

## 动脉粥样硬化的免疫机制与治疗的研究进展

苟于芬<sup>1</sup> 王宏宇<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>

(1. 新疆医科大学第二临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 3. 北京市石景山区血管医学重点学科, 北京 100144; 4. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 5. 血管稳态和重构全国重点实验室(北京大学), 北京 100191; 6. 北京大学临床研究所心脏和血管健康研究中心, 北京 100191; 7. 成都医学院心脏和血管健康研究中心, 四川 成都 611730; 8. 北京大学健康医疗大数据国家研究院智慧化心脏和血管健康数字管理研究中心, 北京 100191)

**【摘要】** 动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的首要原因, 脑梗死、心肌梗死等并发症致残率及致死率高, 严重影响人们的生活质量。在 AS 进程中, 炎症是该病发生发展的核心。炎症激活巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞, 并释放  $\gamma$  干扰素、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素等炎症因子。这些炎症因子加剧活性氧的生成, 活性氧导致斑块内氧化应激和组织损伤, 进而破坏血管内皮的完整性及促进泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖和脂质沉积, 最终形成斑块。同时, 炎症还影响斑块的稳定性, 增加斑块破裂的风险。因此, 免疫炎症和 AS 之间存在密切联系, 免疫细胞的异常激活和炎症因子的释放使斑块形成进而导致心血管疾病的发生。现对 AS 的免疫机制及治疗方法做一综述。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 免疫机制; 免疫细胞; 免疫治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.010

## Advances in Immune Mechanisms and Treatment of Atherosclerosis

GOU Yufen<sup>1</sup>, WANG Hongyu<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Peking University Shougang Hospital Vascular Medicine Center, Beijing 100144, China; 3. Beijing Shijingshan District Vascular Medicine Key Specialty, Beijing 100144, China; 4. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center (VHRC-PKUHS), Beijing 100144, China; 5. National Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling (Peking University), Beijing 100191, China; 6. Heart and Vascular Health Research Center of Peking University Clinical Research Institute (HVHRC-PUCRI), Beijing 100191, China; 7. Heart and Vascular Health Research Center of Chengdu Medical College, Sichuan (HVHRC-CMC), Chengdu 611730, Sichuan, China; 8. Intelligent Heart and Vascular Health Digital Management Research Center, National Institute of Health Data Science at Peking University, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Atherosclerosis (AS) is the primary cause of cardiovascular diseases, and the mortality and disability rate of cerebral infarction, myocardial infarction and other complications are high, which seriously affect people's quality of life. In the course of AS, inflammation is the core of the development of the disease. Inflammation activates immune cells such as macrophages, neutrophils, and T lymphocytes, and releases inflammatory factors such as interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin. These inflammatory factors exacerbate the production of reactive oxygen species, which lead to oxidative stress and tissue damage in plaques, thereby destroying the integrity of vascular endothelia and promoting foam cell formation, smooth muscle cell proliferation and lipid deposition, and eventually plaque formation. At the same time, inflammation also affects plaque stability and increases the risk of plaque rupture. Therefore, there is a close relationship between immune inflammation and AS, and the abnormal activation of immune cells and the release of inflammatory factors lead to the formation of plaque, which leads to the occurrence of cardiovascular diseases. This article reviews the immune mechanism and treatment of AS.

**【Keywords】** Atherosclerosis; Immune mechanism; Immunocyte; Immunotherapy

**基金项目:** 北京大学首钢医院临床重点项目建设项目(2019-Yuan-LC-01); 2020 年首都卫生发展科研专项(自主创新)(首发 2020-2-6042); 北京市石景山区血管医学重点专科项目(2020-2023)

**通信作者:** 王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

随着中国社会经济的快速发展,人们不健康生活方式带来的问题日益突出,心血管疾病发病率也持续增长,据《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读<sup>[1]</sup>指出,截至 2020 年,心血管疾病仍是中国城乡居民的首要死亡原因,农村为 48.00%,城市为 45.86%。而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病的首要原因。AS 是一种以脂肪、胆固醇和免疫系统形成的斑块过度积累为特征的疾病<sup>[2]</sup>,其特点是动脉壁增厚变硬、失去弹性及管腔狭窄。病变通常从动脉内膜开始,逐步形成斑块。当斑块破裂后,则导致相应的供血器官急性血流中断,随之急性心血管事件发生。

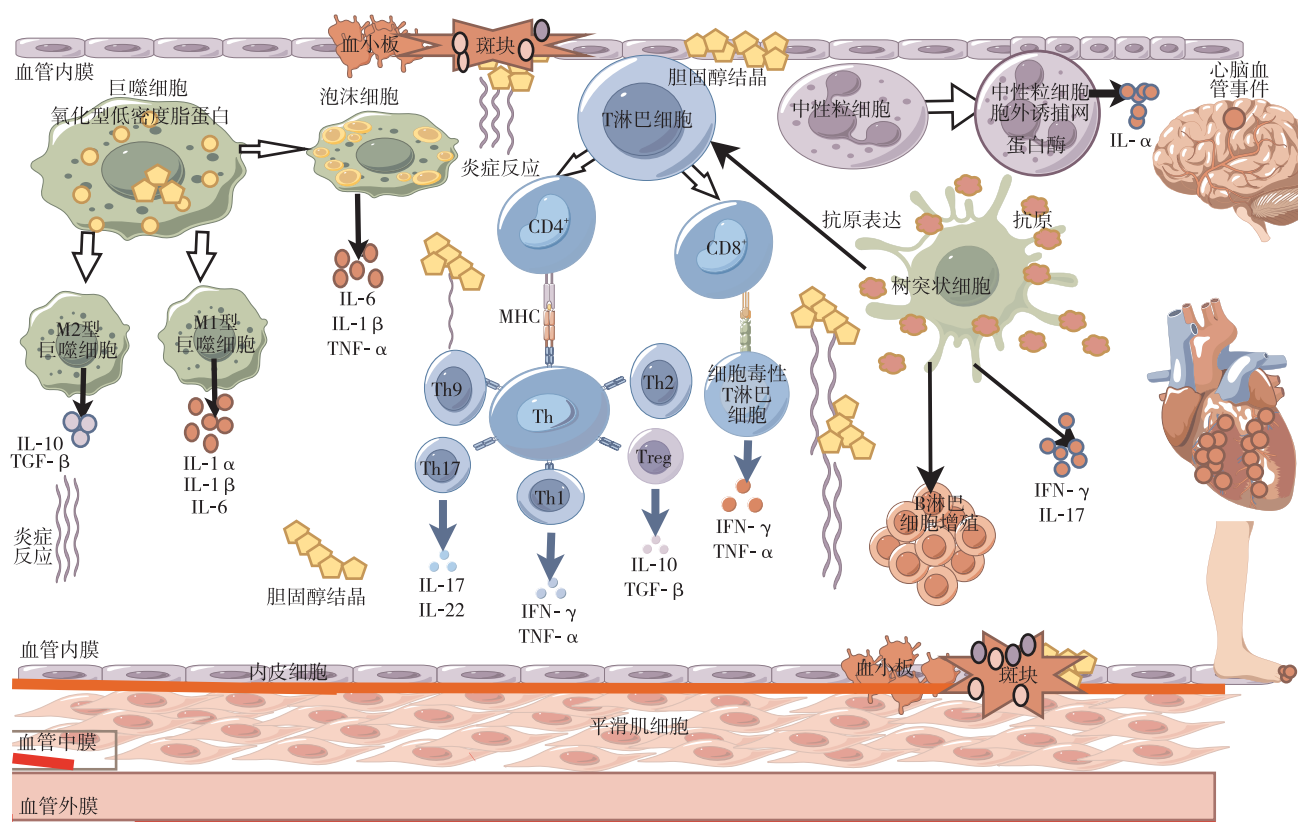
胆固醇沉积是 AS 发生的关键机制,而免疫反应参与其中。巨噬细胞在胆固醇沉积过程中起着重要作用,还产生多种炎症因子和化学信号。巨噬细胞 microRNA-34a 是胆固醇外排、炎症和 AS 的关键调节因子<sup>[3]</sup>。巨噬细胞在摄取氧化型低密度脂蛋白

(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 后形成泡沫细胞,致使胆固醇在血管壁沉积。巨噬细胞还降解胆固醇,当胆固醇沉积速度超过其清除速度时,则胆固醇在该细胞内积聚,导致细胞内胆固醇沉积。在这一过程中,巨噬细胞将胆固醇颗粒视为抗原而引发免疫反应,进而导致炎症反应和组织损伤。炎症反应导致血管损伤和功能障碍,胆固醇更易进入血管壁,从而进一步加速胆固醇沉积。因此,免疫对胆固醇沉积具有重要的调控作用,其功能失调会促进 AS 发生。

随着科学技术的发展,现有研究认为 AS 是一种血管系统的慢性炎症性疾病。现就 AS 的免疫机制及免疫治疗做一综述。

## 1 AS 中的免疫细胞

AS 是一种慢性炎症性疾病,涉及多种免疫细胞。大量研究表明,免疫细胞在 AS 的发生发展中起着重要作用(见图 1)。



注:IL,白细胞介素;TGF-β,转化生长因子;TNF,肿瘤坏死因子;MHC,主要组织相容性复合体;Th,辅助性 T 细胞;Treg,调节性 T 细胞;IFN,干扰素。本图由 Figdraw 绘制。

图 1 AS 的免疫细胞及免疫反应

### 1.1 巨噬细胞与 AS

巨噬细胞参与 AS 形成的各个阶段。巨噬细胞摄取 oxLDL 后成为泡沫细胞并产生趋化因子、炎症因子等导致内皮损伤,加重局部炎症反应,如白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α。

根据不同的环境刺激,巨噬细胞分为经典活化的 M1 型和替代性活化的 M2 型。M1 型巨噬细胞促进 AS 发展,产生 IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-12 等促炎因子,这些促炎因子加剧活性氧的产生,活性氧导致斑块内氧化应激和组织损伤加重。M2 型巨噬细胞在 AS 中起保护作用,分泌转化生长因子-β、IL-10 抑制炎性辅助

性 T 细胞(helper T cell, Th)1, 并促进血管生成和组织修复。根据分化刺激信号不同, M2 型巨噬细胞又分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 四个不同的亚类<sup>[4]</sup>。因此, M1 型和 M2 型巨噬细胞之间的平衡对免疫反应和 AS 进展至关重要。

## 1.2 T 淋巴细胞与 AS

T 淋巴细胞(T 细胞)也在 AS 中发挥重要作用。大量研究<sup>[5]</sup>证实, T 细胞是 AS 发病机制的关键介质。

根据细胞表面分化抗原的不同分为 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 两大亚群。CD4<sup>+</sup> T 细胞识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 提呈的外源性抗原肽, 活化后主要分化为 Th 细胞, 并分化成不同的 Th 细胞或调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)。在抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)呈递抗原后, CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为功能不同的 Th 细胞亚型, 如 Th1、Th2、Th9、Th17、Th22 细胞以及 Treg。其中, Th1 和 Th17 细胞分别产生  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和 IL-17 等促进炎症和斑块进展。相反, Treg 则分泌 IL-10、转化生长因子- $\beta$  而抑制免疫炎症反应, 维持免疫稳态。CD8<sup>+</sup> T 细胞识别 MHC I 提呈的内源性抗原肽, 活化后主要分化为细胞毒性 T 细胞。有研究表明, CD8<sup>+</sup> T 细胞能产生 IFN- $\gamma$ 、穿孔素、TNF- $\alpha$  加重炎症反应。因此, T 细胞在 AS 中扮演着重要角色, 能产生多种炎症因子参与炎症反应。

## 1.3 中性粒细胞与 AS

中性粒细胞是循环系统中最丰富的粒细胞类型。在健康成年人中, 中性粒细胞的产生量每天为  $2 \times 10^9$ , 并受粒细胞集落刺激因子的控制<sup>[6]</sup>。在 AS 中, 中性粒细胞释放氧化剂、蛋白酶和趋化因子导致内皮损伤而产生炎症。

研究发现, 中性粒细胞与高脂血症之间存在一定的关联。一方面, 高脂血症使血液中的中性粒细胞增多, 诱导中性粒细胞活化和聚集, 加重炎症反应并形成中性粒细胞胞外诱捕网。中性粒细胞胞外诱捕网是染色质的纤维状结构, 由 DNA、组蛋白和各种颗粒状蛋白酶等构成<sup>[7]</sup>, 通过产生炎症介质、促进巨噬细胞释放活性氧、激活树突状细胞分泌 IFN- $\alpha$  导致血管损伤、血栓及斑块形成。另一方面, 中性粒细胞产生炎症介质影响血脂水平, 进一步形成斑块。因此, 中性粒细胞与高脂血症相互作用, 在 AS 的发病机制中起着重要作用。

## 1.4 树突状细胞与 AS

树突状细胞是目前功能最强的专职抗原呈递细胞。摄取脂质抗原后将抗原呈递给 T 细胞, 诱导特异性免疫反应, 也促进 B 淋巴细胞增殖和分化, 参与体

液免疫应答。研究表明, 树突状细胞通过 MHC II 呈递抗原、刺激 T 细胞活化, 在接触 oxLDL 后 T 细胞活化增加。oxLDL 促进树突状细胞成熟, 成熟的树突状细胞持续刺激淋巴细胞的活化和增生, 并产生 IFN- $\gamma$ 、IL-17 等炎症因子<sup>[8]</sup>, 这些炎症因子产生炎症反应导致斑块形成。因此, 树突状细胞与其他免疫细胞相互作用共同影响 AS 进程。

综上所述, 各种免疫细胞的异常激活导致 AS 发生, 其中, 巨噬细胞和 T 细胞是关键。这些细胞通过分泌细胞因子、炎症介质参与 AS 免疫应答, AS 进一步发展则导致心脑血管疾病。

## 2 免疫与心脑血管疾病

心脑血管疾病的发生涉及多个因素, 其中免疫起着极其重要的作用。免疫导致血管损伤、脂质沉积及炎症细胞浸润。炎症是 AS 形成的核心, 导致内皮功能障碍, 使脂蛋白通透性增加并在内皮下过度积累, 引起白细胞募集和血小板活化形成粥样斑块<sup>[9]</sup>。粥样斑块由坏死的脂质核组成。脂质核由坏死的泡沫细胞、炎症细胞、免疫细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、碎屑和结缔组织元素以及斑块周围的纤维帽组成<sup>[10]</sup>。在免疫和炎症的作用下, 斑块最终破裂形成血栓, 血栓脱落后随着循环系统游走全身, 一旦阻塞心脑血管, 脑梗死、心肌梗死等心脑血管疾病随之发生。

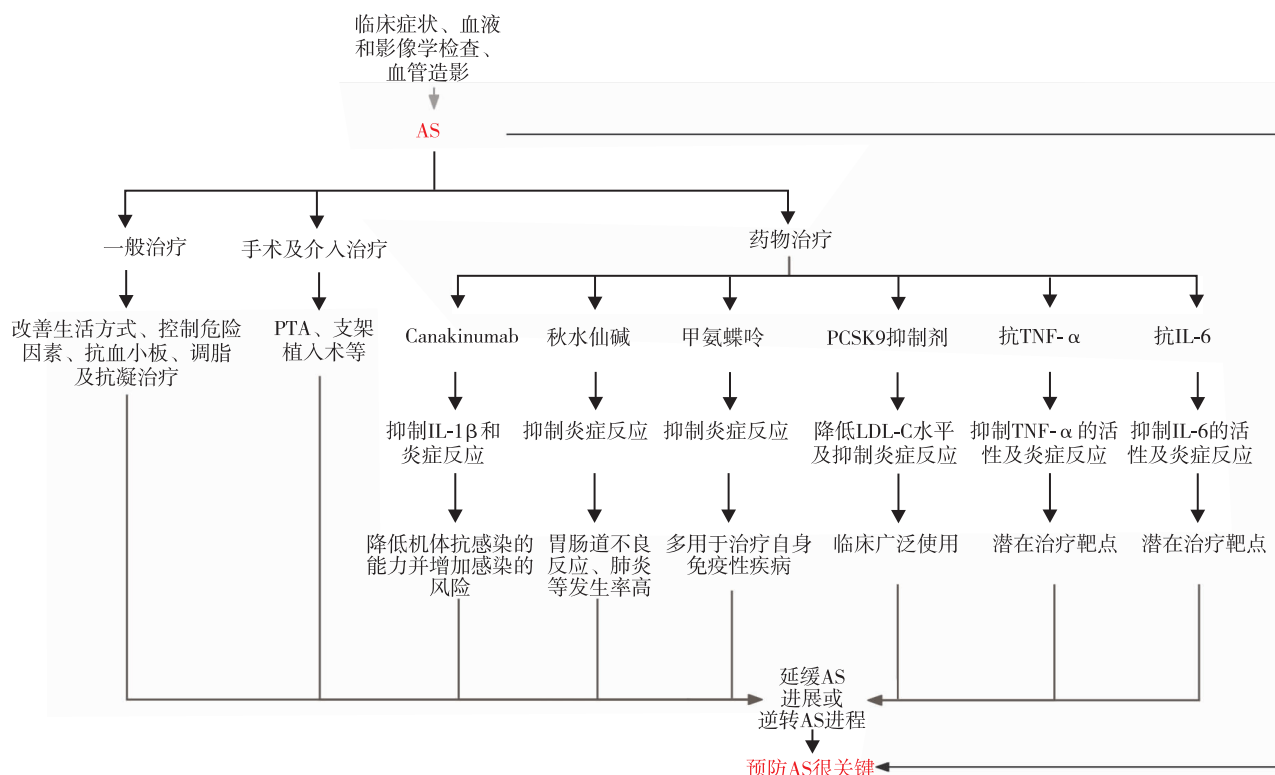
在心血管疾病中, 炎症标志物升高是心血管事件的危险因素, 如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、TNF- $\alpha$  等。已证实高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)与 AS 的严重程度相关<sup>[11]</sup>, 是目前心血管风险最明确的炎症标志物。IL-6 诱导肝细胞合成 CRP 和纤维蛋白原, 促进凝血和 AS 发生, 同时诱导内皮细胞表达黏附分子和趋化因子, 从而加重炎症反应和 AS 进展。研究<sup>[12]</sup>显示, IL-6 与心血管疾病的关联更紧密, 且独立于 hs-CRP、N 末端脑钠肽前体。TNF- $\alpha$  诱导血管内皮及平滑肌细胞损伤, 还影响斑块的稳定性。研究<sup>[13]</sup>表明, 高水平的 TNF- $\alpha$  增加冠心病风险。这些炎症因子破坏血管内皮完整性并加重炎症反应, 影响神经内分泌系统导致高血压发生, 激活凝血系统导致血栓形成并阻塞血管。此外, 还影响心肌细胞收缩功能, 导致心肌梗死和心力衰竭等疾病。因此, 需重视免疫在心血管疾病中的致病机制。

在脑血管疾病中, 炎症表现为血管内皮细胞的激活、白细胞浸润和炎症因子的释放。炎症使血管损伤、血栓形成和 AS 病变而引起脑细胞坏死。脑细胞坏死引起神经功能和脑组织损伤致使脑梗死等疾病发生。炎症标志物 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  浓度增加也提示脑血管疾病发生的可能性。研究<sup>[14]</sup>发现,

hs-CRP 是判断急性脑梗死预后的独立指标。此外,国外一项研究<sup>[15]</sup>显示,血液中 IL-6 水平能区分血管性痴呆和阿尔茨海默病。免疫在心脑血管疾病中的作用复杂,需通过深入了解才能开发新的治疗策略。

### 3 AS 的免疫治疗

由于免疫在 AS 中起着关键作用,因此免疫治疗成为当下热点,旨在利用免疫调节剂、抗体、细胞因子等方式减缓或逆转 AS 进程(见图 2)。



注:PTA,经皮腔内血管成形术;PCSK9,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇。

图 2 AS 的免疫治疗

#### 3.1 Canakinumab

Canakinumab 是特异性单克隆 IL-1 $\beta$  抗体,用于治疗自身炎症性疾病,如痛风性关节炎、家族性地中海热等。研究<sup>[16-18]</sup>证实,Canakinumab 可降低 CRP、IL-6 水平及减少 AS 患者的复发性心血管事件。一项双盲、随机、对照的 CANTOS 试验(Canakinumab 单抗抗炎性血栓形成的预后研究)<sup>[19]</sup>显示,Canakinumab 显著降低心肌梗死病史患者的 hs-CRP 和 IL-6 水平以及心血管事件复发率。虽然 CANTOS 试验证明免疫系统的靶向治疗对患者的心血管结局是有益的,但使用单克隆抗体会降低免疫系统的抗感染能力,增加临床机会性感染的风险。

#### 3.2 秋水仙碱

秋水仙碱抑制 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的活化,也抑制中性粒细胞向炎症部位的定向迁移及颗粒酶释放<sup>[20]</sup>。在心血管领域中,秋水仙碱已成为治疗复发性心包炎的主要治疗药物<sup>[21]</sup>。在低剂量秋水仙碱及秋水仙碱心血管结局的试验<sup>[22]</sup>中,随机、双盲测试了其对于急性和慢性冠心病患者心血管风险的抗炎作用,结果显示低剂量秋水仙碱显著降低了稳定性冠状动脉粥样硬化

性心脏病患者心血管事件的发生率和炎症标志物水平。此前,欧洲心脏病学会<sup>[23]</sup>建议将秋水仙碱用于心血管疾病的二级预防,特别是对于已采用最佳药物治疗但危险因素仍不受控制和心脏事件复发的患者。2021 年,加拿大卫生部根据蒙特利尔心脏研究所的秋水仙碱心血管结局(COLCOT)临床试验结果,批准低剂量秋水仙碱可用于减少冠状动脉疾病患者的 AS 血栓事件。因此,小剂量秋水仙碱可用于抗 AS 治疗,但秋水仙碱的胃肠道(如腹泻)、肺炎等不良反应的发生率较高。

#### 3.3 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤多用于治疗自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、银屑病等。曾有学者提出甲氨蝶呤可能对于治疗 AS 有一定作用,因其可降低炎症标志物 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平。根据国外一项 CIRT 试验(即心血管炎症减轻试验)<sup>[24]</sup>,其结果显示在稳定性 AS 患者中,低剂量甲氨蝶呤不会降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 或 CRP 水平,也不会降低心血管事件发生率。

#### 3.4 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase

subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是肝脏产生的一种丝氨酸蛋白酶, 能降低 LDL 受体的活性, 导致 LDL-C 的清除速度减慢, 使血浆中 LDL-C 水平升高。而 PCSK9 抑制剂通过结合血浆中游离的 PCSK9 来降低血浆 LDL-C 水平。研究<sup>[25]</sup>表明, PCSK9 抑制剂和他汀类药物联合使用可进一步降低血清 LDL-C 水平, 并减少心血管事件、减轻 AS 程度。此外, 也有研究<sup>[26]</sup>显示 PCSK9 抑制剂可降低脂蛋白 a 水平、改善内皮功能、减轻炎症反应、抑制血小板活化。PCSK9 抑制剂的安全性和耐受性已得到了临床认可, 现在临床上广泛使用。

### 3.5 抗 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  是一种炎症因子。有研究发现, 当 TNF- $\alpha$  基因缺陷时, AS 进展受到抑制。因此有学者提出将 TNF- $\alpha$  作为心血管疾病的潜在治疗靶点。对抗 TNF- $\alpha$  的临床试验显示, 抗 TNF- $\alpha$  抗体治疗可显著降低心血管风险<sup>[27]</sup>, 但缺乏大规模及长期的临床研究来证实其安全性和有效性, 因此, 抗 TNF- $\alpha$  抗体未能在心血管领域运用, 而多用于风湿免疫方面的疾病, 如白癣风、银屑病等。

### 3.6 抗 IL-6

IL-6 是 AS 炎症信号传导的中心环节。研究<sup>[28]</sup>表明, 高水平的 IL-6 与 AS 风险增加密切相关, 且 IL-6 水平可作为预测 AS 进展和心血管事件风险的标志物。载脂蛋白 E 缺陷小鼠实验<sup>[29]</sup>论证了 IL-6 成为 AS 治疗靶点的可能性, 实验结果显示, 用重组 IL-6 处理后的小鼠炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和纤维蛋白原水平显著增加。但目前关于 AS 中抗 IL-6 治疗的研究不多, 仍需深入探究。

## 4 AS 的预防

当前学者对 AS 的治疗极为重视, 但笔者认为如何预防 AS 也很重要。预防 AS 需从其危险因素入手, 建立健康的生活方式、保持积极的心态、坚持适当的运动等, 才能有效预防 AS 发生。长期以来, AS 传统危险因素有高血脂、高血压、吸烟、糖尿病、家族史、缺乏运动、不健康饮食等。除了上述以外, 一些新的危险因素也进入了学者的视野, 如饮食质量差、久坐不动、长期暴露于环境空气污染和噪音中、睡眠剥夺和社会心理压力、肠道菌群失调等<sup>[30]</sup>, 推测这些新兴危险因素可能与现代人的生活方式和饮食习惯有关, 引起以 AS 病变为基础的血管健康受损而导致心血管疾病的发生。因此, 为了有效预防 AS, 制定个体化的预防方案至关重要。

## 5 展望

综上所述, AS 的免疫机制仍很复杂, 涉及多种免疫细胞及炎症因子。免疫和炎症之间的相互作用使

心脑血管疾病发生, 而关于其治疗仍在积极探索中。基于动脉粥样硬化性心脑血管疾病晚期极高的致残和致死风险, 北京大学首钢医院成立了中国首家集血管病变早期检测、血管健康终身管理和系统康复为一体的综合性血管医学中心——北京大学首钢医院血管医学中心, 该中心倡导以血管为中心, 提高血管疾病的综合评估水平及防治效果, 开辟新的血管疾病防治新模式<sup>[31]</sup>。2019 年北京大学血管医学中心王宏宇教授团队<sup>[32]</sup>提出了北京血管健康分级法 (Beijing Vascular Health Stratification, BVHS), BVHS 按血管结构和功能分为 I ~ VII 级, 能综合评估全身血管床, 早期无创检出亚临床血管性病变以进行早期干预, 使人们充分认识早期检测血管病变和整体维护血管健康的临床价值, 并对高危组早期进行有效干预, 减轻日益加重的心血管病负担。总的来说, 未来对 AS 的研究将更加关注免疫机制和治疗方法, 通过深入了解 AS 的免疫机制会发现新的治疗靶点, 并提出更有效的治疗方法来预防和治疗 AS。

## 参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.
- [2] 陈捷, 王宏宇. 淋巴系统与心血管疾病的相关性研究[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(7): 586-589.
- [3] Xu Y, Xu Y, Zhu Y, et al. Macrophage miR-34a is a key regulator of cholesterol efflux and atherosclerosis[J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 202-216.
- [4] Mushenkova NV, Nikiforov NG, Melnichenko AA, et al. Functional phenotypes of intraplaque macrophages and their distinct roles in atherosclerosis development and atheroinflammation[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 452.
- [5] Chen J, Xiang X, Nie L, et al. The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1079668.
- [6] Klop J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 559.
- [7] Bonaventura A, Libérale L, Carbone F, et al. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(1): 6-27.
- [8] 王子欢, 石先贵, 吕建军, 等. 树突状细胞与动脉粥样硬化研究进展[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(8): 765-769.
- [9] Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The role of inflammation in cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12906.
- [10] Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, et al. Targeting early atherosclerosis: a focus on oxidative stress and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8563845.
- [11] Swastini DA, Wiryanthini IAD, Ariastuti NLP, et al. Atherosclerosis prediction with high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and related risk factor in patient with dyslipidemia[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(22): 3887-3890.
- [12] Jia X, Buckley L, Sun C, et al. Association of interleukin-6 and interleukin-18 with cardiovascular disease in older adults: atherosclerosis risk in communities study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30(16): 1731-1740.
- [13] Pan J, Hu J, Qi X, et al. Association study of a functional variant of TNF- $\alpha$  gene



- and serum TNF- $\alpha$  level with the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1128):547-551.
- [14] Pu Y, Li S, Wang L, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:1771-1778.
- [15] Custodero C, Ciavarella A, Panza F, et al. Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Geroscience*, 2022, 44(3):1373-1392.
- [16] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10118):319-328.
- [17] Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(38):3499-3507.
- [18] Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Inhibition of interleukin-1 $\beta$  and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14):1660-1670.
- [19] 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.
- [20] Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, et al. Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review[J]. *Circulation*, 2022, 145(1):61-78.
- [21] Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—From experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8):589-610.
- [22] 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.
- [23] Visseren FJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3227-3337.
- [24] 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.
- [25] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [26] 雷浩浩, 陈运清. PCSK9 抑制剂对动脉粥样硬化斑块影响的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(16):2817-2821.
- [27] Ji E, Lee S. Antibody-based therapeutics for atherosclerosis and cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5770.
- [28] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1728-1746.
- [29] Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8):1510-1519.
- [30] Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(4):394-406.
- [31] 王宏宇. 推广血管健康理念, 促进血管医学专业发展[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(10):1026-1028.
- [32] 蒋娜彤, 王宏宇. 基于北京血管健康分级指导的智能化全生命周期心脏和血管健康管理[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(11):868-871.

收稿日期:2024-01-15

(上接第 911 页)

- [18] Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(10):957-965.
- [19] Memon A, Larik MO, Khan Z, et al. Efficacy and safety of mavacamten in treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Future Sci OA*, 2023, 9(10):FS0898.
- [20] Scholtz S, Rudolph V, Reil JC. Alcohol septal ablation or mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20):6628.
- [21] Grillo MP, Erve JCL, Dick R, et al. In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(6):718-733.
- [22] Rader F, Oreziak A, Choudhury L, et al. Mavacamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results from the MAVA-LTE study, EXPLORER-LTE cohort[J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(1):164-177.
- [23] Patel RB, Shah SJ. Inclusion criteria for heart failure with preserved ejection fraction clinical trials: making the case for precision diagnosis and greater inclusivity[J]. *J Card Fail*, 2022, 28(5):732-735.
- [24] Rao SJ, Forst B, Kanwal AK, et al. Cardiac myosin inhibitors for hypertrophic cardiomyopathy, shedding light on their clinical potential[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32(1):1-4.
- [25] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human  $\beta$ -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(35):E8143-E8152.
- [26] Zhang H, Yu C, Cheng Y, et al. Clinical trials in hypertrophic cardiomyopathy therapy: a comprehensive analysis of trials registered in Global Clinical Databases[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17:1863-1877.
- [27] Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(19):14142-14152.
- [28] Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(1):34-45.
- [29] Nag S, Gollapudi SK, del Rio CL, et al. Mavacamten, a precision medicine for hypertrophic cardiomyopathy: from a motor protein to patients[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(30):eabo7622.
- [30] Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2649-2660.

收稿日期:2023-12-17