

## 冠心病抗炎治疗的临床研究进展

庄文文 杜明亮 惠慧 郑晓群

(大连市中心医院冠心病科, 辽宁 大连 116032)

**【摘要】** 炎症是导致冠心病发生和发展的重要因素, 抗炎治疗成为进一步降低冠心病残余风险的希望, 然而目前临床上并无规范的抗炎治疗策略。近年来多项大规模的随机、双盲对照试验为寻找冠心病的抗炎治疗策略指引了方向。现结合近年来循证证据就冠心病抗炎治疗的进展做一综述。

**【关键词】** 冠心病; 抗炎治疗; 残余炎症风险

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.017

## Clinical Research Progress in Anti-Inflammatory Therapy of Coronary Heart Disease

ZHUANG Wenwen, DU Mingliang, HUI Hui, ZHENG Xiaoqun

(Department of Coronary Heart Disease, Dalian Central Hospital, Dalian 116032, Liaoning, China)

**【Abstract】** Inflammation can lead to the development of coronary heart disease (CHD), and anti-inflammatory therapy has become the hope to further reduce the residual risk of CHD. However, there is no standard anti-inflammatory therapy strategy in clinical practice. In recent years, a number of large-scale randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies have guided the search for anti-inflammatory therapy for CHD. This article reviews the progress of anti-inflammatory therapy for CHD based on evidence-based research in recent years.

**【Keywords】** Coronary heart disease; Anti-inflammatory treatment; Residual inflammation risk

冠心病指冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血、缺氧或坏死, 大量的循证证据已证实胆固醇浓度升高 (主要由低密度脂蛋白颗粒转运) 会促进动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发生和发展, 降低胆固醇水平能延缓斑块进展, 降低不良心血管事件的发生率, 在冠心病的二级预防中起到基石作用<sup>[1]</sup>。过去 30 年通过强化降脂治疗, 冠心病的死亡率已大幅降低<sup>[2]</sup>, 即便如此, 仍存在不可忽视的残余风险。研究者此前更多的将目光聚焦于降脂治疗相关的“残余胆固醇风险”, 而忽视了“残余炎症风险 (residual inflammation risk, RIR)”在动脉粥样硬化性心血管疾病患者中的作用<sup>[3]</sup>。越来越多的研究<sup>[4]</sup>表明, 炎症是 AS 的关键驱动因素, 在其发生和发展中起重要作用。炎症导致血管内皮受损及修复功能障碍, 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 通过受损的内皮进入管壁内膜, 氧化修饰成氧化低密度脂蛋白加重内皮损伤, 巨噬细胞通过清道夫受体吞噬氧化低密度脂蛋白, 转变为泡沫

细胞, 形成最早的粥样硬化病变脂质条纹, 随着时间的推移, 通过与该区域的炎症分子和平滑肌细胞的相互作用, 脂肪条纹最终会发展, 导致冠状动脉内斑块形成, 这些相互作用引起下游炎症的级联反应, 最终促进斑块的进展及破裂, 引起急性冠脉综合征<sup>[5-6]</sup>。可以说, 没有胆固醇就没有 AS, 没有血管壁的炎症, 也就难以启动 AS。AS“炎症假说”的理论为冠心病的治疗提供了新的方向, 但将抗炎治疗由理论转化为临床应用任重而道远。

### 1 炎症与冠心病

#### 1.1 高敏 C 反应蛋白

PROVE-IT 研究<sup>[7]</sup>发现, 在 LDL-C < 1.8 mmol/L 的患者中, 高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)  $\geq 2$  mg/L 的患者不良心血管事件发生率更高, 证实了“越低越好”不仅适用于 LDL-C, 同样适用于炎症因子。JUPITER 研究<sup>[8]</sup>提出他汀类药物对冠心病患者的获益部分来源于其抗炎效应, 研究

共同第一作者: 庄文文, 杜明亮

通信作者: 郑晓群, E-mail: drxiaoqun@163.com

纳入血脂“正常”,但存在 RIR,即  $\text{hs-CRP} \geq 2 \text{ mg/L}$  的人群,应用瑞舒伐他汀( $20 \text{ mg/d}$ )治疗,结果显示使用他汀类药物治疗显著降低了  $\text{hs-CRP}$  水平并减少了心血管事件的发生。近期 *Lancet* 上发表的针对 3 项临床随机研究的分析<sup>[9]</sup>表明,与 LDL-C 相比, $\text{hs-CRP}$  能反映机体的炎症水平,可更好地预测未来的心血管事件和死亡风险。上述研究初步证实炎症与心血管疾病的相关性,筛选具有 RIR 的患者是冠心病抗炎治疗成功的关键。

## 1.2 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体通路

有研究<sup>[10]</sup>表明,AS 斑块炎症的主要驱动因素是 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体复合物,在斑块结构中,中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞暴露于各种刺激因素(如胆固醇晶体),这些因素均会激活 NLRP3 炎症小体复合物,继而促进炎症细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL)- $1\beta$ 、IL-18]的分泌。NLRP3 炎症小体复合物由 3 个成分组成<sup>[11]</sup>:(1) NLRP3;(2) 凋亡相关点状蛋白;(3) 胱天蛋白酶-1。IL 能启动和调节炎症反应,典型的 IL 是 IL-1,其有两种亚型(即 IL- $1\alpha$  和 IL- $1\beta$ ),前者主要在细胞内和局部发挥作用,而后者则在局部和全身都发挥作用。NLRP3 炎症小体通过激活胱天蛋白酶-1 将 IL- $1\beta$  前体剪切为具有活性的 IL- $1\beta$ ,这些细胞因子的释放会激活各种炎症细胞并产生 IL-6,从而刺激肝脏产生 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),并放大血管壁内的炎症反应<sup>[11]</sup>。在血管壁内,IL- $1\beta$  可诱导各种细胞因子、趋化因子和黏附分子的表达,以招募白细胞和促进白细胞黏附到血管内皮细胞,此外 IL- $1\beta$  可通过正反馈回路放大其表达,使炎症反应呈指数增加<sup>[12]</sup>。如上所述,IL- $1\beta$  是驱动 IL-6 信号通路的炎症反应的核心上游细胞因子,IL-6 是一种来源于 T 淋巴细胞、巨噬细胞和脂肪细胞的细胞因子,主要用于刺激 CRP 和纤维蛋白原的产生,从而促进内皮功能障碍,加速 AS。此外,高水平的 IL-6 可能与健康男性心肌梗死风险的增加相关<sup>[13]</sup>。IL 家族的另一成员 IL-18 在结构上类似于 IL- $1\beta$ ,也被胱天蛋白酶-1 激活,IL-18 在 AS 斑块中表达,尤其是在不稳定或有症状的病变中的表达水平更高<sup>[14]</sup>。由此可见,NLRP3 炎症小体及其下游细胞因子 IL- $1\beta$ 、IL-18、IL-6 与冠心病的炎症反应息息相关,因此 NLRP3 炎症小体通路是冠心病抗炎治疗的潜在靶点。

大量的流行病学数据显示局部和全身炎症都可促进冠状动脉斑块向不稳定以及破裂的趋势发展,

IL-6 是  $\text{hs-CRP}$  更上游的炎症标志物,也是 NLRP3 炎症小体、IL- $1\beta$  和 IL-18 的下游炎症标志物,它与未来发生心血管事件的风险密切相关<sup>[15]</sup>。孟德尔随机化研究支持 IL-6 在 AS 血栓形成中的潜在因果作用,但 IL-6 水平降低是否与血管事件减少直接相关的数据仍不足<sup>[16]</sup>。一项关于冠心病患者与 NLRP3 炎症小体激活以及 IL- $1\beta$  和 IL-18 水平之间的关系研究<sup>[17]</sup>表明,IL- $1\beta$  主要表达于冠状动脉管腔、血管外膜内皮细胞和巨噬细胞,参与及促进冠状动脉粥样硬化的过程;血清 IL-18 水平也与冠心病患者的心血管死亡呈正相关。Zheng 等<sup>[18]</sup>研究了 NLRP3 炎症小体与冠心病患者之间的联系,发现在接受冠状动脉旁路移植术的患者中,通过免疫组化测定的 NLRP3 表达与冠状动脉粥样硬化的严重程度(通过 Gensini 评分测定)高度相关( $P \leq 0.05$ )。有研究<sup>[19]</sup>比较冠心病患者与非冠心病患者外周血单个核细胞中 NLRP3 炎症小体水平以及血浆 IL- $1\beta$  和 IL-18 水平,结果显示冠心病患者的上述指标均高于非冠心病患者,支持 NLRP3 炎症小体激活与冠心病发生和发展的相关性。上述这些研究结果对冠心病的抗炎治疗提供了方向。

## 2 冠心病抗炎治疗的研究进展

### 2.1 卡那单抗

卡那单抗是一种靶向 IL- $1\beta$  炎症途径的单克隆抗体,已被批准用于罕见自身免疫病的治疗。以 IL- $1\beta$  为靶点的抗炎治疗能否降低冠心病患者的炎症反应,就此问题 CANTOS 研究<sup>[20]</sup>入选了 10 061 例既往患有心肌梗死且合并 RIR 的患者,在标准冠心病二级预防治疗的基础上,随机接受卡那单抗( $50$ 、 $150$  或  $300 \text{ mg}$ , 每 3 个月皮下注射 1 次)和安慰剂,主要终点事件为非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管死亡,随访 3.7 年(中位时间)后发现,与安慰剂相比,卡那单抗在不影响血脂水平的情况下,显著降低炎症标志物  $\text{hs-CRP}$  水平( $50 \text{ mg}$  组:26%; $150 \text{ mg}$  组:37%; $300 \text{ mg}$  组:41%),并降低了主要终点事件的发生率( $50 \text{ mg}$  组:7%; $150 \text{ mg}$  组:15%; $300 \text{ mg}$  组:14%)。CANTOS 研究是首个证实单纯抗炎治疗可减少心血管事件的大规模临床试验,一方面证实抗炎治疗需选择具有 RIR 的冠心病患者,另一方面证实 NLRP3 炎症小体通路是冠心病抗炎治疗的有效靶点。

### 2.2 托珠单抗

CANTOS 研究为冠心病的抗炎治疗带来了曙光,但该研究的大部分参与者仍有相当大的心血管事件复发的风险,该风险与 IL-18 水平有关,卡那单抗对 IL- $1\beta$  的选择性抑制未能降低 IL-18 水平,而 NLRP3 炎症小体的激活导致 IL- $1\beta$  和 IL-18 同时激活,因此仅

抑制 IL-1 $\beta$  仍有一定的 RIR。IL-6 位于 NLRP3 炎症小体、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的下游,与未来心血管事件的风险密切相关,越来越多的研究希望通过选择性抑制 IL-6 来降低炎症风险<sup>[16]</sup>。托珠单抗是一种重组人源化抗 IL-6 受体的单克隆抗体,目前用于类风湿关节炎的治疗,然而 MEASURE 试验<sup>[21]</sup>发现托珠单抗显著升高了总胆固醇、LDL-C 及甘油三酯的水平,有悖于冠心病的胆固醇学说,因此其抗炎效应并不适合推广至冠心病患者。

### 2.3 泽韦奇单抗

泽韦奇单抗 (ziltivekimab) 是一种直接拮抗 IL-6 配体的全人源单克隆抗体,RESCUE 研究<sup>[22]</sup>探讨泽韦奇单抗能否降低心血管风险高危患者的炎症和血栓标志物水平。该研究纳入了 264 例中度至重度慢性肾脏病合并 hs-CRP $\geq 2$  mg/L 的患者,随机分配至泽韦奇单抗组 (7.5、15 或 30 mg, 每 4 周 1 次皮下注射) 和安慰剂组,结果发现泽韦奇单抗显著降低了 hs-CRP 等与 AS 相关的炎症和血栓标志物水平。在此基础上,正在进行的 III 期临床研究旨在证明泽韦奇单抗在动脉粥样硬化性心血管疾病合并慢性肾脏病和系统性炎症受试者中的有效性及安全性。

### 2.4 VIA-2291

VIA-2291 是一种选择性 5-脂氧合酶抑制剂,它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,LT 是由花生四烯酸代谢的 5-脂氧合酶通路衍生的炎症介质,在 AS 的发病机制中起着关键作用。5-脂氧合酶包括两种主要活性类型,即不含半胱氨酸的二羟基 LTB<sub>4</sub> 和半胱氨酸 LT (LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub>)<sup>[23]</sup>。LTB<sub>4</sub> 主要用于招募炎症细胞 (T 淋巴细胞、单核细胞和粒细胞),以促进白细胞黏附到血管内皮,增加血管通透性和平滑肌细胞增殖; LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub> 通过增加血管收缩、血栓形成、血管通透性和动脉平滑肌细胞的增殖来促进 AS。通过表达 LTB<sub>4</sub> 和半胱氨酸 LT 受体亚型的细胞表面受体,LT 合成酶在 AS 病变中表达,并能在血管壁内发挥强大的促炎作用<sup>[13]</sup>。

有一项研究<sup>[24]</sup>纳入 191 例急性冠脉综合征患者,除标准的冠心病治疗外,每天给予 25、50 或 100 mg VIA-2291,与安慰剂组对比,在治疗 12 周后治疗组中所有患者 LTB<sub>4</sub> 水平均降低 ( $P < 0.0001$ ),尤其是在 100 mg 治疗组中 90% 以上的患者 LTB<sub>4</sub> 水平显著降低。该研究还应用冠状动脉 CT 血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 研究了 VIA-2291 对冠状动脉斑块体积的影响。其中 60 例受试者接受了 2 次冠状动脉 CTA 检查 (初始和治疗 24 周),结果发现

18 例对照组中有 5 例 (27.8%)、42 例治疗组中有 2 例 (4.8%) 发现了新生的冠状动脉斑块 ( $P = 0.01$ )。与接受安慰剂相比,接受 VIA-2291 治疗 24 周时,hs-CRP 水平降低了 67% ( $P < 0.01$ )。心外膜脂肪组织已被证明与冠状动脉粥样硬化的进展相关,被认为是不良心血管事件的预测因子。Almeida 等<sup>[25]</sup>研究了 VIA-2291 对近期急性冠脉综合征患者心外膜脂肪组织体积的影响,发现与安慰剂组相比,治疗组 (即使用 VIA-2291 25、50 或 100 mg) 可显著减少心外膜脂肪组织和心包脂肪组织 ( $P = 0.001$ )。在亚组分析中,治疗组总 AS 斑块体积的减少与心外膜脂肪组织体积的减少呈正相关 ( $P = 0.04$ )。

### 2.5 秋水仙碱

秋水仙碱作为经典的抗炎药物,目前的临床适应证为痛风、心包炎和家族性地中海热。秋水仙碱通过抑制微管形成进而抑制炎症细胞生成,也可减少黏附分子、炎症因子和炎症小体,导致包括 NLRP3 炎症通路在内的各种炎症途径下调。COLCOT 研究<sup>[26]</sup>入选了 4 745 例新近 (30 d 内) 发生的心肌梗死患者,每日口服秋水仙碱 0.5 mg 或安慰剂,平均随访 22.6 个月,结果发现,秋水仙碱组不良心血管事件发生风险下降了 22.6% ( $HR = 0.77$ , 95%  $CI$  0.61 ~ 0.96,  $P = 0.02$ ),在药物不良反应方面,两组差异无统计学意义 (16.0% vs 15.8%,  $P = 0.89$ ),但秋水仙碱组重症肺炎的发生率略高 (0.9% vs 0.4%,  $P = 0.03$ )。COLCOT 和 CANTOS 研究的成功有两个共同特点: (1) 二者均作用于 NLRP3 炎症小体通路——卡那单抗特异性阻断 NLRP3 炎症小体通路的 IL-1 $\beta$ ,秋水仙碱通过抑制微管形成,非特异性地抑制 NLRP3 炎症小体的激活; (2) CANTOS 和 COLCOT 研究纳入的患者均存在 RIR, CANTOS 研究人群基线 hs-CRP 为 4.2 mg/L, COLCOT 研究虽仅在 207 例患者中检测了基线 hs-CRP,但其 hs-CRP 中位数为 4.28 mg/L,结果类似于 CANTOS 研究。COLCOT 研究证实秋水仙碱能降低冠心病患者的炎症反应,该研究的二次分析探讨了秋水仙碱治疗的启动时间是否影响心血管预后,结果发现,3 d 内启动秋水仙碱治疗的患者,显著降低了主要终点事件的发生风险,因此,建议心肌梗死后患者应尽早 ( $< 3$  d) 在医院内给予秋水仙碱治疗<sup>[27]</sup>。

秋水仙碱不仅可抑制急性炎症反应,也可靶向治疗稳定性冠心病阶段的 RIR。LoDoCo 系列研究开创了秋水仙碱防治稳定性冠心病的先河,Nidorf 等<sup>[28]</sup>开展的 LoDoCo 研究,共入组 532 例稳定性冠心病患者,在使用标准二级预防药物的基础上,试验组口服秋水仙碱 0.5 mg,每日 1 次,随访 3 年 (中位时间) 后,试验

组不良心血管事件的发生率明显降低 ( $HR = 0.33$ ,  $95\% CI 0.18 \sim 0.59$ ,  $P < 0.001$ )。针对 LoDoCo 研究存在的开放标签、对照组未服用安慰剂、样本量较少的弊端, Nidorf 等<sup>[29]</sup>又开展了随机、双盲的 LoDoCo2 研究, 这项试验招募了 5 522 例稳定性冠心病患者, 随机分配至秋水仙碱组或安慰剂组, 平均随访时间为 28.6 个月, 结果发现, 低剂量秋水仙碱可显著降低稳定性冠心病患者心血管事件的风险, 启动秋水仙碱治疗初期患者即出现获益, 随着治疗时间延长获益更加显著。然而该药的高不良反应率是其在临床上广泛应用的重要障碍, 因此临床上需结合患者情况, 充分权衡获益与风险, 决定是否启用秋水仙碱治疗<sup>[30]</sup>。

2.6 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤是一种改善风湿性疾病的药物, 广泛应用于类风湿关节炎、银屑病、关节炎的患者, 也有研究将其用于心血管疾病。它通过各种方式干扰免疫反应, 机制如下<sup>[13]</sup>: 首先, 它提供叶酸类似物, 竞争性抑制二氢叶酸还原酶, 以减少四氢叶酸的合成, 随后抑制嘌呤和嘧啶的合成, 从而抑制 DNA 和 RNA 的产生, 具有抗增殖和抑制免疫的作用。此外, 四氢叶酸的减少会导致同型半胱氨酸的减少。同型半胱氨酸可刺激血管平滑肌细胞中 mRNA 和 CRP 的表达, 参与激活炎症反应和促进 AS 的发生。

研究表明, 炎症是类风湿关节炎患者冠状动脉粥样硬化进展的独立预测因子, 因此甲氨蝶呤可使类风

湿关节炎患者罹患心血管疾病和心血管死亡的风险降低。在一项对 10 项研究的荟萃分析<sup>[31]</sup>中显示(评估甲氨蝶呤在类风湿关节炎、银屑病和多发性关节炎中的应用), 甲氨蝶呤使罹患心血管疾病的风险降低 21% ( $n = 10$ ,  $95\% CI 0.73 \sim 0.87$ ,  $P < 0.001$ ), 心肌梗死风险降低 18% ( $n = 5$ ,  $95\% CI 0.71 \sim 0.96$ ,  $P = 0.01$ )。基于上述研究, CIRT 研究<sup>[32]</sup>试图确定低剂量甲氨蝶呤在预防 AS 事件中的疗效。该试验为随机、双盲(甲氨蝶呤的目标剂量为每周 15 ~ 20 mg), 在 4 786 例既往有心肌梗死或多支冠状动脉疾病病史的 2 型糖尿病或代谢综合征的患者中进行, 结果发现与安慰剂相比, 甲氨蝶呤并未显著降低 CRP、IL-1 $\beta$  或 IL-6 水平, 甲氨蝶呤也未比安慰剂导致更少的心血管事件。此外, 与安慰剂相比, 甲氨蝶呤与口腔溃疡、口腔疼痛、体重减轻、白细胞减少、转氨酶升高和癌症(特别是非基底细胞皮肤癌)增加相关。

2.7 其他一些药物的应用研究进展

阿那白滞素是一种重组 IL-1 受体拮抗剂, 可阻断 IL-1 $\beta$  与其在 T 细胞受体上的结合。有研究<sup>[33]</sup>表明, 阿那白滞素可抑制 AS 病变的发展。二期临床试验<sup>[34]</sup>表明, 阿那白滞素可有效降低 CRP 和 IL-6 水平。吉伏组单抗是一种单克隆抗体, 可选择性地与 IL-1 $\beta$  结合, 形成复合物, 阻止 IL-1 $\beta$  与其受体结合, 从而阻断 IL-1 信号级联的炎症反应, 其在缓解 AS 进展方面显示出了良好的效果<sup>[33]</sup>。

冠心病抗炎药物治疗的相关研究总结见表 1。

表 1 冠心病抗炎药物治疗的相关研究总结

药物	治疗靶点	研究名称	研究目的	结果	研究亮点	研究局限性
卡那单抗	IL-1 $\beta$ 抑制剂	CANTOS 研究 <sup>[20]</sup>	卡那单抗预防稳定性心血管疾病患者血管事件复发的疗效(既往心肌梗死以及 hs-CRP >2 mg/L)	与安慰剂组相比, 接受 150 mg 卡那单抗治疗的患者发生不良心血管事件的风险降低了 15% ( $P = 0.02075$ )	它是第一个明确证实抗炎治疗可显著减少冠心病患者心血管事件的大规模随机对照试验, 为 AS“炎症假说”提供了确切的循证医学证据	卡那单抗增加致死性感染是主要不良反应, 因此在年老和合并糖尿病患者中使用将受到限制; 卡那单抗费用高昂
托珠单抗	IL-6 受体抑制剂	MEASURE 试验 <sup>[21]</sup>	希望通过选择性抑制 IL-6 来降低炎症风险	托珠单抗显著升高总胆固醇、LDL-C 及甘油三酯的水平, 不适合推广至冠心病患者	—	—
VIA-2291	5-脂氧合酶抑制剂	5-脂氧合酶抑制剂 VIA-2291 治疗对冠状动脉斑块进展的影响 <sup>[24]</sup>	VIA-2291 对近期急性冠状动脉综合征患者冠状动脉斑块性质的影响	与安慰剂相比, VIA-2291 (25、50 或 100 mg) 显著延缓了斑块进展。	VIA-2291 在延缓动脉粥样斑块方面有效	样本量少; 通过冠状动脉 CTA 评价斑块的进展可能存在误差

续表 1

药物	治疗靶点	研究名称	研究目的	结果	研究亮点	研究局限性
秋水仙碱	抑制 NLRP3 炎症通路	COLCOT 研究 <sup>[26-27]</sup>	低剂量秋水仙碱治疗对近期心肌梗死(发病 < 1 个月)患者的影响	标准治疗加用秋水仙碱 0.5 mg/d 可显著降低心源性死亡、心肌梗死、卒中或冠状动脉重建术的风险。研究治疗组中 5.5% 的患者发生不良心血管事件,而安慰剂组为 7.1% ( $HR=0.77,95\%CI\ 0.61\sim0.96,P=0.02$ )	在急性心肌梗死患者中尽早(<3 d)启动秋水仙碱可显著降低主要终点事件的发生风险	该研究仅在 207 例患者中检测了基线 hs-CRP
		LoDoCo 研究 <sup>[28]</sup>	低剂量秋水仙碱减少稳定性冠心病患者心血管事件的疗效观察	标准治疗加用秋水仙碱 0.5 mg/d 显著降低了稳定性冠心病患者的心血管事件风险,其中秋水仙碱组 282 例中有 15 例(5.3%)发生不良心血管事件,非秋水仙碱组 250 例患者中有 40 例(16%)发生不良心血管事件( $HR=0.33,95\%CI\ 0.18\sim0.59,P=0.001$ )	开创了秋水仙碱防治稳定性冠心病的先河	开放标签、对照组未服用安慰剂、样本量较少
		LoDoCo2 研究 <sup>[29]</sup>	低剂量秋水仙碱对稳定性冠心病患者急性心血管事件的预防观察	与安慰剂相比,标准治疗加用秋水仙碱 0.5 mg/d 使不良心血管事件的相对危险度降低了 31% ( $HR=0.69$ )	该研究将秋水仙碱的获益人群从急性心肌梗死拓宽至稳定性冠心病患者	该研究未在基线时常规检测 hs-CRP
甲氨蝶呤	二氢叶酸还原酶抑制剂	CIRT 研究 <sup>[32]</sup>	低剂量甲氨蝶呤预防 AS 事件的疗效观察	与安慰剂相比,甲氨蝶呤并未显著降低 CRP、IL-1 $\beta$ 或 IL-6 水平,甲氨蝶呤也未比安慰剂导致更少的心血管事件	该研究结果阴性临床试验并未削弱炎症在冠心病进展中的重要性,反而更强调冠心病的抗炎治疗需在具有 RIR 的人群中针对 NLRP3/IL-1 $\beta$ /IL-6 炎症通路进行干预	CIRT 研究忽视了炎症风险的个体差异性,未根据 RIR 的标准(hs-CRP $\geq 2$ mg/L)来选择患者

3 小结

抗炎治疗是对百年胆固醇学说的补充而非挑战。在冠心病的抗炎治疗领域,探索才刚刚开始。目前研究结果显示秋水仙碱、卡那单抗以及 VIA-2291 在冠心病抗炎治疗方面有一定成效,期待未来寻找到更安全、有效和经济的冠心病抗炎治疗策略,使抗炎治疗成为冠心病患者的常规二级预防用药,从而进一步降低冠心病患者的残余风险。

**利益冲突** 所有作者均声明无利益冲突

**作者贡献声明** 庄文文、杜明亮:收集整理文献、起草文章;郑晓群、惠慧:对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

[1] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32):2459-2472.

[2] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):16812-16823.

[3] Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(23):2153-2163.

[4] Libby P. Inflammation in atherosclerosis—No longer a theory[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1):131-142.

[5] Ruparelina N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon[J]. *Heart*, 2020, 106(1):80-85.

[6] Boland J, Long C. Update on the inflammatory hypothesis of coronary artery disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(2):6.

[7] Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dL and C-reactive protein < 2 mg/L: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10):1644-1648.

[8] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21):2195-2207.

[9] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials [J]. *Lancet*, 2023, 401(10384):1293-1301.

[10] 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.
- [11] Silvis MJM, Demkes EJ, Fiolet ATL, et al. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1): 23-34.
- [12] Libby P. Interleukin-1 Beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2278-2289.
- [13] Eghtedari B, Roy SK, Budoff MJ. Anti-inflammatory therapeutics and coronary artery disease [J]. *Cardiol Rev*, 2023, 31(2): 80-86.
- [14] Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 138-153.
- [15] Libby P, Tabas I, Fredman G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1867-1879.
- [16] Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Sverdlow DI, Holmes MV, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1214-1224.
- [17] Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina [J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 24-30.
- [18] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. NLRP3 inflammasomes show high expression in aorta of patients with atherosclerosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(9): 746-750.
- [19] Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, et al. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(3): 233-241.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 王大震, 俞梦越. 冠心病抗炎治疗通路现状与展望 [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(7): 586-589, 599.
- [24] Tardif JC, Lallier PL, Ibrahim R, et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atreleuton) in patients with recent acute coronary syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(3): 298-307.
- [25] 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.
- [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.
- [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.
- [28] 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.
- [29] Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: the LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics [J]. *Am Heart J*, 2019, 218: 46-56.
- [30] D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(10): 1531-1542.
- [31] Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(9): 1362-1370.
- [32] 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.
- [33] Beckers CML, Simpson KR, Griffin KJ, et al. Cre/lox Studies identify resident macrophages as the major source of circulating coagulation factor XIII-A [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8): 1494-1502.
- [34] Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(1): 23-36.

收稿日期: 2023-06-19