

STAT3与动脉粥样硬化研究进展

许爽, 倪焕尔, 陈航炜, 戴秋艳*

上海交通大学医学院附属第一人民医院心内科(上海 200080)



【摘要】动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 涉及内皮细胞凋亡、血管平滑肌细胞增殖和泡沫细胞形成等。信号转导和转录激活因子3 (STAT3) 参与细胞生长、凋亡等多种生命活动, 在动脉粥样硬化中发挥着重要作用。本文对目前 STAT3 在动脉粥样硬化发生发展中的作用进行综述。

【关键词】动脉粥样硬化; 信号转导和转录激活因子3; 自噬

The role of STAT3 in atherosclerosis

Shuang XU, Huan-Er NI, Hang-Wei CHEN, Qiu-Yan DAI*

Department of Cardiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

*Corresponding author: Qiu-Yan DAI, E-mail: daiqiuyan66@163.com

【Abstract】Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease involving endothelial cells apoptosis, vascular smooth muscle cells proliferation and foam cells formation. Signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) participates in many life activities such as cell growth and apoptosis, and plays an important role in atherosclerosis. This article reviews the role of STAT3 in the development of atherosclerosis.

【Keywords】Atherosclerosis; STAT3; Autophagy

心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVD) 是当今世界危害人类健康的首要因素。据中国疾病负担研究报道, 2017年中风和缺血性心脏病成为中国居民的主要死因, 从1990年至2017年, 缺血性心脏病增加了4.6%的残疾调整寿命年数 (Disability adjusted life years, DALYs)^[1]。缺血性心脏病是由于冠状动脉发生动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 引起管腔狭窄或阻塞而导致的心肌缺血。在动脉粥样硬化发生发展过程中, 慢性炎症、氧化应激、自噬等都可以引起相应信号通路的激活及下游转录因子的调控, 导致血管结构功能的改变和斑块的形成。其中, 有代表性的信号转导和转录

激活因子3 (Signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 在动脉粥样硬化中发挥着重要作用。本文就STAT3在动脉粥样硬化中的作用进行综述。

1 STAT3信号通路

STAT3 是 STAT 蛋白家族的成员, 参与细胞生长、凋亡、癌变等多种生命活动。外源和内源刺激通过影响 STAT3 的磷酸化、STAT3 基因表达、STAT3 与靶基因的相互作用来调节 STAT3 信号通路。STAT3 的转录活性主要是由单个酪氨酸残基 Tyr705 磷酸化激活, 又称为 STAT3 经典激活途径; STAT3 的酪氨酸磷酸化可以直接由受体酪

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.05.07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81370415, 81670399)

* 通信作者: 戴秋艳, 医学博士, 教授, 主任医师, E-mail: daiqiuyan66@163.com

<http://www.jnewmed.com>

氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinase, RTK) 如 EGFR、KDR、MET 催化, 也可以由非受体酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) 催化。JAK-STAT 信号通路由三个成分组成: 酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT。细胞因子及其他刺激因素与酪氨酸激酶相关受体结合后引起受体分子的二聚化, 使得与受体偶联的 JAK 相互接近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。JAK 催化 STAT 发生磷酸化修饰, 形成同源或异源二聚体进入细胞核内与靶基因结合, 调控基因的转录。

2 动脉粥样硬化发生与STAT3

动脉粥样硬化是由脂质代谢紊乱引起的慢性炎症性疾病。Ross 在 1976 年提出了内皮损伤反应学说^[2], 认为动脉粥样硬化病变是动脉过度炎症和纤维化增殖反应导致内皮细胞和血管平滑肌细胞损伤的结果。内皮细胞凋亡引起单层内皮通透性改变, 为血管平滑肌细胞进入内膜提供条件。血管平滑肌细胞由收缩型转变为合成型, 分泌基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 并迁移至内膜, 最终导致内膜增厚。炎症是动脉粥样硬化的另一主要机制, 巨噬细胞作为最重要的炎症细胞, 聚集在具有内皮功能障碍和脂质沉积的中膜中, 吞噬大量胆固醇酯成为泡沫细胞, 是动脉粥样硬化病变早期的关键步骤。

在动脉粥样硬化中, 炎症相关的 STAT3 通路发挥着重要作用, 很多研究已经证实了二者的相关性。Gharavi 等^[3]发现 STAT3 基因敲除小鼠的主动脉根部粥样硬化的面积与对照组小鼠相比明显减少, 证明了 STAT3 信号转导参与动脉粥样硬化的进展。Wang 等^[4]使用白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 的外膜给药激活了血管组织的 JAK2-STAT3 通路, 导致血管平滑肌细胞的增殖迁移和新生血管形成; 而抑制 STAT3 磷酸化具有相反的效应^[5-7]。Dal Monte 等^[8]在体外人脐静脉内皮细胞中抑制 STAT3 磷酸化明显下调了血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平, 进而下调 VEGF 诱导的内皮细胞迁移和增

殖, 延缓动脉粥样硬化斑块的形成。此外, VEGF 还参与斑块内新生血管的形成, 继而加速动脉粥样硬化斑块的进展, 而 STAT3 可结合在 VEGF 基因的启动子区域调控其转录^[9], VEGF165b 也可以抑制 STAT3 信号转导^[10]。Albasanz-Puig 等^[11]发现制瘤素 M 受体缺陷可通过抑制 JAK2-STAT3 通路降低血管平滑肌细胞增殖迁移和细胞外基质产生, 进而减轻动脉粥样硬化病变程度。Zhong 等^[12]在动脉粥样硬化患者血清中检测出心肌梗死相关转录物 MIAT, 其通过调控 miR-181b/STAT3 轴促进了动脉粥样硬化模型中的细胞增殖。与之类似, miR-19b 通过抑制 STAT3 活化来抑制内皮细胞的增殖迁移和血管形成, 减少动脉粥样硬化患者不稳定斑块的进展^[13]。Qin 等^[14]在 SOCS3 (JAK-STAT 信号通路的反馈抑制剂) 缺陷小鼠中证实, 脂多糖通过增强和延长 JAK/STAT 信号通路激活使巨噬细胞向 M1 促炎症表型分化, 从而上调巨噬细胞内 IL-1 β 、IL-6 和 IL-12 等促炎细胞因子的表达。基于 SOCS1 的靶向 JAK/STAT 疗法是抑制糖尿病小鼠动脉粥样硬化形成的关键机制, 可以防止斑块形成、增加斑块稳定性等^[15]。高密度脂蛋白相关鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 通过激活 STAT3 的磷酸化来抑制巨噬细胞凋亡发挥抗动脉粥样硬化作用^[16]。我们课题组研究发现, 在血管平滑肌细胞和巨噬细胞中存在 STAT3 与尼古丁受体 nAChR α 1 的相互作用, 抑制 STAT3 的活化可以减轻尼古丁诱导的小鼠动脉粥样硬化病变程度^[17]。

越来越多的证据表明自噬贯穿于动脉粥样硬化的整个过程。自噬是指细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体或液泡降解受损大分子物质和细胞器的过程, 可以分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬三种。正常情况下很少发生细胞自噬, 而缺氧、凋亡、饥饿、病原感染等会激活细胞自噬: 细胞质中的线粒体等细胞器首先被来源于内质网和高尔基体的“隔离膜”所包被, 隔离膜逐渐闭合形成双层膜结构, 即自噬体; 溶酶体可以结合和降解自噬体。在早期动脉粥样硬化斑块, 自噬激活剂雷帕霉素显著降低巨噬细胞内脂质含量并防止它们转变为泡沫细胞, 而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤显著增加细胞

内脂质累积^[18]。在小鼠血管平滑肌细胞中敲除自噬相关基因 Atg7 可引起 MMP9、转化生长因子- β (TGF- β) 和趋化因子 CXCL12 表达升高,导致动脉粥样硬化的进展加速^[19];在巨噬细胞中敲除自噬相关基因 Atg5 促进了巨噬细胞的凋亡,从而促进斑块破裂^[20]。Razani 等^[21]发现自噬缺陷与动脉粥样硬化的炎症体激活有关,Atg5 基因敲除小鼠的巨噬细胞分泌促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 显著增加;与之相一致的,他还发现粥样硬化主动脉的 p62 水平升高,提示动脉粥样硬化病变的自噬水平降低。

自噬可以和很多信号通路相联系,共同决定细胞的存活或死亡,其中就包括 STAT3 信号通路。近年来很多文献已经指出,STAT3 与不同的靶基因结合会产生促进或拮抗自噬的不同效应,如 STAT3 上调抗凋亡基因 BCL2 的表达最终导致自噬抑制和细胞增殖^[22],STAT3 上调促凋亡基因 BNIP3 的表达发挥促自噬作用^[23]。在肺癌细胞中,STAT3 直接结合在自噬相关基因 BECLIN1 的启动子区域,募集组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 起到抑制其转录的效果,进而发挥抗自噬作用^[24]。STAT3 可以上调缺氧诱导因子 HIF-1 α 的表达,而 HIF-1 α 对于自噬的调节具有两面性,其在缺氧时促进自噬的发生,而在正常氧时抑制自噬^[25]。Aarup 等^[26]发现小鼠动脉粥样硬化斑块的缺氧区域有大量表达 HIF-1 α 的巨噬细胞,而骨髓 HIF-1 α 缺陷的小鼠动脉粥样硬化斑块面积较对照组减少了 72%;体外实验沉默巨噬细胞的 HIF-1 α 基因后,其向促炎 M1 表型的分化减少。不仅核内磷酸化 STAT3 可以发挥自噬调节作用,胞质中的非磷酸化 STAT3 以不依赖于转录的方式作为自噬的负调节因子起作用。STAT3 将真核翻译起始因子 2A 激酶 2 (EIF2AK2) 锚定在细胞质中,使其无法入核调控下游自噬基因^[27]。STAT3 与磷酸化 FOXO 互相作用,使其无法去磷酸化,而只有去磷酸化的 FOXO3 可以易位至细胞核并上调多种自噬相关基因;当 JAK-STAT 通路激活时,FOXO1 和 FOXO3 重新定位于细胞核^[28]。可见 STAT3 主要通过影响自噬相关基因的转录,进而参与到自噬过程中,

而它对自噬的抑制或者激活作用可能取决于不同的微环境和外界刺激。这也提示 STAT3 在细胞自噬中发挥着不可或缺的调控作用。

3 动脉粥样硬化的有限治疗与 STAT3

转录因子 STAT3 的持续激活已在多种恶性肿瘤中被证实,如白血病、淋巴瘤、结肠癌、骨肉瘤等,针对 JAK-STAT 通路的几种药物如芦可替尼 (Ruxolitinib),已在癌症治疗的临床试验中得到满意的疗效。然而,不同于肿瘤治疗,STAT3 在心血管疾病中的作用研究主要集中在基础动物实验,现有的临床试验主要针对 JAK2-STAT3 抑制对其他疾病治疗中心血管损害及心血管事件发生风险的影响。

STAT3 抑制剂 S3I-201 和 statin 降低 AngII 诱导的氧化应激、内皮功能紊乱和高血压^[8]。JAK 抑制剂 WP1066 在抑制肿瘤血管形成的同时,也抑制了新生内膜形成,改善了动脉粥样硬化斑块的稳定性^[29]。JAK2 抑制剂鲁索替尼可显著减少高脂饮食和主动脉球囊损伤诱导的兔动脉粥样硬化斑块面积,也显著降低了血浆中促炎因子 IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 和 TNF- α 的水平^[30]。多 STAT 靶向化合物 (Multi-STAT targeting compounds) 可用于抑制干扰素 γ 联合脂多糖诱导的内皮细胞迁移、白细胞与内皮细胞的粘附以及肠系膜动脉收缩性的损害,提示了其用于心血管疾病的潜在疗效^[31]。他汀类药物 (一种 HMG-CoA 抑制剂) 是最常见的降脂药,其对血管的保护作用部分可归因于 JAK-STAT 信号通路的阻断。在血管平滑肌细胞和单核-巨噬细胞共培养体系里,他汀类药物和阿司匹林联合运用可以完全抑制 IL-6 的产生和 STAT3 的磷酸化^[32];氟伐他汀和缬沙坦联合抑制 STAT3 的磷酸化、抑制新生内膜的形成和血管平滑肌细胞的增殖^[33];阿托伐他汀通过 IL-6/STAT3/ET-1 通路抑制了自发性高血压大鼠的心肌纤维化^[34]。

妇女健康协会 (Women's Health Initiative) 一项包含了 25 458 例心血管病患者和 100 740 健康对照的研究 (NCT0000611) 表明,IL-6 受体 (STAT3 通路的上游靶点) 阻滞剂托珠单抗

(tocilizumab)可以降低冠心病风险^[35]。类风湿关节炎患者使用托珠单抗能够提高内皮细胞功能,降低血管硬化,改善脂代谢情况^[36-37]。奥斯陆大学医院发起的一项随机对照试验“IL-6受体阻滞剂托珠单抗在非ST段抬高型心肌梗死(non-ST elevated myocardial infarction, NSTEMI)中的作用(NCT01491074)”,120名受试者随机分为两组,分别给予药物和生理盐水治疗,主要观察终点为急性炎症反应(高敏C反应蛋白),次要终点为内皮功能、冠状动脉血流储备、血管和心脏再生情况和梗塞面积。结果发现,在NSTEMI的急性期,托珠单抗治疗增加了患者体内干扰素 γ 诱导蛋白(IP-10)和巨噬细胞炎性蛋白-1 β (MIP-1 β)的水平,降低了中性粒细胞的数量和肌钙蛋白T的水平^[38-39]。使用电子健康记录生物库数据建立模型预测发现,具有IL-6受体单核苷酸多态性的个体主动脉瘤和冠心病的风险降低^[40]。这些结果都提示,IL-6/STAT3通路的抑制可以降低心血管疾病的风险、使动脉粥样硬化患者受益。

4 结语

动脉粥样硬化的发生和进展与STAT3信号通路的激活密切相关。在细胞和动物实验中,阻断STAT3通路可以有效地降低血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖迁移水平、减少促炎因子的分泌、减少新生血管形成、继而延缓动脉粥样硬化斑块的进展。在临床试验中,STAT3信号通路的抑制能够改善脂代谢情况、减少炎症反应、降低冠心病的风险。然而,其对动脉粥样硬化的临床疗效仍有待研究,未来仍需大量的临床数据加以验证。

参考文献

- Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts)[J]. *N Engl J Med*, 1976, 295(7): 369–377. DOI: 10.1056/NEJM197608122950707.
- Gharavi NM, Alva JA, Mouillesseaux KP, et al. Role of the Jak/STAT pathway in the regulation of interleukin-8 transcription by oxidized phospholipids in vitro and in atherosclerosis in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31460–31468. DOI: 10.1074/jbc.M704267200.
- Wang X, Chen L, Liu J, et al. In vivo treatment of rat arterial adventitia with interleukin1beta induces intimal proliferation via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3451–3458. DOI: 10.3892/mmr.2016.4982.
- Chen M, Lechner J, Zhao J, et al. STAT3 activation in circulating monocytes contributes to neovascular age-related macular degeneration[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(4): 412–423. DOI: 10.2174/1566524016666160324130031.
- Daniel JM, Dutzmann J, Bielenberg W, et al. Inhibition of STAT3 signaling prevents vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3): 261. DOI: 10.1007/s00395-012-0261-9.
- Nakamura R, Sene A, Santeford A, et al. IL10-driven STAT3 signalling in senescent macrophages promotes pathological eye angiogenesis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7847. DOI: 10.1038/ncomms8847.
- Dal Monte M, Martini D, Ristori C, et al. Hypoxia effects on proangiogenic factors in human umbilical vein endothelial cells: functional role of the peptide somatostatin[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2011, 383(6): 593–612. DOI: 10.1007/s00210-011-0625-y.
- Dutzmann J, Daniel JM, Bauersachs J, et al. Emerging translational approaches to target STAT3 signalling and its impact on vascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(3): 365–374. DOI: 10.1093/cvr/cvv103.
- Ganta VC, Choi M, Kutateladze A, et al. VEGF165b modulates endothelial VEGFR1-STAT3 signaling pathway and angiogenesis in human and experimental peripheral arterial disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 282–295. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309516.
- Albasanz-Puig A, Murray J, Preusch M, et al. Oncostatin M is expressed in atherosclerotic lesions: a role for Oncostatin M in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 292–298. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.003.
- Zhong X, Ma X, Zhang L, et al. MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1078–1085. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.052.
- Li S, Geng Q, Chen H, et al. The potential inhibitory effects of miR19b on vulnerable plaque formation via the suppression of STAT3 transcriptional activity[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 859–867. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3263.
- Qin H, Holdbrooks AT, Liu Y, et al. SOCS3 deficiency

- promotes M1 macrophage polarization and inflammation[J]. *J Immunol*, 2012, 189(7): 3439–3448. DOI: 10.4049/jimmunol.1201168.
- 15 Recio C, Oguiza A, Lazaro I, et al. Suppressor of cytokine signaling 1–derived peptide inhibits Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathway and improves inflammation and atherosclerosis in diabetic mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1953–1960. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304144.
- 16 Feuerborn R, Becker S, Poti F, et al. High density lipoprotein (HDL)–associated sphingosine 1–phosphate (S1P) inhibits macrophage apoptosis by stimulating STAT3 activity and survivin expression[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257: 29–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.009.
- 17 Xu S, Ni H, Chen H, et al. The interaction between STAT3 and nAChR α 1 interferes with nicotine–induced atherosclerosis via Akt/mTOR signaling cascade[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(19): 8120–8138. DOI: 10.18632/aging.102296.
- 18 Liu X, Tang Y, Cui Y, et al. Autophagy is associated with cell fate in the process of macrophage–derived foam cells formation and progress[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1): 57. DOI: 10.1186/s12929–016–0274–z.
- 19 Grootaert MO, da Costa Martins PA, Bitsch N, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells accelerates senescence and promotes neointima formation and atherogenesis[J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 2014–2032. DOI: 10.1080/15548627.2015.1096485.
- 20 Liao X, Sluimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545–553. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.022.
- 21 Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534–544. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.02.011.
- 22 Feng Y, Ke C, Tang Q, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1088. DOI: 10.1038/cddis.2014.59.
- 23 Pratt J, Annabi B. Induction of autophagy biomarker BNIP3 requires a JAK2/STAT3 and MT1–MMP signaling interplay in Concanavalin–A–activated U87 glioblastoma cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(5): 917–924. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.012.
- 24 Miao LJ, Huang FX, Sun ZT, et al. Stat3 inhibits Beclin 1 expression through recruitment of HDAC3 in nonsmall cell lung cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 7097–7103. DOI: 10.1007/s13277–014–1961–6.
- 25 You L, Wang Z, Li H, et al. The role of STAT3 in autophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(5): 729–739. DOI: 10.1080/15548627.2015.1017192.
- 26 Aarup A, Pedersen TX, Junker N, et al. Hypoxia–Inducible Factor–1 α Expression in Macrophages Promotes Development of Atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782–1790. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307830.
- 27 Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress (PERK/eIF2 α phosphorylation) mediates the polyglutamine–induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2): 230–239. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401984.
- 28 Oh HM, Yu CR, Dambuzza I, et al. STAT3 protein interacts with Class O Forkhead transcription factors in the cytoplasm and regulates nuclear/cytoplasmic localization of FoxO1 and FoxO3a proteins in CD4(+) T cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36): 30436–30443. DOI: 10.1074/jbc.M112.359661.
- 29 Horiguchi A, Asano T, Kuroda K, et al. STAT3 inhibitor WP1066 as a novel therapeutic agent for renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(11): 1592–1599. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605691.
- 30 Yang X, Jia J, Yu Z, et al. Inhibition of JAK2/STAT3/SOCS3 signaling attenuates atherosclerosis in rabbit[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 133. DOI: 10.1186/s12872–020–01391–7.
- 31 Plens–Galaska M, Szelag M, Collado A, et al. Genome–Wide inhibition of pro–atherogenic gene expression by multi–stat targeting compounds as a novel treatment strategy of CVDs[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2141. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02141.
- 32 Loppnow H, Zhang L, Buerke M, et al. Statins potently reduce the cytokine–mediated IL–6 release in SMC/MNC cocultures[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(4): 994–1004. DOI: 10.1111/j.1582–4934.2010.01036.x.
- 33 Horiuchi M, Cui TX, Li Z, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation[J]. *Circulation*, 2003, 107(1): 106–112. DOI: 10.1161/01.cir.0000043244.13596.20.
- 34 Fang T, Guo B, Xue L, et al. Atorvastatin prevents myocardial fibrosis in spontaneous hypertension via interleukin–6 (il–6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/Endothelin–1 (ET–1) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 318–323. DOI: 10.12659/MSM.912032.
- 35 Interleukin–6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. The interleukin–6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140–6736(12)60110–X.

- 36 McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 694-702. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.
- 37 Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 734-736. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015.
- 38 Kleveland O, Ueland T, Kunszt G, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1beta in non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 1-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136.
- 39 Ueland T, Kleveland O, Michelsen AE, et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000765. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000765.
- 40 Cai T, Zhang Y, Ho YL, et al. Association of interleukin 6 receptor variant with cardiovascular disease effects of interleukin 6 receptor blocking therapy: a phenome-wide association study[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(9): 849-857. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2287.

收稿日期: 2019年12月30日 修回日期: 2020年8月31日
本文编辑: 李阳 杨智华