

依洛尤单抗联合阿托伐他汀对急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后疗效及冠状动脉微循环的影响^Δ

朱芸^{1*}, 韩克丽², 李杰³, 穆清⁴, 张琮^{1#} (1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院特需病区, 河南 南阳 473000; 2. 南阳市中心医院心血管内科二病区, 河南 南阳 473000; 3. 南阳医学高等专科学校第一附属医院心血管内科四病区, 河南 南阳 473000; 4. 南阳医学高等专科学校第一附属医院心血管内科三病区, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R972+6; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)23-2958-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.13



摘要 **目的** 探讨依洛尤单抗联合阿托伐他汀对急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后疗效及冠状动脉微循环的影响。**方法** 回顾性纳入2022年1月—2024年12月在南阳医学高等专科学校第一附属医院被诊断为急性STEMI并进行PCI术的住院患者194例,根据治疗方案的不同分为对照组(100例)和联合治疗组(94例)。对照组患者口服阿托伐他汀钙片20 mg,每天1次;联合治疗组患者在对照组基础上,先于PCI术后24 h内注射依洛尤单抗注射液140 mg,然后维持每2周注射1次;两组患者连续治疗至少30 d。比较两组患者治疗前及治疗30 d后的血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇]、炎症指标[C反应蛋白(CRP)和白细胞介素6(IL-6)]、血管内皮功能及微循环指标[纤维蛋白原、踝臂指数(ABI)、一氧化氮(NO)]、心功能指标[左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径、左室收缩末期内径],以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗前,两组患者的血脂、炎症、血管内皮功能及微循环、心功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗30 d后,两组患者的TC、TG、LDL-C、CRP、IL-6、纤维蛋白原水平均较同组治疗前显著降低,NO水平、LVEF和联合治疗组患者的ABI均较同组治疗前显著升高,且联合治疗组患者的TC、LDL-C、CRP、IL-6、纤维蛋白原、NO水平的改善程度均较同期对照组显著($P<0.05$)。两组患者肝功能损害、消化道不良反应的发生率及总不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与单用阿托伐他汀相比,依洛尤单抗联合阿托伐他汀治疗能更有效地降低急性STEMI患者PCI术后的血脂水平,改善炎症状态、血管内皮功能和冠状动脉微循环,且其安全性与单用阿托伐他汀相当。

关键词 依洛尤单抗;阿托伐他汀;急性ST段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;冠状动脉微循环;疗效;安全性

The effects of evolocumab combined with atorvastatin on post-PCI efficacy and coronary microcirculation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

ZHU Yun¹, HAN Keli², LI Jie³, MU Qing⁴, ZHANG Cong¹ (1. Special Needs Ward, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China; 2. Cardiovascular Medicine Ward 2, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 3. Cardiovascular Medicine Ward 4, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China; 4. Cardiovascular Medicine Ward 3, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of evolocumab combined with atorvastatin on post-percutaneous coronary intervention (PCI) efficacy and coronary microcirculation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **METHODS** This retrospective cohort study included 194 hospitalized patients with acute STEMI who underwent PCI in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from Jan. 2022 to Dec. 2024. The patients were divided into control group (100 cases) and combination therapy group (94 cases) according to the different therapy plans. The control group was given Atorvastatin calcium tablets orally, at a dose of 20 mg, once a day. On the basis of the control group, the combination therapy group received an initial injection of Evolocumab injection 140 mg within 24 hours after PCI, followed by subsequent injections every 2 weeks. Both groups received continuous treatment for at least 30 days. Blood lipid indicators [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol], inflammation indicators [C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6)], vascular endothelial function and microcirculation indicators [fibrinogen, ankle-brachial index (ABI) and nitric oxide (NO)], cardiac function indicators [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter and

Δ 基金项目 河南省医学科技攻关计划项目(No.LHGJ20230971)

* 第一作者 副主任护师。研究方向:心内科护理。E-mail: txbfzhuyun@163.com

通信作者 主任医师。研究方向:冠心病及其介入治疗。E-mail: zhangcong1950@163.com

left ventricular end-systolic diameter] before treatment and after 30 days of treatment, as well as the occurrence of adverse reactions during the treatment, were compared between the two groups. **RESULTS** Before treatment, there were no statistically significant differences in the levels of the indicators of blood lipid, inflammation, vascular endothelial function and microcirculation, and cardiac function between the two groups ($P>0.05$). After 30 days of treatment, the levels of TC, TG, LDL-C, CRP, IL-6 and fibrinogen in both groups were significantly reduced compared to those before treatment within the same group. The levels of NO and LVEF in both groups, as well as ABI in the combination therapy group, were significantly elevated compared to those before treatment within the same group. Moreover, the improvements in the levels of TC, LDL-C, CRP, IL-6, fibrinogen and NO in the combination therapy group were more pronounced than those in the control group during the same period ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of liver function impairment, gastrointestinal adverse reactions, or the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Compared with atorvastatin alone, evolocumab combined with atorvastatin more effectively reduces the blood lipid levels, improves the inflammatory status, vascular endothelial function and coronary microcirculation in patients with acute STEMI after PCI, while the safety is comparable to that of atorvastatin alone.

KEYWORDS evolocumab; atorvastatin; acute ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; coronary microcirculation; efficacy; safety

急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)由冠状动脉完全或近乎完全闭塞引起,可导致患者心肌缺血和坏死,其致死率较高,是冠心病的严重类型^[1-2]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)能迅速恢复患者冠状动脉血流、减少心肌损伤、降低病死率和再入院率,是目前临床治疗STEMI的首选方案^[3]。但部分患者PCI术后预后仍较差,面临较高的心血管事件复发风险^[4]。近年研究发现,尽管PCI可显著改善患者的冠状动脉血流,但对于急性STEMI患者而言,在PCI术后3个月这一易损期内,斑块不稳定、炎症级联反应和血脂异常会协同作用,从而进一步加重内皮功能障碍及冠状动脉微循环障碍,最终导致支架内血栓形成、非罪犯病变进展等事件发生风险大幅上升^[5]。有研究指出,早期强化降脂可显著降低急性STEMI患者PCI术后血脂水平及心血管事件发生风险^[6]。可见,强化患者术后血脂管理,尤其是加强对低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的控制,是改善急性STEMI患者预后、提高其生活质量的核心策略。

目前,他汀类药物(如阿托伐他汀)是冠心病患者二级预防的“基石”药物,可通过切断胆固醇合成、上调低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)表达来加速血浆LDL-C清除,从而稳定斑块^[7]。然而,临床实践表明,即便使用高剂量的他汀类药物治疗,仍有30%~40%患者PCI术后的LDL-C未能达标^[8]。近年来,新型降脂药物前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂(如依洛尤单抗)可通过阻断PCSK9介导的LDL-R降解来显著增强肝脏对LDL-C的清除能力,从而降低患者的血脂水平^[9]。相关研究表明,PCSK9抑制剂联合他汀类药物能更有效地降低血脂水平以及心血管疾病患者不良心血管事件的发生率^[10],但该方案用于急性STEMI患者PCI术后的疗效及安全性尚缺乏足够证据。基于此,本

研究拟通过回顾性队列研究,初步明确依洛尤单抗联合阿托伐他汀对于急性STEMI患者PCI术后的临床价值与安全性,相关考察指标涵盖血脂代谢、炎症状态、冠状动脉微循环及心功能,以期为该联合方案的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)根据2023年欧洲心脏病学会急性冠状动脉综合征管理指南被诊断为急性STEMI^[1];(3)入院24 h内成功接受PCI;(4)接受阿托伐他汀治疗。

本研究的排除标准包括:(1)既往有心肌梗死或PCI术史者;(2)合并严重肝肾功能不全者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)对依洛尤单抗或阿托伐他汀过敏者;(5)病历资料记录不全者。

1.2 研究对象

本研究为回顾性队列研究,按“1.1”项下标准连续纳入2022年1月—2024年12月在南阳医学高等专科学校第一附属医院被诊断为急性STEMI并进行PCI术的住院患者194例。本研究方案经该院科研伦理委员会批准通过(意见号IRB-Y-L2025067)。

1.3 治疗方法

根据用药方案不同,将纳入患者分为对照组(接受阿托伐他汀治疗,100例)和联合治疗组(接受依洛尤单抗联合阿托伐他汀治疗,94例)。对照组患者口服阿托伐他汀钙片[福建东瑞制药有限公司,国药准字H20193043,规格10 mg(按 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 计)]20 mg,每天1次;联合治疗组患者在口服阿托伐他汀钙片的基础上,先于PCI术后24 h内皮下注射依洛尤单抗注射液[美国Amgen Inc.,国药准字SJ20180021,规格1 mL:140 mg(预充式自动注射笔)]140 mg,然后维持每2周注射1次的方案。所有患者均于PCI术后接受标准的双联抗血小板治疗,即常规口服阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.

p. A., 国药准字 HJ20160685, 规格 100 mg) 100 mg, 每天 1 次+硫酸氢氯吡格雷片[法国 Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字 HJ20171237, 规格 75 mg(按 C₁₆H₁₆ClNO₂S 计)] 75 mg, 每天 1 次。所有患者连续治疗至少 30 d。治疗过程中, 两组患者均接受心电图、血流动力学、不良反应(包括注射部位反应、过敏反应等)等监测, 并进行预见性护理教育和用药教育(教育内容包括长期使用抗凝、抗血小板药物的重要性, 不宜自行停药等)。

1.4 观察指标

收集所有患者的临床基线资料, 包括人口统计学特征(如年龄、性别等)、既往疾病史(如糖尿病、高血压、高脂血症、脑卒中、心力衰竭等)、冠状动脉病变支数(累及冠状动脉狭窄程度≥50%的病变血管支数)、Gensini 评分和β受体阻滞剂类、硝酸酯类药物使用情况。

收集所有患者治疗前及治疗 30 d 后的血脂指标[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]、炎症指标[C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)]、血管内皮功能及微循环指标[纤维蛋白原、踝臂指数(ankle-brachial index, ABI)、一氧化氮(nitric oxide, NO)]、心功能指标[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)]。其中, ABI=踝部收缩压/上臂收缩压, 用以评估外周动脉硬化程度。同时, 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况, 包括肝功能损害、消化道不良反应、关节肌肉症状、注射部位反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分别采用独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验进行组间比较和同组治疗前后比较; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较。计数资料以例数或率表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较。统计学检验均为双侧, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的年龄、性别、体重指数、吸烟史、既往疾病史(糖尿病、高血压、高脂血症、脑卒中、心力衰竭)、冠状动脉病变支数、Gensini 评分及β受体阻滞剂类、硝酸

酯类药物使用情况比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 组间均衡性良好, 具有可比性。结果见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血脂指标水平比较

治疗前, 两组患者各项血脂指标水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 30 d 后, 两组患者的 TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前显著降低, 且联合治疗组患者的 TC、LDL-C 水平均显著低于同期对照组($P<0.05$)。结果见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症指标水平比较

治疗前, 两组患者各项炎症指标水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 30 d 后, 两组患者的 CRP、IL-6 水平均较同组治疗前显著降低, 且联合治疗组患者的上述指标水平均显著低于同期对照组($P<0.05$)。结果见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血管内皮功能和微循环指标水平比较

治疗前, 两组患者血管内皮功能和微循环指标水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 30 d 后, 两组患者的纤维蛋白原水平均较同组治疗前显著降低, 两组患者的 NO 水平和联合治疗组患者的 ABI 均较同组治疗前显著升高, 且联合治疗组患者纤维蛋白原、NO 水平的改善程度均较同期对照组显著($P<0.05$)。结果见表 4。

2.5 两组患者治疗前后心功能指标水平比较

治疗前, 两组患者各项心功能指标水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 30 d 后, 两组患者的 LVEF 均较同组治疗前显著升高($P<0.05$), 但组间各项心功能指标比较的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 5。

2.6 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间, 两组患者均未发生关节肌肉症状, 联合治疗组患者可见注射部位反应(2.13%); 两组患者肝功能损害、消化道不良反应的发生率及总不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 6。

3 讨论

PCI 作为临床治疗 STEMI 的主要方法之一, 能迅速改善患者冠状动脉血流, 减少心肌损伤和心肌细胞死亡, 从而挽救患者生命^[1]。然而, 由于 PCI 术后血脂管理不佳、冠状动脉微循环障碍等原因, 患者仍面临较高的心血管事件复发风险, 其生活质量和预后不佳^[2]。因此, 强化血脂管理, 尤其是降低 LDL-C 的水平尤为重要, 是改善急性 STEMI 患者预后、降低心血管事件复发风险的关键策略之一^[7]。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$)/岁	性别 (男/女)/例	体重指数 [$M(P_{25}, P_{75})$] (kg/m ²)	吸烟史/ 例(%)	糖尿病/ 例(%)	高血压/ 例(%)	高脂血症/ 例(%)	脑卒中/ 例(%)	心力衰竭/ 例(%)	冠状动脉病变支数/例(%)			Gensini 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]/分	使用β受体 阻滞剂类药 物/例(%)	使用硝酸 酯类药物/ 例(%)
										1 支病变	2 支病变	≥3 支病变			
对照组(<i>n</i> =100)	61.30±7.87	67/33	26.42(23.31, 27.89)	41(41.00)	33(33.00)	27(27.00)	22(22.00)	10(10.00)	7(7.00)	29(29.00)	34(34.00)	37(37.00)	43.78(15.10, 59.92)	24(24.00)	33(33.00)
联合治疗组(<i>n</i> =94)	62.33±7.95	64/30	26.48(23.57, 27.92)	38(40.43)	29(30.85)	25(26.60)	25(26.60)	9(9.57)	5(5.32)	32(34.04)	30(31.91)	32(34.04)	45.13(16.24, 61.42)	21(22.34)	30(31.91)
$\chi^2/U/t$	0.681	0.754	0.662	1.035	0.996	0.533	2.974	0.127	0.894		0.737		0.554	0.813	0.955
<i>P</i>	0.416	0.270	0.440	0.233	0.244	0.575	0.093	0.908	0.348		0.281		0.571	0.443	0.312

表2 两组患者治疗前后血脂指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
对照组($n=100$)	4.89±1.13	3.96±1.07 ^a	2.44±0.74	2.11±0.53 ^a	3.15±0.90	2.95±0.68 ^a	1.09±0.33	1.09±0.30
联合治疗组($n=94$)	4.93±1.21	3.02±0.99 ^a	2.48±0.76	2.03±0.50 ^a	3.17±0.91	2.42±0.53 ^a	1.08±0.32	1.09±0.32
<i>t</i>	0.219	4.234	0.213	1.214	0.142	2.964	0.143	0.083
<i>P</i>	0.760	<0.001	0.791	0.083	0.903	<0.001	0.895	0.961

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP/(mg/L)		IL-6/(pg/mL)	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
对照组($n=100$)	5.64±1.51	4.54±1.51 ^a	8.74±1.81	6.25±0.94 ^a
联合治疗组($n=94$)	5.87±1.75	2.82±0.80 ^a	8.93±2.56	3.28±0.94 ^a
<i>t</i>	0.228	4.134	0.175	1.404
<i>P</i>	0.764	<0.001	0.851	0.008

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

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

组别	纤维蛋白原(g/L)		ABI		NO/(μ mol/L)	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
对照组($n=100$)	3.59±1.05	3.35±0.89 ^a	0.98±0.27	1.01±0.29	36.47±10.11	41.42±8.13 ^a
联合治疗组($n=94$)	3.59±1.03	3.10±0.76 ^a	0.97±0.28	1.04±0.30 ^a	35.96±9.97	44.75±8.96 ^a
<i>t</i>	0.130	1.864	0.136	0.864	0.351	1.909
<i>P</i>	0.921	0.037	0.935	0.148	0.676	<0.001

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗前后心功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%		LVESD/mm		LVEDD/mm	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
对照组($n=100$)	56.23±11.17	59.47±11.51 ^a	36.62±8.71	35.93±9.36	60.48±8.50	58.48±7.54
联合治疗组($n=94$)	57.84±13.25	60.27±10.42 ^a	36.54±8.66	35.44±9.01	59.49±8.61	58.37±7.52
<i>t</i>	0.254	0.334	0.133	0.159	0.225	0.192
<i>P</i>	0.816	0.722	0.905	0.827	0.823	0.849

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表6 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

组别	肝功能损害	消化道不良反应	关节肌肉症状	注射部位反应	合计
对照组($n=100$)	6(6.00)	2(2.00)	0(0)	/	8(8.00)
联合治疗组($n=94$)	5(5.32)	2(2.13)	0(0)	2(2.13)	9(9.57)
χ^2	0.366	0.224	—	—	0.935
<i>P</i>	0.657	0.824	—	—	0.115

/: 无相关数据; —: 未进行统计学比较。

本研究结果显示,与同组治疗前比较,两组患者的TC、TG、LDL-C水平均在治疗30 d后显著减低,且联合治疗组患者的TC、LDL-C水平均显著低于同期对照组。这一结果支持两药联合方案在降低急性STEMI患者血脂水平方面的优势,以及PCSK9抑制剂在强化降脂中的核心地位。既往Ⅲ期临床研究(FOURIER试验)结果表明,依洛尤单抗联合他汀类药物可使动脉粥样硬化性心血管疾病患者的LDL-C水平降低约59%^[13];前瞻性临床研究(PACMAN-AMI试验)结果表明,PCSK9抑制剂阿利西尤单抗能显著降低接受PCI术的急性心肌梗死患者的LDL-C水平^[14]。本研究结果与上述研究结果基本一致,提示两药联用可降低急性STEMI患者PCI术后血脂水平。他汀类药物作为目前临床最常用的降脂

药物之一,主要通过抑制肝脏中羟甲基戊二酰辅酶A还原酶的活性来减少胆固醇的生物合成,从而有效降低TC、LDL-C水平^[15]。既往已有临床研究证实,他汀类药物具有降脂、抗炎、改善内皮功能的作用,在减少心血管事件方面具有重要价值^[16]。依洛尤单抗可通过抑制PCSK9、阻断LDL-R降解途径来增加循环中LDL-R的数量(可增加约10倍),从而显著提升LDL-C的清除效率,最终发挥降低患者血脂水平的作用^[17]。此外,阿托伐他汀在抑制胆固醇合成的同时,可反馈性地上调PCSK9的表达,从而导致更多的LDL-R被降解;而依洛尤单抗能阻断这种“反馈机制”^[18]。可见,依洛尤单抗具有更直接、精准的降脂机制,具有优于传统他汀类药物的作用基础。

本研究结果显示,与同组治疗前比较,两组患者的CRP、IL-6水平均在治疗30 d后显著降低,且联合治疗组患者的CRP、IL-6水平均显著低于同期对照组。这一结果支持了依洛尤单抗联合阿托伐他汀方案在降低急性STEMI患者炎症水平方面的优势。有研究者在动脉粥样硬化动物模型中发现,依洛尤单抗等PCSK9抑制剂除了能降低血脂水平外,还能改善炎症反应,降低促炎因子水平^[19];依洛尤单抗联合阿托伐他汀能通过抑制核因子 κ B、丝裂原活化的蛋白激酶等炎症信号通路的激活来抑制炎症反应^[20];此外,依洛尤单抗联合阿托伐他汀能通过显著降低LDL-C水平来进一步减少炎症因子的生成,从而减轻炎症反应^[21]。

在本研究中,治疗30 d后,两组患者的纤维蛋白原水平均较同组治疗前显著降低,两组患者的NO水平和联合治疗组患者的ABI均较同组治疗前显著升高,且联合治疗组患者的纤维蛋白原、NO水平的改善程度均较同期对照组显著。纤维蛋白原水平与血液黏稠度和血栓形成风险相关,ABI是评估外周动脉硬化程度的重要指标,NO是血管内皮功能的重要标志物。上述指标的临床可及性较好,且能较好地反映血管内皮功能及外周阻力变化,而非冠状动脉微血管的瞬时功能^[22]。依洛尤单抗联合阿托伐他汀方案能更好地改善患者血管内皮功能和冠状动脉微循环,可能与两药联用能够更有效地降低血脂和炎症水平有关^[23]。

在心功能获益方面,接受治疗30 d后,两组患者的LVEF均较同组治疗前显著升高,提示治疗有效;然而,两组患者治疗后各项心功能指标水平比较的差异并无统计学意义,提示联合治疗组方案所带来的获益与对照组方案相当。依洛尤单抗和阿托伐他汀均能减少心肌细胞的氧化应激和凋亡,改善冠状动脉微循环,从而改善心肌细胞的代谢和功能,增强心肌收缩力^[22]。两种治疗方案在改善患者心功能方面差异不大,可能与两药提升LVEF有限以及本研究样本量小、随访时间短有关。此外,治疗期间,两组患者均未出现严重的不良反应,联合治疗组方案的安全性 with 对照组方案相当,表明该联合方案安全性良好。

本研究初步揭示了依洛尤单抗联合阿托伐他汀方案的疗效及安全性,但存在如下局限性:首先,本研究为回顾性队列研究,无法完全避免选择偏倚及信息偏倚风险;其次,本研究样本量有限,可能降低了统计检验的效能,从而导致研究结果外推存在一定的不确定性;最后,本研究随访时间较短,未能观察到治疗方案的长期效果及安全性。

综上所述,与单用阿托伐他汀相比,依洛尤单抗联合阿托伐他汀治疗能更有效地降低急性STEMI患者PCI术后的血脂水平,改善炎症状态、血管内皮功能和冠状动脉微循环,且其安全性与单用阿托伐他汀相当。本研究结果尚需大样本、多中心前瞻性试验来进一步验证。

参考文献

- [1] BYRNE R A, ROSSELLO X, COUGHLAN J J, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(38): 3720-3826.
- [2] HE L P, HU S N, ZHAO C, et al. Five-year follow-up of OCT-guided percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *EuroIntervention*, 2024, 20(15): e937-e947.
- [3] RYMER J A, WEGERMANN Z K, WANG T Y, et al. Ventricular arrhythmias after primary percutaneous coronary intervention for STEMI[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(5): e2410288.
- [4] 李鹏鹏,吕哲,李昊旻,等. 急性冠脉综合征患者尿酸水平与心血管不良结果的相关性研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2023, 45(9): 915-919.
- [5] 潘颖洁,陈蕊,张玥,等. 急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后无复流现象的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(3): 358-362, 372.
- [6] LEE S J, JOO J H, PARK S, et al. Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(5): 401-410.
- [7] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [8] MARCUSA D P, GIUGLIANO R P, PARK J G, et al. Association of baseline low-density lipoprotein cholesterol and percentage low-density lipoprotein cholesterol reduction with statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibition[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(5): 582-586.
- [9] GRZEŚK G, DOROTA B, WOŁOWIEC Ł, et al. Safety of PCSK9 inhibitors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113957.
- [10] FARHAN M, HUSSEIN G A, ALOM T, et al. Evaluating the role of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular events among statin-intolerant patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2025, 87(2): 891-899.
- [11] REDDY R K, HOWARD J P, JAMIL Y, et al. Percutaneous

coronary revascularization strategies after myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(3): 276-294.

- [12] WANG L L, HUANG S W, ZHOU Q J, et al. The predictive value of laboratory parameters for no-reflow phenomenon in patients with ST-elevation myocardial infarction following primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2024, 47(2): e24238.
- [13] GIUGLIANO R P, PEDERSEN T R, PARK J G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1962-1971.
- [14] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A, et al. Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial[J]. *Am Heart J*, 2016, 173: 94-101.
- [15] 黄惠萍,王如兴,羊镇宇. 后他汀时代动脉粥样硬化性心血管疾病患者降脂治疗的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2020, 30(4): 364-368.
- [16] 杨巧玲,王同山,刘翠丽. 沙库巴曲缬沙坦联合瑞舒伐他汀治疗急性心肌梗死的临床效果[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(9): 17-20.
- [17] SHEIKHY M, SCHRIEBER S J, SUN Q, et al. Considerations for use of pharmacodynamic biomarkers to support biosimilar development: I : a randomized trial with PCSK9 inhibitors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113(1): 71-79.
- [18] HU J H, LEI H, CHEN J Y, et al. Aerobic exercise alleviates statin-induced PCSK9 upregulation by increasing epoxyeicosatrienoic acid levels through the FoxO3a-Sirt6 axis[J]. *J Sport Health Sci*, 2024, 14: 101007.
- [19] BASIAK M, KOSOWSKI M, HACHULA M, et al. Impact of PCSK9 inhibition on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases release in patients with mixed hyperlipidemia and vulnerable atherosclerotic plaque[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7): 802.
- [20] SHIN D, KIM S, LEE H, et al. PCSK9 stimulates Syk, PKC δ , and NF- κ B, leading to atherosclerosis progression independently of LDL receptor[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2789.
- [21] CATAPANO A L, PIRILLO A, NORATA G D. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 3973-3985.
- [22] ULLRICH-DAUB H, DAUB S, OLSCHESKI M, et al. Diseases of the coronary microcirculation: diagnosis and treatment[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(44): 739-746.
- [23] LI Y, GU R, YAN F, et al. Low-dose atorvastatin calcium combined with evolocumab: effect on regulatory proteins, lipid profiles, and cardiac function in coronary heart disease patients[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(6): 2334-2345.

(收稿日期:2025-07-15 修回日期:2025-10-17)

(编辑:张元媛)