【临床研究】 ·综 述·

动脉粥样硬化及其相关心血管疾病药物治疗新靶点的研究进展

郑 刚
（天津市第三中心医院分院心内科，天津 300250）

摘要：动脉粥样硬化是冠心病、脑卒中及外周血管病的主要原因。动脉粥样硬化是多因素共同作用引起的，其发病机制尚未完全阐明。药物治疗是动脉粥样硬化及其相关心血管疾病的主要治疗手段之一，发现与动脉粥样硬化相关的靶点是药物治疗的关键。本文主要综述近年发现的与动脉粥样硬化及其相关心血管疾病发病相关的治疗新靶点。

关键词：动脉粥样硬化；动脉粥样硬化性心血管疾病；药物治疗
中图分类号：R541.4；R972+.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)01-0054-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.011

Research progress on the drug therapeutic target of atherosclerosis and its related cardiovascular diseases

ZHENG Gang
(*Department of Cardiology, Tianjin Third Center Hospital Branch, Tianjin 300250, China*)

Abstract: Atherosclerosis is the main cause of coronary heart disease, stroke and peripheral vascular disease. Its pathogenesis is complex and has not been fully elucidated at present. The drug therapy is one of the main treatments for atherosclerosis and its related cardiovascular diseases. The key to drug therapy is to discover the targets associated with atherosclerosis. This review summarizes the updated research progress on the targets of atherosclerosis and its related cardiovascular diseases.

Key words: atherosclerosis; atherosclerotic cardiovascular disease; drug therapy

动脉粥样硬化是动脉壁上沉积的一层包括胆固醇结晶在内的粥样物质，其使动脉弹性降低、管腔变窄，常导致心肌梗死、脑卒中等致死性疾病的发生。胆固醇结晶会引发免疫反应，导致动脉壁出现具有致死危险的炎症。动脉粥样硬化是冠心病、脑卒中及外周血管病的主要原因。动脉粥样硬化是多因素共同作用引起的，其发病机制复杂，目前尚未完全阐明。其主要危险因素包括高血压、高血脂、糖尿病、肥胖、遗传因素及大量吸烟等。动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）仍是全球范围内人类死亡的主要原因[1]。如何早期预防和治疗动脉粥样硬化，已成为各国学者研究的重点。药物治疗的关键是发现与动脉粥样硬化相关的靶点，通过靶点的抑制、激活和改变来达到阻止或逆转动脉粥样硬化的进展。本文综述近年研究发现的与动脉粥样硬化及 ASCVD 发病相关的靶点，这些靶点有望成为未来心血管药物研发的重点。

收稿日期：2017-10-09；**修回日期：**2017-12-11
作者简介：郑 刚，科主任，主任医师，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

1 与胆固醇相关的靶点

一项研究探讨了通过降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）从而降低心血管事件的作用机制[2]。该研究通过胆固醇酯转移蛋白（CETP）基因评分来评估 CETP 抑制剂的疗效；通过 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（HMGCR）基因评分评估他汀类药物的疗效。结果显示，心血管事件的发生与载脂蛋白（Apo）B 的水平相关。LDL-C 对心血管疾病（CVD）

的影响主要与低密度脂蛋白（LDL）颗粒在循环中的聚集量有关，与脂蛋白颗粒携带的胆固醇量无关，因此临床上降低 LDL-C 的获益主要来源于降低其相应 LDL 颗粒的数量。通过降低 LDL 颗粒的降脂治疗，其心血管事件的发生率与 LDL-C（或 ApoB）的改变成比例。

Ference 等[3]评价了 LDL 引起 ASCVD 的临床和遗传证据。其荟萃分析结果显示，LDL-C 绝对量和 ASCVD 的风险存在剂量依赖的对数线性关系，这一结果似乎随着对 LDL-C 暴露时间的增加而增加。此外研究结果还显示，任何因素导致的血浆 LDL 颗粒浓度降低均可降低 ASCVD 事件的发生风险，且 ASCVD 发生风险的降低与 LDL-C 的绝对减少量以及暴露于低 LDL-C 的累计持续时间成正比。新的临床证据提示 LDL 颗粒和 ApoB 可能是治疗动脉粥样硬化新的靶点。

植物甾醇（PhyS）被证实能降低胆固醇水平，而多不饱和脂肪酸，尤其是 ω-3 脂肪酸，有降低甘油三酯水平的作用。Lambert 等[4]研究评估了能否通过摄入含 PhyS 牛奶或 ω-3 牛奶对受试者体内 LDL、高密度脂蛋白（HDL）和血浆游离脂蛋白比例进行调节。该研究共纳入 32 例体质量指数在 25 ～ 35 kg/m^2 的健康志愿者。结果显示，摄入含 PhyS 牛奶并未引起相关血浆游离脂蛋白的变化，而摄入含 ω-3 牛奶可使 ApoE 型 LDL 明显升高，并诱导 ApoA1、卵磷脂胆固醇酰基转移酶、对氧磷酶 -1、ApoD 及载脂蛋白 L1 等 HDL 相关的脂蛋白增加（$P < 0.05$）。摄入含 PhyS 牛奶后会导致炎症因子减少，然而这一现象在摄入含 ω-3 牛奶的受试者身上却并未观察到。摄入含 PhyS 牛奶后，血浆游离脂蛋白中血清淀粉样蛋白 P 的比例降低（$P = 0.001$）；对白细胞进行逆转录聚合酶链反应检测发现，C-C 趋化因子 2 明显降低（$P = 0.013$）。在摄入含 ω-3 牛奶的受试者中未检测到血浆游离脂蛋白有蛋白组学改变。该研究为对脂质代谢提供了一个新的研究思路，并强调 PhyS 可诱导促炎细胞因子通路衰退，而 ω-3 可诱导脂质代谢途径的增强。

2　与炎症相关的靶点

卡那津单抗抗炎性血栓形成研究（CANTOS），历时 6 年，涉及 39 个国家 10 061 例心肌梗死后稳定型心绞痛患者[5]。受试者绝大多数口服 ASCVD 二级预防药物治疗且血清高敏 C 反应蛋白（hsCRP）≥ 2 mg/L。所有受试者随机分为安慰剂组和不同剂量卡那津单抗（50 mg，150 mg，300 mg）组共 4 组，每 3 个月皮下注射一次。研究发现 48 个月时，卡那津单抗各剂量组 hsCRP 水平显著降低，而血脂水平无变化；中位随访 3.7 年发现，卡那津单抗 150 mg 组较安慰剂组可显著降低首要终点事件（非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中或心源性死亡）风险约 15%，降低次要终点事件（首要终点事件或不稳定型心绞痛入院行紧急血运重建）风险约为 17%。CANTOS 证实卡那津单抗靶向性干预 IL-1β-IL-6 信号通路可显著降低 ASCVD 患者不良心血管事件发生风险。

Chan 等[6]探讨运动训练对高半胱氨酸血症（HHcy）动物炎症和细胞凋亡的影响。研究结果表明，在 HHcy 状态下，运动训练通过激活沉默信息调节因子 2 相关酶 1（SIRT1）和抑制氧化应激来阻止动脉粥样硬化的发展。HHcy 抑制 SIRT1 和腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）表达并增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性，诱导上调血浆丙二醛、内皮血凝素样氧化型 LDL 受体 1 和磷酸化信号蛋白 P38。核转录因子 -κB 及其下游分子在 HHcy 状态下被激活，促进炎症反应；并且 HHcy 引起内皮细胞凋亡，涉及蛋白激酶 B（Akt）抑制和线粒体依赖性凋亡途径。运动训练显著抑制 HHcy 引起的内皮细胞氧化损伤。此外，该研究还发现使用 SIRT1 抑制剂后，运动训练效果会降低。

嘌呤受体 P2X7 可促进炎症小体和 IL-1β 表达。Stachon 等[7]探究了三磷酸腺苷（ATP）-P2X7 信号轴是否促进动脉粥样硬化炎性小体激活和慢性炎症。研究中，单独使用脂多糖（LPS）或 ATP 刺激不能激活离体巨噬细胞中凋亡蛋白酶 1；用 LPS 和 ATP 序

贯刺激可导致 P2X7 充足的巨噬细胞中凋亡蛋白酶 1 的活化和 IL-1 的表达；相比之下，P2X7 敲除的巨噬细胞在连续刺激后未出现凋亡蛋白酶 1 的活化，同时仅表达基础量的 IL-1β。P2X7 受体在鼠动脉粥样硬化病变中表达较高，特别是在斑块内巨噬细胞。相比于 P2X7 充足的小鼠，P2X7 敲除小鼠高胆固醇饮食 16 周后其动脉粥样硬化病变发生更少（$P=0.004$），斑块内巨噬细胞数量也减少。研究提示，P2X7 敲除可抑制斑块内炎症细胞活化，从而逆转炎症，减少实验动物动脉粥样硬化。因此，P2X7 是对抗动脉粥样硬化的潜在新靶点。

转录因子 EB（TFEB）是自噬和溶酶体发生的主要调节因子。有报道显示，内皮细胞 TFEB 具有抑制炎症及减轻动脉粥样硬化发展的作用[8]。此外研究还发现，TFEB 的超表达具有抗炎作用，而 TFEB 低表达会加剧炎症。TFEB 的抗炎作用是通过降低氧化应激，因为 TFEB 在内皮细胞中过度表达降低了活性氧的浓度，增加了抗氧化基因 *HO1*（其编码血红素加氧酶 1）和 *SOD2* 的表达（其编码超氧化物歧化酶 2）。该研究结果表明，TFEB 是内皮细胞炎症的保护性转录因子，是治疗动脉粥样硬化及其相关心血管疾病的潜在靶标。

巨噬细胞在血管壁内的聚积是动脉粥样硬化的一个特征。控制巨噬细胞转化为泡沫细胞是治疗动脉粥样硬化疾病的一大挑战。缺乏野生型 *P53* 诱导的磷酸酶 1（Wip1）会增加巨噬细胞迁移和吞噬活性。$Wip1^{-/-}$ 巨噬细胞的迁移增强由 Rac1- 三磷酸鸟苷（GTP）酶和磷脂酰肌醇 3- 激酶 /Akt 信号通路介导；$Wip1^{-/-}$ 巨噬细胞的吞噬能力升高则与由 AMPK 调节的 CD36 质膜募集有关。有研究将 Wip1 认定为巨噬细胞趋化性的内在负调节因子，并且 Wip1 依赖的巨噬细胞功能的调控可能为预防或消除动脉粥样硬化斑块形成提供途径[9]。

Kojima 等[10] 对在斯坦福大学和瑞典卡罗林斯卡学院收集的上百种人冠状动脉和颈动脉组织样品进行基因分析，并对动脉粥样硬化小鼠模型进行实验室研究。结果发现，相比于正常的血管组织，CD47 在动脉粥样硬化组织中大量存在，且与产生临床不良结果（如脑卒中）的风险相关联。在几种不同的动脉粥样硬化模型小鼠中，利用抗 CD47 抗体阻断 CD47 可有效阻止动脉粥样斑块堆积，使动脉粥样斑块不容易发生碎裂。研究中，甚至有小鼠出现了罕见的动脉粥样斑块缩小的现象。通过分析来自其他基因研究的数据，可以发现动脉粥样硬化斑块中过多的 CD47 与这些斑块中已知的促炎分子肿瘤坏死因子（TNF）-α 相关联。进一步研究证实 TNF-α 可阻止即将死亡的细胞中 CD47 水平逐渐下降，因此，这些细胞不容易遭受巨噬细胞吞噬，特别是在促进动脉粥样硬化的环境中。该研究提示，抗 CD47 抗体有望阻止动脉粥样硬化。

3 其他靶点

尽管凋亡细胞在其他组织中可以被迅速清除，但其在病变血管中的清除能力明显受损。研究表明，这种现象是由胞葬作用缺陷引起的[11]。胞葬作用是吞噬细胞将程序性死亡的细胞移除的过程。胞葬作用是血管损伤扩大的驱动因素，但作为一种可逆性损伤，其有可能成为防止粥样斑块进展的潜在靶点。Gustafsen 等[12] 发现，肝硫酸肝素蛋白聚糖［为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）受体］在 PCSK9 诱导的 LDL 受体降解中必不可少。硫酸乙酰肝素结合位点位于 PCSK9 前结构域中，并由表面暴露的碱性残基与三硫酸乙酰肝素二糖相互作用形成。因此，硫酸乙酰肝素模拟物和针对硫酸乙酰肝素结合位点的单克隆抗体是有效的 PCSK9 抑制剂。该研究结果为 LDL 生物学研究提供了新的见解，并指出使用硫酸乙酰肝素模拟物靶向 PCSK9 是治疗冠状动脉疾病的潜在方案。

血管内皮功能障碍与一氧化氮（NO）生物利用度降低以及血管和血小板中 NO 受体可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）的激活受损有关。红细胞中 sGC 以及下游信号通路［包括磷酸二酯酶 -5（PDE-5）和蛋白激酶 G（PKG）］的表达情况尚不明确。Cortese-Krott

等[13]研究了红细胞是否具有功能性 sGC 信号通路以及这一途径在冠心病（CAD）中是否受损。结果显示，红细胞能够通过 NO 受体 sGC 和环磷鸟苷（cGMP）依赖性信号通路感知 NO，其对 NO 和 sGC 刺激物完全有反应。此外该研究还发现，正常血红细胞中 NO 刺激以 sGC 和 PDE 依赖的方式增加 cGMP 水平，并且与年龄相匹配的对照组相比，长期 CAD 和内皮功能障碍患者红细胞中的内皮型 NO 合酶表达降低，尽管两组中 sGC 氧化增加，但是红细胞 sGC 的表达和对 NO 的反应被完全保留。人和鼠的红细胞中均携带具有催化活性的 $\alpha_1\beta_1$-sGC，与 PKG 和 PDE-5 类似，其能将 ^{32}P-GTP 转化为 ^{32}P-cGMP。NO ＋ BAY 41-2272 的特异性 sGC 刺激通过典型 PKG/VASP 信号通路的激活增加细胞内 cGMP 水平达 1 000 倍。敲除 α_1-sGC 会导致红细胞对 NO 反应迟缓，而敲除 α_2-sGC 则并没有类似的影响。该研究表明，红细胞中存在一条完整的 sGC/PDE-5/PKG 依赖的信号途径，其可能成为潜在的药用靶标。这一发现有助于改善 CAD 治疗方案，对研究血液循环中 NO 缺乏的其他疾病（如镰状细胞性贫血和肺动脉高压等疾病）的治疗同样有帮助。

Dickkopf 相关蛋白（DKK）3 是一种参与调节心肌重构和血管平滑肌细胞分化的分泌蛋白，但对其在动脉粥样硬化中的作用知之甚少。Yu 等[14]应用流行病学和实验室研究等方法验证 DKK3 具有抗动脉粥样硬化作用的假说。在基于人群的前瞻性 Bruneck 研究中，血浆 DKK3 的水平与颈动脉内膜 - 中膜厚度和颈动脉粥样硬化的 5 年进展成反比，与动脉粥样硬化的标准危险因素无关。实验室研究方面，研究人员分析了 $DKK3^{-/-}/ApoE^{-/-}$ 和 $DKK3^{+/+}/ApoE^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化病变区域，股动脉损伤诱导的内皮细胞再生和新内膜的形成。结果证实，DKK3 缺乏加速了动脉粥样硬化并延迟再内皮化，从而加剧新内膜形成。为了探索其潜在的机制，进一步研究采用体外培养人内皮细胞进行 transwell 和划痕迁移试验，结果 DKK3 在细胞迁移中表现出明显的诱导作用。这种 DKK3 诱导的迁移与 ROR2 和 DVL1 活化，Rac1-GTP 酶的激活和内皮细胞中上调的 c-jun 氨基末端激酶（JNK）和 c-jun 磷酸化有关。使用特异性沉默 RNA 敲除 ROR2 受体或在内皮细胞中转染负显性形式的 Rac1 能显著抑制细胞迁移和下游 JNK 和 c-jun 磷酸化。这项研究提供了 DKK3 在抗动脉粥样硬化中作用的证据，提示 DKK3 对动脉粥样硬化具有较大的治疗潜力。

YAP/TAZ 是 Hippo 信号通路下游的重要转录调控因子，其作为细胞机械压力的传感器或检查点，在内皮细胞管壁感受和区分层流和湍流的不同血流量模式，然后导致内皮细胞的信号转导通路改变，最终确定斑块的形成或促进[15]。Mehta 等[16]研究发现几种现有的降脂或抗动脉粥样硬化药物均可抑制 YAP/TAZ 的转录活性。在多种临床常用药物中，以他汀类药物效果最为显著。YAP/TAZ 促使血管内皮细胞发生炎症反应，而他汀类药物可抑制 YAP/TAZ 的活性。该发现阐明 YAP/TAZ 与血管炎症及动脉粥样硬化的形成有密切关系，为动脉粥样硬化的治疗找到了新靶标，并为解释运动锻炼可预防血管硬化提供了新的理论依据。此外，还发现降脂或抗动脉粥样硬化药物能够抑制 YAP/TAZ 的转录激活，对重新审视现有药物的功效及开发新的心血管疾病治疗药物有着重要提示作用。

4　小结

新的临床证据提示，LDL 颗粒和 ApoB 可能是治疗动脉粥样硬化新的靶点；PhyS 可诱导促炎细胞因子通路衰退，而 ω-3 可诱导脂质代谢途径的增强，因此都可作为治疗动脉粥样硬化及 ASCVD 的潜在靶点。此外，与炎症相关的靶点包括 IL-1β-IL-6 信号通路、SIRT1、P2X7、TFEB、Wip1 及抗 CD47 抗体。其他可能成为预防和治疗动脉粥样硬化的靶点则包括：胞葬作用是损伤扩大的驱动因素，但是也可能作为防止粥样斑块进展的潜在靶点的可逆性损伤；硫酸乙酰肝素模拟物靶向 PCSK9 是动脉粥样硬化的潜在治疗方案；DKK3 具有抗动脉粥样硬化作

用；YAP/TAZ 促使血管内皮细胞发生炎症反应，而抑制 YAP/TAZ 的活性可以预防和治疗动脉粥样硬化发生和进展。更多针对上述潜在动脉粥样硬化治疗新靶点的临床及药物研究值得期待。

参考文献：

[1] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, *et al*. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.

[2] Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, *et al*. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk[J]. J Am Med Assoc, 2017, 318(10): 947-956.

[3] Ference BA, Ginsberg HN, 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.

[4] Lambert C, Cubedo J, Padró T, e*t al*. Phytosterols and omega 3 supplementation exert novel regulatory effects on metabolic and inflammatory pathways: a proteomic study[J]. Nutrients, 2017, 9(6): 599-599.

[5] Cherepanova OA, Gomez D, Shankman LS, *et al*. Activation of the pluripotency factor OCT4 in smooth muscle cells is atheroprotective[J]. Nat Med, 2016, 22(6): 657-665.

[6] Chan SH, Hung CH, Shih JY, *et al*. Exercise intervention attenuates hyperhomocysteinemia-induced aortic endothelial oxidative injury by regulating SIRT1 through mitigating NADPH oxidase/LOX-1 signaling[J]. Redox Biol, 2017, 14(4): 116-125.

[7] Stachon P, Heidenreich A, Merz J, *et al*. P2X7 deficiency blocks lesional inflammasome activity and ameliorates atherosclerosis in mice[J]. Circulation, 2017, 135(25): 2524-2533.

[8] Lu H, Fan Y, Qiao C, *et al*. TFEB inhibits endothelial cell inflammation and reduces atherosclerosis[J]. Sci Signal, 2017, doi: 10.1126/scisignal.aah4214.

[9] Tang Y, Pan B, Zhou X, *et al*. Wip1-dependent modulation of macrophage migration and phagocytosis[J]. Redox Biol, 2017, 13(10): 665-673.

[10] Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, *et al*. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis[J]. Nature, 2016, 536(7614): 86-90.

[11] Kojima Y, Weissman IL, Leeper NJ. The role of efferocytosis in atherosclerosis[J]. Circulation, 2017, 135(5): 476-489.

[12] Gustafsen C, Olsen D, Vilstrup J, *et al*. Heparan sulfate proteoglycans present PCSK9 to the LDL receptor[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 503-503.

[13] Cortese-Krott MM, Mergia E, Kramer CM, *et al*. Identification of a soluble guanylate cyclase in RBCs: preserved activity in patients with coronary artery disease[J]. Redox Biol, 2017, 14(4): 328-337.

[14] Yu B, Kiechl S, Qi D, *et al*. A cytokine-Like protein Dickkopf-related protein 3 is atheroprotective[J]. Circulation, 2017, 136(11): 1022-1036.

[15] Wang L, Luo JY, Li B, *et al*. Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow[J]. Nature, 2016, doi: 10.1038/nature20602.

[16] Mehta V, Tzima E. Cardiovascular disease: a turbulent path to plaque formation[J]. Nature, 2016, 540(7634): 579-579.

（责任编辑：王　佳）

