

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 05-0050-06

综述

动脉粥样硬化抗炎治疗的研究进展*

朱迪, 曹烨民

(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院 脉管病科, 上海 200082)

摘要: 动脉粥样硬化(AS)的主要原因之一是血脂异常, 许多治疗措施可以减少AS发病过程中的脂质危险因素, 但仍存在风险。在过去的几十年中, 炎症作为一种潜在的常见危险因素受到了广泛关注, 促进着AS的发生发展, 也为该病的治疗提供了更多机会。调控导致AS中各种炎症途径的药物是当前研究的主题。该文总结了近几年AS抗炎治疗药物的相关研究, 包括广泛抗炎药物、靶向特定抗炎药物及中药抗炎治疗的作用机制, 以期为该领域研究提供参考。

关键词: 动脉粥样硬化; 下肢动脉硬化闭塞症; 抗炎治疗; 中西医结合

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Research progress of anti-inflammatory therapy for atherosclerosis*

Zhu Di, Cao Ye-min

(Department of Vascular Diseases, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract: One of the main causes of atherosclerosis (AS) is dyslipidemia. Many treatments can reduce lipid risk factors in the development of AS, but significant risks still exist. In the past decades, inflammation as a potential common risk factor has attracted extensive attention, driving the occurrence and development of AS and providing more opportunities for the treatment of this disease. Drugs that modulate the various inflammatory pathways leading to AS are the subject of current research. This article summarizes the recent studies on anti-inflammatory therapy of AS, including extensive anti-inflammatory drugs, targeted specific anti-inflammatory drugs and the mechanism of anti-inflammatory therapy of traditional Chinese medicine, in order to provide reference for related research in this field.

Keywords: atherosclerosis; lower extremity arteriosclerosis obliterans; anti-inflammatory therapy; integrated traditional Chinese and western medicine

下肢动脉硬化闭塞症是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)在下肢的一种表现形式, 是由于动脉粥样硬化引起的下肢供血动脉内膜增厚、管腔狭窄或闭塞导致肢体缺血的慢性进展性疾病, 其临床表现主要为间歇性跛行、皮温降低、静息痛、缺血性溃疡, 甚至坏疽等^[1]。下肢动脉硬化闭

塞症为中老年患者常见疾病, 男性发病率高于女性, 且常合并冠心病、高血压、糖尿病等基础疾病, 严重影响患者的生活质量^[2]。目前治疗AS的药物主要针对脂质代谢和血小板活化途径, 如他汀类和阿司匹林。他汀类药物和阿司匹林均具有多效性作用, 除降脂外还有抗炎作用^[3], 并可能影

收稿日期: 2022-10-28

* 基金项目: 国家科技重大专项(No: 2019ZX09201004-002-091); 国家自然科学基金(No: 82174382); 上海市科委科研项目(No: 18401932900); 全国基层名老中医药专家曹烨民传承工作室建设项目[No: 国中医药人教函(2021)44号]

[通信作者] 曹烨民, E-mail: dr-caoye@163.com

响AS炎症^[4]。此外,对炎症通路药物的开发及对中药抗炎治疗的开展有望成为AS新治疗途径。本文对广泛抗炎特性常规药物、靶向特定炎性介质和细胞因子药物及中药在AS治疗中的作用作一综述。

1 AS炎症发病机制

AS现在被认为是脂质代谢改变、氧化应激及炎症之间复杂的相互作用。早在1999年ROSS等^[5]提出了AS的炎症免疫理论,炎症反应贯穿AS始终。血管内皮细胞损伤和脂质代谢紊乱是引发动脉硬化的始动因素。AS早期在高血压、高血脂、高血糖等多种危险因素作用下,血管局部出现炎症反应,氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)等损伤血管内皮细胞,内皮细胞发生结构和功能障碍,血管壁通透性增加,导致脂质沉积于血管内皮下,同时释放黏附分子(VCAM、P选择素、E选择素等),促进单核细胞、T细胞黏附,进入细胞内活化为巨噬细胞,摄取脂质变成泡沫细胞并聚集形成脂质条纹^[6]。AS进展期主要表现为血管壁局部的增生性炎症,炎症细胞和单核细胞随后释放的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)激活介质中的白细胞,血管平滑肌细胞发生增殖,同时诱导巨噬细胞、T细胞浸润,血管发生重构^[7]。AS后期巨噬细胞衍生的基质金属蛋白酶降解各种类型细胞外基质,血管平滑肌细胞在局部炎症的作用下发生死亡或凋亡,导致斑块破裂、血栓形成等^[8]。

AS现在被定义为一种慢性炎症疾病,炎症反应贯穿AS的各个阶段,炎症标志物C反应蛋白(CRP)、促炎细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可引起内皮细胞表达黏附分子和趋化因子,这一发现为AS的炎症基础提供了支持^[9]。整个过程包括血管内皮损伤、炎症细胞浸润、脂质沉积、纤维细胞增生等多种复合病变^[10]。炎症通常是一个经过充分研究的治疗靶点,控制炎症策略已经成功地应用于对抗许多疾病,炎症似乎也已成为治疗AS的一个重要靶点。

2 广泛抗炎药物

2.1 他汀类药物

他汀类药物常用于AS治疗,是临床降脂的首选,常用的有瑞舒伐、阿托伐、辛伐他汀钙片

等^[11]。他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶还原酶的抑制剂,可抑制内源性胆固醇的合成,有效调节体内血脂水平^[12]。除了对脂质的影响,他汀类药物还具有多种抗炎作用。临床上,他汀类药物已被证明可以降低促炎细胞因子水平,如CRP等,显著降低不良心血管事件的发生率,并且与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)无关^[13]。

他汀类药物抑制巨噬细胞生长,降低促炎细胞因子水平,下调内皮黏附分子表达,阻止单核细胞募集,抑制T细胞活化,减轻炎症反应^[14],增加一氧化氮的生物利用度,降低血清中升高的丙二醛(MDA)水平,抑制氧化应激和血管炎症。他汀类药物通过以上途径改善内皮功能障碍^[15],同时改变金属蛋白酶活性,增加斑块稳定性^[16-17]。除此以外,有研究^[18]表明NLRP3炎症小体及其下游介质是他汀类药物在炎症疾病中的重要靶标。这可能有助于探究他汀类药物对AS进展的抗炎作用机制。

2.2 阿司匹林

阿司匹林是临床治疗AS血栓形成的常用药物,可抑制血小板聚集,预防血栓形成。其主要成分乙酰水杨酸最初被用作抗炎药物^[19],早期研究显示阿司匹林可以降低CRP水平^[20],是最早证明能有效预防心血管疾病的药物之一。

阿司匹林在心血管预防中的作用可以通过许多与血小板抑制和继发性抗炎作用的相关机制来介导。AS发展过程中,血小板可以通过分泌促炎和促凝血分子来增强炎症,并促进动脉粥样硬化凝血,阿司匹林可抑制血小板环氧化酶-1,防止血小板黏附聚集,通过血小板抑制发挥抗炎作用^[21]。其抗炎途径还包括抑制NF- κ B的活性,减少MCP-1、黏附分子及IL-6表达^[22],抑制氧化应激反应,还可通过内源性抗炎脂质——脂氧素发挥抗炎作用^[23],增加斑块稳定性并有效治疗AS^[24]。

此外,阿司匹林的衍生物,阿司匹林-丁香酚酯(AEE)也具有抗动脉粥样硬化活性。有动物实验证明,AEE可改善高脂肪饮食AS金黄地鼠主动脉弓的病理特征,显著降低AS指数,其作用机制可能是通过抑制氧化应激反应、降低黏附分子水平从而减少血管内皮功能障碍的发生^[25]。

他汀类药物和阿司匹林具有抗炎作用,除此

以外,一些具有免疫抑制作用的药物,如秋水仙碱和甲氨蝶呤,也可对抗 AS^[26]。

2.3 秋水仙碱

秋水仙碱是治疗急性痛风性关节炎的一线用药。因其具有抗炎和抗纤维化活性被用于治疗 AS 等炎症疾病。秋水仙碱的抗炎机制主要是通过下调多种炎症途径包括抑制磷脂酶 A2、减少单核细胞等释放白三烯 B4 和前列腺素 E2;抑制 TNF- α 表达;通过微管蛋白抑制中性粒细胞功能,减少内皮黏附,从而抑制炎症,增加斑块稳定^[27-29],并减小冠状动脉疾病复发率^[30]。一些研究证实秋水仙碱通过抑制 NLRP3 炎症小体来抑制 IL-1 β 、IL-6 及 CRP 的炎症反应轴发挥抗炎作用^[31-32]。2 项随机研究“低剂量秋水仙碱用于心血管疾病的二级预防”(LoDoCo)和“秋水仙碱心血管结局试验”(COLCOT)均表明秋水仙碱 0.5 mg/d 的治疗可显著降低缺血性心血管事件的风险^[33-34]。秋水仙碱可降低 AS 危险事件的发生率,但这一研究仍处于初步阶段,需要更多的临床研究来说明其在 AS 治疗中的适用性。

2.4 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤是一种非特异性抗炎药,用于治疗炎症性风湿性疾病和癌症,在抑制炎症的同时对 AS 过程中的其他细胞因子水平影响甚微,可以更好地用于 AS 抗炎治疗。甲氨蝶呤通过抑制叶酸代谢,减弱 T 细胞增殖而发挥抗炎作用,另有研究表明甲氨蝶呤可以调节黏附分子和 E-选择素的表达,抑制环氧化酶和脂氧合酶,降低 CRP 水平,调节 IL-6、TNF- α 及金属蛋白酶的分泌^[17, 35]。但在最近的心血管炎症减少试验(CIRT)Ⅲ期临床试验中,研究了低剂量甲氨蝶呤(10 mg/周)替代广谱抗炎方法是否可以降低心血管事件发生率,结果表明,甲氨蝶呤既不会降低 IL-1 β 、IL-6 及 CRP,也不会降低心血管事件发生率^[36]。因 CIRT 未设置 CRP 纳入标准,所以抗细胞因子或抗炎疗法可能仅在具有明确促炎信号的 AS 患者中有效。此外,可能还存在其他潜在的抗炎机制。

AS 相关炎症由不同的细胞因子、趋化因子、黏附分子、细胞途径等介导,这也为 AS 的抗炎治疗提供了显著的靶点。新型抗炎疗法将取决于靶点与疾病特别相关的明确途径,因此,阻断 AS 病

程中关键的促炎细胞因子和炎症信号通路有利于 AS 的治疗。

3 靶向特定抗炎药物

3.1 靶向 NLRP3 炎症小体

NLRP3 炎症小体是巨噬细胞炎症和焦亡的关键参与者,参与 AS 斑块的形成。NLRP3 受到病原体等危险因素刺激后,募集一系列效应蛋白,形成 NLRP3 炎症小体复合物,最终产生炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18。他汀类药物可阻断与人单核细胞系中 NLRP3 表达相关的 TLR4/MyD88/NF- κ B 途径,并诱导 IL-1 β 减少^[37]。一项随机临床研究^[38]显示,AS 患者外周血单个核细胞(PBMC)中 NLRP3 的 mRNA 和蛋白表达升高,在接受阿托伐他汀治疗 8 个月后,NLRP3 及其下游炎症细胞因子 IL-1 β /IL-18 水平显著降低。在目前的 AS 现有的治疗中,他汀类药物和秋水仙碱可通过 NLRP3 炎症小体发挥抗炎效应。

MCC950 是已知的 NLRP3 特异性抑制剂,可以减少糖尿病血管病变过程中的单核巨噬细胞、IL-1 β 、TNF- α 及细胞内黏附分子的含量,抑制 MCP-1 炎症基因的表达,并降低氧化应激,从而抑制斑块发展,改善血管功能。因此,靶向 NLRP3 介导的炎症可能是一种有效的治疗策略^[39-40]。

3.2 靶向 IL-1 信号通路

IL-1 β 是重要的血管和全身炎性介质,被认为是一种关键的致 AS 细胞因子,并可诱导 IL-6 和下游炎症标志物 CRP 的产生,因此 IL-1 信号通路是 AS 治疗的一个有价值的靶点^[41]。

卡纳单抗(Canakinumab)是一种与 IL-1 β 结合的人单克隆抗体,阻断 IL-1 β 与 IL-1R 的相互作用,防止炎症反应发生,于 2009 年被批准用于治疗某些炎症性疾病^[42]。一项大规模临床试验 CANTOS(Canakinumab 抗炎血栓形成研究)研究表明,IL-1 β 的特定靶向可以显著降低心血管事件发生率,并有效降低患者(CRP>2 mg/L)血浆中炎症标志物 CRP 和 IL-6 的基线水平,且不影响 LDL-C 或 HDL-C 水平^[43]。治疗 3 个月后,与安慰剂相比,中剂量治疗可降低患者心肌梗死、卒中发生率和病死率,这项研究成果首次确立了抗炎疗法减少心血管事件的发生^[44],证明了 IL-1 信号通路在 AS

中的作用。且有动物实验证实,IL-1 β 的缺乏可有效抑制ApoE^{-/-}小鼠斑块的进展^[45];通过注射外源性IL-1 β 或减少IL-1Ra可导致斑块生长和动脉粥样硬化恶化^[46]。因此,这为治疗性干预IL-1 β 的产生及改善心功能,促进心血管疾病的转归提供了证据。

3.3 PCSK9抑制剂

前蛋白转化酶枯草杆菌素Kexin9型(PCSK9)介导低密度脂蛋白受体(LDL-R)降解,可增加循环中的LDL水平,导致高脂血症^[47]。血管细胞中的PCSK9可诱导炎症细胞因子、黏附分子等表达,并激活ROS/NF- κ B/LOX-1/oxLDL信号轴,增加单核细胞募集、炎症细胞黏附及AS血管壁炎症,加剧AS病变^[48-49]。有研究^[50]表明,PCSK9缺乏显著降低血浆中促炎细胞因子IL-6、IL-8、TNF- α 及MCP-1水平。因此,PCSK9抑制剂在降脂方面具有高效功能。PCSK9抑制剂(如alirocumab、evolocumab)已被证明可以降低心血管事件(心肌梗死、缺血性卒中等)的发生率,但未能降低病死率,其长期安全性和对心血管风险的影响目前仍在研究中^[51-52]。

4 中药抗炎治疗AS

中药及其有效成分在AS的抗炎治疗中也显示出了积极的成果。丹参在临床上常用于治疗冠心病等。有研究结果表明,丹参提取物可显著抑制TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞黏附分子VCAM-1和ICAM-1的表达^[53]。张冰冰等^[54]发现中药复方益糖康可以降低AS兔模型血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 及IL-6水平,可能与抑制NF- κ B、MAPK信号通路的激活有关。有临床研究^[55]显示,连续治疗6个月后,参七脉心通胶囊可缩小AS患者颈动脉内膜中层厚度,从而稳定斑块,进一步抑制AS进展。其作用机制与抑制NF- κ B活性,减少相关炎症介质的转录有关。此外,有研究者^[56]通过Meta分析研究健脾祛痰中药复方对AS动物模型的治疗作用,结果表明给药组血清中TNF- α 、基质金属蛋白酶-9及MDA水平降低,进而发挥抗炎作用。中药防治AS具有多中心、多环节、多靶点的特点,具有疗效好和毒副作用小的独特优势。近年来中药技术迅速发展,在下肢动脉硬化的治疗中取得了显著成效,为该疾病的治疗提供了更好的选择。

5 总结与展望

总结目前研究频率较高的炎症分子靶点有:CRP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 。除文中提及以外,治疗AS潜在的抗炎化合物还包括抗氧化剂、磷脂酶A2抑制剂、白三烯途径抑制剂、CCL2-CCR2途径抑制剂、p38MAPK抑制剂、IL-1抑制剂、TNF- α 抑制剂、P选择素抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂等^[17, 42]。

新的抗炎疗法以治疗AS及其并发症为目标。针对AS相关炎症机制的治疗药物已在临床前和临床研究中进行了评估。新的抗炎疗法似乎有望解决患者剩余的心血管风险。所有关于细胞因子靶向的数据表明,选择细胞因子进行新型药物的研发作为AS治疗的一部分似乎很有希望。同时中药在AS的抗炎治疗作用也不可小觑,弥补了西医治疗副作用多和长期疗效不显著的不足。

尽管炎症一直是心血管研究人员关注的焦点,但与癌症和炎症性自身免疫性疾病的临床研究相比,其受到的关注较少。虽然多项动物实验证实了抗炎药物对AS的保护作用,但大部分仍停留在体外和/或体内试验的初步阶段,缺乏更深入的基础研究和人类临床试验研究的相关数据。此外,炎症反应作为机体防御功能的一部分,治疗AS的抗炎药物长期使用可能导致人体防御功能降低等风险。因此,AS的抗炎治疗仍然是一项艰巨的任务。发挥中西医结合的优势,加强中西医结合,积极探索高效、经济、疗效持久的治疗方案。预计在不久的将来会提出新的针对AS的抗炎药物,并逐步实施。

参考文献:

- [1] CONTE M S, BRADBURY A W, KOLH P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019, 58(1S): S1-S109.
- [2] LIAN W S, NIE H P, YUAN Y F, et al. Clinical significance of endothelin-1 and C reaction protein in restenosis after the intervention of lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. J Invest Surg, 2021, 34(7): 765-770.
- [3] 张琳,曹甜甜,吕俊刚,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对脑小血管病患者血脂、血小板聚集率、炎症因子水平及认知功能的比较[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(2): 117-120.
- [4] HEDIN U, MATIC L P. Recent advances in therapeutic targeting

- of inflammation in atherosclerosis[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(3): 944-951.
- [5] ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [6] 王婷婷, 李妍, 张明明, 等. 异鼠李素通过抑制泡沫细胞形成增加动脉粥样硬化斑块稳定性的机制研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(2): 69-74.
- [7] WU M Y, LI C J, HOU M F, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034.
- [8] 唐朝君, 王蕾, 朱力. 血小板参与动脉粥样硬化斑块形成的分子途径[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(4): 3437-3444.
- [9] EL HADRI K, SMITH R, DUPLUS E, et al. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 77.
- [10] 孙正曦, 吴露, 张伟. 基于炎症反应探讨活血化瘀法防治动脉粥样硬化的策略[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(18): 3012-3016.
- [11] 何丽. 三种他汀类药物治疗老年动脉粥样硬化性急性脑梗死合并高血脂效果对比[J]. *医学信息*, 2022, 35(11): 150-153.
- [12] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [13] TANG X Y, MAO L, CHEN J, et al. High-sensitivity CRP may be a marker of HDL dysfunction and remodeling in patients with acute coronary syndrome[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11444.
- [14] SUN X, GUO S Y, YAO J T, et al. Rapid inhibition of atherosclerotic plaque progression by sonodynamic therapy[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(1): 190-203.
- [15] JIANG B, YANG Y J, DANG W Z, et al. Astragaloside IV reverses simvastatin-induced skeletal muscle injury by activating the AMPK-PGC-1 α signalling pathway[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(5): 1175-1184.
- [16] 崔家硕, 李铭靓. 瑞舒伐他汀对冠状动脉粥样硬化性心脏病介入术后患者血脂水平及血清转化生长因子- β 1、基质金属蛋白酶-9水平的影响[J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(2): 81-84.
- [17] BERTRAND M J, TARDIF J C. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(1): 1-26.
- [18] PARSAMANESH N, MOOSSAVI M, BAHRAMI A, et al. NLRP3 inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: A focus on statin therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 146-155.
- [19] HYBIAK J, BRONIAREK I, KIRYCZYŃSKI G, et al. Aspirin and its pleiotropic application[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 866: 172762.
- [20] KOTTOOR S J, ARORA R R. The utility of anti-inflammatory agents in cardiovascular disease: a novel perspective on the treatment of atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23(6): 483-493.
- [21] LIN Y J, JIAO K L, LIU B, et al. Antiplatelet and myocardial protective effect of Shexiang Tongxin Dropping Pill in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *J Integr Med*, 2022, 20(2): 126-134.
- [22] 黄浩, 王骁腾, 洪军. 化痰脉通片对痰瘀型颈动脉粥样硬化患者血清 ox-LDL 和 IL-6 的调节作用观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(10): 1267-1270.
- [23] 李贺. 氯吡格雷+阿司匹林治疗老年冠心病的临床效果及对血清炎症因子的影响分析[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(26): 109-112.
- [24] 丁宇. 阿司匹林肠溶片联合他汀类药物治疗动脉粥样硬化脑血栓形成的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(18): 93-95.
- [25] 吴定浩, 邢志华, 李兴杨, 等. 阿司匹林衍生物药理活性研究概述[J]. *药学研究*, 2021, 40(2): 103-109.
- [26] KELLY P, WEIMAR C, LEMMENS R, et al. Colchicine for prevention of vascular inflammation in non-cardioembolic stroke (CONVINCE) - study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2): 222-228.
- [27] ABU-FANNE R, STEPANOVA V, LITVINOV R I, et al. Neutrophil α -defensins promote thrombosis *in vivo* by altering fibrin formation, structure, and stability[J]. *Blood*, 2019, 133(5): 481-493.
- [28] VAIDYA K, TUCKER B, KURUP R, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(1): e018993.
- [29] AKODAD M, SICARD P, FAUCONNIER J, et al. Colchicine and myocardial infarction: a review[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(10): 652-659.
- [30] SPARTALIS M, SPARTALIS E, TZATZAKI E, et al. The beneficial therapy with colchicine for atherosclerosis via anti-inflammation and decrease in hypertriglyceridemia[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2018, 16(2): 74-80.
- [31] ZENG Q Z, YANG F, LI C G, et al. Paclitaxel enhances the innate immunity by promoting NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 72.
- [32] YANG M Y, LV H, LIU Q, et al. Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9173530.
- [33] BOUABDALLAOUI N, TARDIF J C, WATERS D D, 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.
- [34] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [35] WANG Q L, ORYOJI D, MITOMA H, et al. Methotrexate enhances apoptosis of transmembrane TNF-expressing cells treated with anti-TNF agents[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2042.
- [36] SOLOMON D H, GLYNN R J, KARLSON E W, et al. Adverse

- effects of low-dose methotrexate: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(6): 369-380.
- [37] 孙定军,邢波,陈漠水,等.瑞舒伐他汀经PPAR γ -LXR α 信号通路抑制THP-1巨噬细胞脂质蓄积的实验研究[J].*疑难病杂志*, 2020, 19(6): 611-616.
- [38] KONG Y L, FENG W J, ZHAO X D, et al. Statins ameliorate cholesterol-induced inflammation and improve AQP2 expression by inhibiting NLRP3 activation in the kidney[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10415-10433.
- [39] WARD R, LI W G, ABDUL Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 237-250.
- [40] QIAO L, MA J, ZHANG Z H, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2021, 129(12): 1141-1157.
- [41] SAPIENZA P, MINGOLI A, BORRELLI V, et al. Inflammatory biomarkers, vascular procedures of lower limbs, and wound healing[J]. *Int Wound J*, 2019, 16(3): 716-723.
- [42] LUTGENS E, ATZLER D, DÖRING Y, et al. Immunotherapy for cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(48): 3937-3946.
- [43] ZHANG H L, CHEN X, ZONG B B, et al. Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.
- [44] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [45] GOMEZ D, BAYLIS R A, DURGIN B G, et al. Interleukin-1 β has atheroprotective effects in advanced atherosclerotic lesions of mice[J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1418-1429.
- [46] BHASKAR V, YIN J, MIRZA A M, et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis *in vitro* and inhibit atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 313-320.
- [47] GIUGLIANO R P, PEDERSEN T R, PARK J G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1962-1971.
- [48] TANG Z H, PENG J, REN Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 113-122.
- [49] 鲍海龙,廖付军,方俐,等. PCSK9对单核巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白的影响及其机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(5): 367-373.
- [50] LIU S J, DENG X Y, ZHANG P, et al. Blood flow patterns regulate PCSK9 secretion via MyD88-mediated pro-inflammatory cytokines[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10): 1721-1732.
- [51] PRADHAN A D, ADAY A W, ROSE L M, et al. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy[J]. *Circulation*, 2018, 138(2): 141-149.
- [52] MURPHY S A, PEDERSEN T R, GACIONG Z A, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the Fourier trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7): 613-619.
- [53] ZHAO W W, YUAN Y, ZHAO H Y, et al. Aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge-*Radix Puerariae* herb pair ameliorates diabetic vascular injury by inhibiting oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 129: 97-107.
- [54] 张冰冰,石岩,朱爱松.中药复方益糖康对动脉粥样硬化兔核因子KB和丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响[J].*时珍国医国药*, 2018, 29(1): 56-58.
- [55] 罗永苗.基于NF- κ B信号通路探讨参七脉脑心通胶囊抗动脉粥样硬化的作用机制[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [56] 王红松,单晓晓,赵国栋,等.半夏白术天麻汤对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制[J].*中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 9-15.
- (张西倩 编辑)
- 本文引用格式: 朱迪,曹焯民.动脉粥样硬化抗炎治疗的研究进展[J].*中国现代医学杂志*, 2023, 33(5): 50-55.
- Cite this article as: ZHU D, CAO Y M. Research progress of anti-inflammatory therapy for atherosclerosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(5): 50-55.