

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.06.022

## 早发冠心病影响因素的研究进展\*

郭晋田<sup>1</sup>综述,李 凌<sup>2△</sup>审校

1. 山西医科大学第一临床医学院,山西太原 030001;2. 山西医科大学第一医院医学检验科,山西太原 030001

**摘 要:**冠心病(CHD)通常被视为老年性疾病,但近年来发病呈现明显的年轻化趋势。早发冠心病(PCHD)是指发病年龄男性<55岁、女性<65岁的CHD。鉴于部分PCHD患者的病因无法完全用传统危险因素解释,亟需深入探索其多因素交互机制及新型生物标志物。该文系统回顾了PCHD的遗传、炎症与代谢、环境及行为等多维度影响因素及其交互作用,并综述了肠道菌群、非编码RNA等新兴领域及新型生物标志物的研究进展。此外,该文还总结了PCHD相关风险预测模型的研究进展,分析了现有模型的局限性,并对未来整合多维度数据、利用机器学习算法构建精准预测模型的改进方向进行了探讨。最后,基于对上述多因素作用的综合分析,指出了当前研究的不足并对未来研究方向进行了展望,以期为PCHD的早期防治提供新思路,改善年轻人群的心血管健康水平。

**关键词:**早发冠心病; 影响因素; 交互作用; 遗传; 炎症; 代谢; 环境暴露; 风险预测模型  
**中图分类号:**R541.4;R446.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)06-0858-07

## Advances in research on influencing factors for premature coronary heart disease\*

GUO Jintian<sup>1</sup>, LI Ling<sup>2△</sup>

1. The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

**Abstract:** Coronary heart disease (CHD) is traditionally considered a disease of the elderly; however, a significant trend toward a younger age of onset has been observed in recent years. Premature coronary heart disease (PCHD) is defined as CHD occurring in men aged < 55 years and women aged < 65 years. Given that the etiology in some patients with PCHD cannot be fully explained by traditional risk factors, an in-depth exploration of its multi-factorial interaction mechanisms and novel biomarkers is urgently required. This article systematically reviews the multi-dimensional risk factors for PCHD, including genetic, inflammatory, metabolic, environmental and behavioral aspects, as well as their interactions. It also summarizes research progress in emerging fields, such as gut microbiota and non-coding RNA, along with novel biomarkers. Furthermore, this review outlines advances in PCHD-related risk prediction models, analyzes the limitations of existing models, and discusses future directions for improvement, specifically regarding the integration of multi-dimensional data and the utilization of machine learning algorithms to construct precise prediction models. Finally, based on a comprehensive analysis of the aforementioned multi-factorial interactions, this review highlights the limitations of current research and provides an outlook on future research directions, aiming to offer novel insights for the early prevention and treatment of PCHD and to improve cardiovascular health outcomes in younger populations.

**Key words:** premature coronary heart disease; influencing factor; interaction; genetics; inflammation; metabolism; environmental exposure; risk prediction model

近年来,伴随人们生活方式转变与环境污染暴露水平的上升,冠心病(CHD)发病呈现年轻化趋势。《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读<sup>[1]</sup>显示,

住院患者CHD发病年龄<55岁占比为16.6%。根据《美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告》<sup>[2]</sup>中的判断标准,早发冠心病(PCHD)特指发病年

\* 基金项目:山西省科技厅项目(2022D100062062016334405485775)。

△ 通信作者, E-mail: liling638@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260227.1144.002\(2026-02-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260227.1144.002(2026-02-27))

引用格式:郭晋田,李凌.早发冠心病影响因素的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(6):858-864.

龄男性 < 55 岁、女性 < 65 岁的 CHD。研究表明, PCHD 患者病情进展迅速, 且长期预后较差<sup>[3]</sup>。值得注意的是, PCHD 常以心肌梗死(MI)等急性冠脉综合征为首发表现<sup>[4]</sup>。然而, 传统的心血管危险因素(如高血压、高脂血症)不足以完全解释或预测所有 PCHD 病例<sup>[5]</sup>, 这使得该病的临床早期识别与干预面临严峻挑战。因此, 探讨 PCHD 的多因素交互机制具有重要临床意义。本研究系统梳理 PCHD 多种影响因素的研究进展, 深入剖析现有风险预测模型的局限性及其改进方向, 为进一步优化临床对该病的早期预测和干预提供参考。

## 1 遗传因素

CHD 的发生、发展过程受遗传、代谢及环境等多因素共同调控。显著的遗传易感性与 PCHD 密切相关, 在 PCHD 致病因素中可能占据主导地位<sup>[6]</sup>。全基因组关联研究(GWAS)已识别多个与 CHD 相关的遗传位点, 其中 9p21 区域最为明显。该位点与血管平滑肌细胞的表型转换、增殖及凋亡密切相关, 近年来研究发现其通过调控长链非编码 RNA ANRIL 影响细胞周期进程和炎症反应, 进而促进动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>。此外, 研究发现该位点可下调主动脉平滑肌细胞肿瘤抑制因子 p15/p16 的表达水平, 加速动脉粥样硬化斑块沉积<sup>[8]</sup>。随着全基因组测序技术的进步, 更多 CHD 相关基因位点正逐步被揭示。雄激素依赖性组织因子途径抑制物调节蛋白(ADTRP)基因的单核苷酸多态性(SNP) rs6903956 被发现与中国汉族人群的 CHD 易感性相关<sup>[9]</sup>, 但其在 PCHD 中的具体作用机制仍有待阐明。LI 等<sup>[10]</sup>通过多步骤正向遗传学方法进一步揭示基因-基因相互作用在 CHD 中的影响, 发现在 9p21.3 GWAS 冠状动脉疾病位点的 ANRIL 变异体 rs2383207 与 TMEM106B 变异体 rs3807865 存在显著交互作用( $P=0.009$ ), 同时鉴定出 ADTRP 基因 rs6903956 与 MIA3 基因 rs17465637 的协同作用( $P=0.005$ ), 提示多基因协同作用在 PCHD 发病中的重要性。在遗传性疾病中, 以低密度脂蛋白受体(LDLR)基因突变为主的家族性高胆固醇血症可引起低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平异常升高, 导致动脉粥样硬化斑块在冠状动脉近端及主动脉早期沉积, 显著增加心绞痛、MI 等心血管事件风险, 其中 LDLR 基因突变比例达 90%, 偶见 APOB 和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9( PCSK9) 基因突变<sup>[11]</sup>。上述分析表明 9p21 位点在 PCHD 的发生、发展中是一个关键的遗传风险位点, 其不仅具有较高的人群归因风险比, 还可通过影响细胞增殖和肿瘤抑制因子表达进而驱动动脉粥样硬化进展。此外, 还发现了其他相关位点(如 ADTRP), 且基因-基因交互作用(如 ANRIL-TMEM106B、ADTRP-MIA3)在 PCHD 中也起到重

要作用, 也为针对致病基因开发药物和其他治疗提供新的思路。另外, 以 LDLR 突变为代表的家族性高胆固醇血症是导致严重 PCHD 的重要单基因遗传病因。这些遗传学研究为理解 PCHD 的发病机制和开发新药物提供了重要依据。

## 2 炎症与代谢因素及交互作用

炎症反应在促进动脉粥样硬化病理进程中具有核心调控作用, 其作用贯穿动脉粥样硬化起始、进展及斑块破裂全过程。值得注意的是, 在动脉粥样硬化发展过程中, 炎症与代谢通路往往存在交互作用。例如 PCSK9 既参与脂质代谢, 也调控炎症反应。以下从机制与临床研究证据方面分析炎症、代谢因素及交互作用与 PCHD 的关联。

### 2.1 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  是一种重要的促炎性细胞因子, 主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞产生。此外, 内皮细胞、平滑肌细胞等非免疫细胞在特定病理状态下也可分泌 TNF- $\alpha$ <sup>[12]</sup>。在 CHD 中, TNF- $\alpha$  可能通过以下机制促进病变进展: (1) 损害血管内皮细胞功能, 促进脂质在血管壁内沉积, 加速动脉粥样硬化斑块形成<sup>[13]</sup>; (2) 增强巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的摄取, 促进泡沫细胞形成, 进一步加剧动脉粥样硬化<sup>[14]</sup>; (3) 促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[15]</sup>, 影响血管重塑, 加重冠状动脉狭窄<sup>[16]</sup>; (4) 通过与炎症细胞因子和交感神经系统的相互作用, 进一步促进炎症反应, 导致斑块不稳定, 增加血栓形成风险, 引发急性冠脉综合征等临床事件<sup>[17]</sup>。WU 等<sup>[18]</sup>研究证实, TNF- $\alpha$  水平与冠状动脉狭窄血管数量呈正相关, 提示 TNF- $\alpha$  可能作为评估冠状动脉病变严重程度的潜在生物标志物之一。李国敏<sup>[19]</sup>的研究发现, 联合检测白细胞介素(IL)-6、TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)可以提高 CHD 检出率, 对 CHD 患者的早期诊断具有重要意义。以上结果表明, TNF- $\alpha$  通过促进内皮细胞功能障碍、泡沫细胞形成和平滑肌细胞增殖等机制, 加快动脉粥样硬化进程, 联合检测其他炎症指标(IL-6、MCP-1 等)在 PCHD 中具有一定价值。

### 2.2 PCSK9

PCSK9 是一种在肝脏中表达的循环蛋白, 不仅通过降解肝细胞表面的 LDLR 引起 LDL-C 水平升高, 促进脂质在血管壁内沉积, 还参与炎症通路调控, 共同促进动脉粥样硬化发展<sup>[20-21]</sup>。一项纳入 120 例研究对象的前瞻性病例对照研究证实, PCHD 患者 PCSK9 水平明显升高, 且与冠状动脉病变程度显著相关, 在诊断 PCHD 时有较高的灵敏度(85%)及特异度(99.5%)<sup>[22]</sup>。该结果提示 PCSK9 可能具有潜在的诊断价值, 但其极高的特异度有待更大规模、多中心研究的外部验证。同样, 一项纳入 332 例研究对象的前瞻性队列研究表明, PCSK9 水平与冠状动脉病

变的严重程度呈正相关<sup>[23]</sup>。以上结果提示,PCSK9通过升高LDL-C和促炎症机制加速动脉粥样硬化,表明其是连接脂质代谢异常与动脉粥样硬化的重要环节,进行实验室检测有助于CHD早期诊断与精准干预。但这些研究多为小样本量、单中心研究,进一步证实其在PCHD中的诊断和预测效能,需实施更多大样本、多中心的前瞻性研究。

**2.3 同型半胱氨酸(Hcy)** Hcy水平升高已被证实为心血管事件发生的独立危险因素,其在CHD的致病机制主要涉及:(1)放大炎症过程;(2)氧化应激诱导的内皮功能障碍;(3)表观遗传修饰异常(主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和微小RNA失调);(4)破坏脂蛋白代谢、促进脂质积累并驱动泡沫细胞形成<sup>[24]</sup>。一项纳入10项研究的Meta分析表明,Hcy水平每升高5 μmol/L,导致CHD风险增加20%,且该关联独立于传统危险因素(高血压、吸烟、糖尿病等)<sup>[25]</sup>。有研究表明,Hcy水平与PCHD患者冠状动脉狭窄严重程度呈正相关<sup>[26]</sup>。上述多项临床研究表明,Hcy是CHD发生的独立影响因素,通过多种通路加速心血管病变,随着Hcy水平上升,CHD的发病风险随之增加。此外,在PCHD患者中,其水平与冠状动脉狭窄程度存在明确剂量效应关系,表明早期干预的必要性。

**2.4 尿酸(UA)** 生理浓度UA具有血管内皮保护作用,但其病理性升高可能通过激活氧化应激-炎症轴、损害内皮功能及激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),促进平滑肌细胞增殖及冠状动脉粥样硬化形成<sup>[27]</sup>。MOZZINI等<sup>[28]</sup>研究表明,高尿酸血症(HUA)与心血管病死率增加显著相关。WANG等<sup>[29]</sup>在建立PCHD风险预测模型中发现HUA是PCHD的重要预测因素,且UA水平与PCHD发病风险呈正相关。一项针对美国青少年的研究表明,UA水平升高与心血管疾病风险增加有关,尤其是对于女性<sup>[30]</sup>。以上结果提示,HUA能加速冠状动脉粥样硬化的进程,在预测PCHD方面具有一定价值,但其在CHD中的确切分子机制及因果关系仍待进一步阐明。未来亟需开展更多前瞻性研究,深入探讨UA与CHD之间的关系。

**2.5 脂联素(APN)** APN作为脂肪源性生物活性多肽,可通过改善脂质代谢、保护血管内皮细胞、抑制泡沫细胞形成与血管平滑肌细胞增殖及抑制促炎性细胞因子来预防心血管疾病<sup>[31]</sup>。PENG等<sup>[32]</sup>研究表明,APN水平与心血管风险呈负相关,低脂联素血症已被确定为冠状动脉疾病的独立心血管危险因素。另一项研究观察到APN基因rs266729 C/G位点的SNP可显著增加CHD的发病风险<sup>[33]</sup>。上述研究表明,低脂联素血症及其特定基因多态性(如rs266729)

与CHD风险增加相关。这提示APN可能在PCHD的发病机制中扮演重要角色,有望成为未来风险预测模型构建的候选生物标志物及潜在的治疗干预靶点。

### 3 环境因素及生活行为因素

**3.1 环境因素** 环境污染物暴露与CHD发生的关联性已成为公共卫生研究的重要方向。其中,细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)已被确认为动脉粥样硬化和CHD的重要环境危险因素。其潜在致病机制复杂,涉及多系统交互。CHAULIN等<sup>[34]</sup>研究报告其可能机制包括:(1)内皮功能障碍。PM<sub>2.5</sub>可通过炎症及氧化应激反应引起内皮功能障碍,导致低密度脂蛋白(LDL)进入血管壁并被氧化为ox-LDL进而启动动脉粥样硬化级联反应。(2)脂质代谢紊乱。PM<sub>2.5</sub>主要通过改变脂质代谢来加速血管壁中脂质的积累、动脉粥样硬化斑块的形成及生长。(3)自主神经系统功能紊乱。PM<sub>2.5</sub>通过过度激活自主神经系统(心率变异性下降、血压升高)可能导致CHD的发生和进展。(4)凝血功能异常。PM<sub>2.5</sub>促进血小板活化、纤维蛋白原水平升高、凝血因子活性增强进而导致血栓风险增高。一项纳入8 867例CHD患者的横断面研究确认,长期暴露于PM<sub>2.5</sub>和二氧化氮(NO<sub>2</sub>)与冠状动脉钙化(CAC)严重程度增加独立相关<sup>[35]</sup>。该研究结果为阐释空气污染暴露可能与CHD存在关联的病理生理机制提供了证据支持,即空气污染物可能通过促进冠状动脉粥样硬化进程而发挥作用。另一项基于2 602例动脉粥样硬化患者的影像学研究显示,研究队列中PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>暴露与非钙化斑块体积增大显著相关。PM<sub>2.5</sub>每增加15 μg/m<sup>3</sup>,体积增加5.0%;NO<sub>2</sub>每增加20 μg/m<sup>3</sup>,体积增加12.0%<sup>[36]</sup>。值得注意的是,臭氧(O<sub>3</sub>)浓度升高与钙化斑块体积增加和管腔狭窄加重相关。O<sub>3</sub>每增加5 μg/m<sup>3</sup>,钙化斑块体积增加12.2%,管腔狭窄程度增加12.8%。机制研究表明,长期暴露于铅、汞、砷等重金属可通过激活氧化应激及炎症通路(核因子-κB/TNF-α轴)加速动脉粥样硬化进程<sup>[37]</sup>。以上研究表明,环境污染物(尤其是PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>及重金属)通过氧化应激-炎症通路及血管内皮损伤机制,促进冠状动脉粥样硬化进展,表现为钙化加重、斑块体积增大及管腔狭窄,最终增加PCHD发生风险。这些发现强调了环境因素在PCHD病因学中的重要作用,提示环境干预可能是一级预防的潜在方向。

**3.2 生活行为因素** 昼夜节律紊乱、运动缺乏及饮食不均衡等行为危险因素与PCHD发病风险密切相关。队列研究证实,坚持健康生活方式(每周体力活动≥15代谢当量小时(MET-h)、健康饮食模式、体质指数(BMI)<30 kg/m<sup>2</sup>)可使高遗传风险个体的CHD发病率降低47%(HR=0.53,95%CI:0.44~0.63)。反之,高盐高脂膳食(每日钠摄入>5 g)联合

久坐行为(每日静坐 $>8$  h)可使动脉僵硬度增加 2.4 倍( $P<0.001$ )<sup>[38]</sup>。表观遗传学研究揭示,不良生活方式可通过如 ABCG1 等基因的 DNA 甲基化状态改变增加脂质沉积,从而增加 PCHD 的发病风险<sup>[39]</sup>。坚持健康生活方式(运动/饮食/BMI 控制)可降低高遗传风险人群的 PCHD 发病风险,表明行为干预可部分抵消遗传易感性。因此,构建健康生活方式应作为心血管疾病一级预防的核心策略。

#### 4 新兴领域与生物标志物

近年来研究表明,肠道菌群失调及其代谢产物(如三甲胺 N-氧化物)可通过释放促炎性细胞因子、减少一氧化氮(NO)生成导致内皮功能障碍,加速动脉粥样硬化进程<sup>[40]</sup>。非编码 RNA(如某些环状 RNA、微小 RNA 和长链非编码 RNA)通过调控内皮细胞功能障碍、炎症反应及细胞程序性死亡等病理过程,在动脉粥样硬化发生、发展中发挥关键调控作用,有望成为 PCHD 的新型诊断标志物和治疗靶点<sup>[41]</sup>。此外,一些新型炎症标志物在 PCHD 中的应用研究越来越多。ZHU 等<sup>[42]</sup>研究表明,血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与高密度脂蛋白比值(MHR)及核昔酸结合寡聚结构域样受体蛋白 1(NLRP1)对 PCHD 严重程度及远期预后有较好的预测价值。邓毅凡等<sup>[43]</sup>研究发现,残粒样脂蛋白-胆固醇(RLP-C)是 PCHD 发生的影响因素,其水平与冠状动脉病变程度呈正相关,对冠状动脉重度病变有一定预测作用。这些新型生物标志物相较于基因检测项目更加经济、便捷,且通过联合检测可进一步增强其预测作用,但目前新型炎症标志物在 PCHD 患者中研究较少,未来需要更多研究进一步探讨其在 PCHD 中的作用及机制。

#### 5 CHD 风险评估模型研究进展

在明确上述风险因素的基础上,构建精准的风险评估模型是实现 PCHD 早期预警的关键。心血管疾病风险预测模型的开发与转化应用在过去已取得显著成就。目前,主流 CHD 风险评估工具包括 Framingham 风险评分(FRS)<sup>[44]</sup>、欧洲 SCORE 系统<sup>[45]</sup>及英国 QRISK2 模型<sup>[46]</sup>等。这些模型以大规模队列研究数据为基石,将年龄、性别、吸烟史等传统危险因素纳入其中构建预测模型,为心血管疾病预防和临床决策提供了有力依据。随着组学技术的进一步发展,多基因风险评分(PRS)模型正逐步在临床中应用。例如,中美联合研发的 GPSmult 模型<sup>[47]</sup>及我国开发的 CHD 多基因风险评分 metaPRS<sup>[48]</sup>等,凭借对遗传信息的深入研究,表现出其优秀的预测潜力。然而,现有模型在 PCHD 风险预测中暴露出一定的局限性:第一,传统模型基于中老年群体开发,对 $\leq 55$  岁人群的风险评估的灵敏度欠佳<sup>[49]</sup>,难以精准识别 PCHD 高危年轻个体,可能延误干预时机。第二,多基因模型

虽具有一定优势,但不同模型在 PCHD 中的预测效能存在差异,临床转化时需审慎评估模型的适用性<sup>[50]</sup>。第三,现有模型对生活方式(睡眠质量指数及环境因素)等影响因素的纳入不足,这些因素在 PCHD 发生、发展中扮演重要角色,应被纳入模型构建体系,从而进一步提升模型预测效能。

针对以上问题,未来 PCHD 风险预测模型的构建应聚焦以下方面展开深入探索:(1)整合多维度数据。不仅要纳入传统危险因素,还应综合炎症标志物(如 TNF- $\alpha$ )、代谢组学指标、动态生活方式数据(如睡眠质量指数、运动强度)及环境暴露参数(如 PM<sub>2.5</sub>)等影响因素建立综合预测模型。(2)算法创新。应用弹性网络回归、随机森林、XGBoost 等机器学习方法处理高维数据并解决变量间的多重共线性问题,从而提高模型构建的科学性与准确性,使预测模型能从大规模复杂数据中精准提取关键变量。(3)完善验证体系。开展大样本量、多中心研究,验证模型普适性和稳定性,同时,借助决策曲线分析和临床影响曲线量化不同阈值评估临床净获益值,从临床实际效益角度综合评价模型的实用性与成本效益,推动其真正融入早期筛查和分级干预流程。

#### 6 总结与展望

本文系统回顾了 PCHD 的遗传、炎症与代谢、环境及行为等多维度影响因素,旨在为 PCHD 的早期防治提供新的策略,改善年轻人的心血管健康水平。研究发现,遗传因素在 PCHD 发展中可能占据主导地位。与此同时,炎症、代谢紊乱、环境暴露及不良行为等因素通过复杂的相互作用,共同促进了冠状动脉的早期粥样硬化进程。本文还总结了 PCHD 相关风险预测模型的研究进展,指出传统模型在 PCHD 风险预测中的局限性(如基于中老年群体开发,对年轻人群的灵敏度欠佳,且对生活方式及环境因素的纳入不足)并探讨了未来改进方向。现阶段主要面临的问题与挑战:(1)病理机制尚待阐明。现有研究尚未完全解析这些影响因素与 PCHD 之间的复杂病理生理机制,例如,9p21 位点的具体分子机制尚未完全明确。(2)研究普适性受限。部分研究针对特定人群且样本量较少,限制了研究结果的外推性。(3)混杂因素干扰。在某些代谢因素(如 UA)与 PCHD 的关系研究中,性别和年龄对结果的影响较为显著,导致研究结论可能存在偏倚,影响了对不同人群 PCHD 风险评估的准确性。(4)交互作用研究匮乏。遗传、炎症、代谢、环境及行为等多因素共同影响 PCHD 的发生、发展,但目前对于这些因素之间的交互作用机制尚缺乏系统研究,例如,基因-基因、基因-环境、环境-行为等因素之间的复杂交互如何影响 PCHD 的发病风险,难以实现多因素协同干预策略的精准设计。

未来发展应致力于:(1)深化研究机制。深入探讨 PCHD 的病因机制,特别是针对尚未完全明确的关键因素(如 9p21 位点)开展更广泛的研究,为开发针对性干预措施提供理论依据。(2)构建精准预测体系。整合传统危险因素与非传统因素(如炎症标志物、环境暴露指标等),通过多中心、大样本量的数据收集,建立综合预测模型。结合先进的机器学习算法和完善的模型验证体系,提高预测模型的准确性和科学性。(3)实施个性化防治。针对患者不同的遗传背景、炎症状态、代谢特征等,精准选择治疗靶点和干预措施,实现精准医疗。同时,加强对 PCHD 患者长期随访和管理,改善患者的预后和生活质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 郭晋田:提出研究设想,撰写论文初稿;李凌:提出研究设想,对论文进行了修改与最终审定,同时作为通信作者负责稿件提交与沟通。

## 参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国全科医学, 2025,28(1):20-38.
- [2] National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report [J]. *Circulation*, 2002, 106 (25): 3143-3421.
- [3] SAVIC L, MRDOVIC I, ASANIN M, et al. Long-term prognosis after ST-elevation myocardial infarction in patients with premature coronary artery disease[J]. *J Pers Med*, 2024, 14(3):231.
- [4] LE A, PENG H, GOLINSKY D, et al. What causes premature coronary artery disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 26(6):189-203.
- [5] KHOJA A, ANDRAWEEERA P H, LASSI Z S, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for premature coronary heart disease (PCHD): systematic review and Meta-analysis[J]. *Heart Lung Circ*, 2024, 33(3):265-280.
- [6] KLARIN D, NATARAJAN P. Clinical utility of polygenic risk scores for coronary artery disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(5):291-301.
- [7] RUOTSALAINEN A K, KETTUNEN S, SUORANTA T, et al. The mechanisms of Chr. 9p21. 3 risk locus in coronary artery disease; where are we today[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2025, 328(2):H196-H208.
- [8] ALMONTASHIRI N A M. The 9p21. 3 risk locus for coronary artery disease; a 10-year search for its mechanism[J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2017, 12(3):199-204.
- [9] LUO C Y, TANG B, QIN S B, et al. GATA2 regulates the CAD susceptibility gene ADTRP rs6903956 through preferential interaction with the G allele[J]. *Mol Genet Genomics*, 2021, 296 (4):799-808.
- [10] LI Y B, CHO H, WANG F, et al. Statistical and functional studies identify epistasis of cardiovascular risk genomic variants from genome-wide association studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7):e014146.
- [11] RAMLI S A, QURESHI N, ABDUL-HAMID H, et al. Reducing premature coronary artery disease in malaysia by early identification of familial hypercholesterolaemia using famcat primary care screening tool: a mixed-methods evaluation study protocol[J]. *JMIR Res Protoc*, 2023, 12:e47911.
- [12] JANG D I, LEE A H, SHIN H Y, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current TNF- $\alpha$  inhibitors in therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5):2719.
- [13] NAKHLBAND A, GARJANI A, SAEEDI N, et al. Atherosclerosis preventive effects of marrubiin against (TNF- $\alpha$ )-induced oxidative stress and apoptosis [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2023, 15(3):174-180.
- [14] LIU M H, CHEN R M, ZHENG Z W, et al. Mechanisms of inflammatory microenvironment formation in cardiometabolic diseases: molecular and cellular perspectives [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11:1529903.
- [15] CHUNG D J, WU Y L, YANG M Y, et al. Nelumbo nucifera leaf polyphenol extract and Gallic acid inhibit TNF- $\alpha$ -induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration involving the regulation of miR-21, miR-143 and miR-145[J]. *Food Funct*, 2020, 11 (10): 8602-8611.
- [16] BURTENSHAW D, KITCHING M, REDMO-

- ND E M, et al. Reactive oxygen species (ROS), intimal thickening, and subclinical atherosclerotic disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:89.
- [17] MAANIITTY E, JALKANEN J, SINISILTA S, et al. Differential circulating cytokine profiles in acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):17269.
- [18] WU Y, WANG L, ZHAN Y, et al. The expression of SAH, IL-1 $\beta$ , Hcy, TNF- $\alpha$  and BDNF in coronary heart disease and its relationship with the severity of coronary stenosis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1):101.
- [19] 李国敏. 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 联合检测在冠心病临床诊断中的应用价值 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(24):3683-3685.
- [20] BAE K H, KIM S W, CHOI Y K, et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome[J/OL]. *Diabetes Metab J*, 2018[2025-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112872/>.
- [21] LEE J H, SHORES K L, BREITHAUP T J J, et al. PCSK9 activation promotes early atherosclerosis in a vascular microphysiological system [J]. *APL Bioeng*, 2023, 7(4):046103.
- [22] GABER M A, OMAR O H M, MEKI A M A, et al. The significance of PCSK-9's level and polymorphism in premature coronary artery disease: relation to risk and severity [J]. *Clin Biochem*, 2024, 125:110729.
- [23] GAO J, YANG Y N, CUI Z, et al. Pcsk9 is associated with severity of coronary artery lesions in male patients with premature myocardial infarction[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):56.
- [24] TIAN W D, JU J Q, GUAN B Y, et al. Role of hyperhomocysteinemia in atherosclerosis: from bench to bedside [J]. *Ann Med*, 2025, 57(1):2457527.
- [25] WANG B, MO X Y, WU Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(3):646-653.
- [26] SUN J Y, HAN W, WU S J, et al. Associations between hyperhomocysteinemia and the presence and severity of acute coronary syndrome in young adults  $\leq 35$  years of age [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):47.
- [27] LI K Y, LI K W, YAO Q M, et al. The potential relationship of coronary artery disease and hyperuricemia: a cardiometabolic risk factor [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5):e16097.
- [28] MOZZINI C, GIRELLI D, SETTI A, et al. Serum uric acid levels, but not rs7442295 polymorphism of SCL2A9 gene, predict mortality in clinically stable coronary artery disease [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(5):100798.
- [29] WANG J Y, XU Y K, LIU L, et al. Comparison of LASSO and random forest models for predicting the risk of premature coronary artery disease [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2023, 23(1):297.
- [30] SHI Q Q, WANG R, ZHANG H F, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular disease risk factors in adolescents in America: 2001 - 2018 [J]. *PLoS One*, 2021, 16(8):e0254590.
- [31] 王梓祎, 潘建鑫. 脂联素与衰弱相关性的研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(17):3033-3036.
- [32] PENG J, CHEN Q, WU C C. The role of adiponectin in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2023, 64:107514.
- [33] LI S S, NIU X H, PAN G J, et al. Relationship between polymorphism of adiponectin gene SNPS + 276 and coronary heart disease [J]. *Heart Surg Forum*, 2018, 21(5):E337-E340.
- [34] CHAULIN A M, SERGEEV A K. Modern concepts of the role of fine particles (PM<sub>2.5</sub>) in the Genesis of atherosclerosis and myocardial damage: clinical and epidemiological data, the main pathophysiological mechanisms [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2023, 19(2):e170822207573.
- [35] WANG M, HOU Z H, XU H, et al. Association of estimated long-term exposure to air pollution and traffic proximity with a marker for coronary atherosclerosis in a nationwide study in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(6):e196553.
- [36] HOU Z H, WANG M, XU H, et al. Ambient air pollution, traffic proximity and coronary atherosclerotic phenotype in China [J]. *Environ Res*, 2020, 188:109841.

- [37] RAJAGOPALAN S, LANDRIGAN P J. Pollution and the heart[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20):1881-1892.
- [38] FAHED A C, WANG M X, PATEL A P, et al. Association of the interaction between familial hypercholesterolemia variants and adherence to a healthy lifestyle with risk of coronary artery disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e222687.
- [39] MIROSHNIKOVA V V, PANTELEEVA A A, POBOZHEVA I A, et al. ABCA1 and ABCG1 DNA methylation in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):566.
- [40] YANG L S, YANG J, ZHANG T T, et al. Gut microbiota: a novel strategy affecting atherosclerosis[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(8): e0048224.
- [41] 赵希雅, 毛若馨, 何文明. 非编码 RNA 在调控冠状动脉粥样硬化性心脏病中的作用[J]. *生命的化学*, 2025, 45(7):1165-1173.
- [42] ZHU M, SHEN J, LIU W, et al. Predictive value of MHR, PLR combined with NLRP1 for severity and long-term prognosis in premature coronary artery disease [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2025, 13(5): e70202.
- [43] 邓毅凡, 朱米雪, 刘娟, 等. 残粒脂蛋白-胆固醇与早发冠心病及冠状动脉病变程度的相关性[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(7):536-540.
- [44] AZIZALLAH D, SAJJAD M A, ROZHAN K, et al. A comparison of laboratory-based and office-based framingham risk scores to predict 10-year risk of cardiovascular diseases: a population-based study[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):687.
- [45] GRAHAM I M, DI ANGELANTONIO E, VISSEREN F, et al. Systematic coronary risk evaluation (SCORE): JACC focus seminar 4/8 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(24):3046-3057.
- [46] XU Z, USHER-SMITH J, PENNELLS L, et al. Age and sex specific thresholds for risk stratification of cardiovascular disease and clinical decision making: prospective open cohort study [J]. *BMJ Med*, 2024, 3(1): e000633.
- [47] PATEL A P, WANG M X, RUAN Y F, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(7):1793-1803.
- [48] QIN M, WU Y L, FANG X H, et al. Polygenic risk score predicts all-cause death in East Asian patients with prior coronary artery disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11:1296415.
- [49] CROOIJMANS J, SINGH S, NAQSHBAND M, et al. Premature atherosclerosis: an analysis over 39 years in the Netherlands: implications for young individuals in high-risk families [J]. *Atherosclerosis*, 2023, 384:117267.
- [50] PONIKOWSKA M, DOMENICO D P, BOLLI A, et al. Precision medicine in cardiovascular disease prevention: clinical validation of multi-ancestry polygenic risk scores in a U. S. cohort [J]. *Nutrients*, 2025, 17(5):926.

(收稿日期:2025-08-30 修回日期:2025-12-11)

(编辑:廖薇薇 熊欣然)

(上接第 857 页)

- [89] KODALI M, MADHU L N, REGER R L, et al. A single intranasal dose of human mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles after traumatic brain injury eases neurogenesis decline, synapse loss, and BDNF-ERK-CREB signaling[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1185883.
- [90] XU H Y, JIA Z L, MA K, et al. Protective effect of BMSCs-derived exosomes mediated by BDNF on TBI via miR-216a-5p[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920855.
- [91] HUANG Z, LI J, WO J, et al. Intranasal delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-loaded small extracellular vesicles for treating acute spinal cord injury in rats and monkeys [J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(4): e70066.
- [92] LIU X Y, ZHANG J, CHENG X, et al. Integrated printed BDNF-stimulated HUCMSCs-derived exosomes/collagen/chitosan biological scaffolds with 3D printing technology promoted the remodelling of neural networks after traumatic brain injury [J]. *Regen Biomater*, 2023, 10:rbac085.

(收稿日期:2025-08-25 修回日期:2025-12-28)

(编辑:廖薇薇 熊欣然)