

. 综 述 .

靶向抗炎治疗颈动脉粥样硬化的研究进展

李勇勇 赵开胜

【摘要】 颈动脉粥样硬化(CAS)是一种慢性炎症性疾病,炎症因子与炎症反应的反复作用导致颈动脉粥样斑块越来越厚,进而加重颈动脉狭窄程度,增加脑卒中风险。目前,临床主要依据斑块的大小或管腔狭窄程度评估颈动脉粥样斑块导致血管管腔狭窄、斑块脱落导致血管闭塞的风险。有效预防或抑制CAS进展的疗法仅限于使用药物降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。然而,即使最大程度的降低LDL-C也不能预防重大不良脑血管事件。这可能与关键因素——炎症增加颈动脉斑块的破裂风险有关。因此,CAS需要更精准的破裂风险评估、有效的预防策略和更好的治疗方法。本文对炎症因子与CAS、抗炎症因子治疗的研究进展进行阐述。

【关键词】 颈动脉粥样硬化;炎症因子;靶向治疗

【文章编号】 1009-153X(2024)11-0682-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743

Research progress of targeted anti-inflammatory therapy for carotid atherosclerosis

LI Yong-yong¹, ZHAO Kai-sheng². 1. School of Medicine, Yan'an University, Yan'an 716000, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

【Abstract】 Carotid atherosclerosis (CAS) is a disease driven by chronic inflammation. Inflammatory factors and recurrent inflammatory responses contribute to the gradual thickening of carotid atherosclerotic plaques, thereby exacerbating the degree of carotid stenosis and elevating the risk of ischemic stroke. Currently, in the clinical setting, the assessment of plaque size or the degree of lumen stenosis is predominantly employed to determine the risk of vascular stenosis induced by carotid atherosclerotic plaques and vascular occlusion resulting from plaque rupture. Although reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) serves as the principal pharmacological treatment for preventing and inhibiting the progression of CAS at present, even with the maximal reduction of LDL-C levels, the occurrence of major adverse cerebrovascular events cannot be completely precluded. This might be associated with the crucial role of inflammation in promoting carotid plaque rupture. Hence, CAS demands more precise rupture risk assessment, effective prevention strategies, and superior treatment approaches. This article reviews the relationship between inflammatory factors and CAS as well as the research progress of anti-inflammatory therapy.

【Key words】 Carotid atherosclerosis; Inflammatory factors; Targeted anti-inflammatory therapy

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)被广泛地认为是一种炎症反应性疾病^[1]。颈动脉粥样斑块形成、增厚、破裂后血栓形成和栓塞可导致缺血性脑卒中。目前,临床主要依据斑块的大小或管腔狭窄程度评估颈动脉粥样斑块导致血管管腔狭窄、斑块脱落导致血管闭塞的风险^[2]。有效预防或抑制CAS进展的疗法仅限于使用药物降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。然而,即使最大程度的降低LDL-C也不能预防重大不良脑血管事件。这可能与关键因素——炎症增加颈动脉斑块的破裂风险有关^[3,4]。因此,CAS需要更精准的破裂风险评估、有效的预防策略和更好的治

疗方法。本文对炎症因子与CAS、抗炎症因子治疗的研究进展进行阐述。

1 炎症与CAS

1.1 炎症反应假说 颈动脉粥样斑块是一种亚临床型动脉粥样硬化^[5]。1999年,ROSS^[6]首次明确指出动脉粥样硬化是一种内膜炎症反应。随后,大量研究表明,动脉粥样硬化是一种由脂质驱动的血管低级别慢性炎症性疾病^[2,5,7-9]。2017年,Ridker等^[10]开展了一项关于卡那单抗治疗血栓形成的临床试验,将有心肌梗死病史且超敏C反应蛋白(hypersensitivity c-reactive protein, hs-CRP)水平为2.0 mg/L或更高的病人纳入研究,治疗组(100 mg、150 mg和300 mg)与安慰剂相比,150 mg和300 mg卡那单抗可显著降低hs-CRP和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)水平($P<0.001$),但LDL-C水平无显著变化;并且150 mg($P=0.02075$)和300 mg($P=0.0314$)卡那单抗显著降

低重大不良心血管事件复发率。这项临床试验首次确立了抗炎干预治疗动脉粥样硬化病变的疗效^[11]。2020 年, Nidorf 等^[12]使用低剂量秋水仙碱治疗慢性冠心病, 同样证明了抗炎治疗对近期或暂时性远端急性冠状动脉综合征的临床益处。这代表动脉粥样硬化炎症假说从理论到实践的转变。

1.2 炎症因子与 CAS

1.2.1 hs-CRP

CRP 是在促炎细胞因子作用下由肝细胞产生的急性期蛋白, 是中枢炎症级联反应的最终产物。hs-CRP 是通过高敏感性实验测量血液五聚体形式的 CRP 水平, 反应慢性低水平炎症^[14, 15]。2003 年, Garcia 等^[16]对比颈动脉稳定斑块与不稳定斑块病人血清 hs-CRP 水平, 结果显示 hs-CRP 水平与颈动脉粥样斑块的稳定性显著相关 ($P < 0.001$)。2008 年, Arthurs 等^[17]进一步评估 hs-CRP 与颈动脉粥样斑块进展的关系, 结果显示, 与稳定型颈动脉狭窄病人相比, 进展性颈动脉狭窄病人 hs-CRP 水平更高 ($P < 0.05$), 证实血清 hs-CRP 水平是 CAS 进展的标志。2019 年, 来自美国心脏病学会临床实践指南工作组的一份报告显示, hs-CRP ≥ 2.0 mg/L 是估计心血管风险的一个危险因素^[18]。2021 年, Zhang 等^[19]对动脉粥样硬化进行多民族研究, 结果显示: hs-CRP 可以改变脂蛋白 a (lipoproteina, Lpa) 的心血管风险; 在 hs-CRP < 2.0 mg/L 的情况下, 任何 Lpa 浓度中均未观察到 Lpa 与心血管事件风险之间显著关联; 在 hs-CRP ≥ 2 mg/L 的情况下, Lpa 浓度在 50~99.9 mg/dl ($P = 0.03$) 和 Lpa ≥ 100 mg/dl ($P < 0.001$) 时心血管事件风险显著增加; 另外, 该研究将 Lpa < 50 mg/dl 和 hs-CRP < 2 mg/L 设为对照组, 发现单独升高的 Lpa ≥ 50 mg/dl 或 hs-CRP ≥ 2 mg/L 与心血管事件的高风险无关, Lpa ≥ 50 mg/dl 和 hs-CRP ≥ 2 mg/L 与心血管事件风险增加显著相关 ($P < 0.001$)。这表明 hs-CRP 与 CAS 病变进展相关。

1.2.2 IL-6

IL-6 是一种多效活性促炎细胞因子, 主要由骨髓细胞产生, 通常在白细胞介素-1 或肿瘤坏死因子刺激后分泌, 是与 CAS 相关的关键因子^[20-22]。2020 年, Huang 等^[11]对比 CAS 病人与正常人外周血 IL-6 水平, 结果显示: CAS 病人外周血 IL-6 水平升高 ($P < 0.05$), 且 IL-6 水平随着 CAS 狭窄程度的增加显著升高 ($P < 0.05$); 另外, 还发现易损斑块病人 IL-6 水平显著高于稳定斑块病人 ($P = 0.015$)。Ziegler 等^[22]采集 CAS 病人血清样本并检测颈动脉斑块 IL-6 信号组分的表达分析, 结果显示: IL-6、IL-6 受体 (IL-6 receptor, ILR)、可溶性 IL-6 受体 (soluble IL-6 recep-

tor, sIL6R) 的基因在颈动脉斑块中表达; 颈动脉斑块中 IL-6 和 sIL6R 基因表达水平与循环表达水平呈中度显著相关 ($P = 0.05$); 与无症状 CAS 病人相比, 症状性 CAS 病人循环 IL6R 表达水平较高, sIL6R 表达略高, 但没有统计学意义。这项研究表明 IL-6 信号通路的所有成分都在颈动脉斑块中表达, 这提示 IL-6 信号通路可能对 CAS 的预防和治疗具有重要的临床意义。2022 年, Kamtchum-Tatuene 等^[21]证实 IL-6 水平与颈动脉粥样斑块的严重程度 ($P = 0.001$)、易损性 ($P = 0.0074$) 和进展 ($P < 0.001$) 存在独立线性关系, 并确定了特定的临界值 2.0 pg/ml, IL-6 ≥ 2.0 pg/ml 被定义为高循环水平。

2 抗炎症因子治疗

2.1 靶向 CRP 治疗

2006 年, Pepys 等^[23]设计并合成第一个小分子 CRP 抑制剂 1,6-二(磷酸胆碱)-己烷, 通过交联两个 CRP 分子, 阻断 CRP 与内源性配体结合的能力, 降低血液 CRP 浓度; 通过心肌梗死大鼠模型研究显示, 在冠状动脉结扎前, 给予人 CRP, 明显加重大鼠心肌梗死的症状, 表明人 CRP 加重心肌梗死; 给予 CRP 抑制剂 1,6-二(磷酸胆碱)-己烷可消除人 CRP 引起的效应。这提示抑制 CRP 可作为急性心肌梗死心脏保护新方法的前景^[24]。2012 年, Jones 等^[25]开发特异性针对人类 CRP 反寡核苷酸 (anti-sense oligonucleotides, ASO) 研究人类 CRP 减少是否对类风湿关节炎具有治疗益处, 发现人类特异性 ASO 可显著降低类风湿关节炎小鼠模型血清 CRP 水平 ($P < 0.005$)。此外, 一项健康志愿者的临床试验表明, ASO 可以降低人类血清 CRP 水平, 并且具有良好的耐受性^[26]。2014 年, Qi 等^[27]首次开发兔 CRPASO 并建立兔动脉粥样硬化模型, 研究 CRPASO 是否会影 响动脉粥样硬化病变的发展, 结果显示: 用 CRP ASO 治疗 16 周, 明显降低雄兔与雌兔血浆 CRP 水平 ($P = 0.06$), 但极低密度脂蛋白水平显著升高 ($P < 0.01$)。这项研究表明 CRP ASO 可以降低血浆 CRP 水平, 但未能证明 CRP 降低带来的抗动脉粥样硬化作用。2023 年, Zeller 等^[28]设计了一种低分子量 CRP 抑制剂 C10M, 可以与五聚体 CRP 特定位点结合, 阻止 CRP 的形成; 在体外实验中, C10M 抑制 CRP 诱导的炎症因子表达; 在体内实验中, C10M 消除了由 CRP 诱导肾缺血再灌注损伤大鼠模型的 CRP 沉积, 改善了肾功能; 同时, C10M 在大鼠后肢移植模型中抑制了 CRP 介导的同种异体移植排斥反应, 消除了移植排斥反应的局部炎症反应。目前, 尚缺乏特

异性靶向CRP药物,对这些药物的研究仅限于基础研究和动物模型,因此,特异性靶向CRP药物还需进一步开发。

2.2 靶向IL-6治疗 2021年,一项随机、双盲、II期临床试验对比IL-6配体单抗托珠单抗和安慰剂治疗经皮冠状动脉介入后急性ST段抬高型心肌梗死病人,结果显示:托珠单抗组治疗后的心肌挽救指数高于安慰剂组($P=0.04$);干预6个月,托珠单抗组微血管阻塞程度明显小于安慰剂组($P=0.03$),但会导致LDL-C浓度增加^[29]。这项研究表明托珠单抗对心血管有一定益处,但会导致脂质谱的不良变化。同时,最近的另一项II期临床试验对比IL-6配体单抗泽韦奇单抗与安慰剂组治疗高风险动脉粥样硬化病人,结果显示:15 mg和30 mg的泽韦奇单抗显著降低hs-CRP($P<0.05$)、血清淀粉样蛋白A($P<0.01$)和纤维蛋白原($P<0.0001$)等与动脉粥样硬化相关的炎症生物标志物^[30]。这项研究证明泽韦奇单抗可以抑制炎症通路,具有降低动脉粥样硬化风险和改善心血管结局的潜力。

总之,降脂治疗仍是预防和治疗CAS的基石。对炎症与颈动脉粥样斑块发生发展的影响、预防和治疗探索有着重要的意义和价值。特异性靶向抗炎因子治疗颈动脉粥样硬化具有广阔的前景。如何使hs-CRP、IL-6等炎症因子能够更准确的评估斑块破裂风险、如何利用炎症生物标志精准识别获益人群、如何使靶向抗炎因子成为治疗颈动脉粥样硬化的有效策略,这些需要在未来的研究中进一步探索。

【利益冲突说明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:李勇勇负责查阅文献、撰写论文;赵开胜指导写作、修改论文。

【参考文献】

[1] HUANG P, HE XY, XU M. The role of miRNA-146a and proinflammatory cytokines in carotid atherosclerosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6657734.

[2] VAN DER HEIDEN K, BARRETT HE, MEESTER EJ, *et al*. SPECT/CT imaging of inflammation and calcification in human carotid atherosclerosis to identify the plaque at risk of rupture [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(5): 2487-2496.

[3] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.

[4] MELNIKOV I, KOZLOV S, POGORELOVA O, *et al*. The monomeric C-reactive protein level is associated with the increase in carotid plaque number in patients with subclinical carotid atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 968267.

[5] LIU L, YI X, LUO H, *et al*. Inflammation and endothelial function relevant genetic polymorphisms in carotid stenosis in southwestern China [J]. *Front Neurol*, 2023, 13: 1076898.

[6] ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.

[7] KONG P, CUI ZY, HUANG XF, *et al*. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.

[8] TALEB S. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(12): 708-715.

[9] BACK M, YURDAGUL A JR, TABAS I, *et al*. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.

[10] 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.

[11] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis--no longer a theory [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 131-142.

[12] NIDORF SM, FIOLET ATL, MOSTERD A, *et al*. Colchicine in patients with chronic coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1838-1847.

[13] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis--from experimental insights to the clinic [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 589-610.

[14] MELNIKOV I, KOZLOV S, SABUROVA O, *et al*. Monomeric C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease: advances and perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2079.

[15] SU H, PEI Y, TIAN C, *et al*. Relationship between high-sensitivity c-reactive protein and subclinical carotid atherosclerosis stratified by glucose metabolic status in Chinese adults [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(1): 39-46.

[16] ALVAREZ GARCIA B, RUIZ C, CHACON P, *et al*. High-sensitivity c-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque [J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(5): 1018-1024.

[17] ARTHURS ZM, ANDERSEN C, STARNES BW, *et al*. A prospective evaluation of c-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47(4): 744-751.

[18] GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, *et al*. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive sum-

- mary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): 3168-3209.
- [19] ZHANG W, SPEISER JL, YE F, *et al*. High-sensitivity c-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein(a): multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(11): 1083-1094.
- [20] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Interleukin (IL-6) immunotherapy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a028456.
- [21] KAMTCHUM-TATUENE J, SABA L, HELDNER MR, *et al*. Interleukin-6 predicts carotid plaque severity, vulnerability, and progression [J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): e22-e33.
- [22] ZIEGLER L, LUNDQVIST J, DREIJ K, *et al*. Expression of interleukin 6 signaling receptors in carotid atherosclerosis [J]. *Vasc Med*, 2021, 26(1): 3-10.
- [23] PEPYS MB, HIRSCHFELD GM, TENNENT GA, *et al*. Targeting c-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2006, 440(7088): 1217-1221.
- [24] JIMENEZ RV, SZALAI AJ. Therapeutic lowering of c-reactive protein [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 619564.
- [25] JONES NR, PEGUES MA, MCCRORY MA, *et al*. A selective inhibitor of human c-reactive protein translation is efficacious in vitro and in c-reactive protein transgenic mice and humans [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2012, 1(11): e52.
- [26] NOVECK R, STROES ES, FLAIM JD, *et al*. Effects of an antisense oligonucleotide inhibitor of c-reactive protein synthesis on the endotoxin challenge response in healthy human male volunteers [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e001084.
- [27] YU Q, LIU Z, WAQAR AB, *et al*. Effects of antisense oligonucleotides against c-reactive protein on the development of atherosclerosis in WHHL rabbits [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 979132.
- [28] ZELLER J, CHEUNG TUNG SHING KS, NERO TL, *et al*. A novel phosphocholine-mimetic inhibits a pro-inflammatory conformational change in c-reactive protein [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(1): e16236.
- [29] BROCH K, ANSTENSRUD AK, WOXHOLT S, *et al*. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(15): 1845-1855.
- [30] WADA Y, JENSEN C, MEYER ASP, *et al*. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *J Cardiol*, 2023, 82(4): 279-285.
- (2023-09-19 收稿, 2024-03-27 修回)
-
- (上接第 678 页)
- 封海霞, 李国宏, 徐翠荣, 等. 压疮监测指标的制定与应用[J]. *护理学杂志*, 2016, 31(24): 12-14.
- [11] Operating Committee of Beijing Nursing Association. Expert consensus on prevention and nursing of intraoperative acquired pressure injury [J]. *Chin J Mod Nurs*, 2020, 26(28): 3853-3861.
- 北京护理学会手术室专业委员会. 术中获得性压力性损伤预防与护理专家共识[J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 26(28): 3853-3861.
- [12] BIAN XB, WANG YL, WANG SC, *et al*. Research status and prospect of lean management in operating room [J]. *Chin J Mod Nurs*, 2018, 24(5): 497-500.
- 边祥博, 王玉玲, 王素婵, 等. 手术室护理精益管理的研究现状及展望[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(5): 497-500.
- [13] EDSBERG LE, BLACK JM, GOLDBERG M, *et al*. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016, 43(6): 585-597.
- [14] DU XL, YU X, LI CL, *et al*. Intraoperative prevention of pressure injuries during neurosurgery [J]. *J Nurs Sci*, 2022, 37(19): 45-48.
- 杜晓亮, 余星, 厉春林, 等. 神经外科手术中获得性压力性损伤的预防护理专案[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(19): 45-48.
- [15] LIU H, YANG LP, ZHENG YZ, *et al*. Study on the informatization application of process optimization based on nursing risk closed-loop management [J]. *China Digital Med*, 2014, 9(7): 75-77.
- 刘辉, 杨丽萍, 郑豫珍, 等. 流程优化在护理风险闭环管理的信息化应用[J]. *中国数字医学*, 2014, 9(7): 75-77.
- [16] SUN X, GONG MF, ZHU XP, *et al*. Development and operation of dynamic closed-loop management mode about nursing risk assessment for critical patients [J]. *Chin J Mod Nurs*, 2016, 22(15): 2178-2182.
- 孙晓, 龚美芳, 朱晓萍, 等. 危重症病人护理风险动态闭环管理模式的构建与运行[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(15): 2178-2182.
- [17] MAO YF, SHI Y, WAN WJ, *et al*. Establishing effective management and communication mechanism to help nursing care quality continuous promotion [J]. *Chin Hosp*, 2013, 17(6): 16-18.
- 毛雅芬, 施雁, 万文洁, 等. 建立有效管理沟通机制促进护理质量持续改进[J]. *中国医院*, 2013, 17(6): 16-18.
- (2023-06-29 收稿, 2024-05-22 修回)