

依折麦布治疗冠心病的作用机制及临床疗效的研究进展

管小双, 谭 伟*

武汉科技大学附属天佑医院, 湖北 武汉 430000

摘要: 冠心病是威胁人类健康的主要疾病之一, 其患病率及死亡率逐年上升。依折麦布作为一种胆固醇肠吸收抑制剂, 通过改善血脂水平、抑制炎症反应、缩小或逆转斑块, 发挥抗动脉粥样硬化作用, 延缓冠心病的发生和进展, 并抑制炎症反应, 改善血管内皮功能, 从而减少临床终点事件的发生, 提升患者疗效及预后水平。对依折麦布治疗冠心病的作用机制及临床疗效的研究进展进行综述。

关键词: 冠心病; 依折麦布; 他汀类药物; 动脉粥样硬化

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 12-2478-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.036

Research progress of mechanism and clinical effect of ezetimibe in treatment of coronary heart disease

GUAN Xiaoshuang, TAN Wei

Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology Hospital, Wuhan 430000, China

Abstract: Coronary heart disease is one of the major diseases that threaten human health, and its prevalence and mortality increase year by year. Coronary heart disease is the most common type of organ lesion caused by atherosclerosis. As a cholesterol intestinal absorption inhibitor, by improving blood lipid levels, inhibiting inflammatory reactions, reducing or reversing plaque, play an anti-atherosclerotic effect, thus delaying the occurrence and development of coronary heart disease, and inhibit inflammatory reactions, improve vascular endothelial function, thereby reducing the occurrence of clinical endpoints, improve the efficacy and prognosis of patients. A review of the research progress on the mechanism of action and clinical therapeutic effect of ezetimibe in the treatment of coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease; ezetimibe; statin; atherosclerosis

冠心病(coronary heart disease, CHD)是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血或坏死而引起的心脏病, 其中动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是其最重要的病理基础^[1]。依折麦布是MSD Pharma(Singapore)公司研发生产的一种胆固醇吸收抑制剂类药品, 在对于小肠胆固醇转运蛋白进行选择性抑制的基础上, 控制肠道中的胆固醇吸收量, 从而对肝脏中的胆固醇储存量以及血浆中的胆固醇含量进行有效控制^[2]。《2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议》^[3]强调国内大多患者无法耐受大剂量的强化他汀治疗, 而中强度他汀可用于对血脂异常进行一、二级预防,

高危与极高危动脉硬化性心血管疾病患者仅以中等强度他汀治疗无法对血脂进行有效控制, 需联合依折麦布进行治疗。依折麦布作为目前唯一选择性胆固醇吸收抑制剂可联合他汀类药物被广泛用于冠心病的治疗, 但其确切的作用机制尚不十分清楚。因此, 本研究主要对近年来关于依折麦布治疗冠心病的作用机制及临床治疗效果的研究进展进行归纳总结, 为冠心病治疗方案的优化提供新思路。

1 依折麦布治疗冠心病的作用机制

依折麦布治疗冠心病的作用机制包括调节脂质代谢、抑制炎症反应、保护血管内皮功能、缩小动脉粥样硬化斑块4个方面。

收稿日期: 2019-04-30

第一作者: 管小双, 硕士研究生, 研究方向心血管内科。Tel: 15272452095 E-mail: 997945563@qq.com

*通信作者: 谭 伟, 主任医师, 研究方向放射介入。E-mail: tanwei63317@163.com

1.1 调节脂质代谢

脂质代谢异常是冠心病发生发展过程中的一个重要且可调节的危险因素,已有大量研究表明其可导致不良心血管结局^[4]。尼曼-匹克C1型类似蛋白1(Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1)是一种顶端跨膜蛋白,通过促进胆固醇的囊泡内吞在肠道吸收胆固醇的过程中发挥关键作用。Garcia-Calvo等^[5]研究表明:依折麦布可以与小肠黏膜刷状缘上的NPC1L1结合位点特异性结合,且不与敲除NPC1L1小鼠的细胞膜结合,最早证实了依折麦布的作用位点是NPC1L1。方沐潮等^[6]将依折麦布应用于饮食性高胆固醇血症大鼠中,结果发现大鼠应用依折麦布后血清及肝脏中的总胆固醇含量均降低,且小肠NPC1L1 mRNA表达降低,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),证实选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布通过抑制NPC1L1受体的内吞作用,降低胆固醇的摄取从而降低胆固醇水平。

Yan等^[7]利用转基因斑马鱼幼体发现依折麦布可以抑制胆固醇在肠道的吸收,进一步研究其机制发现当载脂蛋白A-II(apolipoprotein A-II, Apo A-II)被敲除时,依折麦布不能降低高胆固醇饮食诱导的斑块区域血管脂质积累和巨噬细胞粘附,从而证实其抑制胆固醇吸收的作用依赖Apo A-II。由此得出结论依折麦布通过增加Apo A-II在肝细胞中的表达,从而增强胆固醇的逆向转运,清除周围多余的胆固醇来降低血脂水平,从而降低冠心病的风险。尹凯等^[8]认为胆固醇的逆向转运即反向胆固醇转运途径(reverse cholesterol transport pathway, RCT)是将多余的胆固醇从外周组织运回肝脏,在胆汁中排泄并最终排泄进入粪便的途径。而Uto-Kondo等^[9]发现依折麦布通过增强具有表达胆固醇酯转移蛋白能力的仓鼠(可能还有人类)的RCT,对于冠心病起着预防及治疗的作用,且胆固醇经胆汁排泄是依折麦布促进RCT的1个主要因素。Bin等^[10]通过总结腺苷三磷酸结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和三磷酸腺苷结合盒转运体G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)在反向胆固醇运输中的作用,发现RCT主要由ABCA1及ABCG1介导的主动转运,ABCA1和ABCG1表达的上调可促进细胞胆固醇的外流,减少胆固醇的蓄积。Gong等^[11]分析依折麦布对血管平滑肌细胞组织的保护作用及脂质代谢基因调控进行分析时,以大鼠为对象展开实验,结果发现依折麦布可激活平滑肌细胞的胆固醇调节元件结

合蛋白1(SREBP1),上调脂质蓄积调控子ABCA1、ABCG1、小凹蛋白-1(Caveolin-1)的表达,降低胆固醇的水平。可见,依折麦布不仅能增强胆固醇的逆向转运,预防及治疗冠心病,还能使平滑肌细胞组织中的SREBP1被激活,使ABCA1、ABCG1及Caveolin-1表达升高,从而实现对胆固醇水平的有效控制目标。

Knopp等^[12]认为血浆脂蛋白a[lipoprotein(a), Lp(A)]是一种低密度脂蛋白样颗粒,Lp(A)与LDL颗粒具有类似的脂质组成。Lp(A)被认为是心血管疾病的独立危险因素,大量研究已证实依折麦布能降低血浆低密度脂蛋白(LDL-C)水平,1项纳入10项随机对照研究的荟萃分析^[13]以确定依折麦布是否也能降低Lp(A)水平,得到的结果是否定的,然而本研究也指出在可供分析的10项研究中依折麦布治疗Lp(A)的效果并不是临床试验的主要目的,也没有为此进行足够的研究,此外在所有纳入的研究中最长试验时间也仅有12周,时间太短可能不足以对血浆Lp(A)水平产生影响,导致结果误差。鉴于此,依折麦布能否通过降低Lp(A)水平发挥其降低血脂的作用还需要进一步研究得以证实。

1.2 抑制炎症反应

卢浩等^[14]通过分析动脉粥样硬化(AS)及冠心病风险判断中白介素-6、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、可溶性细胞间黏附分子-1、脂蛋白相关磷脂酶A2以及载脂蛋白B等5项炎症指标的作用,发现炎症是AS发生、发展中心环节,而AS是冠心病的病理基础,因此炎症反应在冠心病的整个发展过程中持续存在。常见的炎症标志物CRP是AS的促炎因子之一,也是造成冠心病的独立危险因素,超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)是人体最敏感的炎症指标,与冠心病的发生发展及预测冠脉事件和预后有关。刘海霞等^[15]通过对高脂饮食喂养的载脂蛋白E基因敲除小鼠(Apo E-/-小鼠)每日行10 mg/kg依折麦布ig,发现依折麦布可使高脂饲料喂养的ApoE-/-小鼠骨微结构有效改善。

Ren等^[16]将符合纳入标准的113名急性心肌梗死后24 h内的患者随机分为单药组(瑞舒伐他汀10 mg/d)和联合组(瑞舒伐他汀10 mg/d+依折麦布10 mg/d),发现联合组LDL-C从3.00 mmol/L降至1.19 mmol/L,hsCRP由5.15 mg/L降至0.68 mg/L;单药组LDL-C从2.93 mmol/L降至1.49 mmol/L,hsCRP由4.33 mg/L降至1.49 mg/L,两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。结果表明与单药治疗相比,在瑞舒伐

他汀中加入依折麦布可进一步降低 LDL-C、hsCRP 水平。

可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)是一种与冠心病相关的炎症标志物。Hodges等^[17]纳入1 838例轻-中度无症状主动脉瓣狭窄患者使用安慰剂组和降脂治疗组(辛伐他汀40 mg/d+依折麦布10 mg/d)血浆suPAR水平,平均随访4.3年,发现安慰剂组的suPAR水平增加了9.2%,而降脂治疗组仅增加了4.1%,两组比较有显著性统计学差异($P<0.001$)。研究结果显示辛伐他汀联合依折麦布治疗对于时间相关性血浆suPAR水平起着抑制作用。由此可见,依折麦布单用或与他汀类联合使用均可降低机体炎症水平,联合用药比单用他汀类效果更好。

但是,也有学者的试验结果与之相反,Wu等^[18]通过对98例初服降脂药物的动脉粥样硬化性心脏病患者治疗12周后随访,数据显示与双倍剂量他汀类药物相比,中等剂量他汀类药物和依折麦布联合应用可明显降低LDL-C,但两组治疗后hsCRP水平无显著性差异。出现该结果的原因可能与研究的局限性有关,其中包括治疗时间相对较短、样本量小等,因此需要大样本的情况下进行更多的研究,以证实他汀类药物和依折麦布联合用药是否与双倍他汀类药物降低炎症水平的效果相同,从而为临床治疗工作的顺利开展提供科学依据以及更优选择。

1.3 保护血管内皮功能

冠心病的发生发展与内皮细胞功能障碍密切相关,内皮细胞的凋亡是其发生机制之一,而一氧化氮(NO)作为舒张血管的重要因子,可以直接影响血管内皮细胞的功能。不对称二甲基精氨酸(Asymmetric dimethyl arginine, ADMA)广泛存在于组织和细胞中,在结构上与NO合成底物L-精氨酸类似,被认为是内源性的内皮一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)竞争性抑制剂^[19]。Walter等^[20]发现ADMA通过抑制NOS活性位点,可阻断NO的合成,降低NO对内皮细胞的保护作用,导致内皮细胞发生损伤。因此,ADMA可认作是冠心病的危险因素之一。Nakamura等^[21]通过研究血脂异常的非糖尿病性慢性肾脏病患者在依折麦布10 mg/d治疗6个月后,发现患者LDL-C、ADMA循环水平显著降低。由此可见,依折麦布可通过降低ADMA水平,发挥对内皮细胞的保护作用,从而降低冠心病的发生及发展。

1.4 缩小动脉粥样硬化斑块

冠心病的发病及预后与粥样硬化斑块的大小及稳定性密切相关,斑块内炎症是导致斑块稳定性差的重要因素,其次与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)也有一定关系,MMP可通过重塑细胞外基质而在粥样硬化斑块的形成、冠状动脉再狭窄过程中起重要作用。有研究表明基质金属蛋白酶-9(MMP-9)已被证实人类和动物的粥样斑块中表达增多,通过加速破坏细胞外基质的胶原,导致斑块的稳定性降低,且更容易破裂,从而形成血栓^[22]。Wang等^[23]将106例冠心病合并高脂血症患者随机分为依折麦布10 mg+罗伐他汀10 mg组(55例)及罗伐他汀单用10 mg组(51例),结果发现依折麦布联合罗伐他汀治疗12个月后,联合组LDL-C、炎症因子指标、MMP-9水平以及斑块负荷、斑块横面积、坏死斑块组成百分比均明显低于单用组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明依折麦布与罗伐他汀联合用药可明显降低脂质及炎症水平和斑块负荷,改善斑块稳定性,其作用机制可能与联合用药对炎症因子的强效抑制作用及降低MMP-9水平有关。

Yang等^[24]以432例急性中风患者为对象,随机分组后分别予以10 mg依折麦布治疗及安慰剂治疗,并对其颈动脉斑块组织的体积进行测定,结果发现依折麦布治疗的患者MMP-9、LDL水平、颈动脉斑块体积均显著降低。可见,依折麦布对于动脉粥样硬化斑块起着缩小作用。Tsujiita等^[25]将202例PCI患者随机分组后分别予以单独阿托伐他汀治疗、阿托伐他汀联合依折麦布治疗,结果发现两组冠状动脉斑块发生逆转的比率分别为78%和58%($P<0.05$)。可见依折麦布联合他汀类治疗对于稳定斑块、缩小斑块以及逆转斑块具有良好的疗效。

此外,Honda等^[26]通过构建股动脉自发性血栓闭塞的兔模型(组织化学分析表明其损伤的动脉具有与人血小板侵蚀相似的病理特征),以确定依折麦布与瑞舒伐他汀单独治疗自发性动脉粥样硬化血栓闭塞的疗效,虽然治疗后两组实验动物的血清胆固醇水平对比差异无显著性,但依折麦布组可显著减少动脉血栓闭塞,并伴有再内皮化加速和血清氧自由基的减少。结果显示依折麦布可通过降低血清氧自由基水平减少斑块表面侵蚀,减少动脉粥样硬化血栓并发症,从而降低冠心病的发病风险。

关于依折麦布与斑块的其他相关的作用机制,

也有研究表明依折麦布可通过增加纤维帽的厚度诱发更稳定斑块表型,减少胆固醇晶体堆积和降低斑块炎症^[27]。由此可见依折麦布在阻止冠心病的病理进展的过程中发挥了重要作用,降低了冠心病的发病风险。

2 治疗冠心病的临床效果及预后

依折麦布已被用于治疗冠心病,不仅能使患者临床效果有效提升,促进疾病转归,且预后较好。

2.1 治疗冠心病的临床效果

依折麦布是一种胆固醇肠吸收抑制剂,与他汀类药物具有互补机制和协同作用^[28]。他汀类药物和依折麦布的作用机制不同,其中他汀类药物是胆固醇生物合成酶抑制剂,通过抑制肝脏中的胆固醇合成,以降低血清胆固醇;依折麦布通过抑制肠道中的胆固醇吸收,从而发挥作用。有临床试验表明,两类降脂药物联合使用可以增强降脂效果,提高疗效,并且安全性高,且联合用药还能发挥补充作用机制,并且改善碳水化合物代谢^[29]。当与他汀类药物联合使用时,依折麦布对胆固醇吸收可起到补充抑制作用,使其在降低 LDL-C 方面的效果比单用他汀类药物治疗更突出,即使是在高剂量的他汀类药物治疗条件下也可实现该效果,且联合使用他汀类药物和依折麦布还可以进一步降低血清 LDL-C 水平,对无法耐受最大剂量他汀类药物患者而言,低于控制其 LDL-C 水平具有重要意义。

段小春等^[30]给予冠状动脉粥样硬化性心脏病患者间断瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗,发现治疗后患者未出现严重不适反应,表明瑞舒伐他汀联合依折麦布用药安全性有保障。Ferreir 等^[31]认为依折麦布可与任何剂量的阿托伐他汀联合使用,且固定剂量的联合用药可以提高患者药物治疗的依从性,同时耐受性好。在他汀类药物治疗中加用依折麦布可带来净效益,并改善临床结果,尤其是针对有冠心病高风险因素和低密度脂蛋白胆固醇水平升高的患者更为适合。因此,依折麦布联合他汀治疗具有良好的疗效、安全性及耐受性,为临床积极治疗心血管疾病提供了新的选择。

2.2 治疗冠心病的预后

Cannon 等^[32]以 18 144 例急性冠脉综合征高危患者为对象展开研究,随机分组后分别予以辛伐他汀(40 mg)联合依折麦布(10 mg)治疗、辛伐他汀(40 mg)单独治疗及安慰剂治疗,结果发现辛伐他汀联合依折麦布较辛伐他汀单药治疗、安慰剂治疗的主要复合终点事件包括心血管死亡、非致命性

心肌梗死、因不稳定心绞痛住院、冠状动脉血运重建、非致命性卒中、心血管疾病死亡和全因死亡率等均明显降低。该研究证实了非他汀类药物依折麦布在显著降低 LDL-C 的同时,可以减少心血管事件。在实验动物身上亦有许多相关方面的研究。

p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)超家族的成员之一,已证实其与炎症反应密切相关^[33]。Agrawal 等^[34]认为 p38MAPK 可磷酸化活化转录因子 2(activated transcription factor-2, ATF2)N 端活化区域 69、71 位的苏氨酸,促进其转录并与靶基因顺式元件结合,从而调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等多种炎症因子的分泌表达。炎症因子可影响心肌收缩功能,诱导心肌细胞肥大,促使心肌细胞凋亡或纤维化导致心肌重构。

Li 等^[35]通过构建肥胖大鼠模型,比较肥胖组和依折麦布组心肌损伤情况、p38MAPK、炎症因子的表达,结果发现依折麦布组较肥胖组的炎症因子表达减少,心肌重构改善,探索相关机制发现依折麦布可抑制 p38MAPK 活化,降低炎症因子表达,从而减轻与肥胖相关的心肌重构。由此可见,依折麦布可改善心肌重构,从而减轻临床症状及改善预后。

3 结语

依折麦布在冠心病防治中有积极作用。作用机制研究显示其不仅能够调节冠心病患者脂质代谢功能、抑制炎症反应,而且还可以保护冠心病患者的血管内皮功能,并且缩小动脉粥样硬化斑块,从而改善冠心病患者病情,防止疾病持续进展。临床应用研究显示,冠心病患者在用他汀类药物基础治疗的同时,联合依折麦布可获得显著疗效。依折麦布通过增强降脂效果,改善碳水化合物代谢,降低血清 LDL-C 水平,在提升患者疗效的基础上,提升其用药安全性,促进疾病转归,并且减少心血管事件,改善心肌重构,从而改善预后。

但需强调的是,依折麦布治疗冠心病时,现阶段在该领域的相关报道多为经验性、小样本量研究,可能导致研究结果出现偏差。因此,在后续工作中尚需进一步加强前瞻性、大样本研究,并且对患者用药后临床表现作长期随访,为依折麦布治疗冠心病的价值提供更多有价值的参考依据,进而推动该药品临床应用方案的不断优化,以提高冠心病的治疗疗效及安全性。

参考文献

- [1] Dale C, Fatemifar G, Palmer T, et al. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes and type 2 diabetes: a mendelian randomization analysis [J]. *Circulation*, 2017, 135(24): 2373-2373.
- [2] Macwana C R, Patel A J, Parmar V M, et al. Simultaneous hptlc analysis of atorvastatin calcium, ezetimibe, and fenofibrate in tablet [J]. *J Liq Chromat R T*, 2012, 35(4): 524-532.
- [3] 中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组. 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议 [J]. *中华心脏与心律电子杂志*, 2014(3): 12-16.
- [4] Yandrapalli S, Gupta S, Andries G, et al. Drug therapy of dyslipidemia in the elderly [J]. *Drug Aging*, 2019, 36(4): 321-340.
- [5] Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull H G, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) [J]. *P Natl Acad Sci*, 2005, 102(23): 8132-8137.
- [6] 方沐潮, 曹乐, 贝伟剑. 依折麦布对饮食性高胆固醇血症大鼠胆固醇吸收及代谢相关靶点的调节作用 [J]. *广东药学院学报*, 2015, 31(2): 219-223.
- [7] Yan Y, He F, Li Z, et al. The important role of apolipoprotein A-II in ezetimibe driven reduction of high cholesterol diet-induced atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 32(280): 99-108.
- [8] 尹凯, 唐朝克. 炎症调控胆固醇逆向转运的机制研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(7): 655-657.
- [9] Uto-Kondo H, Ayaori M, Sotherden G M, et al. Ezetimibe enhances macrophage reverse cholesterol transport in hamsters: contribution of hepato - biliary pathway [J]. *Bba-Mol Cell Biol L*, 2014, 1841(9): 1247-1255.
- [10] Bin L, Xin W, Yunfei B, et al. Angiotensin- (1-7) upregulates expression of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1 through the mas receptor through the liver X receptor alpha signalling pathway in THP-1 macrophages treated with angiotensin-II [J]. *Clin Exp Pharmacol P*, 2015, 41(12): 1023-1030.
- [11] Gong Y Z, Sun S W, Yuan H Y, et al. Ezetimibe-mediated protection of vascular smooth muscle cells from cholesterol accumulation through the regulation of lipid metabolism-related gene expression [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(5/6): 214-222.
- [12] Knopp R H, Gitter H, Truit T. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *ACC Curr J Rev*, 2003, 12(4): 36-37.
- [13] Sahebkar A, Simental-Mendía, Luis E, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sci Rep-UK*, 2018, 8(1): 17887-17887.
- [14] 卢浩, 李梦豪, 王媛媛, 等. 5项炎症指标对动脉粥样硬化及冠心病风险判断的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(2): 203-207.
- [15] 刘海霞, 朱如愿, 柳辰玥, 等. 依折麦布对高脂饮食 ApoE^{-/-}小鼠骨微结构的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(24): 2623-2626.
- [16] Ren Y, Zhu H, Fan Z, et al. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4942-4950.
- [17] Hodges G W, Bang C N, Forman J L, et al. Effect of simvastatin and ezetimibe on suPAR levels and outcomes [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272: 129-136.
- [18] Wu N Q, Guo Y L, Zhu C G, et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers [J]. *Lip Health Dis*, 2018, 17(1): 265-265.
- [19] Jehlicka P, Stozicky F, Mayer O, et al. Asymmetric dimethylarginine and the effect of folate substitution in children with familial hypercholesterolemia and diabetes mellitus type 1 [J]. *Physiol Res*, 2009, 58(2): 179-184.
- [20] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation [J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1081-1086.
- [21] Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner [J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(6): 525-528.
- [22] Newby A C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 1-31.
- [23] Wang X, Zhao X, Li L, et al. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(5): 459-465.
- [24] Yang L, Zhao P, Zhao J, et al. Effects of ezetimibe and anticoagulant combined therapy on progressing stroke: a randomized, placebo-controlled study [J]. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2438-2445.
- [25] Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous

- coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(5): 495-507.
- [26] Honda K, Matoba T, Antoku Y, et al. Lipid-lowering therapy with ezetimibe decreases spontaneous atherothrombotic occlusions in a rabbit model of plaque erosion: a role of serum oxysterols [J]. *Arterioscler Thromb Vasc*, 2018, DOI: ATVBaha.117.310244.
- [27] Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Cholesterol crystals associate with coronary plaque vulnerability *in vivo* [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(6): 630-632.
- [28] Blanka S S, Gabor O, Hajnal K. Pharmaceutical chemical characterization of ezetimibe [J]. *Acta Pharm*, 2016, 86(4): 133-139.
- [29] Yusuf N, Hidalgo B, Irvin M R, et al. An epigenome-wide association study of inflammatory response to fenofibrate in the genetics of lipid lowering drugs and diet network [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(14): 64. DOI: 10.2217/pgs-2017-0037.
- [30] 段小春, 韩静, 金立莹, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者间断瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗的效果分析 [J]. *中国医药*, 2017, 12(5): 669-672.
- [31] Ferreira A M, da Silva P M. Defining the place of ezetimibe/atorvastatin in the management of hyperlipidemia [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 17(3): 1-13.
- [32] Cannon C P, Blazing M A, Giugliano R P. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *New Eng J Med*, 2015, 372(25): 2387-97.
- [33] Bonney E A. Mapping out p38MAPK [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77(5): 1. DOI: 10.1111/aji.12652.
- [34] Agrawal S, Gollapudi S, Su H, et al. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(3): 472-478.
- [35] Li X X, Zhao L, Chang Y, et al. Ezetimibe prevents myocardial remodeling in an obese rat model by inhibiting inflammation [J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(3): 465-470.