

## • ACC 速递 •

## ACC 2023 热点速递: 降脂治疗与心血管保护

黄丹<sup>1</sup> 廖玉华<sup>1</sup>

**[摘要]** 血脂管理是治疗动脉粥样硬化性心血管疾病,改善疾病预后的基石治疗。2023 年度美国心脏病学会科学会议聚焦于降脂治疗与心血管保护这一主题,公布了多个新的临床研究结果。

**[关键词]** 动脉粥样硬化性心血管疾病;高脂血症;降脂治疗;他汀;PCSK9 抑制剂

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.005

**[中图分类号]** R541.4;R589.2 **[文献标志码]** A

### Highlights from ACC 2023: lipid-lowering therapy and cardiovascular protection

HUANG Dan LIAO Yuhua

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: HUANG Dan, E-mail: joy\_huangdan@163.com

**Abstract** Lipid-lowering therapy is essential for treating atherosclerotic cardiovascular disease and preventing cardiovascular events. Here we summarized the new data from the key clinical trials presented at the American College of Cardiology(ACC) 2023 annual scientific sessions, which focus on the effects of lipid-lowering therapy on cardiovascular protection.

**Key words** atherosclerotic cardiovascular disease; hyperlipidemia; lipid-lowering therapy; statin; PCSK9 inhibitor

血脂异常管理是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)防治的重要内容,其研究进展对于指导临床治疗和改善心血管疾病预后具有重大意义。近期,在美国新奥尔良召开的美国心脏病学会(ACC)2023 年度科学会议联合世界心脏病学大会(WCC)上公布了血脂管理相关的多个临床研究。这些临床研究围绕血脂管理与心血管保护这一主题,对以下问题给出了答案:①在强化他汀治疗的基础上,什么是导致 ASCVD 患者残余心血管风险的重要因素? ②在肿瘤患者中,如何改善萘环类药物的心脏毒性作用? ③PCSK9 抑制剂强化降脂治疗,是否能使稳定型冠心病患者进一步获益? ④口服 PCSK9 抑制剂 MK-0616 降脂治疗是否安全有效? ⑤新型降脂药物 Bempedoic Acid 是否能使 ASCVD 患者从中获益?

**亮点一:ASCVD 残余心血管风险的罪魁祸首:炎症**

炎症和高脂血症是动脉粥样硬化血栓性疾病

发生发展的重要致病因素。他汀作为 ASCVD 的基石治疗药物能够有效地降低 ASCVD 的风险。大量研究表明他汀在“降脂”的同时也有“抗炎”的作用。然而,在接受强化他汀治疗的高危人群中仍然存在心血管残余风险和远期心血管事件的发生。这些残余风险的来源何在? 在他汀治疗的基础上如何进一步降低远期心血管事件的发生风险? 近期 ACC 2023/WCC 会议上公布的一项针对 3 个大型随机对照临床研究的协同分析给出了初步答案。这项研究纳入了 PROMINENT、REDUCE-IT 和 STRENGTH 3 个临床研究项目中共 31245 例接受强化他汀治疗的 ASCVD 高危人群,其中 9988 例来自 PROMINENT 研究,8179 例来自 REDUCE-IT 研究,13078 例来自 STRENGTH 研究。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为残余胆固醇风险的标志物,高敏 C 反应蛋白(hsCRP)作为残余炎症风险的标志物。分析结果表明患者 hsCRP 水平与主要不良心血管事件 MACE(adjusted  $HR=1.31$ , 95% $CI:1.20\sim1.43$ ,  $P<0.0001$ ),心血管死亡(adjusted  $HR=2.68$ , 95% $CI:2.22\sim3.23$ ,  $P<0.0001$ )和全因死亡(adjusted  $HR=2.42$ , 95% $CI:2.12\sim$

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者:黄丹, E-mail: joy\_huangdan@163.com

2.77,  $P < 0.0001$ )均显著相关。与之相反,患者 LDL-C 水平与 MACE 发生率无显著相关性(adjusted  $HR = 1.07$ , 95%CI: 0.98~1.17,  $P = 0.11$ );与心血管死亡(adjusted  $HR = 1.27$ , 95%CI: 1.07~1.50,  $P = 0.0086$ )和全因死亡(adjusted  $HR = 1.16$ , 95%CI: 1.03~1.32,  $P = 0.025$ )呈现低程度相关性。这项研究表明在接受强化他汀治疗的 ASCVD 患者中,残余炎症风险可能是造成患者远期心血管事件更重要的因素。因此在目前强化降脂治疗的基础上进一步联合抗炎治疗将为 ASCVD 高危患者提供更大的获益。该研究同步在 *Lancet* 杂志发表<sup>[1]</sup>。

### 亮点二:他汀改善萘环类药物对肿瘤患者的心脏毒性作用

萘环类药物,作为肿瘤治疗史上具有里程碑意义的药物,至今仍广泛应用于多种实体肿瘤和血液系统肿瘤(如淋巴瘤)的治疗。然而,萘环类药物却是一把双刃剑,它的心脏毒性作用是影响肿瘤患者生存质量的重要因素。他汀类药物,作为降低胆固醇和治疗 ASCVD 的基石类药物能够减少患者心血管事件的发生。在近期 ACC 2023/WCC 会议上公布的 STOP-CA<sup>[2]</sup> 临床研究表明他汀类药物能够显著降低萘环类药物对淋巴瘤患者的心脏损害。STOP-CA 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,共纳入 300 例接受萘环类药物治疗的淋巴瘤患者(其中女性占 47%,中位年龄 52 岁)。受试者被随机分为阿托伐他汀(40 mg/d)组和安慰剂组,连续服药 12 个月。受试者基线左心室射血分数(LVEF)为 63%。主要终点为每组患者中 LVEF 下降 $\geq 10\%$ 至 LVEF $< 55\%$ 的比例,次要终点为每组患者中 LVEF 下降 $\geq 5\%$ 至 LVEF $< 55\%$ 的比例。研究结果显示阿托伐他汀组主要终点事件发生率显著低于安慰剂组(9% vs 22%,  $P = 0.002$ ),次要终点发生率亦显著低于安慰剂组(13% vs 29%,  $P = 0.001$ )。同时,两组间肌痛、肌炎、肝酶升高、肾功能衰竭等不良事件的发生率无显著差异。这一研究表明阿托伐他汀能够安全有效地减轻萘环类药物所致心脏功能受损和心力衰竭的发生,预示更多的肿瘤患者将受益于降低心血管风险的他汀类药物。

### 亮点三:PCSK9 抑制剂强化降脂治疗改善心血管残余风险再添新证据——Yellow III 研究:改善稳定型冠心病患者冠脉斑块稳定性

接受强化他汀治疗的高危 ASCVD 患者仍然存在心血管残余风险。既往的研究证实在他汀治疗基础上加用 PCSK9 抑制剂能够进一步改善高危 ASCVD 患者冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性。近期在 ACC 2023/WCC 公布的一项多模态成像报告研究(Yellow III)<sup>[3]</sup>显示,对接受强化他汀治疗的稳定型冠心病患者进一步给予 PCSK9 抑制剂强

化治疗可以明显改善患者非阻塞冠状动脉内斑块的稳定性。该研究共筛选 329 例已接受最大耐受剂量他汀治疗并行心导管检查的稳定型冠心病患者,进一步予以 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗治疗 26 周,最终 137 例患者入组,110 例患者完成 26 周随访。使用血管内成像技术评估患者非阻塞性病变(狭窄 30%~50%)冠脉内动脉粥样斑块的形态和性质,同时分析患者外周血单核细胞(PBMC)中基因表达的变化。研究结果显示依洛尤单抗治疗显著降低患者总胆固醇(TC)、LDL-C 及 TC/高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)比值。光学相干断层扫描(OCT)显示依洛尤单抗治疗显著增加冠脉斑块的最小纤维帽厚度(FCT)(治疗前后 70.9  $\mu\text{m}$  vs 97.7  $\mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ )。近红外光谱(NIRS)检测显示治疗后斑块 4 mm 内最大脂质核心负荷指数(maxLCBI 4 mm)显著减少(治疗前后 306.8 vs 213.1,  $P < 0.001$ )。这一研究表明强化降脂(他汀+PCSK9 抑制剂)策略对于稳定型冠心病患者也将带来更大的心血管获益。

### 亮点四:新型口服 PCSK9 抑制剂的安全有效性得到临床 II b 期研究支持

LDL-C 是 ASCVD 的主要危险和致病因素。PCSK9 抑制剂的出现被认为是降脂治疗领域继他汀类药物之后又一里程碑式的突破。既往研究证实在他汀治疗基础上使用注射型 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗(FOURIER 研究)或阿利西尤单抗(ODYSSEY OUTCOMES)能进一步降低冠心病患者心血管事件的发生。基于此,人们对口服 PCSK9 抑制剂的问世和临床应用寄予厚望。近期,新型口服 PCSK9 抑制剂 MK-0616 的 II b 期多中心双盲随机对照临床研究结果在 ACC 2023/WCC 公布。本研究对 381 例具有不同程度 ASCVD 风险的患者(其中女性占 49%,中位年龄 62 岁)进行 MK-0616 有效性和安全性的研究。入组患者的平均 LDL-C 水平为 119.5 mg/dL,其中约 38.6%的患者临床诊断 ASCVD。约 60%的患者在入组前已接受他汀治疗,而其中 1/4 的患者为高强度他汀治疗。受试者被随机给予口服安慰剂或不同剂量的 MK-0616(6 mg、12 mg、18 mg、30 mg)。治疗 8 周后,评估受试者 LDL-C 相对于基线水平的变化(主要终点)。研究结果显示与安慰剂相比,所有受试剂量 MK-0616 均显著降低患者 LDL-C 水平,分别降低 41.2%(6 mg,  $P < 0.001$ )、55.7%(12 mg,  $P < 0.001$ )、59.1%(18 mg,  $P < 0.001$ )和 60.9%(30 mg,  $P < 0.001$ )。MK-0616 对载脂蛋白 B 也有类似的降低作用(次要终点)。同时,研究还显示 MK-0616 治疗组的不良事件发生率(39.5%~43.4%)与安慰剂组(44.0%)类似。因此, MK-0616 的 II b 期临床研究表明 PCSK9 口服抑制剂

MK-0616 能够安全有效地降低 ASCVD 患者的 LDL-C 水平。该研究同步在 *J Am Coll Cardiol* 杂志发表<sup>[4]</sup>。

#### 亮点五:降脂治疗新靶点药物 Bempedoic Acid

降脂治疗新靶点一直是血脂治疗领域的研究热点。近期在 ACC 2023/WCC 公布的一项针对新型口服非他汀类降脂药物 Bempedoic Acid 的双盲随机对照临床研究 CLEAR Outcome 的研究结果,为他汀不耐受的 ASCVD 患者提供了新的临床治疗策略。Bempedoic Acid 通过抑制 ATP 柠檬酸裂解酶(ACL)在 HMG CoA 上游水平抑制肝脏胆固醇合成。由于 Bempedoic Acid 是前体药物,只在肝脏而不是外周组织代谢为活性成分,因此不会产生肌肉损害、肌痛等他汀类药物常见的不良反应。尽管 Bempedoic Acid 降低 LDL-C 的有效性已经在前期临床研究中证实,但是其对心血管结局的影响尚未明确。CLEAR Outcome 研究共纳入来自 32 个国家 1 250 个中心的 13 970 例他汀不耐受或不愿意接受他汀治疗的心血管疾病或存在高危心血管疾病风险的患者,随机分为 Bempedoic Acid 治疗组和安慰剂组,平均随访时间 40.6 个月。主要终点是心血管不良事件,包括心血管病因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中及冠状动脉血运重建的复合终点。与安慰剂组相比,Bempedoic Acid 治疗组主要复合终点事件的发生率显著降低(治疗组 11.7% vs 安慰剂组 13.3%; $HR=0.87$ , $95\% CI: 0.79 \sim 0.96$ , $P=0.004$ )。Bempedoic Acid 显著减少致死或非致死性心肌梗死( $P=0.002$ )和冠状动脉血运重建( $P=0.001$ )的发生,但对致死性或非致死性卒中、心血管原因死亡和全因死亡没有显著影响。值得注意的是,Bempedoic Acid 治疗组痛风和胆石症的发生率高于安慰剂组,血清肌酐、尿酸和肝酶水平也轻度升高。尽管目前的临床证据并不支持 Bempedoic Acid 能与他汀相提并论,但其作为他汀不耐受患者的治疗策略之一,能够显著减少患者主要不良心血管事件的发

生。该研究同步在 *N Engl J Med* 杂志发表<sup>[5]</sup>。

综上所述,我们将 2023 年 ACC 2023/WCC 会议上血脂管理相关的主要更新亮点归纳如下:①在强化他汀治疗的 ASCVD 患者中,炎症是导致残余心血管风险的重要因素;②在淋巴瘤患者中,他汀能够改善蒽环类药物的心脏毒性作用;③在强化他汀治疗的稳定型冠心病患者中,PCSK9 抑制剂能够进一步改善患者冠状动脉斑块稳定性;④新型口服 PCSK9 抑制剂 MK-0616 降脂治疗的安全有效性得到证实;⑤新型降脂药物 Bempedoic Acid 能够改善 ASCVD 患者的心血管预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials[J]. *Lancet*, 2023.
- [2] Neilan TG, et al. STOP-CA Trial: Statin Therapy Associated With Reduced Heart Dysfunction From Anthracyclines[R]. In: New Orleans, Louisiana. American College of Cardiology(ACC) 2023 Annual Scientific Sessions. 2023.
- [3] Kini AS, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Characteristics in Stable Coronary Artery Disease: a Multimodality Imaging Study(The YELLOW III Study)[R]. In: New Orleans, Louisiana. American College of Cardiology(ACC) 2023 Annual Scientific Sessions. 2023.
- [4] Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, et al. Efficacy and safety of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616: a phase 2b randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023.
- [5] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients[J]. *N Engl J Med*, 2023.

(收稿日期:2023-03-12)