

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240402.1932.008\(2024-04-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240402.1932.008(2024-04-03))

依洛尤单抗对冠心病患者应用药物球囊后血脂水平及斑块性质的影响*

孙涛, 闫继锋[△], 李永强

(河南省人民医院心脏中心/郑州大学华中阜外医院心内科, 郑州 450003)

[摘要] **目的** 探讨依洛尤单抗对冠心病患者应用药物球囊后血脂水平、斑块结构和稳定性的影响。**方法** 选取该院 2020 年 9 月至 2022 年 3 月应用药物球囊后血脂不达标的冠心病患者 80 例, 根据治疗方法分为对照组(继续给予原有他汀类药物治疗, $n=42$)与观察组(在原有他汀类药物基础上联合依洛尤单抗, $n=38$)。比较两组一般资料, 基线及随访 6、9 个月后血脂水平, 基线及随访 9 个月后光学相干断层成像(OCT)相关指标, 并记录随访期间临床终点事件及相关药物不良反应发生情况。**结果** 两组年龄、性别、BMI、急性冠状动脉综合征类型、心血管高危因素、冠心病二级预防药物使用情况、基线血脂水平及 OCT 相关指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。双因素重复测量方差分析显示: 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)水平在组间、时间及交互作用差异均有统计学意义($P<0.05$); 随访 6、9 个月后, 两组 LDL-C 水平和观察组 TG 水平均逐渐降低($P<0.05$), 且观察组 LDL-C 水平明显低于对照组($P<0.05$), 但两组 HDL-C 和 TG 水平均无明显差异($P>0.05$)。随访 9 个月后, 观察组斑块负荷低于基线及对照组, 最小纤维帽厚度、最小管腔面积高于基线及对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访期间, 两组均未发生因严重不良反应停药, 均未出现急性心血管事件或死亡事件, 对照组 2 例患者再次行经皮冠状动脉介入治疗。**结论** 他汀类药物基础上联合依洛尤单抗可进一步降低患者 LDL-C 水平, 缩减斑块体积, 提高斑块稳定性。

[关键词] 冠心病; 依洛尤单抗; 药物球囊; 光学相干断层成像; 血脂; 斑块; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)07-1027-05

Effect of evolocumab on blood lipid level and plaque properties in patients with coronary artery disease after application of drug-coated balloon*

SUN Tao, YAN Jifeng[△], LI Yongqiang

(Heart Center of Henan Provincial People's Hospital/Department of Cardiology, Central China Fuwai Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of evolocumab on blood lipid level, plaque structure and stability in the patients with coronary artery disease after application of drug-coated balloon. **Methods** A total of 80 coronary artery disease patients with blood lipid level unreaching standard after application of drug-coated balloon in this hospital from September 2020 to March 2022 were selected and divided into the control group (continue with the original statin therapy, $n=42$) and observation group (combined with evolocumab based on the original statin therapy, $n=38$) according to the treatment method. The general data, blood lipid levels at baseline and after 6 and 9 months of follow-up, optical coherence tomography (OCT) related indicators at baseline and after 9-month follow-up were compared between the two groups, and the clinical endpoint events and the incidence of related adverse drug reactions during follow-up were recorded. **Results** There was no statistically significant difference in terms of age, gender, BMI, type of acute coronary syndrome, cardiovascular risk factors, use of secondary prevention medications for coronary artery disease, and blood lipid levels and OCT related indicators at baseline between the two groups ($P>0.05$). The results of two-factor repeated measures ANOVA showed that low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) levels had statistically significant differences in groups, time and interaction between groups ($P<0.05$). After 6, 9 months of follow-up, the LDL-C level in the two groups and the TG level in the observation group were gradually decreased ($P<0.05$), moreover the LDL-C level in the ob-

servation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), while no significant difference was found in the levels of HDL-C and TG between the two groups ($P > 0.05$). After 9-month follow-up, the plaque burden in the observation group was lower than the baseline value and that in the control group, the minimum fibrous cap thickness and minimum lumen area were higher than the baseline values and those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). During the follow-up period, no drug withdrawal due to serious adverse reactions, acute cardiovascular events or death events occurred in the two groups, and two patients in the control group underwent percutaneous coronary intervention again. **Conclusion** Combing with evolocumab based on statin therapy could further reduce the LDL-C level in the patients, reduce plaque volume and enhance plaque stability.

[Key words] coronary artery disease; evolocumab; drug-coated balloon; optical coherence tomography; blood lipid; plaque, atherosclerotic

斑块不稳定是导致急性心肌梗死的主要原因之一。脂质核大、炎性浸润及薄纤维帽是不稳定斑块的特征^[1]。降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)可以缩减斑块负荷,提高斑块稳定性,是治疗冠心病的基础^[2]。他汀类药物可降低 LDL-C 水平,减少心血管事件,为患者带来了很大获益,但有研究证明他汀类药物用量增加 1 倍,只能额外降低 6% 的 LDL-C 水平^[3]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 可与 LDL-C 受体结合,降低 LDL-C 水平,成为冠状动脉硬化治疗的新靶点^[4]。PCSK9 抑制剂能在他汀类药物基础上使 LDL-C 水平进一步下降 60%^[5]。药物涂层球囊因不需要在冠状动脉中植入任何器械而具有诸多优点,在临床上得到了广泛应用。但应用药物涂层球囊后,如果血脂控制不佳,可能会导致斑块的积聚增多,进而增加急性血栓形成和血管再次狭窄的发生风险。本研究通过光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)评估 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗对冠心病患者药物球囊植入后斑块结构及斑块稳定性的影响,并观察患者血脂变化情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月至 2022 年 3 月于本院应用药物球囊后血脂不达标的冠心病患者 80 例。纳入标准:(1)经冠状动脉造影检查证实原位血管狭窄 $> 70\%$,行 OCT 检查最小管腔面积 $< 4.0 \text{ mm}^2$,并给予药物球囊介入治疗;(2)强化他汀类药物治疗后 LDL-C 水平仍 $> 1.8 \text{ mmol/L}$;(3)同意参加本临床研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)对他汀类药物和/或依洛尤单抗不能耐受者;(2)现在或曾经应用过 PCSK9 抑制剂者;(3)靶器官既往分支架植入者;(4)血管病变无法完成 OCT 检查者;(5)肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,严重肾功能异常者;(6)合并严重基础疾病,不适合入选者。根据治疗方法将入选患者分为对照组(继续给予原有他汀类药物治疗, $n = 42$)与观察组(在原有他汀类药物基础上联合依洛尤单抗,

$n = 38$)。本研究由郑州大学华中阜外医院伦理委员会审查并获批准[2020(06)],遵循《赫尔辛基宣言》和国家相关伦理指导原则。所有参与者在研究开始前已充分了解研究的目的、程序、潜在风险及利益,并签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者均给予冠心病常规二级预防药物。对照组继续给予原有他汀类药物,观察组在原有他汀类药物基础上加用 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗注射液(美国安进公司)140 mg,每两周 1 次。

1.2.2 观察指标

(1)两组患者年龄、性别、BMI、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)类型、心血管疾病高危因素(高血压病、糖尿病、吸烟史、家族史)及冠心病二级预防药物(抗血小板药物、他汀类药物、降压药、降糖药和 β -受体阻滞剂)使用情况等一般资料。(2)基线、随访 6、9 个月后血脂检测结果,检测由医院检验科完成。(3)基线、随访 9 个月后 OCT 检查结果。OCT 结果分析由两名独立技师完成,斑块成分分析采用统一标准^[6],测量并记录靶病变斑块负荷、最小管腔面积及最小纤维帽厚度。(4)随访期间心肌梗死、靶血管重建、猝死等临床终点事件及相关药物不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

使用 SPSS25.0 软件进行统计分析,计量资料呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;重复测量资料比较采用双因素重复测量方差分析,组内比较采用配对 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者的年龄、性别、BMI、ACS 类型构成、心血管疾病高危因素(高血压病、糖尿病、吸烟史、既往卒中史)及冠心病二级预防药物使用情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组 (n=42)	观察组 (n=38)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.6 ± 11.6	56.2 ± 12.2	0.760	0.502
性别(男/女, n/n)	22/20	21/17	1.261	0.260
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.6 ± 5.8	24.6 ± 6.2	0.963	0.247
ACS 类型[n(%)]			0.328	0.904
STEMI	3(7.1)	2(5.3)		
NSTEMI	4(9.5)	3(7.9)		
UA	35(83.3)	33(86.8)		
高血压病[n(%)]	16(38.1)	12(31.6)	0.156	0.342
糖尿病[n(%)]	14(33.3)	13(34.2)	0.264	0.612
吸烟史[n(%)]	12(28.6)	10(26.3)	0.368	0.564
既往卒中史[n(%)]	6(14.3)	4(10.5)	0.142	0.678
冠心病二级预防 药物[n(%)]				
抗血小板药物	42(100.0)	38(100.0)		
他汀类药物	42(100.0)	38(100.0)		
降压药	14(33.3)	10(26.3)	0.468	0.494
降糖药	13(31.0)	11(28.9)	0.038	0.845
β-受体阻滞剂	38(90.5)	35(92.1)	0.066	0.797

STEMI; ST 段抬高型心肌梗死; NSTEMI; 非 ST 段抬高型心肌梗死; UA; 不稳定型心绞痛。

2.2 两组血脂水平比较

表 2 两组不同时间点血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	LDL-C			HDL-C			TG		
		基线	随访 6 个月	随访 9 个月	基线	随访 6 个月	随访 9 个月	基线	随访 6 个月	随访 9 个月
对照组	42	2.46 ± 0.40	1.76 ± 0.52 ^a	1.70 ± 0.44 ^a	0.96 ± 0.30	0.92 ± 0.24	0.94 ± 0.56	1.76 ± 0.58	1.62 ± 0.36	1.63 ± 0.28
观察组	38	2.72 ± 0.56	1.42 ± 0.38 ^{bc}	1.16 ± 0.52 ^{abc}	1.08 ± 0.26	1.06 ± 0.46	1.12 ± 0.34	1.82 ± 0.74	1.58 ± 0.55 ^a	1.42 ± 0.36 ^{bc}
F		F _{组间} = 7.114, F _{时间} = 88.197, F _{交互} = 66.612			F _{组间} = 14.259, F _{时间} = 12.901, F _{交互} = 7.171			F _{组间} = 5.616, F _{时间} = 45.972, F _{交互} = 41.337		
P		P _{组间} = 0.011, P _{时间} < 0.001, P _{交互} < 0.001			P _{组间} < 0.001, P _{时间} < 0.001, P _{交互} = 0.001			P _{组间} = 0.023, P _{时间} < 0.001, P _{交互} < 0.001		

^a: P < 0.05, 与同组基线比较; ^b: P < 0.05, 与同组随访 6 个月比较; ^c: P < 0.05, 与相同时间点对照组比较。

表 3 两组不同时间点 OCT 测量指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	斑块负荷(%)		最小纤维帽厚度(μm)		最小管腔面积(mm ²)	
		基线	随访 9 个月	基线	随访 9 个月	基线	随访 9 个月
对照组	42	16.3 ± 7.2	15.2 ± 6.8	106.3 ± 28.6	116.6 ± 27.4	4.42 ± 0.26	4.60 ± 0.18
观察组	38	20.2 ± 9.3	10.4 ± 3.6 ^a	108.4 ± 30.2	136.7 ± 28.2 ^a	4.32 ± 0.51	4.72 ± 0.42 ^a
t		3.613	-4.631	2.321	2.742	-0.133	0.624
P		0.364	0.011	0.184	0.001	0.882	0.035

^a: P < 0.05, 与同组基线比较。

3 讨 论

在当前的临床实践中,对冠心病患者的管理越来越多地依赖于综合干预,包括药物治疗与介入治疗相结合。目前,药物球囊技术已广泛应用于冠状动脉疾病治疗,尽管药物球囊为介入无植入提供了新的选择,但治疗后患者的血脂管理和斑块稳定性仍是影响

双因素重复测量方差分析显示:LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)水平在组间、时间及交互作用差异均有统计学意义(P < 0.05)。两组基线 LDL-C、HDL-C、TG 水平比较,差异均无统计学意义(P > 0.05)。随访 6、9 个月后,两组 LDL-C 水平和观察组 TG 水平均逐渐降低(P < 0.05),且观察组 LDL-C 水平明显低于对照组(P < 0.05),但两组 HDL-C 和 TG 水平均无明显差异(P > 0.05),见表 2。

2.3 两组 OCT 测量指标比较

两组基线斑块负荷、最小纤维帽厚度和最小管腔面积比较,差异均无统计学意义(P > 0.05)。随访 9 个月后,两组斑块负荷均低于基线,最小纤维帽厚度、最小管腔面积均高于基线,但仅观察组组内比较差异有统计学意义(P < 0.05);此外,观察组斑块负荷低于对照组,最小纤维帽厚度和最小管腔面积高于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05),见表 3。

2.4 两组临床终点事件和不良反应发生情况

随访期间,两组患者均未发生因严重不良反应停药,均未出现急性心血管事件或死亡事件,对照组 2 例患者再次行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术。

长期预后的关键因素。因此,如何进一步优化疗效,提高斑块稳定性,成了研究热点。依洛尤单抗作为一种新兴的降脂药物,在本研究中显示出了改善药物球囊治疗后患者血脂水平及斑块性质的潜在作用。

LDL-C 水平与冠心病和急性心血管事件的发生风险呈正相关^[7-8]。研究表明,当 LDL-C 水平降低超

过 50% 时,动脉粥样硬化斑块的体积开始缩小,纤维帽增厚,促使斑块逆转^[9]。他汀类药物不仅能降低斑块负荷,提高斑块稳定性,而且其效果与 LDL-C 水平的降低程度密切相关。PCSK9 抑制剂是继他汀类药物后的又一重要降脂药物,大量研究证实依洛尤单抗作为 PCSK9 抑制剂,能进一步降低血脂水平^[10-14],并降低冠心病患者心血管事件的发生风险^[15-17]。此外,PCSK9 抑制剂能调节动脉斑块的炎性反应,减少血栓形成^[18-19]。DEEDWANIA 等^[15] 研究显示,依洛尤单抗明显降低了代谢综合征患者的 LDL-C 水平和心血管风险,而不会增加新发糖尿病或其他事件的风险,这表明对于代谢综合征患者,在他汀类药物中加入依洛尤单抗是安全有效的,能够降低心血管事件残余风险。本研究结果显示,随访 6、9 个月后单独他汀类药物治疗的对照组与联合使用依洛尤单抗的观察组 LDL-C 水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),提示依洛尤单抗具有降低血脂水平的优势。

OCT 能够精确评估血管管腔的微细结构,其分辨率高于血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS),是目前识别斑块稳定性的最佳手段^[20]。纤维帽厚度是判断斑块稳定性的重要指标,OCT 能够精确测量纤维帽厚度,可为评估抗动脉粥样硬化治疗效果提供依据^[21]。药物球囊作为介入无植入冠状动脉治疗方式被广泛接受,其可以通过抑制血管内膜增生,减少斑块负荷,预防血管再狭窄。研究表明,在他汀类药物治疗基础上联合使用 PCSK9 抑制剂能进一步缩小斑块体积^[22],降低主要不良心血管事件发生率^[5]。依洛尤单抗联合他汀类药物治疗能使冠状动脉硬化斑块纤维帽增厚,效果较单独使用他汀类药物更明显^[22-23]。本研究采用 OCT 评估常规他汀类药物基础上加用依洛尤单抗对斑块结构和稳定性的影响,结果表明:随访 9 个月后,与联合使用依洛尤单抗的观察组斑块负荷均低于基线及单纯他汀类药物治疗的对照组,最小纤维帽厚度、最小管腔面积均高于基线及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这提示依洛尤单抗在缩减斑块体积及提高斑块稳定性方面存在一定优势。

综上所述,依洛尤单抗联合他汀类药物能有效降低药物球囊治疗后患者的血脂水平,提高斑块稳定性,从而降低急性心血管事件的风险,这对于冠心病患者的二级预防具有重要意义。随着依洛尤单抗被纳入医保并降价,预期将有更多的冠心病患者从该治疗方案中获益。但本研究存在一定局限性,样本量较小且随访时间较短,未来仍需要开展更大规模的前瞻性、随机对照临床试验,以进一步验证依洛尤单抗对药物球囊治疗后冠心病患者的疗效和安全性。

参考文献

- [1] FALK E, NAKANO M, BENTZON J F, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10): 719-728.
- [2] MICHOS E D, MCEVOY J W, BLUMENTHAL R S. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1557-1567.
- [3] COLLINS R, REITH C, EMBERSON J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532-2561.
- [4] BARAGETTI A, GREJTAKOVA D, CASULA M, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type-9 (PCSK9) and triglyceride-rich lipoprotein metabolism: facts and gaps[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 1-11.
- [5] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [6] TEARNEY G J, REGAR E, AKASAKA T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12): 1058-1072.
- [7] GONG Y, LI X, MA X, et al. Lipid goal attainment in post-acute coronary syndrome patients in China: results from the 6-month real-world dyslipidemia international study II[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(11): 1575-1585.
- [8] NAKAMURA M, AKO J, ARAI H, et al. Lipid management and 2-year clinical outcomes in Japanese patients with acute coronary syndrome: EX-PLORE-J[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(12): 1307-1322.
- [9] NISSEN S E, TUZCU E M, SCHOENHAGEN P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(9): 1071-1080.

- [10] SCHWARTZ G G, SZAREK M, BITTNER V A, et al. Lipoprotein (a) and benefit of PCSK9 inhibition in patients with nominally controlled LDL cholesterol[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(5):421-433.
- [11] GIUGLIANO R P, PEDERSEN T R, SAVER J L, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2020, 51(5):1546-1554.
- [12] VECCHIÉ A, BONAVENTURA A, MEESEN J, et al. PCSK9 is associated with mortality in patients with septic shock: data from the ALBIOS study[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(2):179-192.
- [13] 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):344-348.
- [14] FITZGERALD K, WHITE S, BORODOVSKY A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1):41-51.
- [15] DEEDWANIA P, MURPHY S A, 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 Cardiol*, 2021, 6(2):139-147.
- [16] CHAPMAN M J, GINSBERG H N. Evolocumab treatment of hypercholesterolemia in OSLER-1: enduring efficacy, tolerability, and safety over 5 years[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17):2147-2149.
- [17] FONAROW G C, VAN HOUT B, VILLA G, et al. Updated cost-effectiveness analysis of evolocumab in patients with very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7):691-695.
- [18] 王东, 张亚臣, 唐勇, 等. PCSK9 抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(3):523-529.
- [19] COPPINGER C, MOVAHED M R, AZEMAWAH V, et al. A comprehensive review of PCSK9 inhibitors[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27:10742484221100107.
- [20] JOHNSON T W, RÄBER L, DI MARIO C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(31):2566-2584.
- [21] NICHOLLS S J, NISSEN S E, PRATI F, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(1):120-129.
- [22] YANO H, HORINAKA S, ISHIMITSU T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2020, 75(3):289-295.
- [23] 崔丽, 李广平. 新型降脂药 PCSK9 抑制剂的临床研究进展[J]. *天津医药*, 2018, 46(7):765-770.

(收稿日期:2023-06-16 修回日期:2023-12-22)

(编辑:冯甜)