

秋水仙碱治疗冠心病的研究进展*

王丽¹ 宋立君² 卢成志¹

[摘要] 目前多数学者认为冠心病是慢性炎症性疾病,但该疾病的抗炎治疗药物发展步履维艰。近年研究显示长期使用秋水仙碱可降低急慢性冠状动脉综合征的发生率,具有良好的安全性。本文就秋水仙碱对冠心病病理生理的影响,以及近年来重要的临床研究进行讨论。

[关键词] 冠心病;急性冠状动脉综合征;心肌梗死;秋水仙碱

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.003

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Advances in colchicine treatment of coronary heart disease

WANG Li¹ SONG Lijun² LU Chengzhi¹

(¹Department of Cardiology, ²Department of Digestive, Tianjin First Central Hospital, Tianjin, 300192, China)

Corresponding author: LU Chengzhi, E-mail: lucz8@126.com

Summary More and more evidences indicate that coronary artery disease is a chronic inflammatory disease. But the development of anti-inflammatory drugs for the disease has been struggling. Long-term use of colchicine has been associated with a reduced rate of chronic and acute coronary syndromes. This review will focus on the influence of colchicine on the pathophysiology of coronary artery disease, and discuss the recent clinical studies.

Key words coronary artery disease; acute coronary syndrome; myocardial infarction; colchicine

目前的观点认为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)不单纯由脂质沉积所致,而是一种慢性炎症反应^[1]。近期 ESC 发布的共识探讨了脂质、降脂治疗以及炎症的关系,肯定了炎症反应是 AS 的重要因素^[2]。CANTOS 研究作为第 1 个明确证实抗炎治疗可减少冠心病患者心血管事件的大规模临床研究,为动脉硬化“炎症假说”提供了确切的临床循证证据^[3]。然而,由于卡那单抗价格昂贵,可能带来严重感染,因此限制了其在心血管领域的应用。另一项大型研究——CIRT 研究显示,在稳定性冠心病患者中,低剂量甲氨蝶呤并没有降低白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 或 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)的水平,心血管事件的发生也未减少^[4]。近年来关于秋水仙碱对冠心病的大型研究却给人们带来了希望。

1 秋水仙碱抗炎机制

秋水仙碱是从植物中提取的亲脂性三环生物碱,是一种口服的、廉价的抗炎药物,具有广泛的抗炎作用,被 FDA 批准用于治疗家族性地中海热和痛风。既往研究显示秋水仙碱对冠心病具有多效性,表现为:①秋水仙碱与微管末端结合抑制细胞骨架微管,优先在中性粒细胞中积累,干扰中性粒细胞的黏附、动员和招募,抑制中性粒细胞趋化和

超氧化物的产生,限制急性冠状动脉综合征(ACS)患者白细胞和内皮细胞表面黏附分子的表达^[5];②降低内皮细胞选择素的表达,阻断细胞 NLRP3[核苷酸寡聚结构域(NOD)-富含亮氨酸的重复单位(LRR)-和含 pyrin 结构域(PYD)组成的蛋白 3]炎性小体的组装和炎性细胞因子的释放(最明显的是 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等)^[6];③通过刺激 M2 巨噬细胞增加 IL-10 和转化生长因子- β 的表达,通过限制平滑肌细胞、成纤维细胞和成骨样细胞的增殖和活性,促进斑块炎症的消退和愈合^[7];④通过调节 AMPK/SIRT1 信号通路,降低内皮细胞氧化应激和焦亡水平^[8];⑤阻断活化血小板中广泛的微管重排,导致血小板形状的改变、颗粒含量的分泌、表面分子的暴露和促凝剂细胞外囊泡的释放^[9],从而抑制血小板的活化和聚集^[10]以及白细胞-血小板相互作用^[11];⑥抑制氧化性低密度脂蛋白(oxLDL)的促血栓活性的能力^[12]。

近期的研究表明秋水仙碱在冠心病中可能的有益作用的机理主要集中在其减弱胆固醇结晶诱导炎性小体激活的能力上。然而,也有证据表明,其他多效机制也可能提供 AS 保护和斑块稳定的作用。LoCoDo2 蛋白亚组研究比较秋水仙碱治疗 30 d 前后的血清样本,除了 NLRP3 相关细胞因子(IL-18、IL-1 β 、IL-6)减少,嗜中性粒细胞脱颗粒有关的蛋白(AS 进展的促进因素)也明显减少。此外,在秋水仙碱治疗后,抗 AS 的成纤维细胞生长因子和胰岛素样生长因子结合蛋白显著升高^[13]。

*基金项目:天津市科技人才培养项目(No:RC20181)

¹天津市第一中心医院心内科(天津,300192)

²天津市第一中心医院消化科

通信作者:卢成志, E-mail: lucz8@126.com

2 秋水仙碱治疗冠心病的研究进展

2.1 稳定性冠心病

既往动物研究显示秋水仙碱可通过减少炎症活性和斑块负荷稳定 AS 斑块,为秋水仙碱用于冠心病治疗提供了直接的证据^[14]。低剂量秋水仙碱(LoDoCo)研究表明在稳定性冠心病患者中,低剂量秋水仙碱加上他汀类药物和其他标准二级预防治疗,对预防心血管事件有效^[15]。该研究招募了 532 例稳定型心绞痛患者接受 0.5 mg/d 秋水仙碱或安慰剂。该研究中位随访 3 年,发现秋水仙碱减少了再发 ACS、心源性猝死、心源性卒中中等主要终点事件。荟萃分析显示,在二级心血管预防方面,与单独使用标准药物治疗相比,在标准药物治疗中加入低剂量秋水仙碱可降低冠心病患者除心血管死亡率外的主要心血管事件的发生率^[16]。另一项荟萃分析显示,与安慰剂相比,秋水仙碱治疗可使稳定性冠心病患者心血管事件的风险降低近一半^[17]。

最近,LoDoCo2 研究为冠心病的抗炎治疗再添力证。该研究随机抽取了 5522 例稳定性冠心病患者,在中位随访 28.6 个月后,给予秋水仙碱 0.5 mg/d 或安慰剂,与安慰剂组相比,秋水仙碱组主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中或缺血导致的冠状动脉血运重建)降低了 31%。各亚组的结果一致。秋水仙碱组其他次级复合终点以及缺血所致血运重建和自发性心肌梗死的发生也较少见^[18]。LoDoCo2 研究进一步证实了秋水仙碱可用于稳定性冠心病患者的常规二级预防。

2.2 ACS

秋水仙碱不仅在稳定型心绞痛患者中显示了较好的效果,在 ACS 中也具有减少心血管事件的作用。一项前瞻性非随机观察研究中,80 例近期 ACS(<1 个月)患者接受 0.5 mg/d 秋水仙碱加最佳药物治疗(optimal medical therapy, OMT)或单独使用 OMT,1 年的随访结果显示:与对照组相比,在 OMT 基础上加用秋水仙碱二级预防的患者高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和低衰减斑块体积显著降低,后者是冠状动脉 CT 血管造影中斑块不稳定的标志,两组的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)减少无显著差异。该研究证实了低剂量秋水仙碱治疗有利于改善冠状动脉斑块稳定性,并且斑块形态的改善可能是秋水仙碱的抗炎特性所致,而不是依赖于高剂量他汀类药物强化治疗和 LDL-C 的降低^[19]。如果在未来的研究中得到进一步验证,秋水仙碱将可能成为一种额外的 ACS 二级预防药物。另一项秋水仙碱对 ACS 患者的小样本研究发现,与治疗前相比,ACS 患者经秋水仙碱治疗后细胞分泌的 IL-1 β 水平显著降低,与未治疗组相比,含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspar-

tate specific proteinase,caspase)-1 mRNA 水平显著降低 57.7%,分泌的 caspase-1 蛋白表达显著降低 30.2%^[20]。该研究再度证实了秋水仙碱的抗炎作用。但是,近期发表的 COPS 试验却未得到阳性结果,该研究调查了秋水仙碱与安慰剂对 792 例 ACS 患者的影响(ST 段抬高型心梗占 49%;非 ST 段抬高型心梗占 45%;不稳定型心绞痛占 3%)。将患者 1:1 随机分为秋水仙碱+OMT 或单用 OMT。结果显示使用秋水仙碱的患者的主要终点(任何原因的死亡、ACS、缺血驱动的紧急血运重建或卒中的综合死亡率)无显著降低^[21]。然而,使用心血管死亡而非总死亡(心血管死亡、卒中、ACS 和紧急血运重建)作为复合终点的事后分析中,秋水仙碱组患者心血管事件显著减少。尽管秋水仙碱对 ACS 的研究未得到一致性结果,但是,COPS 研究中秋水仙碱第 1 个月的使用剂量高于 COLCOT 研究,并且,其非心血管疾病死亡的高发生率也可能反映了 1 型错误,即是由于基于少数事件分析的不精确性造成的。因此,今后还需要进一步增加样本量,设计更为严谨的试验。

将胸痛<12 h 的 STEMI 患者经冠状动脉介入治疗(PCI)后随机给予秋水仙碱和安慰剂 5 d,秋水仙碱组 CK-MB 水平明显下降,梗死面积明显减少^[22]。但是,也有学者将低剂量的秋水仙碱用于急性心肌梗死患者,30 d 随访结果显示:与安慰剂相比,CRP 下降的幅度相当^[23]。考虑秋水仙碱对心肌梗死的作用可能与多种作用机制有关,并非单纯的抗炎作用,可能包括对血管和血小板的直接作用^[24],未来需要进一步的大规模研究证实。近期发表的 COLCOT 试验登记了 4745 例近期心肌梗死患者,中位随访时间为 22.6 个月,发现秋水仙碱将复合缺血性心血管事件(心血管死亡、心脏停搏、心肌梗死、卒中或因心绞痛紧急住院的综合情况)的转归从 7.1%降低到 5.5%^[25]。并且急性心肌梗死后尽早开始使用秋水仙碱获益越大,心肌梗死后 3 d 内开始使用秋水仙碱与对照组相比,可以减少 48%的缺血性事件的风险^[26]。

2.3 PCI 术

PCI 期间的血管损伤和炎症与 PCI 术后不良预后风险增加相关。秋水仙碱能够减少糖尿病患者使用裸金属支架植入后新生内膜增生和降低支架内再狭窄。这一观察结果可能对那些禁忌或不希望植入药物洗脱支架的 PCI 患者有用^[27]。一项前瞻性单中心研究显示:与安慰剂相比,PCI 术前给予秋水仙碱减少了 PCI 术后 IL-6 和 hs-CRP 浓度的增加,但没有降低 PCI 相关心肌损伤的风险^[28]。然而,研究者确实观察到 PCI 术后 24 h 内炎症标志物的减少,因此,PCI 术后秋水仙碱服用最佳时机和疗效是值得讨论的问题。

3 安全性

尽管秋水仙碱的有效性得到了较多大规模研究证实,但是安全性问题却是很多学者担心的。因为秋水仙碱的治疗窗较窄,有效的血浆浓度在 0.5~3 ng/mL 之间,超过 3 ng/mL 就可能出现毒性作用,最常见的不良反应是胃肠道症状^[29]。一项关于秋水仙碱安全性的荟萃分析显示,秋水仙碱增加了腹泻和胃肠道不良反应,但不会增加肝脏、感觉、肌肉、感染、出血和死亡的风险^[30]。COLCOT 和 LoDoCo2 研究的持续时间相对较长(分别为 23 个月和 29 个月),为秋水仙碱对 ASCVD 二级预防的长期安全性提供了信心。Nidorf 认为秋水仙碱很可能与阿司匹林和他汀类药物一起成为冠心病患者的基础治疗。他指出了低剂量秋水仙碱的优点,包括无出血、降压或心律失常的风险^[31]。但是,如果秋水仙碱能广泛应用于冠心病,药物间的相互作用就显得尤为重要。秋水仙碱与许多常用心血管药物如替格瑞洛、阿托伐他汀、卡维地洛以及许多钙通道阻滞剂等经 CYP3A4 代谢的药物合用浓度会增加 2~4 倍^[32],可能会增加秋水仙碱的不良反应。笔者认为药物不良反应、药物之间相互作用、免疫抑制的成本和长期效应是重要的考虑因素,这些因素也会因个体而异。因此秋水仙碱在与上述药物合用过程中,应当谨慎,应规律监测肝肾功能和肌酸激酶等化验指标。

4 未来方向

尽管目前关于秋水仙碱对冠心病的研究已经取得了较大的进展,但还存在一些未解决的问题。首先,目前还没有可靠的炎症标志物指导药物使用。第二,目前的研究证实秋水仙碱可用于心房颤动和卒中的预防^[33-34],并且能够明显减少肥胖和代谢综合征患者的炎症因子和改善内皮功能^[35],因此,秋水仙碱或许可用于心血管疾病的一级预防,未来需要进一步开展相关的研究。第三,需探讨秋水仙碱的有效剂量和长期安全性问题。最后,应该适当地探索秋水仙碱减缓心力衰竭进程的可能性。

参考文献

[1] 帕孜丽亚·阿地力穆叶赛·尼加提,等.动脉粥样硬化与炎症[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(4):303-306.

[2] Tuñón J, Badimón L, Bochaton-Piallat ML, et al. Identifying the anti-inflammatory response to lipid lowering therapy: a position paper from the working group on atherosclerosis and vascular biology of the European Society of Cardiology[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(1):10-19.

[3] Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All atherosclerosis patients soon be treated with combination lipid-lowering and inflammation-inhibiting agents? [J]. Circulation, 2020, 141(10):

787-789.

[4] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8):752-762.

[5] Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses [J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(3):341-350.

[6] Nidorf SM, Fiolet A, Eikelboom JW, et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics [J]. Am Heart J, 2019, 218:46-56.

[7] Nidorf SM, Thompson PL. Why Colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: an overview [J]. Clin Ther, 2019, 41(1):41-48.

[8] Yang M, Lv H, Liu Q, et al. Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:9173530.

[9] Reddel CJ, Pennings GJ, Curnow JL, et al. Procoagulant effects of low-level platelet activation and its inhibition by colchicine [J]. Thromb Haemost, 2018, 118(4):723-733.

[10] Cimmino G, Tarallo R, Conte S, et al. Colchicine reduces platelet aggregation by modulating cytoskeleton rearrangement via inhibition of cofilin and LIM domain kinase 1 [J]. Vascul Pharmacol, 2018, 111:62-70.

[11] Shah B, Allen N, Harchandani B, et al. Effect of colchicine on platelet-platelet and platelet-leukocyte interactions: a pilot study in healthy subjects [J]. Inflammation, 2016, 39(1):182-189.

[12] Cimmino G, Conte S, Morello A, et al. Colchicine inhibits the prothrombotic effects of oxLDL in human endothelial cells [J]. Vascul Pharmacol, 2021, 137:106822.

[13] Opstal T, Hoogeveen RM, Fiolet A, et al. Colchicine attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease: a LoDoCo2 proteomic substudy [J]. Circulation, 2020, 142(20):1996-1998.

[14] Cecconi A, Vilchez-Tschischke JP, Mateo J, et al. Effects of colchicine on atherosclerotic plaque stabilization: a multimodality imaging study in an animal model [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(1):150-160.

[15] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4):404-410.

[16] Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Can J Cardiol, 2021, 37(5):776-785.

- [17] Fiolet A, Nidorf SM, Cornel JH, et al. Colchicine for secondary prevention in coronary disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(11):1060-1061.
- [18] Nidorf SM, Fiolet A, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838-1847.
- [19] Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, 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.
- [20] Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(14):1237-1246.
- [21] Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS Randomized Clinical Trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(20):1890-1900.
- [22] Devereux S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study [J]. *Circulation*, 2015, 132(15):1395-403.
- [23] Hennessy T, Soh L, Bowman M, et al. The low dose colchicine after myocardial infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 2019, 215:62-69.
- [24] Aimo A, Pascual-Figal DA, Barison A, et al. Colchicine for the treatment of coronary artery disease [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 120:11.
- [25] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [26] Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(42):4092-4099.
- [27] Devereux S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(16):1679-1685.
- [28] Shah B, Pillinger M, Zhong H, et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4):e008717.
- [29] Ashish K, Bandyopadhyay D, Mondal S, et al. Colchicine in coronary artery disease: Role of anti-inflammatory medications redefined [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254:51.
- [30] Stewart S, Yang K, Atkins K, et al. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):28.
- [31] Fernández-Ruiz I. Low-dose colchicine shows promise in chronic coronary disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11):680-681.
- [32] Schenone AL, Menon V. Colchicine in pericardial disease: from the underlying biology and clinical benefits to the drug-drug interactions in cardiovascular medicine [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(8):62.
- [33] Nomani H, Saei S, Johnston TP, et al. The efficacy of anti-inflammatory agents in the prevention of atrial fibrillation recurrences [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(1):137-151.
- [34] Caso V, Mas JL. Optimization of stroke prevention: colchicine may be an option [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(7):1099.
- [35] Demidowich AP, Levine JA, Apps R, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(8):1793-1799.

(收稿日期:2020-12-10)