

# “融合”学说：胆固醇、炎症与动脉粥样硬化的新视野

李建军<sup>1</sup> 杨进刚<sup>1</sup>

**[摘要]** 动脉粥样硬化(AS)之胆固醇学说已深入人心,炎症作为 AS 发病的重要机制之一也倍受关注。新近 *Nature* 杂志刊出哈佛大学 Peter Libby 教授的文章,其核心学术思想之一是将 AS 的胆固醇理论和炎症学说“融合”一体,认为二者缺一不可。作者读后颇有感悟,草起此文,与读者共享。

**[关键词]** 动脉粥样硬化;胆固醇;炎症;融合学说

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.04.002

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** C

## Joint hypothesis: a novel concept of cholesterol, inflammation, and atherosclerosis

LI Jianjun YANG Jingang

(Cardio-metabolic Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science, Beijing, 100037, China)

Corresponding author: LI Jianjun, E-mail: lijianjun938@126.com

**Summary** It is well-known that atherosclerosis (AS) is a cholesterol-mediated disease, strongly associated with inflammation, to which close attention is widely paid. More recently, an interesting paper written by Peter Libby, a professor at Harvard University, was published in *Nature*. One of the core academic points is the combined theory of cholesterol and inflammation in the development of AS. I have several reactions after reading this wonderful manuscript and now present them in this journal to enjoy it with others.

**Key words** atherosclerosis; cholesterol; inflammation; joint hypothesis

2021 月 4 月, *Nature* 刊登了哈佛大学医学院 Peter Libby 教授的综述文章即动脉粥样硬化(AS)变化概貌一文<sup>[1]</sup>,引起了学界的高度关注与广泛兴趣。该文全面阐述了近年来 AS 领域的相关进展与概念的更新,从 7 个不同的视野,论述了近年来 AS 的 7 大新的认识改变,包括应对 AS 人类已有多种治疗“武器”;冠状动脉(冠脉)急性血栓之发病受累人群巨大;AS 发病机制中的炎症假说进一步被证据夯实;氧化型低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL-C)在 AS 发病中的作用受到质疑;富含甘油三酯(TG)的脂蛋白成为 AS 研究热点;急性冠脉综合征(ACS)发病的主要机制是薄纤维帽的斑块破裂引起之认知由斑块侵蚀所替代;AS 斑块可以消退。笔者读后,获益匪浅,尤其是对炎症在 AS 发生中的作用认识上升了一定高度,笔者称之为“融合”理论,特留笔向同道们推荐与探讨。

众所周知,AS 是一种慢性进行性疾病,由多种因素引起,涉及基因、环境、代谢等多种危险因素<sup>[2-4]</sup>。近几十年来,尽管人类就该病进行了卓有成效的探索与努力,但人们对 AS 的病因学方面的认识仍显不足。2010 年,笔者与 Peter Libby 教授在哈佛大学心内科进行了一次关于炎症与 AS 的

同台交流,笔者总结了自己团队十余年来在中国开展炎症与 AS 相关研究的初步结果<sup>[5]</sup>,而 Peter Libby 教授和 Paul M Ridker 教授则概括了他们各自在心血管领域开展炎症研究的重要成果。当时心血管循证医学正逢“鼎盛时期”,炎症与 AS 虽有大量动物和离体研究证据,但一直缺乏人体随机对照临床试验(RCT)阳性结果,即降炎治疗改善心血管预后的大样本人群获益证据。

早年,当人们开始认识到 AS 不仅仅是胆固醇聚积时,内皮细胞损伤和平滑肌细胞增生进入了人们的视野。而真正将炎症学说引入 AS 发生机制的领军人物系哈佛大学医学院 Peter Libby 教授。事实上,AS 炎症学说虽最早由 Virchow 于 1856 年提出<sup>[3]</sup>,但真正夯实炎症与 AS 关系的理论和实验及临床基础,主要源自哈佛大学医学院的充分证据, Peter Libby 教授团队的工作最为系统、全面而具有说服力,尤其是在炎症理论转化为临床实践的科学探索中所取得的成果为学界瞩目。从 AS 斑块破裂到血栓形成,再到斑块侵蚀,炎症现象无所不在,临床干预策略不断创新<sup>[6-7]</sup>;从 JUPITOR 试验到 CANTOS 研究<sup>[8-9]</sup>;从炎症上游因子如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的探索到炎症核心靶点 IL-1 $\beta$ ,均体现出 Peter Libby 教授团队之创新成就。

大量研究证实,炎症在 AS 发生和演变过程中

<sup>1</sup> 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院心血管代谢中心(北京,100037)  
通信作者:李建军, E-mail: lijianjun938@126.com

起着重要作用。早期的动物研究,在血管局部的内或外膜给以炎症因子刺激,即可启动或加速 AS 的发生与发展<sup>[5]</sup>。随后的人类研究资料表明,炎症现象贯穿于 AS 的全过程和 AS 性疾病(ASCVD)的不同表型之中,ACS 的发生具有强烈的炎症背景,即炎症现象激活参与斑块破裂或斑块侵蚀,稳定性冠心病患者组织学与血液学研究发现明显的炎症因子聚集与升高现象,其他特殊类型的冠脉疾病不同表型如变异型心绞痛、冠脉钙化等均有炎症机制参与其中<sup>[5]</sup>。新近的大量基础与临床研究结果提示,AS 的发生与发展中,炎症具有重要作用,胆固醇与炎症成为 AS 发生必不可少的病理生理机制。名言道,没有胆固醇就没有 AS。同理,没有血管壁的炎症发生也难以启动 AS 或促进 AS 的不断发展。

2002 年,受 *Nature* 杂志邀约, Peter Libby 写了一篇题为“炎症与 AS”的文章<sup>[2]</sup>。时过境迁 20 载,一切都在变化中。2021 年,他再次被 *Nature* 邀请撰文,专笔概述 AS 领域 20 年来的变化,即 AS 变迁概貌<sup>[1]</sup>。在概貌一文中, Peter Libby 教授将炎症在 AS 发生中的作用提高到一个新的高度,即将胆固醇理论和炎症融合为一体进行了阐述。据其观点,胆固醇是 AS 的致病因子,炎症也是,缺一不可。只有在二者同存的临床背景下,AS 才能启动与发展。炎症不仅可替代(supplant)或降级(demote)脂质危险因素,炎症反应尚可激活一系列的信号通路,将脂类和其他传统 AS 危险因素融合起来,如 AS 患者富含 TG 的残余脂蛋白水平与 C-反应蛋白(CRP)密切相关。炎症与免疫失常促进 AS 斑块的形成,炎症是斑块“侵蚀”的核心机制,新型调脂靶点-前蛋白转化酶枯草溶菌素 9( PCSK9)除主要管控人体的脂质代谢外,也参与机体的炎症调节,这也是 PCSK9 抑制剂显著降低心血管事件之解释<sup>[10]</sup>。新的证据提示,炎症标志物与 ASCVD 患者的心血管事件相关,且独立于传统危险因素包括脂代谢异常的指标;炎症标志物的水平异常不仅定性地与心血管风险相关,还可定量地预测心血管风险;提示炎症现象在 ASCVD 的发生与发展中必不可少。

“融合”理论的基本要点是既强调胆固醇在 AS 发病中的作用,又强化了炎症与 AS 发病之间的关系,其概念的提出具有重要的临床意义。事实上,当今 ASCVD 疾病的管理中,降低胆固醇与减轻炎症反应被视为两大基本策略。尤其是在人类降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)具有了强大的治疗武器包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂依折麦布

和 PCSK9 抑制剂依洛尤和阿利希尤单克隆抗体之后,加大炎症的研究具有重要临床意义。炎症残余风险已是不争的事实,秋水仙碱预防心肌梗死患者的心血管事件的研究<sup>[11]</sup>,卡那单抗抗炎抗栓减少心血管事件的研究<sup>[9]</sup>均为“融合”理论开创了良好的开端,基于胆固醇与炎症“融合”概念的提出,更多的降 LDL-C 与抗炎治疗的“融合”性大型 RCT 值得期待。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874.
- [3] Li JJ, Fang CH. Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis [J]. *Med Hypotheses*, 2004, 63(1): 100-102.
- [4] Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases [J]. *Med Hypotheses*, 2004, 62(4): 499-506.
- [5] 李建军. 心血管病进展与 2011 回顾炎症与冠状动脉粥样硬化性疾病研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(1): 10-13.
- [6] Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(5): 1223-1230.
- [7] Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity [J]. *Circ Res*, 2008, 103(5): 467-476.
- [8] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-207.
- [9] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [10] Wu NQ, Shi HW, Li JJ. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Inflammation: An Updated Review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 763516.
- [11] Nidorf SM, Eikelborn JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 404-410.

(收稿日期: 2022-02-26)