DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.05.006

依洛尤单抗对急性广泛前壁心肌梗死患者 PCI 术后血脂及左心室功能的影响

刘玉芝[1]　吴淑丽[2]　任玉华[1]　许宗磊[1]　刘涛[1]
([1]聊城市人民医院心内科,聊城 252000;[2]蒙阴县岱崮镇中心卫生院,蒙阴 276200)

摘　要　目的　探讨依洛尤单抗对急性广泛前壁心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)术后血脂和左心功能的影响。**方法**　回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 7 月于聊城市人民医院就诊的急性广泛前壁心肌梗死并行急诊 PCI 的患者 52 例,根据患者的术后的调脂方案分为两组,其中单纯服用瑞舒伐他汀者为对照组,共 24 例;联合瑞舒伐他汀和依洛尤单抗治疗者为观察组,共 28 例。分别于术前及术后 6 个月测定患者血总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL),C 反应蛋白(CRP),B 型钠尿肽(BNP)。行心脏彩超检查测定左室射血分数(LVEF),左室舒张末内径(LVEDD)。**结果**　术后 6 个月,与对照组相比,观察组 TC(3.28±0.73mmol/L *vs* 4.45±0.99mmol/L,$t=-4.90$,$P<0.001$)、TG(1.09±0.33mmol/L *vs* 1.61±1.07mmol/L,$t=-2.44$,$P=0.02$)、LDL(1.18±0.12mmol/L *vs* 2.05±0.35mmol/L,$t=-11.59$,$P<0.001$)、BNP(263.57±119.12pg/mL *vs* 575.58±219.99pg/mL,$t=-6.21$,$P<0.001$)、CRP(1.19±1.03mg/L *vs* 1.74±0.66mg/L,$t=-2.23$,$P=0.02$)明显降低,HDL(1.97±0.34mmo/L *vs* 1.66±0.29mmol/L,$t=3.472$,$P=0.001$)明显升高,LVEDD(35.57±2.83mm *vs* 40.83±4.35mm,$t=-5.074$,$P<0.001$)明显缩小,LVEF[(59.36±6.92%) *vs* (52.50±7.96%),$t=3.32$,$P=0.002$]明显升高。**结论**　在急性广泛前壁心肌梗死中联合应用依洛尤单抗和他汀类药物可进一步显著降低患者的血脂和炎症水平,而且能进一步改善患者左心室功能。

关键词　依洛尤单抗;急性广泛前壁心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;左心室功能
中图分类号:R541.4　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2024)10-391-04

Effects of evolocumab on blood lipid and left ventricular function in patients with acute extensive anterior myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

LIU Yuzhi[1], *WU Shuli*[2], *REN Yuhua*[1], *XU Zonglei*[1], *LIU Tao*[1]
([1]*Department of Cardiology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng* 252000, *China*;
[2]*Mengyin Daigu Town Center Hospital, Mengyin* 276200, *China*)

Abstract　Objective　To investigate the effect of evolocumab on left ventricular function after percutaneous coronary intervention (PCI) for acute extensive anterior myocardial infarction. **Methods**　Fifty-two patients with acute anterior myocardial infarction and emergency PCI in Liaocheng People's Hospital from January 2021 to July 2023 were collected. According to the postoperative lipid regulation scheme, the patients were divided into two groups: the control group (24 cases) treated with rosuvastatin alone; the observation group (28 cases) treated with rosuvastatin combined with evolocumab. The blood total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), C-reactive protein (CRP), and B-type natriuretic peptide (BNP) were measured before and 6 months after surgery. The left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were measured by echocardiography. **Results**　6 months after surgery, compared with the control group, TC(3.28±0.73mmol/l vs 4.45±0.99mmol/l, $t=-4.90$, $P<0.001$), TG(1.09±0.33mmol/l vs 1.61±1.07mmol/l, $t=-2.44$, $P=0.02$), LDL(1.18±0.12mmol/l vs 2.05±0.35mmol/l, $t=-11.59$, $P<0.001$), BNP(263.57±119.12pg/ml vs 575.58±219.99pg/ml,

[通信作者]刘涛,E-mail:13563504635@163.com

$t=-6.21$, $P<0.001$)、CRP(1.19±1.03mg/L vs 1.74±0.66mg/L, $t=-2.23$, $P=0.02$) in the observation group were significantly lower, HDL(1.97±0.34mmol/L vs 1.66±0.29mmol/L, $t=3.47$, $P=0.001$) was significantly increased, LVEDD(35.57±2.83mm vs 40.83±4.35mm, $t=-5.07$, $P<0.001$) was significantly reduced, and LVEF[(59.36±6.92)% vs (52.50±7.96)%, $t=3.32$, $P=0.002$] was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusions** The combined application of evolocumab and statins in acute extensive anterior myocardial infarction can further significantly reduce the blood lipid and inflammatory levels of patients, and can further improve the left ventricular function of patients.

Keywords: Evolocumab; Acute extensive anterior myocardial infarction; PCI; Left ventricular function

随着我国人口老龄化、生活习惯的改变,心血管疾病的发病率持续升高,心血管疾病已成为患者死亡的首要原因[1]。急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是最为严重的心血管疾病,尤其是急性广泛前壁心肌梗死发生时,由于较其他部位梗死范围大,发生缺血坏死的心肌细胞数量大,可以导致左心室收缩功能明显降低,在极短的时间内导致死亡。其最主要的治疗方式是经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI),通过开通血管以保证心肌血液供应,PCI 术虽使 STEMI 患者的心功能得到极大改善,但 PCI 术后心功能恶化的发生率仍很高[2]。因此探索改善急性梗死患者心功能的治疗方案至关重要。国外多项研究表明,依洛尤单抗(Evolocumab)作为全球第一个上市的 PCSK9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)抑制剂,通过降低 LDL-C 水平,从而改善急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者预后,而既往研究多集中于 Evolocumab 对行 PCI 术的患者血脂水平的影响,对关于 PCI 术后心功能的影响研究还相对较少。本研究将探讨 Evolocumab 对急性广泛前壁心肌梗死患者 PCI 术后心功能的影响,为临床治疗方案提供新思路。

1　对象与方法

1.1　对象

回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 7 月于聊城市人民医院心内科就诊的急性广泛前壁心肌梗死的患者 52 例,均处于发病 6h 以内,并行急诊 PCI 术。根据患者的术后的调脂方案分为两组,其中单纯服用瑞舒伐他汀的为对照组,共 24 例,其中男性 18 例,女性 6 例,年龄 32~46 岁,(40.00±3.065)岁;应用瑞舒伐他汀联合依洛尤单抗治疗的为观察组,共 28 例,其中男性 22 例,女性 6 例,年龄 32~54 岁,(41.93±5.319)岁。入选标准:1)符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》[3]诊断标准;2)心电图定位为 V1~V5 导联,Ⅰ、aVL 导联 ST 段弓背向上抬高;3)心肌酶学标志物升高大于 2 倍;4)发病时间 12h 以内行急诊 PCI 术;5)既往未服用他汀或其他降脂药物,未应用过 PCSK9 抑制剂;6)患者知情同意。排除标准:1)对他汀类药物或依洛尤单抗过敏者;2)合并脑血管疾病、血液病、甲状腺功能异常、免疫系统疾病、恶性肿瘤等;3)肝肾功能异常者;4)精神疾病或认知功能障碍者。两组患者性别、年龄、吸烟史、基础病史、基础用药、cTnI 峰值、病变血管数、PCI 支架数及心脏彩超相关指标比较无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究已通过我院医学伦理委员会审批(2024110)。

表 1　两组患者临床基本资料

观察指标	对照组	观察组	t/χ^2 值	P
例数	24	28		
男/女(n/n)	18/6	22/6	0.093	0.761
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	40.00±3.07	41.93±5.32	1.566	0.124
吸烟史(n/%)	12/50	15/53.6	0.066	0.797
高血压史(n/%)	14/58.3	19/67.9	0.506	0.477
糖尿病史(n/%)	10/41.7	7/25	1.631	0.202
氯吡格雷(n/%)	17/70.8	21/75	0.114	0.736
替格瑞洛(n/%)	7/29.2	7/25	0.114	0.736
β 受体阻滞剂(例,n/%)	16/66.7	20/71.4	0.138	0.711
沙库巴曲缬沙坦(例,n/%)	19/79.2	22/78.6	0.003	0.958
cTnI 峰值(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	22.18±10.09	25.08±13.62	0.857	0.395
病变血管数(n, $\bar{x}\pm s$)	1.96±0.81	1.93±0.81	-0.132	0.895
支架个数(n, $\bar{x}\pm s$)	1.71±0.69	1.71±0.71	0.031	0.976

注:cTnI 为肌钙蛋白Ⅰ

1.2　方法

1.2.1　实验所用药物:1)瑞舒伐他汀(规格:10mg/片;生产厂家:阿斯利康制药公司)。2)依洛尤单抗(规格:1ml/140mg;生产厂家:Amgen Manufacturing Limited 公司)。

1.2.2　两组均于入院后完善常规心电图检查,确诊急性广泛前壁心肌梗死,即刻口服负荷量阿司匹

林 300mg、替格瑞洛 180mg 或氯吡格雷 300mg，发病 6h 内行急诊 PCI 术。术后均给予硫酸氢氯吡格雷（75mg，1 次/日）或替格瑞洛（90mg，2 次/日）联合阿司匹林肠溶片（100mg，1 次/日）双联抗血小板治疗，给予 β 受体阻滞剂、沙库巴曲缬沙坦等常规药物对症治疗。调脂稳定斑块药物：对照组给予口服瑞舒伐他汀钙片（10mg，1 次/晚）；观察组给予口服瑞舒伐他汀钙片（10mg，1 次/晚）和皮下注射依洛尤单抗（140mg，1 次/2 周）。

1.3　观察指标

两组均在 PCI 术前于聊城市人民医院检验科进行各项血液指标测定，包括血液分析、C 反应蛋白、肝功、肾功、血脂、BNP、凝血机制等；术前行心脏彩超检查，记录左室射血分数（left ventricular eject fraction，LVEF）、左室舒张末内径（left ventricular end diastolic inner diameter，LVEDD）；动态检验肌钙蛋白 Ⅰ，取峰值。术后 6 个月于门诊或住院复诊，复查血脂、BNP 及 C 反应蛋白等指标，复查心脏彩超，记录 LVEF 及 LVEDD。

1.4　统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析，所有统计指标均进行正态检验和方差齐性检验，服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组比较采用独立样本 t 检验，差值比较；计数资料组间比较应用 χ^2 检验；以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2　结果

术前 2 组 TC、TG、LDL、HDL、CRP、BNP、LVEDD、LVEF 比较无统计学差异（$P>0.05$）；术后 6 个月，术后 6 个月，与对照组相比，观察组 TC、TG、LDL 明显降低，HDL 明显升高；CRP 明显降低；BNP 明显降低，LVEDD 明显缩小，LVEF 明显升高（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　两组患者术前及术后 6 月相关指标的比较结果（$\bar{x}\pm s$）

观察指标	对照组	观察组	t	P
术前 TC/（mmol/L）	6.32±0.90	5.87±1.04	-1.65	0.11
术后 6 月 TC/（mmol/L）	4.45±0.99	3.28±0.73	-4.90	<0.001
D 值	1.87±1.16	2.59±0.90	2.52	0.02
术前 TG/（mmol/L）	3.02±0.43	4.66±5.13	1.56	0.13
术后 6 月 TG/（mmol/L）	1.61±1.07	1.09±0.33	-2.44	0.02
D 值	1.42±1.20	3.58±5.13	2.16	0.04
术前 LDL/（mmol/L）	3.69±0.99	3.39±0.83	-1.15	0.25
术后 6 月 LDL/（mmol/L）	2.05±0.35	1.18±0.12	-11.59	<0.001
D 值	1.64±0.96	2.215±0.846	2.31	0.03
术前 HDL/（mmol/L）	1.30±0.19	1.26±0.26	-0.46	0.65
术后 6 月 HDL/（mmol/L）	1.66±0.29	1.97±0.34	3.47	0.001
D 值	-0.37±0.39	-0.70±0.36	-3.21	0.002
术前 BNP/（pg/mL）	1685.21±886.69	1864.64±901.27	0.721	0.47
术后 6 月 BNP/（pg/mL）	575.58±219.99	263.57±119.12	-6.21	<0.001
D 值	1109.63±828.07	1601.07±904.94	2.04	0.046
术前 LVEF/%	46.71±9.58	48.64±10.24	0.70	0.49
术后 6 月 LVEF/%	52.50±7.96	59.36±6.92	3.32	0.002
D 值	-5.79±5.70	-10.71±9.69	-2.27	0.03
术前 LVEDD/mm	53.96±8.25	53.57±7.63	-0.18	0.86
术后 6 月 LVEDD/mm	40.83±4.35	35.57±2.83	-5.07	<0.001
D 值	13.13±7.49	18.00±8.41	2.21	0.03
术前 CRP/（mg/L）	4.52±1.71	6.29±4.34	1.98	0.06
术后 6 月 CRP/（mg/L）	1.74±0.66	1.19±1.03	-2.23	0.02
D 值	2.78±1.51	5.10±4.21	2.72	0.01

注：D 为差值，TC 为总胆固醇，TG 为甘油三酯，LDL 为低密度脂蛋白，HDL 为高密度脂蛋白，CRP 为 C 反应蛋白，BNP 为 B 型钠尿肽，LVEF 为左室射血分数，LVEDD 为左室舒张末内径。

3　讨论

《中国心血管健康与疾病报告 2021 概要》中指出，我国人群中冠心病患者高达 1139 万[4]。急性冠状动脉综合征（acute coro-nary syndrome，ACS）为冠心病的一种类型，发病急，死亡率高。STEMI 属于 ACS 的最严重的类型，是指在冠状动脉粥样硬化的基础上，斑块突然破裂、形成血栓或者出现冠状动脉痉挛，导致冠状动脉的血液供应突然减少或停止，继而心肌急性严重缺血，导致急性心肌坏死[5]，而急性广泛前壁心肌梗死范围涉及左室前间壁、前壁和侧壁，梗死面积非常大，因此其对左室功能的影响也非常大。急诊 PCI 术为治疗 STEMI 的主要原则，能尽快开通闭塞的冠状动脉，减少心肌缺血，缩小心肌缺血及坏死的面积，改善心功能。但从长期愈后来看，大面积心肌梗死的患者经 PCI 治疗后心功能仍有一定的下降。

鉴于既往研究多集中于血脂方面的研究，本例研究通过进一步测定心功能相关指标来探讨 Evolocumab 对急性广泛前壁心肌梗死患者 PCI 术后心功能的影响。与单用瑞舒伐他汀治疗相比，联合应用 Evolocumab 治疗 6 个月后，BNP 明显降低，LVEDD 明显缩小，LVEF 明显升高，提示 Evolocumab 能更好地改善心肌梗死患者 PCI 术后的心功能。其机制考虑以下几方面：1）PCSK9 可促进血管壁炎症发生发展、促进血管内皮细胞及巨噬细胞凋亡、促进血小板活化[6]，PCSK9 抑制剂可抑制上述

过程从而降低冠状动脉的僵硬度,改善了冠状动脉的收缩舒张功能,本例研究中与对照组相比,观察组 CRP 明显降低,进一步说明 PCSK9 抑制剂可抑制炎症反应。2)PCSK9 通过 JAK2/STAT3 通路调控心肌梗死后纤维化,与常氧环境中心肌细胞相比,PCSK9 在缺氧/复氧刺激的心肌细胞中的表达显著上调[7], PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9 改善 PCI 术后患者的预后。3)研究证明[8],通过诱导处理 ox-LDL24h 后,PCSK9 表达可显著降低无负荷心肌细胞的收缩力,PCSK9 抑制剂可抑制上述反应。4)PCSK9 可成为预防心室重构的潜在治疗靶点,急性心肌梗死患者体内 PCSK9 水平与 LVEF 呈负相关[9]。5)PCSK9 参与了心肌梗死后的左心室重构及与心力衰竭相关并发症的发病机制中[10]。血浆 PCSK9 的水平与心肌梗死的死亡率及心力衰竭相关并发症及再入院风险呈正相关,PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9 改善了心肌梗死后的左心室重构,降低了心力衰竭相关并发症。6)CD36 的降解与 PCSK9 相关,而脂肪酸转位酶 CD36 的下调可减少心肌梗死后心肌的脂肪酸供应,延长中性粒细胞炎症,导致心肌梗死后左心室扩大,PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9,减少 CD36 的降解,从而阻止左心室扩大[11]。

综上所述,本研究表明在急性广泛前壁心肌梗死中联合应用 Evolocumab 及瑞舒伐他汀不仅可进一步显著降低患者的血脂和炎症水平,而且能进一步延缓患者的左室重塑,改善患者心功能,进一步改善患者的预后。可为急性心肌梗死的用药及临床治疗提供新思路。但本研究为单中心对照研究,且样本量少,而且随访时间较短,存在一定局限性。未来可增加样本量,延长随访时间,进行多中心、大样本临床试验来进一步进行证实。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2023, 147(8): e93-e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.

[2] Thrane PG, Olesen K, Thim T, et al. Mortality trends after primary percutaneous coronary intervention for ST-Segment elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(10): 999-1010. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.06.025.

[3] 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.

[4] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.

[5] 张澍,霍勇. 内科学. 心血管内科分册[M]. 人民卫生出版社, 2016: 137-138.

[6] Liu S, Wu J, Stolarz A, et al. PCSK9 attenuates efferocytosis in endothelial cells and promotes vascular aging[J]. Theranostics, 2023, 13(9): 2914-2929. DOI: 10.7150/thno.83914.

[7] Bao H, Wang X, Zhou H, et al. PCSK9 regulates myofibroblast transformation through the JAK2/STAT3 pathway to regulate fibrosis after myocardial infarction[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 220: 115996. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115996.

[8] Schlüter KD, Wolf A, Weber M, et al. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) affects load-free cell shortening of cardiomyocytes in a proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)-dependent way[J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(6): 63. DOI: 10.1007/s00395-017-0650-1.

[9] Miñana 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.

[10] Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, et al. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(17): 2128-2136. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.057.

[11] Cifarelli V, Kuda O, Yang K, et al. Cardiac immune cell infiltration associates with abnormal lipid metabolism[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 948332. DOI: 10.3389/fcvm.2022.948332.

(收稿日期　2024-05-23)

(本文编辑:甘慧敏)