

冠心病靶向抗炎疗法的研究新进展

罗 鹏, 吴延庆

(南昌大学第二附属医院心血管内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 冠心病; 抗炎疗法; 康纳单抗; 托珠单抗

[摘 要] 冠心病是威胁我国城乡居民健康的首要疾病之一。近来研究显示,慢性炎症是动脉粥样硬化诱导和发展的核心致病机制,炎症反应的各个通路成为冠心病治疗的靶点。但目前冠心病二级预防尚未推荐靶向抗炎药物。2017年欧洲心脏病学会年会(ESC 2017)公布的CANTOS研究证实,康纳单抗通过抗炎显著降低目标人群心血管病风险。这一里程碑意义的研究揭示了在传统的降脂、抗栓治疗时代后,抗炎疗法这一冠心病治疗的新篇章。近年来,各类冠心病靶向抗炎药物的研究进展迅速,现就冠心病的靶向抗炎疗法的研究进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

New progress in the research of targeted anti-inflammatory therapy for coronary heart disease

LUO Peng, WU Yanqing

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; anti-inflammatory therapy; canakinumab; tocilizumab

[ABSTRACT] Coronary heart disease is one of the leading diseases that threaten the health of urban and rural residents in China. Recent studies have shown that chronic inflammation is the core pathogenic mechanism of the induction and development of atherosclerosis, and various pathways of inflammatory response have become targets for the treatment of coronary heart disease. However, no specific target anti-inflammatory drugs have been recommended for secondary prevention of coronary heart disease. The CANOTOS study, published at the European Society of Cardiology Congress 2017 (ESC 2017), confirmed that canakinumab significantly reduces cardiovascular risk in the target population through anti-inflammatory action. This landmark study reveals that anti-inflammatory therapy is a new chapter in the treatment of coronary heart disease after the age of traditional lipid-lowering and antithrombotic therapy. In recent years, rapid progress has been made in the research of targeted anti-inflammatory drugs for various types of coronary heart disease. The current progress in the research of targeted anti-inflammatory therapy for coronary heart disease is reviewed.

冠心病已成为威胁我国居民健康的首要疾病之一,根据《中国心血管病报告 2017》显示,我国心血管疾病死亡占城乡居民总死亡原因首位,农村为 45.01%,城市为 42.61%,城乡居民冠心病死亡率分别为 110.67/10 万、110.91/10 万,且较上一年上升。这些数据强调了针对心血管疾病人群采取有效二级预防措施必要性。经典的冠心病发病机制主要有脂质浸润学说、血栓形成及血小板聚集学说、内皮反应学说和平滑肌克隆学说。近年来,一些研究发现,慢性炎症在心血管疾病中起重要作用,炎

症被认为是动脉粥样硬化形成的关键介质,也是动脉粥样硬化斑块发生血栓形成并发症的关键因素^[1]。此外,冠心病患者介入治疗前高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平与术后 1 年内主要不良心血管事件的发生率呈正相关,提示炎症反应与冠心病预后的潜在关系^[2]。因而靶向冠心病抗炎治疗被认为是颇具前景的冠心病治疗方案,然而,根据目前的指南,冠心病二级预防包括旨在控制危险因素和抗血栓形成治疗的干预措施,但目前还没有推荐特异性靶向抗炎药物。

[收稿日期] 2018-03-21

[修回日期] 2018-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(8166020210)

[作者简介] 罗鹏,硕士研究生,主要研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 luopeng0707@163.com。通信作者吴延庆,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 wuyanqing01@sina.com.cn。

针对冠心病靶向抗炎疗法的大量研究开展,且近年来取得较大突破。2017 年 ESC 会议中,动脉粥样硬化的炎症假说通过一种阻断炎症介导的单克隆抗体康纳单抗的一项随机临床试验得到了证实^[3]。这项研究结果的公布,开启了在传统的降脂、抗栓疗法后抗炎疗法这一冠心病药物治疗的新篇章。本文就近年来冠心病抗炎疗法研究进展作一综述。

1 抑制炎症因子或黏附分子途径

1.1 白细胞介素 1 β 抑制剂康纳单抗

康纳单抗(Canakinumab, ACZ885, Ilaris)是一种人类重组单克隆抗体,能够选择性抑制白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)。IL-1 β 是细胞因子网络中重要的一员,其介导了炎症过程中涉及免疫应答基因的表达。IL-1 β 的活化激活下游白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)受体信号传导途径,这提示了 IL-1 β 在动脉粥样硬化形成过程中发挥作用的机制,包括诱导促凝血活性,促进单核细胞和白细胞黏附于血管内皮细胞,以及诱导血管平滑肌细胞增殖^[4]。康纳单抗的前期临床研究显示其在急性心肌梗死、卒中、心衰患者中的潜在益处^[5]。在 2 型糖尿病或糖耐量异常的动脉粥样硬化患者中进行的试验显示,口服 150 mg/月剂量的康纳单抗 1 年的患者,其 hs-CRP 和 IL-6 水平显著降低,而胆固醇和甘油三酯水平轻度增加,血管结构和功能没有显著影响^[6]。近期引起热议的 CANTOS 研究是针对冠心病患者的一项随机、双盲试验^[3]。该研究纳入 10061 例既往冠心病、高 hs-CRP 水平的患者,其被随机分为四组,分别予每三个月皮下注射康纳单抗 50 mg、100 mg、150 mg 及安慰剂,平均随访 3.7 年,观察的主要终点指标为非致命性心肌梗死、非致命性卒中、心血管死亡。结果显示,与安慰剂组比较,皮下注射康纳单抗 150 mg 组和 300 mg 组主要终点事件风险分别降低了 15% 和 14%。皮下注射康纳单抗的三组 hs-CRP 水平较基线显著降低,而四组血脂水平与基线均无明显差异。该研究证实,针对 IL-1 β 免疫通路的抗炎疗法即每隔 3 个月皮下注射康纳单抗 150 mg 可显著降低心血管事件风险,且其心血管保护作用不依赖于血脂水平的降低。CANTOS 研究的结果无疑是一项突破性进展,康纳单抗在冠心病治疗领域的临床前景大为可观。

1.2 白细胞介素 1 受体拮抗剂阿那白滞素

阿那白滞素是一种人工重组的白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)受体拮抗剂,能够拮抗 IL-1 与

其受体结合,从而抑制 IL-1 依赖性信号传导通路。在一项针对类风湿关节炎患者的小型研究中,观察到了阿那白滞素的心血管保护作用。该研究证实,IL-1 受体拮抗剂可显著改善左心室功能及血管功能,减弱氧化应激反应,这表明了 IL-1 受体拮抗剂在心血管治疗中潜在的用途^[7]。MRC-ILA-HEART 研究是一项 II 期随机、双盲、安慰剂对照研究,该研究纳入了 182 例非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者,连续 14 天予以皮下注射 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素或安慰剂 100 mg/d,结果显示,接受 IL-1 受体拮抗剂注射的患者在 14 天的治疗后 hs-CRP 和 IL-6 水平显著降低,但在停止注射 16 天后,hs-CRP 水平又开始上升^[8]。IL-1 受体拮抗剂能够改善短期的血管炎症反应,但对于冠心病的远期抗炎效果仍值得商榷,其应用于冠心病治疗领域尚需更多的研究支持。

1.3 IL-6 抑制剂托珠单抗

IL-6 是急性炎症的关键介质,血清 IL-6 水平作为炎症标志物在临床广泛使用。在感染或损伤初期,巨噬细胞和 T 细胞可产生 IL-6 以诱导免疫应答和炎症。此外,血管平滑肌细胞能够以自分泌的形式产生 IL-6,其能诱导内源性血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)的生成,从而导致平滑肌细胞增殖^[9]。托珠单抗是一种特异性抑制 IL-6 的单克隆抗体,能够阻断炎症级联反应,减缓动脉粥样硬化的进展。一项小型、非随机的前瞻性实验发现,托珠单抗能够减轻类风湿性关节炎患者主动脉僵硬度,并改善血管内皮功能^[10]。而在一项针对非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究也显示了托珠单抗的益处^[11]。该研究纳入 117 名 NSTEMI 患者,在造影前予以静脉滴注 280 mg 托珠单抗或安慰剂,并于 PCI 后 3 天内的 7 个时间点检测患者血清 hs-CRP 及高敏肌钙蛋白 T(high sensitivity troponin T, hs-TnT)水平,结果显示,托珠单抗组 hs-CRP 及 hs-TnT 水平显著低于安慰剂组,证明了托珠单抗能够减轻 NSTEMI 患者的炎症反应及 PCI 术后肌钙蛋白的释放。然而,有研究认为托珠单抗会升高血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平,从而可能产生促动脉粥样硬化作用^[12]。但最近的一项多数据库队列研究显示,托珠单抗不会增加患者心血管事件风险^[13]。并且另一项研究指出,托珠单抗对血脂的不利影响可以通过

与他汀药物联用得到改善^[14]。总之,这些结果支持了 IL-6 抑制剂托珠单抗用于冠心病治疗领域的有效性和安全性,未来托珠单抗可能成为冠心病二级预防的用药选择。

1.4 肿瘤坏死因子 α 抑制剂

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是一种强效的促炎细胞因子,其主要由巨噬细胞产生并参与全身性炎症和急性期反应的扩散。目前开发的几种主要的 TNF- α 抑制剂单克隆抗体包括依那西普(etanercept)、阿达木单抗(adalimumab)、英夫利昔单抗(infliximab)。在近期一项动物实验中,高龄、动脉粥样硬化小鼠模型分别给予依那西普-沙格雷酯-普伐他汀三联、沙格雷酯-普伐他汀二联及单用依那西普治疗,结果显示,尽管单用依那西普治疗的小鼠并未显著减少动脉粥样硬化面积,且仅在三联治疗的小鼠中观察到普伐他汀的降脂效果,但依那西普对于减少主动脉根部的斑块面积及抑制细胞间黏附因子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达起了关键的作用,这证明 TNF- α 抑制剂对于老年动脉粥样硬化治疗的潜力^[15]。近期的一项动物研究探究了依那西普对大鼠心肌细胞肥大的影响,依那西普处理内皮素诱导的大鼠心肌细胞肥大模型,结果显示,依那西普组心肌细胞数量和存活率较模型组显著增加,凋亡细胞比例显著降低,这提示了依那西普对心脏可能具有额外的保护作用^[16]。而在一项纳入 23 例急性心肌梗死患者的随机、双盲、安慰剂对照研究中发现,静脉注射依那西普 10 mg 能显著降低 IL-6 水平和白细胞数目,但却增加血小板活性,显然这对心肌梗死患者是不利的^[17]。目前 TNF- α 抑制剂用于冠心病治疗领域尚存争议,需要更多的临床研究支持。

1.5 P-选择素拮抗剂 inclacumab

P-选择素是存在于血管内皮细胞的 Weibel-Palade 小体膜上及血小板 α 颗粒膜上的一种黏附分子,参与募集中性粒细胞、单核细胞、T 细胞和 B 细胞至活化的血管内皮细胞和血小板表面,在血管损伤部位的血小板聚集起关键作用,被认为是动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。inclacumab 是抗 P-选择素的人重组单克隆抗体,被视为具有潜在的冠心病治疗作用。SELECT-ACS 研究^[18] 是一项小型的 2 期临床研究,该研究纳入 544 例接受冠状动脉造影或 PCI 的 NSTEMI 患者,在术前 1~24 h 内静脉输注 5 mg/kg 或 20 mg/kg inclacumab 或安慰剂,结果显示,与安慰剂相比,接受 20 mg/kg inclacumab 治疗的患者其肌钙蛋白 I 峰值显著下降。SELECT-ACS

研究结果证实了 inclacumab 具有减轻心肌损伤的保护作用。然而,在相似条件下进行的针对接受冠状动脉旁路移植术患者的 SELECT-CABG 研究^[19] 却没有得到相似的有益结果。inclacumab 在冠心病治疗领域中的作用尚需要大型的 III 期临床研究支持。

2 靶向花生四烯酸生物合成途径

2.1 脂酶 A2 抑制剂

磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 是花生四烯酸衍生物合成途径的一种关键酶,包括分泌型磷脂酶 A2 (secretory PLA2, sPLA2) 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)。sPLA2 在炎症急性期由平滑肌细胞和肝细胞释放。Lp-PLA2 通常与 LDLC 结合,具有显著致动脉粥样硬化作用。观察性研究显示, Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变严重程度密切相关^[20]。二者的循环水平的升高可作为稳定型冠心病及 ACS 炎症的生物标记物。两种磷脂酶均被视为有希望的治疗靶点,其抑制剂可能具有潜在的冠心病治疗作用。

伐瑞拉地 (varespladib) 是一种 sPLA2 抑制剂。在 FRANCIS-ACS 研究中,伐瑞拉地与阿托伐他汀联合治疗可显著降低 ACS 患者的 LDLC 及 CRP 水平^[21]。然而在 VISTA-16 研究中却得到了矛盾的结果。VISTA-16 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,该研究纳入 5145 例 ACS 患者,在抗栓、降脂等传统冠心病二级预防治疗的基础上接受伐瑞拉地或安慰剂 500 mg/d 治疗,结果显示接受伐瑞拉地治疗的患者其心血管事件风险显著高于安慰剂组,这意味着伐瑞拉地对 ACS 的治疗可能是有害的^[22]。伐瑞拉地的心血管安全性尚需验证,其在冠心病治疗领域的临床应用前景颇为黯淡。

darapladib 是一种有效的 Lp-PLA2 抑制剂。在一项纳入 959 例冠心病患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中,在阿托伐他汀治疗的基础上,接受 darapladib 治疗的患者较安慰剂组患者炎症指标显著降低,其结果证明了 darapladib 的有效抗炎作用^[23]。然而随后的两项 III 期临床试验,包括针对稳定型冠心病患者的 STABILITY 研究^[24] 和针对 ACS 患者的 SOLID-TIMI 52 研究^[25], 结果均显示 darapladib 未能降低心血管事件风险。近期的一项随机、双盲、安慰剂对照试验探究了口服 darapladib 能否改善冠状动脉内皮功能障碍,该研究纳入 54 例冠状动脉内皮功能障碍患者,随机予以 darapladib 或安慰剂 160 mg/d,持续 6 个月,并进行侵入性冠

状动脉内皮功能评估,结果显示口服 darapladib 并不能改善冠状动脉内皮功能^[26]。这些结果表明 Lp-PLA2 可能是血管炎症的生物标志物,但不是心血管病理生理学的因果途径。

2.2 白三烯抑制剂阿曲留通

白三烯是花生四烯酸衍生物类的炎症介质,具有较强的白细胞募集和激活功能,参与各类炎症反应及过敏反应。白三烯信号传导通路能介导早期脂质堆积和泡沫细胞生成,并促进血管内膜增生,与晚期动脉粥样硬化病变的发展有关。5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)是白三烯生物合成的关键酶,其抑制剂阿曲留通(atreleuton, VIA-2291)可能具有潜在的心血管保护作用。最近的一项纳入 54 例 ACS 患者的前瞻性研究应用冠状动脉电子计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)评估阿曲留通对冠状动脉斑块进展的作用,结果显示,与安慰剂相比,阿曲留通显著延缓斑块的进展^[27]。而另一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究纳入 52 例 ACS 患者,结果显示阿曲留通可有效减少白三烯的产生,但不能降低血管炎症标志物水平^[28]。阿曲留通的冠心病治疗作用尚存争议,且两项临床研究样本量均较小,尚需更大型的研究来证实阿曲留通的治疗价值。

3 靶向炎症信号通路

3.1 CCL2-CCR2 轴抑制剂

单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是一种 CC 族趋化因子,又称为 CCL2,由巨噬细胞、血管平滑肌细胞及血管内皮细胞响应上级炎症信号时分泌,具有激发炎症及免疫反应的作用。CCL2 及其受体 CCR2 组成的 CCL2-CCR2 轴是介导炎症反应的重要通路,阻断 CCL2-CCR2 轴被认为是治疗炎症性疾病的潜在治疗方法。Dallas Heart 研究显示,循环 MCP-1 水平的升高与动脉粥样硬化的传统危险因素相关,这表明 MCP-1 可能介导了这些因子的促动脉粥样硬化作用,也提示了 MCP-1 抑制剂的潜在心血管保护作用^[29]。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究显示, MCP-1 抑制剂 MLN1202 能够显著降低冠心病患者 hs-CRP 水平,证实了 MLN1202 在冠心病患者中的抗炎作用^[30]。CCL2-CCR2 轴抑制剂具有较大的冠心病治疗潜力,但尚需要以心血管事件风险作为观察指标的 III 期临床研究来证实其治疗作用。

3.2 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂洛批莫德

p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK)信号传导通路是介导炎症反应的重要信号通路,可由 IL-1、TNF、缺血再灌注等促炎因子及应激刺激激活,参与调节细胞因子、传递凋亡信号的各个环节。洛批莫德(losmapimod)是一种强效的选择性 p38 MAPK 抑制剂,能够抑制 p38 MAPK 通路,从而发挥抗炎作用。一项临床研究显示了洛批莫德能够改善高胆固醇血症患者一氧化氮(nitric oxide, NO)介导的血管舒张功能^[31],这提示了 p38 MAPK 是心血管疾病治疗潜在的靶点。SOLSTICE 研究^[32]是一项评估洛批莫德在 NSTEMI 患者中安全性和疗效性的双盲、随机、安慰剂对照研究。安全性分析结果显示,洛批莫德治疗组患者不良事件与安慰剂组相比无显著差异。疗效性分析结果显示,尽管心血管事件发生率无显著差异,但洛批莫德组患者在治疗 72 h 时 hs-CRP 水平显著低于安慰剂组,而 B 型尿钠肽(type B natriuretic peptide, BNP)水平相似,在治疗 12 周时患者的 hs-CRP 水平相似,而洛批莫德组患者的 BNP 水平显著低于安慰剂组。SOLSTICE 研究证实了洛批莫德在 NSTEMI 患者中安全性良好,虽疗效较弱,但仍可能具有心血管保护作用。近期公布结果的 LATITUDE-TIMI 60 研究^[33]则是一项更大型的随机、安慰剂对照、双盲试验。该研究纳入 3503 例急性心肌梗死患者,连续接受每天 2 次 7.5 mg 洛批莫德或安慰剂 12 周,结果显示洛批莫德并不能有效降低缺血性心血管事件风险。总之,洛批莫德是否具有有效的冠心病治疗作用仍有待观察。

4 其他

4.1 甲氨喋呤

甲氨喋呤(methotrexate, MTX)可减少多种细胞因子的产生,包括 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、干扰素 γ 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),并能抑制腺苷合成,从而抑制腺苷与腺苷受体 A2 结合介导的炎症,发挥广谱抗炎作用。荟萃分析显示,在 RA 患者中应用甲氨喋呤与心血管事件的风险降低相关^[34]。另一项针对 PCI 患者的小型前瞻性研究证明了甲氨喋呤的心血管安全性,并且发现了其对预防 PCI 术后支架内再狭窄具有潜在的益处^[35]。然而,一项纳入 623 例 RA 合并心血管疾病患者的安慰剂对照研究显示,甲氨喋呤组患者的心血管病死率显著高于

安慰剂组^[36]。显然,患者能否从甲氨喋呤获得心血管益处仍是富有争议的,而更大样本的临床研究也在进行中。

4.2 秋水仙碱

秋水仙碱能够抑制中性粒细胞活性,下调细胞因子的产生并抑制 NLRP3 炎症小体,从而抑制冠心病尤其是 ACS 患者的炎症。动物实验显示,腹腔注射秋水仙碱使急性心肌梗死模型小鼠的心肌梗死面积显著减小,且能改善血流动力学并减少心肌纤维化^[37]。一项针对接受抗栓、降脂等传统冠心病二级预防药物治疗的稳定型冠心病患者的临床试验评估了秋水仙碱的心血管益处,结果显示,接受 0.5 mg/d 秋水仙碱治疗的患者其心血管事件风险相较于安慰剂组降低了 3 倍^[38]。最近的一项荟萃分析显示,长期的秋水仙碱治疗可以降低心肌梗死风险和心血管死亡率^[39]。此外,针对 ACS 患者的一项研究采用冠状动脉 CTA 评估小剂量秋水仙碱对冠状动脉血管内斑块的缓解效应,结果显示,秋水仙碱治疗与斑块的形态改善及体积减小显著相关,且独立于 LDLC 水平的下降^[40]。低剂量的秋水仙碱对于冠心病尤其是 ACS 的治疗颇有前景,但仍需要在未来的大型临床研究中加以验证。

4.3 别嘌醇

黄嘌呤氧化酶是尿酸合成的关键酶,能够促进活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的形成,从而导致血管炎症和动脉粥样硬化。黄嘌呤氧化酶的活性及其表达水平的升高有助于巨噬细胞形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的发展^[41]。因而黄嘌呤氧化酶成为抗动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。别嘌醇是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,动物实验显示,口服给予别嘌醇 4 周可降低载脂蛋白 E 敲除小鼠的动脉粥样硬化损伤面积^[41]。在一项小型的安慰剂对照研究中,40 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者在 PCI 术后分别接受别嘌醇或安慰剂持续治疗 1 个月,结果显示,别嘌醇治疗组患者的主要不良心血管事件发生率较安慰剂组减少 13%^[42]。此外,在一项纳入 2277 例首发急性心肌梗死患者和 4849 例匹配对照患者的病例对照研究结果显示,使用别嘌醇患者的首发急性心肌梗死风险降低 20%^[43]。而一项最近的荟萃分析显示,小剂量的别嘌醇治疗可能降低不良心血管事件的发生率^[44]。这些研究表明了别嘌醇在冠心病二级预防治疗中可观的应用前景,但仍需要更多的大规模临床研究支持。

5 结语与展望

冠心病的病理生理学机制复杂,而炎症也涉及多种调节机制,因此冠心病的抗炎治疗十分具有挑战性。但目前的研究证实了炎症在冠心病发病机制各个阶段的重要作用,并确定了几个关键的治疗靶点,随着康纳单抗、托珠单抗等抗炎药物取得突破性的进展,距离抗炎药物临床实际应用于治疗冠心病越来越近。靶向抗炎疗法将能在现有冠心病二级预防药物治疗的基础上提供更强效的心血管保护作用,翻开冠心病药物治疗的新篇章。

[参考文献]

- [1] Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Inflammation in acute coronary syndromes: mechanisms and clinical implications[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2004, 57(5): 433-446.
- [2] 王智,邱林,龚艳君,等. 冠心病患者冠状动脉介入治疗前后血浆高敏 C 反应蛋白水平的变化及其与主要不良心血管事件的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(11): 1104-1108.
- [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] Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8): 633-652.
- [5] Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai GG. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events[J]. *BioDrugs*, 2012, 26(4): 217-233.
- [6] Choudhury RPD, Birks JSM, Mani VP, et al. Arterial effects of canakinumab in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes or glucose intolerance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): 1769-1780.
- [7] Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Circulation*, 2008, 117(20): 2662-2669.
- [8] Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(6): 377-384.
- [9] Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(3): 109-119.
- [10] 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.
- [11] Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction; a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2406-2413.
- [12] Chen D, Chen Y, Hsieh T, et al. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 52.
- [13] Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1154-1164.
- [14] Soubrier M, Pei J, Durand F, et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis [J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(1): 133-149.
- [15] Park K, Heo T. Critical role of TNF inhibition in combination therapy for elderly mice with atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(6): e12280.
- [16] Li Q, Yu Q, Na R, et al. Etanercept protects rat cardiomyocytes against hypertrophy by regulating inflammatory cytokines secretion and cell apoptosis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(6): e5868.
- [17] Padfield GJ, Din JN, Koushiappi E, et al. Cardiovascular effects of tumour necrosis factor α antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study [J]. *Heart*, 2013, 99(18): 1330-1335.
- [18] Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(20): 2048-2055.
- [19] Stahli BE, Tardif JC, Carrier M, et al. Effects of P-selectin antagonist inclacumab in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: SELECT-CABG trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(3): 344-346.
- [20] 陆文林, 严士荣, 赵领会, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 及非高密度脂蛋白胆固醇水平与冠状动脉病变程度关系的初步研究 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(12): 1875-1877.
- [21] Rosenson RS, Hislop C, Elliott M, et al. Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1079-1088.
- [22] Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome [J]. *JAMA*, 2014, 311(3): 252.
- [23] Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(17): 1632-1641.
- [24] 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.
- [25] O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome [J]. *JAMA*, 2014, 312(10): 1006-1015.
- [26] Prasad M, Lennon R, Barsness GW, et al. Chronic inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 does not improve coronary endothelial function: A prospective, randomized-controlled trial [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 253: 7-13.
- [27] Matsumoto S, Ibrahim R, Gregoire JC, et al. Effect of treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (atreleuton) on coronary plaque progression: a serial CT angiography study [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(4): 210-215.
- [28] Gaztanaga J, Farkouh M, Rudd JHF, 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.
- [29] Deo R, Khera A, Mcguire DK, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(9): 1812-1818.
- [30] Gilbert J, Lekstrom-Himes J, Donaldson D, et al. Effect of CC chemokine receptor 2 CCR2 blockade on serum C-reactive protein in individuals at atherosclerotic risk and with a single nucleotide polymorphism of the monocyte chemoattractant protein-1 promoter region [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(6): 906-911.
- [31] Cheriyan J, Webb AJ, Sarov-Blat L, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2011, 123(5): 515-523.
- [32] Newby LK, Marber MS, Melloni C, et al. Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9949): 1187-1195.

- [33] O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction [J]. JAMA, 2016, 315(15): 1591-1599.
- [34] Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis; a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3): 480-489.
- [35] Gouveia V, Oliveira DC, Tenorio E, et al. Percutaneous coronary intervention: Safety of methotrexate and its possible benefits on restenosis after bare-metal stent deployment[J]. Cardiol Res, 2016,7(3): 104-109.
- [36] Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity[J]. Lancet, 2000, 355(9215): 1616-1617.
- [37] Akodad M, Fauconnier J, Sicard P, et al. Interest of colchicine in the treatment of acute myocardial infarct responsible for heart failure in a mouse model[J]. Int J Cardiol, 2017, 240: 347-353.
- [38] 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.
- [39] Hemkens LG, Ewald H, Briel M. Colchicine and prevention of cardiovascular events [J]. JAMA, 2016, 316(10): 1106-1107.
- [40] Vaidya K, Arnott C, Martinez 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.
- [41] Kushiyama A, Okubo H, Sakoda H, et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development [J]. Arterioscl Thromb Vas, 2012, 32(2): 291-298.
- [42] Rentoukas E, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, et al. The prognostic impact of allopurinol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Int J Cardiol, 2010, 145(2): 257-258.
- [43] Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(5): 836-842.
- [44] Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 24.
- (此文编辑 文玉珊)