(1): 10. DOI: 10.1186/s12865-025-00690-y.
- [34] ESENBOĞA K, KURTUL A, YAMANTÜRK Y Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention[J]. *Acta Cardiol*, 2022, 77(1): 59-65. DOI: 10.1080/00015385.2021.1884786.
- [35] SHAH N, PARIKH V, PATEL N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey- III [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): 390-397. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.019.
- [36] DENTALI F, NIGRO O, SQUIZZATO A, et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266: 31-37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
- [37] CHEN Y, CHEN S Y, HAN Y Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are important indicators for predicting in-hospital death in elderly AMI patients[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 2051-2061. DOI: 10.2147/JIR.S411086.
- [38] ADAMSTEIN N H, MACFADYEN J G, ROSE L M, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(9): 896-903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1034.
- [39] DONG G X, HUANG A Q, LIU L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(3): e13386. DOI: 10.1111/eci.13386.
- [40] OYLUMLU M, OYLUMLU M, ARIK B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol and lymphocyte to monocyte ratios are predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(5): e13973. DOI: 10.1111/ijcp.13973.
- [41] ZHAO Y Y, HAO C S, BO X W, et al. The prognostic value of admission lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with acute myocardial infarction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 308. DOI: 10.1186/s12872-022-02745-z.
- [42] AZAB B, SHAH N, AKERMAN M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(3): 326-334. DOI: 10.1007/s11239-012-0718-6.
- [43] SUN X P, LI J, ZHU W W, et al. Impact of platelet-to-lymphocyte ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2017, 68(4): 346-353. DOI: 10.1177/0003319716657258.
- [44] KURTUL A, YARLIOGLUES M, MURAT S N, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(3): 342-347. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.045.
- [45] ZHANG Q, SI D Y, ZHANG Z F, et al. Value of the platelet-to-lymphocyte ratio in the prediction of left ventricular thrombus in anterior ST-elevation myocardial infarction with left ventricular dysfunction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 428. DOI: 10.1186/s12872-020-01712-w.
- [46] DOUGLAS E, MCMILLAN D C. Towards a simple objective

- framework for the investigation and treatment of cancer Cachexia: the Glasgow Prognostic Score[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(6): 685–691. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.11.007.
- [47] WANG R, WEN X D, HUANG C, et al. Association between inflammation-based prognostic scores and in-hospital outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1199–1206. DOI: 10.2147/CIA.S214222.
- [48] JIA Y, LI D Z, CAO Y, et al. Inflammation-based Glasgow Prognostic Score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50): e13615. DOI: 10.1097/MD.00000000000013615.
- [49] KASYMJANOVA G, MACDONALD N, AGULNIK J S, et al. The predictive value of pre-treatment inflammatory markers in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2010, 17(4): 52–58. DOI: 10.3747/co.v17i4.567.
- [50] PINATO D J, NORTH B V, SHARMA R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI)[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(8): 1439–1445. DOI: 10.1038/bjc.2012.92.
- [51] YANG L, GUO J C, CHEN M, et al. Pan-immune-inflammatory value is superior to other inflammatory indicators in predicting inpatient major adverse cardiovascular events and severe coronary artery stenosis after percutaneous coronary intervention in STEMI patients[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(8): 294. DOI: 10.31083/j.rcm2508294.
- [52] FANG S S, JIN H J, ZHANG J Y, et al. Machine learning for predicting acute myocardial infarction in patients with sepsis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30629. DOI: 10.1038/s41598-024-80575-z.
- [53] ZHU Y H, CHEN Y X, ZU Y. Leveraging a neutrophil-derived PCD signature to predict and stratify patients with acute myocardial infarction: from AI prediction to biological interpretation[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 612. DOI: 10.1186/s12967-024-05415-0.
- [54] LI H, SUN X, LI Z, et al. Machine learning-based integration develops biomarkers initial the crosstalk between inflammation and immune in acute myocardial infarction patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1059543. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1059543.
- [55] LIU C, ZHANG X, XIE Q, et al. Identification of key proteins and pathways in myocardial infarction using machine learning approaches[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 19530. DOI: 10.1038/s41598-025-04401-w.
- [56] TSIACHRISTAS A, CHAN K, WAHOME E, et al. Cost-effectiveness of a novel AI technology to quantify coronary inflammation and cardiovascular risk in patients undergoing routine coronary computed tomography angiography[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2025, 11(4): 434–444. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcae085.
- [57] RIDKER P M. How common is residual inflammatory risk?[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 617–619. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
- [58] MITSIS A, AVRAAMIDES P, LAKOUMENTAS J, et al. Role of inflammation following an acute myocardial infarction: design of INFINITY[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(23): 971–981. DOI: 10.2217/bmm-2023-0491.
- [59] BIASUCCI L M, LIUZZO G, GRILLO R L, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability[J]. *Circulation*, 1999, 99(7): 855–860. DOI: 10.1161/01.cir.99.7.855.
- [60] MUELLER C, BUETTNER H J, HODGSON J M, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients[J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1412–1415. DOI: 10.1161/01.cir.0000012625.02748.62.
- [61] JAMES S K, LINDAHL B, SIEGBAHN A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy[J]. *Circulation*, 2003, 108(3): 275–281. DOI: 10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC.
- [62] RIDKER P M, BHATT D L, PRADHAN A D, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 401(10384): 1293–1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
- [63] ZHU Y H, HE H Y, QIU H, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index and NT-proBNP in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 397–407. DOI: 10.2147/CIA.S397614.
- [64] RYMER J A, NEWBY L K. Failure to launch: targeting inflammation in acute coronary syndromes[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(4): 484–497. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.07.001.
- [65] SCHÄCHINGER V, ASSMUS B, ERBS S, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(10): 973–979. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp113.
- [66] WESTMAN P C, LIPINSKI M J, LUGER D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050–2060. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
- [67] HUSEBYE T, ERITSLAND J, ARNESEN H, et al. Association of interleukin 8 and myocardial recovery in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112359. DOI: 10.1371/journal.pone.0112359.
- [68] VALGIMIGLI M, CECONI C, MALAGUTTI P, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction:

- the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study[J]. *Circulation*, 2005, 111(7): 863-870. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155614.35441.69.
- [69] ONO K, MATSUMORI A, SHIOI T, et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling[J]. *Circulation*, 1998, 98(2): 149-156. DOI: 10.1161/01.cir.98.2.149.
- [70] SHETELIG C, LIMLANATHAN S, HOFFMANN P, et al. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(2): 187-198. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.053.
- [71] BUJAK M, DOBACZEWSKI M, CHATILA K, et al. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(1): 57-67. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070974.
- [72] HOLZKNECHT M, REINDL M, TILLER C, et al. Clinical risk score to predict early left ventricular thrombus after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(1): 308-310. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.07.033.
- [73] ANZAI T, YOSHIKAWA T, KANEKO H, et al. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction[J]. *Chest*, 2004, 125(2): 384-389. DOI: 10.1378/chest.125.2.384.
- [74] LECHNER I, REINDL M, TILLER C, et al. Association between inflammation and left ventricular thrombus formation following ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 361: 1-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.009.
- [75] ERTEM A G, OZCELIK F, KASAPKARA H A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of left ventricular apical thrombus in patients with myocardial infarction[J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(6): 768-773. DOI: 10.4070/kcj.2016.46.6.768.
- [76] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.
- [77] NIDORF S M, FIOLET A T L, MOSTERD A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1838-1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.
- [78] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- [79] SOTHIVELR V, HASAN M Y, MOHD SAFFIAN S, et al. Revisiting miRNA-21 as a therapeutic strategy for myocardial infarction: a systematic review[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(3): 393-406. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001305.
- [80] LI Z L, LIN C, CAI X L, et al. Anti-inflammatory therapies were associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 379: 117181. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.972.
- [81] AGHAJANI M, FAGHIHI M, IMANI A, et al. Post-infarct sleep disruption and its relation to cardiac remodeling in a rat model of myocardial infarction[J]. *Chronobiol Int*, 2017, 34(5): 587-600. DOI: 10.1080/07420528.2017.1281823.
- [82] GAO R F, SHI H R, CHANG S C, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105575. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.04.022.
- [83] ZHU Y M, CHEN X, GUO L Z, et al. Acute sleep deprivation increases inflammation and aggravates heart failure after myocardial infarction[J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(6): e13679. DOI: 10.1111/jsr.13679.
- [84] STÄHLI B E, KLINGENBERG R, HEG D, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(19): 1802-1814. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.747.
- [85] APEX AMI Investigators, ARMSTRONG P W, GRANGER C B, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(1): 43-51. DOI: 10.1001/jama.297.1.43.
- [86] NICHOLLS S J, KASTELEIN J J P, SCHWARTZ G G, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(3): 252-262. DOI: 10.1001/jama.2013.282836.
- [87] HEUSCH G, GERSH B J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 774-784. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw224.
- [88] RIDKER P M, EVERETT B M, PRADHAN A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 752-762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798.
- [89] LI C L, FANG M, LIN Z K, et al. microRNA-24 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the NF- κ B/TNF- α pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1288. DOI: 10.3892/etm.2021.10723.
- [90] ZEGEYE M M, LINDKVIST M, FÄLKER K, et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 55. DOI: 10.1186/s12964-018-0268-4.
- [91] DE GAETANO M, CREAN D, BARRY M, et al. M1- and M2-type macrophage responses are predictive of adverse outcomes in human atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 275. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00275.

(收稿日期: 2025-06-24; 修回日期: 2025-08-19)

(本文编辑: 康艳辉)