

## 炎症治疗在动脉粥样硬化中的研究进展

王朝阳<sup>1</sup> 赵丽娜<sup>1</sup> 田师鹏<sup>2</sup> 陈淑霞<sup>2</sup> 谷剑<sup>2</sup>

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院心内科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】** 动脉粥样硬化(AS)是心脑血管疾病的主要病理基础,它通常被认为是由脂代谢失衡引起的一种慢性疾病。近年来,血管壁炎症的激活及调控机制的失衡已被证实在 AS 的发生和进展中起到关键作用。到目前为止,大多数药物治疗的目的是控制血脂等传统危险因素,但 AS 继发的临床事件仍不断发生,这在很大程度上反映了目前治疗方法无法充分控制残余的炎症反应。因此,以炎症作为延缓 AS 进展的治疗靶点得到越来越多的认可。

**【关键词】** 动脉粥样硬化;炎症;炎症因子;特异性促消退介质;巨噬细胞

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.009

## Treatment of Inflammation in Atherosclerosis

WANG Zhaoyang<sup>1</sup>, ZHAO Lina<sup>1</sup>, TIAN Shipeng<sup>2</sup>, CHEN Shuxia<sup>2</sup>, GU Jian<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; 2. Department of Heart Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**【Abstract】** Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of cardiovascular diseases, and it is usually considered as a chronic disease caused by imbalance of lipid metabolism. In recent years, the activation of inflammation in the vascular wall and the imbalance of regulatory mechanisms have been shown to play a key role in the development and progression of AS. To date, most pharmacological treatments have been aimed at controlling traditional risk factors such as lipids, but clinical events secondary to AS continue to occur, largely reflecting the inability of contemporary therapies to adequately control residual inflammatory responses. Therefore, the use of inflammation as a therapeutic target to slow the progression of AS is gaining increasing recognition.

**【Key words】** Atherosclerosis; Inflammation; Inflammatory factors; Specialized pro-resolving mediators; Macrophages

AS 的发展始于人类生命的早期,有许多遗传和环境因素加速其进展,最终导致急性事件的发生<sup>[1]</sup>。尽管已确定了高血脂、高血压和高血糖等是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块形成的主要危险因素,但越来越多的研究<sup>[2]</sup>表明持续的炎症反应控制着疾病进展和随之而来的临床表现。迄今为止,AS 的主要治疗方法是通过使用他汀类等药物降低胆固醇,但目前的治疗甚至无法阻止 70% 临床事件的发生<sup>[3]</sup>,由于引起 AS 进展的炎症反应未得到有效控制,尽管强化了调脂治疗,心脑血管并发症的“残余炎症风险”仍存在。因此,针对 AS 中的炎症反应作为延缓疾病进展的治疗策略逐渐得到了人们的认可。在这篇综述中,笔者重点总结了一些已在临床试验或临床前研究中显示出有益效果的特定炎症介质,它们未来可能会将靶向炎症治疗 AS 的概念转化为临床现实。

### 1 抑制炎症疗法

到目前为止,针对白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 的试验是抗炎因子治疗 AS 最成功的案例。IL-1 $\beta$ 在 AS 形成、斑块生长及破裂中发挥多种作用,以 IL-1 $\beta$ 为靶点进行的研究,CANTOS 试验<sup>[3]</sup>第一次证实了靶向炎症治疗可显著减少心肌梗死后患者主要不良心血管事件的发生。这个试验关注的是已知冠心病患者的“残余炎症风险”,而不是残余胆固醇风险,它招募了 10 061 例有心肌梗死病史且高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平 > 2 mg/L 的患者,所有参与者低密度脂蛋白胆固醇水平中值为 2.1 mmol/L,他们被随机分为 4 个治疗组,除了接受指南推荐的二级预防治疗,包括抗血小板和他汀类药物,其中 3 个治疗组予以每 3 个月皮下注射一次 Canakinumab,这是一种经批准用于罕见自发性炎症综合征的人类抗 IL-1 $\beta$  单抗,注射剂量分别为 50 mg、150 mg 及 300 mg,最后一个治疗组则以相同频率注射

安慰剂进行对照试验。结果,48 个月与注射安慰剂的治疗组相比,使用 Canakinumab 的治疗组发生主要不良心血管事件的概率降低了 15%,且其中 hs-CRP 水平显著降低的受试者,心肌梗死、卒中或心血管死亡的主要终点发生率降低了 26%。然而,与安慰剂组相比,Canakinumab 治疗组致命性感染的发生率增加了 13%。因此,CANTOS 试验为抑制 IL-1 $\beta$  可在降脂药物治疗基础上进一步减少心肌梗死患者不良心血管事件的发生提供了强有力的证据,这与降脂效果无关,但同时也会增加严重感染的风险。还有一些较小的试验也证实了 IL-1 作为心血管疾病治疗靶点的可行性。Abbate 等<sup>[4]</sup>的研究显示,在 ST 段抬高型心肌梗死患者中通过使用 IL-1 受体拮抗剂阻断 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可显著抑制全身急性炎症反应,并进一步降低患者新发心力衰竭或因心力衰竭死亡和再住院的发生率。

Canakinumab 的临床疗效更加坚定了人们将抗炎疗法应用于 AS 的决心。甲氨蝶呤和秋水仙碱是两种传统的抗炎药,被广泛用于风湿病的治疗,很多大型观察性研究表明其在心血管疾病中亦能发挥有益作用。CIRT 试验<sup>[5]</sup>旨在测定低剂量甲氨蝶呤在治疗 AS 中的效果,结果显示在接受甲氨蝶呤治疗后患者 IL-1 $\beta$ 、IL-6 或 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)的水平并无明显变化,同时也未降低心血管事件的发生率。或许由于参加该试验的患者全身炎症水平较低,他们并未因抗炎治疗而获得任何额外的好处,反而突出了甲氨蝶呤与皮肤癌患病率的增加呈显著相关的潜在危害。LoDoCo 试验<sup>[6]</sup>及 LoDoCo2 试验<sup>[7]</sup>证实了除他汀类药物和其他标准二级预防治疗外,稳定性冠心病及慢性冠心病患者每日服用 0.5 mg 秋水仙碱可预防心血管事件的发生。Colcot 试验<sup>[8]</sup>进一步证实,对于最近发生心肌梗死的患者,每日服用 0.5 mg 秋水仙碱也可显著降低缺血性心血管事件的风险。这些研究均证实了秋水仙碱在心血管疾病中的治疗作用,但与 CANTOS 试验相似,秋水仙碱的治疗与肺炎的显著增加有关<sup>[8]</sup>,这可能是由于干扰了宿主的防御机制。此外,另一项试验<sup>[9]</sup>研究了低剂量秋水仙碱与急性冠脉综合征患者斑块稳定性的相关性,结果显示,在一年的随访中,患者的低密度斑块体积和 hs-CRP 水平均明显下降。正如 hs-CRP 水平的下降所证明的那样,AS 斑块形态的改善可能是由秋水仙碱的抗炎特性而不是脂蛋白的改变所驱动的。

这些抗炎治疗试验的成功使人们对其他可能参与 AS 的炎症介质产生了极大的兴趣。Mantaka 等<sup>[10]</sup>的研究证实用抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  药物可抑制炎症肠

病患者主动脉钙化沉积和 AS 的形成。RESPOVE<sup>[11]</sup>是最近的一项 II 期临床试验,旨在系统性地抑制具有高 AS 风险的慢性肾脏病患者的 IL-6,结果发现用人类抗 IL-6 单抗 bzilivekimab 中和 IL-6 后,可显著降低与 AS 相关的促炎和血栓标志物的水平。与 bzilivekimab 作用相似的 tocilizumab 是一种与 IL-6R 结合并抑制 IL-6 作用的单抗,目前用于治疗类风湿性关节炎,然而对 tocilizumab 的研究却发现该单抗可升高患者总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的水平<sup>[12]</sup>,这反而会增加心血管疾病的风险。IL-23 已被证实参与慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生,故有的研究者假设 IL-23 可能是治疗 AS 的新靶点,但 Engelbertsen 等<sup>[13]</sup>的动物实验研究显示,IL-23 受体缺乏不会影响小鼠 AS 斑块的发育,Wang 等<sup>[14]</sup>的研究同样证实了尽管抗 IL-23 治疗可降低几种促炎细胞因子的表达,但未能显著抑制小鼠 AS 的进展。IL-17 在 AS 中发挥矛盾的作用<sup>[15]</sup>,它既可促进也可抑制 AS 的形成及进展。Piros 等<sup>[16]</sup>研究发现 IL-17 抑制剂可改善严重银屑病病患者动脉内膜中层厚度,这可能对心血管并发症产生有益的长期影响。然而 Marovt 等<sup>[17]</sup>使用靶向 IL-23/IL-17 轴的生物制剂对银屑病患者进行全身治疗,结果显示生物制剂在 AS 中可能只具有中性作用。

尽管很多炎症介质的临床作用有待于进一步证实,但 CANTOS 等试验的结果使笔者对 AS 治疗的理解发生了范式转变。不过即使有这些有利的证据,接受抗炎治疗的患者由于全身免疫抑制,也增加了发生感染甚至致命感染的风险,这表明抗炎疗法需更加有针对性,近年来精准医学的兴起或许会使靶向抗炎成为可能。

## 2 促进炎症消退疗法

如上所述,抗炎治疗已被证实可能会成为 AS 治疗的新策略,然而其可能会造成宿主对肿瘤的免疫监视和防御反应受损,这或许会成为此类药物被广泛应用的一个严重阻碍。在这种背景下,以特异性促炎症消退介质(specialized pro-resolving mediators,SPM)为基础的促炎症消退疗法引起了人们极大的兴趣,因为 SPM 可在不干扰宿主防御系统的情况下促进炎症消退并帮助组织修复。SPM 发挥作用有几个不同的途径,包括阻止白细胞渗透、促进濒死细胞的清除、抑制细胞外基质降解以及减少局部促炎介质的产生<sup>[18]</sup>,这些机制在其他文献中已进行了回顾<sup>[19]</sup>,在接下来的部分,笔者将重点关注几种由组织或细胞内源性产生的 SPM,包括蛋白质介质如膜联蛋白 A1(annexin A1,ANXA1)和 IL-10,以及脂质介质如脂氧素、消退素

(resolvin, Rv)、保护素和 maresin。

de Jong 等<sup>[20]</sup>的研究发现促消退蛋白质介质 ANXA1 可促进导丝损伤后动脉的愈合,因此它或许有望成为一种预防血管损伤后再狭窄的治疗化合物。还有研究<sup>[21]</sup>发现当受到胰岛素抵抗时,ANXA1<sup>-/-</sup>小鼠的肠系膜动脉硬化显著增加,这证明内源性 ANXA1 可能在胰岛素抵抗的背景下发挥重要的血管保护作用。与传统的抗炎策略相比,基于 ANXA1 的疗法可能会为减少糖尿病患者的血管损伤提供额外的好处。最近有研究<sup>[22]</sup>提出 ANXA1 的失调或许参与了非凋亡调节的细胞死亡(铁死亡和坏死性凋亡),进而引发了 AS 斑块的进展,但它的治疗潜力需进一步开发。与 ANXA1 相似,IL-10 在抑制 AS 形成和进展方面发挥多效性作用<sup>[23]</sup>,它主要是通过抑制核因子- $\kappa$ B 通路减轻局部炎症,增强胞吐作用,抑制泡沫细胞形成,抑制基质金属蛋白酶-9,减少细胞外基质的降解来实现的。此外,Shi 等<sup>[24]</sup>的研究发现沉默仓鼠的 IL-10 信号可通过影响肠道微生物区系/脂肪组织/肝轴的脂质和组织动态平衡来促进 AS 的形成。最近,Distasio 等<sup>[25]</sup>设计并开发了含有编码 IL-10 质粒 DNA 的支链聚( $\beta$ -氨基酯)纳米颗粒,IL-10 基因递送会导致斑块部位局部炎症减弱,因此,这个纳米颗粒有潜力更安全有效地减少 AS 的炎症成分。

与促消退蛋白质介质相同,促消退脂质介质在抗 AS 中也发挥着重要的作用。在饮食诱导的 AS 和牙周炎的兔模型中,口服/局部应用 RvE1 显著降低了外周 CRP 水平和炎症细胞浸润,这一下降与血管炎症和 AS 的减少呈正相关<sup>[26]</sup>。同样,在一项对喂食高脂饮食的小鼠的研究中,Salic 等<sup>[27]</sup>发现单独应用 RvE1 或与阿托伐他汀联合应用可缩小形成的 AS 病变的大小,并减缓病变的发展。在载脂蛋白 E 缺乏的小鼠模型中,RvD2 和 maresin1 的传递可通过将巨噬细胞极化为修复表型并刺激黏膜干细胞中的胶原合成来阻止 AS 的进展<sup>[28]</sup>。此外,促消退脂质介质在血管重构方面也发挥着一定的作用。静脉注射 RvD1 可通过抑制核因子- $\kappa$ B 通路改善大鼠颈动脉球囊损伤模型的血管重构<sup>[29]</sup>。同样,Miyahara 等<sup>[30]</sup>在动脉血管成形术的兔模型中,发现局部应用 RvD2 后,血管细胞增殖和白细胞募集减少,以及新生内膜增生减弱。同一组研究人员用不同剂量的 RvD1 和 RvD2 培养人黏膜干细胞,结果产生了对促炎症基因表达、细胞增殖和迁移以及单核细胞黏附的剂量依赖性抑制。除此之外,还有研究<sup>[31-32]</sup>证实敲除这些脂质介质的同源受体会加速 AS 的进展,这更加印证了内源性产生的脂质 SPM 在炎症消退和疾病缓解中的功能作用。

越来越多的临床前证据表明,SPM 在 AS 的预防和治疗中是一个有潜力的介体,可通过促进 SPM 的内源性或外源性合成类似物给药的方式,发挥其在血管炎症消退方面的积极作用。然而由于各种因素,包括生物分布和生物利用度、药物代谢和动力学等,它们在临床试验中的使用被推迟<sup>[19]</sup>,这或许需要进行更大规模的临床研究来进一步探索。

除了利用 SPM,有研究者还发现促进巨噬细胞的吞噬效率或许可成为促进炎症消退的新的治疗策略。已有充分的证据<sup>[33]</sup>表明,巨噬细胞吞噬功能缺陷可加剧 AS 斑块进展并导致不良的临床事件,因此人们提出了逆转其吞噬功能障碍以促进其对炎症的吞噬并进一步治疗 AS 的新策略。这种吞噬功能缺陷主要归因于两个方面<sup>[34]</sup>:(1)细胞表面 MerTK 表达的减少,这是一个关键的巨噬细胞吞噬受体;(2)凋亡细胞表面 CD47 表达的增加,这可使巨噬细胞无法清除它们。基于这两个分子结构,研究者们进行了大量的探索。Manickam 等<sup>[35]</sup>发现了石榴皮的标准化水乙醇提取物可阻止 MerTK 脱落,从而保持巨噬细胞的吞噬效率,促进了 AS 的炎症消退。钙调蛋白激酶(calmodulin kinase, CaMK) II  $\gamma$  在人或小鼠晚期 AS 斑块的巨噬细胞中被激活,并通过抑制 MerTK 的表达来驱动斑块坏死<sup>[33]</sup>,有研究者<sup>[36]</sup>使用纳米颗粒介导的 CaMK II  $\gamma$  siRNA 的靶向传递逆转了对 MerTK 表达的抑制,促进了巨噬细胞的吞噬效率,进一步抑制了 AS 斑块的进展。在一项回顾研究<sup>[37]</sup>中,接受人抗 CD47 抗体(Magrolimab)治疗的淋巴瘤患者显示出了较低的血管炎症,然而,目前尚不清楚这一效应是否由改善的吞噬效率介导。Kojima 等<sup>[38]</sup>发现 CD47 阻断抗体可恢复小鼠巨噬细胞的吞噬作用并预防 AS。同样,Chen 等<sup>[39]</sup>也证实了 CD47 阻断抗体显著促进了对斑块中坏死细胞的吞噬作用,进一步起到稳定斑块、降低斑块破裂和晚期血栓形成的风险的作用。同时,他们开发的血小板膜包裹的介孔硅纳米颗粒有望成为有效治疗 AS 的新的靶向药物输送平台。

值得一提的是,他汀类药物的使用被证明可放大促吞噬疗法的抗 AS 作用,这独立于所有的降脂作用<sup>[40]</sup>。另外,以代谢途径为靶点促使巨噬细胞分型改变也可促进其吞噬效率。有氧糖酵解和谷氨酰胺分解的激活已被证实对于有效清除濒死细胞和维持组织稳态至关重要,这或许是提高炎症消退的潜在治疗靶点<sup>[41-42]</sup>。腐胺和亚精胺等多胺也可促进巨噬细胞对凋亡细胞的持续吸收<sup>[43]</sup>。

促进巨噬细胞的吞噬效率来消退炎症以进一步抑制 AS 是一个正在不断发展的研究领域,虽然初步

已得到了有利数据,但仍有必要进行更多的基础研究,以了解坏死物的清除机制,以便开发一种综合方法来促进 AS 斑块中死亡细胞或碎片的清除。与此同时,设计高通量药物和小分子筛选以识别新的吞噬调节剂,进一步验证其在促炎症消退方面的疗效及指导下一步的治疗是目前迫切需解决的难题。

### 3 小结

随着不断深入的研究,炎症治疗慢慢成为降低 AS 残余风险的重要基石。然而,许多在临床前研究中被证实的炎症途径未能在临床试验中取得让人满意的结果,这表明炎症反应在 AS 中的作用是复杂的,仍是未来研究的主题。只有了解炎症在 AS 中的具体机制,才能找到更多有意义的炎症靶点,做到对患者进行风险分层,并确定哪些人可能从抑制炎症或促炎症消退治疗中受益。另外,利用精准医学等方法向特定细胞或组织定向递送方面取得突破,对于最大限度地减少全身不良影响也是至关重要的。我们正处在一个关键的十字路口,将抑制炎症和促炎症消退疗法的概念转化为临床现实需进一步去探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):80.
- [3] 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.
- [4] Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(5):e14941.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Fiolet ATL, Cornel JH, Thompson PL. Colchicine in patients with chronic coronary disease. Reply [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8):778-779.
- [8] 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.
- [9] Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: a CT coronary angiography study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(2 Pt 2):305-316.
- [10] Mantaka A, Galanakis N, Tsetis D, et al. Abdominal aortic calcification in patients with inflammatory bowel disease: does anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  use protect from chronic inflammation-induced atherosclerosis? [J]. *Intest Res*, 2022, 20(4):495-505.
- [11] 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.
- [12] Hoffman E, Rahat MA, Feld J, et al. Effects of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4633.
- [13] Engelbertsen D, Depuydt MAC, Verwilligen RAF, et al. IL-23R deficiency does not impact atherosclerotic plaque development in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(8):e008257.
- [14] Wang J, Zhao P, Gao Y, et al. The effects of Anti-IL-23p19 therapy on atherosclerosis development in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(9):564-571.
- [15] Wang J, He L, Li W, et al. A role of IL-17 in rheumatoid arthritis patients complicated with atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:828933.
- [16] Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, et al. Impact of interleukin-17 inhibitor therapy on arterial intima-media thickness among severe psoriatic patients [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(9):919.
- [17] Marovt M, Marko PB, Pirnat M, et al. Effect of biologics targeting interleukin-23/-17 axis on subclinical atherosclerosis: results of a pilot study [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(5):560-564.
- [18] Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions [J]. *Essays Biochem*, 2020, 64(3):443-462.
- [19] Salazar J, Pirela D, Nava M, et al. Specialized proresolving lipid mediators: a potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3133.
- [20] de Jong RJ, Paulin N, Lemnitzer P, et al. Protective aptitude of annexin A1 in arterial neointima formation in atherosclerosis-prone mice—Brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):312-315.
- [21] Jelinic M, Kahlberg N, Leo CH, et al. Annexin-A1 deficiency exacerbates pathological remodelling of the mesenteric vasculature in insulin-resistant, but not insulin-deficient, mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(7):1677-1691.
- [22] Uyy E, Suica VI, Boteanu RM, et al. Regulated cell death joins in atherosclerotic plaque silent progression [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):2814.
- [23] Xu S, Zhang J, Liu J, et al. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94:107475.
- [24] Shi H, Guo J, Yu Q, et al. CRISPR/Cas9 based blockade of IL-10 signaling impairs lipid and tissue homeostasis to accelerate atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:999470.
- [25] Distasio N, Dierick F, Ebrahimian T, et al. Design and development of Branched Poly( $\beta$ -aminoester) nanoparticles for interleukin-10 gene delivery in a mouse model of atherosclerosis [J]. *Acta Biomater*, 2022, 143:356-371.
- [26] Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(5):1123-1133.
- [27] Salic K, Morrison MC, Verschuren L, et al. Resolvin E1 attenuates atherosclerosis in absence of cholesterol-lowering effects and on top of atorvastatin [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 250:158-165.
- [28] Viola JR, Lemnitzer P, Jansen Y, et al. Resolving lipid mediators maresin 1 and resolvin D2 prevent atheroprotection in mice [J]. *Circ Res*, 2016, 119(9):1030-1038.
- [29] Makino Y, Miyahara T, Nitta J, et al. Proresolving lipid mediators resolvin D1 and protectin D1 isomer attenuate neointimal hyperplasia in the rat carotid artery balloon injury model [J]. *J Surg Res*, 2019, 233:104-110.
- [30] Miyahara T, Runge S, Chatterjee A, et al. D-series resolvin attenuates vascular smooth muscle cell activation and neointimal hyperplasia following vascular injury [J]. *FASEB J*, 2013, 27(6):2220-2232.
- [31] Bardin M, Pawelzik SC, Lagrange J, et al. The resolvin D2-GPR18 axis is expressed in human coronary atherosclerosis and transduces atheroprotection in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 201:115075.
- [32] Arnaudotir H, Thul S, Pawelzik SC, et al. The resolvin D1 receptor GPR32 transduces inflammation resolution and atheroprotection [J]. *J Clin Invest*, 2021,

- 131(24):e142883.
- [33] Dhawan UK, Singhal A, Subramanian M. Dead cell and debris clearance in the atherosclerotic plaque: mechanisms and therapeutic opportunities to promote inflammation resolution[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105699.
- [34] Doran AC, Ozcan L, Cai B, et al. CAMK II  $\gamma$  suppresses an efferocytosis pathway in macrophages and promotes atherosclerotic plaque necrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11):4075-4089.
- [35] Manickam V, Dhawan UK, Singh D, et al. Pomegranate peel extract decreases plaque necrosis and advanced atherosclerosis progression in Apoe<sup>-/-</sup> mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:888300.
- [36] Tao W, Yurdagul A Jr, Kong N, et al. siRNA nanoparticles targeting CaMK II  $\gamma$  in lesional macrophages improve atherosclerotic plaque stability in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(553):eaay1063.
- [37] Jarr KU, Nakamoto R, Doan BH, et al. Effect of CD47 blockade on vascular inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(4):382-383.
- [38] Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis[J]. *Nature*, 2016, 536(7614):86-90.
- [39] Chen L, Zhou Z, Hu C, et al. Platelet membrane-coated nanocarriers targeting plaques to deliver anti-CD47 antibody for atherosclerotic therapy[J]. *Research (Wash D C)*, 2022, 2022:9845459.
- [40] Jarr KU, Ye J, Kojima Y, et al. The pleiotropic benefits of statins include the ability to reduce CD47 and amplify the effect of pro-efferocytic therapies in atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1(3):253-262.
- [41] Morioka S, Perry JSA, Raymond MH, et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release[J]. *Nature*, 2018, 563(7733):714-718.
- [42] Merlin J, Ivanov S, Dumont A, et al. Non-canonical glutamine transamination sustains efferocytosis by coupling redox buffering to oxidative phosphorylation[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(10):1313-1326.
- [43] McCubbrey AL, McManus SA, McClendon JD, et al. Polyamine import and accumulation causes immunomodulation in macrophages engulfing apoptotic cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(2):110222.

收稿日期:2022-10-17

(上接第 518 页)

- [38] Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: the EPIC-InterAct study[J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(4):1162-1173.
- [39] Kanjilal S, Gregg EW, Cheng YJ, et al. Socioeconomic status and trends in disparities in 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults, 1971-2002[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(21):2348-2355.
- [40] Blomster JI, Zoungas S, Woodward M, et al. The impact of level of education on vascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the ADVANCE study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 127:212-217.
- [41] França GVA, de Lucia Rolfe E, Horta BL, et al. Genomic ancestry and education level independently influence abdominal fat distributions in a Brazilian admixed population[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179085.
- [42] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1388-1402.
- [43] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1):11-20.
- [44] Ajmal MR, Yaccha M, Malik MA, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- $\alpha$ [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(6):574-579.
- [45] Vilar-Gomez E, Nephew LD, Vuppalanchi R, et al. High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population[J]. *Hepatology*, 2022, 75(6):1491-1506.

收稿日期:2022-08-05