DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240414

·综　　述·

泛血管疾病危险因素及其互作

魏姝琳#，周泳雯#，徐索文，翁建平*

（中国科学技术大学内分泌与代谢病研究所，安徽 合肥 230001；
代谢健康与泛血管病安徽省重点实验室，安徽 合肥 230001）

【摘要】近30年来，随着中国人口老龄化的加剧与生活方式的改变，以动脉粥样硬化（AS）为主要病理特征的泛血管疾病发病率逐年上升，这也是造成中国居民死亡的首要原因之一。影响血管健康的传统危险因素包括高血压、高血糖、高血脂、高尿酸、吸烟以及高身体质量指数（BMI）。越来越多的研究发现，微塑料、环境污染、不健康饮食、精神压力和交通噪声等新型危险因素也对血管健康造成了危害，并以交互作用方式共同促进泛血管疾病的发生与发展。阐明多种危险因素的独立或共同致病机制，为进一步从源头上实现早期预防、综合管理和多靶点干预的药物提供重要证据支持，进而减少或延缓泛血管疾病的发生发展。

【关键词】泛血管疾病；传统危险因素；新型危险因素；互作

中图分类号：R543　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）04-0113-12

Risk factors of pan-vascular diseases and their interactions

Wei Shulin#, Zhou Yongwen#, Xu Suowen, Weng Jianping*

(Institute of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China;
Anhui Provincial Key Laboratory of Metabolic Health and Panvascular Disease, Hefei 230001, Anhui, China)

【**Abstract**】Over the past 3 decades, with the exacerbation of population aging and lifestyle changes in China, the incidence of pan-vascular diseases, primarily characterized by atherosclerosis (AS), has been rising annually. This condition has become one of the leading causes of death among Chinese residents. Traditional risk factors affecting vascular health include hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, smoking and high body mass index (BMI). An increasing number of studies have found that novel risk factors, such as microplastics, environmental pollution, unhealthy diets, psychological stress, and traffic noise also pose risks to vascular health and interactively promote the occurrence and development of pan-vascular disease. By elucidating the independent or shared pathogenic mechanisms of multiple risk factors, this review summarizes the important evidence for early intervention, comprehensive management, muti-targeted therapies, and ultimately the reduction or delay of the occurrence and pregression of pan-vascular disease.

【**Keywords**】Pan-vascular disease; Traditional risk factor; Novel risk factor; Interaction

收稿日期：2024-07-16；**修回日期**：2024-09-18

基金项目：国家重点研发计划项目（2021YFC2500500）；国家自然科学基金面上项目（82070464）

通信作者：翁建平（1965-），男，江苏常熟人，主任医师，教授，博士研究生导师，主要从事内分泌代谢与泛血管病的临床和基础研究，E-mail：wengjp@ustc.edu.cn

#为共同第一作者

1 泛血管疾病定义及流行病学

泛血管疾病是以动脉粥样硬化（Atherosclerosis，AS）为主要共同病理特征的一类系统性血管疾病，可累及大、中血管以及微血管等，进而危及心脏、大脑、肾、四肢和大动脉等重要器官，广义的泛血管疾病还包括小血管、微血管、静脉疾病以及肿瘤、糖尿病和免疫相关的血管疾病[1-2]。全球范围内，泛血管疾病的负担极其沉重，是导致居民死亡的首要原因[1]。《2023年世界心脏报告》指出，死于心血管疾病的人数自1990年的1 210万例增至2021年的2 050万例，约占全球死亡总人数的1/3[3]。当统计范围缩小到中国时，《中国心血管健康与疾病报告2022》显示，约有3.3亿人患心血管疾病，其中1 300万人患脑卒中，1 139万人患冠心病，4 530万人患外周动脉疾病，并且患病率呈持续上升状态[4]。日益增长的数据与人口老龄化和居民不健康的生活方式有密切关系，表明中国在与泛血管疾病的斗争上还有很长的路要走。

泛血管疾病可以通过药物或药物与非药物手段（改善生活方式）相结合的方式治疗。仅仅依靠治疗技术的改进是不够的，关键要将关注的重点从发病后的治疗转变为发病前通过延缓病变进展避免心血管事件[1]。研究[3,5-6]提示，泛血管疾病发生、发展是多种因素综合作用的结果，包括遗传因素、环境因素及代谢因素等，并且这些因素以复杂的方式相互作用。早期针对传统危险因素（如高血压、高血脂、高血糖等）的大量研究促进了泛血管疾病治疗药物的研发，并通过大量临床试验提供了充分的有效性和安全性的证据，部分干预手段在一定程度上已成功转化为全球血管性疾病的防治实践[7]。然而，针对这些危险因素的控制并未能真正阻止泛血管疾病的流行，接受常规干预的人群（例如患有非ST段抬高型心肌梗死并伴有肥胖和高血脂的患者，接受了冠状动脉药物洗脱支架治疗，以及他汀类药物治疗和健康生活方式的指导）也依然具有一定的血管疾病发病死亡风险（亦称残余风险）[7]。一方面，受到早期生物技术的限制，对传统因素致病机制的认识和评价仍不全面（例如近年发现新的血脂成分、炎症因子等）；另一方面，越来越多的新型危险因素（如微塑料、环境污染、红肉饮食、精神心理、电子烟等）涌现，加速了泛血管疾病的发生、发展，其证据近年来正在补充[8]。因此，本文以危险因素为切入点，总结了泛血管疾病的关键传统危险因素和新型危险因素，进一步探索了多种疾病危险因素间的相互作用。

2 泛血管疾病的病理生理特征

血管由多种类型的细胞组成，如内皮细胞、血管平滑肌细胞（Vascular Smooth Muscle Cell，VSMC）、成纤维细胞、免疫细胞等，它们发挥不同的作用维持正常血管的生理结构和功能。危险因素通过多种分子机制直接改变或通过增加炎症、氧化应激水平间接改变相关细胞的结构与功能后，最终诱发泛血管疾病的发生与发展。AS为泛血管疾病的主要病理特征，常见病理还包括内皮功能紊乱、血管重塑紊乱、血管衰老、血管壁增厚等。其中，以血管内皮细胞功能障碍为核心的内皮依赖性舒张功能障碍是血管疾病的起始因素和基本病理生理变化。一氧化氮在心血管系统中是一种重要的舒张血管和抗炎物质，而高血糖和高胆固醇等危险因素可降低一氧化氮合酶的生成或生物活性，一氧化氮生成减少，血管内皮依赖性舒张功能减退，炎症水平增加，最终导致血管功能障碍与AS[9]。循环中的单核细胞可进入血管内皮下间隙，在促AS的微环境中进一步分化为巨噬细胞，后者大量吞噬脂质成为泡沫细胞，同时刺激迁移到内皮下间隙的VSMC形成泡沫细胞，泡沫细胞的堆积导致脂质条纹[10]。当巨噬细胞吞噬了大量具有细胞毒性的氧化型低密度脂蛋白（Oxidized Low-Density Lipoprotein，Ox-LDL）可诱发泡沫细胞坏死，构成斑块的坏死核心。斑块坏死核心面积的增大，加上胞葬作用以及炎症解决机制的受损，进一步加速了斑块溃疡和斑块破裂。

3 泛血管疾病传统危险因素

3.1 高血压

高血压即血压升高，是泛血管疾病的传统危险因素之一，也是影响心血管疾病发病和死亡的关键因素[11]。2021年，高收缩压导致全球1 130万人死亡，其中有1 080万人死于心血管疾病[12]。高血压通过多种机理促进泛血管疾病的发生与发展。血管是一种具有完整结构和功能的器官，当其结构发生不可逆改变后会影响血管功能，进一步促进泛血管疾病的发生与发展。人体内持续存在的高血压则能诱导血管重塑的发生，导致VSMC结构发生变化，血管壁增厚，弹性丧失[12]。研究[13]提示，高血压患者细胞内钙离子浓度升高，钙离子通过小窝内的电压门控钙离子通道$Ca_v1.2$，激活并磷酸化钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶1a磷酸化后，促进了转录因子环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-Response Element Binding Protein，CREB）的磷酸化，引发

炎症通路的激活，导致炎症和血管重塑的发生，最终造成AS。此外，升高的血压还可以通过转换动脉壁上的VSMC加剧AS进展。VSMC是构成血管壁组织结构的主要细胞，负责维持血管张力，而长期的血压升高通过刺激压力敏感蛋白Piezo1引发脂质代谢的改变和VSMC内更多的脂滴形成，VSMC逐渐变为VSMC源性的泡沫细胞。泡沫细胞是巨噬细胞或平滑肌细胞吞噬大量脂肪形成的，在AS的发展中起着重要作用[14]。此外，高血压对脑血管也有着较大的负面影响。脑白质高信号（White Matter Hyperintensity，WMH）标志着大脑和心血管健康状况不佳，是脑小血管疾病的最常见表现，与30%的中风和40%的痴呆有关，并且几乎所有90岁以上的人群和大多数65岁以上的人群均会出现WMH[15]。WMH与并发和既往血压升高有密切相关性，并且50岁之前这一相关性更强[16]。

3.2 高血糖

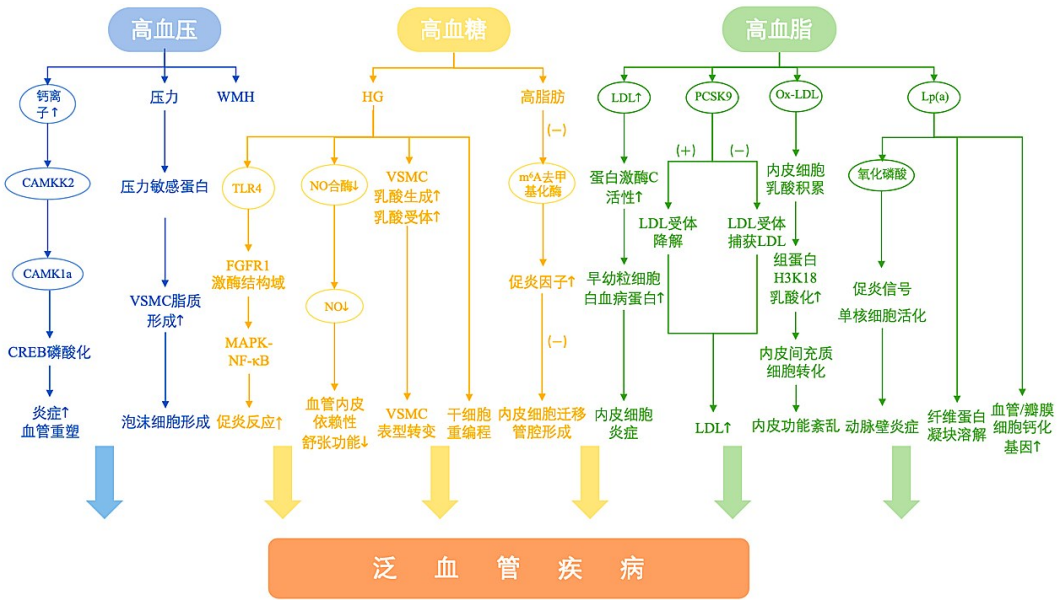
高血糖是泛血管疾病的一个重要独立危险因素。相较于非糖尿病人群，2型糖尿病（Type 2 Diabetes Mellitus，T2DM）患者的泛血管疾病发病年龄通常更早且起病隐匿，常常在检出时已经发生血管病变，或已造成严重事件如心肌梗死、脑卒中等，且T2DM患者的血管病变更广泛、更严重，易并发多部位的血管病变[2]。糖化血红蛋白（GlyCated Hemoglobin A_{1c}，HbA_{1c}）是一种能反映既往8~12周平均血糖水平的结合产物，随着HbA_{1c}水平的升高，心血管事件、心血管死亡和全因死亡率也增加，且HbA_{1c}对冠状动脉疾病的影响可能是线性的[17-18]。研究[19]表明，高浓度葡萄糖能通过Toll样受体4和c-Src激活成纤维细胞生长因子受体1的激酶结构域，进而通过丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase，MAPK）和核转录因子-κB（Nuclear Factor Kappa-B，NF-κB）信号通路诱导促炎反应，诱导糖尿病患者的心肌病。血管内皮功能障碍是T2DM患者发生泛血管疾病的始动因素。内皮细胞凋亡是糖尿病大血管病变的始发事件，不仅造成血管内皮结构的损害，还严重影响内皮细胞的正常功能，促进血管病变的发生[20]。除此以外，糖尿病患者增多的脂肪含量和肥胖相关蛋白降低了m^6A去甲基化酶的含量和对*TNIP1* mRNA的抑制，促进了多种炎症因子的表达，内皮细胞迁移和管腔形成作用受损[21]。高血糖增加VSMC中乳酸的产生与乳酸受体的表达，进而促进VSMC向合成表型的转变也是诱发泛血管疾病的一种重要机制[22]。此外，高血糖还能通过对机体干细胞进行重编程以促进AS进展、增加心脏病发作风险：细胞外高血糖环境诱导了糖尿病小鼠骨髓祖细胞训练免疫，将糖尿病小鼠的骨髓移植到血糖正常小鼠中，后者表现出更高的炎症和AS斑块形成水平[23]。

3.3 高血脂

高血脂被客观描述为低密度脂蛋白胆固醇（Low-Density Lipoprotein Cholesterol，LDL-C）、总胆固醇、甘油三酯水平或脂蛋白水平高于普通人群第90百分位数，或高密度脂蛋白（High-Density Lipoprotein，HDL）水平低于普通人群第10百分位数[24]。高血脂可分为原发性高血脂与继发性高血脂。原发性高血脂多由基因突变造成，而继发性高血脂通常起源于不良饮食习惯、药物、抽烟、肥胖等其他潜在病因。

LDL-C的升高是AS的致病因素，也是泛血管疾病的累积因素[25]。一项前瞻性研究[26]表明，儿童期的非高密度脂蛋白胆固醇和LDL-C的水平与其中年发生AS性心血管疾病（Atherosclerotic Cardiovascular Disease，ASCVD）事件发生风险密切相关，非高密度脂蛋白胆固醇和LDL-C水平每增加3个标准差（约90~100 mg/dL），ASCVD风险增加110%~146%。载脂蛋白B（Apolipoprotein B，ApoB）作为另一个高度相关的致AS脂蛋白测量指标，具有超越LDL-C的重要预测价值[27]。在女性和男性中，过剩的ApoB与心肌梗死和ASCVD风险的增加呈剂量依赖关系[28]。低密度脂蛋白（Low-Density Lipoprotein，LDL）不仅与脂质的转运有关，其水平的升高可直接或通过增加蛋白激酶C的活性来上调早幼粒细胞白血病蛋白的表达，进而触发内皮细胞中早期炎症过程的启动[29]。LDL受体水平的调节也是心血管疾病的机制之一[30]。前蛋白转化酶枯草溶菌素9（Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9，PCSK9）能够促进肝细胞降解LDL受体并阻止受体返回细胞表面，进而导致血浆LDL水平升高。另外，Ox-LDL可通过单核细胞趋化作用、内皮功能障碍、泡沫细胞形成和血小板活化等促进脂肪条纹发展与AS形成[10]。研究[31]表明，Ox-LDL通过诱导血管内皮细胞乳酸积聚，增加组蛋白H3K18乳酸化，导致内皮向间充质细胞转化，驱动内皮功能紊乱和AS。相反，HDL可在脂钙素-2等调节因子的作用下，通过逆向胆固醇转运、抗氧化、抗炎症和抗血栓等机制发挥对泛血管疾病的保护作用[32]。脂蛋白a[Lipoprotein(a)，Lp(a)]与AS、外周动脉疾病和腹主动脉瘤等疾病的发生相关，其致AS作用远高于LDL[33-34]。致病机制包括：（1）Lp(a)携带的氧化磷酸诱导促炎信号的激活与单核细胞活化，引起动脉壁炎症反应[35]；（2）诱导

血管和瓣膜细胞中炎症与钙化基因表达[35]；（3）抑制纤维蛋白凝块溶解，可能促进血栓形成[36]。值得注意的是，近期一款靶向*LPA*基因的小干扰RNA [Lepodisiran® (LY3819469)]药物，通过破坏肝中*LPA* mRNA的产生下调Lp(a)的水平，与安慰剂相比，其单次给药后，可安全、强效、持久地（长达337天）降低受试者的血清Lp(a)水平，其中608 mg剂量组受试者的Lp(a)水平在第48周时最大中位降幅达到了97%[37]。除血脂含量的升高会给心血管健康带来负担外，研究[38]表明，血脂的波动，尤其是年轻时的血脂波动是加速AS的重要因素。间歇性高脂饮食能促进小鼠髓系祖细胞炎症因子的增加和中性粒细胞的升高，且影响了小鼠体内常驻动脉巨噬细胞的数量与表型，导致细胞和胆固醇清除受损，促进了斑块的积累。而特异性消耗中性粒细胞即可逆转血脂波动引起的AS[39]。图1总结了泛血管疾病传统危险因素如高血压、高血糖和高血脂促进泛血管疾病发生与发展的最新分子机制。例如高血压患者细胞内升高的钙离子浓度可通过电压门控钙离子通道$Ca_v1.2$激活钙/钙调蛋白依赖蛋白激酶2、磷酸化钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶1a和CREB，最终引发炎症水平的上升与血管重塑，导致AS。



WMH（White Matter Hyperintensity，脑白质高信号）；CAMKK2（Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase 2，钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶2）；CAMK1a （Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase 1a，钙调蛋白依赖性蛋白激酶1a）；CREB（cAMP-Response Element Binding Protein，环磷腺苷效应元件结合蛋白）；VSMC（Vascular Smooth Muscle Cell，血管平滑肌细胞）；HG（High Glucose，高葡萄糖浓度）；TLR4 （Toll-Like Receptor 4，Toll样受体4）；FGFR1（Fibroblast Growth Factor Receptor 1，纤维细胞生长因子受体1）；MAPK（Mitogen-Activated Protein Kinase，丝裂原活化蛋白激酶）；NF-κB（Nuclear Factor Kappa-B，核转录因子-κB）；NO（Nitric Oxide，一氧化氮）；LDL（Low-Density Lipoprotein，低密度脂蛋白）；PCSK9（Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9，前蛋白转化酶枯草溶菌素9）；Ox-LDL（Oxidized Low-Density Lipoprotein，氧化型低密度脂蛋白）；Lp(a)[Lipoprotein(a)，脂蛋白(a)]。

图1　常见传统危险因素促进泛血管疾病的新分子机制

Figure 1　Novel molecualr mechanisms of different conventional risk factors that promoted pan-vascular disease

3.4　高尿酸

尿酸主要由膳食摄入后，嘌呤化合物经过肝代谢产生，通过肾和消化道排泄。高尿酸是除传统的“三高”之外的主要心血管疾病危险因素。研究[40]提示，血清尿酸水平每升高1 mg/dL，冠状动脉钙化的风险增加31%，冠心病和全因死亡率总体风险分别增加20%和9%，充血性心力衰竭患者全因死亡风险和死亡或心脏事件复合终点风险分别增加4%和9%[41]。高尿酸可通过降低一氧化氮水平、内皮胰岛素抵抗、促凝血、促炎、内皮细胞损伤等机制诱发内皮功能障碍并导致泛血管疾病[42]。研究[43]表明，高水平尿酸诱导的巨噬细胞铁死亡与AS斑块形成有关，核因子红细胞系2相关因子2诱导剂叔丁基对苯二酚和自噬激活剂雷帕霉素可逆转高尿酸对泡沫细胞存活的抑制作用，可能减轻高尿酸诱导的AS。高尿酸可触发NOD样受体蛋白3（NOD-Like Receptor Protein 3，NLRP3）炎症小体介导的内皮细胞焦亡激活阶段，加速AS的发展，并且该过程受细胞内活性氧水平的调节[44]。另外，循环尿酸水平的升高能通过甾醇调节原件结合蛋白1信号通路导致游离脂肪酸的积累和能量代谢受损，导致心功能不全，加重心力衰竭的进展[45]。

3.5 吸烟

烟草使用作为当今全世界最严重的公共卫生问题之一，每年在全球造成800多万人死亡，其中700多万人死于直接使用烟草，约130万非吸烟者因间接接触香烟（如二手烟雾）而死[46]。虽然1990—2019年全球范围内吸烟导致的心血管疾病的年龄标准化死亡率有所下降，但不同国家和地区仍然存在显著差异，例如东亚吸烟导致的心血管疾病死亡率不变[47]。研究[48]提示，吸烟能使心肌梗死的风险增加48%，使冠心病风险增加30%。尼古丁作为香烟的主要化学成分，可激活烟碱型乙酰胆碱受体α3和α7亚基导致细胞内钙离子浓度和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate，NADPH）氧化酶5活性的增加，从而诱导氧化应激介导的细胞外囊泡的分泌，最终导致血管钙化[49]。吸烟者细胞外囊泡中miR-155水平增加，进而导致炎症和凋亡的上调，最终驱动斑块形成、内皮功能障碍与AS[50]。尼古丁也可通过溶酶体功能障碍介导VSMC内NLRP3的激活，后者促进血清和主动脉中白细胞介素1β的释放，导致AS斑块不稳定[51]。香烟烟雾中烟焦油是含量最高的直接致癌物，烟焦油以一种内质网应激介导的机制加速AS斑块的进展。烟焦油导致内质网应激的激活，钙离子和活性氧水平升高，最终促进受体相互作用丝氨酸苏氨酸激酶依赖性的VSMC坏死性凋亡[52]。激活NF-κB介导的铁调素/FPN/SLC_7A_{11}通路、诱导巨噬细胞铁蛋白沉积也是香烟焦油促进泛血管疾病发生与发展的另一种机制[53]。

3.6 高身体质量指数（Body Mass Index，BMI）

2021年，全球心血管疾病中195万人的死亡（95% *CI* 112万~291万）可归因于BMI升高[12]。世界卫生组织和美国心脏协会根据BMI对肥胖症分类，其计算方法为体重（kg）/身高的平方（m^2）。当BMI=25.0~29.9 kg/m^2即为超重，BMI=30.0~34.9 kg/m^2为I级肥胖，BMI=35.0~39.9 kg/m^2为Ⅱ级肥胖，BMI≥40.0 kg/m^2为Ⅲ级肥胖[54]。高BMI是ASCVD的重要危险因素。研究[55]表明，BMI≤18.5 kg/m^2时，心血管疾病发病率较高；当BMI>23.0 kg/m^2时心血管疾病风险随BMI的增加而增加。研究[56]提示，成年早期BMI与心血管疾病发病风险呈单调递增的剂量反应关系，低BMI与略微降低的发病风险有关。高BMI可通过脂肪细胞功能障碍，增加分泌瘦素、肿瘤坏死因子α、白介素6等促炎性脂肪因子进一步诱导内皮功能障碍与AS[57]。降糖多肽药物之一索马鲁肽可降低肥胖小鼠血清和心脏组织中肿瘤坏死因子α、活性氧、丙二醛的水平，使炎症与氧化应激得到缓解，显著抑制中性粒细胞中趋化因子配体2、S100A8和S100A9蛋白的表达，实现抗炎和保护心脏的作用[58]。此外，肥胖亦可促进内脏脂肪外泌体miR-27b-3p的入血，介导过氧化物酶体增殖激活受体α表达的下调，最终诱导内皮细胞炎症与AS的发生[59]。

4 泛血管疾病新型危险因素

除上述传统因素对泛血管疾病的影响外，越来越多的新型危险因素备受研究者们的关注，例如电子烟、微塑料、环境污染、不健康饮食、精神压力和交通噪声等。

4.1 电子烟

近年来，电子烟的使用呈快速增加趋势，尤其在青少年中[60]。尽管电子烟蒸汽中有毒物质的浓度较低，二手电子烟风险比传统香烟小，但仍含有尼古丁、重金属、致癌物等有害元素[60]。电子烟或蒸汽不仅可导致肺损伤的持续暴发，亦对心肌和内皮功能、胰岛素抵抗、炎症和氧化应激水平、血流动力学产生不良影响，导致泛血管疾病[61-63]。研究[64]表明，电子烟使用者的新发心力衰竭的风险增加19%，射血分数保留的心力衰竭风险增加21%。对小鼠AS斑块进行单细胞基因组学分析，发现环境敏感的芳基烃受体诱导了暴露于电子烟的小鼠平滑肌细胞的热休克反应途径的激活，介导了电子烟与泛血管疾病的联系[65]。另外，电子烟暴露增加了NADPH氧化酶的表达，破坏了一氧化氮合酶的激活和偶联，导致超氧化物生成和血管氧化应激的恶性循环，最终引发了血管内皮功能障碍[66]。除此以外，通过诱导丝氨酸/苏氨酸激酶3表达的降低，引发诱导多功能干细胞衍生内皮细胞的自噬通量受损也是增加肺动脉高压患者对电子烟易感性的机制之一[67]。

4.2 微塑料

微塑料污染是当今危害人类健康的一个重要环境问题。微塑料是指长度<5 mm的微小塑料碎片，根据化学成分的不同可将微塑料分为聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚氯乙烯和聚对苯二甲酸乙二醇酯6类。微塑料可被有意制造并添加至消费品和商业产品中，也可经较大塑料通过分解后无意形成[68]。这些微小颗粒不仅对环境产生重大影响，对人体健康也有严重危害。近期一项具有里程碑意义的研究[69]发现，在33.7个月随访期间，检测到微塑料和纳米塑料的颈动脉患者发生心肌梗死、卒中

或任何原因导致的死亡风险是未检测到患者的4.53倍。研究[70]发现，粒径不同的聚苯乙烯微塑料会被结合在人脐静脉内皮细胞细胞膜表面，或被吸收而聚集在细胞质内最终导致自噬能力受损。暴露于聚苯乙烯微塑料的人脐静脉细胞融合细胞中抗氧化剂的表达和热休克蛋白的保护潜力均下降，导致氧化应激、细胞凋亡与血管屏障功能障碍[71]。此外，比微塑料更小的纳米塑料颗粒同样能造成心血管毒性：通过饮用水接触聚苯乙烯的AS小鼠体内脂质积累加剧，促进了AS的病变[72]。在经聚苯乙烯纳米塑料暴露后的AS载脂蛋白E（Apolipoprotein E，ApoE）敲除小鼠模型中同样观察到肝内脂酰肉碱转移酶表达下调，具有脂毒性和促炎性的长链脂酰肉碱被释放至血液中[73]；巨噬细胞脂质积累、氧化应激和炎症水平升高，促进了AS斑块形成[74]；驱动蛋白家族成员15（Kinesin Family Member 15，Kif15）蛋白水平得到上调，促进了平滑肌细胞的迁移，而*Kif15*敲除后小鼠主动脉平滑肌细胞迁移受到抑制[75]。

4.3 环境污染

4.3.1 空气污染

空气污染被认为是全球死亡和发病率的首要环境危险因素[76]。空气污染是指颗粒物与气态污染物的复杂混合物。颗粒物按照尺寸可分为PM_{10}（粒径≤10 μm）、PM_{coarse}（粒径2.5~10 μm）、$PM_{2.5}$（粒径≤2.5 μm）和UFP（超细颗粒物，粒径<0.1 μm）。其中$PM_{2.5}$和UFP直接由车辆燃烧、工业和能源生产产生，而PM_{10}和PM_{coarse}主要由地壳物质、海盐等组成，气态污染物主要包括二氧化氮、臭氧、二氧化硫、一氧化碳等[76]。

一项荟萃分析得出，更高的环境空气污染水平会增加心血管疾病的风险。其中，$PM_{2.5}$、PM_{10}和氮氧化物的短期暴露与高血压、心肌梗死和卒中的风险增加有关，$PM_{2.5}$的长期暴露很大程度上与增加的AS、心肌梗死风险有关，这一相关性在亚洲国家和弱势亚群中更强[76]。造成该结果的机制：（1）$PM_{2.5}$的暴露促进人体合成鞘磷脂，进一步增加ApoB的合成[77]；（2）$PM_{2.5}$以剂量依赖性激活NF-κB通路，增加下游炎症因子的表达[78]；（3）$PM_{2.5}$加剧氧化应激，干扰Ca^{2+}稳态，诱导心脏损伤[79]；（4）$PM_{2.5}$通过细胞外调节蛋白激酶和MAPK通路诱导人主动脉细胞凋亡[80]等。

4.3.2 交通噪声

交通噪声指各种交通工具在行驶过程中产生的妨碍人正常生活的声音，如飞机轰鸣、汽车喇叭、轮胎摩擦、汽车刹车等。交通噪声属于一种能量污染，不仅会影响人们的正常工作与休息，也能诱发泛血管疾病，是一种重要的新型心血管疾病风险因素[81]。研究[82]表明，交通噪声每增加10 dB导致心脏病、中风和心力衰竭的风险增加3.2%，尖锐交通噪声可能会诱发心血管疾病死亡风险。慢性噪声暴露导致参与压力感知的杏仁核血流量增加，杏仁核代谢活性的增强促进动脉炎症的产生，最终加重重大心血管疾病不良事件的风险[83]。当暴露于交通噪声的同时暴露于空气污染颗粒物，两种应激源的结合能通过增加血管紧张素转化酶2、单核细胞趋化蛋白-1、活性氧的产生，在内皮功能障碍、炎症、氧化应激、血压上对心血管系统产生累加的负面影响[84]。

4.3.3 辐射污染

按照能否破坏分子间的化学键可将辐射分为电离辐射与非电离辐射，若每个光子的能量足以破坏化学键则称为电离辐射，反之为非电离辐射。辐射对组织和器官的损害取决于组织器官所吸收的剂量，以Gy为单位表示。一项系统性回顾分析表明，急性高剂量辐射和慢性低剂量辐射暴露与多种心血管疾病风险增加存在一定关系[85]。对*ApoE*缺失的小鼠进行为期300 d的慢性低剂量（1 mGy/d或20 mGy/d）照射，两种剂量组小鼠心脏出现了活性氧稳态失调、细胞外基质过度沉积、代谢水平下调等，照射后的心脏蛋白质组变化类似于心脏老化，且较高剂量下变化更明显[86]。另一项研究[87]中，持续4周的10 Gy高剂量电离辐射通过P38/核受体共激活因子4依赖的方式导致*ApoE*缺失小鼠内皮细胞的铁蛋白自噬与铁死亡，而敲低核受体共激活因子4则能缓解辐射诱导的AS斑块的进展。也有研究[88]表明，短期和长期的低剂量^{137}Cs (γ)能引发抗炎反应，使骨髓来源的巨噬细胞向M2表型倾斜，具有低度AS保护作用。因此，辐射对泛血管疾病的影响还需要更加深入地研究。

4.4 不健康饮食

如今，快节奏的生活方式影响了人们的饮食习惯，为了满足人们的口味需求和食品的存储要求，越来越多的食品添加剂如色素、甜味剂、防腐剂、乳化剂、膨化剂等被加入食物中，全新的超加工食品随之出现，导致了居民整体饮食质量的下降。根据Nova分类，可将食品分为未加工或简单加工的食品、加工过的烹饪原料、加工食品和超加工食品四类，其中加工程度的增高会减少食品中营养成分的含量[89]。

研究[90]显示，较多的超加工食品摄入与32种

不良健康结果风险增加有关，其中心血管疾病相关死亡风险增加50%、焦虑和常见精神障碍风险上升48%~53%，T2DM风险增加12%。超加工食品对心血管系统造成危害主要源于含有的添加剂。木糖醇是一种低热量甜味剂，在食品工业中被广泛用作糖的替代品。研究[91]表明，木糖醇能诱导体外培养血小板的凝结，加速小鼠静脉血栓的形成、增强受试者血小板反应性，与临床上心血管事件风险增加有关。

油炸作为一种传统的食品加工方式，制出的食物含有高含量的脂肪、反式脂肪酸、胆固醇氧化产物、促炎物质、致癌物和钠，能从多方面增加泛血管疾病风险，每周油炸食品的摄入量增加114 g，主要心血管事件、冠心病和心力衰竭的风险分别升高3%、2%和12%[92]。饮食方式的调整有利于降低心血管疾病风险。目前，得舒饮食（Dietary Approaches to Stop Hypertension，DASH）和地中海饮食被全球公认为有益于心血管健康[93]。研究[94]指出，结合了中国传统饮食文化的中国心脏健康饮食显著降低了中国人群的总胆固醇水平和10年心血管疾病风险，可能降低轻度高血压患者的血糖，使心血管健康得到改善。

4.5 精神心理

近年来，精神压力与泛血管疾病的关系受到人们的广泛关注。2024年2月，耶鲁大学医学院等多个机构的专家指出，应考虑将心理健康列为除血压、血糖、血脂、体重、饮食、吸烟、运动和睡眠外的“生命第9要素”[95]，可见心理健康的重要性。情绪作为人类一种较为复杂的心理过程，能影响甚至改变健康，其中多种负面情绪与心血管疾病直接相关。研究[96]显示，短暂的愤怒能通过破坏内皮依赖性血管舒张对内皮细胞产生不利影响。其中被分配至8 min愤怒回忆任务组的参与者内皮依赖性血管舒张发生显著变化，而焦虑组与悲伤组无明显变化，但愤怒组和焦虑组的血压、心率均发生了明显改变。同时，抑郁同样能加剧心血管事件的发展，抑郁症合并心血管病患者的全因死亡率、心血管事件发生率以及两者合并结果均高于非抑郁症患者[97]。

精神压力也是促进心血管疾病发展的另一重要因素。相较于运动或药物负荷诱发的心肌缺血，因精神压力诱发的稳定型冠心病患者发生心肌缺血和心源性死亡或非致死性心肌梗死的风险显著增加[98]。可能机制是杏仁核作为关键枢纽连接了压力与心血管疾病事件，即压力应激导致杏仁核活动改变，免疫系统活性和动脉炎症随之升高，并且杏仁核活性的升高会导致心血管事件提前发生[99]。另外，早期生活压力能在表观遗传学上上调与压力有关的蛋白质FKBP5，较高水平的FKBP5可通过NF-κB促进外周炎症与心血管风险的增加[100]。

5 危险因素之间的互作

早期评估危险因素对泛血管疾病的作用影响大多针对单个因素。随着分析技术以及对疾病的认识加深，各种危险因素往往存在聚集现象，对血管疾病发病危险的增加具有明显的协同效应。一项研究[101]表明，通过单独测量超敏C反应蛋白、LDL-C与Lp(a)3个指标，相较于各指标水平最低的前20%人群，各指标水平最高的前20%人群首次发生重大不良心血管事件的风险分别升高70%、36%和33%。综合考虑3个指标后，当同时有2或3个指标为最高水平的前20%时，未来30年首次发生重大不良心血管事件风险比没有指标为最高水平的前20%分别增加27%、66%和163%。图2总结了常见的泛血管疾病危险因素如高血压、高血糖、高血脂、高尿酸以及吸烟、饮酒、精神心理和噪声在促进泛血管疾病的发生与发展过程中的相互作用关系。例如，高尿酸可直接诱导泛血管疾病，但也在血压升高致病的过程中起介导作用。噪声可通过短期干扰精神心理，也可通过长期的应激导致血压、血糖和血脂升高诱导疾病。开滦研究队列通过分析60 285名参与者在2006年和2010年两次测量的代谢数据发现，血清尿酸水平升高先于血压，而血压升高部分介导从高尿酸到心血管疾病发生，起着中介作用[102]。高血脂亦可诱导高尿酸而加剧泛血管疾病病情。在高血脂发病过程中，肝脏脂肪酸β-氧化通过缺氧诱导因子-1α介导尿酸合成通路中黄嘌呤脱氢酶和胞浆-5′-核苷酸酶-Ⅱ的激活，进而导致肝脏尿酸合成增加[103]。

肝是尼古丁的代谢场所，同时也是PCSK9产生的场所。PCSK9与LDL-C的水平有关，前者的过量表达导致LDL受体降解，LDL-C无法及时清除，最终出现细胞内脂质沉积。研究[104]表明，尼古丁可通过激活Raf/MEK/ERK通路实现PCSK9表达的上调，即吸烟可通过诱导高血脂的发生间接影响AS病情的进展。噪声可通过直接途径和间接途径影响血管健康[105]：例如，较低水平的噪声会干扰睡眠、交流等日常活动，进而引起烦恼、愤怒等情绪应激；长期的慢性应激导致血压、血糖、胆固醇水平升高，血液黏度增加，凝血系统激活，心血管健康受到威胁；暴露于较高水平交通噪声的人伴

有更频繁的饮酒与吸烟行为，同样间接加速了泛血管疾病的发生与发展。

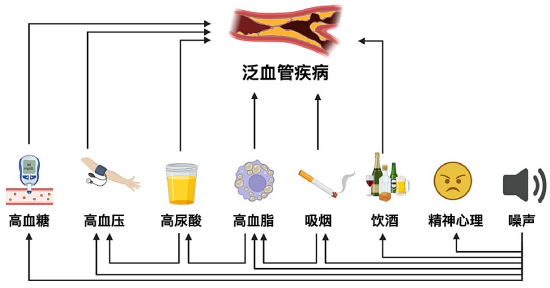


图2　泛血管疾病危险因素互作图

Figure 2　Interactions among risk factors of pan-vascular diseases

6　总结与展望

全球范围内，泛血管疾病发生率的升高和进展的加快是一项重大挑战。既往部分针对传统危险因素的研究不断成功推动着降压、降脂、降糖新药研发和应用，随后的预防和治疗策略不仅集中于加强对这些风险因素的知晓、治疗和控制，还逐渐发展到初级预防策略。其中包括预防高血压、血脂异常、糖尿病和肥胖症发病的有效方法，以及避免吸烟的不良影响，以期在对血管造成损害之前进行干预。例如他汀类药物作为血脂控制的一线药物，也可广泛用于ASCVD的二次预防。其与PCSK9抑制剂的联合使用被证明能显著降低高心血管疾病风险患者的大型心脑血管事件发病率。抗血小板疗法也广泛用于预防血栓的形成，但应考虑到其长期使用对出血的影响。此外，新风险因素的出现促使对泛血管疾病风险因素的研究发生转变。这种转变不再仅仅关注生物因素和风险因素本身，而是将注意力转向这些因素形成和流行的环境。例如可通过在人口密集区域的道路旁修建噪声屏障或减少空中交通路线与住宅区的重叠降低噪声暴露；减少瓶装水和快餐的食用、塑料制品的使用，在需要接触大量粉尘和电离辐射的场所佩戴一定的防护措施；保证均衡的饮食、减少超加工食品的摄入；保持适量的运动与戒烟都有助于预防泛血管疾病的发生。随着对泛血管疾病的认识及其相关医学研究的不断深入，未来亦亟须构建泛血管疾病的危险因素预测模型，为从源头上实现早期发现、早期干预提供有力的筛查工具。

参考文献

[1] 杨靖, 王克强, 霍勇, 等. 泛血管疾病综合防治科学声明[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(11): 1041-1046.

[2] ZHOU X, YU L, ZHAO Y, et al. Panvascular medicine: An emerging discipline focusing on atherosclerotic diseases[J]. European Heart Journal, 2022, 43(43): 4528-4531.

[3] DI CESARE M, PEREL P, TAYLOR S, et al. The heart of the world[J]. Global Heart, 2024, 19(1): 11.

[4] THE WCOTROCHADIC. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: An updated summary[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2023, 36(8): 669-701.

[5] SALIM Y , PHILIP J, SUMATHY R, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): A prospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10226):795-808.

[6] LI S, LIU Z, JOSEPH P, et al. Modifiable risk factors associated with cardiovascular disease and mortality in China: A pure substudy[J]. European Heart Journal, 2022, 43(30): 2852-2863.

[7] PATEL K V, PANDEY A, DE LEMOS J A. Conceptual framework for addressing residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in the era of precision medicine[J]. Circulation, 2018, 137(24): 2551-2553.

[8] 徐索文, 葛均波, 翁建平. 内皮功能失调与泛血管疾病[J]. 中国科学技术大学学报, 2021, 51(8): 577-585.

[9] CHU X, FENG B, GE J, et al. Chinese expert consensus on the risk assessment and management of panvascular disease inpatients with type 2 diabetes mellitus (2022 edition)[J]. Cardiology Plus, 2022, 7(4): 162-177.

[10] JIANG H, ZHOU Y, NABAVI S M, et al. Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022, 9: 925923.

[11] POULTER N R, PRABHAKARAN D, CAULFIELD M. Hypertension[J]. Lancet, 2015, 386(9995): 801-812.

[12] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: A compass for future health[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2022, 80(25): 2361-2371.

[13] SUZUKI Y, OZAWA T, KURATA T, et al. A molecular complex of Ca(v)1.2/CaMKK2/CaMK1a in caveolae is responsible for vascular remodeling via excitation-transcription coupling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2022, 119(16): e2117435119.

[14] SWIATLOWSKA P, TIPPING W, MARHUENDA E, et al. Hypertensive pressure mechanosensing alone triggers lipid droplet accumulation and transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to foam cells[J]. Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 2024, 11(9): e2308686.

[15] WILKINSON I, WEBB A J S. Consistency of associations of systolic and diastolic blood pressure with white matter hyperintensities: A meta-analysis[J]. International Journal of Stroke, 2021, 17(3): 291-298.

[16] WARTOLOWSKA K A, WEBB A J S. Midlife blood pressure is associated with the severity of white matter hyperintensities: Analysis of the UK Biobank cohort study [J]. European Heart Journal, 2021, 42(7): 750-757.

[17] SINNING C, MAKAROVA N, VÖLZKE H, et al. Association of glycated hemoglobin A(1c) levels with cardiovascular outcomes in the general population: Results from the BiomarCaRE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) consortium[J]. Cardiovascular Diabetology, 2021, 20(1): 223.

[18] LUO S, AU YEUNG S L, SCHOOLING C M. Assessing the linear and non-linear association of HbA(1c) with cardiovascular disease: A Mendelian randomisation study [J]. Diabetologia, 2021, 64(11): 2502-2510.

[19] CHEN X, QIAN J, LIANG S, et al. Hyperglycemia activates FGFR1 via TLR4/c-Src pathway to induce inflammatory cardiomyopathy in diabetes[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024, 14(4): 1693-1710.

[20] TEDGUI A, MALLAT Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis[J]. Thrombosis and Haemostasis, 2001, 86(1): 420-426.

[21] ZHOU C, SHE X, GU C, et al. FTO fuels diabetes-induced vascular endothelial dysfunction associated with inflammation by erasing m6A methylation of TNIP1[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2023, 133(19): e160517.

[22] YANG J, GOURLEY G R, GILBERTSEN A, et al. High glucose levels promote switch to synthetic vascular smooth muscle cells via lactate/GPR81[J]. Cells, 2024, 13 (3): 236.

[23] EDGAR L, AKBAR N, BRAITHWAITE A T, et al. Hyperglycemia induces trained immunity in macrophages and their precursors and promotes atherosclerosis[J]. Circulation, 2021, 144(12): 961-982.

[24] FREDRICKSON D S. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias[J]. Annals of Internal Medicine, 1971, 75(3): 471-472.

[25] BRANDTS J, RAY K K. Novel and future lipid-modulating therapies for the prevention of cardiovascular disease[J]. Nature Reviews Cardiology, 2023, 20(9): 600-616.

[26] WU F, JUONALA M, JACOBS D R. et al. Childhood non-HDL cholesterol and LDL cholesterol and adult atherosclerotic cardiovascular events[J]. Circulation, 2024, 149 (3): 217-226.

[27] DE OLIVEIRA-GOMES D, JOSHI P H, PETERSON E D, et al. Apolipoprotein B: Bridging the gap between evidence and clinical practice[J]. Circulation, 2024, 150 (1): 62-79.

[28] JOHANNESEN C D L, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G, et al. Excess apolipoprotein B and cardiovascular risk in women and men[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2024, 83(23): 2262-2273.

[29] ROOS K, BERKHOLZ J. LDL Affects the immunomodulatory response of endothelial cells by modulation of the promyelocytic leukemia protein (PML) expression via PKC[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(8): 7306.

[30] FRUCHART GAILLARD C, OUADDA A B D, CICCONE L, et al. Molecular interactions of PCSK9 with an inhibitory nanobody, CAP1 and HLA-C: Functional regulation of LDLR levels[J]. Molecular Metabolism, 2023, 67: 101662.

[31] DONG M, ZHANG Y, CHEN M, et al. ASF1A-dependent P300-mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024, 14(7): 3027-3048.

[32] HU S, ZHU Y, ZHAO X, et al. Hepatocytic lipocalin-2 controls HDL metabolism and atherosclerosis via Nedd4-1-SR-BI axis in mice[J]. Developmental Cell, 2023, 58 (21): 2326-2337. e5.

[33] BJÖRNSON E, ADIELS M, TASKINEN M R, et al. Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: An apolipoprotein B-based genetic analysis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2024, 83(3): 385-395.

[34] THOMAS P E, VEDEL-KROGH S, NIELSEN S F, et al. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2023, 82 (24): 2265-2276.

[35] KRONENBERG F, MORA S, STROES E S G, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society Consensus Statement[J]. European Heart Journal, 2022, 43(39): 3925-3946.

[36] FERRETTI G, BACCHETTI T, JOHNSTON T P, et al. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(4): 2966-2981.

[37] NISSEN S E, LINNEBJERG H, SHEN X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): A randomized dose-ascending clinical trial[J]. JAMA, 2023, 330(21): 2075-2083.

[38] LAVILLEGRAND J R, AL-RIFAI R, THIETART S, et al. Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming[J]. Nature, 2024, 634(8033): 447-456.

[39] TAKAOKA M, ZHAO X, LIM H Y, et al. Early intermittent hyperlipidaemia alters tissue macrophages to fuel atherosclerosis[J]. Nature, 2024, 634(8033):457-465.

[40] LIANG L, HOU X, BAINEY K R, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and Meta-analysis[J]. Clinical Cardiology, 2019, 42(11): 1079-1086.

[41] ZUO T, LIU X, JIANG L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2016, 16(1): 207.

[42] WEI X, ZHANG M, HUANG S, et al. Hyperuricemia: A key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. FASEB Journal, 2023, 37(7): e23012.

[43] YU W, LIU W, XIE D, et al. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 9304383.

[44] HE B, NIE Q, WANG F, et al. Hyperuricemia promotes the progression of atherosclerosis by activating endothelial cell pyroptosis via the ROS/NLRP3 pathway[J]. Journal of Cellular Physiology, 2023, 238(8): 1808-1822.

[45] LOU B, WU H, OTT H, et al. Increased circulating uric acid aggravates heart failure via impaired fatty acid metabolism[J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 199.

[46] SIDDIQI K, HUSAIN S, VIDYASAGARAN A, et al. Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: An updated analysis of data from 127 countries[J]. BMC Medicine, 2020, 18(1): 222.

[47] MINHAS A M K, SEDHOM R, JEAN E D, et al. Global burden of cardiovascular disease attributable to smoking, 1990-2019: An analysis of the 2019 global burden of disease study[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2024, 31 (9): 1123-1131.

[48] ROSOFF D B, DAVEY SMITH G, MEHTA N, et al. Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable Mendelian randomization study[J]. PLOS Medicine, 2020, 17 (12): e1003410.

[49] PETSOPHONSAKUL P, BURGMAIER M, WILLEMS B, et al. Nicotine promotes vascular calcification via intracellular Ca^{2+}-mediated, Nox5-induced oxidative stress, and extracellular vesicle release in vascular smooth muscle cells[J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(9): 2196-2210.

[50] WANG C, LIU C, SHI J, et al. Nicotine exacerbates endothelial dysfunction and drives atherosclerosis via extracellular vesicle-miRNA[J]. Cardiovascular Research, 2023, 119(3): 729-742.

[51] AN J, OUYANG L, YU C, et al. Nicotine exacerbates atherosclerosis and plaque instability via NLRP3 inflammasome activation in vascular smooth muscle cells[J]. Theranostics, 2023, 13(9): 2825-2842.

[52] BAI X, WANG Y, LUO X, et al. Cigarette tar accelerates atherosclerosis progression via RIPK3-dependent necroptosis mediated by endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle cells[J]. Cell Communication and Signaling, 2024, 22(1): 41.

[53] BAO X, LUO X, BAI X, et al. Cigarette tar mediates macrophage ferroptosis in atherosclerosis through the hepcidin/FPN/SLC7A11 signaling pathway[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2023, 201: 76-88.

[54] HENNING R J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: A review of the pathophysiology and treatment of obesity[J]. American Journal of Cardiovascular Disease, 2021, 11(4): 504-529.

[55] ILIODROMITI S, CELIS-MORALES C A, LYALL D M, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: A cohort study of 296 535 adults of white European descent[J]. European Heart Journal, 2018, 39(17): 1514-1520.

[56] CHEN Y, YU W, LV J, et al. Early adulthood BMI and cardiovascular disease: A prospective cohort study from the China Kadoorie Biobank[J]. The Lancet Public Health, 2024, S2468-2667(24)00043-4.

[57] RAMAN P, KHANAL S. Leptin in atherosclerosis: Focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22 (11): 5446.

[58] PAN X, YANG L, WANG S, et al. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2024, 479(5): 1133-1147.

[59] TANG Y, YANG L J, LIU H, et al. Exosomal miR-27b-3p secreted by visceral adipocytes contributes to endothelial inflammation and atherogenesis[J]. Cell Reports, 2023, 42 (1): 111948.

[60] SHETH P, MEHTA F, JANGID G, et al. The rising use of e-cigarettes: Unveiling the health risks and controversies [J]. Cardiology in Review, 2024: 38385663.

[61] BENOWITZ N L, BURBANK A D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use[J]. Trends in Cardiovascular Medicine, 2016, 26(6): 515-523.

[62] CARNEVALE R, SCIARRETTA S, VIOLI F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function[J]. Chest, 2016, 150 (3): 606-612.

[63] CARLL A P, ARAB C, SALATINI R, et al. E-cigarettes and their lone constituents induce cardiac arrhythmia and conduction defects in mice[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 6088.

[64] BENE-ALHASAN Y, MENSAH S O, ALMAADAWY

O, et al. Electronic nicotine product use is associated with incident heart failure-The All of US Research Program[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2024, 83 (Suppl 13): 695-695.

[65] DAMIANI I, EASWARAN M, QIN T G, et al. Abstract 319: Electronic cigarettes activate the heat shock response in vascular smooth muscle in atherosclerosis[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2022, 42(Suppl 1): A319.

[66] EL-MAHDY M A, EWEES M G, EID M S, et al. Electronic cigarette exposure causes vascular endothelial dysfunction due to NADPH oxidase activation and eNOS uncoupling[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2022, 322(4): H549-H567.

[67] LIU C W, LE H H T, DENARO P, III, et al. E-cigarettes induce dysregulation of autophagy leading to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension[J]. Stem Cells, 2023, 41(4): 328-340.

[68] OSMAN A I, HOSNY M, ELTAWEIL A S, et al. Microplastic sources, formation, toxicity and remediation: A review[J]. Environmental Chemistry Letters, 2023, 21(4): 2129-2169.

[69] MARFELLA R, PRATTICHIZZO F, SARDU C, et al. Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events[J]. The New England Journal of Medicine, 2024, 390(10): 900-910.

[70] LU Y Y, LI H, REN H, et al. Size-dependent effects of polystyrene nanoplastics on autophagy response in human umbilical vein endothelial cells[J]. Journal of Hazardous Materials, 2022, 421: 126770.

[71] CHEN Y C, CHEN K F, ANDREW LIN K Y, et al. Evaluation of toxicity of polystyrene microplastics under realistic exposure levels in human vascular endothelial EA.hy926 cells[J]. Chemosphere, 2023, 313: 137582.

[72] ZHAO J, GOMES D, YUAN F, et al. Oral polystyrene consumption potentiates atherosclerotic lesion formation in ApoE(-/-) mice[J]. Circulation Research, 2024, 134(9): 1228-1230.

[73] WANG B, LIANG B, HUANG Y, et al. Long-chain acylcarnitines aggravate polystyrene nanoplastics-induced atherosclerosis by upregulating MARCO[J]. Advanced Science (Weinh), 2023, 10(19): e2205876.

[74] WEN J, SUN H, YANG B, et al. Long-term polystyrene nanoplastic exposure disrupt hepatic lipid metabolism and cause atherosclerosis in ApoE(-/-) mice[J]. Journal of Hazardous Materials, 2024, 466: 133583.

[75] ZHONG Y, FENG Y, HUANG Y, et al. Polystyrene nanoplastics accelerate atherosclerosis: Unraveling the impact on smooth muscle cells through KIF15-mediated migration[J]. Ecotoxicology Environment Safety, 2024, 284: 116983.

[76] DE BONT J, JAGANATHAN S, DAHLQUIST M, et al. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: An umbrella review of systematic reviews and Meta-analyses [J]. Journal of Internal Medicine, 2022, 291(6): 779-800.

[77] XU Y, HAN Y, WANG Y, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis: A potential mediating role of sphingolipids [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2022, 42(7): 906-918.

[78] JIAO Y, WANG S, JIANG L, et al. 2-undecanone protects against fine particles-induced heart inflammation via modulating Nrf2/HO-1 and NF-κB pathways[J]. Environmental Toxicology, 2022, 37(7): 1642-1652.

[79] MENG M, JIA R, WEI M, et al. Oxidative stress activates Ryr2 -Ca^{2+} and apoptosis to promote $PM_{2.5}$-induced heart injury of hyperlipidemia mice[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 232: 113228.

[80] MING Y, ZHOU X, LIU G, et al. PM2.5 exposure exacerbates mice thoracic aortic aneurysm and dissection by inducing smooth muscle cell apoptosis via the MAPK pathway[J]. Chemosphere, 2023, 313: 137500.

[81] MÜNZEL T, SØRENSEN M, DAIBER A. Transportation noise pollution and cardiovascular disease[J]. Nature Reviews Cardiology, 2021, 18(9): 619-636.

[82] MÜNZEL T, MOLITOR M, KUNTIC M, et al. Transportation noise pollution and cardiovascular health [J]. Circulation Research, 2024, 134(9): 1113-1135.

[83] OSBORNE M T, RADFAR A, HASSAN M Z O, et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans[J]. European Heart Journal, 2020, 41(6): 772-782.

[84] KUNTIC M, KUNTIC I, KRISHNANKUTTY R, et al. Co-exposure to urban particulate matter and aircraft noise adversely impacts the cerebro-pulmonary-cardiovascular axis in mice[J]. Redox Biology, 2023, 59: 102580.

[85] LITTLE M P, AZIZOVA T V, RICHARDSON D B, et al. Lonising radiation and cardiovascular disease: Systematic review and Meta-analysis[J]. The British Medical Journal (Clinical Research Edition), 2023, 380: e072924.

[86] AZIMZADEH O, MERL-PHAM J, SUBRAMANIAN V, et al. Late effects of chronic low dose rate total body irradiation on the heart proteome of $ApoE^{-/-}$ mice resemble premature cardiac ageing[J]. Cancers, 2023, 15(13): 3417.

[87] WU Z, CHEN T, QIAN Y, et al. High-dose ionizing radiation accelerates atherosclerotic plaque progression by regulating P38/NCOA4-mediated ferritinophagy/ferroptosis of endothelial cells[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2023, 117(1): 223-236.

[88] REY N, EBRAHIMIAN T, GLOAGUEN C, et al. Low to moderate dose^{137}Cs(γ) radiation promotes M2 type macrophage skewing and reduces atherosclerotic plaque $CD68^{+}$ cell content in $ApoE^{(-/-)}$ mice[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 12450.

[89] RAUBER F, LEVY R B. Ultra-processed foods and cardiovascular disease[J]. Nature Reviews Cardiology, 2024, 21(4): 213-214.
[90] LANE M M, GAMAGE E, DU S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: Umbrella review of epidemiological Meta-analyses[J]. The British Medical Journal, 2024, 384: e077310.
[91] WITKOWSKI M, NEMET I, LI X S, et al. Xylitol is prothrombotic and associated with cardiovascular risk[J]. European Heart Journal, 2024, 45(27): 2439-2452.
[92] QIN P, ZHANG M, HAN M, et al. Fried-food consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A Meta-analysis of observational studies[J]. Heart, 2021, 107(19): 1567-1575.
[93] KIRKPATRICK C F, MAKI K C. Dietary influences on atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2021, 23(10): 62.
[94] LI Q, FENG L, SUN J, et al. Effects of Chinese heart-healthy diet on blood lipids, glucose, and estimated 10-y cardiovascular disease risk among Chinese adults: Results on secondary outcomes of a randomized controlled trial[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2024, 119(2): 333-343.
[95] GAFFEY A E, ROLLMAN B L, BURG M M. Strengthening the pillars of cardiovascular health: Psychological health is a crucial component[J]. Circulation, 2024, 149 (9): 641-643.
[96] SHIMBO D, COHEN M T, MCGOLDRICK M, et al. Translational research of the acute effects of negative emotions on vascular endothelial health: Findings from a randomized controlled study[J]. Journal of the American Heart Association, 2024, 13(9): e032698.
[97] RAJAN S, MCKEE M, RANGARAJAN S, et al. Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(10): 1052-1063.
[98] VACCARINO V, ALMUWAQQAT Z, KIM J H, et al. Association of mental stress-induced myocardial ischemia with cardiovascular events in patients with coronary heart disease[J]. The Journal of the American Medical Associaiton, 2021, 326(18): 1818-1828.
[99] TAWAKOL A, ISHAI A, TAKX R A, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: A longitudinal and cohort study[J]. Lancet, 2017, 389(10071): 834-845.
[100] ZANNAS A S, JIA M, HAFNER K, et al. Epigenetic upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF-κB-driven inflammation and cardiovascular risk[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(23): 11370-11379.
[101] RIDKER P M, MOORTHY M V, COOK N R, et al. Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women[J]. The New England Journal of Medicine, 2024: 39216091.
[102] TIAN X, CHEN S, WANG P, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and hypertension and its impact on future risk of cardiovascular disease[J]. European Journal of Internal Medicine, 2023, 111: 82-89.
[103] LIANG N, YUAN X, ZHANG L, et al. Fatty acid oxidation-induced HIF-1α activation facilitates hepatic urate synthesis through upregulating NT5C2 and XDH[J]. Life Metabolism, 2024, 3(5): loae018.
[104] 周琳, 向睿, 毛敏, 等. 尼古丁通过Raf/MEK/ERK信号通路调节HepG2细胞中PCSK9的表达[J]. 陆军军医大学学报, 2023, 45(14): 1547-1555.
[105] SHAH B U D, RAJ R, KAUR P, et al. Association of transportation noise with cardiovascular diseases[J]. Clinical Cardiolody, 2024, 47(5): e24275.

（上接第112页）

A systematic review and Meta-analysis[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2024, 31(8): 966-985.
[25] CAI A, CHEN C, WANG J, et al. Life's essential 8 and risk of incident heart failure in community population without cardiovascular disease: Results of the sub-cohort of China peace million persons project[J]. Preventive Medicine, 2024, 178: 107797.
[26] JUNG S, WOO H W, SHIN J, et al. Cumulative average nut consumption in relation to lower incidence of hypertension: A prospective cohort study of 10 347 adults [J]. Eur J Nutr, 2022, 61(3): 1571-1583.
[27] PLANTE T B, KOH I, JUDD S E, et al. Life's simple 7 and incident hypertension: The regards study[J]. Journal of the American Heart Association, 2020, 9(19): e016482.
[28] UENO K, KANEKO H, OKADA A, et al. Association of four health behaviors in life's essential 8 with the incidence of hypertension and diabetes mellitus[J]. Preventive Medicine, 2023, 175: 107685.
[29] KAWASOE M, KAWASOE S, KUBOZONO T, et al. Development of a risk prediction score for hypertension incidence using Japanese health checkup data[J]. Hypertension Research, 2022, 45(4): 730-740.
[30] RIGOTTI N A, KRUSE G R, LIVINGSTONE-BANKS J, et al. Treatment of tobacco smoking: A review[J]. JAMA, 2022, 327(6): 566-577.
[31] DI DANIELE N, MARRONE G, DI LAURO M, et al. Effects of caloric restriction diet on arterial hypertension and endothelial dysfunction[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 274.