

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.029

❖ 临床研究 ❖

## 依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的疗效及对患者血脂和炎症因子的影响

管宇, 龚玲, 刘心遥, 郭彩霞

(首都医科大学附属北京同仁医院心血管中心, 北京 100176)

**【摘要】目的:** 探讨依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的效果。**方法:** 选择 180 例冠心病患者为研究对象, 按照不同的治疗方式将患者分为对照组与观察组, 每组各 90 例, 分别予以瑞舒伐他汀治疗和依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗, 两组均治疗 6 个月。对两组血脂、心功能、炎症指标[超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)] 进行比较, 并统计两组患者不良心血管事件 (MACE) 和不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组患者总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和脂蛋白 a [Lp(a)] 较对照组更低 ( $P < 0.05$ ), 且 LDL-C 达标率高于对照组 (91.95% vs. 73.26%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组患者左室射血分数比对照组更高 ( $P < 0.05$ ), 血浆 N 末端 B 型脑钠利肽前体和血清 hs-CRP、IL-6 水平更低 ( $P < 0.05$ )。随访 6 个月, 观察组患者 MACE 发生率比对照组更低 (5.75% vs. 15.12%,  $P < 0.05$ )。两组患者不良反应总发生率无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗冠心病, 对于患者的降脂作用、炎症缓解、心功能提高效果更显著, MACE 发生率更低。

**【关键词】** 冠心病; 依洛尤单抗; 瑞舒伐他汀; 心功能; 血脂; 炎症

**【中图分类号】** R972.6 **【文献标志码】** A

## Efficacy of evolocumab combined with rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease and its effects on blood lipid levels and inflammatory factors

GUAN Yu, GONG Ling, LIU Xin-yao, GUO Cai-xia

(Cardiovascular Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100176, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of evolocumab combined with rosuvastatin in patients with coronary heart disease. **Methods:** 180 patients with coronary heart disease were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 90 cases in each group. The control group was treated with rosuvastatin, and the observation group was treated with evolocumab combined with rosuvastatin. Both groups were treated for 6 months. The blood lipid, cardiac function and inflammatory indexes [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6)] of the two groups were compared and analyzed, and the incidence of adverse cardiovascular events (MACE) and adverse reactions of the two groups were counted. **Results:** After treatment, the total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and lipoprotein a [Lp(a)] in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the LDL-C compliance rate was higher than that in the control group (91.95% vs. 73.26%,  $P < 0.05$ ). After treatment, compared with the control group, the left ventricular ejection fraction of the observation group was higher ( $P < 0.05$ ), and the levels of plasma N-terminal B-type brain natriuretic peptide precursor and serum hs-CRP and IL-6 were lower ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the incidence of MACE in the observation group was lower after 6 months of follow-up (5.75% vs. 15.12%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The lipid-lowering effect of evolocumab combined with rosuvastatin in patients with coronary heart disease is significant, which can achieve more effective inflammation relief, cardiac function improvement and lower incidence of MACE.

**【Key words】** Coronary heart disease; Evolocumab; Rosuvastatin; Cardiac function; Blood lipid; Inflammation

冠心病是由冠状动脉狭窄引起心肌缺血、缺氧而致的心脏病, 可诱发心绞痛、恶性心律失常等不良心血管事件 (major adverse cardiac events, MACE), 是全球死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。冠心病的发病机制复

杂, 其中高血脂、炎症反应在疾病发生发展中有着重要作用, 特别是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 增高是重要危险因素<sup>[2-3]</sup>。现阶段, 使用他汀类药物降脂是防治冠心病的重要措施, 能够有效下调 LDL-C

水平,降低 MACE 风险,但仍有部分患者降脂不达标<sup>[4]</sup>。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9) 抑制剂作为新兴降脂药物,能够通过抑制 PCSK9 蛋白表达而使 LDL-C 水平下降<sup>[5]</sup>。依洛尤单抗作为 PCSK9 抑制剂的代表药物,除具备调脂作用外,还被发现在抑制炎症、延缓动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 等病理过程中有着重要作用<sup>[6]</sup>。目前,国内关于依洛尤单抗在冠心病降脂治疗中的应用研究尚少。为此,本研究探讨冠心病患者使用依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 7 月至 2023 年 6 月首都医科大学附属北京同仁医院收治的 180 例冠心病患者为研究对象。纳入标准:(1)满足指南<sup>[7]</sup>中关于冠心病的诊断标准,经冠脉造影确诊;(2) LDL-C  $\geq 1.8$  mmol/L;

(3)年龄  $\geq 18$  岁。排除标准:(1)严重冠脉病变,需行手术治疗者;(2)严重肝肾不全;(3)恶性肿瘤;(4)近 2 周有服用降脂药物者;(5)孕妇或哺乳期妇女;(6)伴有慢性炎症性疾病;(7)过敏体质。按照治疗方法的不同,将患者分为对照组与观察组,每组各 90 例。研究期间,对照组 3 例脱落(失访),观察组 4 例脱落(2 例不愿继续治疗,2 例失访),最终两组分别完成 87 例、86 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究得到医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

两组患者均予以常规治疗,包括降糖、降压和抗血小板治疗等。对照组使用瑞舒伐他汀钙片(浙江京新药业股份有限公司)治疗,剂量每次予以 10 mg,1 次/d。在对照组基础上,观察组予以依洛尤单抗(美国安进公司)治疗,剂量每次 140 mg,每两周进行 1 次。两组均治疗 6 个月。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	吸烟	饮酒	合并疾病		冠脉病变数目		
	男	女					高血压	糖尿病	单支	两支	三支
观察组(n=87)	48(55.17)	39(44.83)	57.36 $\pm$ 10.45	24.56 $\pm$ 3.14	34(39.08)	27(32.19)	30(34.88)	17(19.77)	23(26.44)	45(51.72)	19(21.84)
对照组(n=86)	49(56.98)	37(43.02)	58.12 $\pm$ 10.17	24.29 $\pm$ 3.08	32(37.21)	25(30.61)	34(39.53)	15(17.44)	26(30.23)	43(50.00)	17(19.77)
$t/\chi^2$ 值	0.057		0.485	0.571	0.064	0.079	0.398	0.154	0.334		
P 值	0.811		0.629	0.569	0.800	0.778	0.528	0.695	0.846		

### 1.3 观察指标

1.3.1 血脂 于治疗前后,对患者进行肘静脉血的采集(空腹),进行总胆固醇(TC)、LDL-C 和三酰甘油(TG)的检测,并测定脂蛋白 a [Lp(a)] 水平,统计两组 LDL-C 达标 ( $< 1.8$  mmol/L) 率。

1.3.2 心功能 于治疗前和治疗后,用超声检测仪(Philips iE33)对患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)进行测定,并测量左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD),此外,检测患者血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平。

1.3.3 炎症指标 于治疗前和治疗后,对患者进行空腹肘静脉血的采集,抽取 3 mL,离心处理(3 000 r/min)获得血清,使用放射比浊法对超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)进行测定,并使用酶联免疫吸附法测定白细胞介素 6(IL-6)水平,检测由本院检验科完成。

1.3.4 MACE 发生情况 随访 6 个月,记录患者再发心绞痛、心肌梗死、心律失常等 MACE 发生情况。

1.3.5 不良反应 对患者治疗期间不良反应予以记录,包括胃肠道反应、肌肉酸痛等。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;计数资料用 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血脂水平及 LDL-C 达标率比较

治疗前,两组患者血脂水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者各项血脂指标均下降 ( $P < 0.05$ ),且观察组比对照组更低 ( $P < 0.05$ );观察组患者 LDL-C 达标率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者心功能指标比较

治疗前,两组患者心功能指标比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 LVEF 均上升 ( $P < 0.05$ ),血浆 NT-proBNP 水平和 LVESD 均下降 ( $P < 0.05$ );且观察组 LVEF 高于对照组 ( $P < 0.05$ ),NT-proBNP 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者血脂水平及 LDL-C 达标率比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		Lpa (mmol/L)		LDL-C 达标
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组 (n=87)	5.21 ± 1.14	3.89 ± 0.81 *	2.69 ± 0.61	1.74 ± 0.36 *	3.41 ± 0.72	1.72 ± 0.32 *	46.14 ± 10.25	36.69 ± 7.41 *	80(91.95)
对照组 (n=86)	5.13 ± 1.06	4.13 ± 0.76 *	2.61 ± 0.59	1.92 ± 0.42 *	3.29 ± 0.68	1.96 ± 0.36 *	47.39 ± 11.31	40.32 ± 8.29 *	63(73.26)
t/χ <sup>2</sup> 值	0.478	2.009	0.877	3.028	1.119	4.636	0.762	3.037	10.549
P 值	0.633	0.046	0.382	0.003	0.265	<0.001	0.447	0.003	0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 3 两组患者心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF (%)		LVESD (mm)		NT-proBNP (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=87)	41.36 ± 4.54	47.27 ± 6.49 *	48.51 ± 5.17	46.24 ± 5.25 *	1 587.65 ± 231.58	991.25 ± 178.65 *
对照组 (n=86)	40.78 ± 4.39	44.46 ± 5.87 *	48.65 ± 4.36	46.69 ± 5.06 *	1 602.36 ± 241.88	1 132.55 ± 194.41 *
t 值	0.854	2.986	0.646	0.574	0.409	4.979
P 值	0.394	0.003	0.519	0.569	0.683	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

### 2.3 两组患者炎症指标比较

治疗前, 两组患者炎症指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平均下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组 hs-CRP 和 IL-6 水平更低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=87)	14.25 ± 3.19	7.45 ± 2.46 *	17.41 ± 4.36	8.49 ± 1.57 *
对照组 (n=86)	13.87 ± 3.24	9.36 ± 2.27 *	17.15 ± 4.14	10.34 ± 2.21 *
t 值	0.777	5.306	0.402	6.353
P 值	0.438	<0.001	0.688	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

### 2.4 两组患者 MACE 发生情况比较

随访 6 个月, 观察组患者 MACE 发生率为 5.75%, 对照组 MACE 发生率为 15.12%, 观察组低于对照组 ( $\chi^2 = 4.072, P = 0.044$ )。见表 5。

表 5 两组患者 MACE 发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	再发心绞痛	心肌梗死	心律失常	心力衰竭	MACE
观察组 (n=87)	2(2.30)	2(2.30)	1(1.15)	0(0.00)	5(5.75)
对照组 (n=86)	7(8.14)	1(1.16)	4(4.65)	1(1.16)	13(15.12)

### 2.5 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.251, P = 0.617$ )。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	胃肠道反应	肌肉酸痛	转氨酶增高	合计
观察组 (n=87)	6(6.90)	2(2.30)	1(1.15)	9(10.34)
对照组 (n=86)	5(5.82)	1(1.16)	1(1.16)	7(8.14)

## 3 讨论

冠心病是全球导致死亡的重要原因, 其病理特

征为冠状动脉 AS 导致心肌供血不足<sup>[8]</sup>。血脂异常尤其是 LDL-C 增高是冠心病的关键危险因素, 研究<sup>[9]</sup>表明, 高 LDL-C 水平与 MACE 发生密切相关, 同时发现 LDL-C 每下调 1 mmol/L, 可使得 MACE 发生率下降大约 20%, 故 LDL-C 成为了冠心病干预的首要靶点。他汀类药物作为冠心病防治的基石, 虽有着确切降脂效果, 但仍有部分患者 LDL-C 难以达标, 而且对于 Lp(a) 及小而密的低密度脂蛋白 (sdLDL-C) 的改善作用欠佳<sup>[10]</sup>。PCSK9 抑制剂的出现, 为冠心病患者的降脂提供了新的选择, 使得他汀类降脂药物的降脂瓶颈得以突破。

依洛尤单抗是一种 PCSK9 抑制剂药物, 能够通过与其分子发生结合, 使其与 LDL-C 受体结合受阻, 进而有助于血清 LDL-C 的清除<sup>[11]</sup>。一项基于 2 723 例冠心病患者的研究<sup>[12]</sup>发现, 应用依洛尤单抗治疗 6 个月, LDL-C 的降低可达到 75.3%, 证实了依洛尤单抗的良好降脂作用。本研究发现, 较于对照组, 观察组患者 TC、TG 和 LDL-C 下降, 且 LDL-C 达标率更高, 这表明瑞舒伐他汀基础上联用依洛尤单抗可发挥更好的降脂效果, 提升 LDL-C 达标率。Lp(a) 在冠心病的发生发展中有着重要作用, 是病情加重的危险因素之一, 且能够反映冠心病患者的预后<sup>[13]</sup>。本研究发现, 瑞舒伐他汀基础上联用依洛尤单抗能够更有效地降低 Lp(a) 水平, 与既往报道<sup>[14]</sup>一致。

本研究评估了患者心功能改变。结果显示, 观察组患者 LVEF 较对照组更高, 血浆 NT-proBNP 水平更低, 提示瑞舒伐他汀基础上联用依洛尤单抗可有助于改善患者心功能。分析原因: 瑞舒伐他汀具有抗炎、抗血栓等作用, 可保护心血管, 特别是其调脂作用可使得心肌肥厚得以抑制, 延缓心室重塑, 有助于心功能的恢复<sup>[15]</sup>; 而依洛尤单抗能够使得血脂

水平尤其是 LDL-C 水平进一步下调,产生更好的心血管保护作用,故而联用能够提高心功能。

炎症反应在 AS 进程中有着关键作用,研究<sup>[16]</sup>证实,慢性炎症是 AS 发生发展的重要驱动力。hs-CRP 作为常见的炎症指标,参与着冠状动脉 AS 炎症斑块的形成过程;IL-6 是诱发 AS 的重要细胞因子。研究<sup>[17]</sup>显示,血清 IL-6 水平与冠状动脉病变程度密切相关,能够反映冠心病患者病情,故检测 hs-CRP、IL-6 对于冠心病的疗效评估有着重要意义。本研究发现,观察组患者治疗后血清 hs-CRP、IL-6 水平低于对照组。这提示相比单一使用瑞舒伐他汀,联用依洛尤单抗可更好地缓解炎症。研究<sup>[18]</sup>证实,PCSK9 抑制剂除了在血脂上有调节作用外,还参与着炎症反应的调控。Kong 等<sup>[19]</sup>基于 AS 兔模型的研究发现,依洛尤单抗能够下调炎症因子表达,对 AS 斑块进展有抑制作用,支持了本研究结果。国外文献<sup>[20]</sup>报道,PCSK9 抑制剂与他汀类降脂药物联合可产生更强效降脂作用,使得 MACE 发生率下降。本研究中,随访 6 个月,观察组患者 MACE 发生率低于对照组。这表明加用依洛尤单抗能够降低 MACE 风险,改善患者预后。这可能是联合用药产生了更强大的降脂作用,尤其是提高了 LDL-C 的达标率,故而使得 MACE 发生风险下降。此外,本研究还发现,瑞舒伐他汀基础上联用依洛尤单抗不会增加不良反应发生率,安全性良好。

综上,瑞舒伐他汀基础上联用依洛尤单抗治疗冠心病,可更有效地降低患者血脂水平,提高 LDL-C 达标率,减轻炎症,改善患者心功能,并降低 MACE 发生率,安全性良好。

#### 参考文献

- [1] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, *et al.* A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(10):16812-16823.
- [2] 张小波, 荣国铃. 老年冠心病患者血脂现状调查以及二级预防用药对其水平的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2023, 20(3):92-95, 106.
- [3] Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, *et al.* Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease[J]. *JAMA*, 2019, 321(4):364-373.
- [4] 彭丽华, 李静, 许婷媛. 依折麦布联合瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高血脂症患者的临床疗效及心血管功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(11):1559-1562.
- [5] 刘凯, 李婧. 新型降脂药人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂与动脉粥样硬化性心血管疾病、静脉血栓栓塞疾病关系的研究进展[J]. *安徽医药*, 2022, 26(11):2141-2144.
- [6] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, *et al.* Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 74(17):2132-2146.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694.
- [8] Severino P, D'Amato A, Pucci M, *et al.* Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(21):8118.
- [9] Nagayama D, Saiki A, Watanabe Y, *et al.* Prevention of cardiovascular events with pitavastatin is associated with increased serum lipoprotein lipase mass level: subgroup analysis of the TOHO-LIP[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2022, 29(4):451-463.
- [10] 张芸楠, 穆煜, 林阳, 等. 瑞舒伐他汀或阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗术后患者血脂的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(17):2614-2616.
- [11] Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, *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] Hadjiphilippou S, Ray KK. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 2017, 47(2):153-155.
- [13] 何平. D-二聚体、超敏 C 反应蛋白、脂蛋白 a 检测与冠心病早期诊断的关联性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(3):473-475, 486.
- [14] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, *et al.* Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12):1483-1492.
- [15] 苏布道, 陈华, 贺文帅. 瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔治疗冠心病合并心力衰竭的机制[J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(1):145-149.
- [16] Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches[J]. *Medicina Clinica*, 2020, 155(6):256-262.
- [17] 祖姆热提·阿布都克依木, 马燕玲, 朱凯瑞, 等. 早期生长反应因子 3 和白介素 6 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(24):3016-3021.
- [18] Vecchié A, Bonaventura A, Meessen J, *et al.* PCSK9 is associated with mortality in patients with septic shock: data from the ALBIOS study[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2021, 289(2):179-192.
- [19] Kong Q, Liu M, Li Y, *et al.* Effect of evolocumab on the progression and stability of atherosclerotic plaques as evaluated by grayscale and iMAP-IVUS[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(5):3078-3088.
- [20] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 379(22):2097-2107.

(收稿日期:2024-04-10

修回日期:2024-05-22)