

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.002

心血管疾病专题

# 依洛尤单抗注射液对急性心肌梗死患者血脂、肝肾功能、心功能的影响

赵泳捷, 林泽阳, 冯高科, 宋涛, 黄燕



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82100331); 湖北省自然科学基金(2023AFB797); 武汉市知识创新专项项目(2022020801020484)

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院心内科/武汉大学第一临床学院

通信作者: 黄燕, E-mail: huangyan721@whu.edu.cn

**【摘要】目的** 探讨前蛋白转换酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂—依洛尤单抗注射液对急性心肌梗死 (AMI) 患者血脂、肝肾功能、心脏结构和心功能、再发心血管事件的影响。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月于武汉大学人民医院心内科就诊的 AMI 患者 106 例为研究对象, 根据随机数字表法将患者分为对照组 ( $n=53$ ) 与观察组 ( $n=53$ )。对照组患者采用他汀类药物进行降脂治疗, 观察组患者在对照组治疗基础上给予依洛尤单抗注射液, 2 组患者均连续用药 1 个月并进行复查。比较 2 组患者治疗前后血脂水平、肝肾功能、超声心动图检查指标及心血管不良事件发生率。**结果** 治疗 1 个月后, 2 组患者 TC、LDL-C 水平均低于治疗前, 且观察组均低于对照组 ( $t/P=3.656/ < 0.001, 4.342/ < 0.001$ ), 2 组 TG、HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 个月后, 2 组 ALT、AST 水平均低于治疗前 ( $t/P=3.877/ < 0.001, 5.082/ < 0.001, 10.172/ < 0.001, 13.644/ < 0.001$ ), 但治疗后 2 组 ALT、AST 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗前后 2 组肾功能指标比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 个月后, 观察组左心室射血分数 (LVEF) 高于治疗前 ( $t/P=3.542/0.001$ ), 对照组、观察组室间隔厚度 (IVSD) 均小于治疗前 ( $t/P=3.005/0.004, 3.042/0.004$ ); 治疗 1 年后, 观察组心血管不良事件发生率为 3.8%, 低于对照组的 20.8% ( $\chi^2=7.102, P=0.008$ )。**结论** 依洛尤单抗注射液可大幅降低 AMI 患者血脂和心血管不良事件再发率, 改善心功能, 同时对肝肾功能无显著影响。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 依洛尤单抗注射液; 血脂; 肝肾功能; 再发心血管不良事件; 疗效**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A**Effect of evolocumab injection on lipid profile, liver and renal function, and cardiac function in patients with acute myocardial infarction** Zhao Yongjie, Lin Zeyang, Feng Gaoke, Song Tao, Huang Yan. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, The First Clinical College of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82100331); Natural Science Foundation of Hubei Province of China (2023AFB797); Knowledge Innovation Special Project of Wuhan (2022020801020484)

Corresponding author: Huang Yan, E-mail: huangyan721@whu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) inhibitors on lipid profiles, liver and renal function, and recurrent cardiovascular events in patients after myocardial infarction. **Methods**A total of 106 patients with acute myocardial infarction who were treated at the Renmin Hospital of Wuhan University from 2020 to 2023 were retrospectively collected for this study. Patients were divided into a control group ( $n=53$ ) and an observation group ( $n=53$ ) according to the treatment plan. Patients in the control group received statin therapy for lipid-lowering treatment, while patients in the observation group received PCSK9 inhibitors in addition to statin therapy. Both groups of patients received continuous medication for one month and underwent follow-up examinations. The lipid levels, liver and renal function, and echocardiographic parameters before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of TCh, LDL-C were lower than before treatment in two groups, and the TCh and LDL-C levels in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=3.656/ < 0.001, 4.342/ < 0.001$ ), and the levels of TG was lower than before treatment in the observation group. However, there was no significant difference between the comparison of HDL-C levels in the 2 groups after treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of ALT and

AST in 2 groups were lower than before treatment ( $t/P=3.877/<0.001$ ,  $5.082/<0.001$ ,  $10.172/<0.001$ ,  $13.644/<0.001$ ), but there was no difference in the ALT levels between 2 groups after treatment ( $P>0.05$ ). There was no difference in the renal function index in 2 groups after treatment and in both 2 groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the level of LVEF was higher in the observation group ( $t/P=3.542/0.001$ ), and IVSD in the 2 groups were lower than before treatment ( $t/P=3.005/0.004, 3.042/0.004$ ). The incidence of cardiovascular adverse events in the observation group was 3.8%, lower than 20.8% in the control group ( $\chi^2/P=7.102/0.008$ ). **Conclusion** PCSK9 inhibitors can significantly reduce lipid levels and the rate of cardiovascular adverse events in patients with Acute Myocardial Infarction (AMI) and improve cardiac function, with no significant impact on liver and renal function.

**【Key words】** Acute myocardial infarction; Evolocumab injection; Lipid levels; Liver function and renal function; Recurrent cardiovascular adverse event; Clinical efficacy

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉血管持续、完全闭塞, 冠状动脉血供急剧减少或中断所致的严重心血管疾病, 主要表现为突然发生较重且持久的胸痛或胸闷、严重心律失常等, 具有高发病率、高病死率和高误诊率的特点<sup>[1]</sup>。随着我国经济发展和人民生活水平的提高, AMI 的发病率及病死率逐年升高。根据 The World Bank 报告显示, 到 2030 年我国的心肌梗死患者数量将达到 2 300 万<sup>[2]</sup>。脂质代谢异常是 AMI 最重要的危险因素之一, 其中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 在 AMI 的进展过程中尤其关键, 因此降低患者的 LDL-C 水平在 AMI 治疗中具有重要意义<sup>[3]</sup>。然而在应用他汀类药物治疗后, 部分 AMI 患者的血脂水平仍不能得到满意控制, 且对于心血管事件的预防效果也并不理想<sup>[4]</sup>。前蛋白转换酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂是一种近年来上市的新型单克隆抗体型降脂药物。大量研究证实<sup>[5]</sup>, PCSK9 抑制剂有强大的降脂效果, 能明显降低心血管不良事件发生风险, 兼具良好的安全性。本研究探讨分析在他汀类药物治疗基础上联合使用 PCSK9 抑制剂——依洛尤单抗注射液对于 AMI 患者血脂水平、肝肾功能、心脏结构和心功能、再发心血管不良事件概率的影响, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月武汉大学人民医院心内科就诊的 AMI 患者 106 例为研究对象, 根据随机数字表法将患者分为对照组 ( $n=53$ ) 与观察组 ( $n=53$ )。2 组患者临床资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (WDRY2021-KS067), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① AMI 诊断符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》中的诊断标准<sup>[6]</sup>, 经心电图、超声心动图、心肌损伤标志物 (高敏肌钙蛋白 I、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶) 等检查

确诊为 AMI, 伴有典型的胸痛症状, 且需要溶栓治疗或 PCI 治疗; ②能配合治疗且至少进行 1 个月随访复诊。(2) 排除标准: ①高敏肌钙蛋白 I  $<1.0 \mu\text{g/L}$  者; ②合并恶性肿瘤者; ③合并严重自身免疫性或感染性疾病者; ④他汀类药物或依洛尤单抗过敏者; ⑤联合使用依折麦布降脂治疗者。

表 1 对照组和观察组 AMI 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group of AMI patients

项目		对照组 ( $n=53$ )	观察组 ( $n=53$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别 [例 (%)]	男	36 (67.90)	38 (71.70)	0.179	0.672
	女	17 (32.10)	15 (28.30)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		71.75 $\pm$ 8.63	69.79 $\pm$ 7.21	1.270	0.207
高血压 [例 (%)]		32 (60.40)	25 (47.20)	1.860	0.173
糖尿病 [例 (%)]		12 (22.60)	11 (20.80)	0.056	0.814
冠心病 [例 (%)]		18 (34.00)	13 (24.50)	1.140	0.286
吸烟史 [例 (%)]		14 (26.40)	11 (20.80)	0.471	0.492

1.3 治疗方法 2 组患者均按照冠心病的 2 级预防原则标准用药。对照组患者给予阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 规格 20 mg/片) 20 mg 口服, 每晚 1 次; 观察组患者在对照组治疗基础上, 联合依洛尤单抗注射液 (美国 Amgen Manufacturing Limited, 规格: 1 ml: 140 mg) 140 mg 皮下给药, 每 2 周 1 次, 连续用药 1 个月后进行复查。

## 1.4 观测指标与方法

1.4.1 血液生化指标检测: 2 组患者均在入院时及出院后门诊复查时抽取肘静脉血 5 ml, 以西门子 Dimension<sup>®</sup> EXL with LM 全自动生化分析系统及配套试剂盒, 采用酶联免疫吸附法测定: (1) 血脂, 包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、LDL-C; (2) 肝功能, 包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST); (3) 肾功能, 包括肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA) 水平, 并计

算预估肾小球滤过率 (eGFR)。

1.4.2 超声心动图检查:2 组患者在入院第 1 天均进行床旁超声心动图检查,并在出院后 1 个月进行超声心动图复查,包括左心房内径 (LAD)、右心房内径 (RAD)、室间隔厚度 (IVSD)、左心室射血分数 (LVEF)。

1.4.3 心血管不良事件记录:观察患者出院后 1 年内再发心血管事件,包括 AMI、严重心律失常、心力衰竭等,需要再次入院并进行冠状动脉介入治疗。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;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,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组治疗前后血脂水平比较 治疗前,观察组 TC 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ );治疗 1 个月后,2 组患者 TC、LDL-C 水平均低于治疗前,且观察组均低于对照组 ( $P < 0.01$ ),观察组 TG 水平低于治疗前 ( $P < 0.01$ ),而治疗前后 2 组患者 HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.2 2 组治疗前后肝功能比较 治疗前 2 组患者 ALT、AST 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1 个月后,2 组 ALT、AST 水平均低于治疗前 ( $P < 0.01$ ),但 2 组患者 ALT、AST 水平比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.3 2 组治疗前后肾功能比较 治疗前 2 组患者 SCr、BUN、UA、eGFR 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1 个月后,2 组 SCr、BUN、UA、eGFR 与治疗前比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );且 2 组 SCr、BUN、UA、eGFR 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 3 对照组与观察组 AMI 患者治疗前后肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s, U/L$ )

Tab. 3 Comparison of liver function indicators between control group and observation group of AMI patients

组别	时间	ALT	AST
对照组 (n=53)	治疗前	32.32 ± 15.25	46.42 ± 15.02
	治疗后	24.21 ± 9.13	24.85 ± 6.81
观察组 (n=53)	治疗前	35.30 ± 14.00	50.81 ± 14.27
	治疗后	25.36 ± 9.22	22.77 ± 6.92
<i>t/P</i> 对照组内值		3.877/ <0.001	10.172/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		5.082/ <0.001	13.644/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗前组间值		1.048/ 0.297	1.545/ 0.125
<i>t/P</i> 治疗后组间值		0.646/ 0.520	1.557/ 0.123

注:ALT. 丙氨酸氨基转移酶;AST. 天门冬氨酸氨基转移酶。

2.4 2 组治疗前后超声心动图比较 治疗 1 个月后,2 组 IVSD 低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),但治疗前后 2 组 LAD、RAD 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),而观察组治疗后 LVEF 高于治疗前 ( $P < 0.01$ );治疗后 2 组患者 LAD、RAD、LVEF、IVSD 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 5。

2.5 2 组心血管不良事件发生率比较 随访 1 年后,观察组心血管不良事件发生率为 3.8% (再发心肌梗死 2 例),低于对照组的 20.8% (再发心肌梗死 5 例,严重心律失常 3 例,心力衰竭 3 例),差异有统计学意义 ( $\chi^2/P = 7.102/0.008$ )。

## 3 讨论

AMI 通常指因持久而严重的心肌缺血所致的部分心肌急性坏死,是冠状动脉粥样硬化性心脏病中最严重的表现,临床表现为持久的胸骨后剧烈疼痛、急性循环功能障碍、心律失常、心力衰竭、白细胞计数和血清心肌损伤标志酶的升高以及心电图进行性演变等。血脂异常被认为是导致 AMI 病程进展的主要机制之一,因此纠正血脂紊乱是改善 AMI 患者预后的关键。

表 2 对照组与观察组 AMI 患者治疗前后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s, mmol/L$ )

Tab. 2 Comparison of blood lipid levels between control group and observation group of AMI patients

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组 (n=53)	治疗前	4.12 ± 0.99	1.57 ± 0.56	0.98 ± 0.26	2.55 ± 0.89
	治疗后	3.37 ± 0.79	1.56 ± 0.49	0.99 ± 0.29	1.78 ± 0.67
观察组 (n=53)	治疗前	4.59 ± 1.28	1.63 ± 0.56	0.98 ± 0.27	2.92 ± 1.08
	治疗后	2.81 ± 0.79	1.47 ± 0.46	0.95 ± 0.25	1.21 ± 0.68
<i>t/P</i> 对照组内值		4.909/ <0.001	0.140/0.889	0.297/0.767	5.726/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		11.023/ <0.001	2.330/0.024	0.859/0.394	11.579/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗前组间值		2.119/ 0.036	0.619/0.538	0.099/0.921	1.899/ 0.060
<i>t/P</i> 治疗后组间值		3.656/ <0.001	0.979/0.330	0.701/0.485	4.342/ <0.001

注:TC. 总胆固醇;TG. 三酰甘油;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇。

表 4 对照组与观察组 AMI 患者治疗前后肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of renal function between control group and observation group of AMI patients

组别	时间	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	UA(mmol/L)	eGFR(ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )
对照组 (n=53)	治疗前	83.40 ± 10.89	7.14 ± 1.76	392.83 ± 90.20	82.31 ± 18.74
	治疗后	87.55 ± 16.29	7.00 ± 2.05	383.09 ± 91.60	80.02 ± 13.99
观察组 (n=53)	治疗前	86.02 ± 13.39	7.04 ± 1.71	390.02 ± 83.55	83.92 ± 17.37
	治疗后	87.62 ± 15.85	6.80 ± 1.94	380.23 ± 86.66	81.87 ± 15.94
t/P 对照组内值		1.989/0.052	0.421/0.675	0.627/0.533	1.090/0.281
t/P 观察组内值		0.726/0.471	0.884/0.381	0.718/0.476	0.997/0.323
t/P 治疗前组间值		1.106/0.271	0.280/0.780	0.166/0.868	0.461/0.646
t/P 治疗后组间值		0.024/0.981	0.533/0.595	0.166/0.869	0.636/0.526

注:SCr. 血肌酐;BUN. 尿素氮;UA. 尿酸;eGFR. 预估肾小球滤过率。

表 5 对照组与观察组 AMI 患者治疗前后超声心动图比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of echocardiography between control and observation groups of AMI patients

组别	时间	LAD(mm)	RAD(mm)	IVSD(mm)	LVEF(%)
对照组 (n=53)	治疗前	36.85 ± 6.34	35.04 ± 5.64	10.38 ± 1.30	49.43 ± 9.24
	治疗后	37.06 ± 5.03	35.19 ± 4.05	9.85 ± 1.10	50.94 ± 9.40
观察组 (n=53)	治疗前	35.64 ± 4.43	33.83 ± 3.84	10.15 ± 1.28	49.75 ± 9.20
	治疗后	35.11 ± 5.56	33.98 ± 2.93	9.49 ± 1.49	52.81 ± 8.76
t/P 对照组内值		0.229/0.820	0.247/0.806	3.005/0.004	1.060/0.294
t/P 观察组内值		0.787/0.435	0.278/0.782	3.042/0.004	3.542/0.001
t/P 治疗前组间值		1.138/0.258	1.300/0.197	0.903/0.369	0.179/0.858
t/P 治疗后组间值		1.888/0.062	1.760/0.081	1.410/0.161	1.059/0.292

注:LAD. 左心房内径;RAD. 右心房内径;IVSD. 室间隔厚度;LVEF. 左心室射血分数。

PCSK9 抑制剂是一种新型的降脂药物,主要通过抑制 PCSK9 的功能来发挥作用。既往研究表明<sup>[7]</sup>, PCSK9 抑制剂可以与血清 PCSK9 结合,通过阻断 LDL 受体在溶酶体内降解的过程,致使 LDL 受体在肝细胞膜上大量积累,从而提高血浆 LDL-C 清除速率来发挥强大的降脂效果。本研究中可见,观察组治疗后 TC 和 LDL-C 较治疗前分别下降 35.64% 和 55.42%,高于对照组下降幅度(14.41% 和 23.55%),提示应用 PCSK9 抑制剂降低 TC 和 LDL-C 的能力明显比单用他汀类药物更强。在 Koskinas 等<sup>[8]</sup>关于 PCSK9 抑制剂用于早期降低急性冠状动脉综合征(ACS)患者 LDL-C 的研究中,给予 PCSK9 抑制剂治疗的观察组 LDL-C 水平在第 8 周时从 3.61 mmol/L 降至 0.79 mmol/L,而同时期安慰剂组 LDL-C 水平仅从 3.42 mmol/L 降至 2.06 mmol/L;分别与基线相比,2 组平均变化幅度的差异为 40.7%,与本研究结果类似。此外,本研究中观察组治疗前 TC 明显高于对照组,提示纳入的受试者存在基线偏倚,可能与患者病情差异有关。在临床实际应用中,病情较重、血脂水平较高的 AMI 患者可能更倾向于采取他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂的方案治疗以达到快速、满意的降脂效果。

目前关于 PCSK9 抑制剂对 TG 和 HDL-C 的有效

性在不同的临床研究中仍存在争议。在 Watts 等<sup>[9]</sup>的研究中应用 PCSK9 抑制剂治疗后 TG 和 HDL-C 较治疗前差异均无统计学意义;国内也有 PCSK9 抑制剂治疗前后 TG 和 HDL-C 水平差异无统计学意义的报道<sup>[10]</sup>。但也有部分研究显示<sup>[11]</sup>,PCSK9 抑制剂具有一定的降低 TG 作用,其机制可能与 PCSK9 通过脂蛋白脂肪酶(LPL)途径发挥降低 TG 作用或其与贝特类药物在降低 TG 的过程可能存在协同增效作用有关<sup>[12]</sup>。PCSK9 抑制剂对血浆 TG 水平相对温和的影响可能是由于富含 TG 的含 apoB 脂蛋白的产生增加所致,这抵消了 LDL 受体上调导致的 TG 清除率增加<sup>[13]</sup>。而本研究也观察到 PCSK9 抑制剂可降低 TG。彭彦人等<sup>[14]</sup>研究发现 PCSK9 抑制剂对于不同 TG 基线降低幅度有所差异,且其效果与患者基线 TG 水平呈正相关。总之,PCSK9 抑制剂对于 AMI 患者 TG 和 HDL-C 水平的影响及其机制仍需更多相关研究进一步探讨。

已有研究证实<sup>[15]</sup>,血脂异常与 AMI 患者再发心肌梗死密切相关,而高 LDL-C 水平更是 AMI 的独立危险因素<sup>[16]</sup>。在 1 项对于 26 个随机试验 17 000 例参与者数据的荟萃分析中发现,在接受长期降脂治疗的患者中,LDL-C 水平每降低 1 mmol/L,主要心血管不良

事件风险可减少 21%,其中主要冠状动脉事件的风险减少了 27%<sup>[17]</sup>。LDL-C 可进入动脉内膜并在其中氧化修饰,被单核—巨噬细胞系统吞噬形成脂质条纹,进而在细胞因子和促炎介质等作用下演变为纤维斑块,不稳定斑块破溃继发出血和管腔内血栓最终可导致 AMI 的发生;而 PCSK9 抑制剂可通过大幅降低 LDL-C 水平以阻止此过程的进展,诱导粥样斑块消退。同时,另有研究发现<sup>[18]</sup>,PCSK9 抑制剂还可通过减少炎症反应、稳定斑块、抑制血小板活化等多方面作用降低心血管不良事件发生率<sup>[19]</sup>。因此,PCSK9 抑制剂对于减少 AMI 患者心肌梗死再发率及改善患者预后具有积极影响。

有关 PCSK9 抑制剂改善心脏结构和心功能目前研究较少。本研究中超声心动图结果显示,观察组治疗后 LVEF 升高 3.06%,且 IVSD 较治疗前降低,但 2 组其余超声心动图指标虽有改变但均不显著。这些结果提示短期内 PCSK9 抑制剂对 AMI 患者心脏结构和心功能具有一定改善作用,但相比于传统他汀类药物治疗没有明显差异。不过,Minana 等<sup>[20]</sup>研究发现 AMI 期间 PCSK9 的上调可能与心脏不良重塑(如炎症反应和/或自噬)的病理生理过程有关。PCSK9 抑制剂治疗可能通过限制左心室心肌梗死后不良重塑以减少 AMI 后的梗死面积,抑制心肌炎性反应,促进心脏功能修复<sup>[21]</sup>。现有部分研究结果也证实了这种机制的可能性,一些 AMI 患者经 PCSK9 抑制剂治疗数月后可出现 LVEF 升高的现象<sup>[22-23]</sup>。而本研究中也观察到了相似的试验结果,观察组相较于对照组 LVEF 有显著改善;但超声心动图检查中其余反映心功能的指标则未出现明显改变,可能是因为心肌舒缩功能的改变和心肌重构所需时间较长,而本研究治疗、随访时间较短,未能观察到相应改变。后续针对 PCSK9 抑制剂改善心脏结构和心功能的效果有待长期随访及扩大样本量加以证实。

传统应用他汀类药物降低 AMI 患者血脂的治疗方案容易引起肝功能受损,有研究显示,他汀类药物引起肝损伤的发生率为 1%~3%<sup>[24]</sup>,其机制目前尚未明确,可能与甲羟戊酸或下游代谢物(如胆固醇)的消耗有关<sup>[25]</sup>。在 Koren 等<sup>[26]</sup>的研究中,PCSK9 抑制剂治疗后 ALT 和 AST 与安慰剂组没有明显差别;在 Sullivan 等<sup>[27]</sup>的随机试验中,肝功能相关参数在应用不同剂量 PCSK9 抑制剂治疗组及安慰剂组之间没有显示出任何差异。而 Shafiq 等<sup>[28]</sup>则发现使用 PCSK9 抑制剂的患者其 ALT 和 AST 水平整体呈下降趋势,但也有部分研究观察到 PCSK9 抑制剂可诱发潜在的肝损

伤<sup>[29-30]</sup>。目前关于 PCSK9 抑制剂对于肾功能影响的研究较少,现有研究多数支持 PCSK9 抑制剂不影响 eGFR 值,不会直接影响肾功能<sup>[31-34]</sup>,具有良好的安全性。

综上所述,与他汀类药物单独治疗相比,AMI 患者联合使用他汀类药物和 PCSK9 抑制剂可以更快速、高效发挥降脂作用,并可显著降低心肌梗死再发概率,但短期内对心功能和心脏重构改善效果不明显;同时 PCSK9 抑制剂相较于他汀类药物治疗 AMI 没有出现明显的肝肾功能损伤,相对安全且耐受良好。现有多数研究仅仅分析 PCSK9 抑制剂降低血脂的作用,而本研究探讨了在 AMI 患者中应用 PCSK9 抑制剂有关降低血脂、减少心肌梗死再发概率的临床疗效及其安全性,以期临床快速降低 AMI 患者血脂水平和心血管事件风险提供新的治疗方案。但本研究也具有局限性,由于患者治疗方案选择不同,部分基线数据存在偏倚;另外 AMI 患者本身可存在肝肾功能改变,研究中有关 2 种药物对于肝肾功能的影响差异并不明显;并且本研究治疗、随访时间较短,需要更多样本量的前瞻性研究进一步证实本研究结论。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

赵泳捷、黄燕:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;冯高科、宋涛:提出研究思路,进行研究的实施与可行性分析;赵泳捷、林泽阳:资料搜集整理,进行统计学分析

**参考文献**

- [1] 渠慎成. 40 例老年人急性心肌梗死临床特点分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2019, 34(6): 97-98. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2019.06.038.
- [2] 张岩, 霍勇. 推动我国医疗急救体系建设:从急性心肌梗死救治开始[J]. 北京大学学报:医学版, 2014, 46(6): 829-831. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2014.06.001.
- [3] 王月. PCSK9 抑制剂在急性心肌梗死患者 PCI 术后中的应用分析[D]. 承德:承德医学院, 2023.
- [4] 彭词艳. PCSK9 抑制剂辅助他汀类药物治疗心血管疾病有效性和安全性的 Meta 分析[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2023.
- [5] 张爱琴, 杨青, 刘福朋, 等. PCSK9 抑制剂治疗家族性高胆固醇血症效果及安全性的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.46.014.
- [6] 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[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.
- [7] Seidah NG, Prat A. The multifaceted biology of PCSK9[J]. Endocr Rev, 2022, 43(3): 558-582. DOI: 10.1210/edrv/bnab035.
- [8] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(20):

- 2452-2462. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- [9] Watts GF, Chan DC, Dent R, et al. Factorial effects of evolocumab and atorvastatin on lipoprotein metabolism [J]. *Circulation*, 2017, 135 (4):338-351. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025080.
- [10] 马蕊, 张莉莉, 韩冰, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂对他汀类药物不耐受急性冠状动脉综合征患者血脂影响 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48 (5):581-582, 585. DOI:10.16680/j.1671-3826.2020.05.28.
- [11] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (16):1489-1499. DOI:10.1056/NEJMoa1501031.
- [12] 黎焱华, 康亮, 李荣, 等. PCSK9 抑制剂依洛尤单抗注射液治疗高三酰甘油血症 2 例报道 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21 (9):1723-1725. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2023.09.039.
- [13] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (3):314-329. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.054.
- [14] 彭彦人, 陈国军, 郑华. PCSK9 抑制剂对不同基线水平的甘油三酯降低效果不同 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40 (8):1141-1147. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2020.08.11.
- [15] 邢凤梅, 沈超, 汪凤兰, 等. 再发性心肌梗死患者危险因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (19):4621-4623. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.19.005.
- [16] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139 (25):e1082-e1143. DOI:10.1161/CIR.0000000000000625.
- [17] Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9976):1397-1405. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- [18] Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (20):1584-1593. DOI:10.1093/eurheartj/ehx002.
- [19] 杨婉艺. 早期应用 PCSK9 抑制剂治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究 [D]. 承德:承德医学院, 2023.
- [20] Minana G, Núñez J, Bayés-Genís A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (1):117-122. DOI:10.1002/ehf2.12533.
- [21] Wang F, Li M, Zhang A, et al. PCSK9 modulates macrophage polarization-mediated ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:7685796. DOI:10.1155/2022/7685796.
- [22] 徐慧慧, 谢艳辉, 宋恒良, 等. PCSK9 抑制剂对急性 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后的微循环功能及左心室重构的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38 (1):22-28. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.005.
- [23] 赵娟, 李伟, 郑永强, 等. 阿利西尤单抗联合瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者 PCI 术后冠脉微循环、炎症及心功能的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21 (24):2606-2610. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2022.24.008.
- [24] Sirtori CR. The pharmacology of statins [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88:3-11. DOI:10.1016/j.phrs.2014.03.002.
- [25] Tolman KG. The liver and lovastatin [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89 (12):1374-1380. DOI:10.1016/s0002-9149(2)02355-x.12062731.
- [26] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: The MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (23):2531-2540. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.018.
- [27] Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: The GAUSS randomized trial [J]. *JAMA* 2012, 308 (23):2497-2506. DOI:10.1001/jama.2012.25790.
- [28] Shafiq M, Walmann T, Nutalapati V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 inhibitors on fatty liver [J]. *World J Hepatol*, 2020, 12 (12):1258-1266. DOI:10.4254/wjh.v12.i12.1258.
- [29] Zafar Y, Sattar Y, Ullah W, et al. Proprotein convertase subtilisin/Kexin type-9 (PCSK-9) inhibitors induced liver injury - a retrospective analysis [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2020, 10 (1):32-37. DOI:10.1080/20009666.2019.1710952.
- [30] 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.
- [31] Tunón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: Prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (42):4114-4123. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa498.
- [32] 刘少云, 崔松, 于娜, 等. 瑞舒伐他汀联合环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死对血清 VEGF-B 和 GDF-15 水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (12):1195-1199. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.002.
- [33] Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (23):2961-2970. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.513.
- [34] 申晨, 王晓丽, 张晓玉, 等. 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 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (9):907-911, 926. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.004.

(收稿日期:2024-04-30)