DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0831
文章编号 1671-8852(2026)10-1421-10

冠心病免疫炎症调控机制及临床转化的研究进展

戴安娜 刘力源 黄延鑫 王 谦 易 欣
武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室
湖北 武汉 430060

摘要 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是全球心血管疾病死亡的首要原因,其病理核心为动脉粥样硬化。近年来的研究揭示炎症反应贯穿动脉粥样硬化发生发展的全过程,靶向干预免疫炎症反应是未来冠心病防治的新方向。本文旨在探讨免疫炎症反应在CHD中的关键作用,通过整合代谢性炎症假说总结抗炎药物(如秋水仙碱等)、促炎因子靶向阻断(以卡纳单抗为代表)及免疫调节疗法,归纳现行的CHD免疫炎症干预方案的研究进展,并探讨其在CHD发生发展及心肌梗死后心室重构中的转化潜力。

关键词 冠状动脉粥样硬化性心脏病;免疫炎症反应;免疫调节治疗;抗炎治疗;秋水仙碱;促炎因子靶向阻断
中图分类号 R541 **文献标志码** A

Advances in immune-inflammatory mechanisms and clinical translation in coronary heart disease

DAI Anna, LIU Liyuan, HUANG Yanxin, WANG Qian, YI Xin
Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Institute of Cardiovascular Diseases, Wuhan University; & Hubei Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is the leading cause of cardiovascular mortality worldwide, with atherosclerosis as its pathological core. Recent studies have revealed that inflammatory responses are involved throughout the process of atherosclerosis development, making targeted modulation of immune-inflammatory reactions a promising new approach for future CHD prevention and treatment. This review aims to explore the pivotal role of immune-inflammatory responses in CHD. By integrating the metabolic inflammation hypothesis, we summarize current research advances in immune-inflammatory intervention strategies for CHD, including anti-inflammatory drugs (such as colchicine), targeted blockade of pro-inflammatory factors (exemplified by canakinumab), and immunomodulatory therapies. Additionally, we discuss their translational potential for the treatment of CHD progression and post-myocardial infarction ventricular remodeling.

Key Words Coronary Atherosclerotic Heart Disease; Immune-Inflammatory Reactions; Immuno-modulating Therapy; Anti-Inflammatory Treatment; Colchicine; Targeted Blockade of Pro-Inflammatory Factors

课题来源:国家自然科学基金面上项目(编号:82370414)。
作者简介:戴安娜,女,2006—,主要从事冠心病临床及基础研究,E-mail:3246786790@qq.com;刘力源,男,1998—,医学硕士,主要从事心肌缺血损伤与心肌程序性细胞死亡调控研究,E-mail:975452640@qq.com;戴安娜与刘力源为本文共同第一作者。
通信作者:易欣,E-mail:yixin2022@whu.edu.cn。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病,coronary heart disease, CHD)是一组以动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为病理基础的疾病[1],其斑块形成是一个慢性炎症驱动的动态过程,涉及内皮损伤、脂质沉积、免疫细胞浸润及纤维修复等多个环节[2],动脉粥样硬化斑块的病理变化进程与CHD疾病转归及患者预后息息相关。近来,有研究[3]利用单细胞转录组学及蛋白组学技术分析发现,与无症状的动脉粥样硬化斑块患者相比,出现临床不良心血管事件(如缺血性脑卒中或心肌梗死)患者的动脉粥样硬化斑块中免疫细胞组成失衡,T细胞及巨噬细胞激活且伴随着白细胞介素(interleukin, IL)-1β的过度合成与活化。这揭示了斑块局部及全身免疫反应的相互作用是斑块不稳定的驱动因素。

基于此,本文围绕促炎信号通路及调节性T细胞(regulatory T cells,Tregs)总结了炎症反应在动脉粥样硬化斑块形成、破裂中的作用,并进一步探讨了心肌缺血再灌注损伤及心肌梗死后心室重构中炎症反应所扮演的角色。进一步,通过整合代谢性炎症假说,归纳了以秋水仙碱为代表的传统抗炎药物的新适应证转化价值与困难,以及以卡纳单抗为代表的新型促炎因子靶向抑制剂的前景与优势,并汇总了这两类药物用于冠心病抗炎治疗的相关临床试验摘要,以期为CHD的免疫炎症干预提供理论依据并为临床实践提供参考。

1 免疫炎症贯穿冠心病的发生与发展

1.1 免疫炎症与动脉粥样硬化斑块形成 目前最为公认的观点是“损伤反应假说”,炎症反应被认为是这一假说最为重要的环节。1973年,美国华盛顿大学医学院ROSS和GLOMSET就首次明确提出AS是一种炎症性疾病,是一种对损伤的过度防御反应[4]。近年来,代谢性炎症机制研究取得突破进展,这种由机体内脂质代谢紊乱,进而驱动炎症因子损伤血管内皮的慢性炎症现象成为冠心病发生发展的关键节点[5]。简单来说就是在脂蛋白、剪切力、感染性微生物、高血压等各种损伤因素的作用下,引起单独或联合诱导的内皮功能紊乱,此时循环中的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)在动脉管壁不断沉积。与此同时,LDL被氧化形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized-LDL, ox-LDL),成为炎症反应刺激物,诱导内皮细胞和平滑肌细胞表达黏附分子、炎症趋化因子及生长因子,它们与单核细胞表面受体结合促使单核细胞向病变位置迁移、浸润并分化为巨噬细胞和树突状细胞,进而触发一系列的免疫反应。巨噬细胞不断摄取ox-LDL后形成泡沫细胞,最终形成脂核,同时,平滑肌细胞迁入内膜并增殖,成为斑块纤维帽的主要细胞来源。上述过程共同促进动脉粥样硬化斑块的形成。

1.2 免疫炎症与动脉粥样硬化斑块破裂 动脉粥样硬化病理进展的整个过程中,巨噬细胞始终发挥着关键作用。由于巨噬细胞对ox-LDL的摄取,所形成的泡沫细胞会出现胞质功能障碍,并持续发生凋亡。同时,巨噬细胞可以有效吞噬清除细胞碎片及内容物,从而保持斑块内环境稳态。然而,在晚期斑块中未被及时清除的凋亡细胞继发了坏死,此时形成斑块的坏死核心,坏死物质即危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMP)释放促进斑块内部炎症反应,并刺激巨噬细胞活化分泌蛋白水解酶,如组织蛋白酶和基质金属蛋白酶不断降解细胞外基质使斑块纤维帽变薄,形成易损斑块[6-7],这个过程包含多种细胞介质和炎症因子相互作用。其中,T细胞(包括$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞)通过分泌炎症因子参与到动脉粥样硬化斑块形成破裂的病理进程中。广为人知的炎症标志物包括IL-6、干扰素γ(interferon γ,IFN-γ)、IL-1β、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等。$CD4^+$ T细胞也被称为辅助性T细胞(T helper, Th),是一群异质性细胞,包括Th1、Th2、Th17等亚群及Tregs这一规模较小的亚群[8]。其中,Th1细胞分泌TNF-α、IFN-γ等促炎因子发挥促动脉粥样硬化的作用,其中IFN-γ通过抑制平滑肌细胞向收缩型分化,干扰Ⅰ型胶原的分泌与成熟,使斑块呈现胶原含量降低的易损表型[9]。而Treg细胞主要通过分泌IL-10、IL-35及转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β),拮抗Th1细胞的作用,进而发挥抑制AS的效应[10]。近来已有研究[11]通过Treg细胞相关生物标志物区分了心肌梗死患者和稳定型冠心病患者,揭示了Treg细胞在AS中独特的保护效应。与此同时,Th17细胞则协同Treg细胞促进斑块厚胶原纤维帽的形成,以增强斑块对血流动力学机械冲击的承受能力[12]。

1.3 心肌梗死后的炎症反应 冠状动脉粥样硬化斑块从稳定斑块变为易损斑块,是导致急性冠状动脉综合征的主要病理基础。心肌梗死是冠心病进展的急性危重阶段的临床表现,其病理演变过程涉

及损伤、重构与修复的动态交织[13-14]，心肌细胞对缺血刺激极为敏感，急性心肌梗死发生时，心肌组织因血供急剧减少或完全中断引发氧代谢失衡，伴随Na^+/K^+-ATP酶功能障碍，导致细胞水肿并引发代谢紊乱，最终造成心肌结构性损伤。这种持续性损伤最终导致心肌细胞程序性死亡，进而触发级联炎症反应，这种病理过程是心肌梗死损伤扩大的核心机制[15]。其中早期炎症反应通过双重通路主导心肌损伤，其一，缺血坏死心肌释放的DAMPs激活巨噬细胞表面Toll样受体4（Toll like receptor 4，TLR4）[16]，触发核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路诱导如NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体与pro-IL-1β转录[17]；其二，成纤维细胞与巨噬细胞通过TLR4-NF-κB轴合成pro-IL-1β后，NLRP3识别线粒体损伤信号并剪切生成活性IL-1β[18]。成熟IL-1β通过自分泌/旁分泌方式激活JAK-STAT（Janus kinase-signal transducer and activator of transcription）通路，引发TNF-α、IL-6等炎症因子爆发，驱动中性粒细胞与单核细胞募集，对心肌组织造成缺血外的再度损伤[19-20]。

1.4　心脏重构的免疫炎症调控　在心肌梗死的早期，巨噬细胞的浸润发挥着双重调控作用。一方面，巨噬细胞清除死亡的心肌细胞碎片，促进缺血损伤心肌的愈合。心肌梗死后的修复阶段以具有抗炎或修复特性的巨噬细胞（M2型）的快速增殖为标志，从而在大约10 d的过程中通过分泌抗炎因子TGF-β启动炎症的消退。同时，TGF-β激活成纤维细胞转化为肌成纤维细胞，促进胶原沉积和细胞外基质的合成，促进受损心肌修复性组织重塑。另一方面，巨噬细胞表型转换障碍所导致的过度纤维化，是心肌梗死后心室重构的重要机制之一[21]。此前的研究聚焦于诱导M2型巨噬细胞极化，或增强M2型巨噬细胞功能以促进心肌梗死后心脏修复[22]。近年来，单细胞测序研究进一步揭示了从募集的单核细胞向具有炎症表型的表达整合素β1-TF-FⅦ的巨噬细胞分化的轨迹。特异性阻断TF-FⅦa依赖性蛋白酶信号传导，可以实现对心脏巨噬细胞有益的重编程，并产生心肌梗死后的心肌保护作用[23]。这些发现进一步表明，炎症反应是心肌梗死中诱导心肌损伤、心肌组织修复及心脏重构的关键机制，而靶向这些炎症相关的信号通路来改善心肌梗死患者的预后，具有明确的可行性。

2　免疫炎症干预治疗冠心病的策略

随着AS免疫机制研究的深入，炎症在其病理生理学中的有害作用已得到明确证实。研究[24-25]发现，在冠心病人群中，超敏C反应蛋白、IL-6等炎症标志物水平显著升高，并进一步验证了这些炎症标志物作为心血管患者风险分层的生物标志物的潜力。进一步的研究[26]揭示，随着炎症标志物超敏C反应蛋白降低，患者非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因不稳定型心绞痛入院、动脉血运重建术或心血管死亡等血管不良事件的首次发生率降低。这提示通过干预炎症通路或免疫调节相关靶点防治AS具有可行性，这种免疫炎症干预为冠心病的治疗提供了新的方向。

2.1　传统抗炎治疗　抗炎治疗是当前冠心病干预的重要方向之一，随着研究的深入，许多心血管疾病的临床干预手段也被发现可以有效降低炎症风险。例如，除降脂外，他汀类药物还可抑制NF-κB通路减少炎症因子产生[27-28]；抗血小板药物（如阿司匹林、P2Y12抑制剂）间接抑制血小板介导的炎症反应[29-30]，以及血管紧张素转换酶抑制剂ACEI/ARB可以降低血管紧张素Ⅱ介导的炎症反应[31]。尽管上述药物药理作用明确，然而抗炎并不是它们的主要效应。传统的抗炎药物如糖皮质激素、非甾体类解热镇痛药、秋水仙碱等免疫抑制剂在自身免疫性疾病中被广泛应用。随着炎症反应在AS中的作用逐渐被揭示，抗炎药物在CHD治疗中的潜在价值也受到越来越多的关注和尝试[32]。

糖皮质激素是由肾上腺皮质层束状带合成的类固醇激素，在调节机体能量代谢、水电解质平衡、免疫反应、血压和应激反应等诸多方面发挥关键作用。基于其强大的抗炎特性，在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病及重症感染等免疫炎性疾病中运用广泛。然而，慢性、全身性糖皮质激素过量与动脉粥样硬化增加呈正相关，且现有证据表明，糖皮质激素在动脉粥样硬化斑块形成引起的心血管并发症中具有致病作用。因此，长期使用糖皮质激素带来的隐患是限制其成为CHD抗炎治疗方案的主要原因。值得注意的是，11β-羟基类固醇脱氢酶（11β-hydroxysteroid dehydrogenase，11β-HSD）在血管壁局部调节糖皮质激素的效应已经得到了广泛的研究，现有的证据[33]提示同工酶11β-HSD1促进了AS斑块的进展，而11β-HSD2可能发挥保护作用。在动物模型中，11β-HSD1基因缺失和药理

抑制均表现出抗AS的效应[34-36]。此外,类固醇激素的同源受体在动脉粥样硬化斑块中的分布与调控也备受关注。研究[37]发现,血管内皮细胞糖皮质激素受体的激活体现出抗AS的效应,与之相反,巨噬细胞糖皮质激素受体的激活则被证明能够促进AS形成[38]。这体现了激素受体在AS中作用的细胞异质性。基于以上研究结论,通过开发药物干扰11β-HSD1表达或抑制其活性以调节血管壁局部免疫环境,或开发能够靶向激活血管内皮细胞糖皮质激素受体的药物递送系统,具有良好的临床转化前景。

阿司匹林因其确切的抗血小板聚集的作用,目前是CHD治疗的一线药物。除阿司匹林外,其他的非甾体类解热镇痛药是否存在与糖皮质激素相似的心血管风险一直备受关注。罗非昔布是首个被报道[39]具有心血管风险的非甾体类药物,此后发表的荟萃分析[40]进一步指出,所有非甾体抗炎药都能够增加心肌梗死的风险。鉴于此,美国食品和药物管理局(FDA)已对非阿司匹林类非甾体抗炎药发布了警告,提示其可能增加心血管事件发生风险。因此,这类药物在CHD患者中的使用受到了严格限制,其安全性特征不符合冠心病抗炎治疗的基本要求。

目前秋水仙碱是CHD治疗中疗效确切且安全的传统抗炎药物。其可以通过抑制NLRP3炎症小体组装、减少胶原降解,增强纤维帽稳定性发挥抗AS的作用[41-42]。2019年COLCOT试验结果的发布揭示了秋水仙碱降低心梗患者的残余炎症风险,使主要终点(心血管死亡、心梗复发、卒中、急诊血运重建)风险降低23%[43]。之后在慢性冠心病中,LoDoCo及LoDoCo2试验进一步证实秋水仙碱的获益(*HR*=0.69),支持其在CHD治疗中的广泛适用性[44-45]。此外,研究[46]显示秋水仙碱能够改善急性冠脉综合征患者的斑块稳定性。2021年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)心血管疾病预防指南中提出,建议考虑使用秋水仙碱作为心血管疾病的二级预防,尤其适用于尽管接受了最佳药物治疗但仍有未受控制的危险因素和复发性心血管事件的患者[47]。2023年美国心脏病学会/美国心脏协会(American College of Cardiology/American Heart Association,ACC/AHA)临床实践指南联合委员会发布的慢性冠心病患者管理指南推荐慢性冠状动脉疾病患者二级预防使用的秋水仙碱剂量为每日0.5 mg[48]。尽管最近的COVERT-MI试验和COPS试验并未显示出秋水仙碱在冠心病后早期应用发挥减少心肌梗死面积的三级预防效果[49-50],但秋水仙碱抗炎治疗对CHD的二级预防是明确可靠的(临床试验摘要见表1)。基于此,2024年ESC慢性冠脉综合征管理指南中提出:对于动脉粥样硬化性慢性冠脉综合征的患者,应考虑使用低剂量秋水仙碱(0.5 mg•d^{-1}),以降低心肌梗死、卒中风险以及对血运重建的治疗需求(Ⅱa类推荐,B级证据)。该指南的推荐,正式确立了秋水仙碱在CHD抗炎治疗中先驱者的地位[51]。

2.2 炎症通路靶向治疗 过去的几十年研究人员一直积极探索通过靶向信号通路来改善心肌梗死患者的预后[52-54]。实验研究[55]证实,靶向TLR4/NF-κB通路可显著减轻心肌缺血再灌注损伤。敲除*TLR4*基因或使用TAK-242、ApTOLL等抑制剂/拮抗剂,可通过抑制单核细胞招募、减少IL-1β/IL-6分泌并上调IL-10,保护心肌功能并抑制纤维化[56]。此外,Maresin1、二甲双胍等药物及黄芪苷Ⅳ等天然成分通过减少氧化应激或抑制炎症因子(如TNF-α、IL-6等)来靶向TLR4/NF-κB通路抑制心肌梗死后的炎症,从而挽救心肌细胞、抑制心肌纤维化,最终保护心脏功能[57-59]。

针对NLRP3/Caspase-1通路的研究[60-62]表明,心肌成纤维细胞NLRP3炎症小体活化介导心肌缺血再灌注损伤,基因敲除或MCC950等特异性抑制剂可阻断NLRP3-ASC复合体形成,减少IL-1β成熟,缩小心梗面积并改善心功能。而负载MCC950的巨噬细胞膜包被纳米颗粒可实现梗死区靶向蓄积,减少全身副作用[63]。秋水仙碱及冬凌草素等天然产物通过非选择性抑制NLRP3小体组装,减轻心肌炎症反应,进而减少TGF-β1/SMAD2通路的激活,从而缓解心脏纤维化,同样表现出心肌保护效应。这些通路在心肌梗死后炎症反应中的协同调控机制为开发新型抗炎药物提供了多靶点治疗的思路[64-66]。

最新研究[67-69]表明,全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index,SII),全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index,SIRI)和泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation-value,PIV)等新型复合型炎症标志物能够更全面地反映局部免疫和全身炎症反应的平衡状态。基于此,研究人员开发了靶向特定的促炎因子的抗炎药物,如IL-1β拮抗剂——卡纳单抗(Canakinumab)、IL-6受体拮抗剂——托珠单抗(Tocilizumab)来降低冠心病患者的心血管事件风险。最初,随机对照研究

表 1　秋水仙碱及炎症通路靶向药物用于冠心病抗炎治疗的临床试验摘要

研究/参考文献	研究目的	主要结果
COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes) Trial TARDIF, et al.[43]	探索低剂量秋水仙碱治疗降低近期（<1个月）心肌梗死患者心血管事件的疗效。	在标准治疗的基础上，加用0.5 mg•d^{-1}秋水仙碱降低心梗患者的残余炎症风险，使主要终点（心血管死亡、心梗复发、卒中、急诊血运重建）风险降低23%。其中5.5%的治疗组患者发生了不良心血管事件，而安慰剂组为7.1%（*HR*=0.77；95%*CI*：0.61～0.96；log-rank检验*P*=0.02）。
LoDoCo (Low-Dose Colchicine)Trial NIDORF, et al.[44]	探索低剂量秋水仙碱降低稳定型冠心病心血管事件的疗效。	在标准治疗的基础上，加用0.5 mg•d^{-1}的秋水仙碱治疗显著降低了稳定型冠心病患者心血管事件的风险。282例秋水仙碱组患者中有15例（5.3%）发生了不良心血管事件，250例非秋水仙碱组患者中有40例（16%）（*HR*=0.33；95%*CI*：0.18～0.59；*P*<0.001）。
LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2)Trial NIDORF, et al.[45]	探索低剂量秋水仙碱减少稳定型冠心病患者急性心血管事件的疗效。	在标准治疗的基础上，加用0.5 mg•d^{-1}秋水仙碱治疗与安慰剂相比，不良心血管事件的相对风险降低了31%（*HR*=0.69）。187例秋水仙碱组发生不良事件发生率（6.8%），264例安慰剂组（9.6%）。
CT coronary angiography (CCTA) study VAIDYA, et al.[46]	探索低剂量秋水仙碱治疗对冠状动脉粥样硬化斑块结构的影响。	相较于对照组，每日口服秋水仙碱患者低密度斑块体积降低[治疗组：平均15.9 mm^3（−40.9%）*vs.* 对照组：平均6.6 mm^3（−17.0%）；*P*=0.008]及高敏C反应蛋白水平降低[治疗组：平均1.10 mg•L^{-1}（−37.3%）*vs.* 对照组：平均0.38 mg•L^{-1}（−14.6%）；*P*<0.001]密切相关。
CANTOS RIDKER, et al.[70]	探究卡纳单抗降低稳定性心血管疾病（既往心肌梗死和存在持续性炎症风险）患者血管事件复发的疗效。	相较于安慰剂组，接受150 mg卡纳单抗治疗的患者发生不良心血管事件的风险降低15%（治疗组每100人每年3.86例 *v.s* 安慰剂组每100人每年4.5例；*HR*=0.85，*P*=0.020 75；阈值*P*为0.021 15）。
MRC-ILA-HEART KLEVELAND, et al.[71]	探索白细胞介素-6受体抑制剂托珠单抗对NSTEMI患者炎症反应和肌钙蛋白释放的影响。	相较于安慰剂组，接受托珠单抗治疗的患者hs-CRP（4.2 *vs.* 2.0 mg•L^{-1}•h^{-1}，*P*<0.001）及肌钙蛋白水平显著降低（234 *vs.*159 ng•L^{-1}•h^{-1}，*P*=0.007）。然而，研究结果也显示接受托珠单抗治疗的患者低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯水平均升高。
ASSAIL-MI BROCH, et al.[72]	评估白细胞介素-6受体抑制剂托珠单抗对STEMI心肌挽救的疗效。	托珠单抗组的心肌挽救指数高于安慰剂组，校正组间差异为5.6%，95%*CI*（0.2，11.3），*P*=0.04。
RESCUE-CKD RIDKER, et al.[73]	评估泽替维单抗降低高动脉粥样硬化风险（慢性肾脏病）患者炎症标志物疗效。	泽替维单抗与安慰剂组之间高敏C反应蛋白百分比变化的中位差值分别为：7.5 mg组为−66.2%，15 mg组为−77.7%，30 mg组为−87.8%（所有*P*<0.000 1），且对血脂代谢无明显影响。

CANTOS试验揭示了IL-1β拮抗剂卡纳单抗使心梗合并高敏C反应蛋白升高（hs-CRP≥2 mg•L^{-1}）的患者残余炎症风险下降（hs-CRP降低37%，IL-6降低25%），并减少非致死性心肌梗死、卒中、心血管死亡等心血管不良事件发生的风险[70]（临床试验摘要见表1）。然而，抗炎的同时也带来了感染风险增加的问题，且并未减少受试者的全因死亡率。尽管卡纳单抗显著降低心血管事件风险（15%），但结果显示不同亚组疗效差异较大，仅对hs-CRP显著升高（>2 mg•L^{-1}）且治疗后降幅>80%的患者获益明显（风险降低25%）。然而卡纳单抗抗炎治疗绝对值获益较小，每治疗1 000人持续3.7年，仅可减少1.5例事件，这提示需长期治疗才能获得稳定心血管获益。与他汀类药物或PCSK9抑制剂可达25%～50%的相对风险降幅相比，卡纳单抗的优势并不明显突出。此外，CANTOS试验中卡纳单抗组肺癌发生率略高（每人每年0.33 *vs.* 0.23例），其机制可能与IL-1β抑制导致肿瘤免疫监视功能减弱相关。结合炎症反应复杂的调控网络以及上述疗效及安全性的局限，卡纳单抗在CHD中进一步的临床应用受到了明显制约，至今仍未获得FDA批准用于该适应证。

托珠单抗是一种可溶性IL-6受体结合的单克隆抗体，相较于卡纳单抗，其目前的探索呈现后来居上的趋势。MRC-ILA-HEART试验首次评估了托珠单抗对急性非ST段抬高型心肌梗死（acute non-ST segment elevation myocardial infarction，NSTEMI）患者炎症反应和肌钙蛋白释放的影响，结果显示，相较于安慰剂组，接受托珠单抗治疗的患者超敏C反应蛋白及肌钙蛋白水平显著降低，提示其具有一定的心肌保护作用，且具有良好的安全性。然而，该研究也观察到托珠单抗对患者血脂代谢的影响，表现为低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯水平升高，其机制可能与IL-6抑制脂蛋白脂肪酶活性并上调HMG-CoA还原酶表达相关[71]。随后的ASSAIL-MI试验表明托珠单抗可提高对急性ST

段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)患者的心肌挽救指数[72],从而明确了靶向IL-6通路抗炎治疗的确切效果。

近年来,新一代靶向IL-6通路的药物泽替维单抗(Ziltivekimab)展现出更优的安全性特征。在Ⅱ期RESCUE-CKD试验中,泽替维单抗使慢性肾病合并冠心病患者的超敏C反应蛋白降低52%,心血管事件风险降低28%。与托珠单抗不同,泽替维单抗直接靶向中和IL-6分子,全面抑制IL-6介导的炎症级联反应,且不干扰IL-6R介导的肝脏再生信号,因此对血脂代谢影响较小,故而Ⅱ期RESCUE-CKD试验中并未观察到显著的血脂异常风险[73]。

总体而言,相较于IL-1β拮抗剂,靶向IL-6通路的药物具备以下优势,发展势头强劲。首先,起效迅速,单次给药即可降低炎症指标,更为经济。其次,获益更为明显,受试者心血管风险降低更为显著。此外,相较于卡纳单抗引起的不可控的感染风险,托珠单抗的血脂代谢风险更为可控,可以通过配合调脂药物加以避免,而泽替维单抗并未观察到明显的血脂代谢风险,优势更为明显。总而言之,新型炎症因子靶向治疗为冠心病治疗提供了新思路,但需要在疗效、经济性与安全性之间进一步权衡优化,以推动其临床转化应用。

2.3 免疫调节治疗 贯穿于AS进展中的慢性炎症反应由免疫因子和免疫细胞构建的免疫调节网络介导。免疫治疗旨在调节免疫系统功能以减轻斑块内慢性炎症反应,从而改善冠心病患者的临床预后[74]。研究[8]表明,辅助性T细胞的不同亚群共同维持着粥样硬化斑块中免疫炎症反应平衡。通过特异性干扰特定亚型T细胞产生的细胞因子,揭示了不同Th细胞在动脉粥样硬化斑块中的作用。在自身抗原(如LDL、ox-LDL)或共刺激信号的刺激下,Th1产生IFN-γ,一方面扩增了促炎的Th1克隆,另一方面可激活巨噬细胞及血管内皮细胞炎症反应信号。Th2亚群则可分泌IL-4/5/10以抑制IFN-γ的表达,拮抗Th1的促炎效应。可见,辅助性T细胞亚群Th1能够促进动脉硬化,而Th2和Treg(调节性T细胞)则具有保护作用。此外,Treg通过产生IL-10和TGF-β有效抑制炎症进程,这显示出明显的免疫耐受的特性,从而避免促炎信号过度激活[10]。基于以上所述的机制,Treg疗法通过增强Treg细胞的功能,如口服CD3单克隆抗体以拮抗CD3与T细胞受体的结合,可诱导Treg细胞的分化进而抑制炎症反应,目前已在动物实验中显示出减轻动脉粥样硬化的效果[10]。然而,Treg细胞的体内稳定性及功能维持仍是临床转化的瓶颈,其临床应用仍需更多研究的支持。

2.4 其他干预策略 除了直接的抗炎和免疫调节治疗,健康生活方式的养成也在冠心病的免疫炎症干预中发挥重要作用。健康饮食、适量运动以及减少熬夜等生活方式的改变,有助于维持免疫稳态,促进整体健康。既往有大量临床研究[75-76]将全身炎症指数作为冠心病预防的炎症评估工具,而如地中海饮食等生活方式干预措施则是安全有效的早期抗炎手段,二者结合有助于实现冠心病的源头防控。此外,肠道微生物群通过其代谢产物参与介导胆固醇代谢、尿酸代谢、氧化应激和炎症反应等基本代谢过程。已有研究[77]证明,通过筛查差异菌群,可为临床用药提供指导,从而通过调控氧化应激以及炎症反应来达到血脂水平的精确管理,对于动脉粥样硬化和冠心病的降脂治疗具有重要价值。因此,干扰肠道微生物群的组成,补充益生菌等措施,有望成为预防和治疗冠心病的有效新途径。

3 总结与展望

过去的二十年中,抗血小板聚集及降脂治疗在CHD的防治中居于核心地位,而有关动脉粥样硬化的炎症调控机制的研究也在持续深入。早期,在各类动物疾病模型中的研究明确了炎症反应在CHD病理生理全过程中扮演的角色,包括斑块形成、破裂及心肌梗死后炎症反应等环节[2,13,15,78]。近来,SIRI等炎症相关风险预测模型在冠心病风险评估中的应用也得到广泛探索[78-80]。在此基础上,秋水仙碱用于CHD的二级预防是现有的抗炎治疗手段的重大突破,具有里程碑的意义。可见靶向抑制炎症通路激活或下游TNF-α、IL-6、IL-1β等促炎因子诱导的炎症级联信号激活对CHD的防治具有重要价值。而近年来动脉粥样硬化的单抗治疗如卡纳单抗、托珠单抗、泽替维单抗已经逐步进入临床试验阶段[69]。尽管卡纳单抗在显示出心血管获益的同时存在着感染风险,但也为托珠单抗、泽替维单抗的研发指明了方向。此外,Treg细胞的免疫调节作用、肠道菌群干预以及饮食及生活方式的改善均有助于维持免疫平衡状态,降低心血管炎症风险。上述研究进展表明,免疫炎症调节在CHD防治中具有深远意义。

基于前人研究和本研究团队既往的研究,未来

我们或可通过表观遗传调控心肌梗死后的炎症反应。例如，靶向炎症相关lncRNA或m6A甲基化修饰，如利用RNA m6A甲基转移酶3（methyltransferase like 3，METTL3）抑制剂来调控巨噬细胞极化，或者通过空间转录组学鉴定梗死边缘区巨噬细胞亚群，开发区域特异性靶向药物。认识到个体之间炎症过程和反应的异质性，也将有助于为个体患者定制治疗策略。可以预见，冠心病免疫炎症干预正从“广谱抗炎”迈向“精准调控”，但仍需在靶点协同、时空特异性干预及安全性评估之间寻求平衡。

参考文献

[1] 国家心血管病中心，中国心血管健康与疾病报告编写组，胡盛寿，等 . 中国心血管健康与疾病报告2023概要[J]. 中国循环杂志，2024，39(7)：625-660.
National Center for Cardiovascular Diseases，Chinese report on cardiovascular health and diseases compilation group，HU S S，et al. Summary of China cardiovascular health and disease report 2023[J]. Chin Circ J，2024，39(7)：625-660.

[2] TALL A R，BORNFELDT K E. Inflammasomes and atherosclerosis：A mixed picture[J]. Circ Res，2023，132(11)：1505-1520.

[3] FERNANDEZ D M，RAHMAN A H，FERNANDEZ N F，et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques[J]. Nat Med，2019，25(10)：1576-1588.

[4] ROSS R，GLOMSET J A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell：Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis[J]. Science，1973，180(4093)：1332-1339.

[5] NEELAND I J，POIRIER P，DESPRÉS J P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity：Clinical challenges and implications for management[J]. Circulation，2018，137(13)：1391-1406.

[6] BENTZON J F，OTSUKA F，VIRMANI R，et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. Circ Res，2014，114(12)：1852-1866.

[7] SCHELEMEI P，WAGNER E，PICARD F S R，et al. Macrophage mediators and mechanisms in cardiovascular disease[J]. FASEB J，2024，38(2)：e23424.

[8] DONG C. Cytokine regulation and function in T cells[J]. Annu Rev Immunol，2021，39：51-76.

[9] HANSSON G K，LIBBY P，TABAS I. Inflammation and plaque vulnerability[J]. J Intern Med，2015，278(5)：483-493.

[10] CHISTIAKOV D A，OREKHOV A N，BOBRYSHEV Y V. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis：Role of an adaptive immunity mainly driven by T and B cells[J]. Immunobiology，2016，221(9)：1014-1033.

[11] XIA M，WU Q M，CHEN P F，et al. Regulatory T cell-related gene biomarkers in the deterioration of atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med，2021，8：661709.

[12] GISTERÅ A，ROBERTSON A L，ANDERSSON J，et al. Transforming growth factor-β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway[J]. Sci Transl Med，2013，5(196)：196ra100.

[13] ZHANG Q，WANG L，WANG S Q，et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. Signal Transduct Target Ther，2022，7(1)：78.

[14] GHAFOOR M，KAMAL M，NADEEM U，et al. Educational case：Myocardial infarction：Histopathology and timing of changes[J]. Acad Pathol，2020，7：2374289520976639.

[15] MATTER M A，PANENI F，LIBBY P，et al. Inflammation in acute myocardial infarction：The good，the bad and the ugly[J]. Eur Heart J，2024，45(2)：89-103.

[16] HEUSCH G，GERSH B J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion：A continual challenge[J]. Eur Heart J，2017，38(11)：774-784.

[17] ALGOET M，JANSSENS S，HIMMELREICH U，et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation[J]. Trends Cardiovasc Med，2023，33(6)：357-366.

[18] VAN HOUT G P，ARSLAN F，PASTERKAMP G，et al. Targeting danger-associated molecular patterns after myocardial infarction[J]. Expert Opin Ther Targets，2016，20(2)：223-239.

[19] ABBATE A，SALLOUM F N，VECILE E，et al. Anakinra，a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist，inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction[J]. Circulation，2008，117(20)：2670-2683.

[20] WANDERER A A. Ischemic-reperfusion syndromes：Biochemical and immunologic rationale for IL-1 targeted therapy[J]. Clin Immunol，2008，128(2)：127-132.

[21] YAP J，IREI J，LOZANO-GERONA J，et al. Macrophages in cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. Nat Rev Cardiol，2023，20(6)：373-385.

[22] KOLOGRIVOVA I，SHTATOLKINA M，SUSLOVA T，et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling：Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction[J]. Front Immunol，2021，12：664457.

[23] GARLAPATI V，LUO Q，POSMA J，et al.

Macrophage-expressed coagulation factor Ⅶ promotes adverse cardiac remodeling[J]. Circ Res, 2024, 135(8): 841-855.

[24] RIDKER P M, HENNEKENS C H, BURING J E, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. N Engl J Med, 2000, 342(12): 836-843.

[25] RIDKER P M, RIFAI N, STAMPFER M J, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men [J]. Circulation, 2000, 101(15): 1767-1772.

[26] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial[J]. Lancet, 2009, 373(9670): 1175-1182.

[27] BUSTOS C, HERNÁNDEZ-PRESA M A, ORTEGO M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(7): 2057-2064.

[28] ORTEGO M, BUSTOS C, HERNÁNDEZ-PRESA M A, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells[J]. Atherosclerosis, 1999, 147(2): 253-261.

[29] LU L, LIU H, PENG J H, et al. Regulations of the key mediators in inflammation and atherosclerosis by aspirin in human macrophages[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 16.

[30] LI X H, ZHANG G X, CAO X. The function and regulation of platelet P2Y12 receptor[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(1): 199-216.

[31] WANG Y T, TIKELLIS C, THOMAS M C, et al. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2013, 226(1): 3-8.

[32] DEROISSART J, PORSCH F, KOLLER T, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory therapies in atherosclerosis[J]. Handb Exp Pharmacol, 2022, 270: 359-404.

[33] MACLEOD C, HADOKE P W F, NIXON M. Glucocorticoids: Fuelling the fire of atherosclerosis or therapeutic extinguishers?[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7622.

[34] GARCÍA R A, SEARCH D J, LUPISELLA J A, et al. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene knockout attenuates atherosclerosis and *in vivo* foam cell formation in hyperlipidemic apoE$^{-/-}$ mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e53192.

[35] KIPARI T, HADOKE P W F, IQBAL J, et al. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficiency in bone marrow-derived cells reduces atherosclerosis[J]. FASEB J, 2013, 27(4): 1519-1531.

[36] IQBAL J, MACDONALD L J, LOW L, et al. Contribution of endogenous glucocorticoids and their intravascular metabolism by 11β-HSDs to postangioplasty neointimal proliferation in mice[J]. Endocrinology, 2012, 153(12): 5896-5905.

[37] GOODWIN J E, ZHANG X B, ROTLLAN N, et al. Endothelial glucocorticoid receptor suppresses atherogenesis: Brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(4): 779-782.

[38] PREUSCH M R, RATTAZZI M, ALBRECHT C, et al. Critical role of macrophages in glucocorticoid driven vascular calcification in a mouse-model of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(12): 2158-2164.

[39] JÜNI P, NARTEY L, REICHENBACH S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis[J]. Lancet, 2004, 364(9450): 2021-2029.

[40] BALLY M, DENDUKURI N, RICH B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data[J]. BMJ, 2017, 357: j1909.

[41] MISAWA T, TAKAHAMA M, KOZAKI T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome[J]. Nat Immunol, 2013, 14(5): 454-460.

[42] SCHWARZ N, FERNANDO S, CHEN Y C, et al. Colchicine exerts anti-atherosclerotic and-plaque-stabilizing effects targeting foam cell formation[J]. FASEB J, 2023, 37(4): e22846.

[43] 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.

[44] NIDORF S M, EIKELOOM J W, BUDGEON C A, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61 (4): 404-410.

[45] 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.

[46] VAIDYA K, ARNOTT C, MARTÍNEZ G J, 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.

[47] VISSEREN F L J, MACH F, SMULDERS Y M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. Eur Heart J, 2021, 42 (34): 3227-3337.

[48] VIRANI S S, NEWBY L K, ARNOLD S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guide-

line for the management of patients with chronic coronary disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2023, 148(9): e9-e119.

[49] MEWTON N, ROUBILLE F, BRESSON D, et al. Effect of colchicine on myocardial injury in acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2021, 144(11): 859-869.

[50] TONG D C, BLOOM J E, QUINN S, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: two-year follow-up of the Australian COPS randomized clinical trial[J]. Circulation, 2021, 144(19): 1584-1586.

[51] VRINTS C, ANDREOTTI F, KOSKINAS K C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3415-3537.

[52] JUNG M, DODSWORTH M, THUM T. Inflammatory cells and their non-coding RNAs as targets for treating myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 114(1): 4.

[53] RYABOV V, GOMBOZHAPOVA A, ROGOVSKAYA Y, et al. Cardiac $CD68^{+}$ and stabilin-1^{+} macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic[J]. Immunobiology, 2018, 223(4/5): 413-421.

[54] XU G R, ZHANG C, YANG H X, et al. Modified Citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110071.

[55] SUN J H, YANG H X, YAO T T, et al. Gentianella acuta prevents acute myocardial infarction induced by isoproterenol in rats via inhibition of galectin-3/TLR4/MyD88/NF-κB inflammatory signalling[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(1): 205-219.

[56] RAMIREZ-CARRACEDO R, TESORO L, HERNANDEZ I, et al. Targeting TLR4 with ApTOLL improves heart function in response to coronary ischemia reperfusion in pigs undergoing acute myocardial infarction[J]. Biomolecules, 2020, 10(8): 1167.

[57] SORAYA H, CLANACHAN A S, RAMESHRAD M, et al. Chronic treatment with metformin suppresses toll-like receptor 4 signaling and attenuates left ventricular dysfunction following myocardial infarction[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 737: 77-84.

[58] SU Q, LV X W, SUN Y H, et al. Role of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 776-784.

[59] WANG F Y, GONG Y, CHEN T, et al. Maresin1 ameliorates ventricular remodelling and arrhythmia in mice models of myocardial infarction via NRF2/HO-1 and TLR4/NF-κB signalling[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113: 109369.

[60] KAWAGUCHI M, TAKAHASHI M, HATA T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Circulation, 2011, 123(6): 594-604.

[61] SANDANGER Ø, RANHEIM T, VINGE L E, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(1): 164-174.

[62] VAN HOUT G P J, BOSCH L, ELLENBROEK G H J M, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2017, 38(11): 828-836.

[63] TAN H P, SONG Y N, CHEN J, et al. Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of miR-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Adv Sci, 2021, 8(15): 2100787.

[64] JIANG J J, GU X P, WANG H F, et al. Resveratrol improves cardiac function and left ventricular fibrosis after myocardial infarction in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activity and the TGF-β1/SMAD2 signaling pathway[J]. PeerJ, 2021, 9: e11501.

[65] QIU H L, LIU W, LAN T H, et al. Salvianolate reduces atrial fibrillation through suppressing atrial interstitial fibrosis by inhibiting TGF-β1/Smad2/3 and TXNIP/NLRP3 inflammasome signaling pathways in post-MI rats[J]. Phytomedicine, 2018, 51: 255-265.

[66] GAO R F, LI X, XIANG H Y, et al. The covalent NLRP3-inflammasome inhibitor Oridonin relieves myocardial infarction induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107133.

[67] ZHAO Z H, ZHANG X M, SUN T N, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: Systematic review and meta-analyses[J]. Eur J Clin Investig, 2024, 54(2): e14100.

[68] URBANOWICZ T, MICHALAK M, KOMOSA A, et al. Predictive value of systemic inflammatory response index (SIRI) for complex coronary artery disease occurrence in patients presenting with angina equivalent symptoms[J]. Cardiol J, 2024, 31(4): 583-595.

[69] MURAT B, MURAT S, OZGEYIK M, et al. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Eur J Clin Investig, 2023, 53(1): e13872.

[70] 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.

[71] 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.

[72] BROCH K, ANSTENSRUD A K, WOXHOLT S, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(15): 1845-1855.

[73] 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.

[74] LAHOUTE C, HERBIN O, MALLAT Z, et al. Adaptive immunity in atherosclerosis: Mechanisms and future therapeutic targets[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(6): 348-358.

[75] LI J, GUASCH-FERRÉ M, CHUNG W, et al. The Mediterranean diet, plasma metabolome, and cardiovascular disease risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(28): 2645-2656.

[76] GEORGE E S, GEORGOUSOPOULOU E N, MELLOR D D, et al. Exploring the path of Mediterranean diet, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and inflammation towards 10-year cardiovascular disease (CVD) risk: The ATTICA study 10-year follow-up (2002-2012)[J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2367.

[77] HU L H, HU B X, ZHANG L, et al. Role of gut microbiota and metabolomics in the lipid-lowering efficacy of statins among Chinese patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1408581.

[78] MA J W, LI K. Systemic immune-inflammation index is associated with coronary heart disease: A cross-sectional study of NHANES 2009-2018[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1199433.

[79] LIU Y H, YE T, CHEN L, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease[J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(8): 715-720.

[80] CANDEMIR M, KIZILTUNÇ E, NURKOÇ S, et al. Relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and the severity of stable coronary artery disease[J]. Angiology, 2021, 72(6): 575-581.

(2025-07-22收稿)
编辑 周 煜