

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.020

联合 PCSK9 抑制剂对冠心病患者 PCI 术后有效性和安全性的 meta 分析*

王凡^{1,2}, 李庆勇^{2△}, 牛锁成², 陈雪斌², 汪凤兰², 郭凌², 刘宇捷²

(1. 新乡医学院研究生院, 河南新乡 453000; 2. 新乡医学院附属濮阳市人民医院, 河南 457000)

[摘要] **目的** 分析联合 PCSK9 抑制剂对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的有效性和安全性。**方法** 计算机检索中文数据库(中国知网、万方数据库)和英文数据库(PubMed、Cochrane Library), 搜索建库至 2023 年 1 月冠心病患者行 PCI 采用 PCSK9 抑制剂的随机对照试验。按照 Cochrane 系统评价要求制定纳入和排除标准, 提取患者基本资料。采用 RevMan 5.4 软件比较联合 PCSK9 抑制剂对冠心病患者 PCI 术后的心肌梗死、卒中、因不稳定心绞痛再入院、不良反应的发生情况, 以及治疗前后血脂水平、炎症细胞因子水平变化情况。**结果** 纳入文献共 8 篇, 包含患者 17 896 例。与标准治疗组比较, PCSK9 抑制剂组 PCI 术后心肌梗死[比值比(OR)=0.69, 95% 置信区间(95% CI): 0.60~0.80, $P<0.01$]、因不稳定心绞痛再入院(OR=0.27, 95% CI: 0.10~0.75, $P=0.01$)、卒中(OR=0.73, 95% CI: 0.57~0.94, $P=0.01$)的发生率均明显低于标准治疗组; PCSK9 抑制剂组患者治疗后的低密度脂蛋白胆固醇[均数差(MD)=-0.96, 95% CI: -1.07~-0.86, $P<0.01$]、甘油三酯(MD=-0.23, 95% CI: -0.35~-0.10, $P<0.01$)、白细胞介素-6[标准化均数差(SMD)=-0.63, 95% CI: -0.86~-0.40, $P<0.01$]、超敏 C 反应蛋白(SMD=-0.98, 95% CI: -1.22~-0.74, $P<0.01$)水平降低, 且均低于标准治疗组; 而两组心源性死亡、不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PCI 术后联合 PCSK9 抑制剂治疗的临床效果更优, 而心源性死亡发生率、不良反应发生率与常规治疗无明显差异。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 经皮冠状动脉介入治疗; PCSK9 抑制剂; 降脂治疗

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2512-07

A meta-analysis of the efficacy and safety of combined PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease after PCI*

WANG Fan^{1,2}, LI Qingyong^{2△}, NIU Suocheng², CHEN Xuebin²,
WANG Fenglan², GUO Ling², LIU Yujie²

(1. Graduate School of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Puyang People's Hospital Affiliated to Xinxiang Medical College, Puyang, Henan 457000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effectiveness and safety of combined PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease following percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Chinese databases (CNKI, Wanfang database) and English databases (PubMed, Cochrane Library) were searched using computer-based searches. Randomized controlled trials of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease undergoing PCI were searched from the establishment of the databases until January 2023. The inclusion and exclusion criteria were formulated in accordance with the requirements of the Cochrane systematic review, and the basic data of the patients were extracted. RevMan 5.4 software was utilized to compare the occurrence of myocardial infarction, stroke, rehospitalization due to unstable angina pectoris, adverse reactions, and alterations in blood lipid levels and inflammatory cytokine levels before and after treatment in patients with coronary heart disease who were also administered PCSK9 inhibitors after PCI. **Results** A total of 8 articles were included, including 17 896 patients. Compared with the standard treatment group, the incidences of myocardial infarction (OR=0.69, 95% CI: 0.60-0.80, $P<0.01$), re-admission due to unstable angina pectoris (OR=0.27, 95% CI: 0.10-0.75, $P=0.01$), and stroke (OR=0.73, 95% CI: 0.57-0.94, $P=0.01$) in the PCSK9

* 基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20221013)。 作者简介: 王凡(1997-), 在读硕士研究生, 主要从事冠心病的诊断与治疗相关研究。 △ 通信作者, E-mail: mdlqy@qq.com。

inhibitor group were significantly lower than those in the standard treatment group. After treatment, the levels of low-density lipoprotein cholesterol ($MD = -0.96, 95\%CI: -1.07 - -0.86, P < 0.01$), triglyceride ($MD = -0.23, 95\%CI: -0.35 - -0.10, P < 0.01$), interleukin-6 ($SMD = -0.63, 95\%CI: -0.86 - -0.40, P < 0.01$), and hypersensitive C-reactive protein ($SMD = -0.98, 95\%CI: -1.22 - -0.74, P < 0.05$) in the PCSK9 inhibitor group were lower than those in the standard treatment group. There was no significant difference in the incidence of cardiac death and adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of combined PCSK9 inhibitor therapy after PCI is superior, but there is no significant difference in the incidence of cardiac death and adverse reactions compared to conventional treatment.

[Key words] coronary atherosclerotic heart disease; percutaneous coronary intervention; PCSK9 inhibitors; lipid-lowering therapy

根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》推算^[1],我国冠心病患者例数达 1 139 万。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是临床上治疗冠心病的主要手段之一,旨在使血管再通,改善血流情况。但 PCI 并未解决心血管疾病的高危因素,术后仍有发生冠状动脉粥样硬化进展、支架内再狭窄的可能,因此术后仍须药物辅助治疗。他汀类药物可降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),并有效稳定粥样硬化斑块,现已成为冠心病治疗的临床一线用药,但部分患者对他汀不耐受或治疗后血脂仍不达标^[2]。PCI 术后心血管事件复发风险相对较高,而他汀类药物降脂作用相对较缓慢,因此,更快速、有效地将 LDL-C 降至当前推荐值以下,将对行 PCI 患者的预后产生更多积极作用。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂已被证明可有效降低 LDL-C 水平,从而降低冠心病患者再发缺血性心血管事件的风险^[3-5]。但早期应用 PCSK9 抑制剂对 PCI 术后的安全性和有效性影响仍不明确。因此,本研究对国内外多个研究进行 meta 分析,以探讨联合 PCSK9 抑制剂对患者 PCI 术后的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 文献检索

根据文献纳排标准制定文献检索策略。检索中文数据库(中国知网、万方数据库),英文数据库(PubMed, Cochrane Library),检索时间为数据库建库至 2023 年 1 月。英文文献以“Percutaneous Coronary Intervention”“Percutaneous Coronary Revascularization”“PCI”“evolocumab”“alirocumab”“PCSK9 Inhibitors”为检索词,采用主题词与自由词结合的方式检索;中文文献以“PCSK9 抑制剂”“依洛尤单抗”“阿利西尤单抗”“前蛋白转化酶枯草杆菌抑制剂”“evolocumab”“alirocumab”“PCI”“经皮冠状动脉介入术”“血运重建”为检索词。

1.2 文献纳入、排除标准

纳入标准:(1)研究对象为冠心病患者,并接受 PCI。(2)标准治疗组为冠心病常规用药基础上给予

他汀类,联合或不联合安慰剂;PCSK9 抑制剂组为标准治疗基础上加用依洛尤单抗或阿利西尤单抗。(3)评价指标包括血脂水平、炎症因子水平,以及心源性死亡、心肌梗死、卒中、因不稳定心绞痛再入院、不良反应发生率,研究包括的评价指标 ≥ 1 个。排除标准:(1)重复发表的文献;(2)非临床试验;(3)非中、英文文献;(4)未描述明确给药时间及疗程;(5)原始数据不完整或无法获得原文的文献;(6)随访时间 ≤ 1 个月。

1.3 数据提取

数据提取工作由两位研究者分别独立进行,并进行交叉核对,如有分歧则进行讨论决定或交由第 3 位研究者确定。

1.4 质量评价

评价过程由两位研究者分别完成,并进行交叉核对。采用 Cochrane 评价手册中的质量评价标准对纳入文献的偏倚进行评价。

1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.4 软件进行数据分析, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验,异质性的大小用 I^2 表示,当 $P \geq 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$,表明多个研究间异质性较小,选择固定效应模型进行分析;当 $P < 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$,说明多个研究之间异质性较大,首先进行异质性分析,若未发现明显异质性,则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献基本特征及方法学质量评价结果

最终纳入符合要求的文献共 8 篇^[6-13],包括患者 17 896 例,纳入的研究发表于 2020—2022 年。所纳入文献的主要检索过程见图 1,基本情况及患者临床特征见表 1。

2.2 文献质量偏倚评价

根据 Cochrane 系统评价手册进行文献质量偏倚评价,在结局数据完整性、选择性报道方面,8 篇文献均为低风险;在随机序列的产生是否合理方面,有 2 篇文献不确定,其余 6 篇文献均为低风险。在研究者和受试者施盲方面,3 篇文献为低风险,其余 5 篇文献未明确表述。见图 2。

表 1 纳入研究文献的基本特征

作者	发表年份 (年)	研究对象	随访时间	组别	例数(<i>n</i>)	男性(%)
陈文山等 ^[9]	2022	急性冠状动脉综合征患者	6 个月	PCSK9 抑制剂组	55	69.10
				标准治疗组	55	65.40
申晨等 ^[7]	2022	急性心肌梗死患者	3 个月	PCSK9 抑制剂组	48	56.00
				标准治疗组	48	48.00
邵芸等 ^[6]	2022	冠心病患者	3 个月	PCSK9 抑制剂组	45	60.00
				标准治疗组	45	49.00
杨华等 ^[8]	2020	急性心肌梗死患者	6 个月	PCSK9 抑制剂组	32	72.00
				标准治疗组	33	64.00
LORENZ 等 ^[13]	2022	急性心肌梗死患者	52 周	PCSK9 抑制剂组	126	56.00
				标准治疗组	132	48.00
SHAMIR 等 ^[12]	2022	急性心肌梗死患者	6 周	PCSK9 抑制剂组	38	71.50
				标准治疗组	30	93.33
YAN 等 ^[11]	2022	急性冠状动脉综合征患者	3 个月	PCSK9 抑制剂组	68	66.18
				标准治疗组	68	70.59
REMO 等 ^[10]	2022	冠心病患者	1.8~2.5 年	PCSK9 抑制剂组	8 510	79.10
				标准治疗组	8 563	
作者	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	高血压(%)	糖尿病(%)	干预措施		
陈文山等 ^[9]	60.45±11.67	50.90	10.90	标准治疗组基础上依洛尤单抗 140 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 6 个月。		
	61.23±10.34	45.50	7.30	常规治疗基础上阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司)20 mg/d,治疗 6 个月。		
申晨等 ^[7]	55.19±5.43	—	—	标准治疗组基础上依洛尤单抗 140 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 3 个月。		
	54.06±5.07	—	—	常规治疗基础上给予瑞舒伐他汀口服,10 mg/d,治疗 3 个月。		
邵芸等 ^[6]	52.47±6.13	—	—	标准治疗组基础上依洛尤单抗 140 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 3 个月。		
	51.92±7.04	—	—	常规治疗基础上给予阿托伐他汀钙片 20 mg/d,治疗 3 个月。		
杨华等 ^[8]	61.00±10.00	63	31	标准治疗组基础上依洛尤单抗 140 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 6 个月。		
	58.00±9.00	64	27	常规治疗基础上给予他汀类,治疗 6 个月。		
LORENZ 等 ^[13]	58.40±10.00	40.50	8.10	标准治疗组基础上阿利西尤单抗 150 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 52 周。		
	58.60±9.40	46.10	12.50	常规治疗基础上给予瑞舒伐他汀口服,20 mg/d,治疗 52 周。		
SHAMIR 等 ^[12]	61.37±11.04	44.74	13.16	标准治疗组基础上给予阿利西尤单抗 150 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 6 周。		
	63.63±10.38	43.33	3.33	常规治疗基础上给予他汀类,治疗 6 周。		
YAN 等 ^[11]	62.21±12.31	70.59	39.71	标准治疗组基础上依洛尤单抗 140 mg,2 周 1 次,皮下注射,治疗 3 个月。		
	62.22±11.44	60.29	33.82	常规治疗基础上给予阿托伐他汀口服,40 mg/d,治疗 3 个月。		
REMO 等 ^[10]	62.00	78.30	34.10	标准治疗组基础上依洛尤单抗 140 mg,2 周 1 次,或 420 mg,每月 1 次,皮下注射。 常规治疗基础上给予他汀类。		

—:无数据。

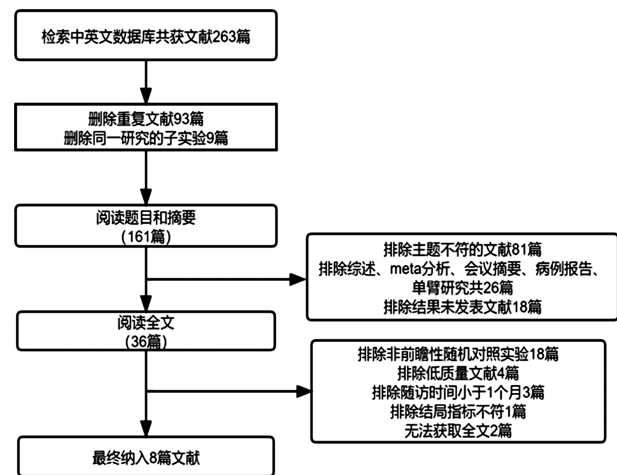


图1 文献检索流程图

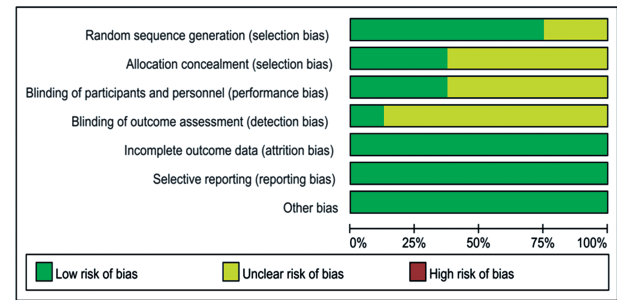


图2 文献质量评价结果

2.3 meta 分析结果

2.3.1 心源性死亡

3 项研究观察了心源性死亡发生率^[7,10-11]，各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.70$)，采用固定效应模型分析。结果显示，PCSK9 抑制剂组与标准治疗组心源性死亡发生率比较，差异无统计学意义[比值比(OR) = 1.13, 95% 置信区间 (95% CI): 0.88 ~ 1.44, $P=0.33$]，见表 2。

2.3.2 心肌梗死

4 项研究观察了心肌梗死发生率^[7-8,10-11]，各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.96$)，采用固定效应模型分析。结果显示，PCSK9 抑制剂组心肌梗死发生率较标准治疗组低，差异有统计学意义($OR=0.69$, 95% CI : 0.60 ~ 0.80, $P<0.01$)。见表 2。

2.3.3 卒中发生率

3 项研究观察了卒中发生率^[8,10-11]，各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.63$)，采用固定效应模型分析。结果显示，PCSK9 抑制剂组卒中发生率较标准治疗组低，差异有统计学意义($OR=0.73$, 95% CI : 0.57 ~ 0.94, $P=0.01$)，见表 2。

2.3.4 因不稳定心绞痛再入院

3 项研究观察了因不稳定心绞痛再入院发生率^[7-8,11]，各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.85$)，采用固定效应模型分析。结果显示，PCSK9 抑制剂组因不稳定心绞痛再入院发生率较标准治疗组低，差异有统计学意义($OR=0.27$, 95% CI : 0.10 ~

0.75, $P=0.01$)，见表 2。

2.3.5 不良反应发生率

4 项研究观察了不良反应发生率^[6-8,11]，各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.98$)，采用固定效应模型分析。结果显示，PCSK9 抑制剂组与标准治疗组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($OR=1.33$, 95% CI : 0.70 ~ 2.53, $P=0.39$)，见表 2。

2.3.6 治疗前后 LDL-C 水平变化

7 项研究观察了治疗前后 LDL-C 水平变化^[6-9,11-13]，各个研究间异质性较大($I^2=83\%$, $P<0.05$)，采用随机效应模型分析。PCSK9 抑制剂组治疗后 LDL-C 水平较标准治疗组低，差异有统计学意义[均数差(MD) = -0.96, 95% CI : -1.07 ~ -0.86, $P<0.05$]，见表 3。进一步行亚组分析：按 PCSK9 抑制剂种类进行亚组分析，依洛尤单抗亚组($MD=-0.87$, 95% CI : -1.06 ~ -0.67, $P<0.01$)及阿利西尤单抗亚组($MD=-1.05$, 95% CI : -1.80 ~ -0.31, $P<0.05$)治疗后 LDL-C 水平均较标准治疗组低。按疗程进行亚组分析：治疗 3 个月以上亚组($MD=-1.06$, 95% CI : -1.58 ~ -0.53, $P<0.01$)及治疗 3 个月及以下亚组($MD=-0.85$, 95% CI : -1.06 ~ -0.64, $P<0.05$)治疗后 LDL-C 水平较标准治疗组低。

2.3.7 治疗前后甘油三酯(triglyceride, TG)水平变化

6 项研究观察了治疗前后 TG 的变化^[6-9,11,13]，各个研究无明显异质性($I^2=17\%$, $P=0.30$)，采用固定效应模型分析。PCSK9 抑制剂组治疗后 TG 水平较标准治疗组低，差异有统计学意义($MD=-0.23$, 95% CI : -0.35 ~ -0.10, $P<0.01$)。见表 3。进一步按疗程进行亚组分析：治疗 3 个月以上亚组治疗后 TG 水平较标准治疗组低，差异有统计学意义($MD=-0.33$, 95% CI : -0.49 ~ -0.17, $P<0.01$)；治疗 3 个月及以下亚组与标准治疗组比较差异无统计学意义($MD=-0.08$, 95% CI : -0.27 ~ 0.11, $P=0.40$)。

2.3.8 治疗前后白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平变化

3 项研究观察了治疗前后 IL-6 水平变化^[6-7,9]，各个研究无明显异质性($I^2=22\%$, $P=0.28$)，采用固定效应模型分析。PCSK9 抑制剂组治疗后 IL-6 水平较标准治疗组低，差异有统计学意义[标准化均数差(SMD) = -0.63, 95% CI : -0.86 ~ -0.40, $P<0.01$]，见表 3。

2.3.9 治疗前后超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平变化

3 项研究观察了治疗前后 hs-CRP 水平变化^[6-7,9]，各个研究无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.49$)，采用固定效应模型分析。PCSK9 抑制剂组治疗后 hs-CRP 水平较标准治疗组低，差异有统计学意义

($SMD = -0.98$, 95% $CI: -1.22 \sim -0.74$, $P < 0.05$), 见表 3。

2.3.10 敏感性分析

对各项指标的 meta 分析结果进行敏感性分析, 逐一剔除各个研究并将剩余结果进行合并, 合并结果的方向并无改变, 故认为结果较稳健。

表 2 5 项指标的 meta 分析结果

研究指标	纳入研究数(n)	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		I^2 (%)	P		OR (95% CI)	P
心源性死亡	3 ^[7,10-11]	0	0.70	固定	1.13(0.88~1.44)	0.33
心肌梗死	4 ^[7-8,10-11]	0	0.96	固定	0.69(0.60~0.80)	<0.01
卒中	3 ^[8,10-11]	0	0.63	固定	0.73(0.57~0.94)	0.01
因不稳定心绞痛再入院	3 ^[7-8,11]	0	0.85	固定	0.27(0.10~0.75)	0.01
不良反应	4 ^[6-8,11]	0	0.98	固定	1.33(0.70~2.53)	0.39

表 3 治疗前后 4 项指标的 meta 分析结果

研究指标	纳入研究数(<i>n</i>)	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		<i>I</i> ² (%)	<i>P</i>		<i>MD/SMD</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
LDL-C						
全组	7 ^[6-9,11-13]	83	<0.01	随机	-0.96(-1.07~-0.86) ^a	<0.01
依洛尤单抗亚组	5 ^[6-9,11]	49	0.10	随机	-0.87(-1.06~-0.67) ^a	<0.01
阿利西尤单抗亚组	2 ^[12-13]	91	<0.01	随机	-1.05(-1.80~-0.31) ^a	<0.01
治疗 3 个月以上亚组	3 ^[8-9,13]	86	<0.01	随机	-1.06(-1.58~-0.53) ^a	<0.01
治疗 3 个月及以下亚组	4 ^[6-7,11-12]	50	0.11	随机	-0.85(-1.06~-0.64) ^a	<0.01
TG						
全组	6 ^[6-9,11,13]	17	0.30	固定	-0.23(-0.35~-0.10) ^a	<0.01
治疗 3 个月以上亚组	3 ^[8-9,13]	0	0.70	固定	-0.33(-0.49~-0.17) ^a	<0.01
治疗 3 个月及以下亚组	3 ^[6-7,11]	0	0.46	固定	-0.08(-0.27~0.11) ^a	0.40
IL-6	3 ^[6-7,9]	22	0.28	固定	-0.63(-0.86~-0.40) ^b	<0.01
hs-CRP	3 ^[6-7,9]	0	0.49	固定	-0.98(-1.22~-0.74) ^b	<0.01

^a: MD ; ^b: SMD 。

3 讨论

本研究纳入 8 项研究, 共 17 896 例冠心病患者。结果显示, 冠心病患者 PCI 术后联合 PCSK9 抑制剂治疗与否不影响其心源性死亡、不良反应发生率, 但可降低心肌梗死、因不稳定心绞痛再入院、卒中发生率, 并降低 LDL-C、TG、IL-6 及 hs-CRP 水平, 临床效果明显优于他汀类药物。

脂质代谢障碍, 尤其是 LDL-C 代谢障碍, 为动脉粥样硬化发病中的重要环节。研究已证实, 低密度脂蛋白及其他富含胆固醇的载脂蛋白在血管壁上的积聚与动脉粥样硬化密切相关^[14]。PCSK9 是一种前蛋白转化酶, 它能够诱导肝脏低密度脂蛋白受体进入溶酶体进行降解, 从而使循环中的低密度脂蛋白水平升高, 促进动脉粥样硬化的发生和发展, 因此, PCSK 成为了降脂药物研究的新靶点^[15-16]。

通过抑制 PCSK9 水平, PCSK9 抑制剂可实现降低血脂的作用。研究表明, PCSK9 抑制剂能够明显减小斑块体积, 改善动脉粥样硬化, 并降低心血管不良

事件的发生率^[17]。美国心脏病协会发布的血脂管理指南中指出, 仅当最大耐受量的他汀类药物和依折麦布治疗后 LDL-C ≥ 70 mg/dL(≥ 1.8 mmol/L)时, 才建议联合 PCSK9 抑制剂以达到降脂目的^[18]。一项涉及 308 例急性冠状动脉综合征患者的随机双盲安慰剂对照试验显示^[19], 入院早期即应用 PCSK9 抑制剂的患者, 临床获益更大。本研究结果显示, 患者应用 PCSK9 抑制剂, 可降低 PCI 术后心肌梗死、因不稳定心绞痛再入院发生率, 却并不增加心源性死亡、不良反应发生率, 提示行 PCI 的冠心病患者在入院早期接受 PCSK9 抑制剂治疗, 具有良好的安全性和耐受性。研究发现, 联合 PCSK9 抑制剂能够明显改善冠心病患者的预后, 对冠状动脉粥样硬化斑块的消退也具有明显疗效^[20-21]。

除脂质代谢以外, 炎症也是动脉粥样硬化发生、发展的重要危险因素之一, 它与未来不良心血管事件的发生密切相关^[22-23]。IL-6 作为机体重要的促炎因子, 能够有效反映机体炎症反应的强度。本研究结果

显示,依洛尤单抗可有效降低 IL-6 水平,这一结论与既往研究结果相一致^[24-25]。研究显示,PCSK9 作为炎症细胞因子参与动脉粥样硬化的过程,其在动脉粥样硬化进展中所起的作用不仅仅是降解低密度脂蛋白受体,还能通过多个信号通路启动和催化全身炎症反应,增加内皮细胞的活化,导致内皮功能障碍和血管内膜增生。因此,PCSK9 抑制剂可能是通过抑制促炎过程、抗氧化应激等机制发挥抗炎作用^[26-29]。

本研究纳入近 3 年最新前瞻性随机对照试验,将联合 PCSK9 抑制剂对冠心病患者 PCI 术后的影响进行分析。REMO 等^[10]的研究治疗周期及纳入病例数远大于其他 6 项研究,这可能导致结果出现异质性。此外,患者行 PCI 手术的时机、冠状动脉病变的复杂程度可能存在差异。以上因素都可能会对心血管事件、不良反应的发生、治疗的强度和持续时间产生影响,存在导致偏倚发生的潜在风险。

综上所述,联合 PCSK9 抑制剂可降低患者 PCI 术后的心肌梗死、卒中、因不稳定心绞痛再入院发生率,且可以降低 LDL-C、TG、IL-6 及 hs-CRP 水平,但对心源性死亡、不良反应发生率无明显影响。本研究可为冠心病患者选择 PCSK9 抑制剂提供参考,但仍需更大规模、更高质量的研究加以验证。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. 中国心血管杂志,2022,27(4):305-318.
- [2] GITT A K, LAUTSCH D, FERRIERES J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57 885 statin-treated patients [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 200-209.
- [3] ENRIQUE G C, ANER D, CHAIM Y. Stains and PCSK9 inhibitors: a new lipid-lowering therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 878: 173114.
- [4] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713-1722.
- [5] PRAKASH D, SABINA A M, ANDRE S, 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 Cardiol*, 2021, 6(2): 139-147.
- [6] 邵芸, 陈漫天, 李澄. 人枯草溶菌素转化酶 9 抑制剂依洛尤单抗在经皮冠状动脉介入术后应用的临床观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(11): 1311-1314.
- [7] 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.
- [8] 杨华, 陈妍妍, 魏高利, 等. PCSK9 抑制剂在急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗患者中的应用效果[J]. *心脏杂志*, 2020, 32(5): 480-484.
- [9] 陈文山, 姬劲锐, 魏小云, 等. 早期应用 PCSK9 抑制剂对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 后炎症水平和微循环功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(7): 601-605.
- [10] REMO H M F, ANTONIO A F, KAZUMA O, et al. Effect of evolocumab in patients with prior percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(3): e011382.
- [11] YAN H, YANG Y L, WANG Y C, et al. Effect of the early application of evolocumab on blood lipid profile and cardiovascular prognosis in patients with extremely high-risk acute coronary syndrome[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(4): 669-677.
- [12] SHAMIR R M, GUILLAUME P, EVA M L, et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial [J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(11): e888-896.
- [13] LORENZ R, YASUSHI U, TATSUHIKO O, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(18): 1771-1781.
- [14] GABRIEL E S, THORSTEN M L, STEVEN R J, et al. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(4): 181-194.
- [15] ECE Y, DILEK U, KEMAL B, et al. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(9): 909-918.
- [16] ZUFENG D, NAGA V K P, AKSHAY G, et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(5): 908-915.
- [17] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南

- (实践版·2020)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3):274-280.
- [18] SCOTT M G, NEIL J S, ALISON L B, 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):e1082-1143.
- [19] KONSTANTINOS C K, STEPHAN W, GIOVANNI P, 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.
- [20] STEPHEN J N, YU K, STEVEN E N, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7):1308-1321.
- [21] SABATINE M S, FERRARI G M, 杨华, 等. PCSK9 抑制剂在急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗患者中的应用效果[J]. *心脏杂志*, 2020, 32(5):480-484.
- [22] JICHANG L, WANYING L, XUE W, et al. PCSK9 inhibitors for anti-inflammation in atherosclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11):e062046.
- [23] MAGNUS B, ARIF Y, IRA T, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nature Rev Cardiol*, 2019, 16(7):389-406.
- [24] 王瑞杰, 王亮, 徐丹, 等. PCSK9 抑制剂对冠心病患者血脂及炎症因子的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(4):409-417.
- [25] 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.
- [26] ZHENGYAO Q, JIANPING Z. Silencing YY1 alleviates Ox-LDL-induced inflammation and lipid accumulation in macrophages through regulation of PCSK9/LDLR signaling[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2022, 32(11):1406-1415.
- [27] WU N Q, SHI H W, LI J J. Proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 and inflammation: an updated review[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:763516.
- [28] 封思琴, 王一斐, 陈沛沛, 等. PCSK9 抑制剂多效性的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(3):313-318.
- [29] ROSETTA R, GIUSEPPINA B, DANILO N, et al. PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13459.

(收稿日期:2023-04-16 修回日期:2023-07-11)

(编辑:张芃捷)

(上接第 2511 页)

- genetics of resilience[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(6):446-457.
- [25] JUSTER R P, MCEWEN B S, LUPIN S J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(1):2-16.
- [26] CHARNEY D S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(2):195-216.
- [27] WARTH M, KOEHLER F, WEBER M, et al. "Song of Life(SOL)" study protocol: a multicenter, randomized trial on the emotional, spiritual, and psychobiological effects of music therapy in palliative care[J]. *BMC Palliat Care*, 2019, 18(1):14.
- [28] BARBOUR T, HOLMES A J, FARABAUGH A H, et al. Elevated amygdala activity in young adults with familial risk for depression: a potential marker of low resilience[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2020, 5(2):194-202.

(收稿日期:2023-01-19 修回日期:2023-05-15)

(编辑:张芃捷)