

• 论著-临床研究 •
冠心病

中国非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后早期应用依洛尤单抗的有效性及安全性研究

张亚豪¹ 张扬辉¹ 陈鹏磊¹ 张斌¹ 陈魁¹

[摘要] 目的:探讨非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后早期应用依洛尤单抗的有效性和安全性。方法:回顾性连续纳入 2019 年 3 月 1 日—2020 年 5 月 31 日于郑州大学第一附属医院心血管内科确诊的 NSTE-ACS、接受 PCI 治疗同时伴随高低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的患者 1263 例(既往规律服用 4 周以上他汀类药物者 LDL-C \geq 1.8 mmol/L;既往未服用或未规律服用他汀类药物者 LDL-C \geq 3.0 mmol/L)。根据药物使用分为依洛尤单抗组(326 例)和对照组(937 例)。依洛尤单抗组患者于 PCI 术后院内早期应用依洛尤单抗(每 2 周皮下注射 140 mg)。2 组患者均规律使用他汀类药物治疗。收集 2 组患者基线以及出院后 1、6、12、18 个月的 LDL-C 水平。主要终点为随访 18 个月的心血管不良事件(包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中、因不稳定型心绞痛住院和冠状动脉血运重建在内的复合终点)。同时在 8 个预先设定的亚组中评估依洛尤单抗对主要终点的影响。结果:与对照组相比,依洛尤单抗联合他汀类药物在第 18 个月随访时可将 LDL-C 水平较基线降低 42.54%。经多因素 Cox 回归校正后,在他汀治疗的基础上早期应用依洛尤单抗可显著降低主要终点事件发生率(7.7% vs 12.5%;HR=0.61;95%CI:0.40~0.94;P=0.025)。亚组分析表明,依洛尤单抗在各个亚组中可显著降低主要终点事件的发生率,该结果与总体分析一致。结论:在 NSTE-ACS 行 PCI 治疗的患者中,在他汀治疗的基础上早期联用依洛尤单抗可显著降低 LDL-C 水平及心血管事件的发生风险,其疗效持续且安全性良好。

[关键词] 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征;依洛尤单抗;低密度脂蛋白胆固醇;经皮冠状动脉介入治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.006

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Early initiation of evolocumab in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention

ZHANG Yahao ZHANG Yanghui CHEN Penglei ZHANG Bin CHEN Kui

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: CHEN Kui, E-mail: fccchenk@zzu.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of the early initiation of evolocumab in Chinese patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome(NSTE-ACS) undergoing percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods:** We performed a retrospective study involving 1263 consecutive patients with NSTE-ACS undergoing PCI, and who either had an LDL-C level of at least 1.8 mmol/L after receiving statins for more than 4 weeks or an LDL-C level of at least 3.0 mmol/L without regular statin treatment. They were divided into the evolocumab group($n=326$) and the control group($n=937$) according to whether evolocumab was used or not. Evolocumab was initiated in the hospital and administered for 18 months after discharge. All enrolled patients received regular statin treatment. LDL-C levels were measured at baseline and 1, 6, 12 and 18 months after discharge. The primary endpoint at 18 months was a composite of ischemic stroke, cardiovascular death, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina or coronary revascularization. The effect of evolocumab on the primary endpoint was evaluated in 8 prespecified subgroups. **Results:** The addition of evolocumab to statin treatment lowered LDL-C levels by 42.54% from baseline compared with statins alone. Early initiation of evolocumab on a

¹郑州大学第一附属医院心血管内科(郑州,450052)
通信作者:陈魁,E-mail:fccchenk@zzu.edu.cn

引用本文:张亚豪,张扬辉,陈鹏磊,等.中国非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后早期应用依洛尤单抗的有效性及安全性研究[J].临床心血管病杂志,2022,38(8):623-630. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.006.

background of statin treatment was associated with a significant reduction in the primary endpoint (7.7% vs. 12.5%; *HR*, 0.61; 95% *CI*, 0.40~0.94; *P*=0.025). In subgroup analyses, the significant reduction in the primary endpoint with evolocumab treatment was consistent across all prespecified subgroups. **Conclusion:** Among Chinese patients with NSTEMI-ACS undergoing PCI, the early initiation of evolocumab on a background of statin therapy significantly lowered LDL-C levels and the risk of adverse cardiovascular events, with sustained efficacy and satisfactory safety.

Key words non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; evolocumab; LDL-C; percutaneous coronary intervention

非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTEMI-ACS)是急性冠状动脉综合征(ACS)的一种常见类型,主要是由冠状动脉(冠脉)内不稳定的粥样斑块侵袭、破裂或糜烂继发血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征。经皮冠脉介入治疗(PCI)是NSTEMI-ACS的主要治疗手段,可迅速对靶血管进行血运重建从而有效解除冠脉狭窄或闭塞。然而,即使实施血运重建等治疗,NSTEMI-ACS患者缺血性心血管事件的发生率仍较高^[1-3]。高脂血症是冠脉粥样硬化的重要危险因素之一,而低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高与心血管事件的发生发展密切相关^[4-5]。2019 ESC/EAS血脂异常管理指南将NSTEMI-ACS患者归为超高危的ASCVD,推荐将LDL-C降至<1.4 mmol/L且较基线水平降低幅度≥50%,并推荐早期使用他汀类药物进行血脂管理^[5]。然而,一项包含中国52家中心的横断面研究表明,即使接受高强度他汀治疗,仍有6成以上的ACS患者的LDL-C未达标^[6]。

依洛尤单抗是一种针对人前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)的单克隆抗体,可特异性结合PCSK9,阻断其与LDL受体(LDLR)的结合,从而抑制LDLR的降解,降低血浆中LDL-C水平。既往研究表明,依洛尤单抗可有效降低稳定性动脉粥样硬化患者的LDL-C水平并大幅度降低心血管事件的发生风险,且安全性和耐受性良好^[7-9]。但在具有高LDL-C水平的NSTEMI-ACS患者PCI术后早期应用依洛尤单抗的可行性、有效性及安全性目前尚不明确。因此,我们进行了一项回顾性队列研究,评估在中国接受PCI治疗的NSTEMI-ACS患者中,在他汀治疗的基础上早期联用依洛尤单抗进行强化降脂的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心、回顾性队列研究,连续纳入2019年3月1日—2020年5月31日在郑州大学第一附属医院确诊为NSTEMI-ACS并行PCI治疗的1263例患者,将符合条件的患者按其是否使用依洛尤单抗分为依洛尤单抗组(326例)和对照组(937例)。入组患者男763例,女500例,平均年龄为(62.4±10.2)岁,心肌梗死病史182例,合并外

周血管疾病49例,814例入院前未服用或未规律服用他汀类药物。

试验开始前于中国临床试验中心注册,注册号为ChiCTR2100049364。本研究纳入标准:①明确诊断的NSTEMI-ACS患者且症状发作<72 h。②入院后接受PCI治疗。③入院前规律服用4周以上他汀类药物者LDL-C≥1.8 mmol/L;入院前未服用或未规律服用他汀类药物者LDL-C≥3.0 mmol/L。④临床资料完整。排除标准:①稳定型冠心病或ST段抬高型心肌梗死;②对依洛尤单抗、他汀类药物、阿司匹林、P₂Y₁₂受体拮抗剂或肝素不耐受;③NYHA心功能Ⅲ~Ⅳ级心力衰竭;④严重的肝肾功能障碍;⑤急性感染、急性脑血管病等急性病;⑥严重的心脏瓣膜病、心肌病;⑦终末期恶性肿瘤。

1.2 方法

根据指南推荐,所有研究对象于PCI术前给予口服双联抗血小板治疗。依洛尤单抗组于PCI术后在中等强度他汀类药物(瑞舒伐他汀10 mg/d或阿托伐他汀20 mg/d口服)的基础上早期启动依洛尤单抗治疗(1 mL:140 mg),每2周皮下注射140 mg。对照组在NSTEMI-ACS发病后尽早接受中等强度的他汀类药物治疗(瑞舒伐他汀10 mg/d或阿托伐他汀20 mg/d);4~6周后评估LDL-C水平,若未达到指南推荐水平(LDL-C<1.4 mmol/L且较基线水平降幅≥50%),则考虑使用高强度他汀类药物(瑞舒伐他汀20 mg/d或阿托伐他汀40 mg/d)或联合使用依折麦布。所有患者均接受指南推荐的冠心病二级预防治疗。

通过电子病历系统收集患者年龄、体重、性别、糖尿病、高血压、卒中、心肌梗死等基线资料以及动脉穿刺入路、血运重建策略、术前TIMI血流分级、支架数目及长度等手术资料。所有研究对象入院后均经隔夜空腹,第2天清晨抽取肘静脉血以评估基线时血脂水平、肝肾功能、肌酶等,并在治疗后的第1、6、12、18个月进行随访。随访时患者的抽血化验指标在郑州大学第一附属医院或当地医院完成检测,研究者收集相关资料并记录。

1.3 研究终点

本研究主要终点为随访18个月的心血管不良事件(包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中、因

不稳定型心绞痛住院和冠脉血运重建在内的复合终点);关键次级终点为随访18个月的主要心血管不良事件(MACEs)(包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中在内的复合终点)。安全终点为肌肉相关症状、新发糖尿病、神经认知功能障碍、白内障、肝酶与肌酶水平。随访方式为电话随访,随访对象为患者或其直系亲属,随访时征得知情同意。

1.4 统计学处理

本研究采用意向性治疗分析(ITT)原则进行资料分析。使用SPSS 22.0及STATA 15.1统计软件处理数据。检验定量资料的正常性,对符合正态分布的资料以 $\bar{X} \pm S$ 进行描述并通过独立样本 t 检验进行组间比较,分类资料以例(%)进行描述,并通过 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行比较。使用Kaplan-Meier法估计临床结局的累积事件发生率。采用多因素Cox比例风险模型计算校正

的风险比(HR)和95%置信区间(CI),纳入的变量包括年龄、体重、性别、糖尿病、高血压、卒中、心肌梗死等基线资料以及动脉穿刺入路、血运重建策略、术前TIMI血流分级、支架数目及长度等手术资料。使用Cox回归对主要终点事件进行亚组分析,纳入的变量包括各个亚组、试验组别以及两者之间的交互作用。所有检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

2组基线资料见表1。2组患者年龄、体重、性别、糖尿病、高血压、肾小球滤过率等指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。治疗第18个月时,依洛尤单抗组有13例患者失访,对照组有43例患者失访;最终1207例患者(95.6%)完成第18个月终点事件的随访。

表1 基线资料

Table 1 Characteristics of the patients at baseline

例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	依洛尤单抗组(326例)	对照组(937例)	χ^2/t	P
年龄/岁	62.3±10.8	62.4±10.0	0.026	0.979
男性	207(63.5)	556(59.3)	1.749	0.186
体重/kg	72.7±11.8	73.9±12.1	1.539	0.124
冠心病类型			0.465	0.495
不稳定型心绞痛	198(60.7)	589(62.9)		
NSTEMI	128(39.3)	348(37.1)		
术前心搏骤停	8(2.5)	18(1.9)	0.341	0.559
高血压	214(65.6)	614(65.5)	0.001	0.970
吸烟	114(35.0)	300(32.0)	0.957	0.328
糖尿病	91(27.9)	307(32.8)	2.636	0.104
胰岛素依赖	33(10.1)	102(10.9)	0.148	0.701
卒中史	16(4.9)	75(8.0)	3.468	0.063
心肌梗死史	42(12.9)	140(14.9)	0.830	0.362
PCI史	63(19.3)	194(20.7)	0.284	0.594
CABG史	11(3.4)	30(3.2)	0.023	0.880
冠心病家族史	90(27.6)	212(22.6)	3.299	0.069
周围血管病	17(5.2)	32(3.4)	2.100	0.147
COPD	20(6.1)	67(7.2)	0.389	0.533
入院前他汀使用情况			2.226	0.136
规律	127(39.0)	322(34.4)		
无或不规律	199(61.0)	615(65.6)		
肾小球滤过率/(mL·min ⁻¹)	84.0±19.1	85.4±23.0	1.083	0.279

CABG:冠脉旁路移植术;COPD:慢性阻塞性肺疾病。

2.2 手术特征

2组患者手术特征见表2。与对照组比较,依洛尤单抗组使用桡动脉通路的患者比例较低(87.7% vs 91.5%, $P = 0.048$)。在所有入组的患者中,1223例患者接受了支架植入,874例患者有

多支血管病变。依洛尤单抗组和对照组的完全手术成功率分别为96.6%和97.9%,差异无统计学意义。

2.3 血脂资料

2组基线LDL-C水平分别为(3.31±0.71)

mmol/L 和 (3.24±0.76) mmol/L, 差异无统计学意义 ($P=0.132$)。与对照组比较, 依洛尤单抗组在第 18 个月时 LDL-C 水平较基线下降 42.54% (95%CI: 40.33%~44.76%, $P<0.001$)。依洛尤单抗组 LDL-C 水平在第 1 个月随访时显著降低 [(0.73±0.41) mmol/L], 并在第 12 个月及第 18

个月维持该低水平(图 1)。治疗第 18 个月随访时, 依洛尤单抗组 96.4% 的患者 LDL-C 水平降至 < 1.8 mmol/L, 92.9% 的患者降至 < 1.4 mmol/L, 而对照组分别为 38.6% 和 10.6%, 差异有统计学意义 ($P<0.001$), 见表 3。

表 2 手术特征
 Table 2 Procedural characteristics

手术特征	依洛尤单抗组(326 例)	对照组(937 例)	χ^2/t	P
穿刺入路			3.918	0.048
桡动脉	286(87.7)	857(91.5)		
股动脉	40(12.3)	80(8.5)		
IABP	12(3.7)	27(2.9)	0.517	0.472
血运重建策略			2.947	0.086
支架植入	311(95.4)	912(97.3)		
单纯球囊扩张	15(4.6)	25(2.7)		
干预血管部位				
LM	20(6.1)	88(9.4)	3.280	0.070
LAD	174(53.4)	547(58.4)	2.472	0.116
LCX	92(28.2)	270(28.8)	0.042	0.838
RCA	129(39.6)	329(35.1)	2.080	0.149
≥2 支血管接受处理	82(25.2)	258(27.5)	0.697	0.404
术前 TIMI 血流 0 或 1 级	113(34.7)	305(32.6)	0.487	0.485
病变血管数目			0.846	0.655
单支	107(32.8)	282(30.1)		
双支	78(23.9)	232(24.8)		
三支	141(43.3)	423(45.1)		
支架数目/个	1.85±0.87	1.88±0.96	0.475	0.635
支架长度/mm	45.42±27.60	46.21±29.82	0.416	0.677
完全手术成功	315(96.6)	917(97.9)	1.553	0.213
术中抗凝药			2.896	0.089
比伐芦定	142(43.6)	358(38.2)		
肝素	184(56.4)	579(61.8)		

IABP: 主动脉内球囊反搏; LM: 左主干; LAD: 左前降支; LCX: 左回旋支; RCA: 右冠脉; TIMI: 心肌梗死溶栓试验。

表 3 2 组患者治疗前后 LDL-C 变化比较
 Table 3 Comparison of LDL-C changes in the two groups before and after treatment

LDL-C	依洛尤单抗组(326 例)	对照组(937 例)	平均差(95%CI)	χ^2/t	P
基线/(mmol·L ⁻¹)	3.31±0.71	3.24±0.76	-0.07(-0.17~0.02)	1.51	0.132
治疗第 1 个月/(mmol·L ⁻¹)	0.73±0.41	2.22±0.49	1.49(1.44~1.55)	53.62	<0.001
基线至第 1 个月的绝对变化/(mmol·L ⁻¹)	-2.58±0.77	-1.02±0.87	1.56(1.46~1.67)	30.17	<0.001
基线至第 1 个月的百分比变化/%	-77.25±13.47	-27.54±24.02	49.71(47.57~51.85)	45.64	<0.001
治疗第 18 个月/(mmol·L ⁻¹)	0.73±0.44	2.01±0.49	1.28(1.22~1.34)	42.36	<0.001
基线至第 18 个月的绝对变化/(mmol·L ⁻¹)	-2.58±0.80	-1.23±0.87	1.35(1.24~1.45)	24.90	<0.001
基线至第 18 个月的百分比变化/%	-77.00±14.64	-34.46±22.67	42.54(40.33~44.76)	37.69	<0.001
治疗第 18 个月 LDL-C<1.8 mmol/L	298(96.4)	342(38.6)	-	308.13	<0.001
治疗第 18 个月 LDL-C<1.4 mmol/L	287(92.9)	94(10.6)	-	714.01	<0.001

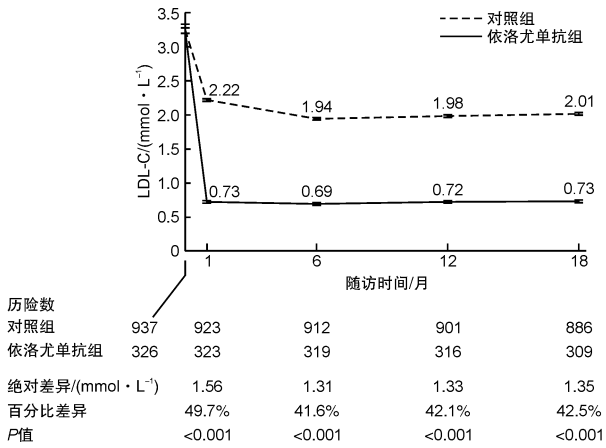


图1 LDL-C水平随时间的变化
Figure 1 Changes in LDL-C levels over time

2.4 临床结局

经多因素Cox回归校正后,与单用他汀类药物

相比,依洛尤单抗联合中等剂量的他汀类药物可显著降低主要终点事件发生率(7.7% vs 12.5%; $HR=0.61$; 95% $CI:0.40\sim0.94$; $P=0.025$)及关键次级终点事件的发生率(5.8% vs 9.8%; $HR=0.61$; 95% $CI:0.37\sim0.99$; $P=0.047$),见表4、图2。2组患者的全因及心血管死亡、缺血性卒中、心肌梗死等单个事件的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。2组患者的肌肉相关症状、新发糖尿病、神经认知功能障碍、白内障等安全终点事件的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

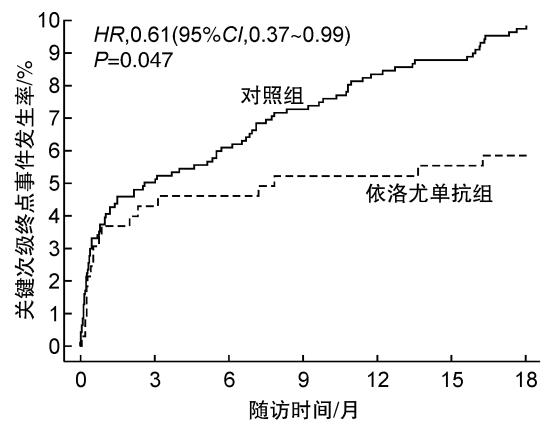
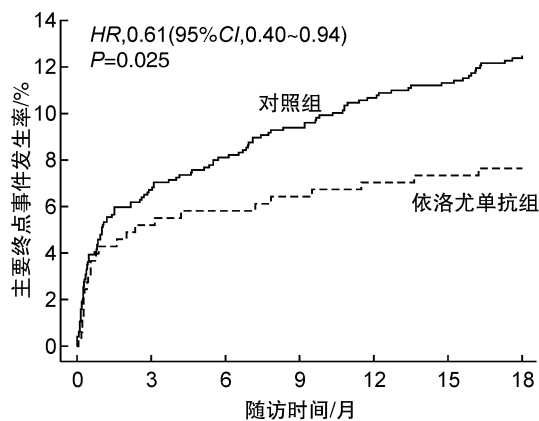
2.5 亚组分析

亚组分析表明,依洛尤单抗在8个预先设定的亚组中可显著降低主要终点事件的发生率,该结果与整体分析一致。此外,任何亚组与试验组别(依洛尤单抗组或对照组)均未见到显著的交互作用($P>0.05$),见图3。

表4 随访第18个月的临床结局
Table 4 Clinical outcomes up to 18 months

临床结局	依洛尤单抗组(326例)	对照组(937例)	HR(95%CI)	P	例(%)
主要终点	25(7.7)	117(12.5)	0.61(0.40~0.94)	0.025	
关键次级终点	19(5.8)	92(9.8)	0.61(0.37~0.99)	0.047	
心血管死亡	3(0.9)	20(2.1)	0.43(0.13~1.44)	0.170	
全因死亡	3(0.9)	24(2.6)	0.37(0.11~1.23)	0.106	
缺血性卒中	6(1.8)	15(1.6)	1.14(0.44~2.95)	0.782	
心肌梗死	12(3.7)	64(6.9)	0.54(0.29~1.01)	0.053	
因不稳定型心绞痛住院	2(0.6)	11(1.2)	0.52(0.12~2.36)	0.399	
冠脉血运重建	21(6.5)	70(7.5)	0.85(0.52~1.39)	0.519	

注:表中百分比为临床结局的累积事件发生率(Kaplan-Meier估计值)。



历险数

依洛尤单抗组	326	309	307	305	303	302	301
对照组	937	872	859	847	835	829	818

历险数

依洛尤单抗组	326	312	311	309	309	308	307
对照组	937	888	878	867	857	853	843

(a)

(b)

图2 主要终点(a)与关键次级终点(b)的累积事件发生率
Figure 2 Cumulative incidence of the primary(a)and key secondary outcomes(b)

表 5 不良事件与实验室检查结果
 Table 5 Adverse events and laboratory test results

安全终点	依洛尤单抗组(326例)	对照组(937例)	χ^2	P
不良事件				
肌肉相关症状	12(3.7)	27(2.9)	0.517	0.472
新发糖尿病	7(2.1)	24(2.6)	0.173	0.677
神经认知功能障碍	2(0.6)	8(0.9)	0.178	0.673
新发白内障	2(0.6)	7(0.7)	0.061	0.805
实验室异常				
转氨酶水平>3倍正常值上限	5/317(1.6)	15/908(1.7)	0.008	0.928
肌酸激酶水平>5倍正常值上限	1/316(0.3)	5/905(0.6)	0.267	0.605

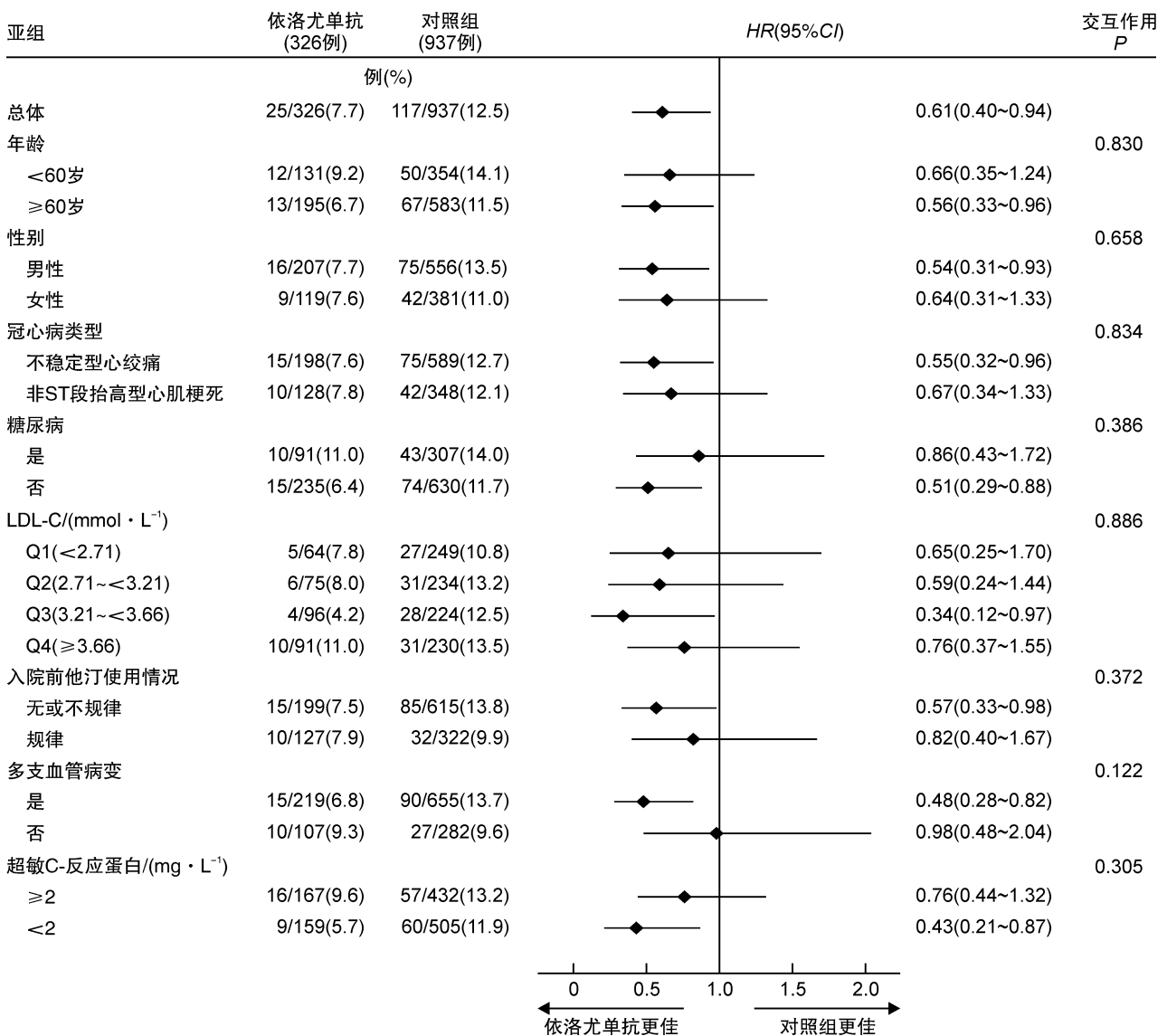


图 3 主要不良事件亚组分析
 Figure 3 Subgroup analyses for the primary end point

3 讨论

血脂异常是导致动脉粥样硬化的主要危险因素之一,而血脂中最具有致病力的是 LDL-C^[4-5]。大量来自随机对照试验(RCTs)的证据表明,LDL-C 在冠心病的发生发展中起关键作用,LDL-C 水平

升高与动脉粥样硬化斑块形成和冠心病发生风险的增加呈正相关^[5,10-11]。一项涉及 170 000 例患者的荟萃分析显示,LDL-C 水平每降低 1 mmol/L,主要血管不良事件降低 22%,全因死亡降低 10%,冠心病死亡降低 20%^[12]。对于 NSTEMI-ACS 患者

的血脂管理,目前指南多采用循序渐进的降脂方案,包括早期启动高强度他汀类药物治疗,如4~6周后血脂不达标推荐联合依折麦布;如果最大耐受剂量他汀联合依折麦布治疗4~6周后LDL-C仍未达标,推荐联合PCSK9抑制剂^[5,10]。然而,愈来愈多的证据表明,接受高强度他汀治疗的患者其肌病、转氨酶水平升高和糖尿病的发生风险更高,且该高风险在中国患者中尤为明显^[13-15]。HPS2-THRIVE研究^[16]表明,中国患者接受高强度他汀治疗导致的肌病和肝功能异常的发生风险显著高于欧洲人群(分别为0.24%/年 vs 0.02%/年,0.13%/年 vs 0.04%/年)。因此,中国NSTE-ACS患者对高强度他汀类药物的耐受性和依从性均较差。大量来自真实世界的研究表明,即使采用强化他汀治疗,大部分NSTE-ACS患者的LDL-C仍未达到指南推荐水平^[17-19]。同样,一项包含中国52家中心的横断面研究表明,即便应用高强度/最大耐受剂量的他汀治疗,仍有63.8%的ACS患者LDL-C未达标^[6]。然而,NSTE-ACS患者在发病早期即面临死亡威胁,其住院期间死亡及心肌梗死发生率均较高;且NSTE-ACS患者越是早期缺血事件复发率越高^[20-21]。因此,对NSTE-ACS患者在其发病早期即进行快速、强效的降脂治疗,可能会使患者得到潜在的治疗获益。本试验探索了一种新的降脂方案,即在NSTE-ACS发病的早期阶段,在常规应用中等强度他汀类药物的基础上,尽早启动依洛尤单抗进行强化降脂,结果显示依洛尤单抗联合中等剂量他汀可显著降低LDL-C水平及心血管事件发生的风险,其疗效持续且安全性良好。这些发现与HUYGENS研究^[22]结论相一致。HUYGENS研究^[22]表明NSTEMI患者在最大耐受剂量他汀治疗的基础上,加用依洛尤单抗可进一步增加血管节段及富脂斑块的最小纤维帽厚度、减小最大脂质弧度、稳定易损斑块。

EVOPACS研究^[23]显示,依洛尤单抗联合高强度他汀在治疗第8周随访时LDL-C自基线降低77.1%,对照组降低35.4%($P < 0.001$)。依洛尤单抗组LDL-C达标率(LDL-C < 1.4 mmol/L)高达90.1%,而安慰剂组仅为10.7%。鉴于中国患者对高强度他汀的不耐受,以及依洛尤单抗在以往研究中表现出的强大降脂疗效,本研究依洛尤单抗组的患者均采用中等强度的他汀治疗,对照组也以中等强度的他汀起始,这也反映了中国降脂治疗的临床实践。这是本研究与EVOPACS试验之间的主要区别。与EVOPACS研究中的结论类似,本研究发现在中等强度的他汀基础上早期启用依洛尤单抗能够使92.9%的中国NSTE-ACS患者LDL-C达到指南推荐水平。

既往OSLER、OSLER-1、FOURIER等研究表

明,依洛尤单抗可显著降低ASCVD患者的LDL-C水平及心血管事件的发生风险,且具有较高的安全性和良好的耐受性^[7-9]。与之类似,Guedeney等^[24]对39项RCTs进行的荟萃分析显示,与对照组相比,PCSK9抑制剂显著降低缺血性卒中($RR = 0.78; 95\%CI: 0.67 \sim 0.89; P = 0.0005$)、心肌梗死($RR = 0.80; 95\%CI: 0.74 \sim 0.86; P < 0.0001$)和冠状动脉血运重建($RR = 0.83; 95\%CI: 0.78 \sim 0.89; P < 0.0001$)的发生风险;且2组患者在肝酶升高、神经认知功能障碍、新发糖尿病及横纹肌溶解症的发生风险方面未见显著差异。以上这些研究都是对优化他汀治疗后LDL-C仍不达标的患者进行依洛尤单抗治疗,而本研究中强调在NSTE-ACS发病的早期直接启用依洛尤单抗,以尽可能地降低早期缺血事件复发率。本研究结果显现依洛尤单抗联合他汀类药物可显著降低主要及关键次级终点的发生风险,且2组任何不良事件的发生率均未见明显差异。此外,亚组分析表明,依洛尤单抗在8个预先设定的亚组中均可降低主要终点事件的发生率,这进一步证实了依洛尤单抗对NSTE-ACS人群的有效性。

本研究存在一定的局限性。首先,该研究设计类型为回顾性队列分析,患者的降脂方案由医师和患者共同决定,未遵循随机对照原则,因此难免产生选择偏倚。虽然该研究采用Cox比例风险模型消除了大部分与终点事件相关的混杂因素,但仍不能完全排除。其次,在治疗第18个月随访时,依洛尤单抗组相较于对照组其死亡、心肌梗死、因心绞痛住院的发生率有降低的趋势,但由于研究人群相对较少,随访时间相对较短,最终并未得出有统计学意义的结果。未来仍需要更长期、更大规模的多中心随机对照研究来进一步评判依洛尤单抗在NSTE-ACS急性期应用的有效性及安全性。

综上所述,在我国接受PCI治疗的NSTE-ACS患者中,在他汀类药物治疗的基础上早期启用依洛尤单抗可显著降低LDL-C水平及心血管事件发生风险,其安全性及耐受性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 石磊,陈万,李庆宽,等.非ST段抬高型急性心肌梗死高危患者早期及晚期介入治疗对长期预后的影响[J].临床急诊杂志,2021,22(4):252-255,260.
- [2] Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective[J]. Eur Heart J, 2015,36(19):1163-1170.
- [3] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of

- Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267-315.
- [4] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease; pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2313-2330.
- [5] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [6] Jiang J, Zhou YJ, Li JJ, et al. Uncontrolled hyperlipidemia in Chinese patients who experienced acute coronary syndrome: an observational study [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14:2255-2264.
- [7] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial [J]. *Am Heart J*, 2016, 173:94-101.
- [8] 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.
- [9] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1500-1509.
- [10] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, 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-e1143.
- [11] 彭道泉, 杨阳. 血脂管理与 ASCVD 的回顾与展望 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(9):783-786.
- [12] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753):1670-1681.
- [13] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19(6):403-414.
- [14] Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users [J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(3):208-215.
- [15] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(24):2556-2564.
- [16] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17):1279-1291.
- [17] Gitt AK, 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.
- [18] Zhao S, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS) [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):463-469.
- [19] Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS) [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(5):567-587.
- [20] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [J]. *BMJ*, 2006, 333(7578):1091.
- [21] 隗沫, 顾伟, 李昭, 等. 心电图 aVR 导联对急性非 ST 段抬高型心肌梗死的病变血管的预测价值及预后评估 [J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(7):487-490.
- [22] Nicholls SJ, Nissen SE, 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.
- [23] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, 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.
- [24] Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur Heart J*, 2019.

(收稿日期:2022-02-26)