·综述·

冠状动脉粥样硬化性心脏病炎症机制及抗炎治疗研究进展

朱绍宁,胡舜英*

(中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部,北京 100853)

【摘 要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)是人类死亡的主要原因之一,其发病机制是由于冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。在动脉粥样硬化的发生发展过程中,炎症起着至关重要的作用。炎症是冠心病发病机制研究中的一大热点。抗炎治疗药物能否对炎症进行靶向干预并对冠心病患者的预后产生积极的影响日益引起人们的重视。本文扼要综述了介导冠心病发病的关键炎症分子及抗炎药物治疗冠心病的研究进展。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;炎症;抗炎治疗

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.03.048

Research progress in inflammation-related mechanism and anti-inflammation therapy for coronary artery disease

Zhu Shaoning, Hu Shunying*

(Department of Cardiology, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of human mortality, and is a common heart condition that involves atherosclerotic plaque formation in the vessel lumen, which then leads to coronary stenosis or occlusion of the vascular lumen, resulting in myocardial ischemia, hypoxia, or necrosis. Inflammation plays a vital role in mediating the occurrence and development of atherosclerosis. Inflammation has been a research hotspot in the study of the pathogenesis of CAD. Increasingly attention has been attracted to whether anti-inflammatory drugs can carry out targeted intervention on inflammation and positively impact the prognosis of CAD patients. In this article, we briefly review the essential inflammatory molecules in the pathogenesis and the research progress of anti-inflammatory drugs for the condition.

【Key words】 coronary artery disease; inflammation; anti-inflammatory therapy

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82173450).

Corresponding author: Hu Shunying, E-mail: hsylily@163.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease,CAD)是严重危害人类健康的慢性炎症性疾病,是人类最常见的死亡原因之一[1]。CAD的主要病理机制是脂质沉积到血管管壁,并伴有平滑肌细胞和纤维基质增生,逐渐形成动脉粥样硬化斑块。通过改变生活方式、控制危险因素以及抗栓等治疗,CAD的死亡率在过去的20年中降低了25%~50%[2],然而,CAD患者动脉粥样硬化血栓形成的风险仍然很高,患者5年的心肌梗死、缺血性卒中及死亡风险高达20%[3,4]。炎症是动脉粥样硬化发生发展过程中的重要机制,在动脉粥样硬化过程的各个阶段都发挥着重要作用[5]。近年来,靶向炎症的干预是否可以改善CAD的预后,日益引起人们的注意。本文就动脉粥样硬化炎症机制中的关键分子以及CAD抗炎治疗药物的临床研究进展,综述如下。

1 影响动脉粥样硬化的关键炎症分子

关于炎症在动脉粥样硬化的发生发展中的作用机制,目前已经开展了很多研究,其中传统的炎症因子包括白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、IL-6,目前研究较多的新型炎症相关分子包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3,NLRP3)炎症小体、白细胞分化抗原40/白细胞分化抗原40配体(cluster of differentiation 40/cluster of differentiation 40 ligand, CD40/CD40L)、非编码RNA等,均在动脉粥样硬化的发生发展中起到关键

收稿日期:2023-04-24;接受日期:2023-05-31

基金项目:国家自然科学基金(82173450)

通信作者:胡舜英,E-mail:hsylily@163.com

作用,影响疾病的进展[6]。

1.1 NLRP3 炎症小体

NLRP3 炎症小体是人体先天免疫系统的重要组成部分,它的激活是脂质代谢和炎症之间的桥梁,导致促炎细胞因子的释放,随后引起细胞焦亡,这是一种炎症刺激的细胞死亡类型[7]。一项研究通过分析动脉粥样硬化患者主动脉 NLRP3 炎症小体的水平,提示 NLRP3 炎症小体及其遗传变异在动脉粥样硬化发病机制中起作用[8]。NLRP3 炎症小体的关键组分,如 NLRP3、半胱天冬酶-1 和凋亡相关微粒蛋白在主动脉和颈动脉斑块以及动脉粥样硬化患者的皮下脂肪组织中高度表达,提示 NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化患者的疾病严重程度有关[9]。

1.2 CD40/CD40L 系统

CD40 是一种在多种细胞上表达的Ⅰ型跨膜蛋白受体,由肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素(interferons, IFNs)等促炎刺激诱导上调[10]。血清可溶性 CD40L 的水平是 CAD 存在的重要指标,CD40L 和血清可溶性 CD40L 在各种细胞中与 CD40 相互作用,导致各种炎症过程的发生。通过使用小干扰 RNA 破坏 CD40 和 CD40L 的结合或阻断抗 CD40 抗体,确定了 CD40 对动脉粥样硬化过程中泡沫细胞的形成起到关键作用[11]。

1.3 非编码 RNA

非编码 RNA 与 CAD 的发生、发展密切相关,在心血管平滑肌细胞的增殖、凋亡、脂质代谢及相关炎症反应方面发挥关键作用。长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)、微小 RNA(microRNA, miRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)这 3 种非编码 RNA 通过相互影响共同协作,参与 CAD 的发生与发展[12]。

1.3.1 lncRNA lncRNA 是一种没有显著蛋白质编码能力的非编码 RNA[13]。全基因组关联分析揭示了越来越多的 lncRNA 与冠状动脉疾病风险相关的遗传位点,其中染色体 9p21 心血管疾病风险位点已被广泛研究。该位点中的 INK4 位点的反义非编码 RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)上的内含子与导致心血管风险的单核苷酸多态性相关[12]。ANRIL 的表达与冠状动脉疾病患者动脉狭窄程度、炎症程度、总存活率具有相关性,对冠状动脉疾病有较好的诊断价值[14]。

1.3.2 miRNA miRNA 是一种高度保守的非编码 RNA,通过调控 mRNA 的翻译和降解影响蛋白质的表达。细胞内 miRNA 的异常表达已被证明与多种疾病进展有关,如动脉粥样硬化、内皮功能障碍、血管原生成和新生内膜增生或再狭窄[15]。miRNA 的循环水平在动脉粥样硬化患者中升高,推断其与动脉斑块的稳定性有关,同时也是易破裂斑块的潜在生物标志物[16]。与传统的 CAD 诊断方法冠状动脉计算机断层扫描血管造影(coronary computed tomography angiography, CCTA)相比,循环 miRNA 诊断 CAD 灵敏度高、特异度强且无创无毒。此外,miRNA 具有片段较小、稳定、可耐受内源性 RNA 酶的降解作用等优势,使其能够成为心血管疾病早期筛查较理想的生物标志物之一。

1.3.3 circRNA circRNA 是一种单链共价闭合的环形非编码 RNA,由线性前体 mRNA 通过反接机制内源性转录产生。ANRIL 和环状 ANRIL(circular ANRIL, circANRIL)在动脉粥样硬化的发展中发挥相反的作用。ANRIL 水平的上调与动脉粥样硬化的发病率增加相关,而 circANRIL 通过诱导动脉粥样硬化细胞凋亡,具有动脉粥样硬化保护作用,因此可能是治疗动脉粥样硬化的潜在治疗靶点[17]。在患有颈动脉内膜切除术和急性颈动脉相关缺血事件的患者中,circRNA-284 和 miRNA-221 的比值显著升高,这表明此比值可能是晚期动脉粥样硬化的一个有意义的生物标志物[18]。

1.4 细胞因子

细胞因子是免疫调节的信号分子和炎症的中枢介质,其中 IL-1 家族细胞因子包括促炎细胞因子和抗炎细胞因子[19]。IL-1β 的局部激活是介导炎症反应的中枢,可以激活包括 IL-6 在内的继发性炎症介质,与动脉粥样硬化血栓事件发生高度相关[20]。IL-6 是一种多效性免疫调节细胞因子,在动脉粥样硬化性疾病炎症过程中起着关键作用。在进行冠状动脉造影的 CAD 中等风险患者中,血清 IL-6 水平>1 pg/ml 可显著预测冠状动脉疾病的发生,有助于将中等风险患者重新分类为高风险患者[21]。研究表明,抗 IL-6 治疗可以为预防 CAD 提供一种新的治疗方法,但仍需在大量人群中进行临床试验和基因检测,以验证新治疗靶点的有效性[22]。

2 CAD 抗炎治疗药物

基于炎症调控动脉粥样硬化的作用机制研究,目前已有多种抗炎治疗药物进入 CAD 的临床研究阶段,包括临床研究显示可减少心血管事件的卡纳单抗、秋水仙碱、阿曲留通等,以及目前显示对心血管事件无显著影响的甲氨蝶呤等,另外,阿司匹林、他汀、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin, PCSK9)抑制剂等药物亦显示有抗炎作用。

2.1 减少心血管事件的抗炎药

2.1.1 卡纳单抗 卡纳单抗是一种靶向 IL-1β 的全人源性单克隆抗体,能够阻断 IL-1β 介导的炎症

通路,具有抗炎作用,已被批准用于风湿性疾病的临床治疗[23]。卡纳单抗抗炎血栓形成结果研究(canakinumab anti-inflammation thrombosis outcomes study,CANTOS)证实了卡纳单抗在动脉粥样硬化疾病中的关键抗炎作用[24]。CANTOS试验同时证明了抑制IL-1β/IL-6信号级联可显著降低心血管风险,但是也会增加致命感染或败血症的风险,仍有很大比例的患者持续存在炎症风险[24]。尽管如此,CANTOS试验依然是一个里程碑式的试验,因为它证实了炎症在复发性不良心血管事件中的作用,是第一个明确表明靶向抗炎途径可以预防心血管疾病并发症的试验,为未来解决动脉粥样硬化及其血栓并发症所涉及的炎症通路的药物研究开辟了道路。

2.1.2 秋水仙碱 秋水仙碱是一种广效的抗炎药物,主要通过减弱胆固醇晶体诱导炎症体激活的能力,降低与NLRP3炎症小体相关的细胞因子来发挥抗炎作用[25]。低剂量秋水仙碱试验和秋水仙碱心血管结局试验结果显示,低剂量的秋水仙碱可减少缺血性心血管事件的风险,并降低冠状动脉疾病患者对冠状动脉血运重建的需求[26,27]。但秋水仙碱对动脉粥样硬化血栓形成的保护作用是由于家族性地中海热、痛风、心包炎和其他炎症条件下IL-1活性的降低,还是由于其他不同的机制,目前仍未确定。

2.1.3 阿曲留通 阿曲留通是一种选择性的5-脂氧合酶抑制剂,通过抑制花生四烯酸代谢5-脂氧合酶的途径,降低白三烯的生成,减少血管收缩、血栓形成、血管通透性增加和动脉平滑肌细胞增殖等作用,抑制动脉粥样硬化形成。研究表明阿曲留通可显著降低白三烯水平,进而阻止动脉粥样硬化进展[28]。双盲前瞻性研究通过使用CCTA和斑块定量测量,评估阿曲留通对急性心肌梗死或不稳定型心绞痛患者各种冠状动脉斑块类型的影响,发现阿曲留通可显著减少斑块进展,抑制动脉粥样硬化的发展[29]。

2.2 对心血管事件无显著影响的抗炎药

甲氨蝶呤是一种非靶向抗代谢药物,主要减少细胞增殖,具有多效性的上游抗炎作用,用于治疗炎症性风湿性疾病和癌症[30]。然而,心血管炎症试验研究表明,甲氨蝶呤既没有显著降低炎症水平,也没有降低发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)的相对风险[31]。

2.3 其他抗炎药

2.3.1 具有抗炎作用的CAD常规治疗药物 阿司匹林作为抗血小板药物,是最早证明可预防心血管疾病的有效药物之一,但除了抗血栓形成作用外,阿司匹林还具有抗炎作用,可降低促炎细胞因子C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平[32]。

他汀类药物是目前临床应用最广泛的降脂类药物,并具有一定的抗炎作用。其抗炎机制主要体现在通过靶向CRP,干扰白细胞向炎症部位的迁移,抑制淋巴细胞、单核细胞的生长,稳定冠状动脉粥样硬化斑块,同时通过对血管内皮功能的保护,抑制平滑肌的迁移,缓解粥样硬化进程。临床上,他汀类药物已被证明可以降低CRP水平,显著降低MACE风险,突出了其抗炎特性[33]。

PCSK9抑制剂是目前临床应用较新的降脂类药物,通过改善动脉斑块形态,降低全身和血管炎症,抑制动脉粥样硬化的发展。临床上,PCSK9抑制剂已被证明可以降低MACE的发病率[34]。

2.3.2 二甲双胍 二甲双胍是临床上一种廉价、有效的治疗糖尿病的基础用药,越来越多的证据表明二甲双胍除了降血糖作用外,还具有显著的抗动脉粥样硬化的作用[35]。虽然目前并未明确二甲双胍抗动脉粥样硬化的机制,但是其较大的临床应用价值,为动脉粥样硬化的治疗和预防开辟了新的道路。

2.3.3 小檗碱 小檗碱是中国传统草药的提取物,以其在消化系统中的抗菌和抗炎作用而闻名。小檗碱通过改善血管内皮损伤,减少巨噬细胞衍生泡沫细胞的形成,调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移,阻止血小板聚集,并调节血脂异常和影响肠道微生物群来达到抑制动脉粥样硬化的目的,临床上已取得了一定的应用进展[36]。

3 小 结

越来越多的证据表明,CAD的发生与炎症密切相关。基于炎症是CAD的重要发病机制之一,目前有临床研究显示,抗炎治疗已成为治疗CAD、改善患者预后的一种可能的选择。然而需要注意的是,抗炎策略可能会加重或引发感染等不利影响。未来仍需要进一步探究炎症在CAD发生发展中的作用机制,明确临床中最可行的抗炎策略或最适用于动脉粥样硬化的预防与治疗。

【参考文献】

[1] Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207.

[2] Shah NS, Molsberry R, Rana JS, *et al*. Heterogeneous trends in burden of heart disease mortality by subtypes in the United States, 1999-2018: observational analysis of vital statistics[J]. BMJ, 2020, 370: m2688. DOI: 10.1136/bmj.m2688.

[3] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al*. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.

[4] Fiolet A, Opstal T, Silvis M, *et al*. Targeting residual inflammatory risk in coronary disease: to catch a monkey by its tail[J]. Neth

Heart J, 2022, 30(1): 25-37. DOI: 10.1007/s12471-021-01605-3.
[5] Kong P, Cui ZY, Huang XF, *et al*. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7.
[6] Montarello NJ, Nguyen MT, Wong DTL, *et al*. Inflammation in coronary atherosclerosis and its therapeutic implications[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(2): 347-362. DOI: 10.1007/s10557-020-07106-6.
[7] Singh P, Kumar N, Singh M, *et al*. Neutrophil extracellular traps and NLRP3 inflammasome: a disturbing duo in atherosclerosis, inflammation and atherothrombosis[J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(2): 261. DOI: 10.3390/vaccines11020261.
[8] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, *et al*. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5): e003031. DOI: 10.1161/JAHA.115.003031.
[9] Bando S, Fukuda D, Soeki T, *et al*. Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2): 407-414. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.043.
[10] Tang T, Cheng X, Truong B, *et al*. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint[J]. Pharmacol Ther, 2021, 219:107709. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107709.
[11] Lacy M, Bürger C, Shami A, *et al*. Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3754. DOI: 10.1038/s41467-021-23909-z.
[12] Fasolo F, Di Gregoli K, Maegdefessel L, *et al*. Non-coding RNAs in cardiovascular cell biology and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(12): 1732-1756. DOI: 10.1093/cvr/cvz203.
[13] Zhao Z, Sun W, Guo Z, *et al*. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis[J]. Life Sci, 2020, 254: 116900. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116900.
[14] Hu Y, Hu J. Diagnostic value of circulating lncRNA ANRIL and its correlation with coronary artery disease parameters[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(8): e8309. DOI: 10.1590/1414-431X20198309.
[15] Kalayinia S, Arjmand F, Maleki M, *et al*. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease[J]. Cardiovasc Pathol, 2021, 50:107296. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107296.
[16] Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, *et al*. Circulating miRNA in atherosclerosis: a clinical biomarker and early diagnostic tool[J]. Curr Mol Med, 2022, 22(3): 250-262. DOI: 10.2174/1566524021666210315124438.
[17] Mei X, Chen SY. Circular RNAs in cardiovascular diseases[J]. Pharmacol Ther, 2022, 232: 107991. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107991.
[18] Bazan HA, Hatfield SA, Brug A, *et al*. Carotid plaque rupture is accompanied by an increase in the ratio of serum circR-284 to miR-221 levels[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2017, 10(4): e001720. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001720.
[19] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 8-27. DOI: 10.1111/imr.12621.
[20] Tsioufis P, Theofilis P, Tsioufis K, *et al*. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15937. DOI: 10.3390/ijms232415937.
[21] Wainstein MV, Mossmann M, Araujo GN, *et al*. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography[J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9:67. DOI: 10.1186/s13098-017-0266-5.
[22] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2021, 128(11): 1728-1746. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
[23] Capodanno D, Angiolillo DJ. Canakinumab for secondary prevention of atherosclerotic disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(2): 215-220. DOI: 10.1080/14712598.2018.1420776.
[24] Ridker PM, Everett BM, 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.
[25] Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, *et al*. Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review[J]. Circulation, 2022, 145(1): 61-78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056171.
[26] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, *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.
[27] Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, *et al*. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the colchicine cardiovascular outcomes trial (COLCOT)[J]. Eur Heart J, 2020, 41(42): 4092-4099. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659.
[28] Eghtedari B, Roy SK, Budoff MJ. Anti-inflammatory therapeutics and coronary artery disease[J]. Cardiol Rev, 2023, 31(2): 80-86. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000428.
[29] Matsumoto S, Ibrahim R, Grégoire JC, *et al*. Effect of treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (atreleuton) on coronary plaque progression: a serial CT angiography study[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(4): 210-215. DOI: 10.1002/clc.22646.
[30] Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(3): 145-154. DOI: 10.1038/s41584-020-0373-9.
[31] Ridker PM, Everett BM, 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.
[32] Kottoor SJ, Arora RR. The utility of anti-inflammatory agents in cardiovascular disease: a novel perspective on the treatment of atherosclerosis[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2018, 23(6): 483-493. DOI: 10.1177/1074248418778548.
[33] Tang X, Mao L, Chen J, *et al*. High-sensitivity CRP may be a marker of HDL dysfunction and remodeling in patients with acute coronary syndrome[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11444. DOI: 10.1038/s41598-021-90638-0.
[34] Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, *et al*. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(7): 613-619. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0886.
[35] Molusky MM, Hsieh J, Lee SX, *et al*. Metformin and AMP kinase activation increase expression of the sterol transporters ABCG5/8 (ATP-binding cassette transporter G5/G8) with potential antiatherogenic consequences[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(7): 1493-1503. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311212.
[36] Xing L, Zhou X, Li AH, *et al*. Atheroprotective effects and molecular mechanism of berberine[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 762673. DOI: 10.3389/fmolb.2021.762673.

(编辑：郑真真)