

## 肿瘤免疫治疗相关动脉粥样硬化的研究进展

孙睿 王阿曼

(大连医科大学附属第一医院肿瘤内科, 辽宁 大连 116000)

**【摘要】** 免疫检查点抑制剂 (ICI) 的应用改善了多种肿瘤的疗效和预后, 然而其特有的免疫相关不良事件, 尤其是心脏毒性受到关注。最近的研究发现 ICI 治疗可能通过促进动脉慢性炎症导致或加重动脉粥样硬化, 机制尚不十分明确。现重点对 ICI 相关动脉粥样硬化的流行病学、病理生理机制、影像学特征和药物治疗方面的进展进行综述, 旨在提高临床医生对该心血管免疫相关不良事件的认识和诊疗水平。

**【关键词】** 动脉粥样硬化, 免疫检查点抑制剂, 免疫相关不良事件, 心血管毒性

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 07. 003

## Atherosclerosis Associated with Cancer Immune Therapy

SUN Rui, WANG Aman

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

**【Abstract】** The application of immune checkpoint inhibitors (ICI) has improved the efficacy and prognosis of a variety of tumors. However, its unique immune-related adverse events, especially cardiotoxicity, have attracted much attention. Recent studies have found that ICI therapy may cause or aggravate atherosclerosis by promoting chronic inflammation of the arteries, but the mechanism is not fully understood. This review focuses on the epidemiology, pathophysiological mechanisms, imaging features and drug therapy of ICI-related atherosclerosis, with the aim of improving the understanding and diagnosis level of cardiovascular immune-related adverse events among clinicians.

**【Key words】** Atherosclerosis; Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events; Cardiovascular toxicity

近年来免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 的临床应用改善了多种肿瘤的疗效和预后, 至今在全球范围内已获批 50 多种适应证, 有望取代传统抗肿瘤治疗模式, 成为最有前景的抗肿瘤治疗手段<sup>[1-4]</sup>。继之而来的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE) 也得到了越来越多的关注。心脏毒性作为一种罕见但潜在致死性 irAE, 以心肌炎、心包炎和血管炎相对多见, 分别占 irAE 的 0.39%、0.30% 和 0.26%, 死亡率为 27.0% ~ 39.7%<sup>[5-7]</sup>。急性心血管 irAE 如暴发性心肌炎通常发生在 ICI 治疗开始后的 6 周内, 以免疫细胞浸润为其特征性病理学改变<sup>[5-8]</sup>。大多数急性 irAE 可通过激素、免疫抑制剂以及临时或永久停止 ICI 治疗来改善, 少部分重症毒性可能影响患者的预后和生活质量<sup>[3, 9-10]</sup>。

ICI 还可能影响原有自身免疫性疾病和其他慢性炎症性疾病的临床进程<sup>[11-13]</sup>。动脉粥样硬化是较大动脉慢性脂质驱动的炎症性疾病, 也是导致心肌梗死和缺血性脑卒中的危险因素。在 45% ~ 75% 的肿瘤

患者中发现存在亚临床动脉粥样硬化<sup>[14-15]</sup>。由于肿瘤和动脉粥样硬化存在多项共同的危险因素 (如衰老、久坐不动、吸烟和慢性炎症), 肿瘤患者可能更易出现动脉粥样硬化的临床并发症<sup>[15]</sup>。临床前研究证实了免疫检查点蛋白细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 和程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 在动脉粥样硬化中的保护作用。最近一些回顾性和前瞻性临床研究<sup>[15-19]</sup> 为 ICI 治疗对动脉粥样硬化的影响提供了新的证据。目前临床上对以动脉粥样硬化为代表的慢性心血管 irAE 的认识仍有待提高。

### 1 ICI 相关动脉粥样硬化的流行病学

迄今为止, ICI 与动脉粥样硬化的相关性多基于病例报告和回顾性研究。一项回顾性研究<sup>[18]</sup> 显示, 1 215 例接受 ICI 治疗的肿瘤患者中, 有 1% 在治疗 6 个月内发生动脉血栓事件 (心肌梗死或缺血性脑卒中)。一项 meta 分析<sup>[20]</sup> 纳入了 17 项研究中 10 106 例

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81502024)

通信作者: 王阿曼, E-mail: wangamandl@126.com

接受 ICI 治疗的肿瘤患者,结果显示动脉血栓事件的发生率为 1.1%。Drobni 等<sup>[19]</sup>进行的研究入组了 2 842 例肿瘤患者(多数为非小细胞肺癌和黑色素瘤),有 75.3% 的患者接受了 ICI 治疗,中位治疗时间为 5 个周期。尽管该研究中未应用 ICI 的对照组患者的传统心血管危险因素(包括高血压、高脂血症和糖尿病等)更为常见,且接受冠心病二级预防治疗者比例更高,但接受 ICI 的患者动脉粥样硬化心血管事件风险较对照组增加 4.7 倍(5.35 次事件/100 人年),其中心肌梗死、冠状动脉血运重建和缺血性脑卒中风险分别增加 7.2、3.0 和 4.6 倍。研究<sup>[19]</sup>对 2 842 例接受 ICI 治疗的肿瘤患者进行长期随访发现,其中 ICI 治疗后 2 年内有 119 例患者发生动脉粥样硬化性心血管事件,而在 ICI 治疗开始前 2 年内,有 66 例患者发生动脉粥样硬化性心血管事件,ICI 治疗使动脉粥样硬化性心血管事件风险增加了 4.8 倍。该研究<sup>[19]</sup>的亚组分析表明,性别、年龄、体重指数、心血管事件史、糖尿病和肿瘤类型对动脉粥样硬化性心血管事件的发生率无显著影响。

由于动脉粥样硬化是一个慢性渐进性病理过程,其临床并发症的出现可能需数年甚至数十年。因此,有必要对接受 ICI 治疗的肿瘤患者以及肿瘤幸存者进行登记和长期随访。目前关于 ICI 心脏毒性的研究多为回顾性研究,纳入人群可能存在一定的选择偏倚,而前瞻性研究入组的患者经过严格筛选且随访时间短,真实世界中 ICI 相关动脉粥样硬化性心血管疾病的确切发生风险仍有待进一步研究。尽管如此,已发表的多数研究仍能初步提示 ICI 治疗与动脉粥样硬化性心血管事件风险增加相关,危险因素不同于传统心血管危险因素,其他病理生理因素可能参与驱动 ICI 相关动脉粥样硬化性心血管事件的发展。

## 2 ICI 相关动脉粥样硬化的病理生理学特点

ICI 介导的 T 细胞激活在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用<sup>[3]</sup>。最近的研究<sup>[21-23]</sup>通过对动脉粥样硬化病变进行质谱分析和单细胞 RNA 测序发现,T 细胞是人类和小鼠动脉粥样硬化病变中的主要免疫细胞类型。斑块中浸润的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的表型从完全活化状态到静止和衰竭表型均可见到<sup>[21-23]</sup>。其中,衰竭的 T 细胞以 PD-1 高表达为主要特征,这表明抗体介导的 PD-1 阻断能重新激活这些衰竭的 T 细胞<sup>[23]</sup>。T 细胞在动脉粥样硬化斑块中大量浸润且表型呈异质性,加速了动脉粥样硬化向更晚期、临床不稳定的方向发展,并增加了斑块破裂和急性心血管事件的发生风险<sup>[11,21,23-25]</sup>。

临床前研究<sup>[26-27]</sup>显示,PD-1、PD-L1/2 的遗传缺陷

或抗体介导的 PD-1 抑制加重了高脂血症低密度脂蛋白受体敲除小鼠的动脉粥样硬化程度,并诱发了以 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞数量增加为特征的炎症斑块表型。PD-L1/2 敲除和低密度脂蛋白受体敲除的 T 细胞更容易受抗原呈递细胞影响,诱导 CD25 的高表达和 CD62L 的低表达,并表达更高水平的促动脉硬化细胞因子—— $\gamma$  干扰素和肿瘤坏死因子- $\alpha$ <sup>[26-27]</sup>。这些研究表明,PD-1/PD-L1 缺陷可能诱导活化的 T 细胞表型,从而促进动脉粥样硬化的发生。同样的,在 T 细胞特异性过表达 CTLA-4 或给予 CTLA-4-Ig 融合蛋白治疗,能产生类似的作用<sup>[28-31]</sup>。阻断 CTLA-4 能诱发循环和淋巴器官中活化的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞谱,并促进主动脉内皮的活化<sup>[31]</sup>;抑制 CTLA-4 后,动脉粥样硬化病变的体积增加,斑块富集更多的 T 细胞,促进坏死形成和斑块向晚期、不稳定的表型发展<sup>[31]</sup>。最近的研究<sup>[32]</sup>探讨了 CTLA-4 和 PD-1 的双抗对低密度脂蛋白受体小鼠动脉粥样硬化的影响,结果显示短期(5 周)的抗体治疗并不影响动脉粥样硬化病变的大小,然而,斑块表型的形态学分析表明,CTLA-4 和 PD-1 的抑制导致了一个更晚期、不稳定的斑块表型,并诱导了内皮细胞的激活,CD8<sup>+</sup> T 细胞在斑块中的丰度增加了 2.7 倍,T 细胞/巨噬细胞的比例增加。

一项研究<sup>[33]</sup>对接受 ICI 治疗后因非心血管原因死亡的 11 例患者尸检,结果显示 ICI 治疗者冠状动脉硬化斑块中 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞的数量无显著差异,而 CD3<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup> 细胞比率显著增加,CD8<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup> 细胞比率有增加的趋势,其中 6 例患者呈现 T 淋巴细胞为主的炎症,与动脉粥样硬化斑块中常见的巨噬细胞为主的炎症不同,表明 ICI 治疗改变了冠状动脉硬化病变中免疫细胞的组成。然而,ICI 相关动脉粥样硬化的机制十分复杂,多数研究刚刚起步,有待进一步深入研究。

## 3 ICI 相关动脉粥样硬化的影像学特征

动脉壁的慢性炎症在动脉粥样硬化病变及其临床并发症的发生发展中具有重要作用<sup>[34]</sup>。以往研究<sup>[35]</sup>表明<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose,<sup>18</sup>F-FDG)正电子发射断层显像(positron emission tomography,PET)/CT 是评估动脉壁上动脉硬化相关炎症的有效方法。一项纳入 10 例黑色素瘤患者的小型队列研究<sup>[32]</sup>分析了短期 ICI 治疗对血管炎症的影响,入组患者均无心血管基础疾病史,多数患者接受了 ipilimumab 和 nivolumab 治疗,1 例患者接受了 pembrolizumab 治疗。该研究在 ICI 治疗前和治疗后 6 周内对胸主动脉和颈动脉的<sup>18</sup>F-FDG 摄取进行了检测,并未观察到动脉<sup>18</sup>F-FDG 最大标准化摄取值

(maximal standard uptake value, SUV<sub>max</sub>) 的差异, 这表明短期 ICI 治疗可能对血管炎症水平无明显影响。最近的另一项研究<sup>[36]</sup> 在 20 例黑色素瘤患者中探讨了 ICI 对血管炎症的影响, 入组患者既往心血管病史不详, 均接受了较长时间的 ICI 治疗, 其中 80%、5% 和 15% 的患者分别接受了 PD-1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂以及 PD-1 联合 CTLA-4 双免疫治疗。该研究测量了 ICI 治疗前后 6 个动脉区域 (升主动脉、主动脉弓、降主动脉、腹主动脉、髂动脉弓和髂动脉)<sup>18</sup>F-FDG 摄取情况, 结果显示<sup>18</sup>F-FDG SUV<sub>max</sub> 在 ICI 治疗开始后增加了 22.1%, 并且 SUV<sub>max</sub> 的增加在非钙化和轻度钙化的动脉段最为突出, 而中度-重度钙化动脉壁的<sup>18</sup>F-FDG 摄取不受影响。这表明 ICI 治疗可能通过增加动脉壁炎症加速早期、非钙化和轻度钙化的动脉粥样硬化病变向晚期不稳定斑块发展。这与早期动脉粥样硬化斑块的病理特征一致, 均为早期斑块有相对较多的炎症细胞, 而晚期病变包含较大的坏死、钙化和纤维化区域, 免疫细胞的数量相对较少<sup>[37-38]</sup>。

另一些研究使用常规 CT 成像来评估 ICI 治疗对胸腔动脉粥样硬化斑块的影响。Drobni 等<sup>[19]</sup> 进行的研究发现 ICI 治疗后总斑块和非钙化斑块的进展率都有所提高, 胸部斑块体积从 ICI 治疗前的 2.1%/年增加到开始 ICI 治疗后的 6.7%/年; 并且使用他汀类药物治疗的肿瘤患者 ICI 治疗后总斑块体积的增加程度明显降低。然而从一些病例报告<sup>[39]</sup> 和一项小型队列研究<sup>[40]</sup> 中得出了相反的结果, 个别患者大动脉上的未钙化动脉粥样硬化斑块 ICI 治疗后部分吸收, 遗憾的是这项研究未使用 PET/CT 来评估动脉炎症水平。

除了局部血管炎症外, 动脉粥样硬化性疾病还可导致全身性炎症反应, 表现为造血活动增加和炎症生物标志物 C 反应蛋白水平升高<sup>[41-42]</sup>。然而最近的研究<sup>[32-36]</sup> 证实 ICI 不影响肿瘤患者脾脏和椎体骨髓的<sup>18</sup>F-FDG 摄取和血浆 C 反应蛋白水平。这在一定程度上表明短期 ICI 治疗可能对肿瘤患者动脉粥样硬化相关全身炎症反应无明显影响, 然而还有待于对循环免疫细胞 (如单核细胞和 T 细胞)、炎症介质的数量和活化状态进行更为详细的分析。

#### 4 药物治疗在预防 ICI 相关动脉粥样硬化中的作用

近年来越来越多的研究证实 ICI 治疗可能导致动脉粥样硬化风险增加, 因此, 药物治疗能否降低 ICI 相关动脉粥样硬化性心血管事件发生风险成为研究热点。

他汀类药物不仅能降低血脂水平, 还能发挥稳定斑块、逆转内皮功能紊乱和减少炎症的作用, 具体机制可能涉及抑制黏附分子  $\beta_2$  整合素白细胞功能相关

抗原-1 的表达, 其在 T 细胞的激活中发挥重要作用<sup>[43]</sup>。Drobni 等<sup>[19]</sup> 研究发现他汀类药物能改善 ICI 导致的主动脉斑块进展, 这种作用在非钙化动脉粥样硬化病变中更为明显。这表明他汀类药物可能阻止早期动脉粥样硬化病变向不稳定斑块发展。这些发现与此前在非肿瘤患者中观察到的现象一致。然而他汀类药物在不伴有血脂异常的患者中的疗效和安全性仍需进行大规模的前瞻性临床研究进一步评估。研究<sup>[44]</sup> 发现短期使用冠心病药物也与肿瘤患者中 ICI 相关心血管疾病的发生风险降低有关。在黑色素瘤小鼠模型中, 非选择性  $\beta$  受体阻滞剂和选择性  $\beta_2$  肾上腺素能受体拮抗药均可通过增强 T 细胞和髓系效应器功能来提高抑制 PD-1 后的抗肿瘤免疫<sup>[45]</sup>。

由于动脉粥样硬化以低度、亚临床炎症为主, 最近的一些临床研究<sup>[46]</sup> 评估了抗炎治疗对动脉粥样硬化性心血管疾病的疗效。例如, 目前用于治疗痛风、家族性地中海热和心包炎的抗炎药物秋水仙碱, 低剂量使用能降低冠心病患者的缺血性心血管事件风险。此外, 秋水仙碱还能降低近期心肌梗死患者的复发性缺血性心血管事件风险<sup>[47]</sup>。然而, 秋水仙碱是否能降低 ICI 相关动脉粥样硬化风险目前尚不清楚, 有文献<sup>[48]</sup> 报道秋水仙碱能预防接受 nivolumab 治疗的肾细胞癌患者出现 ICI 相关复发性关节炎。此外, 尽管皮质类固醇在治疗 irAE 中疗效确切, 但其预防性应用在降低 irAE 发生风险中的作用尚不清楚。

心血管药物是否对 ICI 的疗效有影响也是近期比较关注的临床热点问题。最近的一些研究表明, 心血管药物与 ICI 的疗效之间可能存在相互作用。一项回顾性观察研究<sup>[49]</sup> 中评估了 1 012 例接受 PD-1/PD-L1 单抗治疗的不同类型肿瘤患者, 评估同时使用常用心血管疾病药物对临床结局的影响, 经过 24.2 个月的中位随访, 发现使用  $\beta$  受体阻滞剂、他汀类药物和阿司匹林的患者应用 ICI 疗效更优, 然而未来需更多的研究来证实这些结论。

#### 5 小结和展望

随着 ICI 适应证的增多和应用人群的扩大, 预计未来与 ICI 相关的动脉粥样硬化性心血管疾病患者的数量将明显增加。目前为止临床前研究还未明确 ICI 如何影响动脉粥样硬化的每个阶段, 这种影响可能具有高度异质性, 深入研究揭示驱动 ICI 相关动脉粥样硬化的机制对于确定个体化的干预措施至关重要。在临床层面上, ICI 和动脉粥样硬化之间的关系多基于较小的观察性研究提出, 未来需更大样本量和更长随访时间的研究来证实这种联系, 并对高风险人群的危险因素进行筛选和干预以降低心血管事件发生风

险。作为一个特殊的患者群体,未来有必要建立大型登记随访系统,对接受 ICI 治疗患者的病史、基础疾病、治疗经过、irAE 等信息进行整合,有助于进一步探索和优化 ICI 相关动脉粥样硬化患者的诊疗和预防措施,最大程度地保证患者 ICI 治疗期间的心脏安全性,提高患者的远期预后和生活质量。

### 参考文献

- [1] Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492.
- [2] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1535-1546.
- [3] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [4] Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5): e192535.
- [5] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [6] Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity [J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2085-2087.
- [7] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [8] Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System; basic facts [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2008, 42(5): 409-419.
- [9] Patrinely JR Jr, Young AC, Quach H, et al. Survivorship in immune therapy: assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 135: 211-220.
- [10] O'Reilly A, Hughes P, Mann J, et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(2): 561-570.
- [11] Lutgens E, Seijkens TTP. Cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy are at an increased risk for atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000300.
- [12] Coureau M, Meert AP, Berghmans T, et al. Efficacy and toxicity of immune-checkpoint inhibitors in patients with preexisting autoimmune disorders [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 137.
- [13] Gremese E, Alivernini S, Ferraccioli ES, et al. Checkpoint inhibitors (CPI) and autoimmune chronic inflammatory diseases (ACIDs): tolerance and loss of tolerance in the occurrence of immuno-rheumatologic manifestations [J]. *Clin Immunol*, 2020, 214: 108395.
- [14] Cuddy S, Payne DL, Murphy DJ, et al. Incidental coronary artery calcification in cancer imaging [J]. *JACC CardioOncol*, 2019, 1(1): 135-137.
- [15] Vincent L, Leedy D, Masri SC, et al. Cardiovascular disease and cancer: is there increasing overlap? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(6): 47.
- [16] Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2893-2895.
- [17] Chen X, Wu Q, You L, et al. Propofol attenuates pancreatic cancer malignant potential via inhibition of NMDA receptor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 795: 150-159.
- [18] Bar J, Markel G, Gottfried T, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 120: 122-131.
- [19] Drobní ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque [J]. *Circulation*, 2020, 142(24): 2299-2311.
- [20] Solinas C, Saba L, Sganzerla P, et al. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Thromb Res*, 2020, 196: 444-453.
- [21] Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1576-1588.
- [22] Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, et al. Microanatomy of the human atherosclerotic plaque by single-cell transcriptomics [J]. *Circ Res*, 2020, 127(11): 1437-1455.
- [23] Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, et al. Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis defined by single-cell RNA-sequencing and mass cytometry [J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1675-1688.
- [24] Seijkens TTP, Lutgens E. Cardiovascular oncology: exploring the effects of targeted cancer therapies on atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(5): 381-388.
- [25] Padgett LE, Araujo DJ, Hedrick CC, et al. Functional crosstalk between T cells and monocytes in cancer and atherosclerosis [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 297-308.
- [26] Gotsman I, Grabie N, Dacosta R, et al. Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2974-2982.
- [27] Bu DX, Tarrio M, Maganto-garcia E, et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1100-1107.
- [28] Buono C, Pang H, Uchida Y, et al. B7-1/B7-2 costimulation regulates plaque antigen-specific T-cell responses and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(16): 2009-2015.
- [29] Ewing MM, Karper JC, Abdul S, et al. T-cell co-stimulation by CD28-CD80/86 and its negative regulator CTLA-4 strongly influence accelerated atherosclerosis development [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1965-1974.
- [30] Matsumoto T, Sasaki N, Yamashita T, et al. Overexpression of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 prevents atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1141-1151.
- [31] Poels K, van Leent MMT, Reiche ME, et al. Antibody-mediated inhibition of CTLA4 aggravates atherosclerotic plaque inflammation and progression in hyperlipidemic mice [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1987.
- [32] Poels K, van Leent MMT, Boutros C, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy aggravates T cell-driven plaque inflammation in atherosclerosis [J]. *JACC CardioOncol*, 2020, 2(4): 599-610.
- [33] Newman JL, Stone JR. Immune checkpoint inhibition alters the inflammatory cell composition of human coronary artery atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 43: 107148.
- [34] Kusters PJH, Lutgens E, Seijkens TTP. Exploring immune checkpoints as potential therapeutic targets in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(3): 368-377.
- [35] Tarkin JM, Joshi FR, Rudd JH. PET imaging of inflammation in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(8): 443-457.
- [36] Calabretta R, Hoeller C, Pichler V, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy induces inflammatory activity in large arteries [J]. *Circulation*, 2020, 142(24): 2396-2398.
- [37] Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque [J]. *Arteriosclerosis*, 1986, 6(2): 131-138.

- [6] Lenz T. [Treatment of renal artery stenosis in the year 2021] [J]. Internist (Berl), 2021, 62(3): 252-262.
- [7] Abene EE, Gimba ZM, Edah JO, et al. Blood pressure control and kidney damage in hypertension: results of a three-center cross-sectional study in North Central Nigeria [J]. Niger J Clin Pract, 2020, 23(11): 1590-1597.
- [8] Cooper EL, Xie Y, Nguyen H, et al. Early rapid decline in kidney function in medically managed patients with atherosclerotic renal artery stenosis [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(11): e012366.
- [9] Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney [J]. N Engl J Med, 1983, 308(7): 373-376.
- [10] Herrmann SM, Textor SC. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension [J]. Am J Hypertens, 2018, 31(2): 139-149.
- [11] Koratala A, Chamathi G, Touyz RM, et al. Renovascular hypertension: one size does not fit all: challenges in diagnosis and management [J]. Hypertension, 2021, 77(4): 1022-1028.
- [12] Prince M, Tafur JD, White CJ, et al. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(6): 505-517.
- [13] Triantis G, Chalikias GK, Ioannidis E, et al. Renal artery revascularization is a controversial treatment strategy for renal artery stenosis: a case series and a brief review of the current literature [J]. Hellenic J Cardiol, 2022, 65: 42-48.
- [14] Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, et al. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Hypertension, 2022, 79(8): e128-e143.
- [15] Peng M, Ji W, Jiang X, et al. Selective stent placement versus balloon angioplasty for renovascular hypertension caused by Takayasu arteritis: two-year results [J]. Int J Cardiol, 2016, 205: 117-123.
- [16] de Bhailis Á, Al-Chalabi S, Hagemann R, et al. Managing acute presentations of atheromatous renal artery stenosis [J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 1-9.
- [17] Manohar S, Hamadah A, Herrmann SM, et al. Total renal artery occlusion: recovery of function after revascularization [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(5): 748-753.
- [18] Abumowad A, Saad A, Ferguson CM, et al. Tissue hypoxia, inflammation, and loss of glomerular filtration rate in human atherosclerotic renovascular disease [J]. Kidney Int, 2019, 95(4): 948-957.
- [19] 中国医疗保健国际交流促进会血管疾病高血压分会专家共识起草组. 肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(9): 835-844.
- [20] Li LP, Hack B, Seeliger E, et al. MRI mapping of the blood oxygenation sensitive parameter  $T_2^*$  in the kidney: basic concept [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2216: 171-185.
- [21] Lin Z, Zhang B, Lin L, et al. Blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging to predict split renal function improvement after renal artery stenting [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022, 63(4): 659-660.
- [22] Zhao L, Li G, Meng F, et al. Cortical and medullary oxygenation evaluation of kidneys with renal artery stenosis by BOLD-MRI [J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0264630.
- [23] Lerman LO. Cell-based regenerative medicine for renovascular disease [J]. Trends Mol Med, 2021, 27(9): 882-894.
- [24] Textor SC, Lerman LO. Paradigm shifts in atherosclerotic renovascular disease: where are we now? [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(9): 2074-2080.
- [25] Simeoni M, Borrelli S, Garofalo C, et al. Atherosclerotic-nephropathy: an updated narrative review [J]. J Nephrol, 2021, 34(1): 125-136.
- [26] Textor SC, Abumowad A, Saad A, et al. Stem cell therapy for microvascular injury associated with ischemic nephropathy [J]. Cells, 2021, 10(4): 765.
- [27] Ishiuchi N, Nakashima A, Doi S, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells prevent renal fibrosis and inflammation in ischemia-reperfusion rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 130.
- [28] Wang W, Sai WL, Yang B. [The role of macrophage polarization and interaction with renal tubular epithelial cells in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury] [J]. Sheng Li Xue Bao, 2022, 74(1): 28-38.
- [29] Ferguson CM, Farahani RA, Zhu XY, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles elicit better preservation of the intra-renal microvasculature than renal revascularization in pigs with renovascular disease [J]. Cells, 2021, 10(4): 763.
- [30] Tanriover C, Copur S, Ucku D, et al. The mitochondrion: a promising target for kidney disease [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 570.
- [31] Engel JE, Williams E, Williams ML, et al. Targeted VEGF (vascular endothelial growth factor) therapy induces long-term renal recovery in chronic kidney disease via macrophage polarization [J]. Hypertension, 2019, 74(5): 1113-1123.
- [32] Miao C, Zhu X, Wei X, et al. Pro- and anti-fibrotic effects of vascular endothelial growth factor in chronic kidney diseases [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 881-892.

收稿日期: 2022-10-13

(上接第 580 页)

- [28] Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial [J]. Lancet, 2015, 385(9986): 2465-2476.
- [29] Tarighatnia A, Farajollahi AR, Mohammadalian AH, et al. Radiation exposure levels according to vascular access sites during PCI: a prospective controlled study [J]. Herz, 2019, 44(4): 330-335.
- [30] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(10): 813-824.
- [31] Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know [J]. Drugs, 2003, 63(24): 2739-2754.
- [32] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [33] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy [J]. Eur Heart J, 2013, 34(23): 1708-1713, 1713a-1713b.

收稿日期: 2022-11-15