

# 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\*

徐慧慧<sup>1</sup> 谢艳辉<sup>1</sup> 宋恒良<sup>1</sup> 董静<sup>1</sup> 张娟<sup>1</sup> 李保银<sup>1</sup> 万大国<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探究 PCSK9 抑制剂对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)经皮冠状动脉介入(PCI)术后的微循环功能及左心室重构的影响。方法:采用前瞻性单中心随机对照试验方法,选取 2019 年 12 月—2020 年 12 月郑州大学第二附属医院收治的 90 例行 PCI 治疗的急性 STEMI 患者,按随机数字对照表法分为对照组和 PCSK9 抑制剂组(PCSK9i 组)各 45 例。两组患者 PCI 术后均行阿司匹林、氯吡格雷、控制其他相关危险因素等常规治疗。对照组予阿托伐他汀治疗,PCSK9i 组在对照组基础上加用 PCSK9 抑制剂治疗,两组均治疗 6 个月。观察 2 组治疗前后的冠状动脉(冠脉)微循环功能指标:冠脉血流储备(CFR)、微循环阻力指数(IMR);术前术后及复查造影时的冠脉血流分级;左心室重构指标:左室收缩末期径(LVESD)、左室舒张末期径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)。结果:对照组和 PCSK9i 组各有 40 例患者完成研究,治疗 6 个月后,两组的 LVESD、LVEDD 水平均低于治疗前( $P < 0.05$ ),CFR、IMR、LVEF 水平高于治疗前( $P < 0.05$ )。PCSK9i 组的 IMR 水平低于对照组( $P < 0.05$ ),CFR、LVEF 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),冠脉血流 3 级者高于对照组( $P < 0.05$ )。结论:PCSK9 抑制剂可改善心肌梗死后冠脉微循环及左心室重构。

**[关键词]** PCSK9 抑制剂;冠状动脉介入;微循环障碍;左心室重构

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.005

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

## Effect of PCSK9 inhibitor on microcirculation function and left ventricular remodeling after PCI in acute ST-segment elevation myocardial infarction

XU Huihui XIE Yanhui SONG Hengliang DONG Jing ZHANG Juan  
LI Baoyin WAN Daguo

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China)

Corresponding author: WAN Daguo, E-mail: wandaguo@hotmail.com

**Abstract Objective:** To explore the effect of PCSK9 inhibitor on the microcirculation function and left ventricular remodeling after PCI in acute ST-segment elevation myocardial infarction. **Methods:** A prospective, single-center, randomized, controlled trial method was used to select 90 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by PCI who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2019 to December 2020. Randomized The digital control table method was divided into 45 cases in the Control group and the PCSK9i group(PCSK9 inhibitor group). Both groups of patients received conventional treatments such as aspirin, clopidogrel, and control of other related risk factors after PCI. The Control group was treated with atorvastatin, and the PCSK9i group was treated with PCSK9 inhibitors on the basis of the Control group. Both groups were treated for 6 months. We observed the coronary microcirculation function indexes before and after treatment: coronary blood flow reserve(CFR), microcirculation resistance index(IMR); coronary blood flow grading before and after surgery and during reexamination, left ventricular remodeling indexes: left ventricular end systolic diameter(LVESD), left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), left ventricular ejection fraction(LVEF). **Results:** There were 40 patients in the Control group and PCSK9i group each. After 6 months of treatment, the levels of LVESD, LVEDD in the two groups lower than before treatment( $P < 0.05$ ), CFR, IMR, LVEF levels were higher than before treatment( $P < 0.05$ ). The levels of IMR in the PCSK9i group were lower than in the Control group( $P < 0.05$ ), and the levels of CFR and LVEF were higher than in the Control group( $P < 0.05$ ). The coronary blood flow in the PCSK9i group was higher than that in the Control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** PCSK9 inhibitor can improve vascular endothelial function, and improve left ventricular remodeling after myocardial infarction.

**Key words** PCSK9 inhibitor; PCI; microcirculation disorder; left ventricular remodeling

\*基金项目:河南省科技攻关项目(No:182102310527)

<sup>1</sup>郑州大学第二附属医院心内科(郑州,450000)

通信作者:万大国,E-mail:wandaguo@hotmail.com

急性 ST 段抬高性心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是冠心病最为凶险的类型之一。目前,经皮冠状动脉介入治疗术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是主要治疗方式。研究显示 STEMI 患者血运重建后冠状动脉微循环障碍 (coronary microcirculation disorder, CMD) 的发生率居高不下,显著削弱了直接 PCI 对患者的获益,是导致并发症、心力衰竭和死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。此外, CMD 与心力衰竭的发生、发展及预后有一定的关系。并且已有研究证明 CMD 和心肌发生重构之间存在着密切的相关性。因此,改善 CMD 对 STEMI 患者预后至关重要。PCSK9 抑制剂是一种创新的降血脂策略,临床研究表明,血浆 PCSK9 水平升高与冠状动脉(冠脉)性心脏病和急性冠脉综合征患者的全身炎症标志物、超敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原独立相关<sup>[2]</sup>,进一步提示 PCSK9 抑制剂可能拥有更多潜在的应用价值。但其抑制剂与 STEMI 患者血运重建后的血管内皮功能及冠脉微循环功能的关系尚未有更多研究。最近的一项前瞻性研究结果表明心肌梗死急性期的 PCSK9 水平可以预测 6 个月时的左室射血分数 (LVEF) 水平<sup>[3]</sup>, STEMI 患者中, PCSK9 抑制剂可能通过限制左心室心肌梗死后的不良重塑而发挥作用,而不仅仅是其对血脂和斑块稳定的有益作用。此外根据 Ding 等<sup>[4]</sup> 报道,化学抑制剂或基因缺失对小鼠 PCSK9 的抑制导致梗死面积减小和心功能显著改善,但尚未有 PCSK9 抑制剂对心肌梗死后的心肌不良重塑的相关报道,本文旨在研究 PCSK9 抑制剂在 STEMI 患者 PCI 术后的冠脉微循环功能及左心室重构中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2019 年 12 月—2020 年 12 月郑州大学第二附属医院收治的 90 例行 PCI 治疗的急性 STEMI 患者,按随机数字对照表法分为对照组和 PCSK9 抑制剂组 (PCSK9i 组) 各 45 例。纳入标准:① 年龄 < 80 岁;② 符合 STEMI 的诊断标准<sup>[5]</sup>;③ 发病 12 h 内实施 PCI 手术;④ 既往未曾使用过 PCSK9 抑制剂。排除标准:① 严重心功能不全;② 合并严重肝、肾功能不全;③ 罹患恶性肿瘤;④ 血流动力学不稳定及传导阻滞;⑤ 中重度贫血:血红蛋白 < 90 g/L;⑥ 对本次研究所需要的药物过敏。

本研究采用前瞻性单中心随机对照试验方法,获得郑州大学第二附属医院伦理委员会审核批准 (伦理批件号:2021210),所有患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 样本量的计算 根据临床经验并参考文献

报道数据<sup>[6]</sup>, PCI 术后对照组微循环阻力指数 (IMR) 的均数为 23.63, 标准差为 9.91, 假设 PCSK9i 组 IMR 的均数为 16.75, 标准差为 9.98, 要求  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.20$ , 采用国际通用 PASS15 软件计算得到样本量估计值为每组 34 例, 一共 68 例, 考虑到 20% 的脱落率, 实际纳入 90 例研究对象, 每组各 45 例。对照组中因 PCI 中出现血流动力学不稳定、高度传导阻滞等情况未测微循环相关指标排除 2 例, 1 例需外科冠脉旁路移植, 失访 2 例, 最终完成 40 例。PCSK9i 组中因未测相关指标排除 3 例, 失访 2 例, 最终完成 40 例。

**1.2.2 分组** 按随机数字对照表法分为对照组及 PCSK9i 组, 各 45 例, 收集年龄、性别、既往史等一般资料。

**1.2.3 盲法** 本试验为开放性试验, 医生、患者及研究者均对分组与治疗非盲。

#### 1.3 治疗

两组患者 PCI 术前服用负荷量阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg 或替格瑞洛 180 mg, 经桡动脉穿刺实施冠脉造影, 术前静脉推注普通肝素 (70~100 U/kg), 根据病变特点选择合适直径的支架, 术后根据个体情况合理应用阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB)、他汀类、改善心功能药物等, 合并高血压、糖尿病的患者行降压、降糖治疗。对照组: 常规治疗上予阿托伐他汀 10 mg/d 睡前口服; PCSK9i 组: 在对照组基础上加用依洛尤单抗 140 mg/次, 皮下注射, 2 周 1 次; 两组均治疗 6 个月。6 个月后复查造影及相关指标。

#### 1.4 观察指标及检测

对比两组 PCI 术后经他汀及 PCSK9 抑制剂治疗前及治疗 6 个月后的相关指标。一般指标:① 脂质指标: 入院 24 h 内抽取空腹静脉血, 全自动生化仪 (Olympus AU5800) 测定: 甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。② 血管内皮功能指标: 利用免疫放射法测定内皮素-1 (endothelin-1, EF-1) 水平, 硝酸还原酶法测定一氧化氮 (nitric oxide, NO)。③ 炎症指标: 免疫比浊法测定 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP), 酶联免疫吸附法测定白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )。

主要指标: (1) 微循环功能指标, 急诊 PCI 及 6 个月复查造影时测得:① IMR: 解除梗阻后, 利用压力温度导丝, 其头端放至罪犯血管远端至少 2/3 处, 0.9% 氯化钠冲管后, 快速从指引导管注射 3 mL 常温 0.9% 氯化钠, 记录此时 0.9% 氯化钠到达导丝头端时的温度曲线。0.9% 氯化钠重复推注 3

次,计算两条温度曲线触发的时间差从而得到平均传导时间(transit mean time, Tmn)。然后从静脉内注入腺苷( $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )使达到最大稳定充血状态时,测得远端冠脉压力(distal coronary artery pressure, Pd)。IMR 的计算:由于解除梗阻排除了潜在侧支开放的影响,采用简化公式  $\text{IMR} = \text{Pd} \times \text{Tmn}$  计算。②冠脉血流储备(coronary blood flow reserve, CFR):采用热稀释法测得冠脉内热稀释曲线,CFR 的计算:由于 CFR 被定义为充血状态下与静息时的流量比值,而流量等于容积与 Tmn 的比值,假设心外膜冠脉的容积不变,则 CFR 可用  $\text{Tmn}(\text{静息})/\text{Tmn}(\text{充血})$  表示;评估并记录术前术后及复查造影时的冠脉血流分级;(2)左心室重构指标利用彩色多普勒超声测定:LVEF、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic inner diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料用  $\bar{X} \pm S$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验、组内比较采用配对  $t$  检验;有序分类变量资料采用 Wilcoxon  $W$  符号秩检验。计数资料采用例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。认为  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义,均为双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者的性别、年龄、收缩压、舒张压、是否合并高血压、糖尿病、是否为多支血管病变、心肌梗死的部位、PCI 靶病变、血管狭窄程度、入院时实验室检查、血运重建后治疗等一般资料比较无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组治疗前后血脂指标水平比较

两组治疗后较治疗前的 TG、TC、LDL-C 水平均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗后的 PCSK9i 组上述指标水平均低于对照组( $P < 0.05$ );两组治疗后 HDL-C 水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ),但两组治疗后其水平无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组治疗前后血管内皮功能指标水平比较

两组治疗后的 EF-1、NO 水平较治疗前均改善( $P < 0.01$ ),且 PCSK9i 组上述指标水平改善程度较对照组大( $P < 0.01$ ),见表 3。

### 2.4 两组治疗前后炎症因子指标水平比较

两组治疗后的 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平较治疗前均降低( $P < 0.01$ ),且 PCSK9i 组的上述指标水平较对照组低( $P < 0.01$ ),见表 4。

### 2.5 两组治疗前后微循环功能指标水平比较

两组治疗后 CFR、IMR 值较治疗前均升高

( $P < 0.01$ ),PCSK9i 组 CFR 值较对照组高( $P < 0.05$ ),IMR 值较对照组低( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 1 两组患者基线比较

| 项目   | Table 1 General data |                     | $\bar{X} \pm S$ |       |
|--|----------------------|---------------------|-----------------|-------|
|  | 对照组<br>(40 例)        | PCSK9i 组<br>(40 例)  | $\chi^2/t$      | $P$   |
| 男/例(%)                                     | 27(67.5)             | 29(72.5)            | 0.238           | 0.626 |
| 年龄/岁                                       | 63.33±10.46          | 59.72±11.71         | 1.440           | 0.449 |
| 收缩压/mmHg                                   | 127.2±19.08          | 134.5±17.09         | 1.802           | 0.075 |
| 舒张压/mmHg                                   | 78.48±12.06          | 82.35±11.01         | 1.501           | 0.137 |
| 高血压史/例(%)                                  | 11(27.5)             | 13(32.5)            | 0.238           | 0.626 |
| 糖尿病史/例(%)                                  | 4(10.0)              | 8(20.0)             | 0.882           | 0.348 |
| 多支病变/例(%)                                  | 26(65.0)             | 23(57.5)            | 0.474           | 0.491 |
| 梗死部位/例(%)                                  |                      |                     |                 |       |
| 前壁   | 21(52.5)             | 19(47.5)            | 0.200           | 0.655 |
| 高侧壁  | 8(20.0)              | 9(22.5)             | 0.075           | 0.785 |
| 下后壁  | 11(27.5)             | 12(30)              | 0.061           | 0.805 |
| 罪犯血管/例(%)                                  |                      |                     |                 |       |
| 左主干  | 2(5.0)               | 2(5.0)              | —               | 1     |
| 左前降支                                       | 13(32.5)             | 11(27.5)            | 0.238           | 0.626 |
| 左回旋支                                       | 7(17.5)              | 9(22.5)             | 0.313           | 0.576 |
| 右冠   | 12(30.0)             | 11(27.5)            | 0.061           | 0.805 |
| 对角支/钝缘支                                    | 6(15.0)              | 7(17.5)             | 0.251           | 0.617 |
| 支架数量/枚                                     | 1.7±0.69             | 1.9±0.778           | -1.142          | 0.253 |
| 药物球囊数量/枚                                   | 1.65±0.533           | 1.55±0.597          | 0.79            | 0.432 |
| 病变狭窄程度/例(%)                                |                      |                     |                 |       |
| 70%~90%                                    | 13(32.5)             | 12(30.0)            | 0.058           | 0.809 |
| 91%~99%                                    | 27(67.5)             | 28(70.0)            | 0.058           | 0.809 |
| 实验室检查                                      |                      |                     |                 |       |
| NT-proBNP/<br>(ng·mL <sup>-1</sup> )       | 2089.28±<br>1536.7   | 2106.88±<br>1544.33 | -0.231          | 0.817 |
| cTnI/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | 15.43±8.81           | 15±8.99             | -0.197          | 0.844 |
| 血运重建后药物/<br>例(%)                           |                      |                     |                 |       |
| 阿司匹林                                       | 39(97.5)             | 38(95.0)            | —               | 1     |
| 氯吡格雷                                       | 20(50.0)             | 19(47.5)            | 0.050           | 0.823 |
| 替格瑞洛                                       | 20(50.0)             | 21(52.5)            | 0.050           | 0.823 |
| $\beta$ 受体阻滞剂                              | 38(95.0)             | 37(92.5)            | —               | 1     |
| ACEI/ARB                                   | 22(55.0)             | 21(52.5)            | 0.050           | 0.823 |
| 院前用药/例(%)                                  |                      |                     |                 |       |
| 氨氯地平                                       | 10(25.0)             | 11(27.5)            | 0.065           | 0.799 |
| 二甲双胍                                       | 3(7.5)               | 6(15.0)             | —               | 0.481 |

注:NT-proBNP:N 末端 B 型钠尿肽原;cTnI:心肌肌钙蛋白 I。

表2 两组患者治疗前后血脂指标水平比较  
 Table 2 Blood lipid index levels before and after treatment

| 组别           | TG        |           |       |       | TC        |           |       |       |
|--------------|-----------|-----------|-------|-------|-----------|-----------|-------|-------|
|              | 治疗前       | 治疗后       | t 值   | P 值   | 治疗前       | 治疗后       | t 值   | P 值   |
| 对照组(40例)     | 2.96±1.16 | 2.13±1.26 | 3.194 | 0.003 | 4.58±1.10 | 3.98±0.93 | 3.086 | 0.04  |
| PCSK9i组(40例) | 2.79±1.1  | 1.41±0.61 | 6.778 | <0.01 | 4.4±1.01  | 3.53±1.06 | 4.173 | <0.01 |
| t 值          | -0.717    | -3.104    |       |       | -0.394    | -2.097    |       |       |
| P 值          | 0.476     | 0.003     |       |       | 0.695     | 0.039     |       |       |

  

| 组别           | HDL-C     |           |        |       | LDL-C     |           |       |       |
|--------------|-----------|-----------|--------|-------|-----------|-----------|-------|-------|
|              | 治疗前       | 治疗后       | t 值    | P 值   | 治疗前       | 治疗后       | t 值   | P 值   |
| 对照组(40例)     | 1.16±0.25 | 1.29±0.27 | -2.074 | 0.045 | 2.6±0.98  | 1.79±0.27 | 4.841 | <0.01 |
| PCSK9i组(40例) | 1.11±0.3  | 1.35±0.29 | -3.478 | 0.01  | 2.67±1.13 | 0.95±0.36 | 8.553 | <0.01 |
| t 值          | -0.778    | 0.978     |        |       | 0.305     | -11.58    |       |       |
| P 值          | 0.439     | 0.331     |        |       | 0.761     | <0.01     |       |       |

表3 两组治疗前后血管内皮功能指标水平比较  
 Table 3 Index levels of vascular endothelial function before and after treatment

| 组别           | EF-1/(ng·L <sup>-1</sup> ) |            |        |       | NO/(μmol·L <sup>-1</sup> ) |            |         |       |
|--------------|----------------------------|------------|--------|-------|----------------------------|------------|---------|-------|
|              | 治疗前                        | 治疗后        | t 值    | P 值   | 治疗前                        | 治疗后        | t 值     | P 值   |
| 对照组(40例)     | 91.80±10.35                | 70.27±5.99 | 10.738 | <0.01 | 55.89±8.64                 | 70.98±9.88 | -6.924  | <0.01 |
| PCSK9i组(40例) | 91.79±9.94                 | 53.5±6     | 20.273 | <0.01 | 56.4±8.69                  | 79.74±10   | -10.359 | <0.01 |
| t 值          | -0.161                     | -12.314    |        |       | 0.178                      | 4.057      |         |       |
| P 值          | 0.872                      | <0.01      |        |       | 0.86                       | <0.01      |         |       |

表4 两组患者治疗前后炎症因子指标水平比较  
 Table 4 Inflammatory factors before and after treatment

| 组别           | CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |           |        |       | TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |             |        |       | IL-6/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |            |        |       |
|--------------|---------------------------|-----------|--------|-------|------------------------------|-------------|--------|-------|-----------------------------|------------|--------|-------|
|              | 治疗前                       | 治疗后       | t 值    | P 值   | 治疗前                          | 治疗后         | t 值    | P 值   | 治疗前                         | 治疗后        | t 值    | P 值   |
| 对照组(40例)     | 11.75±3.24                | 7.69±2.61 | 6.930  | <0.01 | 126.01±23.7                  | 57.79±14.43 | 14.358 | <0.01 | 59.24±14.28                 | 28.55±8.92 | 12.658 | <0.01 |
| PCSK9i组(40例) | 12.27±3.35                | 5.18±1.92 | 12.844 | <0.01 | 127.98±22.39                 | 36.43±9.41  | 22.277 | <0.01 | 59.34±134                   | 17.4±6.68  | 17.732 | <0.01 |
| t 值          | 0.601                     | -4.897    |        |       | 0.516                        | -7.882      |        |       | -0.175                      | -6.355     |        |       |
| P 值          | 0.550                     | <0.01     |        |       | 0.608                        | <0.01       |        |       | 0.862                       | <0.01      |        |       |

表5 两组治疗前后微循环功能指标水平比较  
 Table 5 Microcirculation function indexes before and after treatment

| 组别           | CFR       |           |        |       | IMR        |            |        |       |
|--------------|-----------|-----------|--------|-------|------------|------------|--------|-------|
|              | 治疗前       | 治疗后       | t 值    | P 值   | 治疗前        | 治疗后        | t 值    | P 值   |
| 对照组(40例)     | 1.34±0.36 | 1.71±0.39 | -4.654 | <0.01 | 22.38±3.06 | 28.26±2.78 | -9.229 | <0.01 |
| PCSK9i组(40例) | 1.35±0.36 | 2.06±0.54 | -6.958 | <0.01 | 22.63±3.22 | 25.5±2.59  | -4.261 | <0.01 |
| t 值          | 0.242     | 3.218     |        |       | 0.294      | -4.846     |        |       |
| P 值          | 0.810     | 0.020     |        |       | 0.769      | <0.01      |        |       |

2.6 两组治疗前后的冠脉血流分级比较

两组患者PCI术前及PCI术后即刻的冠脉血流分级组间比较无统计学差异(P>0.05),PCI术后6个月时PCSK9i组的冠脉血流分级优于对照组(P<0.05)。见表6。

2.7 两组治疗前后的左心室重构指标水平比较

两组治疗后LVEF、LVEDD、LVESD值较治疗前改善(P<0.05),PCSK9i组上述指标水平较对照组改善程度大(P<0.05),见表7。

表 6 两组治疗前后的冠脉血流分级比较  
 Table 6 Coronary blood flow classification before and after treatment

| 组别             | 术前     |     |     |     | 术后即刻   |     |     |     | 术后 6 个月 |     |     |     |
|----------------|--------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|
|                | 0 级    | 1 级 | 2 级 | 3 级 | 0 级    | 1 级 | 2 级 | 3 级 | 0 级     | 1 级 | 2 级 | 3 级 |
| 对照组(40 例)      | 25     | 15  | 0   | 0   | 0      | 0   | 9   | 31  | 2       | 4   | 8   | 26  |
| PCSK9i 组(40 例) | 26     | 13  | 1   | 0   | 0      | 0   | 8   | 32  | 0       | 1   | 5   | 34  |
| 统计值            | -0.144 |     |     |     | -0.272 |     |     |     | -2.185  |     |     |     |
| P 值            | 0.886  |     |     |     | 0.786  |     |     |     | 0.029   |     |     |     |

注:0 级:血管远端无造影剂填充;1 级:造影剂在狭窄处部分显影;2 级:造影剂能填充血管但显影速度较慢;3 级造影剂能快速、完全充盈血管。

表 7 两组治疗前后左心室重构指标水平比较  
 Table 7 Left ventricular remodeling indexes before and after treatment

| 组别                 | LVEF/%       |            |        |       | LVEDD/mm     |           |       |       | LVESD/mm     |            |       |       |
|--------------------|--------------|------------|--------|-------|--------------|-----------|-------|-------|--------------|------------|-------|-------|
|                    | 治疗前          | 治疗后        | t 值    | P 值   | 治疗前          | 治疗后       | t 值   | P 值   | 治疗前          | 治疗后        | t 值   | P 值   |
| 对照组<br>(40 例)      | 48.52±6.28   | 53.48±6.67 | -3.063 | 0.04  | 53.73±3.95   | 50.2±4.5  | 3.827 | <0.01 | 41.28±3.74   | 36.96±3.19 | 5.128 | <0.01 |
| PCSK9i 组<br>(40 例) | 47.98±6.08   | 56.23±5.61 | -5.68  | <0.01 | 54.57±3.67   | 46.7±4.87 | 10.05 | <0.01 | 41.89±3.98   | 34.88±2.69 | 7.805 | <0.01 |
| t 值                | -0.633 2.023 |            |        |       | 1.107 -3.233 |           |       |       | 0.433 -3.267 |            |       |       |
| P 值                | 0.528 0.047  |            |        |       | 0.272 0.002  |           |       |       | 0.666 0.002  |            |       |       |

### 3 讨论

现阶段 STEMI 的主要治疗手段是 PCI 术,术中根据靶血管病变特点选择合适的支架或药物球囊置入从而解除心表血管病变处狭窄。但术后的冠脉微循环功能常常受损,当发生冠脉微血管结构改变或功能障碍时,可导致心肌发生缺血缺氧的表现<sup>[7]</sup>。冠脉微循环损伤是目前缺血性心脏疾病再灌注手术预后的重要风险因素之一。

冠脉痉挛和微血管栓塞是 CMD 的主要发生机制,PCI 操作中支架植入及球囊扩张对血管壁的机械牵拉刺激作用以及 ET-1、NO 等血管活性物质失调导致血管持续收缩<sup>[8]</sup>,从而导致冠脉痉挛。本试验两组对比,治疗后 PCSK9i 组的 ET-1 水平较对照组低,而 NO 水平较对照组高。提示 PCSK9 抑制剂可改善冠脉血管内皮功能。术中可致大量微血栓或粥样斑块碎片脱落至冠脉微循环造成微栓塞。斑块含脂量高、易糜烂或溃疡以及靶病变血栓体积较大时,远端微栓塞发生率较高<sup>[9]</sup>。既往研究发现,PCSK9 抑制剂具有明显降低动脉粥样硬化斑块体积<sup>[10]</sup>,并促进斑块稳定的作用<sup>[11]</sup>。另发现其可减轻高胆固醇血症患者的血小板活化,提示 PCSK9 抑制剂可抑制血栓形成<sup>[12]</sup>。结合本试验结果,治疗后 PCSK9i 组的 CFR 水平较对照组高,IMR 水平较对照组低,且 PCSK9i 组 PCI 后 6 个月的冠脉血流分级优于对照组,提示 PCSK9 抑制剂的上述作用可改善 PCI 术后的微循环功能。

肥胖同样具有微血管毒性作用,心包脂肪容积与心肌灌注呈负相关<sup>[13]</sup>。血管周围脂肪细胞释放

脂肪因子瘦素、抵抗素可通过炎性因子途径减少 NO 合成,高脂血症中的 ox-LDL 还通过一系列机制减少 NO 合成<sup>[14]</sup>。PCSK9 抑制剂作为新型降脂药,其具有显著降低极高心血管事件风险的动脉粥样硬化性心血管疾病(ACVD)患者的 LDL-C 水平的作用<sup>[15]</sup>,并可促进血脂优化,降低动脉粥样硬化性心血管疾病残留风险<sup>[16]</sup>。且研究显示,血管内皮功能的改善与 LDL-C 的降低呈正相关。结合本研究结果,治疗后 PCSK9i 组的血脂水平优于对照组,而 NO 水平较对照组高,提示 PCSK9 抑制剂可通过改善血脂水平进一步改善血管内皮功能。

既往研究表明,炎症可能参与 CMD 的发展过程<sup>[17,18]</sup>。Englert 等<sup>[19]</sup>发现人体肝脏微血管内皮细胞在炎症状态下能产生多种活性氧物质,最终导致 CMD。在小鼠模型中炎症状态下的冠脉微循环内皮细胞内的 NADPH 氧化酶表达上调,一氧化氮合成酶活性下降,最终导致微血管内皮功能障碍<sup>[20]</sup>。已有研究显示围手术期强化降脂治疗有助于抑制 PCI 治疗后的炎症反应<sup>[21]</sup>。本试验两组对比,治疗后 PCSK9i 组的炎症指标水平较对照组低。提示 PCSK9 抑制剂可减轻循环炎症反应,与既往研究结果一致<sup>[22]</sup>。提示 PCSK9 抑制剂其调脂、抗炎、抗栓、抗氧化应激、改善血管内皮功能等相互作用机制可改善 STEMI 患者 PCI 术后的冠脉微循环功能。

此外,PCSK9 在心肌梗死后的左心室重构和心力衰竭相关并发症的发病机制中存在有害影响。血浆 PCSK9 水平与更高的病死率和心力衰竭相关

的再入院风险显著相关<sup>[23]</sup>。Minana 等<sup>[3]</sup>的研究发现 PCSK9 可作为心室重建和心力衰竭相关并发症的标志物,可成为预防左心室重塑的潜在治疗靶点。本文研究结果显示,PCSK9i 组的 LVEF、LVEDD、LVESD 较对照组改善,考虑 PCSK9 抑制剂可改善心肌梗死后的左心室不良重构及预后。既往研究显示经 PCI 治疗的 STEMI 患者的 IMR 水平可预测左心室重构的程度<sup>[24]</sup>,微循环功能障碍与心肌梗死后的左心室重构的相关性,也为探究 PCSK9 抑制剂对急性心肌梗死后心室不良重构的作用机制提供新思路。PCSK9 抑制剂或将拥有更多适应证,需要我们更多的研究。

综上所述,PCSK9 抑制剂可减轻心肌梗死后的循环炎症反应,改善血管内皮功能及微循环障碍,改善心肌梗死后心室不良重构。尽管目前 PCI 成功率较高,但仍有部分患者存在微血管再灌注失败。微循环障碍的存在与左室功能障碍及不良重构、发病率和病死率增加相关。因此,早期识别并干预能增加 PCI 对患者的获益。最后,以上研究存在一定的局限性,目前没有进行对 PCSK9 水平的监测及对 PCSK9 抑制剂使用后更长时间疗效的观察,今后会在此研究基础上延长随访时间,观察相关指标的变化以及评估随时间变化的意义,未来也会在此研究基础上进一步扩大样本量和进行多中心研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 林珑,刘冠男,高丽霓,等. 经皮冠状动脉介入术后主要不良心脏事件危险因素研究进展[J]. 临床急诊杂志,2020,21(11):918-922.
- [2] Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2019, 5(4): 237-245.
- [3] 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.
- [4] Ding Z, Wang X, Liu S, et al. PCSK9 expression in the ischaemic heart and its relationship to infarct size, cardiac function, and development of autophagy[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(13): 1738-1751.
- [5] 中华医学会心血管病分会. 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(10): 766-767.
- [6] Sun Z, Zeng J, Huang H. Intracoronary injection of tirofiban prevents microcirculation dysfunction during delayed percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2016, 208: 137-140.
- [7] Shome JS, Perera D, Plein S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction[J]. Microcirculation, 2017, 24(1): 111.
- [8] Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina[J]. Eur Heart J, 2018, 39(46): 4086-4097.
- [9] Choi BJ, Prasad A, Gulati R, et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque[J]. Eur Heart J, 2013, 34(27): 2047-2054.
- [10] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2016, 316(22): 2373-2384.
- [11] Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, et al. Proprotein convertase Subtilisin/Kexin Type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: A Narrative Review[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(9): 600-607.
- [12] Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study[J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 644-649.
- [13] Hall ME, Brinkley TE, Chughtai H, et al. Adiposity is associated with gender-specific reductions in left ventricular myocardial perfusion during dobutamine stress[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e146519.
- [14] Yao Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Klotho ameliorates oxidized low density lipoprotein(ox-LDL)-induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 77.
- [15] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. Journal of Vascular Surgery, 2015, 62(4): 1089.
- [16] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [17] van Loon LM, Stolk RF, van der Hoeven JG, et al. Effect of vasopressors on the macro- and microcirculation during systemic inflammation in humans in vivo[J]. Shock, 2020, 53(2): 171-174.
- [18] Liang A, Zhao C, Jia S, et al. Retinal microcirculation defects on OCTA correlate with active inflammation and vision in vogt-koyanagi-harada disease[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2020, 10: 1-7.
- [19] Englert FA, Seidel RA, Galler K, et al. Labile heme impairs hepatic microcirculation and promotes hepatic injury[J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 672: 108075.

# CAG 与 OCT 评价 DCB 行 PCI 时的冠状动脉管腔变化的差异\*

卢丽丽<sup>1</sup> 侯俐<sup>1</sup> 杨天云<sup>1</sup> 曾华甦<sup>1</sup> 孙宜<sup>1</sup> 胡靖超<sup>1</sup> 殷兆芳<sup>1</sup> 王长谦<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探索冠状动脉(冠脉)原位病变预处理成功的光学相干断层成像技术(OCT)标准及 OCT 在冠脉原位病变精准介入中的临床价值。**方法:**选取 2020 年 9 月—2021 年 7 月上海交通大学医学院附属第九人民医院冠脉造影(CAG)后需要血运重建,适合行经皮冠脉介入且倾向非植入,并同意行 OCT 检查的冠心病患者,共 30 例(31 处病变)。在应用控制性球囊成形术作为预处理手段前后,及行药物涂层球囊或药物洗脱支架植入后分别行 OCT 检查,将 OCT 与 CAG 的检查数据及指导的治疗决策进行对比,观察术中预处理成功率及 OCT 指导的治疗决策转变。**结果:**按照 CAG 标准,有 28 处(90.3%)病变预处理成功;3 处(9.7%)病变预处理失败,其中 1 处病变出现弹性回缩,2 处病变出现 C 型夹层。按照 OCT 标准,有 15 处(48.4%)病变预处理成功;16 处(52.6%)病变因出现预处理后发生的夹层预处理失败。两种预处理成功标准的治疗策略有统计学差异( $P < 0.001$ )。OCT 指导的残余狭窄最小管腔参考直径比 CAG 指导的残余狭窄最小管腔参考直径更大,且有统计学差异 $[(2.93 \pm 0.07) \text{ mm} : (2.77 \pm 0.26) \text{ mm}, P < 0.001]$ 。**结论:**OCT 在指导冠脉原位病变介入治疗时更加精确客观,具有较高的临床应用价值。

**[关键词]** 光学相干断层成像技术;控制性球囊成形术;药物涂层球囊;冠状动脉造影

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.006

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Difference between CAG and OCT in evaluating the changes of coronary lumen during PCI with DCB

LU Lili HOU Li YANG Tianyun ZENG Huasu SUN Yi HU Jingchao  
YIN Zhaofang WANG Changqian

(Department of Cardiology, The Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao-tong University, Shanghai, 200011, China)

Corresponding author: YIN Zhaofang, E-mail: 13072103901@163.com

**Abstract Objective:** To explore the criteria of optical coherence tomography for the successful pretreatment of coronary artery in situ lesion and observe the clinical value of optical coherence tomography in the precise intervention of coronary in situ lesions. **Methods:** From September, 2020 to July, 2021, 30 patients with coronary heart disease(except for acute ST segment elevation myocardial infarction within 1 month) who needed revascularization after coronary angiography and suitable for coronary intervention(PCI) and predisposed to non-implantation therapy and agreed to accept OCT examination were selected in the Department of Cardiology of Ninth People's Hospital of School of Medicine of Shanghai Jiaotong University. OCT was performed before and after pretreatment, and after drug-coated balloon or drug-eluting stent implantation. The data and treatment decision guided by

\*基金项目:国家自然科学基金委员会-国际(地区)合作与交流项目(No:12061131015)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第九人民医院心血管内科(上海,200011)

通信作者:殷兆芳,E-mail:13072103901@163.com

- [20] Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(4): 312-24.
- [21] 金长明, 张涛, 范焜东, 等. 急诊经皮冠状动脉介入术围手术期强化阿托伐他汀治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 Lp-PLA<sub>2</sub>、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的影响 [J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(2): 122-126.
- [22] Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2019, 5(4): 237-245.
- [23] Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, et al. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIO-STAT-CHF subanalysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(17): 2128-2136.
- [24] Fineschi M, Verna E, Mezzapelle G, et al. Assessing MICRO-vascular resistances via IMR to predict outcome in STEMI patients with multivessel disease undergoing primary PCI (AMICRO): Rationale and design of a prospective multicenter clinical trial [J]. Am Heart J, 2017, 187: 37-44.

(收稿日期: 2021-09-06)