

Progress in Inflammatory Immunity in the Field of Coronary Heart Disease

Yue Gao¹ Yun Wu^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

Abstract

Coronary atherosclerosis is a chronic inflammatory disease involving a variety of inflammatory cells and inflammatory factors. Currently, many novel inflammatory biomarkers have been proved to be closely related with coronary atherosclerotic heart disease occurrence, severity of coronary artery stenosis, and poor prognosis of disease. The resulting use of anti-inflammatory treatment to further reduce the risk of coronary heart disease residual has become a new hope for the future treatment of coronary heart disease. This paper summarizes the correlation of inflammatory biomarkers with the progression of coronary heart disease and the progress of anti-inflammatory treatment strategies for coronary heart disease in recent years, and explores the correlation of inflammatory biomarkers and the occurrence and progression of coronary heart disease to provide new ideas for the diagnosis and treatment of coronary heart disease.

Keywords

coronary atherosclerotic heart disease; inflammatory biomarkers; anti-inflammatory therapy

炎症免疫在冠心病领域的研究进展

高悦¹ 吴云^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

摘要

冠状动脉粥样硬化是一种由多种炎症细胞及炎症因子共同参与的慢性炎症性疾病。目前,多种新型炎症生物标志物已被证实与冠状动脉粥样硬化性心脏病发生、冠状动脉狭窄严重程度以及疾病的不良预后密切相关。由此,而引发的使用抗炎治疗进一步降低冠心病的风险残余成为未来冠心病治疗的新希望。论文就近年开展的炎症生物标志物与冠心病进展的相关性及冠心病抗炎治疗策略的进展做一综述,探索炎症生物标志物与冠心病发生及进展的相关性或可为冠心病的诊断及治疗提供新的思路。

关键词

冠状动脉粥样硬化性心脏病; 炎症生物标志物; 抗炎治疗

1 引言

随着国民经济的快速发展和人们生活方式的改变,中国城乡居民心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的患病率和死亡率呈上升趋势。据最新报告显示:我国心血管病死亡率位居城乡居民总死亡率首位,城市居民CVD死亡率为44.26%,农村居民高于城市为46.74%。据推断,中国心血管病现患人数3.3亿,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病

(coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 1139万人,中国城市居民CHD死亡率为121.59/10万,农村居民为130.14/10万,日渐加重的CVD负担已成为全社会亟待解决的重大公共卫生问题^[1]。随着国内外研究的不断深入,研究学者改变了将动脉粥样硬化视为脂质在动脉内膜下被动形成直到发生动脉闭塞或血栓形成的简单模型的看法,越来越多地关注炎症和免疫系统在斑块形成及发展中的关键作用^[2]。论文就近年来国内外对于炎症、免疫作用与CHD发生发展的研究进行综述。

【作者简介】高悦(1998-),女,中国内蒙古巴彦淖尔人,本科,住院医师,从事心血管疾病研究。

【通讯作者】吴云(1972-),女,蒙古族,中国内蒙古呼和浩特人,博士,主任医师,从事心血管疾病研究。

2 冠心病新视角—超越脂质的概念

动脉粥样硬化是冠心病发生发展的关键原因,冠状动脉(简称冠脉)疾病一直以来被认为是一种胆固醇储存障碍,其特征是胆固醇和血栓在动脉血管壁的进行性积累,一项研

究胆固醇合成抑制剂（即他汀类药物）作用的临床试验荟萃分析证实，低浓度的低密度脂蛋白水平可以显著降低冠心病的风险^[3]。直到20世纪90年代末，Alexander^[4]等人提出了冠状动脉疾病可被认为是一种炎症紊乱的观点，自此打开了研究冠心病的新视野。从氧化性低密度脂蛋白胆固醇被巨噬细胞吞噬、泡沫细胞增生到脂肪点、脂肪条纹和纤维斑块形成，再到不稳定斑块破裂、形成血栓，炎症在动脉粥样硬化的所有步骤中均起到关键的作用。常见的心血管危险因素，如高脂肪饮食、吸烟、高血压、高血糖或胰岛素抵抗往往都会产生慢性炎症，导致一氧化氮（NO）的生成受损和冠状动脉内皮丧失血管弹性和抗血栓特征，从而导致血管内皮氧化。近年来，一些炎症免疫指标引起了国内外CVD研究学者的重视，为CHD的诊断提供了新的视角。

3 新型炎症生物标志物在CHD领域的研究进展

3.1 中性粒细胞与淋巴细胞比值：NLR

中性粒细胞/淋巴细胞比值（Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）作为一种易获得的血常规衍生炎症标志物，最早由Walsh等人提出，用于预测结肠癌患者的生存率，其在CVD中的作用得到了广泛的研究。在一项针对2833例急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）患者进行的大型队列研究中表明^[5]，NLR最高三份位数（平均9.5）患者的院内死亡率和6个月死亡率明显高于最低三份位数（平均1.82）的患者，证实了NLR与全球急性冠状动脉事件登记（GRACE）风险评分之间存在相关性。对于稳定型心绞痛的患者，一项观察性研究^[6]证实了动脉粥样硬化的进展与NLR的升高具有相关性（RR=2.267, 95% CI:1.068~4.815, P=0.03）；此外，高NLR被证实与SYNTAX高分相关^[7]，且是预测高Gensini评分和慢性闭塞的良好指标。

3.2 血小板与淋巴细胞比值：PLR

血小板/淋巴细胞比值（Platelet to lymphocyte ratio, PLR）最初作为一种预测肿瘤疾病预后的全身炎症生物标志物，近些年也成为研究炎症与冠心病相关性的热点研究对象。高水平的血小板计数既是炎症反应的结果，也是炎症反应的诱发因素。在冠状动脉粥样硬化发生发展过程中，构成免疫系统的白细胞如中性粒细胞等通过激活巨噬细胞、促进单核细胞募集和释放炎症因子来加速动脉粥样硬化的各个阶段，其中巨噬细胞在炎症介质的刺激作用下加速增殖，从而使血小板生成增加^[8]，血小板过多地释放血栓素等介质，加速了单核细胞的粘附和迁移过程而致炎症加重与斑块稳定性减弱，导致动脉粥样硬化的进展。目前，已有研究证明PLR具有作为预测动脉粥样硬化血栓形成和心肌梗死发生的生物标志物的能力，Kazem等^[9]在美国维也纳综合医院进行的一项回顾性研究纳入了618例ACS患者，通过Cox回归风险评估PLR对生存率的影响，发现PLR在总研究人

群中与CVD死亡率存在强烈且独立的相关性（ $P < 0.001$ ）。Nedaa等^[10]人的研究也证实了PLR对冠状动脉病变严重程度具有预测价值。综上可见PLR是可用于预测高危急性冠脉综合征患者的炎症生物标志物，且在ACS患者的危险分层中也具有重要作用。

3.3 系统免疫炎症指数-SII

系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index, SII）作为一种方便易得的新型炎症标志物，最初由Hu等人提出用于癌症领域的研究，其作为一种基于外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数的综合指标可以相对全面地反映宿主炎症与免疫之间的平衡状态，由此引发了其在心血管领域疾病的研究。其计算公式为中性粒细胞*血小板计数/淋巴细胞计数。Liu等^[11]在一项纳入了395例接受冠脉造影患者的回顾性研究中证明SII作为一种炎症生物标志物与Gensini评分呈正相关，是CHD发生和严重程度的独立危险因素。王洁等^[12]进行的一项Meta分析结果显示：高水平SII组与低水平SII组相比发生MACE（ $P < 0.01$ ）、全因死亡（ $P=0.02$ ）、心源性死亡（ $P < 0.01$ ）的风险更高，提示高水平的SII可能与MACE、全因死亡、心源性死亡风险增加有关。

3.4 系统性炎症反应指数-SIRI

系统性炎症反应指数（systemic inflammatory response index, SIRI）计算公式为：SIRI=中性粒细胞计数*单核细胞计数/淋巴细胞计数，作为一种由常见的血常规标志物组成的炎症生物标志物，其最早同SII一样被用于预测癌症的预后，因其显著的炎症预测能力而越来越多地用于CVD领域的研究。在一项为期10年的观察中发现，SIRI与CHD的发生风险增加有关。在预测CHD患者冠状动脉狭窄程度及远期MACE发生风险方面也具有很好的价值^[13]。且在Li等^[14]进行的一项纳入1701例接受经皮冠状动脉介入治疗的ACS患者，随访纳入患者的MACE并进行Cox比例风险回归评估多种炎症生物标志物与MACE之间的关联，发现SIRI在预测MACE方面似乎优于包括NLR、MLR、SII等在内的其他炎症生物标志物，与GRACE风险评估相结合可以更准确的预测MACE，从而体现了SIRI在CHD发生、进展及疾病预后方面的预测价值。

4 CVD抗炎治疗的研究进展

目前研究显示，炎症和免疫在CVD的发生发展中起重要作用，是动脉粥样硬化的关键驱动及促成因素。可以说，胆固醇及炎症参与了动脉粥样硬化形成发展的全过程，没有胆固醇就没有动脉粥样硬化，没有炎症也难以启动动脉粥样硬化。目前炎症在致CVD方面的突出作用为CVD抗炎治疗策略提供了新的研究思路。近年来靶向药物的干预是否可以改善CVD患者的预后引起了人们的广泛关注。过去国内外多项研究证明了传统的炎症因子如白介素-1（IL-1）、

白介素-6 (IL-6)、白细胞分化抗原 40/ 白细胞分化抗原 40 配体、非编码 RNA 等均在动脉粥样硬化的发生发展中起到重要作用。

卡那单抗是一种靶向 IL-1 β 炎症的途径的单克隆抗体, 因其能够阻断 IL-1 β 介导的炎症通路而具备抗炎作用, 现已被批准用于罕见自身免疫病的治疗。一项大规模临床试验 CANTOS 试验^[15] 纳入了 10061 例既往患有心肌梗死的患者, 且所有患者合并 RIR (即高敏 C 反应蛋白 $\geq 2\text{mg/L}$), 在给予患者标准冠心病二级预防治疗的基础上, 再随机予以卡那单抗 (50mg、150mg 或 300mg, 每 3 个月皮下注射) 和安慰剂, 结果显示 150mg/3 个月皮下注射卡那单抗的患者 MACE 发生风险显著降低, 且与血脂水平无关。CANTOS 试验首次证明靶向抗炎治疗可以预防 CVD 的不良并发症, 为动脉粥样硬化及血栓形成过程的药物治疗提供了新思路。

甲氨蝶呤是一种用于改善风湿性疾病的多效性抗炎药物, 口服低剂量的甲氨蝶呤可以通过抑制促炎因子 (IL-12、IL-6、TNF- α)、上调抗炎细胞因子 (IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂)、下调 T-helper-1 反应和巨噬细胞激活来减轻炎症^[16]。一项在罹患风湿性疾病患者中使用甲氨蝶呤治疗的荟萃分析显示, 使用甲氨蝶呤治疗的患者总 CVD 风险相比降低 21%, 心肌梗死风险降低 18%。试验表明: 甲氨蝶呤抗炎药物的使用可能会降低风湿性疾病患者发生 CVD 的风险。

秋水仙碱是一种主要用于治疗痛风、心包炎和家族性地中海热的经典抗炎药物。秋水仙碱通过与微管末端结合而抑制细胞骨架微管过程^[17], 从而抑制了依赖此过程的中性粒细胞趋化、吞噬和蛋白质排泄; 同时还限制了白细胞和内皮细胞表面粘附分子的表达, 降低了 ACS 患者体内的炎症因子^[18]。一项回顾性、观察性研究发现, 在使用秋水仙碱治疗的痛风和家族性地中海热患者中心肌梗死和其他血管事件发生率较低^[19]。基于此引发了 LoDoCo 研究^[20], 该研究共纳入 532 例稳定型 CHD 患者, 在接受抗血小板和他汀类药物治疗的基础上, 随机予以患者秋水仙碱 (0.5mg/天) 或安慰剂治疗, 中位随访 3 年后, 接受秋水仙碱联合治疗的患者出现 MACE 的风险显著减低, 表明标准 CHD 二级预防治疗联合秋水仙碱 0.5mg/天可能有效降低 CHD 患者主要心血管事件的发生。

5 小结与展望

目前, 越来越多的证据表明, CHD 是一种炎症相关性疾病, 其在脂质代谢紊乱、斑块的形成、不稳定斑块的破裂及血栓形成过程中都具有复杂且关键的作用。炎症因子与 CVD 疾病的研究已经成为目前新的研究方向, 找到一种便宜易得、特异性高的炎症因子用于建立 CHD 诊断新模型是广大学者亟待解决的问题。目前尚需要大规模、多中心、前瞻性的临床研究进一步验证炎症因子在 CHD 领域的诊断价值及确定炎症生物标志物统一的临界值。此外, 抗炎药物

通过抑制炎症反应从而减缓冠状动脉粥样硬化进展已成为未来研究的主题, 我们还需要大量的通过临床研究确定哪些 CHD 患者可以从抗炎治疗中获益, 在此过程中我们还需要借助炎症生物标志物来确定符合广大患者的治疗策略。我们期待炎症在 CHD 领域有更加全面的研究, 并且希望能在未来找到更安全、有效、经济的 CHD 抗炎治疗方案, 从而进一步降低 CHD 患者的炎症风险残余。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J].中国心血管杂志,2022,27(4):305-318.
- [2] Massimo F, G A B, Francesco B, et al. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based.[J].Frontiers in immunology,2018,9:2031.
- [3] Collaboration (T T C .Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J].The Lancet,2010,376(9753):1670-1681.
- [4] Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease[J].The New England journal of medicine,1994,331(7):468-469.
- [5] Tamhane U U ,Aneja S ,Montgomery D , et al.Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome[J].The American Journal of Cardiology,2008,102(6):653-657.
- [6] Kalay N ,Dogdu O ,Koc F , et al.Hematologic Parameters and Angiographic Progression of Coronary Atherosclerosis[J].Angiology,2012,63(3):213-217.
- [7] Kaya A, Kurt M, Tanboga İ, et al. PP-234 RELATION OF NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO WITH PRESENCE AND SEVERITY OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE[J]. International Journal of Cardiology,2013,163(3S1):S173-S173.
- [8] Eman M K ,Simón F M .Megakaryocyte Diversity in Ontogeny, Functions and Cell-Cell Interactions [J].Frontiers in Oncology,2022,12:840044-840044.
- [9] Niema K, Felix H, Lorenz K, et al. The age-specific prognostic impact of the platelet-to-lymphocyte ratio on long-term outcome after acute coronary syndrome[J]. European heart journal open,2022,2(1):oeab031.
- [10] GAFAR A A, DEN E E N M, M.Sc., et al. The Relation between Platelet to Lymphocyte Ratio with Severity And Complexity of Coronary Heart Disease in Patients with Acute ST- Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. The Medical Journal of Cairo University, 2019,87(June):2033-2044.
- [11] Yehong L, Ting Y, Liang C , et al. Systemic immune-inflammation

- index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease[J]. *Coronary Artery Disease*,2021.
- [12] 王洁,龙霖梓,曲华,等.系统免疫炎症指数与冠心病预后关系的Meta分析[J].*中国循证医学杂志*,2023,23(10):1143-1147.
- [13] 杲建波,马瑞聪,刘春蕊,等.全身免疫炎症指数对急性心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后院内主要不良心血管事件的预测价值[J].*临床急诊杂志*,2022,23(3):192-197.
- [14] Qiuxuan L, Xiaoteng M, Qiaoyu S, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients [J].*Frontiers in Cardiovascular Medicine*,2022,9811790-811790.
- [15] M P R, M B E, Tom T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease[J].*The New England journal of medicine*,2017,377(12):1119-1131.
- [16] M P R, M B E, Aruna P, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events[J].*The New England journal of medicine*,2019,380(8):752-762.
- [17] Leung Y Y, Hui Y L L, Kraus B V. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses[J].*Seminars in Arthritis and Rheumatism*,2015,45(3):341-350.
- [18] J G M ,Stacy R, Jennifer B, et al. Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients With an Acute Coronary Syndrome[J].*Journal of the American Heart Association*,2015,4(8):e002128.
- [19] B D C, Aaron R L, Laura S, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout[J]. *The Journal of rheumatology*, 2012,39(7):1458-64.
- [20] Nidorf M S, Eikelboom W J, Budgeon A C, et al. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease[J]. *Journal of the American College of Cardiology*,2013,61(4):404-410.