

残余炎症风险与急性心肌梗死的研究进展

热依扎·达吾林, 木胡牙提*

新疆医科大学第一附属医院心脏中心综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

残余炎症风险是在血脂达标的基础上持续的炎症反应活动引发心血管事件的风险, 被认为是评估动脉粥样硬化性心血管疾病风险的重要指标, 而急性心肌梗死是动脉粥样硬化性心血管疾病的常见不良心血管事件之一。已有研究证实残余炎症风险在动脉粥样硬化斑块的形成、破裂及血栓形成, 引发急性心肌梗死的整个过程中均发挥作用, 可能与急性心肌梗死患者的预后相关。本文就残余炎症风险在急性心肌梗死中的作用机制以及治疗进展进行综述。

关键词

残余炎症风险, 急性心肌梗死, C反应蛋白

Research Progress of Residual Inflammatory Risk in Acute Myocardial Infarction

Reyizha·Dawulin, Muhuyati*

Department of Comprehensive Cardiology, Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Residual inflammatory risk is the risk of cardiovascular events caused by sustained inflammatory activity when blood lipids reaching the standard. It is considered an important indicator for assessing the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, and acute myocardial infarction is one of the common adverse cardiovascular events of atherosclerotic cardiovascular disease. Studies have confirmed that residual inflammatory risk plays a vital role in the formation, rupture and thrombosis of atherosclerotic plaques, leading to acute myocardial infarction, and may be related

*通讯作者。

to the prognosis of patients with acute myocardial infarction. This article reviews the mechanism of residual inflammatory risk in acute myocardial infarction and the progress in treatment.

Keywords

Residual Inflammatory Risk, Acute Myocardial Infarction, C-Reactive Protein

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

Rudolf Virchow 在一个多世纪前就提出动脉粥样硬化是一种由胆固醇引起的慢性炎症状态, 但科学家花费了三十多年的时间才确定与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)相关的多种炎症途径[1]。不同的炎症途径在以下方面发挥着关键的病理作用: 在 ASCVD 的临床稳定期驱动动脉粥样硬化进展, 促使斑块转变为不稳定状态从而引发斑块破裂及血栓形成导致急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI), 并对坏死的心肌细胞作出反应。即使 ASCVD 患者积极接受治疗阻止动脉粥样硬化进展, 血管内仍存在低度的慢性炎症活动诱导斑块破裂导致主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生。这种炎症相关的潜在心血管风险被称为残余炎症风险(residual inflammatory risk, RIR)。近期研究发现, 残余炎症风险与 AMI 的发生、发展及其预后明显相关。现阐述这一领域的研究进展, 为 AMI 的早期诊断、风险分层及治疗方法提供新思路。

2. 残余炎症风险的背景

通过生活方式的干预和降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的药物治疗, 许多 ASCVD 患者的血浆总胆固醇水平一直在稳步下降, 但 MACE 仍然频繁发生, 甚至在 LDL-C 得到控制的患者中亦是如此[2]。因此, 有学者提出当他汀类药物治疗后 LDL-C 水平已经接近 1.8 mmol/L 时, 应将注意力转向炎症而不是高脂血症, 这是导致心血管事件复发的潜在危险因素[3]。

目前普遍认为导致 RIR 升高的关键信号通路是 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域 3 (NLRP3)炎症小体和下游信号分子: 白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的激活[2]。由于 CRP 不受昼夜节律、进食时间、采血、抗凝剂或储存条件的影响[4], 被认为是反映此信号通路的代表性生物标志物。然而, 高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)的检测比 CRP 标准检测方法更加灵敏, 可检出 CRP 轻微幅度的增加。基于风险关联的程度和临床检测的可用性, hsCRP 成为心血管相关炎症风险最常用的生物标志物。

多项临床研究证明, RIR 并不罕见, 其患病率在 29%~37% 范围内[2]。在积极接受他汀类药物治疗的患者中, hsCRP 中位水平为 2.0 mg/L, 而 hsCRP 水平大于 2.0 mg/L 的患者发生 MACE 的风险较高[3]。美国预防心脏病学会的心血管疾病预防指南建议 hsCRP 水平高于 2.0 mg/L 时可将其视为心血管危险因素[5]。因此, RIR 被定义为 ASCVD 患者血浆 LDL-C 水平 < 1.8 mmol/L 且 hsCRP 水平 \geq 2.0 mg/L 时存在的持续血管损害风险[3]。

3. 残余炎症风险在急性心肌梗死中的作用机制

内皮细胞的功能障碍和死亡在动脉粥样硬化的起始阶段起着重要作用。其中, NLRP3 炎症小体介导

的信号通路是早期动脉粥样硬化内皮细胞焦亡的主要机制,也是调控 RIR 的主要途径[6]。细胞焦亡是一种受炎症调节的细胞死亡,由炎症蛋白酶 caspase-1 激活而触发,而活化 caspase-1 需要一个大的超分子复合物,称为炎症小体。NLRP3 炎症小体是目前代表性最好的炎症小体,由传感器 NLRP3、含有 caspase 募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应酶 caspase-1 前体(pro-caspase-1)组成。在动脉粥样硬化初期,氧化低密度脂蛋白以及动脉粥样硬化斑块中的胆固醇或尿酸盐晶体诱导溶酶体损伤释放组织蛋白酶来激活 NLRP3,进而导致 NLRP3 寡聚化并结合接头蛋白 ASC 和 pro-caspase-1,导致 pro-caspase-1 自动催化裂解为活性 caspase-1。caspase-1 使 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 转化为活性 IL-1 β 和 IL-18,其中 IL-1 β 诱导 IL-6 合成,IL-6 作用于肝细胞使 CRP 合成并释放[6]。这一过程使内皮细胞功能障碍持续存在,损害血管舒张,激活白细胞并促进氧化应激、斑块生长和动脉向外扩张重塑。在动脉粥样硬化晚期,NLRP3 炎症小体和 IL-1 β -IL-6-CRP 信号通路介导的内皮细胞焦亡使巨噬细胞和平滑肌细胞迁移,诱导泡沫细胞形成,导致斑块核心坏死形成血栓,从而引发 AMI [7]。

在 AMI 早期阶段,当缺血占据主导地位时,由于心肌细胞膜上的钠钾泵失效而导致的细胞内 K⁺减少会进一步激活 NLRP3 炎症小体;在 AMI 后期炎症占据主导地位,NLRP3 炎症小体可能因溶酶体不稳定、识别白细胞或垂死细胞释放 eATP 激活的 P2X7 嘌呤能受体而变得活跃[7]。NLRP3 炎症小体的激活是心肌细胞缺血性损伤后的一个严重后果,心肌细胞将走向炎症型细胞死亡,即细胞焦亡。即使血管再通后再灌注限制了心肌细胞因缺血而坏死,但不会中断炎症反应,NLRP3 炎症小体激活后导致心肌细胞因细胞焦亡而急剧丧失。在 AMI 的恢复期,局部或全身产生的 IL-1 β 会导致收缩功能障碍、 β 肾上腺素受体反应降低、不良心室重构进展和心力衰竭恶化[7]。因此,NLRP3 炎症小体和 IL-1 β -IL-6-CRP 信号通路介导的 RIR 在 AMI 的发生发展及预后有着重要作用。

4. 残余炎症风险对心血管事件的预测价值

在现实生活中,RIR 的发生率比残余胆固醇风险(血浆 LDL-C \geq 1.8 mmol/L,且 hsCRP $<$ 2 mg/L)更高,并且 hsCRP 评估的 RIR 比 LDL-C 评估的残余胆固醇风险更能预测未来心血管事件和死亡的风险[8]。通过对三项大型临床试验数据的分析,观察到的 hsCRP 和 LDL-C 的基线水平与 MACE 的相关性几乎完全相同。RIR 与 MACE、心血管死亡和全因死亡显著相关($P < 0.0001$)。相反,残余胆固醇风险与 MACE 的关系是中性的($P = 0.11$),而心血管死亡($P = 0.0086$)和全因死亡($P = 0.025$)的发生率较低。

一项对经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后患者的回顾性研究表明,高 RIR 与 MACE 和全因死亡显著相关[9]。研究纳入了 2032 名稳定型冠心病患者,并根据基线和 PCI 术后 hsCRP 水平分为持续高 RIR 组、RIR 增加组、RIR 减弱组和持续低 RIR 组。研究结果显示,RIR 持续高、增加和减弱的患者的 MACE 发生率显著高于持续低 RIR 的患者($P < 0.001$),RIR 持续高和增加的患者的全因死亡率显著高于 RIR 减弱和持续低的患者($P < 0.001$)。在另一项涉及 1209 名急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的研究发现,四分之一的 ACS 患者具有持续高 RIR 状态,并与其他三组相比,持续高 RIR 的 MACE 发生率最高[10]。以上研究结果提示,RIR 与 PCI 术后发生 MACE 明显相关。

5. 改善残余炎症风险的治疗

5.1. 改变生活方式

干预生活方式可以减少亚临床血管炎症。为了验证改变不良生活方式与血浆 CRP 水平之间的关系,研究人员对 1794 名患有稳定心血管疾病且 CRP 水平 \leq 10 mg/L 的患者进行 10 年的随访研究。研究结果显示戒烟、减肥和定期体育活动可以降低 CRP 水平,而饮酒量的变化与 CRP 水平降低无关[11]。定期有

氧运动和抗阻运动可以降低 CRP 水平, 还显著提高了 omentin-1 和脂联素的水平, 同时改善了血脂、血压、葡萄糖代谢和身体成分[12]。一项涉及 6742 名肥胖患者的荟萃分析证实了体重减轻与促炎细胞因子和 CRP 水平下降之间的联系[13]。食用富含全谷物、膳食纤维、omega-3 脂肪酸以及维生素 E 和 C 的食物可以降低 CRP 水平[14]。

5.2. 降脂治疗

他汀类药物可以改善亚临床血管炎症, 其抗炎作用通过促进内皮中抗炎因子和细胞保护因子的表达, 以及抑制 T 细胞的促炎反应来调节适应性免疫系统以降低 hsCRP 水平[15]。一项涉及 4162 名急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的临床试验中, 比较了 80 mg/d 阿托伐他汀与 40 mg/d 普伐他汀的疗效。该研究显示, 他汀类药物治疗后 hsCRP 水平持续下降, 同时心肌梗死复发或冠状动脉因素引起的死亡风险降低[16]。他汀类药物与依折麦布联合治疗更容易使 LDL-C 和 hsCRP 达到目标水平, 并且与降低 MACE 发生相关。然而, 这种效应是由于他汀类药物与依折麦布联合应用而实现的, 而不是依折麦布独立的实现的[16]。PCSK9 抑制剂也不会影响炎症反应的程度或改变 hsCRP 水平[17]。

5.3. 阻断 NLRP3 炎症小体和 IL-1 β -IL-6-CRP 信号通路

一系列抗炎药物的临床试验证明, 直接靶向 NLRP3 炎症小体和 IL-1 β -IL-6-CRP 信号通路进行阻断可以降低 MACE 发生, 对心血管系统起到保护作用。

5.3.1. 阻断 NLRP3 炎症小体的激活

(1) 秋水仙碱: 秋水仙碱是 NLRP3 炎症小体的非特异性抑制剂, 可有效减少 MACE 发生。它通常用于抑制痛风和家族性地中海热中的晶体介导的无菌性炎症, 可能通过抑制微管介导的线粒体相关 ASC 在内质网中穿梭至 NLRP3 来阻止 NLRP3 炎症小体组装, 从而减少 IL- β 的释放来达到保护心血管的作用[6]。研究发现, 低剂量秋水仙碱(0.5 mg/d)治疗可使 AMI 患者发生 MACE 的相对风险降低 23% [18], 使稳定型 ASCVD 患者 MACE 的相对风险降低 31% [19]。一项涉及 7207 名 ACS 患者的荟萃分析表明, 秋水仙碱可将冠状动脉血运重建的风险降低 54%, 卒中的风险降低 61%, 但对复发性心梗、心血管死亡及全因死亡率没有改善[20]。基于现有的研究结果, 秋水仙碱可能成为 ASCVD 患者二级预防的治疗选择, 但其最佳剂量以及作用机制仍需进一步明确。

(2) 别嘌醇: 别嘌醇是一种嘌呤类似物, 可抑制黄嘌呤氧化酶, 增加尿中尿酸的排泄, 从而降低尿酸晶体在人体内形成。尿酸晶体是痛风的潜在病因, 也是 NLRP3 炎症小体的激活因子之一[6], 但尿酸晶体对 ASCVD 的作用机制并不明确。在一项对 2277 名首次 MI 患者的病例对照研究中, 别嘌醇并没有减少 MI 的复发, 但在 40 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中, 与安慰剂组相比, 它降低了 13% 的心血管事件[21]。

(3) NLRP3 炎症小体抑制剂: NLRP3 炎症小体抑制剂一般分为直接抑制剂和间接抑制剂。在动物实验中, 直接抑制剂 MCC950 和 VX-765 可以预防动脉粥样硬化形成[1] [6]。MCC950 (也称为 CRID3 或 CP-456773)是一种小分子 NLRP3 抑制剂, 直接与 NLRP3 结合, 从而阻断 ATP 水解并抑制 NLRP3 炎症小体的形成和激活。MCC950 已被证明可以预防 ApoE 基因敲除(ApoE -/-)小鼠动脉粥样硬化的发展。但 MCC950 的临床开发由于肝毒性而停止[6]。VX-765 是 caspase-1 的拟肽抑制剂, 可以在体外减少了氧化 LDL 诱导的血管平滑肌细胞焦亡, 并且抑制 ApoE -/-小鼠动脉粥样硬化的发展[1]。阿格拉宾(arglabin)是一种 franesyl 转移酶抑制剂, 作为 NLRP3 炎症小体的间接抑制剂, 可通过自噬机制促进 NLRP3 蛋白的降解, 并抑制 ApoE -/-小鼠动脉粥样硬化的发展[6]。但目前靶向 NLRP3 炎症小体的抑制剂尚未获批应用于临床。

5.3.2. IL-1 受体拮抗剂

(1) 阿那白滞素: 阿那白滞素(Anakinra)是一种 IL-1 受体拮抗剂, 可以同时阻断 IL-1 α 和 IL-1 β 的信号传导, 常用来治疗类风湿性关节炎[22]。研究发现, 阿那白滞素治疗与 STEMI 患者改善心肌重构以及降低心力衰竭的发生率相关, 并使 hsCRP 水平均显著降低[23]。孟德尔随机化研究表明, IL-1 受体拮抗基因上游的基因变异也与 LDL-C 水平的增加以及冠心病和腹主动脉瘤风险增加有关[7]。在动物实验中, 使用阿那白滞素阻断 IL-1 可以显著减少 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的形成和进展, 并抑制内皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞中 IL-6、基质金属蛋白酶-9 和单核细胞趋化蛋白-1 等炎性生物标志物的表达[23]。

(2) 卡那单抗: CANTOS 试验证明了 IL-1 β 受体拮抗剂卡那单抗(Canakinumab)在 RIR 患者中动脉粥样硬化二级预防的有效性。卡那单抗治疗使 hsCRP 和 IL-6 水平降低了 36%~40%, 而不改变脂质水平, 同时使 MACE 的相对风险降低了 14.2% [24]。亚组分析显示, 卡那单抗治疗组中 hsCRP 水平低于 2.0 mg/L 的患者 MACE 降低 25%, 而 hsCRP 水平 \geq 2.0 mg/L 的患者 MACE 仅降低了 5% [25]。同时还发现, 卡那单抗治疗组中 IL-6 水平低于其中位数 1.65 ng/L 的患者 MACE 的相对风险降低了 32%, 因此 IL-6 也可能代表了血管治疗的新靶点。目前 IL-1 受体阻滞剂都没有治疗 ASCVD 的指征, 但每种药物都在心脏病患者中进行临床试验中。

5.3.3. IL-6 抑制剂

(1) 托珠单抗: 托珠单抗(Tocilizumab)作为 IL-6 抑制剂, 常用于类风湿关节炎和巨细胞动脉炎等自身免疫性疾病的治疗。研究人员考虑到 IL-6 在动脉粥样硬化中的作用, 开始研究靶向阻断 IL-6 在心血管疾病中的影响。在一项针对 NSTEMI 患者的临床随机试验中, 在 PCI 前单次静脉注射托珠单抗可将炎症反应减轻 50%, 并减少 PCI 相关的肌钙蛋白 T 释放[26]。同一组研究人员评估了托珠单抗治疗对 STEMI 患者的疗效, 结果表明托珠单抗可增加急性 STEMI 患者的心肌挽救率[27]。

(2) 泽伟奇单抗: RESCUE 试验研究了 IL-6 单克隆抗体 - 泽伟奇单抗(Ziltivekimab)在 hsCRP 水平 \geq 2.0 mg/L 合并中重度慢性肾病患者中的有效性和安全性[28]。12 周的治疗导致 hsCRP 中位水平下降 77%~92%, 呈剂量依赖性。泽伟奇单抗还能使纤维蛋白原、血清淀粉样蛋白 a、结合珠蛋白、分泌型磷脂酶 A2 和脂蛋白(a)水平呈剂量依赖性降低。2021 年底, ZEUS 试验启动, 旨在测试泽伟奇单抗治疗心血管疾病和慢性肾病伴有 hsCRP 水平升高的患者是否会降低 MACE 发生率[29]。尽管 IL-6 在心血管疾病中起着重要作用, 但关于 IL-6 抑制剂在心血管疾病中的保护作用还需更多临床数据进一步验证。

6. 展望

尽管在了解、预防、诊断和治疗 AMI 方面取得了重大进展, 但 AMI 后发生的不良心血管事件仍严重威胁着患者生命。RIR 正是这一风险的关键驱动因素, 许多研究证明了针对 RIR 的靶向治疗可能会降低 AMI 患者的心血管风险。然而这些新兴疗法的成本、安全性和适用人群都需要在未来的前瞻性研究中加以解决。未来的研究将继续深入探讨 AMI 中 RIR 的作用机制和治疗方法, 为 AMI 患者提供更加个性化的治疗和管理方案。

基金项目

新疆省天山英才——科技创新领军人才项目(2022TSYCLJ0065)。

参考文献

- [1] Kong, P., Cui, Z.-Y., Huang, X.-F., *et al.* (2022) Inflammation and Atherosclerosis: Signaling Pathways and Therapeutic Intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, Article No. 131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>

- [2] Everett, B.M. (2019) Residual Inflammatory Risk: A Common and Important Risk Factor for Recurrent Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 2410-2412. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.056>
- [3] Ridker, P.M. (2018) Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 3320-3331. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.082>
- [4] Walsh, C.P., Lindsay, E.K., Grosse, P., *et al.* (2023) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Stability of Peripheral Immune Markers in Healthy Adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, **107**, 32-46. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.09.011>
- [5] Wong, N.D., Budoff, M.J., Ferdinand, K., *et al.* (2022) Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment: An American Society for Preventive Cardiology Clinical Practice Statement. *American Journal of Preventive Cardiology*, **10**, Article 100335. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100335>
- [6] Takahashi, M. (2022) NLRP3 Inflammasome as a Key Driver of Vascular Disease. *Cardiovascular Research*, **118**, 372-385. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab010>
- [7] Abbate, A., Toldo, S., Marchetti, C., *et al.* (2020) Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **126**, 1260-1280. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
- [8] Ridker, P.M., Bhatt, D.L., Pradhan, A.D., *et al.* (2023) Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events among Patients Receiving Statin Therapy: A Collaborative Analysis of Three Randomised Trials. *The Lancet*, **401**, 1293-1301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)
- [9] Takahashi, N., Dohi, T., Endo, H., *et al.* (2020) Residual Inflammation Indicated by High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Worse Long-Term Clinical Outcomes in Japanese Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1033. <https://doi.org/10.3390/jcm9041033>
- [10] Klingenberg, R., Aghlmandi, S., Gencer, B., *et al.* (2021) Residual Inflammatory Risk at 12 Months after Acute Coronary Syndromes Is Frequent and Associated with Combined Adverse Events. *Atherosclerosis*, **320**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.012>
- [11] Van't Klooster, C.C., Van Der Graaf, Y., Ridker, P.M., *et al.* (2020) The Relation between Healthy Lifestyle Changes and Decrease in Systemic Inflammation in Patients with Stable Cardiovascular Disease. *Atherosclerosis*, **301**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.022>
- [12] Gao, K., Su, Z., Meng, J., *et al.* (2024) Effect of Exercise Training on Some Anti-Inflammatory Adipokines, High Sensitivity C-Reactive Protein, and Clinical Outcomes in Sedentary Adults with Metabolic Syndrome. *Biological Research for Nursing*, **26**, 125-138. <https://doi.org/10.1177/10998004231195541>
- [13] Bianchi, V.E. (2018) Weight Loss Is a Critical Factor to Reduce Inflammation. *Clinical Nutrition ESPEN*, **28**, 21-35. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.007>
- [14] Barnard, N.D., Goldman, D.M., Loomis, J.F., *et al.* (2019) Plant-Based Diets for Cardiovascular Safety and Performance in Endurance Sports. *Nutrients*, **11**, Article 130. <https://doi.org/10.3390/nu11010130>
- [15] Jukema, R.A., Ahmed, T.A.N. and Tardif, J.C. (2019) Does Low-Density Lipoprotein Cholesterol Induce Inflammation? If So, Does It Matter? Current Insights and Future Perspectives for Novel Therapies. *BMC Medicine*, **17**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1433-3>
- [16] Amezcua-Castillo, E., González-Pacheco, H., Sáenz-San Martín, A., *et al.* (2023) C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease—Advancing toward Precision Medicine. *Biomedicines*, **11**, Article 2444. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092444>
- [17] Ruscica, M., Tokgözoğlu, L., Corsini, A., *et al.* (2019) PCSK9 Inhibition and Inflammation: A Narrative Review. *Atherosclerosis*, **288**, 146-155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>
- [18] Tardif, J.-C., Kouz, S., Waters, D.D., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2497-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
- [19] Nidorf, S.M., Fiolet, A.T.L., Mosterd, A., *et al.* (2020) Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1838-1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
- [20] Bao, Y.L., Gu, L.F., Du, C., *et al.* (2022) Evaluating the Utility of Colchicine in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **80**, 639-647. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001319>
- [21] Ajala, O.N. and Everett, B.M. (2020) Targeting Inflammation to Reduce Residual Cardiovascular Risk. *Current Atherosclerosis Reports*, **22**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00883-3>
- [22] Ku, E.J., Kim, B.R., Lee, J.I., *et al.* (2022) The Anti-Atherosclerosis Effect of Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist, in Apolipoprotein E Knockout Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4906. <https://doi.org/10.3390/ijms23094906>

-
- [23] Abbate, A., Wohlford, G.F., Del Buono, M.G., *et al.* (2022) Interleukin-1 Blockade with Anakinra and Heart Failure Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from a Pooled Analysis of the VCUART Clinical Trials. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, **8**, 503-510. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab075>
- [24] Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., *et al.* (2017) Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- [25] Ridker, P.M., Libby, P., MacFadyen, J.G., *et al.* (2018) Modulation of the Interleukin-6 Signalling Pathway and Incidence Rates of Atherosclerotic Events and All-Cause Mortality: Analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European Heart Journal*, **39**, 3499-3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
- [26] Kleveland, O., Kunszt, G., Bratlie, M., *et al.* (2016) Effect of a Single Dose of the Interleukin-6 Receptor Antagonist to Cilizumab on Inflammation and Troponin T Release in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *European Heart Journal*, **37**, 2406-2413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>
- [27] Broch, K., Anstensrud, A.K., Woxholt, S., *et al.* (2021) Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **77**, 1845-1855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.049>
- [28] Ridker, P.M., Devalaraja, M., Baeres, F.M.M., *et al.* (2021) IL-6 Inhibition with Ziltivekimab in Patients at High Atherosclerotic Risk (RESCUE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*, **397**, 2060-2069. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1)
- [29] Ridker, P.M. (2021) From RESCUE to ZEUS: Will Interleukin-6 Inhibition with Ziltivekimab Prove Effective for Cardiovascular Event Reduction? *Cardiovascular Research*, **117**, e138-e140. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab231>