

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.004

论著·临床

依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者 PCI 后血脂、血管内皮功能的影响

申晨, 王晓丽, 张晓玉, 付茜茜, 赵秀峰

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目(20200435)

作者单位: 056000 河北省邯郸市第一医院心内科

通信作者: 赵秀峰, E-mail: 13931042570@163.com

【摘要】目的 探讨依洛尤单抗与瑞舒伐他汀联用对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后降脂疗效及血清心肌内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)水平的影响。**方法** 选取2020年9月—2021年9月邯郸市第一医院心内科行PCI的急性心肌梗死患者96例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各48例。对照组采用瑞舒伐他汀治疗,观察组在对照组的基础上联合依洛尤单抗治疗,治疗3个月后,比较2组治疗前后血脂[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、脂蛋白a(Lp-a)]、血管内皮功能[ET-1、vWF、一氧化氮(NO)]、炎症指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)]、心功能[左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)],以及治疗后冠状动脉造影结果、治疗期间的不良反应。采用Kaplan-Meier生存分析法比较2组术后6个月随访期间主要心血管不良事件(MACE)发生率。**结果** 治疗3个月后,观察组血清LDL-C、TC、TG、Lp-a水平低于对照组($t/P=8.657/<0.001$ 、 $12.656/<0.001$ 、 $2.571/<0.001$ 、 $4.883/<0.001$);血清ET-1、vWF水平低于对照组,NO水平高于对照组($t/P=5.772/<0.001$ 、 $4.172/<0.001$ 、 $4.465/<0.001$);血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平低于对照组($t/P=4.256/<0.001$ 、 $7.238/<0.001$ 、 $3.879/<0.001$);LVEF高于对照组,LVESD、LVEDD低于对照组($t/P=4.811/<0.001$ 、 $3.715/<0.001$ 、 $4.618/<0.001$)。2组TIMI 3级比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组MBG 2~3级比例高于对照组($\chi^2/P=5.352/0.021$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,观察组累积MACE发生率低于对照组(16.67% vs. 4.17%, $\chi^2/P=3.891/0.049$)。2组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀可有效降低血脂水平,改善血管内皮功能和心功能,抑制炎症反应,降低MACE发生率,且安全性较好。

【关键词】 急性心肌梗死;经皮冠脉介入术;依洛尤单抗;瑞舒伐他汀;血脂;内皮素-1;血管性血友病因子

【中图分类号】 R542.2⁺2

【文献标识码】 A

Effects of evolumab combined with rosuvastatin on blood lipid and vascular endothelial function in patients with acute myocardial infarction after PCI Shen Chen, Wang Xiaoli, Zhang Xiaoyu, Fu Qianqian, Zhao Xiufeng. Department of Cardiology, Handan First Hospital, Hebei Province, Handan 056000, China

Corresponding author: Zhao Xiufeng, E-mail: 13931042570@163.com

Funding program: Research Fund Project of Hebei Provincial Health and Health Commission (20200435)

【Abstract】 Objective To investigate the lipid-lowering efficacy and serum endothelin-1 (ET-1) and von Willebrand factor (vWF) of evolumab combined with rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI). level of influence. **Methods** A total of 96 patients with acute myocardial infarction who underwent PCI from September 2020 to September 2021 were selected as the research subjects, and divided into an observation group and a control group according to the random number table method, with 48 cases in each. The control group was treated with rosuvastatin, and the observation group was treated with evolocumab on the basis of the control group. Glycerol (TG), lipoprotein a (Lp-a)], vascular endothelial function [ET-1, vWF, nitric oxide (NO)], inflammatory markers [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)], cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD)], and coronary angiography results after treatment, adverse reactions during treatment. The Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the major adverse cardiovascular events (MACE) between the two groups during the 6-month follow-

up period. **Results** After 3 months of treatment, the serum levels of LDL-C, TC, TG and Lp a in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=8.657/ <0.001$, $12.656/ <0.001$, $2.571/ <0.001$, $4.883/ <0.001$); The levels of ET-1 and vWF were lower than those of the control group, and the levels of NO were higher than those of the control group ($t/P=5.772/ <0.001$, $4.172/ <0.001$, $4.465/ <0.001$); the levels of serum TNF- α , IL-6 and hs CRP were lower than those of the control group ($t/P=4.256/ <0.001$, $7.238/ <0.001$, $3.879/ <0.001$); LVEF was higher than that of the control group, LVESD and LVEDD were lower than those of the control group ($t/P=4.811/ <0.001$, $3.715/ <0.001$, $4.618/ <0.001$). There was no significant difference in TIMI grade 3 between the two groups ($P > 0.05$). The proportion of MBG grade 2-3 in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2/P=5.352/0.021$). The Kaplan Meier survival curve showed that the cumulative incidence of MACE in the observation group was lower than that in the control group (16.67% vs 4.17%, $\chi^2/P=3.891/0.049$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Evolocumab combined with rosuvastatin can effectively reduce blood lipid levels, improve vascular endothelial function and cardiac function, inhibit inflammatory response, and reduce the incidence of MACE, with good safety.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Evolocumab; Rosuvastatin; Blood lipid; Endothelin-1; Von Willebrand factor; Therapeutic effect

急性心肌梗死是中老年人常见心血管疾病,具有起病急、发展快、病死率高等特点^[1]。据统计,全世界每年约有 1 700 万人死于心血管疾病,其中 50% 以上死于急性心肌梗死^[2]。急性心肌梗死临床主要表现为持续 30 min 以上心前区疼痛或憋闷感、发热、头晕,心肌酶活性增高、心电图进行性变化等,若未及时治疗,可危及生命^[3]。经皮冠状动脉介入术(PCI)是疏通闭塞或狭窄的冠状动脉管腔,改善心肌的供血和供氧量,减轻心脏负荷的有效方法^[4]。临床研究发现,血运重建会造成不同严重程度的心肌损伤,引发不良心血管事件,进而影响患者预后^[5]。多项研究表明,血脂水平升高可使血管变硬,血管管腔变窄,导致血压升高,进而引起心脑血管系统疾病^[6]。此外,张琳^[7]指出,血脂水平异常升高是导致心室重构的重要原因。瑞舒伐他汀是临床上常用的长效降脂药物,研究显示,瑞舒伐他汀可显著改善患者的血管条件,但他汀类药物剂量每增加 1 倍,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平只会额外降低 6%^[8],因此,临床上常将瑞舒伐他汀与其他降脂类药物联合使用。基于此,本研究探讨依洛尤单抗与瑞舒伐他汀联用对急性心肌梗死患者 PCI 后降脂疗效的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 9 月—2021 年 9 月邯郸市第一医院心内科行 PCI 的急性心肌梗死患者 96 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 48 例。观察组男 27 例,女 21 例,年龄 36 ~ 79 (55.19 ± 5.43) 岁;Killip 分级: I 级 6 例, II 级 28 例, III 级 14 例;血管病变支数:单支 29 例,多支 19 例。对照组男 23 例,女 25 例,年龄 38 ~ 79 (54.06 ± 5.07) 岁;Killip 分级: I 级 7 例, II 级 30 例, III 级 11 例;血管

病变数量:单支 31 例,多支 17 例。2 组患者一般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(审批号:HDYY-LL-KY2019-K08),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 纳入标准:符合“急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)”^[9]中的诊断标准;年龄 18 ~ 80 岁;临床资料完整;LDL-C > 1.4 mmol/L。排除标准:对本研究药物过敏者;严重感染患者;既往有 PCI 术治疗史者;凝血功能障碍或合并血液系统疾病者;合并恶性肿瘤者;严重心、肺、肾功能疾病者。

1.3 治疗方法 2 组患者 PCI 术后均给予常规药物治疗,口服阿司匹林(拜耳医药保健有限公司),100 mg/次,每天 1 次;氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司],75 mg/次,每天 1 次;酒石酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司),12.5 mg/次,每天 2 次;单硝酸异山梨酯片(鲁南贝特制药有限公司),10 mg/次,每天 1 次。对照组在常规治疗的基础上给予口服瑞舒伐他汀(北京京新药业股份有限公司),10 mg/次,每晚 1 次。观察组在对照组的基础上给予依洛尤单抗(美国安进公司)皮下注射治疗,140 mg/次,每 2 周 1 次,2 组患者均持续治疗 3 个月。

1.4 观察指标与方法 (1)血脂水平检测:2 组患者治疗前、治疗后 3 个月采用 AU5800 全自动生化分析仪[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]检测 LDL-C、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、脂蛋白 a(Lp-a)水平。(2)血管内皮功能检测:2 组患者治疗前、治疗后 3 个月采用放射免疫法检测血清心肌内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血管性血友病因子(vWF)。(3)炎症因子指标检测:2 组患者治疗前、治疗后 3 个月采用酶联

免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。(4)心功能检查:2 组患者治疗前、治疗后 3 个月检查左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)。(5)冠状动脉造影检查:2 组患者治疗后 3 个月检测冠状动脉造影,并行冠状动脉狭窄程度分级(TIMI)、心肌灌注呈色分级(MBG)^[10-11]。(6)主要心血管不良事件(MACE)统计:2 组患者术后随访 6 个月,记录急性心肌梗死、复发心绞痛、心源性猝死、心力衰竭等不良事件。(7)不良反应观察:记录分析 2 组治疗期间不良反应,包括恶心呕吐、皮疹、呼吸不畅、肝酶升高等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Kaplan-Meier 生存分析法比较 2 组 MACE。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血脂水平比较 治疗前 2 组 LDL-C、TC、TG、Lp-a 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,2 组 LDL-C、TC、TG、Lp-a 较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后血管内皮功能比较 治疗前 2 组血清 ET-1、vWF、NO 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,2 组血清 ET-1、vWF 较治疗前降低,NO 较治疗前升高,且观察组改善程度优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 2 组治疗前后血清炎性指标比较 治疗前,2 组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,2 组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 2 组治疗前后心功能比较 治疗前,2 组 LVEF、

LVESD、LVEDD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,2 组 LVEF 升高,LVESD、LVEDD 降低,且观察组改善程度优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 2 对照组和观察组治疗前后血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of vascular endothelial function between control group and observation group before and after treatment

| 组别 | 时间 | ET-1 (ng/L) | vWF (%) | NO (μ mol/L) |
|---------------|--------|------------------|--------------------|-------------------|
| 对照组 (n=48) | 治疗前 | 66.58 \pm 8.25 | 104.82 \pm 19.44 | 52.11 \pm 6.35 |
| | 治疗3个月后 | 49.36 \pm 6.20 | 94.52 \pm 16.77 | 66.23 \pm 8.74 |
| 观察组 (n=48) | 治疗前 | 67.07 \pm 7.41 | 102.47 \pm 18.53 | 50.26 \pm 6.80 |
| | 治疗3个月后 | 42.65 \pm 5.14 | 80.96 \pm 15.03 | 74.62 \pm 9.65 |
| t/P 对照组内值 | | 11.560/ <0.001 | 2.780/ 0.007 | 9.055/ <0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 18.761/ <0.001 | 6.246/ <0.001 | 14.296/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 5.772/ <0.001 | 4.172/ <0.001 | 4.465/ <0.001 |

表 3 对照组和观察组治疗前后血清炎性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum inflammatory indexes between control group and observation group before and after treatment

| 组别 | 时间 | TNF- α (ng/L) | IL-6 (ng/L) | hs-CRP (mg/L) |
|---------------|--------|----------------------|------------------|-----------------|
| 对照组 (n=48) | 治疗前 | 30.46 \pm 5.26 | 55.01 \pm 9.27 | 7.12 \pm 1.56 |
| | 治疗3个月后 | 19.00 \pm 4.13 | 28.73 \pm 5.38 | 3.13 \pm 1.20 |
| 观察组 (n=48) | 治疗前 | 31.29 \pm 5.53 | 52.66 \pm 8.35 | 7.65 \pm 1.94 |
| | 治疗3个月后 | 15.76 \pm 3.28 | 21.58 \pm 4.23 | 2.28 \pm 0.93 |
| t/P 对照组内值 | | 11.872/ <0.001 | 16.987/ <0.001 | 14.045/ <0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 16.734/ <0.001 | 23.004/ <0.001 | 17.293/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 4.256/ <0.001 | 7.238/ <0.001 | 3.879/ <0.001 |

表 4 对照组和观察组治疗前后心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of cardiac function between control group and observation group before and after treatment

| 组别 | 时间 | LVEF (%) | LVESD (mm) | LVEDD (mm) |
|---------------|--------|------------------|------------------|------------------|
| 对照组 (n=48) | 治疗前 | 46.95 \pm 6.37 | 43.45 \pm 5.66 | 62.74 \pm 5.77 |
| | 治疗3个月后 | 52.11 \pm 6.70 | 37.82 \pm 5.17 | 56.16 \pm 5.22 |
| 观察组 (n=48) | 治疗前 | 46.31 \pm 6.08 | 44.93 \pm 5.40 | 61.22 \pm 5.36 |
| | 治疗3个月后 | 58.52 \pm 6.68 | 33.96 \pm 5.01 | 51.42 \pm 4.83 |
| t/P 对照组内值 | | 3.867/ <0.001 | 5.088/ <0.001 | 5.859/ <0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 9.365/ <0.001 | 10.318/ <0.001 | 9.410/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 4.811/ <0.001 | 3.715/ <0.001 | 4.618/ <0.001 |

表 1 对照组和观察组治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab. 1 Comparison of blood lipid levels between control group and observation group before and after treatment

| 组别 | 时间 | LDL-C | TC | TG | Lp-a |
|---------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| 对照组 (n=48) | 治疗前 | 3.22 \pm 0.83 | 4.97 \pm 1.08 | 1.97 \pm 0.68 | 257.96 \pm 58.32 |
| | 治疗3个月后 | 2.11 \pm 0.63 | 4.16 \pm 0.73 | 1.62 \pm 0.51 | 191.22 \pm 40.55 |
| 观察组 (n=48) | 治疗前 | 3.22 \pm 0.83 | 4.86 \pm 1.02 | 1.92 \pm 0.65 | 273.54 \pm 65.73 |
| | 治疗3个月后 | 1.03 \pm 0.58 | 2.35 \pm 0.67 | 1.40 \pm 0.44 | 152.30 \pm 37.49 |
| t/P 对照组内值 | | 7.380/ <0.001 | 4.305/ <0.001 | 2.853/ 0.005 | 6.510/ <0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 14.984/ <0.001 | 14.250/ <0.001 | 13.416/ <0.001 | 11.101/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 8.657/ <0.001 | 12.656/ <0.001 | 2.571/ <0.001 | 4.883/ <0.001 |

2.5 2 组冠状动脉造影结果比较 治疗 3 个月后, 2 组 TIMI 3 级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组 MBG 2~3 级比例高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 对照组和观察组冠状动脉造影结果比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of coronary angiography results between control group and observation group

| 组别 | 例数 | TIMI 3 级 | MBG 2~3 级 |
|------------|----|------------|-----------|
| 对照组 | 48 | 46(95.83) | 37(77.08) |
| 观察组 | 48 | 48(100.00) | 45(93.75) |
| χ^2 值 | | 2.043 | 5.352 |
| P 值 | | 0.153 | 0.021 |

2.6 2 组 MACE 比较 Kaplan-Meier 生存曲线显示, 随访 6 个月期间, 观察组的 MACE 发生率为 4.17% (2/48), 显著低于对照组的 16.67% (8/48), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 3.891, P = 0.049$), 见表 6、图 1。

表 6 对照组和观察组 MACE 比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of MACE between control group and observation group

| 组别 | 例数 | 急性心肌梗死 | 复发心绞痛 | 心源性猝死 | 心力衰竭 | MACE 发生率 (%) |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|--------------|
| 对照组 | 48 | 2(4.17) | 4(8.33) | 1(2.08) | 1(2.08) | 16.67 |
| 观察组 | 48 | 1(2.08) | 1(2.08) | 0 | 0 | 4.17 |

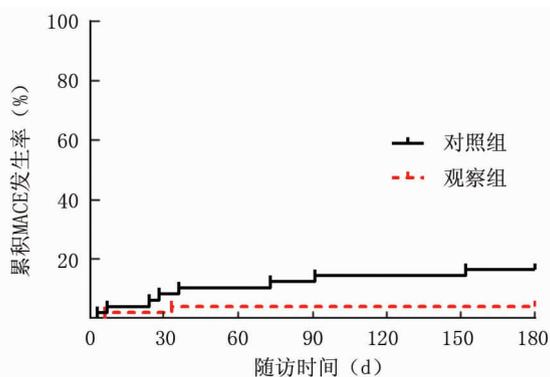


图 1 对照组和观察组随访 6 个月累积 MACE 发生率

Fig. 1 The cumulative incidence of MACE in the control group and the observation group during the 6-month follow-up

2.7 2 组不良反应比较 观察组治疗期间不良反应总发生率为 14.58%, 对照组为 12.50%, 2 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.089, P = 0.765$), 见表 7。

3 讨论

急性心肌梗死是由冠状动脉主要分支的突然阻塞

表 7 对照组和观察组不良反应比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of adverse reactions between control group and observation group

| 组别 | 例数 | 恶心呕吐 | 皮疹 | 呼吸不畅 | 肝酶升高 | 总发生率 (%) |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 48 | 3(6.25) | 2(4.17) | 0 | 0 | 12.50 |
| 观察组 | 48 | 4(8.33) | 1(2.08) | 1(2.08) | 1(2.08) | 14.58 |

或闭塞, 导致心肌细胞缺血或梗塞引起的心肌坏死。PCI 是目前急性心肌梗死首选的早期再灌注治疗策略, 目的在于恢复梗死血管的血流, 从而减轻心肌损伤^[12]。临床研究发现, 虽然许多患者开通了心外膜梗死相关血管, 但是又因微血管阻塞、动脉斑块不稳定等原因不能达到有效的心肌灌注^[13]。依洛尤单抗是一类新型降脂药物, 其可通过与 PCSK9 结合, 抑制循环中的 PCSK9 与 LDL 受体结合, 从而使血液中的 LDL 受体数量增加, 进而降低血清 LDL-C 水平^[14]。最近一项研究表明, 依洛尤单抗联合他汀类药物可有效降低急性冠状动脉综合征患者的 LDL-C 水平, 降低 MACE, 改善预后^[15]。

以往的研究表明, LDL-C、Lp-a 水平异常升高是造成动脉粥样硬化的独立危险因素, 且不良心血管事件的发生率随着 LDL-C 水平升高而升高^[16]。本研究中, 治疗 3 个月后观察组血清 LDL-C、TC、TG、Lp-a 低于对照组, 提示依洛尤单抗可通过有效降低急性心肌梗死患者的血脂水平, 提高治疗效果, 与 O'Donoghue 等^[17]的研究结果类似。Su 等^[18]研究指出, 与单纯他汀类药物相比, PCSK9 抑制剂联合他汀类药物治疗的降脂效果更好, 长期使用可有效减少 MACE。

ET-1 是一种氨基酸肽, 主要由人体血管内皮细胞合成。研究发现, ET-1 对维持基础血管张力与心血管系统稳态具有重要作用^[19]。vWF 是一种多聚体糖蛋白, 其可通过同时与胶原纤维和血小板结合介导血栓形成。研究证实, vWF 水平越高, 血管内皮细胞损害程度越严重^[20-22]。NO 是由血管内皮细胞分泌的血管活性因子, 具有调节血管内皮细胞成长和血管舒缩的作用。本研究中, 治疗 3 个月后观察组血清 ET-1、vWF 低于对照组, NO 高于对照组, 提示依洛尤单抗可有效改善急性心肌梗死患者血管内皮功能。分析其原因, 可能与 PCSK9 可促进氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的内皮凋亡过程有关。研究证实, PCSK9 siRNA 可抑制促凋亡基因 Bax 表达和抗凋亡基因 Bcl-2 表达, 抑制 Caspase-9、Caspase-3 的表达与活性进而参与内皮细胞的凋亡^[23]。

大量研究表明, 脂质代谢失调可引起机体炎症反应, 从而介导心肌损伤, 进而加重急性心肌梗死患者病

情^[24-26]。TNF- α 、IL-6 是机体重要的促炎因子,hs-CRP 是急性期反应蛋白,三者可反映机体炎性反应水平。本研究中,观察组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 低于对照组,提示依洛尤单抗可有效降低患者炎性反应。分析可能是因为 PCSK9 可通过 ox-LDL 介导的 TLRs 活性增强,引起 NF- κ B 等炎性细胞因子表达增加,导致内皮细胞、血管平滑肌细胞的促炎因子成熟和分泌,进而促进动脉血管硬化^[27]。此外,ox-LDL 还可促进细胞内胆固醇蓄积及泡沫细胞形成,进而加速动脉粥样硬化进程^[28]。

LVEF 可用于心脏射血功能的评估,LVESD、LVEDD 是评估左心室收缩功能的重要指标。本研究中,治疗 3 个月后,观察组 LVEF 高于对照组,LVESD、LVEDD 低于对照组;观察组 MBG 2~3 级比例高于对照组,提示依洛尤单抗可有效改善急性心肌梗死患者的心功能,促进心肌恢复血液供应。究其原因,可能是 PCSK9 抑制剂可能通过上述抗炎性反应和抗氧化机制,改善缺血/再灌注导致的心肌损伤,并减少心律失常风险,进一步改善心功能。以往的研究表明,他汀类药物联合依洛尤单抗不仅可降低 LDL-C 水平,还可使 MACE 发生率降低 20%,本研究与 Nicholls 等^[29]的结果类似。2 组不良反应总发生率无显著差异,提示依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗的安全性较好。

综上所述,依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀可有效降低血脂水平,改善血管内皮功能和心功能,抑制炎性反应,降低 MACE 发生率,且安全性较好。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

申晨:资料收集整理,实施研究过程,论文撰写,论文修改;王晓丽:设计研究方案,课题设计,论文审核;张晓玉、付茜茜:分析试验数据;赵秀峰:提出研究思路,设计研究方案,论文审核

参考文献

[1] 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. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2021.03.033.

[2] Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction[J]. N Engl J Med,2019,380(2):171-176. DOI:10.1056/NEJMr1808137.

[3] Zeymer U, Bueno H, Granger CB, et al. Acute cardiovascular care association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020,9(2):183-197. DOI:10.1177/2048872619894254.

[4] 梁记华,闫世冉,杨倩,等. 比伐卢定联合替罗非班在高血栓负荷

急性心肌梗死介入治疗中的安全性和有效性研究[J]. 中国临床实用医学,2021,12(2):15-19. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20210308.00670.

[5] 陈卫海,丁元昌,尤华,等. 依洛尤单抗联合阿托伐他汀对冠心病患者冠状动脉斑块的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(12):830-834. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2021.12.07.

[6] 吴永辉,任凤学. 依折麦布联合阿托伐他汀在急性心肌梗死调脂治疗未达标患者中的疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):464-466. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2020.04.22.

[7] 张琳. 不同剂量阿托伐他汀对急性心肌梗死患者介入治疗后血脂水平及心室重构的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1176-1179. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.06.062.

[8] 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.

[9] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.

[10] TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings[J]. New England Journal of Medicine, 1985,312(14):932-936. DOI:10.1056/NEJM198504043121437.

[11] Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade[J]. Circulation, 1998,97(23):2302-2306. DOI:10.1161/01.cir.97.23.2302.

[12] Maznyczka AM, Oldroyd KG, Greenwood JP, et al. Comparative significance of invasive measures of microvascular injury in acute myocardial infarction [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020,13(5):e008505. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008505.

[13] 蒋守涛,吴永刚,叶少强,等. 通阳宽胸方联合 PCI 治疗急性心肌梗死疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西中医,2020,41(7):871-874. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2020.07.009.

[14] 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. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2021.03.024.

[15] 雷志均,吴忧,石峰飞,等. 依洛尤单抗对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后不良心血管事件的影响[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(1):47-52. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.01.010.

[16] 蔡正哲,罗焕荣. 急性心肌梗死患者早期生存状态的影响因素[J]. 医学新知杂志,2019,29(5):498-500. DOI:10.3969/j.issn.1004-5511.2019.05.010.

[17] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk: insights from the FOURIER trial[J]. Circulation, 2019,139(12):1483-1492. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.

- Zhai YY. Distribution and risk factors of ventilator-associated pneumonia pathogens [J]. *Systems Medicine*, 2020, 5 (17): 31-33. DOI:10.19368/j.cnki.2096-1782.2020.17.031.
- [19] Shi Z, Tang S, Chen Y, et al. Application of a glycaemic control optimization programme in patients with stress hyperglycaemia [J]. *Nurs Crit Care*, 2016, 21(5):304-310. DOI:10.1111/nicc.12121.
- [20] 刘新光,李清涛,张玉东,等. 儿童血流感染病原菌分布情况及 mNAP、Presepsin、TREM-1 的早期预测价值 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(4): 378-382. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.012.
- Liu XG, Li QT, Zhang YD, et al. Distribution of pathogenic bacteria in children with bloodstream infection and the early predictive value of mNAP, Presepsin and TREM-1 [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(4):378-382. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.012.
- [21] 李敬燕,王继红,王吉刚,等. 血液病住院患者血流感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(11): 1261-1263. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.11.27.
- [22] See KC. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(10): 1719-1730. DOI:10.4239/wjdv12.i10.1719.
- [23] 梁磊,岳岩坤,祁佳,等. 乌司他丁对危重症血流感染患者血清炎症因子及肌酐水平的影响 [J]. *中国医药*, 2019, 14(2): 271-274. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.02.029.
- Liang B, Yue YK, Qi J, et al. Effect of ulinastatin on serum inflammatory factors and creatinine in critical patients with bloodstream infection [J]. *China Medicine*, 2019, 14(2): 271-274. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.02.029.
- [24] Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, et al. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1): CD000022. DOI: 10.1002/14651858.CD000022.pub4.
- [25] 张雅静,许津莉,袁二伟,等. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原菌分布与耐药性及影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(15): 2375-2378, 2391. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-181986.
- Zhang YJ, Xu JL, Yuan EW, et al. Pathogen distribution, drug resistance and influencing factors of neonatal ventilator-associated pneumonia [J]. *Chinese Journal of Hospital Infectious Diseases*, 2019, 29(15):2375-2378, 2391. DOI:10.11816/cn.ni.2019-181986.
- [26] 高国栋,黑飞龙,吉冰洋,等. 128 例成人体外膜肺氧合支持治疗患者相关并发症回顾分析 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2015, 15(1):1197-1201. DOI: CNKI;SUN;ZGFB.0.2015-01-007.
- Gao GD, Hei FL, Ji BY, et al. Retrospective analysis of complications of 128 adult patients managed by extracorporeal membrane oxygenation in Fuwai Hospital [J]. *Molecular Cardiology of China*, 2015, 15(1):1197-1201. DOI: CNKI;SUN;ZGFB.0.2015-01-007.
- [27] 孙各琴,李斌飞,叶子,等. 体外膜肺氧合支持治疗患者的感染危险因素分析 [J/OL]. *中华胸部外科电子杂志*, 2016, 3(4): 209-215. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.04.04.
- Sun GQ, Li BF, Ye Z, et al. Infection factors for patients treated with extracorporeal membrane oxygenation [J/OL]. *Chinese Journal of Thoracic Surgery; Electronic Edition*, 2016, 3(4): 209-215. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.04.04.

(收稿日期:2022-06-17)

(上接 911 页)

- [18] Su Z, Hang P, Hu J, et al. Aloe-emodin exerts cholesterol-lowering effects by inhibiting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemic rats [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2020, 41(8): 1085-1092. DOI:10.1038/s41401-020-0392-8.
- [19] 戚凤君,张涛,董志,等. 瑞舒伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者炎症因子与血管内皮细胞因子的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(12): 1887-1890. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.12.037.
- [20] 李蒙,胡宏宇,穆利英,等. 高负荷量瑞舒伐他汀配合复方丹参滴丸对 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 后心电图 ST 段回落不良患者血管内皮功能及预后的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(26): 2893-2898. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.26.010.
- [21] 唐细梅,张志能,肖纯,等. 重组人脑利钠肽联合呋塞米对急性心肌梗死患者血清 MMP-2、GDF-15、CYR61 水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(4): 325-328, 333. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.001.
- [22] 张海宁,杨会萍,任骞,等. 血清 BDNF 和 CA125 水平对急性心肌梗死患者病情及预后的评估价值 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(1): 12-16. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.01.004.
- [23] 王均强,董少华,阿丽娜,等. 依洛尤单抗联合他汀类药物治疗急性冠脉综合征患者高血脂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.
- [24] 陈卫海,丁元昌,尤华,等. 依洛尤单抗联合阿托伐他汀对冠心病患者冠状动脉斑块的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(12): 830-834. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.12.07.
- [25] 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.
- [26] 赵翰文,丁士勤,龚敏,等. 远端缺血后适应在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心血管转归中有效性及安全性分析 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(6): 680-682. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.06.27.
- [27] 许景涵,左俊荣,韩楚仪,等. PCSK9 抑制剂在 ox-LDL 诱导 HUVECs 损伤中的保护作用研究 [J]. *天津医药*, 2021, 49(7): 683-688. DOI:10.11958/20210220.
- [28] Tiniakou E, Rivera E, Mammen AL, et al. Use of proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 inhibitors in statin-associated immune-mediated necrotizing myopathy: A Case Series [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2019, 71(10): 1723-1726. DOI: 10.1002/art.40919.
- [29] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384. DOI:10.1001/jama.2016.16951.

(收稿日期:2022-03-15)