

依洛尤单抗用于急性心肌梗死 PCI 术后的治疗效果[△]

卢玲燕^{1*}, 袁月敏¹, 李夫周², 薛才广^{3#} (1. 聊城市第二人民医院心内科, 山东 聊城 252600; 2. 聊城市第二人民医院心脏超声科, 山东 聊城 252600; 3. 聊城市第二人民医院心脏大血管外科, 山东 聊城 252600)

中图分类号 R972

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)05-0553-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.009



摘要 目的:探讨依洛尤单抗与双联抗血小板药物联合治疗在急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的应用价值及安全性。方法:选取2020—2022年该院就诊的接受PCI治疗的AMI患者150例,根据治疗方法的不同分为基础组和观察组,各75例。基础组患者给予双联抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷)治疗,观察组患者在基础组的基础上给予依洛尤单抗治疗。比较两组患者的心功能指标、冠状动脉血流分级和血清炎症因子水平;对患者进行为期6个月的随访,比较两组患者的血管再闭塞率、主要不良心血管事件(MACE)总发生率。结果:观察组患者治疗后左心室收缩末期期内径较基础组更低,左心室射血分数较基础组更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后冠状动脉血流分级优于基础组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后血清白细胞介素6、超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平均较基础组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者6个月内血管再闭塞率为1.33%(1/75),较基础组的10.67%(8/75)更低;观察组患者的MACE总发生率为2.67%(2/75),较基础组的12.00%(9/75)更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:依洛尤单抗联合双联抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷),可有效改善AMI患者PCI术后心功能和冠状动脉微循环,减轻炎症反应,降低血管再闭塞率和MACE发生率,疗效显著。

关键词 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;依洛尤单抗;双联抗血小板;炎症因子

Effects of Ilozumab in the Treatment of Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention[△]

LU Lingyan¹, YUAN Yuemin¹, LI Fuzhou², XUE Caiguang³ (1. Dept. of Cardiology, the Second People's Hospital of Liaocheng, Shandong Liaocheng 252600, China; 2. Dept. of Cardiac Ultrasound, the Second People's Hospital of Liaocheng, Shandong Liaocheng 252600, China; 3. Dept. of Cardiovascular Surgery, the Second People's Hospital of Liaocheng, Shandong Liaocheng 252600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the application value and safety of ilozumab combined with dual antiplatelet agents in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **METHODS:** A total of 150 patients with AMI who received PCI in the hospital from 2020 to 2022 were extracted to be divided into the basic group and observation group according to different treatment methods, with 75 cases in each group. The basic group was given dual antiplatelet drug therapy (aspirin, clopidogrel), and the observation group received ilozumab therapy on the basis of the basic group. Cardiac function indicators, coronary blood flow grading and serum inflammatory factors were compared between two groups. All patients were followed up for 6 months, and the rate of vascular re-occlusion and total incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the left ventricular end-systolic diameter of observation group was lower than that of basic group, and the left ventricular ejection fraction of observation group was higher than that of basic group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the coronary blood flow grading of observation group was better than that of basic group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of interleukin-6, hypersensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in observation group were lower than those in basic group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The rate of vascular re-occlusion within 6 months in the observation group was 1.33% (1/75), lower than 10.67% (8/75) in the basic group; the total incidence of MACE in observation group was 2.67% (2/75), lower than 12.00% (9/75) in basic group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Ilozumab combined with dual antiplatelet drugs (aspirin and clopidogrel) can effectively improve cardiac function and coronary microcirculation in AMI patients after PCI, reduce inflammatory response, and decrease the rate of vascular re-occlusion and incidence of

△ 基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目(No. BS2020SW108)

* 主治医师。研究方向:冠心病、高血压、心力衰竭。E-mail: tong5106001555@163.com

通信作者:主治医师。研究方向:心脏、大血管疾病诊断与治疗。E-mail: zsgq2340@21cn.com

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)可及时开通狭窄动脉,恢复心肌细胞血液供应,降低急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)死亡率^[1-2]。但由于PCI是一种侵入性操作,具有一定的创伤性,会加重炎症反应,诱导血小板活化、聚集,升高血管再闭塞率及主要不良心血管事件(MACE)发生率,对患者的生命安全造成一定的威胁。阿司匹林、氯吡格雷是PCI术后常用的抗凝血药,具有抑制血小板聚集、活化等作用。但临床发现,单纯双联抗血小板药物应用于PCI术后,在控制炎症反应、预防MACE发生方面的效果欠佳,具有一定的局限性^[3]。依洛尤单抗属于前蛋白转化酶枯草杆菌溶菌素9(PCSK9)抑制剂,是强效降脂药物,于2018年10月被我国应用于临床治疗中,并取得了一定成效^[4]。有文献报道,依洛尤单抗在改善急性冠状动脉综合征(ACS)患者血管内皮功能、减轻炎症反应和调节血脂方面的效果显著^[5]。基于此,本研究探讨了AMI患者PCI术后采用依洛尤单抗联合双联抗血小板药物治疗的效果及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2020—2022年我院就诊的接受PCI治疗的AMI患者150例。纳入标准:满足《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》^[6]中AMI的诊断标准;年龄为40~80周岁,性别不限;在发病6 h内入院治疗,为首次发病,并满足PCI指征;合并多器官功能障碍、衰竭者;临床资料完整、齐全。排除标准:合并全身严重感染性疾病者;对本研究涉及药物过敏不适者;存在活动性出血或出血倾向者;存在药物依赖史、吸毒史和酒精成瘾史者;近1个月接受过抗凝、降脂和抗炎等对症治疗者;合并恶性肿瘤者;合并风湿性心脏病、心源性休克等其他心脏疾病者;左心室射血分数(LVEF)<30%者;既往存在器官移植史者;合并免疫缺陷性疾病或存在凝血功能障碍者。

根据治疗方法的不同将患者分为观察组和基础组,各75例。观察组患者中,男性40例,女性35例;年龄43~75岁,平均(59.62±5.04)岁;发病至PCI时间1.6~4.1 h,平均(2.85±0.34) h;梗死部位:前壁23例,下壁27例,前间壁25例;Killip 分级:2级26例,3级49例;病变支数:单支16例,多支59例;血脂异常:有19例,无56例;体重指数(BMI)19~26 kg/m²,平均(22.62±1.01) kg/m²。基础组患者中,男性43例,女性32例;年龄47~72岁,平均(59.77±5.12)岁;发病至PCI时间1.9~4.0 h,平均(2.89±0.31) h;梗死部位:前壁28例,下壁23例,前间壁24例;Killip 分级:2级30例,3级45例;病变支数:单支20例,多支55例;血脂异常:有22例,无53例;BMI 20~26 kg/m²,平均(22.69±1.04) kg/m²。两组患者性别、年龄、发病至PCI时间、梗死部位、Killip 分级、病变支数、血脂异常和BMI等一般资料相似,可展开统计学对比。本研究患者及家属已知晓,并经医院伦理委员会审批通过[院科伦审:(2019)伦审第(0766)号]。

1.2 方法

(1)基础组患者给予双联抗血小板药物治疗:PCI术后给

予硫酸氢氯吡格雷片(规格:75 mg),口服,1日1次,1次75 mg;阿司匹林肠溶片(规格:100 mg),口服,1日1次,1次100 mg,共用药6个月。(2)观察组患者在基础组的基础上给予依洛尤单抗注射液(规格:1 mL:140 mg),在大腿或腹部皮下注射,每2周给药1次,1次140 mg,共治疗6个月。

1.3 观察指标

(1)心功能指标:以彩色多普勒超声诊断仪在治疗前后检测左心室收缩末期内径(LVESD)、LVEF,最终记录连续测量3次的均值。(2)冠状动脉血流分级:治疗前后通过复查冠状动脉造影(CAG)评估冠状动脉血流分级,具体标准如下,0级是血流灌注无向前;1级是血流灌注虽然向前,但未充盈远端血管;2级是血流灌注可见部分向前,且远端血管充盈需要≥3个心动周期;3级是血流灌注完全向前,远端血管充盈需要<3个心动周期^[7]。(3)血清炎症因子:以化学发光法检测白细胞介素6(IL-6)水平,以酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子α(TNF-α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。(4)对患者进行为期6个月的随访,比较两组患者血管再闭塞率、MACE总发生率。术后6个月,通过CAG检查筛选血管再闭塞患者,计算血管再闭塞率,血管再闭塞率=血管再闭塞病例数/组内总病例数($n=75$)×100%。MACE总发生率为支架内血栓、心源性死亡、非致死性卒中和复发性心绞痛的总发生率。

1.4 统计学方法

数据处理选择SPSS 26.0软件,符合方差齐性及正态分布的计量资料(心功能指标、血清炎症因子),进行*t*检验及*F*检验,以 $\bar{x}±s$ 表示;计数资料(血管再闭塞率、MACE总发生率)进行 χ^2 检验,以率(%)表示,对于理论频数<1的情况,则统计值取精确概率值;等级资料(冠状动脉血流分级)进行秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心功能指标比较

治疗前,观察组、基础组患者LVESD、LVEF水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,观察组、基础组患者LVESD水平均较治疗前降低,LVEF水平均较治疗前升高;且观察组患者LVESD水平较基础组更低,LVEF水平均较基础组更高,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

表1 两组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x}±s$)

组别	LVESD/mm		LVEF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=75$)	45.62±5.06	33.16±2.62*	50.16±3.66	61.84±6.85*
基础组($n=75$)	45.33±5.28	39.82±3.04*	50.25±3.57	57.66±3.54*
<i>t</i>	0.343	14.372	0.152	4.695
<i>P</i>	0.732	0.000	0.879	0.000

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.2 两组患者冠状动脉血流分级比较

治疗前,观察组、基础组患者冠状动脉血流分级比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,观察组患者冠状动脉血流分级较基础组更优,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表2。

2.3 两组患者血清炎症因子比较

治疗前, 观察组、基础组患者血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 观察组、

基础组患者血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 水平较治疗前降低, 且观察组患者较基础组更低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗前后冠状动脉血流分级比较[例(%)]

组别	治疗前冠状动脉血流分级				治疗后冠状动脉血流分级			
	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
观察组 ($n=75$)	12 (16.00)	38 (50.67)	25 (33.33)	0 (0)	0 (0)	2 (2.67)	30 (40.00)	43 (57.33)
基础组 ($n=75$)	16 (21.33)	40 (53.33)	19 (25.33)	0 (0)	2 (2.67)	10 (13.33)	36 (48.00)	27 (36.00)
Z		1.090				2.813		
P		0.276				0.005		

表 3 两组患者治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)		hs-CRP/(mg/L)		TNF-α/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=75$)	24.52±4.61	12.16±1.64 *	2.65±0.34	1.29±0.22 *	132.62±38.66	31.88±5.26 *
基础组 ($n=75$)	24.66±4.38	19.82±3.05 *	2.69±0.31	1.67±0.37 *	134.11±40.26	67.94±18.36 *
t	0.191	19.156	0.753	7.645	0.231	16.351
P	0.849	0.000	0.453	0.000	0.818	0.000

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

2.4 两组患者血管再闭塞率比较

观察组患者 6 个月内血管再闭塞率为 1.33% (1/75), 较基础组的 10.67% (8/75) 更低, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.792$, $P=0.016$)。

2.5 两组患者 MACE 发生情况比较

观察组患者 MACE 总发生率 (2.67%) 较基础组更低 (12.00%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.807$, $P=0.028$), 见表 4。

表 4 两组患者 MACE 发生情况比较[例(%)]

组别	心源性死亡	非致死性卒中	支架内血栓	复发性心绞痛	总发生率
观察组 ($n=75$)	0 (0)	0 (0)	1 (1.33)	1 (1.33)	2 (2.67)
基础组 ($n=75$)	1 (1.33)	1 (1.33)	3 (4.00)	4 (5.33)	9 (12.00)

3 讨论

情绪激动、寒冷刺激和重体力劳动等均为诱发 AMI 的危险因素^[8]。AMI 具有起病急骤、病情进展迅速、并发症多和死亡率高特征^[9]。AMI 的救治原则是尽早疏通梗死的血管, 挽救濒死心肌, 恢复冠状动脉血运^[10]。PCI 现已被临床广泛应用于 AMI 治疗中, 可重建血液循环, 缓解心肌缺血症状^[11]。PCI 术后由于炎症因子的刺激, 血管内皮功能存在不同程度损伤, 极易引起血管内膜增生, 促进血栓形成, 增加 MACE 的发生, 对患者生命安全造成一定的威胁。研究结果表明, PCI 术后血栓的形成与血管内膜增生有关^[12]。

冠状动脉微循环是导致 PCI 术后预后不良的独立危险因素^[13]。氯吡格雷需要经过生物转化、肝脏代谢后才能发挥抗血小板聚集作用, 但患者个体差异性较大, 疗效不尽如人意。本研究结果显示, 观察组患者治疗后 LVESD 水平低于基础组, LVEF 水平高于基础组, 冠状动脉血流分级优于基础组。提示依洛尤单抗联合双联抗血小板药物可改善 AMI 患者 PCI 术后冠状动脉循环及心功能。分析如下: 依洛尤单抗通过强效降脂、抗炎等作用机制, 改善血管内皮功能及心肌细胞缺氧缺血状况, 增加心肌血流量, 提高心脏泵血功能^[14-15]。依洛尤单抗的生物利用度高、半衰期长, 具有强效、快速和持久等特点, 在多种心血管疾病治疗中取得了显著效果^[16]。赵培新等^[17]的研究结果显示, 依洛尤单抗可有效提高 LVEF 水平, 降低 LVESD 水平, 改善心功能, 与本研究结果接近。

炎症反应伴随了 AMI 发生、发展的全过程, 可促进心肌细胞凋亡、坏死, 抑制心肌收缩, 诱发心室重塑, 降低心功能^[18]。IL-6 是临床典型的促炎因子, 在受到创伤、感染等因素影响后, 血清 IL-6 水平会迅速升高。hs-CRP 属于急性反应标志物, 可刺激血管内皮细胞释放大量促炎介质, 促进血栓形成。TNF-α 是多效性炎症因子, 可介导机体免疫反应、炎症反应, 诱导血管内皮细胞、平滑肌细胞受损, 诱发血栓。本研究结果显示, 观察组患者治疗后血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 水平均低于基础组。提示依洛尤单抗联合双联抗血小板药物可有效抑制促炎因子释放, 减轻炎症反应。分析如下: 依洛尤单抗调控炎症反应的作用机制与抑制巨噬细胞极化有关。由于 PCSK9 对巨噬细胞可起到刺激作用, 释放大量促炎因子, 导致心肌缺血再灌注受损程度加重^[19]。因此, 依洛尤单抗可有效抑制促炎因子释放, 发挥抗心肌重塑、抗炎、抗血栓形成的作用。张慧等^[20]的研究发现, 依洛尤单抗可有效降低 ACS 患者血清 TNF-α、IL-6 表达量, 证实了依洛尤单抗的抗炎效应, 与本研究结果接近。本研究结果显示, 观察组患者 6 个月内血管再闭塞率 (1.33%)、MACE 总发生率 (2.67%) 均低于基础组 (10.67%、12.00%)。提示依洛尤单抗联合双联抗血小板药物可提高 PCI 术后远期疗效, 预防血管再闭塞, 降低 MACE 发生率, 改善患者预后, 弥补了单联/双联抗血小板药物治疗的不足。

综上所述, AMI 患者 PCI 术后应用依洛尤单抗联合阿司匹林、氯吡格雷治疗, 可增强抗炎效果, 有效改善心功能和冠状动脉微循环, 降低血管再闭塞率、MACE 发生率, 提高治疗有效性、安全性。

参考文献

[1] KARAMI M, ERIKSEN E, OUWENEEL D M, et al. Long-term 5-year outcome of the randomized IMPRESS in severe shock trial: percutaneous mechanical circulatory support vs. intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2021, 10(9): 1009-1015.

[2] 张文婷, 白雪琴, 李方江, 等. 炎症因子水平及 GRACE 评分评估经皮冠状动脉介入术治疗急性心肌梗死患者预后的价值 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(4): 4051-4055.

(下转第 559 页)