

动脉粥样硬化发病机制与治疗药物的研究进展

王玲玲, 谢慧仪, 陈绮玲, 刘红菊, 闫冲* (广东医科大学药学院, 广东东莞 523808)

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是一种复杂的慢性疾病, 是许多心脑血管疾病的病理基础。其发病机制主要与炎症、脂质沉积、氧化应激等有关, 目前常用的治疗药物主要有降血脂药、抗炎药物和抗氧化药物等。该文就AS发病机制及治疗药物的研究进展进行综述。

关键词: 动脉粥样硬化; 发病机制; 药物治疗

中图分类号: R 543.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 05-0589-06

Advances on pathogenesis and drugs of atherosclerosis

WANG Ling-ling, XIE Hui-yi, CHEN Qi-ling, LIU Hong-ju, YAN Chong* (School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a complex chronic disorder and the pathological basis of many cardiocerebrovascular diseases. Its pathogenesis is mainly related to inflammation, lipid deposition, oxidative stress and so on. Currently, the commonly used drugs include lipid-lowering, anti-inflammatory and antioxidant drugs. This article reviews the advances on the pathogenesis and treatment of AS.

Key words: atherosclerosis; pathogenesis; drug treatment

动脉粥样硬化(AS)是在动脉壁上形成粥样斑块, 造成动脉狭窄。若发生于冠状动脉, 血管可能完全堵塞造成心肌梗死; 若发生于脑部血管, 血管堵塞造成脑梗死即中风。AS的发病机制多样且复杂, 研究表明AS的发病学说主要有炎症、脂质浸润、氧化应激、内皮损伤等学说, 但都不能完全解释AS的确切发病机制。AS的致病因素除已明确的高血压、糖尿病、高胆固醇血症与吸烟外, 还有生活压力、环境等因素。AS是世界范围内各种心血管患者死亡和发病的主要原因。统计数据显示, AS导致的死亡占西方国家死亡人数的50%左右^[1]。因此, 研究AS的发病机制及治疗药物具有重要意义。本文主要综述AS的发病机制及治疗的药物, 为AS治疗药物的研究提供帮助。

1 发病机制

1.1 炎症与AS

炎症反应参与动脉粥样斑块的发展。炎症学说认

为单核细胞聚集是AS的始动因素, 有体外研究表明具有促炎活性的单核细胞会优先聚集在动脉粥样硬化斑块中, 并粘附在被细胞因子刺激的内皮细胞上^[2]。在AS的病变初始, 高血压、低密度脂蛋白沉积等因素刺激血管内皮, 导致内皮细胞分泌细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、e-选择素等炎症因子募集单核细胞, 单核细胞在黏附分子作用下粘附于血管内皮, 进入内膜分化为巨噬细胞, 并吞噬大量变性的低密度脂蛋白从而转化为泡沫细胞, 进而形成早期的脂肪条纹。同时巨噬细胞诱导产生许多炎症因子在促炎因子作用下, 会有更多的免疫细胞进入斑块加速斑块的发展^[3]。AS的晚期阶段, 巨噬细胞还能够分泌基质金属蛋白酶降解细胞外基质, 使斑块发生破裂形成血栓造成急性心脑血管事件。

C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)等炎症因子参与AS的炎症反应, 可以作为炎症标志物对AS进行诊断治疗。CRP主要

收稿日期: 2023-03-21

基金项目: 国家自然科学基金(41906033), 广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515012084), 广东医科大学学科建设研究基金(4SG23021G)

作者简介: 王玲玲(1995-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: wang11152021@163.com

通信作者: 闫冲(1980-), 男, 博士, 硕士生导师, 教授, E-mail: jdsbj2000@163.com

由肝脏IL-6刺激合成,当CRP结构由五聚体构型转变为促炎异构体(pCRP、mCRP)时,表现出高度的促炎作用。研究表明mCRP血浆浓度升高时,动脉粥样硬化斑块数量增加^[4]。因此mCRP能够作为炎症标志物用于临床初步诊断AS。TNF- α 参与炎症反应调节,AS的进展与促炎因子TNF- α 局部增加直接相关。在小鼠中进行的TNF- α 和载脂蛋白(Apo E^{-/-})双基因敲除实验结果显示,小鼠主动脉窦的斑块明显减少,VCAM-1和ICAM-1的表达减少^[5-6]。通过敲除TNF- α ,减少黏附因子VCAM-1和ICAM-1的表达从而抑制单核细胞粘附在活化的内皮细胞上,避免更多的免疫细胞聚集来抑制AS进展。研究表明IL-6基因缺陷可抑制饮食和/或病原体相关动脉粥样硬化斑块的形成^[7]。血清中炎症因子水平在一定程度上能够反映患者的AS程度,且炎症标志物容易检测,对患者血清中的炎症标志物进行检测诊断AS的进展,尽早进行疾病的治疗。

1.2 脂质与AS

血脂异常是AS形成的主要危险因素之一。内皮细胞功能受损,通透性增加,血液中循环脂蛋白进入内膜并困于受损区,其中天然低密度脂蛋白(LDL)被氧化形成氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL);巨噬细胞表面的清道夫受体无限制吞噬吸收ox-LDL,导致产生富含胆固醇酯的泡沫细胞,这是早期AS病变的特征^[8]。

血浆中低密度脂蛋白胆固醇水平与AS呈正相关^[9]。巨噬细胞通过细胞表面LDL受体(LDLR)结合LDL,当LDL被氧化修饰为ox-LDL时由清道夫受体(SR)识别^[10]。其中SR主要包括SR-A、B类清道夫受体CD36和血凝素样氧化性低密度脂蛋白受体(LOX-1)^[11]。鞘脂抑制剂myriocin通过下调CD36的表达来阻止脂质摄取和泡沫细胞形成^[12],从植物的叶中提取的Aegeline化合物能以更高的亲和力与LOX-1结合,削弱了LOX-1介导的ox-LDL内化,降低脂质水平从而产生AS的治疗作用^[13]。由此可见,通过阻碍细胞表面的清道夫受体与ox-LDL结合,减少泡沫细胞的生成,可能具有阻止AS发展的前景。

高密度脂蛋白(HDL)水平与AS负相关,最新的孟德尔随机化(MR)研究证实了心血管疾病AS与HDL-胆固醇(HDL-C)水平之间存在因果关系^[14]。HDL是血清中脂蛋白的重要成员之一,负责胆固醇的运输。细胞中的胆固醇通过细胞膜上的清道夫受体B1(SR-B1)、ATP结合盒转运体G1(ABCG1)、ATP结合盒转运体A1(ABCA1)被转运至HDL,而后经逆向胆

固醇运输(RCT)途径将胆固醇转移至肝脏,经肝脏清除排出体外^[15]。胆固醇外排是RCT的第一步,主要是将泡沫细胞中的胆固醇转移至HDL。研究发现腹腔巨噬细胞中ABCA1/ABCG1的表达下降,细胞中胆固醇向HDL的外流减少,小鼠肝脏中ABCA1表达下降,血脂HDL-C下降^[16]。ABCA1和ABCG1的表达减少导致巨噬细胞内的胆固醇流出受到抑制,胆固醇流入和流出平衡打破,容易引起脂质蓄积导致斑块形成。研究表明银杏通脉汤可以上调ApoE^{-/-}小鼠主动脉脂质流出转运蛋白ABCA1/ABCG1的表达,抑制巨噬细胞内脂质积累,从而抑制AS的发展^[17]。SR-B1负责调节细胞内胆固醇外流至HDL以及外周中多余的胆固醇外排至肝脏,在Ldlr^{-/-}小鼠中,巨噬细胞SRB1缺乏会加速AS斑块的发展^[18],天然胡椒碱通过上调肝脏中的SR-B1表达参与胆固醇逆向转运改善肝脏脂质积累^[19]。HDL介导的胆固醇流出与AS的发展紧密相关,若胆固醇转运体ABCG1、ABCA1和SR-B1功能失调,则会阻碍HDL介导的胆固醇逆向转运。

1.3 氧化应激与AS

过度或持续的活性氧(ROS)产生会导致氧化应激,氧化应激在AS的发生发展过程中产生了不容忽视的作用。LDL沉积在血管内皮上诱导炎症反应,产生大量ROS,氧化LDL激活炎症反应。过量ROS产生的超氧化物能够降解NO导致血管功能紊乱。轻度氧化的LDL可以激活血管内皮,募集白细胞发生粘附从而诱导炎症反应,高度氧化的LDL可以诱导巨噬细胞凋亡^[20]。

血管壁中ROS产生的途径主要包括NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶、线粒体电子传递链^[21]。ROS过量能促进AS的发展,槲皮素抑制内皮细胞中NADPH氧化酶衍生超氧化物的形成从而抑制AS^[22]。NADPH氧化酶(NOX)的不同亚型与AS有关,NOX4通过调整OPN蛋白的表达促进血管紧张素II诱导的动脉粥样硬化^[23],组蛋白脱乙酰酶抑制剂(辛二酰苯胺异羟肟酸)通过下调NOX1/NOX2/NOX4的表达抑制AS病变进展^[24]。研究发现,通过调节NADPH氧化酶不同亚型的表达抑制ROS的产生减缓AS的进展。在生理条件下,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)是血管一氧化氮(NO)的主要来源,NO能够保护血管。通过增加eNOS的活性和蛋白表达,增加NO的含量,减轻动脉粥样硬化,体内外研究表明通过增加NO水平来减轻ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化^[25-26]。从氧化应激角度来说,可以通过抑制ROS生成,增加

血管保护因子NO的生成抑制AS的病理过程。

1.4 免疫反应与动脉粥样硬化

在AS的发展过程中,免疫反应发挥重要作用。在AS的开始阶段,内皮损伤造成炎症,机体内部调动免疫细胞白细胞聚集于内皮损伤处,在黏附分子作用下发生粘附,炎症细胞因子使炎症持续存在,并吸引更多的免疫细胞。中性粒细胞通常是急性炎症的第一反应者,有助于炎症的消退。在内皮细胞被损伤后,中性粒细胞与血小板形成复合物刺激中性粒细胞分泌S100A8, S100A8与Toll样受体4(TLR)结合并促进炎症反应,导致TNF- α 和白细胞介素IL-1 β 水平升高以及中性粒细胞的迁移和粘附^[27]。巨噬细胞具有促炎/抗炎作用,单细胞RNA测序结果显示炎症巨噬细胞来源于单核细胞,特征是炎症小体成分的表达增加^[28-29]。Zhu等^[30]构建了一种融合蛋白,通过激活调节性T细胞、M2巨噬细胞极化来减缓AS的进展。AS与免疫反应之间具有复杂的相互作用,但通过对免疫细胞的研究发现,抑制促炎性免疫细胞的生成,促进抗炎免疫细胞的产生,能够抑制炎症反应从而抑制AS进展。

2 AS的药物治

2.1 降血脂药物

一直以来,AS的治疗主要以降低胆固醇为主,他汀类药物是二级预防的一线用药,临床试验证明其能够显著降低血脂水平。他汀类药物的降血脂作用机制是通过选择性阻断胆固醇合成限速酶,从而减少胆固醇生成,降低血液中的胆固醇和LDL-C。但是,大剂量使用他汀类药物会造成肝功能损伤,肌肉酸痛等不良反应^[31-32]。胆固醇吸收抑制剂代表药物依折麦布及依泽替米贝,能够抑制胆固醇吸收,减少胆固醇向肝脏转移,并能够上调肝脏脂蛋白受体(LDLR)的表达从而加速LDL-C的清除^[33]。他汀类药物治疗中加入依折麦布可使LDL-C水平进一步下降15%~20%^[34]。降低甘油三酯的代表药物为贝特类药物,其能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)和脂蛋白脂酶(LPL)而降低血清TG水平,升高HDL,常用于TG升高的高血脂症,临床上常与他汀类药物合用来降低血脂水平。Olezarsen是一种N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)结合的反义寡核苷酸,可抑制载脂蛋白C-III蛋白(apoC-III)的产生,降低富含甘油三酯脂蛋白的血浆水平。研究发现Olezarsen能够降低空腹甘油三酯水平,且显著降低apoC-III、极低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白B的水平^[35]。但该药物常见的不良反应为血小板减少,有关

评价血小板减少的研究较少。

前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin9型(PCSK9)抑制剂是一类新型降脂药物,代表药物为依洛尤单抗注射液和阿利西尤单抗注射液,主要通过抑制PCSK9而上调肝细胞表面LDLR的表达,从而降低血浆中的LDL-C水平。研究表明PCSK9抑制剂可将血浆LDL-C水平降低约60%,与他汀类药物相近^[36]。但由于PCSK9抑制剂多为注射液,需经皮下注射给药,导致患者适应性差,易出现注射部位反应、感染等不良事件,且生产成本大,限制其临床应用范围。

贝派地酸是一种新型的降脂药,属于ATP柠檬酸裂解酶抑制剂,可降低胆固醇的合成,且能够减少肌肉不良反应。Ray等^[37]对贝派地酸的安全性及有效性作了临床研究,通过52周临床研究发现,与安慰剂组相比,他汀类药物合并贝派地酸治疗能显著降低LDL-C水平,且没有导致不良反应风险的增加。最新的安全性评价研究发现,在不耐受他汀类药物的患者中,贝派地酸治疗后不良心血管事件发生相关风险降低,但血清肌酐、尿酸和肝酶升高^[38]。由此可见,贝派地酸的安全性还需要更多的临床试验验证。2020年可口服的贝派地酸依折麦布片在美国批准上市,作为耐受他汀类药物的辅助药物,用于治疗家族性高胆固醇血症和需要进一步降低LDL-C的AS患者。

2.2 抗炎药物

由于AS的发病复杂,炎症成了AS发展过程中不可忽视的因素,抑制AS发展过程中各种炎症的药物是当前抗AS药物研究的重点之一。阿司匹林为非甾体抗炎药,可抑制血小板聚集,是临床治疗AS血栓形成的常用药物,还可通过下调NF- κ B和TNF- α 的表达减轻炎症反应,能够诱导巨噬细胞抗炎表型^[39]。低剂量抗凝药利伐沙班和阿司匹林联用能够降低AS斑块中的炎症生物标志物IL-6、CRP的表达^[40]。一项研究表明丹参酮IIA可能通过TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路实现抗炎和免疫调节作用,稳定ApoE^{-/-}小鼠易损的AS斑块^[41]。秋水仙碱是一种生物碱,作用于NLRP3炎性小体发挥抗炎作用,可以通过抑制斑块中免疫细胞的聚集减少血管炎症来抑制AS的进展^[42]。临床安全性证明秋水仙碱剂量为0.5 mg/d时导致缺血性心血管事件的风险低于安慰剂组^[43]。秋水仙碱来源广泛,生产成本低,如果进一步的大规模临床试验证实其对AS的益处和耐受性,那么秋水仙碱有望作为AS的预防和治疗药物。临床上常将抗炎药物与调脂药相结合达到更好的治疗效果。

2.3 抗氧化药物

随着对氧化应激的深入研究,发现AS的主要致病因素与局部氧化应激微环境有关,抗氧化剂的研究对于AS的治疗具有重要作用。普罗布考是一种强抗氧化剂,研究表明将其与红细胞膜结合形成红细胞仿生纳米颗粒,能够增强普罗布考的生物利用度并抑制AS的发展^[44]。Roshanravan等^[45]研究抗氧化物质对AS患者氧化应激的影响,亚硒酸钠、富硒酵母能够下调超氧化物歧化酶、NO的表达,进而改善AS患者的抗氧化防御能力,但长期使用硒会导致毒性作用。新型硝基烯烃- α -生育酚类似物表现出与 α -生育酚相似的抗氧化能力,且能够抑制炎症反应减轻AS^[46]。因此,抗氧化药物有望成为AS的辅助治疗药物,但其临床应用的广泛性与安全性还需进一步探究。

2.4 纳米制剂

AS药物研究还可以选择纳米材料进行靶向药物治疗,主要通过定位病变位置从而实现精准治疗。将瑞舒伐他汀(RST)负载在透明质酸修饰的脂质体上,选择性靶向斑块内CD44阳性细胞,结果表明靶向纳米制剂可使RST在斑块中的局部浓度增大且能使斑块消退^[47]。纳米制剂的靶向性与生物安全性使其成为AS治疗的有效工具。

3 小结与展望

随着对AS发病过程的探究,发现AS的发病机制错综复杂,主要与LDL沉积于血管壁并被ROS氧化触发炎症反应,ox-LDL摄入过多导致脂质蓄积最终形成泡沫细胞,随时间迁移,形成粥样斑块。由于AS的发生与发展是不可逆的,因此预防与诊断治疗尤为重要。AS的药物治​​疗主要为他汀类药物、依折麦布及依泽替米贝、贝特类药物、新型降脂药PCSK9抑制剂、ATP柠檬酸裂解酶抑制剂贝派地酸等。目前AS药物研究方向有针对降低富含甘油三酯的脂蛋白进行药物开发,如单克隆抗体、RNA疗法或选择性PPAR α 调节剂。可以选择针对炎症因子、炎症通路进行抗炎药物开发,选择纳米材料进行靶向药物治疗开发等。综上所述,AS的药物研究虽然已取得了显著效果,但新药物的临床安全性、有效性仍需大规模试验来验证。

参考文献:

- [1] RAMJI D P, DAVIES T S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(6): 673-385.
- [2] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M, LIBBY P. Mechanisms of myeloid cell modulation of atherosclerosis [J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0026-2015.
- [3] ZHU Y H, XIAN X M, WANG Z Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. Biomolecules, 2018, 8(3): 80.
- [4] MELNIKOV I S, KOZLOV S G, POGORELOVA O A, et al. Monomeric form of C-reactive protein in the assessment of the residual inflammatory cardiovascular risk in patients with subclinical carotid atherosclerosis [J]. Kardiologia, 2022, 62(7): 24-30.
- [5] FAN L F, HUANG X B, XUE W J, et al. Effects of ruanmailing in blocking early stages of atherosclerosis by TNF- α regulation via Kir2. 1 [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 2836880.
- [6] OHTA H, WADA H, NIWA T, et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 11-17.
- [7] MADAN M, BISHAYI B, HOGE M, et al. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet-and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model [J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 504-514.
- [8] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [9] QIN S C. LDL and HDL oxidative modification and atherosclerosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1276: 157-169.
- [10] BAUMER Y, MEHTA N N, DEY A K, et al. Cholesterol crystals and atherosclerosis [J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2236-2239.
- [11] SUKHORUKOV V N, KHOTINA V A, CHEGODAEV Y S, et al. Lipid metabolism in macrophages: Focus on atherosclerosis [J]. Biomedicines, 2020, 8(8): 262.
- [12] YU Z M, PENG Q, LI S Y, et al. Myriocin and d-PDMP ameliorate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via reducing lipid uptake and vascular inflammation [J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(5): 439-458.
- [13] SINGH A, SRINIVASAN A K, CHAKRAPANI L N, et al. LOX-1, the common therapeutic target in Hypercholesterolemia: A new perspective of antiatherosclerotic action of aegeline [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8285730.
- [14] THOMAS D G, WEI Y, TALL A R. Lipid and metabolic syndrome traits in coronary artery disease: A Mendelian randomization study [J]. J Lipid Res, 2021, 62: 100044.
- [15] GROENEN A G, HALMOS B, TALL A R, et al. Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2021, 56(4): 426-439.
- [16] LU X M, YANG B, YANG H J, et al. MicroRNA-320b modulates cholesterol efflux and atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2022, 29(2): 200-220.

- [17] ZHENG S S, HUANG H, LI Y Z, et al. Yin-xing-tong-mai decoction attenuates atherosclerosis via activating PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105639.
- [18] GALLE-TREGER L, MOREAU M, BALLAIRE R, et al. Targeted invalidation of SR-B1 in macrophages reduces macrophage apoptosis and accelerates atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(3): 554-565.
- [19] HOU X M, ZHANG C X, WANG L M, et al. Natural piperine improves lipid metabolic profile of high-fat diet-fed mice by upregulating SR-B1 and ABCG8 transporters [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(2): 373-381.
- [20] KARUNAKARAN D, GEOFFRION M, WEI L H, et al. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(7): e1600224.
- [21] FÖRSTERMANN U, XIA N, LI H G. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713-735.
- [22] LUO M J, TIAN R, LU N H. Quercetin inhibited endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: critical roles for NADPH oxidase and heme oxygenase-1 [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(39): 10875-10883.
- [23] YU W M, XIAO L, QUE Y M, et al. Smooth muscle NADPH oxidase 4 promotes angiotensin II-induced aortic aneurysm and atherosclerosis by regulating osteopontin [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165912.
- [24] MANEA S A, VLAD M L, FENYO I M, et al. Pharmacological inhibition of histone deacetylase reduces NADPH oxidase expression, oxidative stress and the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic apolipoprotein E-deficient mice; potential implications for human atherosclerosis [J]. *Redox biology*, 2020, 28: 101338.
- [25] LIU M, CHEN X T, MA J, et al. β -Elemene attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via restoring NO levels and alleviating oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1789-1798.
- [26] YU L, YIN M H, YANG X Y, et al. Calpain inhibitor I attenuates atherosclerosis and inflammation in atherosclerotic rats through eNOS/NO/NF- κ B pathway [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(1): 60-67.
- [27] LIANG X, XIU C H, LIU M H, et al. Platelet-neutrophil interaction aggravates vascular inflammation and promotes the progression of atherosclerosis by activating the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5612-5619.
- [28] COCHAIN C, VAFADARNEJAD E, ARAMPATZI P, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis [J]. *Circ res*, 2018, 122(12): 1661-1674.
- [29] WILLIAMS J W, ZAITSEV K, KIM K W, et al. Limited proliferation capacity of aortic intima resident macrophages requires monocyte recruitment for atherosclerotic plaque progression [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(10): 1194-1204.
- [30] ZHU X Y, LI Q Z, GEORGE V, et al. A novel interleukin-2-based fusion molecule, HCW9302, differentially promotes regulatory T cell expansion to treat atherosclerosis in mice [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1114802.
- [31] STROES E S, THOMPSON P D, CORSINI A, et al. Statin-associated muscle symptoms: Impact on statin therapy-European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(17): 1012-1022.
- [32] WOOD F A, HOWARD J P, FINEGOLD J A, et al. N-of-1 trial of a Statin, Placebo, or no treatment to assess side effects [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(22): 2182-2184.
- [33] CATAPANO A L, GRAHAM I, BACKER G D, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [34] TAKATA K, NICHOLLS S J. Tackling residual atherosclerotic risk in statin-treated adults: Focus on emerging drugs [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(2): 113-131.
- [35] TRADIF J C, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, AMOUR E S, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(14): 1401-1412.
- [36] SABATINE M S. PCSK9 inhibitors: Clinical evidence and implementation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 155-165.
- [37] 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.
- [38] LIM G B. Bempedoic acid prevents cardiovascular events in statin-intolerant patients [J]. *Nat rev Cardiol*, 2023, 20(5): 285.
- [39] HAN Y M, LEE Y J, JANG Y N, et al. Aspirin improves nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis through regulation of the PPAR δ -AMPK-PGC-1 α pathway in dyslipidemic conditions [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7806860.
- [40] RUSSO V, FABIANI D, LEONARDI S, et al. Dual pathway inhibition with Rivaroxaban and Aspirin reduces inflammatory biomarkers in atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(2): 129-133.
- [41] CHEN Z, GAO X, JIAO Y, et al. Tanshinone IIA exerts anti-inflammatory and immune-regulating effects on vulnerable atherosclerotic plaque partially via the TLR4/MyD88/NF- κ B signal pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 850.
- [42] MEYER-LINDEMANN U, MAUERSBERGER C, SCHMIDT A C, et al. Colchicine impacts leukocyte trafficking in atherosclerosis and reduces vascular inflammation [J].

- Front immunol, 2022, 13: 898690.
- [43] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. efficacy and safety of low-dose ccolchicine after myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [44] LIANG X Y, LI H Y, ZHANG A A, et al. Red blood cell bio-mimetic nanoparticle with anti-inflammatory, anti-oxidative and hypolipidemia effect ameliorated atherosclerosis therapy [J]. Nanomedicine, 2022, 41: 102519.
- [45] ROSHANRAVAN N, KOCH GHASI M K, GHAFARI S, et al. Sodium selenite and Se-enriched yeast supplementation in atherosclerotic patients: Effects on the expression of pyroptosis-related genes and oxidative stress status [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(6): 1528-1537.
- [46] RODRIGUEZ-DUARTE J, GALLIUSI G, DAPUETO R, et al. A novel nitroalkene- α -tocopherol analogue inhibits inflammation and ameliorates atherosclerosis in Apo E knockout mice [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(6): 757-772.
- [47] MA Q, WU S J, YANG L, et al. Hyaluronic acid-guided cerasome nano-agents for simultaneous imaging and treatment of advanced atherosclerosis [J]. Adv Sci, 2023, 10(5): e2202416.

妊娠期糖尿病易感基因的研究进展

谭冰¹, 曾巧莉², 方凌燕¹, 郭润民^{2*} (1. 广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000; 2. 广东医科大学顺德妇女儿童医院(佛山市顺德区妇幼保健院), 广东佛山 528300)

摘要: 妊娠期糖尿病(GDM)对母婴健康危害极大, 是一种由遗传、环境和生活方式共同参与、相互作用所致, 与2型糖尿病有着相似的遗传基因背景。该文从GDM相关的遗传基因及其多态性的研究进展进行综述, 以揭示GDM发病的易感性机制, 从而为GDM早期预测及干预提供依据。

关键词: 妊娠期糖尿病; 基因; 多态性

中图分类号: R 714

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 05-0594-04

Advances on susceptibility genes of gestational diabetes mellitus

TAN Bing¹, ZENG Qiao-li², FANG Ling-yan¹, GUO Run-min^{2*} (1. Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Shunde Women and Children's Hospital, Guangdong Medical University, Foshan 528300, China)

Abstract: Gestational diabetes mellitus (GDM) is caused by the interaction of genetics, environment and lifestyle, and is extremely harmful to the health of mothers and infants. It has a similar genetic background to type 2 diabetes mellitus. This article reviews the advances on genetic genes and their polymorphisms of GDM, so as to provide a basis for early prediction and intervention of GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus; gene; polymorphism

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见并发症之一, 其会导致先兆子痫和妊娠高血压等并发症、流产和巨大儿等不良妊娠结局, 对母婴健康造成极大的威胁^[1-2]。通常情况下, 分娩后血糖恢复至正常水平, 但从长远角度看, GDM病史的女性患T2DM (type 2 diabetes mellitus) 风险更高, 且其子代更容易肥胖或超重^[3]。关于该病发病机制目前尚不明确, 其发生与遗传基因、肥

胖、高龄、遗传、不健康饮食习惯等有关^[4-5]。候选基因关联分析、全基因组关联研究以及全基因组外显子测序技术已经被用于寻找糖尿病等复杂性疾病遗传背景的重要手段。自2007年以来多中心合作的全基因组关联研究(GWAS)发现糖尿病的一些易感基因与GDM发病相关, 这对GDM的早期筛查、防治、预后有重要的意义, 本文就目前GDM相关的易感基因作一综述。

收稿日期: 2023-03-11

作者简介: 谭冰 (1985-), 女, 硕士研究生, 主治医师, E-mail: 451501889@qq.com

通信作者: 郭润民, 男, 医学博士, 副研究员, E-mail: runmin.guo@gdmu.edu.cn