

冠心病抗炎治疗通路现状与展望

王大震 俞梦越

(中国医学科学院阜外医院, 北京 100037)

【摘要】 冠心病被认为是一种炎症性疾病, 抗炎治疗成为进一步降低冠心病剩余风险的希望。最近, 针对冠心病不同抗炎通路的抗炎治疗又出现了几项大型心血管结局试验, 并取得了一些有价值的结论。现就冠心病抗炎治疗通路研究现状及展望做一综述。

【关键词】 抗炎通路; 冠心病; 抗炎治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.003

Status and Prospect of Anti-inflammatory Therapeutic Pathway for Coronary Heart Disease

WANG Dazhen, YU Mengyue

(Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Coronary heart disease is considered as an inflammatory disease, and anti-inflammatory therapy has become a hope to further reduce the residual risk of coronary heart disease. Recently, there have been several large cardiovascular outcomes trials of anti-inflammatory therapy targeting different anti-inflammatory pathways in coronary heart disease, and some valuable conclusions have been obtained. This article reviews the status and prospect of anti-inflammatory therapeutic pathway for coronary heart disease.

【Key words】 Anti-inflammatory pathway; Coronary heart disease; Anti-inflammatory therapy

降脂治疗、血压控制、降糖治疗和抗栓治疗是心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的主要治疗策略。尽管这些疗法已有效降低了 CVD 的发病率, 中国 CVD 的发病率和死亡率仍处于上升阶段^[1]。在过去的 20 年中, 炎症已被证明在动脉粥样硬化进展、斑块不稳定和破裂中具有病理作用, 因此 CVD 被认为是一种炎症性疾病^[2]。国外一项基于光学相干断层扫描的研究^[3]表明, 超过 50% 的心血管事件可能部分归因于炎症。因此, 确定一种有效的抗炎通路来抑制或减少 CVD 的剩余风险已成为最近几项大型心血管结局试验 (cardiovascular outcome trial, CVOT) 的焦点。现就相关抗炎通路的可行性及目前存在的问题展开讨论。

1 NLRP3 炎性小体/IL-1 β 通路

NLRP3 炎性小体是由多种蛋白质组成的复合体, 在内皮细胞和成纤维细胞中高水平表达, 可被多种不同的外源性和内源性信号激活, 诱导促炎因子白介素 (interleukin, IL)-1 β 的成熟和释放。激活的 IL-1 β 可刺激血管内皮细胞的表达, 增加炎症细胞黏附、血管平滑肌细胞增殖和巨噬细胞活化, 从而导致冠状动脉

粥样斑块的不稳定和冠状动脉中层增厚^[4]。一项研究^[5]显示, 在高脂饮食的小鼠模型中, 沉默 NLRP3 基因的小鼠相对于正常小鼠显著降低了血浆促炎细胞因子的水平, 降低了巨噬细胞浸润和冠状动脉粥样硬化的程度。越来越多的证据表明抑制 NLRP3 炎性小体/IL-1 β 信号通路对于减少 CVD 二级预防剩余风险发挥着重要作用。canakinumab 是一种单克隆抗体, 可抑制 IL-1 β 并随后降低 IL-6 和高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C reactive protein, hsCRP) 水平^[6]。CANTOS 研究是第一个大型 CVOT, 用于检验抗炎治疗是否可减少心血管事件的发生^[6]。在这项随机、双盲安慰剂对照试验中, 10 061 例既往患有心肌梗死且 hsCRP ≥ 2 mg/L 的患者被随机分配至 canakinumab 组 (每 3 个月 50 mg、150 mg 或 300 mg 的注射剂量) 或安慰剂组^[6]。在 3.7 年的中位随访期间, 与安慰剂组患者相比, 随机接受 canakinumab 150 mg 和 300 mg 组的患者主要复合终点事件 (心肌梗死、卒中和心源性死亡) 的发生率具有统计学意义 (150 mg 组: $HR = 0.85$, 95% CI 0.74 ~ 0.98; 300 mg 组: $HR = 0.86$, 95% CI 0.75 ~ 0.99)。随机接受 canakinumab 50 mg 的患者表现出降

低主要终点事件的趋势(50 mg 组: $HR = 0.93$, 95% CI 0.90 ~ 1.07)。此外,与安慰剂组患者相比,canakinumab 组患者的 hsCRP 水平相对降低了26%~41%^[6]。尽管 canakinumab 最终未被批准用于 CVD 的二级预防,但 CANTOS 研究证明干扰涉及 NLRP3 炎性小体/IL-1 β 的炎症通路可减少心血管事件。然而,Gomez 等^[7]的一项研究对 NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 在动脉粥样硬化中的有害作用提出质疑,该研究对象为喂养高脂肪西餐的小鼠,18 周后小鼠头臂动脉持续发展为晚期动脉粥样硬化病变,具有人类终末期病变的共同特征,包括大坏死核、富含胶原的纤维帽和斑块内出血。实验组给予注射 8 周的 IL-1 β 抗体,对照组给予 IgG 对照注射,结果发现实验组纤维帽区域胶原含量显著降低,该研究显示 IL-1 β 具有一定的动脉粥样硬化保护作用。与 CANTOS 研究结论相悖的原因可能是 CANTOS 研究对象为既往患有心肌梗死的患者,而 Gomez 等^[7]的研究对象是冠状动脉粥样硬化稳定进展的小鼠,这很难反映人类药物治疗的情况。

随后还进行了一系列 CVOT,以研究秋水仙碱预防冠状动脉疾病患者心血管事件的功效。秋水仙碱是一种成熟且廉价的抗炎药,常用于治疗痛风、心包炎和家族性地中海热。与 canakinumab 类似,秋水仙碱也干扰 NLRP3 炎性小体-IL-1 β 信号通路,具体机制未知,可能是由于 NLRP3 炎性小体以及激活 NLRP3 炎性小体的凋亡相关斑点样蛋白在内质网合成组装,秋水仙碱抑制内质网的微管依赖性运输,从而抑制 NLRP3 炎性小体的合成及激活^[8]。LoDoCo 研究^[9]也验证了秋水仙碱与 CVD 减少之间存在潜在关联,然而,该试验是开放标签试验,非安慰剂对照且样本量小($n = 532$)。COLCOT 是第一个大型($n = 4\,745$)、多中心、安慰剂对照、双盲、随机试验,研究对象为心肌梗死后 30 d 内的患者,中位随访时间为 22.6 个月^[9]。与安慰剂相比,秋水仙碱在统计学上显著降低了心血管死亡率和心脏骤停复苏、心肌梗死、卒中和心绞痛紧急住院导致血运重建的复合主要终点事件的发生率 23% ($HR = 0.77$, 95% CI 0.61 ~ 0.96)^[9]。随后对 COLCOT 的分析表明,出院前,尤其是在心肌梗死后 3 d 内开始使用秋水仙碱时,心血管事件的减少幅度更大($HR = 0.52$, 95% CI 0.32 ~ 0.84)^[10]。秋水仙碱不仅对 COLCOT 评估的心肌梗死后人群有效,LoDoCo2 试验的结果表明秋水仙碱对慢性冠心病患者也有效^[11]。LoDoCo2 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,对 5 522 例接受标准治疗的稳定性冠心病患者进行了随机试验,这些患者被随机分配至低剂量秋水仙碱组(0.5 mg/d)或安慰剂组^[11]。如果患者存

在冠心病的证据,而且在入组前至少 6 个月临床稳定,则被归类为稳定性冠心病。在 28.6 个月的中位随访期间,与安慰剂组相比,被随机分配至秋水仙碱组的患者心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中和心绞痛加重导致的冠状动脉血运重建的主要复合终点事件的发生率降低了 31% ($HR = 0.69$, 95% CI 0.57 ~ 0.83)^[11]。在主要终点事件的组成部分中,随机分配至秋水仙碱组的患者心肌梗死($HR = 0.70$, 95% CI 0.53 ~ 0.93)和血运重建($HR = 0.75$, 95% CI 0.60 ~ 0.94)的发生率明显低于安慰剂组^[11]。最近,Chen 等^[12]为评估秋水仙碱治疗冠心病的相对疗效和安全性进行了一项荟萃分析研究,11 项研究中共 12 890 例患者被纳入荟萃分析,其中秋水仙碱组 6 501 例,对照组 6 389 例。秋水仙碱组的主要复合终点事件风险显著降低($RR = 0.73$, 95% CI 0.64 ~ 0.84, $P < 0.000\,1$),单一终点事件方面比较:心肌梗死($RR = 0.77$, 95% CI 0.64 ~ 0.92, $P = 0.004$)、缺血性卒中($RR = 0.47$, 95% CI 0.30 ~ 0.76, $P = 0.002$)和冠状动脉血运重建($RR = 0.77$, 95% CI 0.66 ~ 0.89, $P = 0.000\,7$)风险均显著降低,而不良胃肠道事件的发生率($RR = 2.15$, 95% CI 1.40 ~ 3.31, $P = 0.000\,5$)显著增高。该研究表明秋水仙碱治疗显著减少了冠心病患者的主要心血管不良事件,但增加了不良胃肠道事件风险^[12]。Andreis 等^[13]进行的一项 meta 分析却发现秋水仙碱的不良胃肠道事件风险增加和停药相关。不良胃肠道事件风险与剂量和治疗时间成正比,如采用低剂量秋水仙碱(0.5 mg/d)甚至长时间使用(>6 个月),不良胃肠道事件和药物停用风险不显著。

综上,来自包括 CANTOS、COLCOT 和 LoDoCo2 在内的大型 CVOT 的证据表明,针对 NLRP3 炎性小体/IL-1 β 通路的抗炎药物(包括 canakinumab 和秋水仙碱)可有效降低心血管事件的发生率。由于秋水仙碱在 CVD 二级预防中的良好安全性、有效性和成本效益^[14],秋水仙碱是目前针对 NLRP3 炎性小体/IL-1 β 通路非常好的选择。

2 其他主要抗炎通路目前存在的问题

2.1 IL-6 靶向抑制剂

目前已有研究发现 IL-6 靶向抑制剂托珠单抗对冠心病的防治具有潜在疗效,然而其弊端正不断地被人们发现^[15]。首先,MEASURE 试验是一项随机、安慰剂对照研究,研究对象为 6 个月以上的中至重度活动性类风湿关节炎患者,69 例患者被随机分配接受托珠单抗 + 甲氨蝶呤(托珠单抗组),63 例患者被随机分配接受安慰剂 + 甲氨蝶呤(安慰剂组),发现随访到第 12 周,托珠单抗组比安慰剂组患者的总胆固醇、低密

度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平都明显升高 (12.6% vs 1.7%、28.1% vs 2.2%、10.6% vs 1.9%, 所有 $P < 0.01$)^[16]。此外,Choi 等^[17]的研究发现对比甲氨蝶呤,托珠单抗治疗类风湿关节炎会导致体重增加。ziltivekimab 是一种针对 IL-6 配体的全人源单克隆抗体,为了评估是否能安全有效地降低心血管高危患者的炎症和血栓形成生物标志物,在美国进行了 RESCUE 试验,它是一项在 40 个临床中心进行的随机、双盲、II 期试验^[18]。纳入标准为年龄 ≥ 18 岁合并中至重度慢性肾脏病和 hsCRP 升高至少 2 mg/L 的患者。参与者被随机分配 (1:1:1:1) 皮下给予安慰剂或 ziltivekimab 7.5 mg、15 mg、30 mg。随访 12 周后,7.5 mg 组的 hsCRP 水平降低了 77%,15 mg 组降低了 88%,30 mg 组降低了 92%,而安慰剂组降低了 4%^[18]。ziltivekimab 显著降低了与动脉粥样硬化相关的炎症和血栓形成的生物标志物水平。但是否对明确患有冠心病合并 hsCRP 升高和慢性肾脏病的患者有效,还需进行一项 CVOT。

2.2 非特异性抗炎药

非特异性抗炎药无特异性的抗炎通路,目前研究最多的主要药物有甲氨蝶呤、羟氯喹和非甾体抗炎药。甲氨蝶呤是一种免疫抑制药物和叶酸类似物,通过抑制单核细胞产生肿瘤坏死因子- α 、IL-1 和 IL-8,促进 IL-1 受体拮抗剂蛋白的合成和可溶性肿瘤坏死因子受体的表达,发挥抗炎作用^[19]。有临床证据表明,在类风湿关节炎患者中使用甲氨蝶呤治疗可降低 CVD 风险^[20]。为验证甲氨蝶呤在 CVD 患者中的抗炎作用,CIRT 研究调查了 4 786 例既往患有心肌梗死或冠状动脉多支病变且伴有 2 型糖尿病或代谢综合征的患者,研究中低剂量甲氨蝶呤对心血管结局的抗炎作用^[21]。随访 2.3 年(中位时间)后,随机分配到甲氨蝶呤组或安慰剂组的患者心血管终点事件发生率和 IL-1、IL-6 和 hsCRP 水平无差异^[21]。因此,CIRT 研究的无效结果提供了 CVD 需特定抗炎通路的进一步证据。

羟氯喹是一种抗疟疾和抗风湿病的药物,通过抑制先天免疫系统的激活而发挥显著的抗炎作用。为了探讨羟氯喹在急性心肌梗死后的抗炎作用和安全性,最近,Ulander 等^[22]进行了一项多中心、双盲、安慰剂对照试验,125 例心肌梗死患者被随机分配接受羟氯喹 300 mg ($n = 64$) 或安慰剂 ($n = 61$) (1 次/d),平均随访 32 个月。结果在随访 6 个月时,羟氯喹组 IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$)。在任何时间点,羟氯喹组与安慰剂组间 hsCRP 水平无显著差异。羟氯喹组中有 11 例患者、安慰剂组中有 4 例患者发生了不良事

件,导致研究药物治疗中断或停药(均不严重)。该试验表明在心肌梗死患者中,使用羟氯喹是安全的,且显著降低了 IL-6 水平,但羟氯喹能否减少心肌梗死后心血管终点事件还不明确,需一项更大规模的随机临床试验来验证。

Bally 等^[23]调查了现实世界中 233 816 例服用非甾体抗炎药的老年人,其中包括 21 256 例急性心肌梗死患者,发现所有常见的非甾体抗炎药都与心肌梗死风险增加有关。塞来昔布的心肌梗死风险增加表现在持续使用该药物 30 d 以上,而对于布洛芬、罗非昔布、双氯芬酸和萘普生,使用后 7 d 内心肌梗死风险增加^[23]。最近,Kang 等^[24]为研究非甾体抗炎药亚型对急性心肌梗死患者的心血管事件及出血风险的影响,共纳入 108 232 例首次诊断为心肌梗死的患者,同时应用抗血小板药及非甾体抗炎药治疗,进行平均时间 (2.3 ± 1.8) 年的随访。结果发现所有非甾体抗炎药亚组显著增加心血管事件的风险 ($HR = 6.96$, 95% CI 6.24 ~ 6.77, $P < 0.001$) 和出血事件 ($HR = 4.08$, 95% CI 3.51 ~ 4.73, $P < 0.001$)。在非甾体抗炎药亚型中,使用塞来昔布发生心血管事件 ($HR = 4.65$, 95% CI 3.17 ~ 6.82, $P < 0.001$) 和出血事件 ($HR = 3.44$, 95% CI 2.20 ~ 5.39, $P < 0.001$) 的风险最低^[24]。因此,在现实世界中,非甾体抗炎药不仅发挥不了心血管抗炎作用,还会增加心血管事件及出血风险。

2.3 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 抑制剂

脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 能增强磷脂水解,产生高含量的氧化非酯化脂肪酸和溶血磷脂,促进黏附分子的表达,刺激细胞因子(肿瘤坏死因子- α 和 IL-6)的产生,它们是花生四烯酸和血小板活化因子生物合成的关键成分,能有效地促进炎症和动脉粥样硬化的形成,并将巨噬细胞吸引到动脉内^[25]。darapladib 是一种 Lp-PLA2 的选择性抑制剂,在动物模型研究中表明,除了降低血浆中的 Lp-PLA2 水平外,darapladib 还抑制动脉粥样硬化病变的发展,并减少斑块中的巨噬细胞含量和坏死核心区域^[26]。然而在 CVOT 中,无论是 STABILITY 研究的患有慢性稳定性冠心病的患者,还是 SOLID-TIMI 研究的患有 30 d 内非 ST 段抬高型心肌梗死或 ST 段抬高型心肌梗死的患者,使用 darapladib 未证明能显著地降低死亡率以及心肌梗死、脑卒中或紧急血运重建的发生率^[26]。随后,Siddiqui 等^[27]的研究发现 darapladib 的心血管获益与 Lp-PLA2 的活性有关,在高 Lp-PLA2 活性的个体中,与安慰剂相比,使用 Lp-PLA2 抑制剂降低了主要心血管不良事件的发生率 33% ($HR = 0.67$, 95% CI 0.50 ~ 0.90, $P =$

0.008), 相比之下, Lp-PLA2 抑制剂在低活性的个体中无效果。因此, 仍需开发新的药物或设计更好的临床试验验证 Lp-PLA2 抑制剂的抗炎有效性。

2.4 5-脂氧合酶抑制剂

5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)是参与花生四烯酸级联反应并催化白三烯(leukotriene, LT)合成的关键酶, 包括两种主要活性类型, 即不含半胱氨酸的二羟基 LTB₄ 和半胱氨酰白三烯 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄^[28]。LTB₄ 刺激单核细胞、T 淋巴细胞和中性粒细胞的募集, 并促进白细胞黏附到血管内皮, 增加血管通透性并增强血管平滑肌细胞的增殖和迁移。半胱氨酰白三烯 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 是主要的血管收缩剂, 有助于血栓的形成, 增强血管通透性和刺激动脉平滑肌细胞的增殖^[28]。有研究^[29]表明, 不稳定动脉粥样硬化和慢性缺血患者中 5-LOX 的表达增加, 这引起了人们对创建一种直接或间接阻断 5-LOX/LT 通路作为 CVD 潜在治疗靶点的药理学方法的兴趣。但一项 II 期、随机、双盲、平行组研究对 52 例近期急性冠状动脉综合征患者进行 1:1 分配 100 mg VIA-2291 或安慰剂治疗 24 周, 检测 LT 及 hsCRP 浓度, 以及经正电子发射断层显像检测技术评估血管炎症反应^[30]。结果显示, VIA-2291 仅能有效降低 LT 水平, 却不能有效降低 hsCRP 等炎性产物水平, 且正电子发射断层显像显示血管炎症也无明显改善。然而, 一项名为 VIAEAT 的研究评估了一组急性冠状动脉综合征患者在接受 VIA-2291 治疗后心外膜脂肪组织体积的变化, 发现与安慰剂组相比, 治疗组患者的心外膜脂肪组织和心包脂肪组织显著减少。在亚组分析中, 治疗组总动脉粥样硬化斑块体积的减少与心外膜脂肪组织体积的减少呈正相关^[31]。提示 5-LOX 抑制剂 VIA-2291 可能通过减少心外膜脂肪组织和心包脂肪组织发挥其抗炎作用, 对于能否减少远期主要心血管不良事件的发生仍需 CVOT 来验证其安全性及有效性。

3 总结

综上所述, 炎症是冠状动脉粥样硬化的基础, 抗炎治疗能降低冠心病的剩余风险, 应成为冠心病二级预防的一部分。NLRP3 炎性小体/IL-1 β 通路最有可能为抗炎治疗纳入冠心病标准治疗提供希望, 未来将会有更多研究证实 NLRP3 炎性小体/IL-1 β 通路抑制剂的安全性和有效性, 如果成功, 这些试验将开创一个新时代——抗炎治疗纳入慢性冠状动脉综合征的标准治疗。而其他抗炎治疗通路或大型研究证实无效, 或缺乏大型研究证实, 或有难以接受的不良反应, 未来冠心病抗炎治疗的道路依旧漫长。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] Scalone G, Niccoli G, Refaat H, et al. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017, 18(11): 1271-1277.
- [3] Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(1): 113-131.
- [4] Yuan X, Bhat OM, Meng N, et al. Protective role of autophagy in Nlrp3 inflammasome activation and medial thickening of mouse coronary arteries[J]. Am J Pathol, 2018, 188(12): 2948-2959.
- [5] Wang R, Wang Y, Mu N, et al. Activation of NLRP3 inflammasomes contributes to hyperhomocysteinemia-aggravated inflammation and atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. Lab Invest, 2017, 97(8): 922-934.
- [6] 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.
- [7] Gomez D, Baylis RA, Durgin BG, et al. Interleukin-1 β has atheroprotective effects in advanced atherosclerotic lesions of mice[J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1418-1429.
- [8] Robinson PC, Terkeltaub R, Pillinger MH, et al. Consensus statement regarding the efficacy and safety of long-term low-dose colchicine in gout and cardiovascular disease[J]. Am J Med, 2022, 135(1): 32-38.
- [9] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 404-410.
- [10] 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.
- [11] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(19): 1838-1847.
- [12] Chen Y, Zhang H, Chen Y, et al. Colchicine may become a new cornerstone therapy for coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(6): 1873-1887.
- [13] Andreis A, Imazio M, Casula M, et al. Colchicine efficacy and safety for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(6): 1691-1700.
- [14] Samuel M, Tardif JC, Khairy P, et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2021, 7(5): 486-495.
- [15] Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(2): 734-736.
- [16] McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(4): 694-702.
- [17] Choi IA, Sagawa A, Lee EY, et al. Tocilizumab increases body weight and serum adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis independently of their treatment response: a retrospective cohort study[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(22): e155.
- [18] Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10289): 2060-2069.
- [19] Baoqi Y, Dan M, Xingxing Z, et al. Effect of anti-rheumatic drugs on cardiovascular disease events in rheumatoid arthritis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 8: 812631.

- progression[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 29:100554.
- [21] Li XS, Obeid S, Wang Z, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(32):2700-2709.
- [22] Gawalko M, Agbaedeng TA, Saljic A, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications[J]. *Cardiovasc Res*, 2021 Sep 22; cvab292. DOI: 10. 1093/cvr/cvab292. Online ahead of print.
- [23] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):785-797.
- [24] Linz D, Gawalko M, Sanders P, et al. Does gut microbiota affect atrial rhythm? Causalities and speculations[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3521-3525.
- [25] John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death[J]. *Lancet*, 2012, 380(9852):1520-1529.
- [26] Yu L, Zhou L, Cao G, et al. Optogenetic modulation of cardiac sympathetic nerve activity to prevent ventricular arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22):2778-2790.
- [27] Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias; the neuro-cardiac axis, more foe than friend?[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(5):290-302.
- [28] Meng G, Zhou X, Wang M, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44:656-664.
- [29] Liu H, Zhuang J, Tang P, et al. The role of the gut microbiota in coronary heart disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(12):77.
- [30] Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism; gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(1):39-46.
- [31] von Eckardstein A. Trimethyllysine and trimethylamine-N-oxide—Pathogenic factors or surrogate markers of increased cardiovascular disease risk?[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(4):484-486.
- [32] Heianza Y, Ma W, Didonato JA, et al. Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and coronary heart disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(7):763-772.
- [33] Elgnemi TS, Jun MB, Songmene V, et al. Milling performance of CFRP composite and atomised vegetable oil as a function of fiber orientation[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(8):2062.
- [34] Fogelson DL, Kagan BL. Bipolar spectrum disorder masquerading as treatment resistant unipolar depression[J]. *CNS Spectr*, 2022, 27(1):4-6.
- [35] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(3):220-227.
- [36] Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome—A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities; state-of-the-art review[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 152:105-117.
- [37] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO; how gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Transl Res*, 2021, 228:109-125.
- [38] Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoof D, et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1076-1084.
- [39] Wang G, Kong B, Shuai W, et al. 3, 3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78:108341.

收稿日期:2022-02-24

(上接第 589 页)

- [20] Mangoni AA, Zinellu A, Sotgia S, et al. Methotrexate and cardiovascular protection: current evidence and future directions[J]. *Clin Med Insights Ther*, 2017, 9:1-12.
- [21] 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.
- [22] Ulander L, Tolppanen H, Hartman O, et al. Hydroxychloroquine reduces interleukin-6 levels after myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled OXI pilot trial[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 337:21-27.
- [23] Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(1):69-77.
- [24] Kang DO, An H, Park GU, et al. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5):518-529.
- [25] White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1702-1711.
- [26] Wallentin L, Held C, Armstrong PW, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of risk but not a useful target for treatment in patients with stable coronary heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6):e003407.
- [27] Siddiqui MK, Smith G, St Jean P, et al. Diabetes status modifies the long-term effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 on major coronary events[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1):101-112.
- [28] Riccioni G, Bäck M. Leukotrienes as modifiers of preclinical atherosclerosis[J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012:490968.
- [29] Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(27):1782-1791.
- [30] Gaztanaga J, Farkouh M, Rudd JH, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of VIA-2291, a 5-lipoxygenase inhibitor, on vascular inflammation in patients after an acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1):53-60.
- [31] Almeida SO, Ram RJ, Kinninger A, et al. Effect of 5-lipoxygenase inhibitor, VIA-2291 (Atreleuton), on epicardial fat volume in patients with recent acute coronary syndrome[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020, 14(4):343-348.

收稿日期:2022-03-02