

# 早期应用依洛尤单抗对经皮冠状动脉介入术后的超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者发生心血管事件的影响

王有志<sup>1\*</sup>, 谢一兵<sup>1</sup>, 高亮<sup>1</sup>, 李鹏<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年2月1日; 发布日期: 2023年2月8日

## 摘要

目的: 探讨PCI术后的超高危ASCVD患者术后早期应用依洛尤单抗对其发生主要心血管不良事件(MACE)的影响。方法: 选取2021年1月至2022年1月于青岛大学附属医院急诊内科行PCI后符合超高危ASCVD诊断患者203例, 术后7天内使用依洛尤单抗患者纳入观察组(102例), 未使用依洛尤单抗的患者纳入对照组(101例), 记录两组患者入院时基本信息、临床资料。分别在患者出院后1、3、6月对其进行随访, 观察患者血脂等临床资料变化, 记录患者MACE发生时间。结果: 在1、3、6月随访时, 观察组的TC、LDL-C、ApoB较对照组明显降低, 差异均具有统计学意义( $p < 0.01$ ), 观察组LP(a)也较对照组降低, 差异具有统计学意义( $p < 0.05$ )。观察组与对照组相比, LDL-C达标率显著增高, 差异具有统计学意义( $p < 0.01$ )。观察组MACE发生率显著降低(10.78% vs. 21.78%), 差异具有统计学意义( $p = 0.034$ )。结论: 尽早使用依洛尤单抗能够显著提高PCI术后的超高危ASCVD患者LDL-C达标率, 降低心血管事件发生风险。

## 关键词

动脉粥样硬化性心血管疾病, 经皮冠状动脉介入治疗, 依洛尤单抗, 主要心血管不良事件

## Effect of Early Use of Enwolocumab on Cardiovascular Events in Patients with Extremely-High-Risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease after Percutaneous coronary Intervention

\*第一作者。

#通讯作者 Email: Leepeng2004@163.com

文章引用: 王有志, 谢一兵, 高亮, 李鹏. 早期应用依洛尤单抗对经皮冠状动脉介入术后的超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者发生心血管事件的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1346-1355. DOI: 10.12677/acm.2023.132186

Youzhi Wang<sup>1\*</sup>, Yibing Xie<sup>1</sup>, Liang Gao<sup>1</sup>, Peng Li<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To investigate the effect of early administration of evolocumab on major cardiovascular adverse events (MACE) in patients with high risk of ASCVD after PCI. **Method:** A total of 203 patients who were diagnosed with ultra-high risk ASCVD after PCI in the Emergency Department of Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2021 to January 2022 were selected. Patients who received evolocumab within 7 days after surgery were included in the observation group (101 cases). Patients who did not use evolocumab were included in the control group (102 cases), and the basic information and clinical data of patients in both groups at admission were recorded. The patients were followed up 1, 3 and 6 months after discharge, to observe the changes of blood lipid and other clinical data, and to record the occurrence time of MACE. **Results:** At 1, 3 and 6 months of follow-up, TC, LDL-C and ApoB in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $p < 0.01$ ). LP (A) in the observation group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). Compared with the control group, the observation group had a higher LDL-C compliance rate and a lower mean, the difference was statistically significant ( $p < 0.01$ ), and the incidence of MACE events was lower than that of the control group (10.78% vs. 21.78%), the difference was statistically significant ( $p = 0.034$ ). **Conclusions:** Early use of evolocumab can increase the blood lipid attainment rate in patients with high risk of ASCVD after PCI and reduce the risk of cardiovascular events.

## Keywords

ASCVD, PCI, Evolocumab, MACE

Copyright © 2023 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. 引言

ASCVD 目前仍然是全球死亡的主要原因[1], 作为动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要治疗手段, 2021 年我国开展经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)手术达 100 万例, 并且手术量仍逐年上升[2]。尽管 PCI 作为冠心病的一种治疗策略, 目前已广泛应用于临床, 然而超高危 ASCVD 患者因其危险因素较多, PCI 术后再发心血管事件风险仍处于较高水平, 患者术后再发心绞痛、心肌梗死等对患者的生活质量及生命健康造成严重不良影响[3]。

血脂控制水平, 特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是 ASCVD 患者发生心血管事件的主要因素, LDL-C 是目前 ASCVD 患者治疗的首要靶点, 研究表明 LDL-C 每降低 1 mmol/L, 心血管事件的发生率

可降低约 20%，其临床益处与 LDL-C 水平的降低成正比[4] [5]。此外，近年来发现脂蛋白 a (LP(a))、载脂蛋白 B (ApoB)等也是 ASCVD 患者发生心血管风险的重要因素[6]。对于血脂的控制，虽然中高剂量的他汀联合依折麦布目前已在临床广泛使用，但是仍有部分患者 LDL-C 无法达标，心血管风险依然处于较高水平[7]。所以在此基础上联合 PCSK9 抑制剂是目前的一种新的降脂手段，PCSK9 是肝细胞合成的一种丝氨酸蛋白酶，能够与肝细胞表面 LDL-R 结合，抑制 LDL-C 与受体结合进入肝细胞，从而使血清 LDL-C 水平升高，PCSK9 抑制剂能够与 PCSK9 特异结合，抑制这一过程，从而能够降低血清 LDL-C 水平。依洛尤单抗(envelocumab)是一种 PCSK9 抑制剂，研究表明其能在他汀联合依折麦布基础上降低 LDL-C 约 20%，降低 1 pa 约 30% [8]，并且近几年有研究表明 PCSK9 抑制剂还可以发挥抗血小板、抗炎、减轻斑块负荷、逆转斑块的作用[9]。根据国内外血脂管理指南，对于超高危 ASCVD 患者建议他汀联合依折麦布使用 1 月后血脂仍不达标的患者加用 PCSK9 抑制剂[10] [11]。国外研究表明 PCSK9 抑制剂能够降低 ASCVD 患者心血管事件的发生并且安全性能够得到保障[12]。虽然 PCSK 抑制剂已于 2020 年上市，目前国内对于 PCI 术后的超高危 ASCVD 患者早期使用 PCSK9 抑制剂的研究仍较少，所以我们设计本项前瞻性研究，来探讨早期应用 envelocumab 对 PCI 术后的超高危 ASCVD 患者血脂及发生心血管事件的影响。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象及方法

本研究为前瞻性观察研究，我们选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月于青岛大学附属医院胸痛中心导管室行 PCI (包括急诊与择期手术)并符合超高危 ASCVD 诊断患者，根据患者术后 7 天内是否使用依洛尤单抗，将患者分为观察组与对照组。两组患者术后均给予双联抗血小板，并且根据患者血糖、血压情况，给予降糖、倍他乐克及 ARB 等药物。在降脂药物上，两组患者术后均给予高强度他汀联合依折麦布降脂治疗(阿托伐他汀 40 mg + 依折麦布 10 mg 或瑞舒伐他汀 20 mg + 依折麦布 10 mg)。观察组患者在对照组治疗基础上术后 7 天内加用依洛尤单抗皮下注射，2 周 1 次，每次 140 mg，应用周期至少为 6 个月。本研究已通过医院伦理委员会同意，所有患者均签署知情同意书。

### 2.2. 数据的采集

记录两组患者入院基本信息：性别、年龄、BMI，既往高血压、糖尿病病史，饮酒史、吸烟史等，并且根据入院后首次辅助检查结果记录患者糖化血红蛋白、转氨酶(ALT、AST)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白 a (LP(a))、载脂蛋白 B (ApoB)、左心室射血分数(LVEF)，术中支架植入数量等，计算血管严重程度评分(Gensini 评分)。

纳入标准：1) 因急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)于我院急诊导管室行经皮冠状动脉造影并且行介入(PCI)治疗(包括冠状动脉球囊扩张及冠状动脉支架置入术)，术后诊断为超高危 ASCVD 患者。

排除标准：排除标准：1) 年龄 < 18 岁；2) 备孕、妊娠及哺乳期女性；3) 重度肝肾功能不全；4) 瑞百安过敏；5) 恶性肿瘤预计生存时间小于 1 年。

相关定义：超高危 ASCVD 患者定义为：1)  $\geq$  两项严重 ASCVD 事件；2) 1 次严重的 ASVCVD 事件合并  $\geq$  2 个高风险因素。严重 ASCVD 包括：近 2 个月发生过 ACS；12 个月以上心肌梗死病史；缺血性卒中史；有症状的周围血管病变，既往接受过血运重建或截肢；多血管床病变(冠状动脉、脑动脉和外周动脉同时存在 2~3 处有缺血症状的动脉病变)；早发冠心病(男性 < 55 岁，女性 < 65 岁)；家族性高胆固醇

醇血症或基线 LDL-C > 4.9 mmol/L。高风险因素包括既往有冠状动脉旁路移植术(CABG)或经皮冠状动脉介入治疗史; 糖尿病; 高血压; 慢性肾脏病(3/4 期)吸烟; 最大耐受剂量他汀治疗后, LDL-C 仍 $\geq$ 2.6 mmol/L [11]。

### 2.3. 随访和观察终点

本研究的观察终点是 MACE 的发生。分别在患者出院 1 月、3 月、6 月嘱患者来院门诊复诊或电话联系询问外院复查化验结果, 记录患者血脂等辅助检查随访结果及 MCAE 发生时间、不良反应发生情况, 如果研究结束时未发生 MACE, 则记录随访结束时间。MACE 包括: 全因死亡、不稳定型心绞痛、复发心肌梗死。

Gensini 评分的计算参照 2019 年 Atherosclerosis 发表的 Gensini 评分计算办法[13]。

### 2.4. 统计学方法

所有数据均采用 SPSS (version 26.0) 进行分析。计量资料以平均值 $\pm$ 标准差表示, 符合正态分布的计量资料, 组间比较采用 t 检验, 对于不符合正态分布的计量资料, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。对于计数资料, 使用频率(百分比)表示, 组间比较采用 Pearson 卡方检验和 Fisher 精确检验,  $p < 0.05$  提示差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 基本资料比较

两组共纳入 203 例患者, 其中观察组 102 例, 对照组 101 例, 患者平均年龄为 61.51 岁, 男性患者所占比例为 72.9%, 高血压和糖尿病患者所占比例为 59.1%和 33.5%, 有吸烟史和饮酒史患者所占比例为: 44.8%和 33%, 不稳定心绞痛(UA)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者比例为: 20.2%、45.3%和 34.5%, 患者平均植入支架 1.5 枚, Gensini 评分平均值为 54.38。两组患者入院资料在性别、年龄、BMI, 既往高血压、糖尿病病史, 饮酒史、吸烟史、血糖、糖化血红蛋白、转氨酶(AST、ALT)、尿酸、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白 a (LP(a))、载脂蛋白 B (ApoB)、左心室射血分数(LVEF), 支架植入数量, Gensini 评分等方面的差异均无统计学意义( $p > 0.05$ ), 见表 1。

Table 1. Baseline data of patients.

表 1. 基本资料的对比

| 基础资料      | 全部                | 观察组               | 对照组               | p     |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 性别        |                   |                   |                   | 0.666 |
| 男性 n (%)  | 148 (72.9)        | 73 (71.6)         | 75 (74.3)         |       |
| 女性 n (%)  | 55 (27.1)         | 29 (28.4)         | 26 (25.7)         |       |
| 年龄        | 61.51 $\pm$ 10.97 | 60.33 $\pm$ 11.69 | 62.69 $\pm$ 10.10 | 0.126 |
| BMI       | 25.58 $\pm$ 3.49  | 25.72 $\pm$ 3.42  | 25.42 $\pm$ 3.57  | 0.535 |
| 个人史 n (%) |                   |                   |                   |       |
| 吸烟史       | 91 (44.8)         | 41 (40.2)         | 50 (49.5)         | 0.182 |
| 饮酒史       | 77 (33)           | 34 (33.3)         | 33 (32.7)         | 0.92  |

## Continued

|                |                 |                 |                 |       |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 既往史 n (%)      |                 |                 |                 |       |
| 高血压            | 120 (59.1)      | 64 (62.7)       | 56 (55.4)       | 0.29  |
| 糖尿病            | 68 (33.5)       | 40 (39.2)       | 28 (27.7)       | 0.083 |
| 临床诊断           |                 |                 |                 | 0.787 |
| UA             | 41 (20.2)       | 20 (19.6)       | 21 (20.8)       |       |
| STEMI          | 70 (45.3)       | 38 (43.1)       | 32 (47.5)       |       |
| NSTEMI         | 92 (34.5)       | 44 (37.3)       | 48 (31.7)       |       |
| 支架植入数量         | 1.54 ± 1.00     | 1.53 ± 1.1      | 1.55 ± 0.92     | 0.858 |
| Gensini 评分     | 54.38 ± 36.36   | 57.18 ± 35.62   | 51.55 ± 37.06   | 0.271 |
| 辅助检查           |                 |                 |                 |       |
| TC (mmol/L)    | 4.65 ± 1.03     | 4.69 ± 1.11     | 4.61 ± 0.93     | 0.586 |
| TG (mmol/L)    | 1.70 ± 1.22     | 1.69 ± 1.04     | 1.72 ± 1.39     | 0.882 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.81 ± 0.92     | 2.89 ± 0.91     | 2.73 ± 0.75     | 0.193 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.09 ± 0.27     | 1.08 ± 0.29     | 1.10 ± 0.26     | 0.630 |
| LP(a) (mg/L)   | 312.32 ± 321.52 | 302.18 ± 325.86 | 322.58 ± 318.36 | 0.299 |
| ApoB (g/L)     | 0.92 ± .23      | 0.95 ± 0.25     | 0.91 ± 0.21     | 0.193 |
| 糖化血红蛋白(%)      | 6.46 ± 1.30     | 6.53 ± 1.26     | 6.38 ± 1.34     | 0.395 |
| AST (U/L)      | 53.05 ± 61.88   | 55.10 ± 69.29   | 51.02 ± 53.83   | 0.343 |
| ALT (U/L)      | 36.79 ± 37.35   | 35.63 ± 40.49   | 37.94 ± 34.09   | 0.270 |
| 尿酸(ummol/L)    | 335.46 ± 100.07 | 347.87 ± 103.98 | 322.92 ± 94.84  | 0.076 |
| LVEF           | 55.85 ± 6.57    | 55.57 ± 7.33    | 56.14 ± 5.73    | 0.538 |

## 3.2. 随访结果的对比

在 1 月、3 月、6 月随访过程中：两组患者 TG、HDL-C、EF、转氨酶、尿酸差异均无统计学意义( $p > 0.05$ )，观察组在 TC、LDL-C、LP(a)、apoB 比对照组降低更加明显，差异具有统计学意义(其中 TC、LDL-C、apoB:  $p < 0.01$ ; LP(a):  $p < 0.05$ )，见表 2。两组患者在 1 月随访时 LDL-C 均达到最低水平，并且在随后的随访过程中基本保持稳定，观察组较对照组低密度脂蛋白平均值更低( $0.86 \pm 0.43$  vs.  $1.56 \pm 0.58$ ,  $p < 0.01$ )，见图 1。在第一个月时，观察组较对照组 LDL-C 达标率更高( $89.21\%$  vs.  $37.62\%$ ,  $p < 0.01$ )，见表 3。

Table 2. Comparison of laboratory results of 1, 3 and 6 months

表 2. 两组患者 1、3、6 月随访化验结果对比

| 项目          | 观察组         | 对照组         | p     |
|-------------|-------------|-------------|-------|
| TC (mmol/L) |             |             |       |
| 入院          | 4.69 ± 1.11 | 4.61 ± 0.93 | 0.586 |
| 1 月         | 2.35 ± 0.67 | 3.24 ± 0.71 | <0.01 |
| 3 月         | 2.36 ± 0.53 | 3.27 ± 0.61 | <0.01 |
| 6 月         | 2.43 ± 0.51 | 3.38 ± 0.84 | <0.01 |

## Continued

|                |                 |                 |       |
|----------------|-----------------|-----------------|-------|
| TG (mmol/L)    |                 |                 |       |
| 入院             | 1.69 ± 1.04     | 1.71 ± 1.39     | 0.882 |
| 1 月            | 1.06 ± 0.53     | 1.18 ± 0.68     | 0.285 |
| 3 月            | 1.10 ± 0.90     | 1.17 ± 0.61     | 0.487 |
| 6 月            | 1.21 ± 1.39     | 1.22 ± 0.58     | 0.951 |
| LDL-C (mmol/L) |                 |                 |       |
| 入院             | 2.89 ± 0.91     | 2.74 ± 0.75     | 0.193 |
| 1 月            | 0.86 ± 0.43     | 1.56 ± 0.58     | <0.01 |
| 3 月            | 0.86 ± 0.32     | 1.50 ± 0.52     | <0.01 |
| 6 月            | 0.88 ± 0.25     | 1.58 ± 0.68     | <0.01 |
| HDL-C (mmol/L) |                 |                 |       |
| 入院             | 1.08 ± 0.29     | 1.10 ± 0.26     | 0.630 |
| 1 月            | 1.06 ± 0.27     | 1.10 ± 0.27     | 0.341 |
| 3 月            | 1.13 ± 0.26     | 1.20 ± 0.26     | 0.079 |
| 6 月            | 1.18 ± 0.30     | 1.25 ± 0.24     | 0.108 |
| LP(a) (mg/L)   |                 |                 |       |
| 入院             | 302.18 ± 325.86 | 322.58 ± 318.36 | 0.299 |
| 1 月            | 299.62 ± 402.98 | 381.80 ± 403.42 | 0.022 |
| 3 月            | 278.20 ± 343.99 | 352.54 ± 392.76 | 0.028 |
| 6 月            | 271.79 ± 314.93 | 353.07 ± 372.95 | 0.034 |
| ApoB (g/L)     |                 |                 |       |
| 入院             | 0.95 ± 0.25     | 0.91 ± 0.21     | 0.193 |
| 1 月            | 0.45 ± 0.28     | 0.61 ± 0.24     | <0.01 |
| 3 月            | 0.47 ± 0.28     | 0.62 ± 0.27     | <0.01 |
| 6 月            | 0.53 ± 0.27     | 0.66 ± 0.28     | <0.01 |
| AST (U/L)      |                 |                 |       |
| 入院             | 55.10 ± 69.29   | 51.02 ± 53.83   | 0.343 |
| 1 月            | 26.01 ± 11.14   | 27.90 ± 26.74   | 0.579 |
| 3 月            | 26.00 ± 11.79   | 26.88 ± 10.01   | 0.267 |
| 6 月            | 27.83 ± 15.57   | 28.16 ± 15.04   | 0.962 |
| ALT (U/L)      |                 |                 |       |
| 入院             | 35.63 ± 40.49   | 37.94 ± 34.09   | 0.270 |
| 1 月            | 33.88 ± 21.06   | 31.47 ± 18.75   | 0.722 |
| 3 月            | 33.67 ± 25.81   | 33.89 ± 21.31   | 0.344 |
| 6 月            | 31.36 ± 18.39   | 34.68 ± 30.20   | 0.619 |

Continued

|             |                 |                |       |
|-------------|-----------------|----------------|-------|
| 尿酸(ummol/L) |                 |                |       |
| 入院          | 347.87 ± 103.98 | 322.92 ± 94.84 | 0.377 |
| 1月          | 343.59 ± 90.33  | 326.19 ± 76.61 | 0.141 |
| 3月          | 350.92 ± 85.24  | 326.37 ± 73.00 | 0.029 |
| 6月          | 343.53 ± 86.28  | 333.43 ± 74.44 | 0.196 |
| LVEF        |                 |                |       |
| 入院          | 55.57 ± 7.33    | 56.14 ± 5.73   | 0.538 |
| 1月          | 57.05 ± 6.23    | 57.45 ± 5.56   | 0.633 |
| 3月          | 57.79 ± 5.78    | 58.13 ± 5.02   | 0.660 |
| 6月          | 57.82 ± 5.82    | 58.71 ± 4.75   | 0.235 |

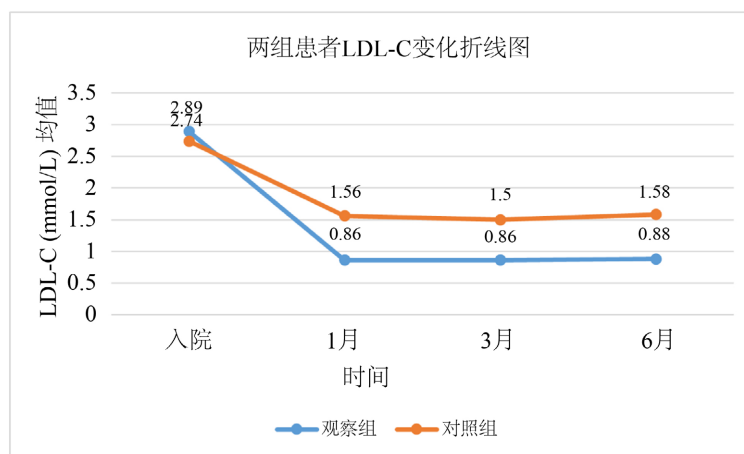


Figure 1. Comparison of LDL-C follow-up results  
图 1. 两组患者 LDL-C 变化

Table 3. Comparison of LDL-C compliance rates  
表 3. LDL-C 达标率对比

|    | LDL-C < 1.4 mmol/L |            |       | LDL-C < 1 mmol/L |            |       |
|----|--------------------|------------|-------|------------------|------------|-------|
|    | 观察组                | 对照组        | p 值   | 观察组              | 对照组        | p 值   |
| 1月 | 91 (89.21)         | 38 (37.62) | <0.01 | 60 (59.41)       | 10 (9.90)  | <0.01 |
| 3月 | 92 (90.20)         | 41 (40.59) | <0.01 | 59 (58.42)       | 13 (12.87) | <0.01 |
| 6月 | 91 (89.21)         | 48 (47.52) | <0.01 | 61 (60.40)       | 11 (10.89) | <0.01 |

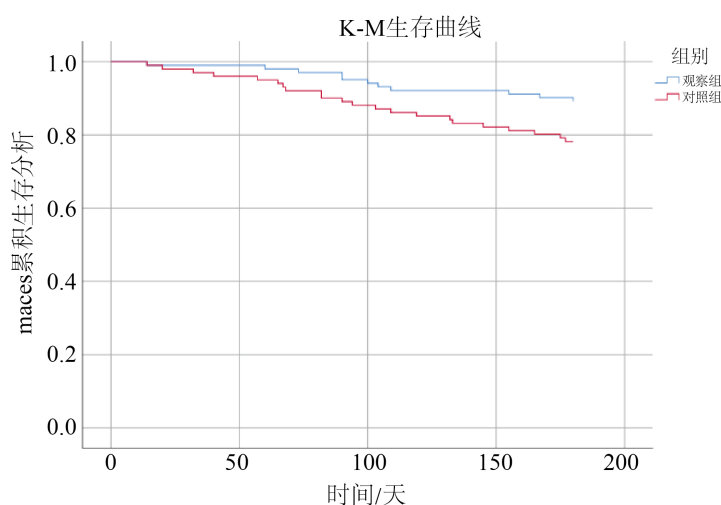
### 3.3. 两组患者 MACEs 的比较

随访 6 个月期间，观察组共有 11 例患者发生 MACE (其中全因死亡 1 例，再发心肌梗死 1 例，心绞痛再入院 9 例)，对照组共有 22 例患者发生 MACE (其中全因死亡 3 例，再发心肌梗死 4 例，心绞痛再入院 15 例)。观察组 MACE 发生率与对照组相比明显更低(21.78% vs 10.78%,  $p < 0.05$ )。但是对于心绞痛再入院、再发心肌梗死、全因死亡单独对比时，两组患者 MACE 发生率差异无统计学意义( $p > 0.05$ )，见表 4。

**Table 4.** Comparison of MACEs incidence**表 4.** MACEs 发生率对比

|        | 观察组 n (%)  | 对照组 n (%)  | p     |
|--------|------------|------------|-------|
| 总 MACE | 11 (10.78) | 22 (21.78) | 0.034 |
| 心绞痛再入院 | 9 (8.82)   | 15 (14.85) | 0.184 |
| 再发心肌梗死 | 1 (0.98)   | 4 (3.96)   | 0.212 |
| 全因死亡   | 1 (0.98)   | 3 (2.97)   | 0.369 |

根据随访结果,使用 Kaplan-Meier 法绘制两组患者生存曲线,使用 Log Rank 检验,观察组患者生存率高于对照组,差异具有统计学意义( $p = 0.032$ ),见图 2。



**Figure 2.** Kaplan-Meier method was used to plot the survival curves of the two groups

**图 2.** 使用 Kaplan-Meier 法绘制两组患者生存曲线

#### 4. 讨论

虽然目前降脂药物选择性较前增多,但是我国目前 ACS 患者血脂达标率仍不高[14]。作为治疗冠心病患者降脂治疗的基石,他汀类药物可以从多个方面发挥作用,使 LDL-C 水平降低约 50% [15]。然而,单纯他汀难以使血脂达标,并且研究表明在使用他汀类药物进行强化降脂治疗的患者中,约 20% 的患者仍观察到冠状动脉斑块进展[16]。在使用单药治疗的情况下,高强度他汀使用剂量翻倍降低 LDL-C 水平仅提升约 6%,然而不良反应却大幅度提高,比如对肝、肾功能带来的损害,诱发糖尿病,对认知造成影响等[17],并且有研究表明他汀的使用会引起 LP(a)升高 20% 左右,这可能会增加 ASCVD 患者的残余风险[18] [19]。根据美国 AHA/ACC 指南和国内共识,目前对于 ASCVD 患者血脂的控制方案,主要为早期开始中高剂量他汀类药物,随后添加依折麦布,仅当 LDL-C 仍处于较高水平,最终考虑联合使用 PCSK9 抑制剂治疗[10] [11]。目前认为高强度他汀基础上联合依折麦布可使 LDL-C 进一步降低约 15%,但仍有部分患者 LDL-C 无法达标[20]。一项涉及 2984 例 ACS 患者的随访调查发现,使用高强度他汀的患者在加用依折麦布后,LDL-C 达到 1.8 mmol/L 以下所占比例也仅为 50.7% [21]。所以近几年 PCSK9 抑制剂出现在我们的视野当中,研究发现 PCSK9 抑制剂能够迅速起效[22],可在高强度他汀联合依折麦布基础上



使 LDL-C 水平再降低 20%，并且相较于他汀类药物能进一步降低 ASCVD 患者病变血管斑块体积[23]。

对于超高危 ASCVD 患者，患者通常合并多个危险因素，再发心血管事件几率较高[24] [25]。作为 ASCVD 患者预防发生 MACE 的主要干预靶点，LDL-C 能否达标对患者预后起到重要的影响，随着国内外研究的不断深入，目前越来越主张对于超高危 ASCVD 患者血脂越早达标越好，LDL-C 控制水平越低越好。FOURIER 亚组试验也显示 ACS 患者使用依洛尤单抗使 LDL-C 降至更低水平(<1 mmol/L)，进一步降低心血管事件的发生率，获益比率与降低 LDL-C 带来的效益相符合[26]，并且随访 2.2 年应用安全性较安慰剂组没有差异，这也进一步证明了极低 LDL-C 的安全性[27]。

我们研究中纳入的患者均符合超高危 ASCVD 诊断，并且患者均在术后 7 天内使用 PCSK9 抑制剂，在离院 1 个月随访时发现，观察组患者 LDL-C 平均水平明显降低并且达标率较对照组明显提高，在随后 5 个月内血脂水平处于稳定状态。许多研究表明 LP(a)及其他非高密度脂蛋白也是影响心血管事件发生的独立影响因素[28] [29]，我们研究中 evolocumab 也能够进一步降低 LP(a)、ApoB，这与之前的研究相符合，对于 ASCVD 患者术后的残余风险的降低也可能存在一定的益处。在整个随访过程中使用 Evolocumab 的患者发生 MACE 风险较对照组下降，充分反映了 Evolocumab 确实能够使超高危 ASCVD 患者预后获益，降低患者再入院率。

本研究仍存在一定的研究局限性。首先，部分患者因受经济条件制约，造成我们样本量相对较小，且属于单中心研究，这一结果仍需大型多中心研究进一步分析。其次，这不是一项随机对照实验，患者的选择未遵循对照原则，存在一定的选择偏倚。

## 5. 结论

PCI 术后的超高危 ASCVD 患者尽早使用 evolocumab，能够使 LDL-C 尽早达标，并且控制在稳定的水平，明显降低发生 MACE 的风险。

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., *et al.* (2022) Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **145**, e153-e639.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [3] Furtado, R.H.M., Fagundes, A.A., Oyama, K., *et al.* (2022) Effect of Evolocumab in Patients with Prior Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **15**, e011382. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011382>
- [4] 张峰, 金琴花. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 941-947.
- [5] Koskinas, K.C., Siontis, G.C.M., Piccolo, R., *et al.* (2018) Effect of Statins and Non-Statins LDL-Lowering Medications on Cardiovascular Outcomes in Secondary Prevention: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *European Heart Journal*, **39**, 1172-1180. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>
- [6] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [7] Chen, P.Y., Chien, K.L., Lin, Z.F., *et al.* (2017) Effectiveness of a Combination of Ezetimibe and Statins in Patients with Acute Coronary Syndrome and Multiple Comorbidities: A 6-Year Population-Based Cohort Study. *International Journal of Cardiology*, **233**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.006>
- [8] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., *et al.* (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [9] Navarese, E.P., Kolodziejczak, M., Petrescu, A., *et al.* (2018) Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **16**, 419-429. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1474099>

- [10] Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., *et al.* (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **139**, e1046-e1081. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000699>
- [11] 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020(4): 280-286.
- [12] Sabatine, M.S., De Ferrari, G.M., Giugliano, R.P., *et al.* (2018) Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis from FOURIER. *Circulation*, **138**, 756-766. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>
- [13] Rampidis, G.P., Benetos, G., Benz, D.C., *et al.* (2019) A Guide for Gensini Score Calculation. *Atherosclerosis*, **287**, 181-183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012>
- [14] Gong, Y., Li, X., Ma, X., *et al.* (2021) Lipid Goal Attainment in Post-Acute Coronary Syndrome Patients in China: Results from the 6-Month Real-World Dyslipidemia International Study II. *Clinical Cardiology*, **44**, 1575-1585. <https://doi.org/10.1002/clc.23725>
- [15] Mangione, C.M., Barry, M.J., Nicholson, W.K., *et al.* (2022) Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **328**, 746-753. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044>
- [16] Bayturan, O., Kapadia, S., Nicholls, S.J., *et al.* (2010) Clinical Predictors of Plaque Progression despite Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 2736-2742. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.050>
- [17] Nakamura, M., Ako, J., Arai, H., *et al.* (2021) Lipid Management and 2-Year Clinical Outcomes in Japanese Patients with Acute Coronary Syndrome: EXPLORE-J. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **28**, 1307-1322. <https://doi.org/10.5551/jat.59543>
- [18] Burgess, S., Ference, B.A., Staley, J.R., *et al.* (2018) Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology*, **3**, 619-627. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>
- [19] Tsimikas, S., Gortds, P., Nora, C., *et al.* (2020) Statin Therapy Increases Lipoprotein(a) Levels. *European Heart Journal*, **41**, 2275-2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>
- [20] Cannon, C.P., Blazing, M.A., Giugliano, R.P., *et al.* (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2387-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- [21] Gencer, B., Carballo, D. and Nanchen, D. (2020) Intensified Lipid Lowering Using Ezetimibe after Publication of the IMPROVE-IT Trial: A Contemporary Analysis from the SPUM-ACS Cohort. *International Journal of Cardiology*, **303**, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.011>
- [22] Dias, C.S., Shaywitz, A.J., Wasserman, S.M., *et al.* (2012) Effects of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Results from 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending-Dose Phase 1 Studies in Healthy Volunteers and Hypercholesterolemic Subjects on Statins. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **60**, 1888-1898. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.986>
- [23] Nicholls, S.J., Puri, R., Anderson, T., *et al.* (2016) Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **316**, 2373-2384. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951>
- [24] Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., *et al.* (2017) Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **135**, e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [25] Vagnarelli, F., Taglieri, N., Ortolani, P., *et al.* (2015) Long-Term Outcomes and Causes of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy Area. *American Journal of Cardiology*, **115**, 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.019>
- [26] Giugliano, R.P., Pedersen, T.R., Park, J.G., *et al.* (2017) Clinical Efficacy and Safety of Achieving Very Low LDL-Cholesterol Concentrations with the PCSK9 Inhibitor Evolocumab: A Prespecified Secondary Analysis of the FOURIER Trial. *The Lancet*, **390**, 1962-1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
- [27] O'Donoghue, M.L., Giugliano, R.P., Wiviott, S.D., *et al.* (2022) Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, **146**, 1109-1119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
- [28] Hagström, E., Steg, P.G., Szarek, M., *et al.* (2022) Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk after Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation*, **146**, 657-672. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057807>
- [29] O'Donoghue, M.L., Fazio, S., Giugliano, R.P., *et al.* (2019) Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*, **139**, 1483-1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>