

PCSK9 抑制剂早期应用对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的疗效研究*

郑伟¹ 刘芳芳² 薛宇龙¹ 高宇平¹

(山西医科大学第三医院·山西白求恩医院·山西医学科学院·同济山西医院 1. 心血管内科; 2. 护理部, 山西 太原 030032)

【摘要】 目的 旨在观察 PCSK9 抑制剂早期应用对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的疗效。方法 选取 2021 年 12 月—2022 年 11 月于山西白求恩医院心内科治疗的 80 例非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者, 将其随机分为观察组($n=37$)和对照组($n=43$)。记录患者入院及治疗 6 个月后的血脂、炎症因子和血管内皮功能指标及主要不良心血管事件发生率。结果 治疗 6 个月后, 与对照组相比, 观察组的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、IL-6 水平明显下降(均 $P<0.05$)。与对照组相比, 观察组的血清内皮素 1 降低, 一氧化氮水平升高(均 $P<0.05$)。随访 6 个月内, 观察组的不良心血管事件发生略低于对照组($P<0.05$)。结论 在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中, 早期应用 PCSK9 抑制剂能够迅速降低血脂水平, 减轻炎症反应, 改善血管内皮功能, 并降低主要不良心血管事件的风险。

【关键词】 PCSK9 抑制剂; 急性冠脉综合征; 低密度脂蛋白胆固醇; 高敏 C 反应蛋白; 不良心血管事件

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 12. 013

Efficacy of early use of PCSK9 inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

ZHENG Wei¹, LIU Fangfang², XUE Yulong¹, GAO Yuping¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, The Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China;

2. Department of Nursing, The Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 **Objective** This study aimed to evaluate the efficacy of early use of PCSK9 inhibitors on serum lipid levels, inflammatory markers, endothelial function, and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). **Methods** We enrolled 80 NSTE-ACS patients treated at the Department of Cardiovascular Medicine, Shanxi Bethune Hospital, from December 2021 to November 2022. Patients were randomized into two groups: the observation group ($n=37$) received combined therapy of statins and PCSK9 inhibitors, while the control group ($n=43$) received only statin therapy. Baseline characteristics and venous blood samples were collected to assess lipid profiles, inflammatory markers, and vascular endothelial function indicators. These parameters were re-evaluated after 6 months, and the occurrence of MACE during this period was documented. **Results** Six months post-treatment, the observation group demonstrated a significant reduction in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein cholesterol compared to their baseline levels. The reduction was more pronounced than that in the control group (all $P<0.05$). Additionally, the observation group showed a marked decrease in high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels compared to the control group (all $P<0.05$). Serum endothelin-1 levels in the observation group decreased, while nitric oxide levels increased significantly compared to the control group. During the 6-

基金项目: 山西省重点研发计划项目(201903D321179)

通讯作者: 高宇平, 主任医师, 博士生导师, E-mail: gaodoc@126.com

引用本文: 郑伟, 刘芳芳, 薛宇龙, 等. PCSK9 抑制剂早期应用对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的疗效研究[J]. 西部医学, 2024, 36(12):

1786-1791. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 12. 013

month follow-up, the observation group exhibited a marginally lower incidence of MACE than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Early intervention with PCSK9 inhibitors in NSTEMI-ACS patients effectively reduces blood lipid concentrations, alleviates inflammatory responses, enhances vascular endothelial function, and lowers the risk of major out-of-hospital adverse cardiovascular events.

【Key words】 PCSK9 inhibitor; Acute coronary syndrome; Low-density lipoprotein cholesterol; High-sensitivity C-reactive protein; Adverse cardiovascular events

急性冠脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 是一组临床综合征, 其发病机制主要涉及冠状动脉粥样硬化斑块的破裂或侵袭, 导致完全或不完全闭塞性血栓形成。ACS 包括不稳定性心绞痛 (Unstable angina, UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (Non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[1-3]。据《中国心血管健康与疾病报告 2021》报道, 心血管病患者约 3.3 亿人, 其中冠心病患者为 1 139 万人, 在全球心血管疾病的发病率和死亡率中占主导地位^[4]。UA 和 NSTEMI 的占比已超过 STEMI, 成为所有 ACS 患者的主要人群, 并且这两者的发病特点呈现年轻化趋势, 因此被统称为非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)^[5-7]。研究发现, NSTEMI-ACS 的发病机制与冠状动脉斑块的不稳定性、血脂异常和炎症反应密切相关^[6]。其中, 低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的升高加速了冠脉斑块的发展, 导致斑块的不稳定性, 而炎症反应在其中起着关键作用^[7-11]。临床研究表明, 降低 LDL-C 水平可显著降低心血管发病率和死亡率; 然而, 即使强化他汀类药物治疗, 部分患者血脂不能迅速达标, 出现他汀药物不耐受, 其院外不良心血管事件 (Major adverse cardiovascular events, MACE) 的风险较高, 严重威胁患者生命安全^[12]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂是一种新型降脂药物, 能够快速、有效地降低 LDL-C 水平, 并发挥抗动脉粥样硬化和逆转斑块形成的作用, 因此在各大心血管或者血脂指南中凸显重要地位^[13]。随着研究的深入, 发现 PCSK9 抑制剂在冠心病治疗中还具有抗炎和抗血栓等作用^[14-15]。然而, 目前的研究往往是基于 PCSK9 抑制剂单药与高强度他汀类药物比较, 并且仅限于稳定的冠状动脉粥样硬化患者。ODYSSEY OUTCOMES 研究和 FOURIER 研究已经证实 PCSK9 抑制剂在改善心肌梗死患者的临床预后方面效果显著, 但在 NSTEMI-ACS 患者中的研究报道较少, 尽早使用 PCSK9 抑制剂增强降脂的

可行性和安全性仍缺乏证据^[16]。因此, 本研究旨在探讨短期应用 PCSK9 抑制剂对 NSTEMI-ACS 患者血脂、炎症水平、内皮因子以及预后的影响, 为 NSTEMI-ACS 患者的治疗提供新的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入了 2021 年 12 月—2022 年 11 月在山西白求恩医院心血管内科收治的 80 例 NSTEMI-ACS 患者作为观察对象。纳入标准包括: ①符合《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016)》^[17] 中 NSTEMI-ACS 诊断标准。②年龄为 18~80 岁。③既往未接受过 PCSK9 抑制剂治疗。排除标准包括: ①就诊时明确为 ST 段抬高型心肌梗死患者。②合并严重肝肾功能异常患者。③孕妇或肿瘤患者。④已经接受过强化降脂治疗或已使用 PCSK9 抑制剂的患者。本研究已通过山西白求恩医院伦理委员会审核批准, 并且患者及其家属已知情并签署了知情同意书。

1.2 研究分组 按随机数字对照表法, 将符合纳排标准的患者分为对照组 ($n = 43$) 和观察组 ($n = 37$)。观察组接受他汀+PCSK9 抑制剂, 对照组接受单纯他汀治疗。他汀治疗包括阿托伐他汀 20 mg, PCSK9 抑制剂治疗采用依洛尤单抗注射液 140 mg, 每 2 周 1 次, 皮下注射。所有受试者均接受指南推荐的冠心病二级预防药物治疗。两组均接受为期 6 个月的持续治疗。在治疗 6 个月后进行相关指标的复查。

1.3 观察指标 收集所有患者一般资料, 包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、口服药物等。两组患者在入院时及治疗 6 个月后进行门诊随访, 并抽取空腹静脉血进行相关指标的检测, 包括: ①血脂四项指标: 总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白 (High-density lipoprotein, HDL)。②炎症指标: 高敏 C 反应蛋白 (High sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、IL-6。③血管内皮功能指标: 内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)。④随访 6 个月, 由统一培训后的医生和护士进行门诊+电话随访, 以入组采样当日为随访起点, 并以发生 MACE 或至

2022 年 11 月为随访终点,随访过程中无失访病例。MACE 包括支架内血栓、靶血管血运重建、再次心肌梗死、再发心绞痛、全因死亡等。同一患者出现多个临床事件,以第一事件为准停止随访。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。计数资料采用(*n*)或(%)表示,并采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者的年龄、性别、BMI 等一般资料进行比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血脂 4 项结果比较 在治疗前,两组患者的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);在治疗后,两组的患者在 TG、TC、LDL-C 水平上均明显下降,且观察组的患者这些指标的水平均低于对照组,差异具有统计学意义

表 1 两组患者一般资料比较[$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of general characteristics in both groups

临床指标	观察组(<i>n</i> =37)	对照组(<i>n</i> =43)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	56.81±11.60	59.53±8.00	-1.236	0.220
性别(男/女)	20/17	23/20	0.003	0.960
BMI(kg/m ²)	24.84±2.89	25.98±2.97	-1.730	0.088
糖尿病史	13(35.14)	11(25.58)	0.864	0.353
高血压	18(48.65)	24(55.81)	0.409	0.522
饮酒史	11(29.73)	12(27.91)	0.389	0.198
吸烟史	26(70.27)	25(58.14)	1.266	0.260
收缩压(mmHg)	132.70±20.50	133.4±21.2	-2.187	0.781
心率(次/分)	78.30±2.10	77.9±3.9	1.056	0.362
LVEF(%)	52.52±6.81	51.78±7.01	2.241	0.483
冠心病用药情况				
阿司匹林	37(100.00)	43(100.00)	-	1.000
氯吡格雷	18(48.65)	21(48.84)	0.000	0.987
替格瑞洛	19(51.35)	22(51.16)	0.000	0.987
β受体阻滞剂	30(81.08)	34(79.07)	0.050	0.823
ACEI/ARB	27(72.97)	35(81.40)	0.809	0.368

义(均 $P < 0.05$);治疗后,两组患者的 HDL-C 水平有所升高($P < 0.05$),但两组之间在治疗后的 HDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血脂 4 项结果比较($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

Table 2 Comparison of lipid profile results before and after treatment in both groups

组别	<i>n</i>	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	4.49±1.26	3.09±0.32 ^①	3.06±0.46	1.80±0.38 ^①	2.84±1.09	0.83±0.32 ^①	1.18±0.29	1.23±0.26
对照组	43	4.41±0.92	3.71±1.63 ^①	3.00±0.52	2.17±0.41 ^①	2.63±1.62	1.57±0.46 ^①	1.28±0.55	1.34±0.61
<i>t</i>		0.364	-2.410	0.485	-4.148	0.645	-8.154	-0.975	-1.073
<i>P</i>		0.717	0.020	0.629	<0.050	0.521	<0.050	0.333	0.288

注:与同组治疗前比,① $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 治疗后,两组患者的 hs-CRP、IL-6 水平较治疗前均显著下降,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,观察组患者的 hs-CRP、IL-6 水平的下降程度明显大于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory marker levels before and after treatment in both groups

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)		IL-6(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	3.23±0.25	1.21±0.30 ^①	41.93±2.88	17.84±2.45 ^①
对照组	43	3.04±0.76	1.91±0.65 ^①	43.17±4.87	24.29±3.44 ^①
<i>t</i>		1.561	-6.318	-1.405	-9.489
<i>P</i>		0.125	<0.050	0.164	<0.050

注:与同组治疗前比,① $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后血管内皮功能指标水平比较 治疗后,两组患者的血清 ET-1 水平较治疗前降低(均 $P < 0.05$),而 NO 水平则较治疗前升高(均 $P <$

0.05);治疗后,观察组的患者在血清 ET-1 和 NO 水平的改善程度明显优于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血管内皮功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of endothelial function marker levels before and after treatment in both groups

组别	<i>n</i>	ET-1(ng/mL)		NO($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	110.22±28.14	66.47±13.65 ^①	34.46±14.12	75.07±15.98 ^①
对照组	43	112.83±24.00	81.84±15.28 ^①	39.61±17.61	66.35±18.45 ^①
<i>t</i>		-0.447	-4.710	-1.426	2.241
<i>P</i>		0.656	<0.05	0.158	0.028

注:与同组治疗前比,① $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者 6 个月内 MACE 事件发生情况比较 在随访为 6 个月的时间内,两组患者均未发生死亡和支架内血栓形成。MACE 主要表现为冠脉血管事件,观察组发生了 2 例再发心绞痛,MACE 事件发生率 5.41%;对照组发生了 2 例再发心肌梗死,5 例再发心绞痛,3 例靶血管血运重建,MACE 事件总发生率为

23.26%。值得注意的是,随访 6 个月内,观察组的 MACE 事件总发生率明显低于对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$),见表 5。随访期间两组患者均未出现肌痛、皮疹、过敏等不良反应。

表 5 两组患者 6 个月内 MACE 事件发生情况比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Comparison of MACE events occurrence in both groups over 6 months

组别	<i>n</i>	全因死亡	支架内血栓	再发心肌梗死	再发心绞痛	靶血管血运重建	MACE 事件总发生数
观察组	37	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.41)	0(0.00)	2(5.41)
对照组	43	0(0.00)	0(0.00)	2(4.65)	5(11.63)	3(6.98)	10(23.26)
<i>t</i>		—	—	—	—	—	4.970
<i>P</i>		—	—	—	—	—	0.026

3 讨论

近年来随着 ACS 的发病率逐年升高,超过 70% 的 ACS 患者被诊断为 NSTEMI-ACS,已成为常见临床危急重症^[3,18]。越来越多的研究证实,血脂异常是心血管疾病的重要始动因素,尤其是 LDL-C 与冠心病和 MACE 事件之间密切相关。同时,炎症反应也在动脉粥样硬化进程中起着关键作用^[1,8,19]。虽然他汀类药物在临床上被广泛使用,具有降脂、稳定斑块和减少炎症反应等多种作用,但部分患者口服他汀类药物后可能会出现肌溶解、肌痛、肝酶升高等不良反应^[20-21]。因此,为 NSTEMI-ACS 患者寻求安全、有效的降脂方案成为心血管医生的研究热点。

PCSK9 属于分泌性枯草杆菌酶家族的第 9 个成员,在肝细胞中生物合成,然后到达肝细胞的基底外侧表面,并以自分泌作用结合低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, LDL-R)形成复合物,由 LDL-C、LDLR 和 PCSK9 组成的复合物被内化到肝细胞内吞和溶酶体降解,进而诱导 LDL-R 降解并抑制再循环,这使得肝脏无法有效清除循环中的 LDL-C,导致循环 LDL-C 水平升高,诱发高脂血症,已成为动脉粥样硬化干预热门靶点^[22]。PCSK9 抑制剂作为新型降脂药物,可阻断 PCSK9 与 LDL-R 结合,减少 LDL-R 的降解,增加细胞表面 LDL-R 密度,从而增加对血液中 LDL-C 的摄取,并降低 LDL-C^[13]。

血脂异常是动脉粥样硬化的独立危险因素^[23]。PCSK9 通过参与脂质代谢和血小板聚集间接干预动脉粥样硬化斑块的形成。PCSK9 通过调节低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 的表达,直接影响脂质代谢。临床研究表明,PCSK9 抑制剂可以明显降低 LDL-C 水平,同时也可以降低血浆 TC 和 TG 水平,并对于脂蛋白(a)、载脂蛋白(b)也有一定降低作用,但对 HDL-C 只有轻度升高作用^[24-25]。此外,一些随机对照临床试验和荟萃分析表明,与单独使用他汀类药物相比,联合应用 PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 方面表现出独特的优势,

更好地减少 ACS 后心血管事件^[26]。本研究结果显示,观察组治疗后 LDL-C 水平显著低于对照组,表明 PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀可有效改善 NSTEMI-ACS 患者的血脂水平,与既往研究结果一致。

炎症已被证实在动脉粥样硬化过程中起关键作用,参与动脉粥样硬化斑块的形成和发展^[23,26]。动脉内皮损伤后脂质沉积于动脉壁中间层,整个炎症过程导致 LDL 分子氧化为 oxLDL, oxLDL 积聚在动脉壁上,被巨噬细胞吞噬,转化为泡沫细胞,促进动脉粥样硬化斑块的形成。PCSK9 可以将白细胞转变为促炎状态,导致促炎细胞因子的产生,而促炎细胞因子在动脉粥样硬化的发生发展中具有直接作用。hs-CRP 是机体非特异性炎症的敏感指标,其与脂蛋白相互结合,激活补体系统,产生大量炎性物质,释放氧自由基,导致血管内膜损伤,血浆 hs-CRP 浓度升高被认为是动脉粥样硬化的危险因素^[27]。在一项对 ACS 患者进行的大型前瞻性多中心研究中,通过 hs-CRP 水平评估,循环 PCSK9 水平较高的患者急性期炎症程度更高^[28]。有基础研究表明,沉默 PCSK9 可阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路,从而抑制动脉粥样硬化的进展^[29]。在缺氧/复氧条件下,HL-1 细胞分泌的 PCSK9 通过激活 NF- κ B 通路促进巨噬细胞分泌促炎细胞因子,如 TNF α 、IL-6 及 IL-1,这些细胞因子进一步促进心肌细胞凋亡^[30]。Almontashiri 等^[31]在研究中发现,急性心肌梗死和心肌缺血患者中血清 PCSK9 水平升高,并且血清 PCSK9 水平与促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF、M-CSF 和 hs-CRP 显著相关。本研究结果显示,观察组治疗后 IL-6 和 hs-CRP 水平明显低于对照组,提示 PCSK9 抑制剂短期内可显著降低炎症因子水平,发挥抗炎作用。然而,EVOPACS 实验中研究者分析炎症指标,如 hs-CRP、IL-1 β 和 IL-6,在第 4 周各组间无差异,提示早期 PCSK9 抑制剂治疗可能不会显著降低炎症指标^[32]。因此需深入研究 PCSK9 抑制剂对机体炎症环境的整体作用。

血管内皮功能损伤是动脉粥样硬化的核心环节。

有研究发现 PCSK9 抑制剂短期治疗可改善冠心病患者血管内皮功能,并且与 LDL-C 降低程度呈现正相关^[33]。亦有研究证实,内皮细胞也表达 PCSK9,活性氧的产生可诱导 PCSK9 的形成,同时可以增加内皮细胞中 oxLDL 受体的表达,导致内皮细胞摄取胆固醇增加^[34-35]。本研究结果显示,观察组治疗后 ET-1 水平降低程度优于对照组,NO 水平升高程度也高于对照组,表明 PCSK9 抑制剂联合他汀类药物对 NSTEMI-ACS 患者血管内皮功能损伤的改善效果优于单纯他汀药物治疗,提示 PCSK9 抑制剂可改善冠脉血管内皮功能。

总 LDL-C 暴露与临床事件的发生率呈正相关,并且 LDL-C 每降低 1 mmol/L, MACE 事件的风险降低约 22%。在一项前瞻性研究中,冠心病患者接受中、高强度的他汀药物治疗后,其血脂水平仍未能得到良好的控制^[36]。然而,经过 PCSK9 抑制剂治疗 48 周后,患者的 LDL-C 水平降低了 59%,并且心血管死亡、再发心肌梗死、卒中、再发不稳定性心绞痛和冠脉血运重建等主要终点事件的风险显著降低^[37]。在降低同一水平的 LDL-C 且不增加 MACE 风险的情况下,PCSK9 抑制剂获益明显高于他汀类药物。本研究结果显示,在冠心病二级预防药物基础上加用 PCSK9 抑制剂可显著降低心血管事件发生率。尽管与既往研究结果一致,但是目前对于此类研究结果的报道国内外还比较有限,需要进一步的临床证据支持。

在 NSTEMI-ACS 患者中,血脂异常和炎症反应是其重要风险因素,与冠心病的发生和预后密切相关。本研究结果显示,在抗动脉硬化药物治疗的基础上短期内应用 PCSK9 抑制剂能够有效可以调节患者的血脂水平,特别是使 LDL-C 迅速达到治疗目标。此外,PCSK9 抑制剂还能降低 hs-CRP、IL-6 等炎症介质水平,从而改善机体炎症环境,增强血管内皮功能,进一步降低 NSTEMI-ACS 患者发生 MACE 风险,为其提供更好的预后。然而,本研究存在一些局限性。首先,这是一项单中心、小样本量研究,可能存在选择偏倚。其次,本研究未对入组时 NSTEMI-ACS 患者 PCSK9 水平进行监测,这可能对结论产生影响。因此,未来需要进行更大样本量、多中心的随机对照试验,以进一步验证 PCSK9 抑制剂在 NSTEMI-ACS 患者中的疗效和安全性,为临床实践提供更加可靠的证据。

4 结论

在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中早期应用 PCSK9 抑制剂能够迅速降低血脂水平,减轻炎症反应,改善血管内皮功能,并降低主要不良心血管事件的风险。

【参考文献】

- [1] CREA F, LIBBY P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment[J/OL]. *Circulation*, 2017, 136(12): 1155-1166.
- [2] BERGMARK B A, MATHENGE N, MERLINI P A, *et al.* Acute coronary syndromes[J/OL]. *Lancet* (London, England), 2022, 399(10332): 1347-1358.
- [3] BHATT D L, LOPES R D, HARRINGTON R A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review[J/OL]. *JAMA*, 2022, 327(7): 662-675.
- [4] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(4): 305-318.
- [5] GIALAMA F, MILONI E, MANIADAKIS N. Cost effectiveness of treatments for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J/OL]. *PharmacoEconomics*, 2014, 32(11): 1063-1078. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0191-5>.
- [6] MONTALESCOT G. Non-ST-Segment elevation acute coronary syndrome: the last nail in the coffin of Pre-Treatment[J/OL]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(21): 2460-2462.
- [7] 贾梦奇, 贵双俊, 刘士超, 等. 非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者 H2FPEF 评分与 SYNTAX 评分的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(3): 292-296.
- [8] GENCER B, MACH F. Lipid management in ACS: Should we go lower faster? [J/OL]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 368-375. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.871>.
- [9] RYMER J A, NEWBY L K. Failure to Launch[J/OL]. *JACC: Basic to Translational Science*, 2017, 2(4): 484-497.
- [10] NICHOLLS S J, KATAOKA Y, NISSEN S E, *et al.* Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J/OL]. *JACC Cardiovascular imaging*, 2022, 15(7): 1308-1321.
- [11] SAWADA N, OBAMA T, KOBAYASHI S, *et al.* Circulating oxidized LDL, increased in patients with acute myocardial infarction, is accompanied by heavily modified HDL[J/OL]. *Journal of Lipid Research*, 2020, 61(6): 816-829.
- [12] WARD N C, WATTS G F, ECKEL R H. Statin Toxicity[J/OL]. *Circulation Research*, 2019, 124(2): 328-350.
- [13] HAO Q, AERTGEERTS B, GUYATT G, *et al.* PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations [J/OL]. *BMJ* (Clinical research ed.), 2022, 377: e069066.
- [14] DING Z, POTHINENI N V K, GOEL A, *et al.* PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1[J/OL]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(5): 908-915.
- [15] BELCH J J F, BRODMANN M, BAUMGARTNER I, *et al.* Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease: European Atherosclerosis Society/European Society of Vascular Medicine Joint Statement[J/OL]. *Atherosclerosis*, 2021, 338: 55-63.
- [16] MEHTA S R, PARE G, LONN E M, *et al.* Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing

- primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction; a randomised, double-blind, sham-controlled trial[J/OL]. *EuroIntervention; Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 2022, 18(11): e888-e896.
- [17] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [18] BARBATO E, MEHILLI J, SIBBING D, *et al.* Questions and answers on antithrombotic therapy and revascularization strategies in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J/OL]. *European Heart Journal*, 2021, 42(14): 1368-1378.
- [19] KRYCHTIUK K A, AHRENS I, DREXEL H, *et al.* Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy[J/OL]. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 2022, 11(12): 939-949.
- [20] HARTLEY A, HASKARD D, KHAMIS R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy[J/OL]. *Trends in cardiovascular medicine*, 2019, 29(1): 22-26.
- [21] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J/OL]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [22] KHATANA C, SAINI N K, CHAKRABARTI S, *et al.* Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J/OL]. 2020, 2020: 5245308.
- [23] 林智海, 王正东, 李平, 等. PCSK9 抑制剂-依洛尤单抗对急性冠状动脉综合征患者血脂谱及血管内皮功能的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(3): 508-512.
- [24] STOEKENBROEK R M, LAMBERT G, CARIOU B, *et al.* Inhibiting PCSK9 - biology beyond LDL control[J/OL]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2018, 15(1): 52-62.
- [25] PALUMBO M, GIAMMANCO A, PURRELLO F, *et al.* Effects of PCSK9 inhibitors on HDL cholesterol efflux and serum cholesterol loading capacity in familial hypercholesterolemia subjects: a multi-lipid-center real-world evaluation [J/OL]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 925587.
- [26] TUCKER T J, EMBREY M W, ALLEYNE C, *et al.* A series of novel, highly potent, and orally bioavailable next-generation tricyclic peptide PCSK9 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(22): 16770-16800.
- [27] LI Y, ZHONG X, CHENG G, *et al.* Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis[J/OL]. *Atherosclerosis*, 2017, 259: 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003>.
- [28] IANNUZZO G, GENTILE M, BRESCIANI A, *et al.* Inhibitors of protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and acute coronary syndrome (ACS): The State-of-the-Art[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1510.
- [29] TANG Z H, PENG J, REN Z, *et al.* New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 113-122.
- [30] HUANG L, LI Y, CHENG Z, *et al.* PCSK9 promotes endothelial dysfunction during sepsis via the TLR4/MyD88/NF- κ B and NLRP3 pathways[J/OL]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 115-128. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01715-z>.
- [31] ALMONTASHIRI N A M, VILMUNDARSON R O, GHAS-EMZADEH N, *et al.* Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106294>.
- [32] KOSKINAS K C, WINDECKER S, PEDRAZZINI G, *et al.* Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS)[J/OL]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20): 2452-2462. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>.
- [33] FARRAH T E, ANAND A, GALLACHER P J, *et al.* Endothelin receptor antagonism improves lipid profiles and lowers PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) in patients with chronic kidney disease[J/OL]. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 2019, 74(2): 323-330. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12919>.
- [34] D'ONOFRIO N, PRATTICCHIZZO F, MARFELLA R, *et al.* SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 531-542. doi: 10.7150/thno.80289.
- [35] LIU S, WU J, STOLARZ A, *et al.* PCSK9 attenuates efferocytosis in endothelial cells and promotes vascular aging[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2914-2929. doi: 10.7150/thno.83914.
- [36] ROBINSON J G, NEDERGAARD B S, ROGERS W J, *et al.* Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1870-1882.
- [37] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk[J/OL]. *Circulation*, 2019, 139(12): 1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

(收稿日期: 2023-09-11; 修回日期: 2024-04-02; 编辑: 黎仕娟)