

动脉粥样硬化性心血管疾病的药物治疗研究进展

梁思佳*, 周家国**

(中山大学中山医学院药理学教研室, 广东 广州 510080)

[摘要] 动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患病率的快速增长是国内心血管疾病的重要特征。尽管已知多个因素包括家族遗传、生活方式和饮食习惯等与 ASCVD 的病理过程相关, 但其发病机制尚不明确。目前临床对 ASCVD 的传统干预手段是以低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 为靶标的降脂药物治疗。近年来, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 单抗等药物的出现使降脂治疗焕发新的“生机”。一些抗炎药物在临床试验中显著降低 ASCVD 患者心血管事件发生的风险, 亦展现出了极大的开发潜力。此外, 越来越多的研究从表观遗传的角度来阐明 ASCVD 的发病机制, 发掘出了许多治疗靶点。综述这些药物以及相关靶点的研究进展, 为未来的 ASCVD 临床药物治疗探索方向。

[关键词] 动脉粥样硬化性心血管疾病; 降脂药物; 抗炎药物; 表观遗传学; 药物治疗

[中图分类号] R972.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 12-0897-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.12.003

Progress of Research on Drug Therapy of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

LIANG Sijia, ZHOU Jiaguo

(Department of Pharmacology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] The rapidly increasing prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is an important feature of cardiovascular disease in China. Though the development of ASCVD has been known to be associated with familial inheritance, lifestyle, and dietary habit, the pathogenesis of ASCVD is still unclear. The traditional clinical intervention for ASCVD is lipid-lowering drug therapy targeting low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). In recent years, the emergence of drugs such as proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibody has brought a new “hope” to lipid-lowering treatment. Moreover, some anti-inflammatory drugs have significantly reduced the risk of cardiovascular events in patients with ASCVD in clinical trials, showing their great potential for the treatment of ASCVD. Furthermore, more and more research has clarified the pathogenesis of ASCVD from the perspective of epigenetics, and has discovered many therapeutic targets. This review describes the research progress of these drugs and related targets, in the hope of exploring new direction of clinical drug treatment for ASCVD in the future.

[Key words] atherosclerotic cardiovascular disease; lipid-lowering drug; anti-inflammatory drug; epigenetics; drug therapy

在中国, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 患病率持续上升, 并且在城乡居民疾病死因构成比中占首位; 而动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的快速增长是其重要特征^[1]。这无疑对 ASCVD 的

预防和治疗提出了更高的要求。众所周知, ASCVD 是与脂质代谢和炎症息息相关的慢性进展性血管疾病, 常因病变部位不同导致病情轻重缓急不同, 其病变过程涉及多种血管细胞^[2]与炎性免疫细胞^[3], 包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核-巨噬细胞和中性粒细胞等。目前普遍认为, ASCVD 发病机制复杂且亟待阐明。

临床上对于 ASCVD 的一级预防, 主要根据是否同时罹患其他基础疾病 (糖尿病或慢性肾脏病或高血压等) 和血脂情况等总体风险评估, 随后根据风险程度决定是否需要进行预防性服用阿司匹林、降脂药等药物^[4]。而对于 ASCVD 的二级预防, 主

接受日期: 2023-10-18

项目资助: 国家自然科学基金优秀青年项目 (No. 82322069)

*** 通信作者:** 梁思佳, 博士, 副教授;

研究方向: 代谢性心血管疾病;

Tel: 020-87331155; **E-mail:** liangsj5@mail.sysu.edu.cn

**** 通信作者:** 周家国, 博士, 教授;

研究方向: 心血管疾病防治新靶点的确立;

Tel: 020-87331155; **E-mail:** zhoujg@mail.sysu.edu.cn

要以血脂管理为主, 通过危险分层来确定首要靶标——低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的目标值^[5], 但是对于炎症方面, 尚未有达成一致的干预措施。不过, 一些新兴的单抗药物和传统抗炎药物在临床试验的成功彰显了抗炎药物在 ASCVD 中的治疗潜力。

近年来, 随着对 ASCVD 发病机制的深入研究,

科研人员认识到, 除脂质代谢和炎症通路/炎症因子^[6]外, 表观遗传修饰^[7]对 ASCVD 的发生发展产生了重要的影响, 而机制研究更为 ASCVD 的治疗提供了可能的药物靶点。综述将对 ASCVD 的药物靶点进行分类阐述 (见表 1^[8-17]), 探寻 ASCVD 药物治疗的未来方向。

表 1 针对 ASCVD 的新药
Table 1 Novel drugs targeting ASCVD

新药名称	靶点	作用机制	药物类别	研究阶段
贝派地酸 ^[8] (bempedoic acid)	ATP 柠檬酸裂解酶	降低 LDL-C	化合物	已上市 (美国)
埃维那尤单抗 ^[9] (evinacumab)	血管生成素 3 样蛋白	促进 VLDL-C 和 LDL-C 代谢	单抗	已上市 (美国)
依洛尤单抗 ^[10] (evolocumab)	PCSK9	抑制 PCSK9, 促进 LDL-C 的清除	单抗	已上市
阿利西尤单抗 ^[11] (alirocumab)	PCSK9	抑制 PCSK9, 促进 LDL-C 的清除	单抗	已上市
英克西兰 ^[12] (inclisiran)	PCSK9	选择性降解 PCSK9 mRNA	小干扰 RNA	已上市 (欧美)
PCSK9 反义寡核苷酸 ^[13]	PCSK9	抑制 PCSK9 表达	反义寡核苷酸	临床前研究
二十碳五烯酸乙酯 ^[14] (icosapent ethyl)	TG	降低 TG 的水平	化合物	III 期临床
Lp(a) 反义寡核苷酸 ^[15] (pelacarsen)	Lp(a)	降低 Lp(a)	反义寡核苷酸	II 期临床
卡那单抗 ^[16] (canakinumab)	IL-1 β	靶向 IL-1 β , 抗炎	单抗	III 期临床
泽韦奇单抗 ^[17] (ziltevekimab)	IL-6 配体	抗炎	单抗	II 期临床

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease (动脉粥样硬化性心血管疾病); ATP: adenosine triphosphate (腺苷三磷酸); LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol (低密度脂蛋白胆固醇); VLDL-C: very-low-density lipoprotein cholesterol (极低密度脂蛋白胆固醇); PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (前蛋白转化酶枯草溶菌素 9); TG: triglyceride (甘油三酯); Lp(a): lipoprotein a [脂蛋白 (a)]; IL: interleukin (白细胞介素)

1 降脂药物

国内临床常用降脂药物的药理作用主要为降低 LDL-C 或降低甘油三酯 (triglyceride, TG)。同时这类药物还作用于其他靶点, 例如载脂蛋白 b (apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白 (a) [lipoprotein a, Lp(a)] 等。

1.1 降低 LDL-C 的药物

来自遗传学、流行病学和临床研究的多项证据表明, LDL-C 会导致 ASCVD^[18]。目前临床推荐以中等强度他汀类药物作为起始药物治疗, 必要时联用胆固醇吸收抑制剂或 (和) 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂^[5]。他汀类药物作为降脂治疗的基石, 竞争性抑制 3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMG-CoAR), 使细胞内胆固醇合成减少, 从而促进细胞对血清胆固醇的清除, 其通过降低 LDL-C 来降低心血管风险的效果已被多项证据证

实^[19]。但是他汀类药物带来的肌痛和肝损伤等不良反应是限制其临床效果的重要因素。该类药物所涉及不良反应的机制仍未明确, 临床上在评估利弊后除停药外暂无更有效的方法^[20]。

腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 柠檬酸裂解酶抑制剂贝派地酸 (bempedoic acid) 作用于他汀类药物靶标的上游。在 CLEAR Outcomes 临床试验中^[8], 发现贝派地酸能在他汀类药物的基础上进一步使 LDL-C 降低 18%, 具有良好的降脂效果, 但痛风风险略微升高, 目前已在美国获批用于治疗 ASCVD。埃维那尤单抗 (evinacumab) 为血管生成素 3 样蛋白单抗, 其可促进极低密度脂蛋白胆固醇 (very-low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 和 LDL-C 代谢, 在临床试验中对于接受最大剂量降脂治疗的纯合子家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 患者, 埃维那尤单抗治疗组 LDL-C 水平较基线降低, 而安慰剂组略有增加, 导致治疗 24 周时组间差异高达 49%,

目前已获批用于治疗 12 岁以上纯合子 FH 患者^[9]。这无疑扩大了降脂药物的选择范围。

除他汀类药物, PCSK9 抑制剂是近年来备受关注的药物干预方式^[21]。PCSK9 抑制剂是指通过各种机制减少 PCSK9 与低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 受体的结合从而减少 LDL 受体的降解, 促进 LDL-C 吸收并降低血液中 LDL-C 水平的药物。该类药物对于他汀不耐受或者 FH 患者具有更为安全的降脂效果^[22]。对于这一靶点的药物开发, 最初聚焦于 PCSK9 单克隆抗体, 目前依洛尤单抗 (evolocumab) 和阿利西尤单抗 (alirocumab) 均已上市。依洛尤单抗的给药剂量为每 2 周 140 mg 或每月 420 mg^[10]。这 2 种剂量产生相似程度的血浆 LDL-C 水平降低: 在 III 期临床试验中, 依洛尤单抗无论是作为单一疗法、添加到他汀类药物治疗中、给予他汀类药物不耐受的患者还是给予杂合子 FH, 这 2 种剂量均使血浆 LDL-C 水平降低约 60%。尽管所有依洛尤单抗治疗组报告的注射部位反应事件更频繁, 但大多数不良事件在所有依洛尤单抗治疗组 and 对应安慰剂组中发生的频率相似, 并无显著变化; 此外, 所有依洛尤单抗治疗组 and 对应安慰剂组中均有约 0.1% 的患者因注射部位产生不良反应而停止接受药物。阿利西尤单抗亦能在他汀类耐受最大剂量的情况下进一步降低 LDL-C 水平并且减少心血管事件发生率^[11]。鉴于 PCSK9 单抗的临床有效性, 近年来研究人员越来越多地针对 PCSK9 开发设计药物。小干扰 RNA 英克西兰 (inclisiran) 可选择性降解 PCSK9 mRNA, 抑制 PCSK9 翻译并降低 PCSK9 蛋白合成和血浆水平, 从而降低血浆 LDL-C 水平^[23]。在 ORION-10 和 ORION-11 试验中, 英克西兰治疗使血浆 LDL-C 水平降低 50%^[12], 虽然注射部位的不良反应较安慰剂组有小幅度增加, 但这类不良反应较轻微, 未产生严重后果, 且总体不良反应发生率与安慰剂组相似。事实上, 患者依从性不佳是影响血脂管理效果的重要原因。而英克西兰具有超长药效, 注射 1 次药效可维持半年, 大大提高了患者的依从性, 已在欧美获批用于治疗原发性高胆固醇血症患者。考虑到注射这一给药方式带来的不良反应很难避免, 目前已有抑制 PCSK9 的口服反义寡核苷

酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 正在开发中, 口服给药 ASO 与癸酸钠复合片剂, 生物利用度相较于注射给药提高了 5%~7%^[13], 后续的临床前试验正在进行中。口服制剂可以规避注射带来的不良反应, 有望扩大 PCSK9 抑制剂的应用范围, 为患者带来福音。

1.2 降低 TG 的药物

多项证据支持, 富含 TG 的脂蛋白在 ASCVD 的发生发展中具有关键作用, 药物靶向作用 TG 可以降低 ASCVD 风险。贝特类药物可能通过作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 和激活脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 而降低 TG。佩玛贝特 (pemafibrate) 为新型贝特类药物, 在 2022 年的大规模 III 期临床试验中, 对于患有轻至中度的高甘油三酯血症以及 2 型糖尿病患者, 尽管佩玛贝特降低了 TG 和 VLDL-C 等水平, 但是佩玛贝特治疗组患者心血管事件的发生率并不低于安慰剂组患者^[24]。同样, 烟酸类药物也存在这一问题^[25], 即使可以改善 TG 和高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平, 但是并无临床获益。

值得注意的是, 二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 乙酯高纯度形式二十碳五烯酸乙酯 (icosapent ethyl, IPE) 治疗减少心血管事件的干预试验 (reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial, REDUCE-IT) 显示, IPE 可以降低 TG 的水平并改善患者预后。该试验将患者随机分为 IPE (2 g, 每天 2 次) 治疗组和安慰剂组。主要终点是心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、冠状动脉血运重建或不稳定心绞痛的复合终点; 关键的次要终点是心血管死亡、非致命性心肌梗死或非致命性卒中的复合终点。在随访中位时间点 (4.9 年) 时, IPE 治疗组患者发生缺血性事件 (包括心血管死亡) 的风险显著低于安慰剂组患者^[14]。这一结果证实了降低 TG 对于临床 ASCVD 患者的益处, 也明确了临床药物治疗降低 TG 的必要性。

1.3 降低其他脂蛋白的药物

遗传学证据显示 Lp (a) 与 ASCVD 之间存在

密切的关系^[26], 并且它对 CVD 的益处可能与其降低的绝对值有关。目前针对 Lp(a) 的药物有肝细胞定向的 Lp(a) 反义寡核苷酸 pelacarsen, II 期临床证实其有良好的直接降低 Lp(a) 效果和安全性, 并对 LDL-C 具有轻至中度降低作用^[15]。

2 抗炎药物

ASCVD 有多种危险因素, 包括吸烟、高血压^[27]和代谢类疾病等。这些危险因素对 ASCVD 的致病机制并未完全阐明, 但是其中的大部分均可通过炎症影响 ASCVD。炎症指标 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 可在低 LDL-C 的患者中, 预测心血管风险^[28]。最新研究表明, 在接受他汀类药物治疗的患者中, 通过高敏 CRP 评估的炎症比通过 LDL-C 评估的胆固醇更能预测未来心血管事件和死亡的风险^[29]。这些数据对除他汀类药物治疗之外的辅助治疗选择具有重要参考意义, 并表明可能需要积极使用降脂和炎症抑制的联合疗法, 以进一步降低动脉粥样硬化风险^[30]。这些均提示, 抗炎是一项极具潜力的 ASCVD 治疗措施。

炎症因子在炎症过程中发挥着举足轻重的作用。如前所述, 抗炎有望治疗 ASCVD。例如, 针对炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的卡那单抗 (canakinumab), 在名为 CANTOS 的大型 III 期临床试验中表现出不依赖于通过降低血脂来减少心血管事件复发频率的作用^[16]。CANTOS 试验的后续分析表明, 患者使用单次剂量卡那单抗后, 研究者可通过评估其高敏 CRP 降低的程度, 来识别最有可能从持续治疗中获得最大益处的个体。与 LDL-C 类似, 使用卡那单抗后患者的炎症指标越低其临床效果越好。IL-6 是动脉粥样硬化血栓形成的关键因素。II 期临床试验结果显示, 针对 IL-6 配体的全人源单克隆抗体泽韦奇单抗 (ziltivekimab) 可以显著降低高敏 CRP 这一与 ASCVD 相关的炎症指标以及血栓形成的生物标志物水平, 且耐受性良好^[17], 后续临床效果正在进一步试验中。这些药物的临床试验数据进一步印证了干预炎症作为 ASCVD 治疗方向的可行性。

除炎症因子外, 炎症小体在 ASCVD 的炎症过

程中也十分重要。含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族蛋白 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体是目前被广泛研究的炎症介质。抑制 NLRP3 炎症小体可缓解 *ApoE*^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化^[31], 提示 NLRP3 炎症小体也是有潜力的 ASCVD 治疗靶点。I 期临床试验已证明了特异性 NLRP3 炎症小体抑制剂达泮舒腓 (dapansutrile) 在左心室射血分数降低的心力衰竭患者中的安全性和耐受性^[32], 并且一项针对痛风患者的 II 期临床试验显示, 该药具有良好的安全性和减轻疼痛的效果, 但其对于 ASCVD 的临床效果尚未被探究, 期待后续的临床试验。P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路在多种心血管疾病中被激活。在一项针对非 ST 段抬高型心肌梗死患者的 II 期临床试验中, 患者口服使用选择性的、可逆的竞争性 p38 MAPK 抑制剂洛吡莫德 (losmapimod) 后, 炎症减轻, 耐受良好。然而在后续研究中发现, 洛吡莫德并不能降低主要缺血性心血管事件的风险^[33]。不过, 由于该试验监测时间有限, 故不能排除洛吡莫德作为抗炎治疗将对 ASCVD 有远期疗效的可能性。

当然, 一些传统的抗炎药物, 例如秋水仙碱, 也被证明具有良好的降低心血管事件风险的效果。秋水仙碱是从秋水仙球茎中提取的天然产物, 数千年来已成功用于治疗炎症性疾病。Nidorf 等^[34]报道了针对秋水仙碱的大型临床试验 COLCOT 和 LoDoCo2 的研究结果。COLCOT 试验发现在近期发生心肌梗死的患者中, 每天 1 次服用 0.5 mg 秋水仙碱的患者发生缺血性心血管事件风险显著低于安慰剂组患者; 在针对慢性冠心病患者的 LoDoCo2 试验中, 每天 1 次服用 0.5 mg 秋水仙碱的患者发生心血管事件的风险显著低于安慰剂组患者。COLCOT 和 LoDoCo2 试验均表明低剂量的秋水仙碱对于存在心血管风险的患者具有心血管保护作用。事实上, 上述试验很可能会改变目前的临床实践, 即改以小剂量抗炎药物作为急性心血管事件后患者的维持治疗。同时, 秋水仙碱与昂贵的单抗相比, 更加具有价格优势, 作为二级预防更具可行性。但是, 并不是所

有的传统抗炎药物都如秋水仙碱般能观察到预期的结果。在一项针对稳定型 ASCVD 患者中的临床试验中, 小剂量甲氨蝶呤并未表现出降低心血管事件的益处^[35]。

值得注意的是, 在看到抗炎药物对 ASCVD 的益处的同时, 在上文提到的一些试验例如 CANTOS 和 LoDoCo2 中, 都能观察到与感染相关的疾病 (尤其是肺炎) 有统计学差异的小幅增加。而且探究小剂量甲氨蝶呤对心血管事件保护性的临床试验中, 皮肤癌的罹患率显著增加, 这也从侧面反映了抗炎治疗的潜在限制: 即干扰恶性肿瘤的免疫监视。抗炎治疗可能会打破体内的免疫稳态, 这是常规将抗炎药物运用于 ASCVD 等心血管疾病的二级预防等所必须考虑的问题。在 ASCVD 发病的不同时期实施抗炎药物精准治疗, 并缩小其靶标范围, 是极具潜力的开发方向^[36]。

3 作用于其他靶点的药物

目前, ASCVD 的药物开发常针对降脂和抗炎 2 个方面。不过随着大量研究证据的出现, 越来越多的新的调控分子涌现出来。这些新的分子有望成为开发 ASCVD 药物的潜在靶点。

如上所述, 炎症可以作为危险因素 (包括吸烟、高脂饮食、较少运动等生活方式或行为习惯) 与 ASCVD 的“桥梁”。事实上, ASCVD 是受到生活方式和遗传双重调节的疾病^[37]。而在这一过程中, 表观遗传学同样可作为连接危险因素和 ASCVD 的“桥梁”。甚至有学者认为, ASCVD 是“表观遗传学”疾病^[38]。ASCVD 中的表观遗传修饰, 就涵盖了許多潜在的药物靶点。

表观遗传修饰, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等, 这些修饰都有其特定的分子, 例如 DNA 甲基转移酶家族 (DNA methyltransferases, DNMTs) 介导 DNA 的甲基化, Tet 蛋白家族 (ten eleven translocation proteins, Tets) 可逆转 DNA 的甲基化。有多项研究证明, ASCVD 过程中, 多数基因的 DNA 甲基化比例增加, 广谱 DNA 甲基化酶抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷 (5-aza-2'-deoxycytidine) 可以减轻 *ApoE*^{-/-} 小鼠的

动脉粥样硬化^[39]。此外, 2 项独立研究共同证实, 造血细胞中体细胞编码 *Tet2* 基因中的突变, 可促进突变血细胞的扩增, 而这种克隆性造血与 ASCVD 的风险增加相关。随后在 *Ldlr*^{-/-} 小鼠中使用 *Tet2* 缺陷细胞进行部分骨髓重建使其克隆扩张, 可导致动脉粥样硬化斑块大小显著增加^[40]。这些结果均证实 *Tet2* 具有抗动脉粥样硬化和血管保护作用, 该作用是通过抑制促炎因子和趋化因子的上调来实现的。综上, *Tet2* 激动剂可能在临床上具有 ASCVD 保护作用。这也就意味着, 调控 ASCVD 过程中的 DNA 甲基化进程具有治疗潜力。

组蛋白修饰 (甲基化和乙酰化) 对靶基因表达的影响具有细胞类型和表观遗传标记特异性。例如, 组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸的三甲基化 (trimethylation of lysine 27 on histone 3, H3K27me3) 是沉默表观遗传标记, 而组蛋白 3 上的第 4 位赖氨酸的三甲基化 (trimethylation of lysine 4 on histone 3, H3K4me3) 可以打开染色质并激活基因转录。目前, 研究者们也在人和小鼠中发现了多种多样的组蛋白甲基转移酶/去甲基酶和组蛋白乙酰化酶/脱乙酰化酶。Zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 是多梳抑制复合物 2 的催化亚基, 是心血管发育和疾病中经过充分研究的组蛋白甲基转移酶之一。EZH2 过表达促进高脂饮食喂养的 *ApoE*^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化病变的进展, 表明 EZH2 上调可驱动体内动脉粥样硬化的发展^[41]。从机制上讲, EZH2 通过 DNMT1 介导的 DNA 甲基化减少 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的 mRNA 和蛋白水平, 从而促进氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 诱导小鼠和人类巨噬细胞发生泡沫化。同时, DNMT1 的药理学抑制剂或 DNMT1 siRNA 的应用逆转了 EZH2 诱导的 ABCA1 下调和泡沫细胞形成, 表明 EZH2 和 DNMT1 协同作用抑制 ABCA1 依赖性胆固醇外流并促进泡沫细胞形成从而加重动脉粥样硬化。与 DNA 甲基化类似, 可逆的组蛋白甲基化/乙酰化过程, 为 ASCVD 提供了很大的药物干预空间。

微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一类由

内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 它们通过与 mRNA 的相互作用影响蛋白质的合成。文献表明, miRNAs 对 ASCVD 的发生发展有重要作用。抑制 *ApoE*^{-/-} 小鼠的内源性血管 miRNA-217 可改善血管收缩性并减少动脉粥样硬化^[42], 这提示着 miRNA-217 是可能的药物靶点。而 miRNA-204 可以通过经典/非经典途径抑制清道夫受体 A (scavenger receptor-A, SR-A) 和分化簇 36 (cluster of differentiation 36, CD36, 为 SR-B 成员) 的表达, 减少其介导的脂质摄取而减轻动脉粥样硬化^[43]。有趣的是, 活化 T 细胞核因子 c3 (nuclear factor of activated T-cell c3, NFATc3) 是 miRNA 的关键上游分子, 其促进 miRNA-204 转录表达, 进而抑制动脉粥样硬化。临床上常用的免疫抑制剂如环孢素 A 和他克莫司主要通过抑制 NFAT 信号用于治疗器官移植后的免疫排斥反应, 但这类药物长期应用会导致动脉粥样硬化等严重副作用, 提示抑制 NFAT-miR-204 轴可能是免疫抑制药物诱发动脉粥样硬化的分子基础, 这对提高器官移植患者生存率和延长免疫抑制药物作用时间具有重要临床指导意义。

另外, “短小精悍”的 miRNA 还具有十分巨大的优势——作为小分子适合设计成靶向递送的药物。有研究将 pH 低插入肽 (pH low-insertion peptide, pHLIP) 作为 miRNA-33 反义寡核苷酸的载体递送至动脉粥样硬化斑块来探究 miRNA-33 对动脉粥样硬化的治疗作用。pHLIP 是一类新型水溶性膜分子, 针对细胞表面的高酸度区域, 已用于将

miRNA 抑制剂递送到肿瘤和肾脏的酸性环境中。鉴于巨噬细胞泡沫中的缺氧细胞和动脉粥样硬化脂质核心的酸性环境, 抗 miRNA-33 pHLIP 在血管病变中特异性靶向巨噬细胞的效果良好, 进而可以通过增加胶原含量和减少血管病变内的脂质积累来加速动脉粥样硬化过程中炎症的消退^[44]。这一结果十分具有临床价值, 如同上文中所提到的抗炎药物, 在炎症起始和消退的阶段, 在不同的器官和作用部位, 同样的药物可能带来完全不一样的效果。若针对 ASCVD 患者的巨噬细胞设计 miRNA 靶向递送药物, 无疑将会给 ASCVD 的治疗带来全新的局面。

4 总结与展望

ASCVD 重在治, 更重在防。如何提高 ASCVD 一级预防的有效性, 是科研工作者和临床工作者需要共同解决的问题。值得肯定的是, 降脂药物在 ASCVD 的二级预防中已经取得了很好的疗效。但这还远远不够。ASCVD 患者的心血管事件风险仍是巨大的生命威胁, 并且, 无法耐受他汀类药物的患者也急需更加安全有效的降脂药物。抗炎药物在一些大型临床试验中所表现出的优点让药物研发工作者看到了希望。抗炎药物和降脂药物的联合用药, 可能会使 ASCVD 的临床治疗“焕然一新”。当然, ASCVD 的发病机制探索, 才是找到药物治疗靶点的关键。多项研究证据揭示了表观遗传修饰分子和 miRNA 在 ASCVD 发展中的重要作用, 这同样也是药物治疗的未来方向。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] Libby P, Buring J E, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56[2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420554/>. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- [3] 李婧玉, 李琦, 陈畅. 免疫细胞在动脉粥样硬化进程中作用的研究进展 [J]. 药学进展, 2023, 47(7): 542-550.
- [4] 中国心血管病一级预防指南 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(1): 44-64.
- [5] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南 (2023 年)
- [6] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131[2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459215/>. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7.
- [7] Kuznetsova T, Prange K H M, Glass C K, et al. Transcriptional and epigenetic regulation of macrophages in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(4): 216-228.
- [8] Ray K K, Bays H E, Catapano A L, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2019,

- 380(11): 1022–1032.
- [9] Raal F J, Rosenson R S, Reeskamp L F, *et al.* Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 711–720.
- [10] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713–1722.
- [11] Robinson J G, Farnier M, Krempf M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489–1499.
- [12] Ray K K, Wright R S, Kallend D, *et al.* Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507–1519.
- [13] Gennemark P, Walter K, Clemmensen N, *et al.* An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593): eabe9117[2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980578/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe9117.
- [14] Bhatt D L, Steg P G, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11–22.
- [15] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, *et al.* Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 244–255.
- [16] Ridker P M, MacFadyen J G, Everett B M, *et al.* Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10118): 319–328.
- [17] Ridker P M, Devalaraja M, Baeres F M M, *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.
- [18] Ference B A, Ginsberg H N, 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.
- [19] Mach F, Ray K K, Wiklund O, *et al.* Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27): 2526–2539.
- [20] Ward N C, Watts G F, Eckel R H. Statin toxicity[J/OL]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 328–350.
- [21] Rifai M A, Ballantyne C M. PCSK9-targeted therapies: present and future approaches[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12): 805–806.
- [22] Sabatine M S. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 155–165.
- [23] Ray K K, Wright R S, Kallend D, *et al.* Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507–1519.
- [24] Das Pradhan A, Glynn R J, Fruchart J C, *et al.* Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923–1934.
- [25] AIM-HIGH Investigators, Boden W E, Probstfield J L, *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255–2267.
- [26] Burgess S, Ference B A, Staley J R, *et al.* Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(7): 619–627.
- [27] Guzik T J, Touyz R M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 660–667.
- [28] Ridker P M. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(6): 712–723.
- [29] Ridker P M, Bhatt D L, Pradhan A D, *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.
- [30] 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.
- [31] van der Heijden T, Kritikou E, Venema W, *et al.* NLRP3 inflammasome inhibition by mec950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein e-deficient mice—brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8): 1457–1461.
- [32] Wohlford G F, Van Tassel B W, Billingsley H E, *et al.* Phase 1b, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3

- inhibitor dapansutril in subjects with NYHA II–III systolic heart failure[J/OL]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(1): 49[2023-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235030/>. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000931.
- [33] O'Donoghue M L, Glaser R, Cavender M A, *et al.* Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(15): 1591–1599.
- [34] Nidorf S M, Fiolet A T L, Mosterd A, *et al.* Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1838–1847.
- [35] Pm R, Bm E, A P, *et al.* Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J/OL]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8)[2023-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415610/>. DOI: 10.1056/NEJMoA1809798.
- [36] Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 589–610.
- [37] Rizzacasa B, Amati F, Romeo F, *et al.* Epigenetic modification in coronary atherosclerosis: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10): 1352–1365.
- [38] Xu S, Pelisek J, Jin Z G. Atherosclerosis is an epigenetic disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 739–742.
- [39] Zhuang J, Luan P, Li H, *et al.* The Yin-Yang dynamics of DNA methylation is the key regulator for smooth muscle cell phenotype switch and vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 84–97.
- [40] Fuster J J, MacLauchlan S, Zuriaga M A, *et al.* Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice [J]. *Science*, 2017, 355(6327): 842–847.
- [41] Lv Y C, Tang Y Y, Zhang P, *et al.* Histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2-mediated ABCA1 promoter DNA methylation contributes to the progression of atherosclerosis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295295/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0157265.
- [42] de Yébenes V G, Briones A M, Martos-Folgado I, *et al.* Aging-associated miR-217 aggravates atherosclerosis and promotes cardiovascular dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(10): 2408–2424.
- [43] Liu X, Guo J W, Lin X C, *et al.* Macrophage NFATc3 prevents foam cell formation and atherosclerosis: evidence and mechanisms[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4847–4861.
- [44] Zhang X, Rotllan N, Canfrán-Duque A, *et al.* Targeted suppression of miRNA-33 using pHLIP improves atherosclerosis regression[J]. *Circ Res*, 2022, 131(1): 77–90.



【专家介绍】梁思佳：中山大学中山医学院药理教研室副教授，国家优青、广东省杰青。致力于动脉粥样硬化发病机制研究，系统研究心血管系统钙池操纵性钙通道和钙激活氯通道在疾病中的病理学意义。近年来以通信作者在 *Eur Heart J*, *Adv Sci*, *Br J Pharmacol* 等杂志发表研究性论文 20 余篇。获得 4 项国家自然科学基金、广东省杰出青年项目等基金资助。申请国家发明专利 4 项。副主编、参编药理学国家级规划教材 6 部。现任中国药理学学会心血管药理专业委员会副秘书长、中国药理学学会心血管药理青年委员会副主任委员、中国药理学学会表观遗传学药理专业委员会委员、中国药理学学会生化与分子药理学专业委员会青年委员。担任 *Eur Heart J*, *Adv Sci*, *Cell Death Differ* 等杂志审稿人。



【专家介绍】周家国：中山大学中山医学院副院长，教授，博士生导师，国家杰出青年基金获得者，广东省“珠江学者”特聘教授，教育部新世纪优秀人才，广东省“特支计划”科技创新领军人才，广东省医学领军人才，全国百篇优秀博士学位论文作者。现为中国药理学学会心血管药理专业委员会主任委员，中国药理学学会肾脏药理专业委员会常务委员、中国病理生理学会转化医学委员会常务委员和广东省药理学学会副理事长。

周家国教授 2004 年毕业于中山大学药理学专业，获博士学位。2007—2008 年在美国从事博士后研究工作。2008 年 12 月被聘为中山大学教授。一直从事离子通道与疾病，特别是钙离子通道和氯离子通道功能变化与疾病关系的研究工作。已在 *Circulation*, *Eur Heart J*, *Gut*, *Hypertension*, *J Am Soc Nephrol*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 等杂志发表 SCI 收录论著 50 多篇，论著他引 2 000 多次。研究工作先后获得国家杰出青年自然科学基金、国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金区域联合重点项目、国家自然科学基金重大研究计划等资助。