

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.005

心血管疾病专题

依洛尤单抗联合常规他汀与单纯他汀强化对急性冠脉综合征患者疗效及对血清 HMGB1、SAA1、CCL19 表达的影响

刘天骄, 张欣, 王晓菲, 张田田, 张俊峰

基金项目: 上海市第九医院临床研究助力计划(JYLJ202014)

作者单位: 200011 上海市第九人民医院北部心内科

通信作者: 张俊峰, E-mail: zhangjunfeng@163.com

【摘要】 目的 观察依洛尤单抗联合常规他汀与单纯他汀强化对急性冠脉综合征(ACS)患者疗效及对血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、淀粉样蛋白 A1(SAA1)、CC 趋化因子 19(CCL19)表达的影响。方法 选择 2021 年 1 月—2022 年 1 月上海市第九人民医院北部心内科收治的 ACS 患者 92 例,按照随机数字表法分为对照组 46 例和联合组 46 例。对照组采用单纯他汀强化治疗,联合组采用依洛尤单抗联合常规他汀治疗。比较 2 组疗效及不良反应发生率,治疗前后血清 HMGB1、SAA1、CCL19、血脂水平。结果 治疗 6 个月后,联合组治疗总有效率高于对照组(93.48% vs. 78.26%, $\chi^2/P=4.389/0.036$);治疗 6 个月后 2 组血清 HMGB1、SAA1、CCL19 水平均低于治疗前,且联合组低于对照组($t/P=6.252/ <0.001$, $6.225/ <0.001$, $4.740/ <0.001$);治疗 6 个月后 2 组血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均低于治疗前,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于治疗前,且联合组降低/升高幅度大于对照组($t/P=10.281/ <0.001$, $7.619/ <0.001$, $4.740/ <0.001$, $2.801/0.040$);联合组不良反应发生率低于对照组($\chi^2/P=4.246/0.039$)。结论 依洛尤单抗联合常规他汀对 ACS 患者的疗效优于单纯他汀强化,可有效降低血脂,减轻炎症反应,降低血清 HMGB1、SAA1、CCL19 表达水平,安全性高。

【关键词】 急性冠脉综合征;依洛尤单抗;阿托伐他汀;高迁移率族蛋白 B1;淀粉样蛋白 A1;CC 趋化因子 19**【中图分类号】** R541.1**【文献标识码】** A

Effect of combination of elosumab and conventional statin versus statin alone on the expression of serum HMGB1, SAA1, and CCL19 in patients with acute coronary syndrome Liu Tianjiao, Zhang Xin, Wang Xiaofei, Zhang Tian-tian, Zhang Junfeng. Department of Cardiology, the Ninth People's Hospital, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Zhang Junfeng, E-mail: zhangjunfeng@163.com

Funding program: Clinical Research Assistance Program of Shanghai Ninth Hospital (JYLJ202014)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of elosumab combined with conventional statins and simple statin fortification in patients with acute coronary syndrome (ACS) and the effect on the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1), amyloid protein A1 (SAA1), and CC chemokine 19 (CCL19) in serum. **Methods** From January 2021 to January 2022, 92 patients with ACS admitted to the Department of Cardiology in the North of Shanghai Ninth People's Hospital were randomly divided into a control group of 46 patients and a combined group of 46 patients. The control group was treated with simple statin intensive therapy, while the combined group was treated with elosumab combined with conventional statin therapy. Compare the efficacy and adverse reaction rates of the two groups, as well as the serum levels of HMGB1, SAA1, CCL19, and blood lipids before and after treatment. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of the combination group was higher than that of the control group (93.48% vs. 78.26%, $\chi^2/P=4.389/0.036$); after 6 months of treatment, the serum levels of HMGB1, SAA1, and CCL19 in both groups were lower than before treatment, and the combination group was lower than the control group ($t/P=6.252/ <0.001$, $6.225/ <0.001$, $4.740/ <0.001$); after 6 months of treatment, the serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in both groups were lower than before treatment, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was higher than before treatment, and the reduction/increase amplitude of the combination group was greater than that of the control group ($t/P=10.281/ <0.001$,

7.619/ <0.001 , 4.740/ <0.001 , 2.801/0.040); the incidence of adverse reactions in the combination group was lower than that in the control group ($\chi^2/P=4.246/0.039$). **Conclusion** The efficacy of elosumab combined with conventional statins in patients with ACS is superior to that of simple statin fortification. It can effectively reduce blood lipids, alleviate inflammatory reactions, and reduce the expression levels of serum HMGB1, SAA1, and CCL19, with high safety.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Elotuzumab; Atorvastatin; High mobility group protein B1; Amyloid A1; CC chemokine 19

多数急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是冠状动脉粥样硬化斑块不稳定的结果^[1]。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高是启动、促进粥样硬化进程导致 ACS 致病的关键因素^[2]。ACS 患者可使用他汀类药物强化治疗,但在一定程度上会升高前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9) 水平,疗效有限^[3]。PCSK9 抑制剂属新型调脂药物,可强效、快速降低血脂水平和心血管事件发生风险^[4]。依洛尤单抗属 PCSK9 抑制剂,联合他汀类药物可进一步改善血脂及预后,疗效良好,安全性高^[5-6]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 参与诸多免疫应答;淀粉样蛋白 A (amyloid A, SAA) 具有促炎作用,慢性炎症反应可促进粥样硬化形成;CC 趋化因子 19 (CC chemokine 19, CCL19) 水平可反映冠状动脉损伤严重程度,而炎症反应在斑块形成中发挥重要作用,在 ACS 病变进展中起主导作用^[7-8]。因此,本研究旨在观察依洛尤单抗联合常规他汀与单纯他汀强化对 ACS 患者疗效及对血清 HMGB1、SAA1、CCL19 表达的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 1 月—2022 年 1 月上海市第九人民医院北部心内科收治的 ACS 患者 92 例,按照随机数字表法分为联合组和对照组,各 46 例。联合组男 26 例,女 20 例,年龄 50~75 (59.68±5.33) 岁;体质量指数 18~26 (21.36±1.52) kg/m²;病程 1~11 (4.57±1.24) d;高血压 26 例,糖尿病 21 例,高血脂 30 例;有吸烟史 24 例,饮酒史 26 例;不稳定型心绞痛 13 例,非 ST 段抬高型心绞痛 15 例,ST 段抬高型心绞痛 18 例;Killip 分级 ≥ II 级 7 例。对照组男 28 例,女 18 例,年龄 50~75 (59.61±5.35) 岁;体质量指数 18~26 (21.43±1.54) kg/m²;病程 1~11 (4.52±1.22) d;高血压 24 例,糖尿病 23 例,高血脂 27 例;有吸烟史 25 例,饮酒史 23 例;不稳定型心绞痛 11 例,非 ST 段抬高型心绞痛 16 例,ST 段抬高型心绞痛 19 例;Killip 分级 ≥ II 级 6 例。2 组基本资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会

批准 (SH9H-2020-T340-2),患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:符合“急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)”^[9]中 ACS 的诊断标准,症状有持续性胸痛无缓解、闷痛、出汗、心悸、心律失常等,心电图检查显示 ST 段抬高或压低、T 波低水平或倒置、伴或不伴病理性 Q 波;心肌肌钙蛋白 I/T、D-二聚体、肌酸激酶同工酶异常增高。(2) 纳入标准:①入院前未使用 PCSK9 抑制剂;②无先天性心脏病、恶性肿瘤;③对依洛尤单抗、阿托伐他汀不过敏。(3) 排除标准:①具有器官移植史;②严重肝肾功能不全,存在自身免疫性疾病者;③近 3 个月内有严重恶性心律失常者;④已参与其他研究和依从性较差者。

1.3 治疗方法 2 组患者均予阿司匹林抗血小板、倍他乐克 (酒石酸美托洛尔) 控制血压、β 受体阻滞剂抗心肌缺血、降糖药控制血糖、氧气吸入等对症治疗。对照组另予单纯他汀强化治疗,阿托伐他汀钙片 (北京百奥药业有限责任公司) 40 mg,晚饭后口服,每天 1 次。联合组另予依洛尤单抗联合常规他汀治疗,阿托伐他汀钙片 20 mg,晚饭后口服,每天 1 次,依洛尤单抗注射液 [Amgen Manufacturing Limited (AML) 公司] 140 mg 于腹部或下肢皮下注射,每 2 周注射 1 次。2 组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 HMGB1、SAA1、CCL19 检测:于治疗前和治疗 6 个月后取患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上清,采用上海臻科生物公司人 HMGB1 ELISA 试剂盒、人 SAA1 ELISA 试剂盒及上海初态生物公司人 CCL19 ELISA 试剂盒检测血清 HMGB1、SAA1、CCL19,严格按照试剂盒说明书步骤操作。

1.4.2 血清血脂水平检测:于治疗前和治疗 6 个月后采集患者肘静脉血 5 ml,离心后取上清,采用博科全自动生化分析仪 BK-1200 及配套试剂检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。

1.4.3 记录不良反应:如肌肉疼痛、恶心乏力、头痛,检测患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 有无升高。

1.5 临床疗效判定标准 治疗 6 个月后参照文献 [10] 对疗效进行判断。显效: 患者治疗后症状消失, 心功能改善 2 级以上, 心肌酶指标正常; 有效: 症状减轻好转, 心功能改善 1 级以上; 无效: 症状无改善, 心功能无变化, 甚至加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 6 个月后, 联合组治疗总有效率为 93.48%, 高于对照组的 78.26% (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 对照组与联合组临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between the control group and the combination group

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	46	12(26.09)	24(52.17)	10(21.74)	78.26
联合组	46	18(39.13)	25(54.35)	3(6.52)	93.48
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> = 1.968		χ^2 = 4.389
<i>P</i> 值			0.049		0.036

2.2 2 组治疗前后血清 HMGB1、SAA1、CCL19 水平比较 治疗 6 个月后, 2 组血清 HMGB1、SAA1、CCL19 水平均低于治疗前, 且联合组低于对照组 (*P* 均 < 0.01), 见表 2。

2.3 2 组治疗前后血清血脂水平比较 治疗 6 个月后, 2 组血清 TC、TG、LDL-C 水平均低于治疗前,

表 3 对照组与联合组治疗前后血清血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab. 3 Comparison of Serum Lipid Levels between the Control Group and the Combination Group before and after Treatment

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	5.28 ± 1.41	1.65 ± 0.40	2.85 ± 1.06	1.06 ± 0.41
	治疗后	3.74 ± 0.84	1.32 ± 0.14	1.43 ± 0.62	1.25 ± 0.43
联合组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	5.26 ± 1.43	1.63 ± 0.42	2.87 ± 1.02	1.08 ± 0.43
	治疗后	2.13 ± 0.65	1.12 ± 0.11	1.15 ± 0.52	1.45 ± 0.49
<i>t/P</i> 对照组内值		6.364 / < 0.001	5.281 / < 0.001	7.843 / < 0.001	2.169 / < 0.001
<i>t/P</i> 联合组内值		13.515 / < 0.001	7.967 / < 0.001	10.189 / < 0.001	3.433 / < 0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		10.281 / < 0.001	7.619 / < 0.001	4.740 / < 0.001	2.801 / 0.040

表 4 对照组与联合组不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of Adverse Reaction Incidence between the Control Group and the Combination Group

组别	例数	转氨酶升高	肌肉疼痛	恶心乏力	头痛	总发生率 (%)
对照组	46	8(17.39)	4(8.70)	4(8.70)	2(4.35)	39.13
联合组	46	4(8.70)	1(2.17)	2(4.35)	2(4.35)	19.57

表 2 对照组与联合组治疗前后血清 HMGB1、SAA1、CCL19 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of Serum HMGB1, SAA1, and CCL19 Levels between the Control Group and the Combined Group before and after Treatment

组别	时间	HMGB1 (mg/L)	SAA1 (μg/L)	CCL19 (ng/L)
对照组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	9.53 ± 2.61	352.66 ± 65.94	83.68 ± 15.03
	治疗后	5.06 ± 1.14	268.64 ± 45.78	71.68 ± 9.67
联合组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	9.45 ± 2.43	358.35 ± 67.31	83.43 ± 14.62
	治疗后	3.65 ± 1.02	211.36 ± 42.42	62.29 ± 9.33
<i>t/P</i> 对照组内值		10.645 / < 0.001	7.099 / < 0.001	4.554 / < 0.001
<i>t/P</i> 联合组内值		14.927 / < 0.001	12.530 / < 0.001	8.267 / < 0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		6.252 / < 0.001	6.225 / < 0.001	4.740 / < 0.001

HDL-C 水平高于治疗前, 且联合组降低/升高程度大于对照组 (*P* 均 < 0.01 或 0.05), 见表 3。

2.4 2 组不良反应发生率比较 联合组不良反应发生率为 19.57%, 显著低于对照组的 39.13% (χ^2 = 4.246, *P* = 0.039), 见表 4。

3 讨论

ACS 是冠状动脉在各种病变基础上突然发生狭窄、痉挛导致的心肌缺血一系列综合征, 目前全球每年约 700 多万人被诊断 ACS, 中老年多见, 但近年来 ACS 逐渐年轻化^[11]。ACS 患者可引起部分心肌缺血或者全部心肌缺血, 表现为胸痛、呼吸困难, 严重者会导致猝死, ACS 病死率呈整体上升趋势。研究显示^[12], LDL-C 控制在 1.4 mmol/L 内时 ACS 患者死亡风险明显降低, 因此对 ACS 的治疗建议尽早将 LDL-C 达到标准值。

既往研究表明^[13], 我国居民体质特殊, 使用中强度他汀药物为降脂基础治疗, 但不能实现 LDL-C 低于

1.4 mmol/L,降幅超过 50% 的双达标,需要进一步考虑联合治疗。2020 年中华医学会心血管病学分会专家指出,对于最大耐受剂量他汀药物及联合依折麦布治疗 ACS 患者 LDL-C 仍不达标的患者,应尽早联合 PCSK9 抑制剂治疗^[14]。他汀类药物可抑制胆固醇合成,PCSK9 抑制剂可提高肝脏清除胆固醇能力,2 种药物作用于胆固醇代谢过程首尾,联合应用治疗 ACS 能获得良好治疗效果^[15]。他汀类药物是一种全面调脂药,可抑制动脉粥样硬化、血栓形成、抗炎、抗氧化、调整血管内皮功能,促进血管新生,具有血管保护作用。赵殿儒等^[16]研究显示,他汀类药物具有诸多作用,能减缓动脉粥样斑块形成速度,大剂量他汀类药物可有效提高疗效,改善 ACS 患者症状,控制患者体内炎症因子,改善心功能。PCSK9 抑制剂依洛尤单抗在血脂异常、心血管疾病的治疗中作用良好,安全性高^[17]。何蓉等^[18]研究表明,依洛尤单抗可降低血脂和炎症反应水平,改善心功能,提高左心室射血分数,以上研究结果与本研究结果相似。本研究结果显示,依洛尤单抗联合阿托伐他汀应用患者治疗 6 个月后 LDL-C 低于 1.4 mmol/L,优于他汀强化治疗患者,他汀强化主要通过抑制体内胆固醇合成过程中的 HMG CoA 还原酶活性,阻断胆固醇合成,继而上调细胞表面 LDL 受体,加速血浆 LDL 分解代谢,降低胆固醇水平,在清除胆固醇途径中降低 LDL-C 水平。依洛尤单抗通过特异性阻断肝细胞内 PCSK9 的 mRNA 转录,降低 PCSK9 蛋白水平,抑制 PCSK9 与 LDL 受体结合,增加清除血液中 LDL 数目,从而促使 LDL-C 水平下降。施方园等^[19]研究提示,他汀强化 LDL-C 可降低 6%,但 LDL-C 达标率并未提高。国外研究显示^[20],依洛尤单抗每 2 周注射 1 次,LDL-C 降低 59%,国内研究显示^[21],对于每 2 周注射 1 次依洛尤单抗的 ACS 患者,降脂幅度可高达 80%。相对西方人群,我国居民对依洛尤单抗每 2 周注射 1 次敏感度更高,原因可能与地域差异、种族差异、饮食结构差异有关。Rodriguez 等^[22]研究表明,不同种族心血管疾病患者应用依洛尤单抗对 LDL-C 的降幅不同,但白人和非白人患者 LDL-C 至少降低 50%。本研究中,依洛尤单抗联合阿托伐他汀对 ACS 患者治疗 6 个月后,患者 LDL-C 降低幅度接近 60%,相对 FOURIER 研究中 LDL-C 降低幅度 67% 低,其原因可能是本研究治疗时间为 6 个月,而 FOURIER 研究中的治疗时间为 12 个月,与治疗时间有关^[23]。以上研究结果显示,依洛尤单抗联合常规他汀对 ACS 患者的疗效优于单纯他汀强化,与赵岩等^[24]研究结果一致。

炎症反应可通过增强脂质涌入、扩大脂质核心、刺激新血管生成诱发血栓形成,使不稳定斑块破裂,炎症因子在冠状动脉狭窄过程中产生并释放,进一步促进冠状动脉狭窄和进展,形成恶性循环^[25-26]。炎症反应是导致 ACS 发生和进展的原因,炎症性生物标志物是心血管疾病特异性指标,其中 HMGB1 是致炎因子,属高度保守核蛋白,主要存在于哺乳动物细胞中,大多数存在于细胞核,有 219 个氨基酸残基,分子质量 30 kDa,机体损伤后可诱导炎症反应,功能包括调节基因复制、重组、修复,在 ACS 发生、发展中扮演重要角色, HMGB1 可通过与细胞膜受体结合而促进炎症反应介质释放,增加 HMGB1 分泌,增强炎症反应,因此,ACS 患者血清中 HMGB1 呈高表达。江文科等^[27]研究表明,在 ACS 患者中血清 HMGB1 水平较高,其表达水平利于准确诊断 ACS。SAA1 是 SAA 主要前体,由肝细胞产生分泌到血清,炎症反应状态下其浓度会明显升高,促进动脉粥样硬化形成,增加脂质沉积,加速脂核形成,引起内皮细胞结构损伤,加重炎症反应,促进内皮细胞脱落及冠状动脉斑块形成。林先昌等^[28]研究显示,在 ACS 患者中血清 SAA1 水平明显高于正常人群,可作为 ACS 患者病情判断和预后指标。趋化因子是小分子分泌蛋白,受炎症因子诱导产生,能趋化免疫细胞,CCL19 是一种白细胞趋化剂,由活化 T 淋巴细胞、内皮细胞产生,主要趋化树突状细胞,激活 T 细胞参与人体体液免疫,在细胞运输、白细胞活化中起关键作用。树突状细胞可维持动脉内膜稳定,CCL19 可趋化树突状细胞在动脉壁聚集,参与血管不稳定斑块形成,调节 T 细胞和树突状细胞迁移^[29]。本研究结果提示,依洛尤单抗联合阿托伐他汀有助于降低 ACS 患者炎症反应,改善炎症因子水平。阿托伐他汀抑制炎症反应,可通过抑制钙超载,降低炎症因子水平,依洛尤单抗可有效调节血脂水平,减轻炎症反应。Stiekema 等^[30]研究提示,他汀类药物和依洛尤单抗能同时降低 LDL-C 水平和抑制炎症反应,与本研究结果相符。同时本研究结果还提示,依洛尤单抗联合常规他汀治疗 ACS 的安全性更高。研究显示^[31],随着他汀类药物剂量的升高,不良反应、抵抗性、耐受性也随之增加,患者肝功能异常、肌肉疼痛等不良反应发生率会明显升高。Hermel 等^[32]研究提示,依洛尤单抗应用于心血管疾病治疗中有良好的安全性,与本研究结果相符。但本研究样本量较小,研究时间相对较短,结论难免存在偏倚,有望更大样本量进一步深入研究。

综上所述,依洛尤单抗联合常规他汀有助于提高 ACS 患者疗效,降低患者血脂水平,减轻炎症反应,降

低患者血清中 HMGB1、SAA1、CCL19 表达水平,安全性高,值得临床推荐应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘天骄、张欣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王晓菲:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张田田:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张俊峰:进行统计学分析

参考文献

[1] 徐晓婷,张强,杨丽红,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值联合全球急性冠状动脉事件注册研究评分与急性冠脉综合征患者预后的相关性分析[J].中国全科医学,2019,22(11):1302-1306. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.260.
Xu XT,Zhang Q,Yang LH,et al. Correlation analysis between neutrophil to lymphocyte ratio combined with global acute coronary event registry score and prognosis of patients with acute coronary syndrome[J]. Chin General Med,2019,22(11):1302-1306. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.260.

[2] 李拥军,马根山.后他汀时代,低水平 LDL-C 的临床获益与安全性:基于循证医学的思考[J].中华心血管病杂志,2021,49(6):548-553. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20201019-00824.
Li YJ, Ma GS. Clinical benefits and safety of low level LDL-C in the post-statin era: thinking based on evidence-based medicine[J]. Chin J Cardiol,2021,49(6):548-553. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201019-00824.

[3] 曾雨虹,刘静,刘军,等.超高危 ASCVD 患者的界定标准对住院 ACS 患者降脂治疗需求的影响[J].中华心血管病杂志,2020,48(12):1039-1046. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200710-00549.
Zeng YH,Liu J,Liu J,et al. The impact of the criteria for defining the high-risk ASCVD patients on the demand for lipid-lowering treatment of hospitalized ACS patients[J]. Chin J Cardiol,2020,48(12):1039-1046. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200710-00549.

[4] 陈文文,李振山,刘妍妍,等. PCSK9 抑制剂依洛尤单抗在降低心血管事件风险中的研究进展[J].中国医院药学杂志,2020,40(3):244-248. DOI:10.13286/j.1001-5213.2020.03.20.
Chen WW,Li ZS,Liu YY,et al. Research progress of PCSK9 inhibitor ilozumab in reducing the risk of cardiovascular events[J]. Chin Hosp Pharm J,2020,40(3):244-248. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.03.20.

[5] Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol,2021,8(1):45-54. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30354-9.

[6] 高鞏,马晓腾,王志坚,等.他汀类药物联合阿利西尤单抗对血脂不达标的冠心病患者冠状动脉斑块结构和稳定性的影响[J].中国医药,2021,16(11):1618-1621. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.11.005.
Gao F, Ma XT, Wang ZJ, et al. The effect of statins combined with Aliciumab on the structure and stability of coronary artery plaque in patients with coronary heart disease whose blood lipids are not up to standard[J]. Chin Med,2021,16(11):1618-1621. DOI: 10.3760/

j.issn.1673-4777.2021.11.005.

[7] 孟萌,魏佳丽,潘红,等.血清 HMGB1,sTLT-1 水平对经皮冠状动脉介入治疗急性心肌梗死患者预后的影响[J].中国现代医学杂志,2019,29(24):38-43. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.007.
Meng M, Wei JL, Pan H, et al. The effect of serum HMGB1 and sTLT-1 levels on the prognosis of patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Mod Med, 2019, 29 (24) : 38-43. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.007.

[8] 张绍君,李俊巧,张永刚,等.系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1, CCL19 水平与疾病活动度及免疫功能的相关性分析[J].疑难病杂志,2020,19(11):1143-1146,1156. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.014.
Zhang SJ, Li JQ, Zhang YG, et al. Correlation analysis of serum PS-PLA1 and CCL19 levels with disease activity and immune function in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2020, 19 (11) : 1143-1146, 1156. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.014.

[9] 张新超,于学忠,陈凤英,等.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].临床急诊杂志,2019,39(4):301-310. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.04.001.
Zhang XC, Yu XZ, Chen FY, et al. Guidelines for emergency diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (2019) [J]. J Clin Emer, 2019, 39 (4) : 301-310. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.04.001.

[10] 汤宁成,杨巍,吴海义.瑞舒伐他汀联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的疗效及对 YKL-40 GMP-140 的作用分析[J].河北医学,2019,25(12):2061-2064. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2019.12.035.
Tang NC, Yang W, Wu HY, et al. Analysis of the efficacy of rosuvastatin combined with tegrel in the treatment of acute coronary syndrome and its effect on YKL-40 GMP-140 [J]. Hebei Med J, 2019, 25 (12) : 2061-2064. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.12.035.

[11] Beska B, Wilkinson C, Coakley D, et al. Frailty and quality of life after invasive management for non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. Heart, 2022, 108 (3) : 203-211. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319064.

[12] 许晓晗,柴萌,程宇婧,等.依洛尤单抗降低中国急性冠状动脉综合征患者低密度脂蛋白胆固醇水平的有效性与安全性研究[J].中国医药,2021,16(4):481-485. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.018.
Xu XH, Chai M, Cheng YJ, et al. Study on the efficacy and safety of ilozumab in reducing low density lipoprotein cholesterol levels in Chinese patients with acute coronary syndrome [J]. Chin Med, 2021, 16 (4) : 481-485. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.018.

[13] 叶韬华,王慧勇,柏慧,等.阿利西尤单抗联合他汀类药物对急性冠脉综合征患者血脂水平的影响[J].中国医药科学,2021,11(10):1-6. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2021.10.001.
Ye TH, Wang HY, Bai H, et al. Effect of Aliciumab combined with statins on blood lipid level in patients with acute coronary syndrome [J]. Chin

- Med Sci, 2021, 11 (10) : 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2021. 10. 001.
- [14] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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, 48 (4) : 280-286. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200121-00036. Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Group, Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association. Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases Chinese expert consensus on lipid management in patients with ultra-high risk atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Chin J Cardiol, 2020, 48 (4) : 280-286. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200121-00036.
- [15] 王郁馨, 张志远. PCSK9 抑制剂依洛尤单抗注射液治疗他汀类药物不耐受的高脂血症患者临床观察[J]. 天津药学, 2020, 32 (4) : 23-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5687. 2020. 04. 008. Wang YX, Zhang ZY. Clinical observation of PCSK9 inhibitor ilozumab injection in the treatment of hyperlipidemia patients with statin intolerance[J]. Tianjin Pharm, 2020, 32 (4) : 23-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5687. 2020. 04. 008.
- [16] 赵殿儒, 贾媛媛, 马桂英, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对 ACS 患者 LP-PLA2 水平及心功能影响的临床研究[J]. 河北医药, 2019, 41 (6) : 863-866. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 06. 015.
- [17] Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with Evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: Secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiology, 2021, 6 (2) : 139-147. DOI: 10. 1001/jamcardio. 2020. 3151.
- [18] 何蓉, 南昊宇, 李怀娜. 心通颗粒联合依洛尤单抗辅助治疗慢性心力衰竭合并高脂血症的疗效及对机体炎症介质的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45 (8) : 1648-1654. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 06. 015.
- [19] 施方园, 崔翰斌. 依折麦布联合他汀与单纯他汀强化对冠心病高危/极高危患者的调脂疗效和不良反应的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35 (11) : 983-991. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1439. 2019. 11. 005.
- [20] Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57 (7) : 769-779. DOI: 10. 1007/s40262-017-0620-7.
- [21] 南楠, 李相儒, 左惠娟, 等. 依洛尤单抗在冠心病患者中应用现状及其疗效单中心结果分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13 (1) : 68-73. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2021. 01. 16.
- [22] Rodriguez CJ, Daviglius ML, Lopez J, et al. P6192 Effects of evolocumab on LDL-C by race and ethnicity: An analysis of double-blind and open-label extension studies[J]. Eur Heart J, 2019, 40 (1) : 16839. DOI: 10. 1093/eurheartj/eh2746. 0797.
- [23] Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor Evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER trial[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4 (7) : 613-619. DOI: 10. 1001/jamcardio. 2019. 0886.
- [24] 赵岩, 惠慧, 孙仕泽, 等. 依洛尤单抗联合他汀类药物对急性冠状动脉综合征患者降脂效果及预后的影响[J]. 中国医药, 2021, 16 (11) : 1622-1625. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 11. 006.
- [25] 张驰, 王丽岳, 任浩进, 等. 不同剂量阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者 HO-1/HbCO 系统、血清 sOX40L 水平影响及其与炎症因子的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (5) : 437-441. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 05. 002. Zhang C, Wang LY, Ren HJ, et al. Effect of different doses of atorvastatin on HO-1/HbCO system and plasma sOX40L level in patients with acute coronary syndrome and its correlation with inflammatory factors[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2019, 18 (5) : 437-441. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 05. 002.
- [26] 王玉霞, 刘英华, 卢海英, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 术前血清 ICAM-1、ESM-1 水平与术后冠状动脉慢血流/无复流的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (2) : 124-129. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 004. Wang YX, Liu YH, Lu HY, et al. Correlation between serum ICAM-1 and ESM-1 levels before PCI and postoperative coronary slow blood flow/no-reflow in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (2) : 124-129. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 004.
- [27] 江文科, 程卓, 李锦良, 等. 急性冠脉综合征患者血清 HMGB1, cTnI, BNP, hs-CRP 表达及其诊断价值[J]. 海南医学, 2020, 31 (12) : 1530-1533. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2020. 12. 011.
- [28] 林先昌, 卓剑, 蔡强文. 血清淀粉样蛋白 A1, 脂蛋白结合指数预测急性冠脉综合征患者病情严重程度及预后的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (4) : 651-655. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2021. 04. 026.
- [29] Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: Orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120 (6) : 85-122. DOI: 10. 1016/bs. apcsb. 2019. 11. 002.
- [30] Stiekema L, Stroes E, Verweij SL, et al. Persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein (a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment[J]. Eur Heart J, 2018, 40 (33) : 2775-2781. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehy862.
- [31] 王均强, 董少华, 阿丽娜, 等. 依洛尤单抗联合他汀类药物对急性冠脉综合征患者高脂血症的疗效与安全性评价[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (1) : 6-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-5227. 2022. 01. 002.
- [32] Hermel M, Pelter M, Jordan T, et al. Highlights of cardiovascular disease prevention studies presented at the 2022 European Society of Cardiology Congress[J]. Curr Atheroscler Rep, 2022, 5 (8) : 1-13. DOI: 10. 1007/s11883-022-01072-0.

(收稿日期: 2022-12-05)