

依洛尤单抗对 ACS 患者有效性及安全性的 Meta 分析

李梦毓^{1,2}, 耿巍², 闫少华², 刘琳²

(1.承德医学院研究生学院, 河北 承德 067000;

2.保定市第一中心医院心内科, 河北 保定 071000)

摘要:目的 系统评价依洛尤单抗治疗急性冠脉综合征(ACS)患者的有效性与安全性。方法 检索 CNKI、万方、维普、PubMed、EMBASE、Cochrane Library 中英文数据库中依洛尤单抗用于治疗 ACS 患者的随机对照试验,检索时限为建库至 2023 年 4 月 15 日,按照纳入与排除标准筛选所检索文献并提取相关数据,根据 Cocharane 偏倚风险评估表评价纳入文献的偏倚风险;使用 Review Manager5.4 软件对最终纳入的文献数据进行定量分析。结果 共纳入 10 项随机对照试验,共 1318 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,依洛尤单抗显著降低了 ACS 患者因再发心绞痛的住院时间[OR=0.26, 95%CI(0.12, 0.58), P=0.001],降低了患者的 LDL-C 水平[MD=-1.06, 95%CI(-1.51, -0.61), P=0.000]及 hs-CRP 水平[MD=-0.44, 95%CI(-0.70, -0.18), P=0.0008];但在降低急性心肌梗死发生率[OR=0.68, 95%CI(0.31, 1.49), P=0.34]、冠状动脉重建率[OR=0.69, 95%CI(0.42, 1.14), P=0.15]、心血管死亡率[OR=0.90, 95%CI(0.34, 2.38), P=0.83]、卒中发生率[OR=0.99, 95%CI(0.32, 3.10), P=0.99]以及不良反应发生率[OR=1.16, 95%CI(0.68, 1.95), P=0.59]方面没有表现出明显优势。结论 依洛尤单抗可以有效降低 ACS 患者的血脂指标、炎症指标、因再发心绞痛住院率,然而在降低急性心肌梗死发生率、冠状动脉重建率、心血管死亡率、卒中发生率及发生药物不良反应等方面并未表现出明显优势。

关键词:依洛尤单抗;AMG 145;瑞百安;急性冠脉综合征

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.02.006

文章编号:1006-1959(2024)02-0035-07

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients with ACS

LI Meng-yu^{1,2}, GENG Wei², YAN Shao-hua², LIU Lin²

(1. Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China;

2. Department of Cardiology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of evolocumab in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, EMBASE, Cochrane Library and other Chinese and English databases were searched for randomized controlled trials of evolocumab in the treatment of ACS patients. The retrieval time was from the establishment of the database to April 15, 2023. According to the inclusion and exclusion criteria, the retrieved literature was screened and relevant data were extracted. The risk of bias of the included literature was evaluated according to the Cocharane bias risk assessment form. Review Manager 5.4 software was used to quantitatively analyze the final selected literature data. **Results** A total of 10 randomized controlled trials involving 1318 patients were included. The results of Meta-analysis showed that compared with the control group, evolocumab significantly reduced the length of hospital stay due to recurrent angina pectoris in ACS patients [OR=0.26, 95% CI(0.12, 0.58), P=0.001], reduced LDL-C levels [MD=-1.06, 95% CI(-1.51, -0.61), P=0.000] and hs-CRP levels [MD=-0.44, 95% CI(-0.70, -0.18), P=0.0008]; However, there was no significant advantage in reducing the incidence of acute myocardial infarction [OR=0.68, 95% CI(0.31, 1.49), P=0.34], coronary artery reconstruction rate [OR=0.69, 95% CI(0.42, 1.14), P=0.15], cardiovascular mortality [OR=0.90, 95% CI(0.34, 2.38), P=0.83], stroke incidence [OR=0.99, 95% CI(0.32, 3.10), P=0.99] and adverse reactions [OR=1.16, 95% CI(0.68, 1.95), P=0.59]. **Conclusion** Evolocumab can effectively reduce the blood lipid index, inflammation index and hospitalization rate of recurrent angina pectoris in ACS patients. However, there was no significant difference in reducing the incidence of acute myocardial infarction, coronary artery reconstruction rate, cardiovascular mortality, stroke incidence and adverse drug reactions.

Key words: Evolocumab; AMG 145; Repatha; Acute coronary syndrome

冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis)危险因素或促斑块形成因素的持续存在对急性冠脉综

合征(acute coronary syndrome, ACS)的发生发展起着重要作用^[1],在众多危险因素中,持续高水平的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)对其发生发展的影响最为巨大^[2],血脂管理是其治疗及预防的关键因素。临床上,虽然经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)对 ACS 的紧急救治有显著效果^[3],但在病情不断发展变化及动脉斑块机制

作者简介:李梦毓(1998.11-),女,河北石家庄人,硕士研究生,主要从事心血管内科相关工作

通讯作者:耿巍(1981.9-),男,河北保定人,博士,主任医师,主要从事心血管内科相关工作

等因素的残余效应下,患者在恢复过程中,仍有较高的死亡风险^[4],因此及时为患者提供有效的降脂及抗炎治疗对预防心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)发生有重要意义。他汀类药物作为降脂治疗的基石,在降脂治疗及降低心血管不良事件方面有着不可替代的作用,但由于他汀自身的局限性仍然使得 50% 以上的患者血脂不达标^[5]。PCSK9 抑制剂——依洛尤单抗,是一种人单克隆 IgG2 抗体^[6]。作为一种新型降脂药物,依洛尤单抗不仅能够与 PCSK9 特异性结合,竞争性阻断其与 LDL-R 结合,有效改善 LDL-R 的降解,使得 LDL-C 的水平明显降低^[7],起到强效降脂的作用,还可以抑制 PCSK9 诱导炎症因子、黏附分子及化学诱导物的表达,减轻动脉壁的炎症^[8],从而延缓动脉粥样硬化的发生发展。有研究显示^[9],依洛尤单抗对稳定的缺血性心脏病患者具有显著疗效,可以有效降低 MACE 发生率,显著改善患者预后。然而,在 ACS 患者急性期启动 PCSK9 抑制剂治疗是否安全有效目前仍有争议。基于此,本研究采用 Meta 分析系统评价依洛尤单抗对 ACS 患者的影响,以期为临床治疗 ACS 提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 CNKI、万方、维普、PubMed、EMBASE、Cochrane Library 等中英文数据库中依洛尤单抗用于治疗 ACS 患者的随机对照试验文献。检索时限为建库至 2023 年 4 月 15 日。中文以“急性冠脉综合征(ACS)、不稳定型心绞痛(UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、依洛尤单抗、瑞百安、PCSK9 抑制剂”为检索词,英文以“evolocumab、repatha、AMG 145、Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor、Acute coronary syndrome、Unstable angina、ST segment elevation myocardial infarction、non-ST segment elevation myocardial infarction”为检索词进行检索。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《2019 版急性冠脉综合征急诊快速诊治指南》^[10]定义的 ACS 诊断标准的患者;②对照组实施常规降脂治疗,试验组实施常规降脂治疗+依洛尤单抗;③研究类型为随机对照试验(RCTs);④至少 2 个月的治疗周期;⑤每组样本量不少于 30 例;⑥至少包括 2 项拟定

的结局指标:心血管死亡、急性心肌梗死、再发心绞痛、冠脉重建、脑卒中、血脂指标、炎症指标、药物不良反应(肌痛、神经认知障碍等)。排除标准:①将动物作为研究对象;②观察性研究;③数据缺失或到 2023 年 4 月 15 日为止无法得知试验结果的文献;④文献类型为综述或 Meta 分析;⑤治疗周期小于 2 个月或样本量少于 30 例。

1.3 文献筛选与资料提取 首先,由 2 位研究人员严格按照文献纳入标准和排除标准分别对所检索文献进行筛选然后核对,如无异议,则确定最终入选研究;如有异议,则请第 3 位研究人员对所检索文献进行筛选讨论,确定最终入选研究。提取的资料包括:①作者及发表年份;②试验组及对照组的样本量;③随访时间;④干预措施;⑤结局指标。

1.4 文献质量和风险偏倚评价 认真研究并详细了解所纳入文献的研究背景及相关特征后,根据 Cochrane 偏倚风险评估表评估,包括以下方面:①是否详细描述产生随机化分配的方法;②是否详细描述隐藏分配方案;③是否对受试者或试验人员实施盲法;④结果数据是否完整,包括失访和退出的数据;⑤对研究结果是否进行选择性报告;⑥除以上 5 个方面,研究是否存在其他引起高度偏倚风险的因素。

1.5 统计学方法 使用 Review Manager 5.4 软件对最终确定入选的文献数据进行 Meta 分析。使用均数差(MD)指标表示计量资料;使用比值比(OR)指标表示计数资料,均采用效应值及 95% CI 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示统计学意义显著。统计学异质性根据 P 及 I^2 值进行判断,若 $P < 0.10$ 、 $I^2 \geq 50\%$,说明异质性明显,则采用随机效应模型;反之则采用固定效应模型。使用倒漏斗图对所研究指标进行发表偏倚的判断。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过 CNKI、万方、维普、PubMed、EMBASE、Cochrane Library 等数据库共检索出相关文献 166 篇,去除重复文献并浏览题目、摘要、详读全文后,最终确定 10 项^[11-20]入选研究,共计 1318 例研究对象,其中试验组 661 例,对照组 657 例。文献筛选流程见图 1。

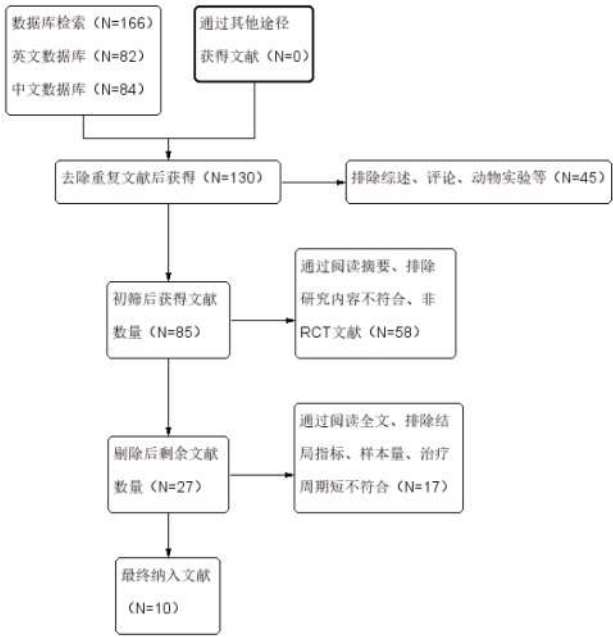


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征 共纳入 10 项研究,均为随机对照试验,共计 1318 例患者,其中试验组 661 例,对照组 657 例。试验组应用依洛尤单抗,对照组应用他汀类,部分患者联用依折麦布降脂治疗;随访时间为 2~6 个月,见表 1。

2.3 文献质量和偏倚风险评价 纳入的文献均为随机对照试验,根据 Cocharane 偏倚风险评估表进行评估,纳入研究偏倚风险较低,见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 血脂指标 ①低密度脂蛋白(LDL-C):10 项研

究^[11-20]报告了依洛尤单抗对 ACS 患者 LDL-C 水平的影响,异质性检验显示各研究之间具有较大异质性($P=100\%$, $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型对其进行分析,结果显示经治疗依洛尤单抗组 LDL-C 水平显著低于对照组[$MD=-1.06,95\%CI(-1.51,-0.61)$, $P<0.000\ 01$],见图 2;②高密度脂蛋白(HDL-C):8 项研究^[11-14,16,17,19,20]报告了依洛尤单抗对 ACS 患者 HDL-C 水平的影响,异质性检验显示各研究之间具有较大异质性($P=75\%$, $P=0.0002$),故采用随机效应模型对其进行分析,结果显示经依洛尤单抗组与对照组 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义 [$MD=0.04,95\%CI(-0.02,0.10)$, $P=0.17$],见图 3。

2.4.2 因再发心绞痛住院率 7 项研究^[11-13,15-18]报告了依洛尤单抗对 ACS 患者治疗后因再发心绞痛住院率的影响,异质性检验显示各研究之间具有轻度异质性($P=0$, $P=1.00$),故采用固定效应模型对其进行分析,结果显示经治疗依洛尤单抗组因再发心绞痛住院率显著低于对照组 [$OR=0.26,95\%CI(0.12,0.58)$, $P=0.001$],见图 4。

2.4.3 急性心肌梗死发生率 7 项研究^[11-13,15-18]报告了依洛尤单抗治疗 ACS 患者后对急性心肌梗死发生率的影响,异质性检验显示各研究之间具有轻度异质性($P=0\%$, $P=0.62$),故采用固定效应模型对其进行分析,结果显示经治疗依洛尤单抗组与对照组急性心肌梗死发生率比较,差异无统计学意义 [$OR=0.68,95\%CI(0.31,1.49)$, $P=0.34$],见图 5。

表 1 纳入文献基本信息

第一作者及年份	例数		随访时间	干预/对照方案		结局指标
	T	C		T	C	
Konstantinos C ^[11] 2019	155	152	2 个月	依洛尤单抗 420 mg/4 周	阿托伐他汀 40 mg/d	①②③④⑤⑥⑧
Hao Y ^[12] 2022	68	68	3 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	阿托伐他汀 40 mg/d;依折麦布 10 mg/d	①②③⑤⑥⑧
杨 华 ^[13] 2020	32	33	6 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	他汀类药物	①②③④⑤⑥⑧
林智海 ^[14] 2021	80	80	3 个月	依洛尤单抗 420 mg/4 周	阿托伐他汀 20 mg/d	⑥⑦⑧
赵 岩 ^[15] 2021	50	44	6 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	阿托伐他汀 20 mg/d	①②③④⑤⑥
付宝军 ^[16] 2021	42	42	3 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	阿托伐他汀 20 mg/d	②③⑥⑧
叶 壮 ^[17] 2021	89	93	3 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	阿托伐他汀 20 mg/d	①②③④⑤⑥⑦⑧
申 晨 ^[18] 2022	48	48	3 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	瑞舒伐他汀 10 mg/d	①②③⑥⑦⑧
陈文山 ^[19] 2022	55	55	6 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	阿托伐他汀 20 mg/d	⑥⑦
王均强 ^[20] 2022	42	42	3 个月	依洛尤单抗 140 mg/2 周	阿托伐他汀 20 mg/d 或 瑞舒伐他汀 10 mg/d	⑥⑧

注:①心血管死亡;②急性心肌梗死;③再发心绞痛;④冠脉重建;⑤脑卒中;⑥血脂指标;⑦hsCRP;⑧药物不良反应(肌痛、神经认知障碍等);T:试验组;C:对照组

表 2 偏倚风险评估结果

第一作者及年份	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	证据质量等级
Konstantinos C ^[11] 2019	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	A
Hao Y ^[12] 2022	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	B
杨 华 ^[13] 2020	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
林智海 ^[14] 2021	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
赵 岩 ^[15] 2021	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	B
付宝军 ^[16] 2021	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	B
叶 壮 ^[17] 2021	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	B
申 晨 ^[18] 2022	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	B
陈文山 ^[19] 2022	低风险	高风险	高风险	低风险	低风险	不清楚	C
王均强 ^[20] 2022	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	B

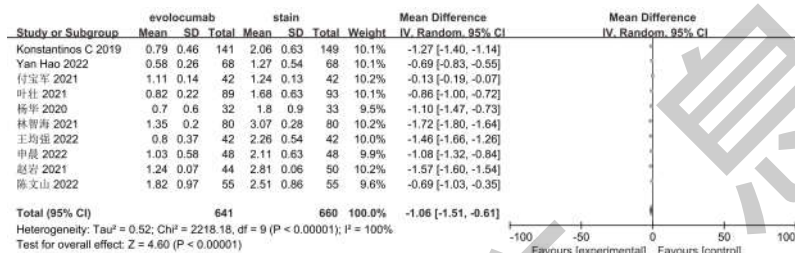


图 2 LDL-C 森林图

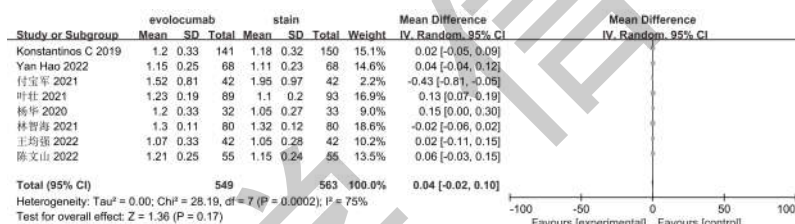


图 3 HDL-C 森林图

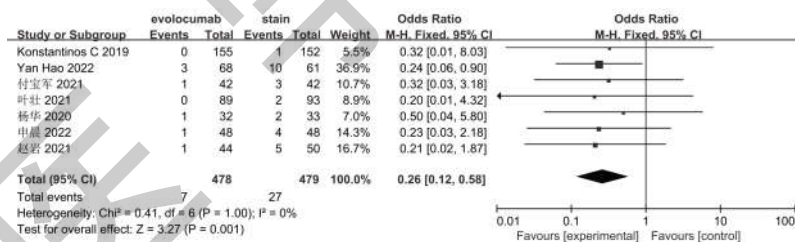


图 4 因再发心绞痛住院率森林图

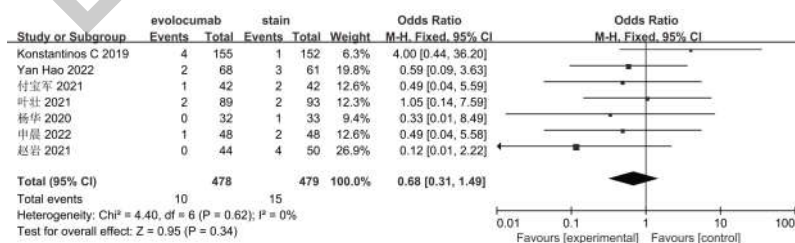


图 5 急性心肌梗死发生率森林图

2.4.4 心血管死亡率 6 项研究^[11-13,15,17,18]报告了心血管死亡率,异质性检验显示各研究之间具有($P=0$, $P=0.76$)轻度异质性,故采用固定效应模型对其进行分析,结果显示经治疗依洛尤单抗组与对照组心血管死亡率比较,差异无统计学意义[$OR=0.90$, 95% CI

(0.34, 2.38), $P=0.83$], 见图 6。

2.4.5 冠状动脉重建率 4 项研究^[11,13,15,17]报告了依洛尤单抗治疗 ACS 患者后对冠状动脉重建率的影响,异质性检验显示各研究之间具有轻度异质性($P=0$, $P=0.43$),故采用固定效应模型对其进行分析,结果

显示经治疗依洛尤单抗组与对照组冠状动脉重建率比较, 差异无统计学意义 [$OR=0.69, 95\% CI (0.42, 1.14), P=0.15$], 见图 7。

2.4.6 卒中发生率 5 项研究^[11-13, 15, 17]报告了依洛尤单抗治疗 ACS 患者后对卒中发生率的影响, 异质性检验显示各研究之间具有轻度异质性 ($I^2=0, P=0.58$), 故采用固定效应模型对其进行分析, 结果显示经治疗依洛尤单抗组与对照组卒中发生率比较, 差异无统计学意义 [$OR=0.99, 95\% CI (0.32, 3.10), P=0.99$], 见图 8。

2.4.7 不良反应发生率 8 项研究^[11-14, 16-18, 20]报告了依洛尤单抗治疗 ACS 患者时的不良反应发生率, 异质性检验显示各研究之间具有中度异质性 ($I^2=51\%, P=0.05$), 故采用随机效应模型对其进行分析, 结果

显示依洛尤单抗组与对照组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [$OR=1.16, 95\% CI (0.68, 1.95), P=0.59$], 见图 9。

2.4.8 hs-CRP 4 项研究^[14, 17-19]报告了依洛尤单抗对 hs-CRP 水平的影响, 异质性检验显示各研究之间具有较大异质性 ($I^2=93\%, P<0.000 01$), 故采用随机效应模型对其进行分析, 结果显示经治疗依洛尤单抗组 hs-CRP 水平显著低于对照组 [$MD=-0.44, 95\% CI (-0.70, -0.18), P=0.0008$], 见图 10。

2.5 发表偏倚分析 用漏斗图对 LDL-C 水平指标进行分析, 结果显示两组 LDL-C 研究指标的漏斗图基本对称, 提示该项研究指标没有发表偏倚或其他偏倚, 见图 11。

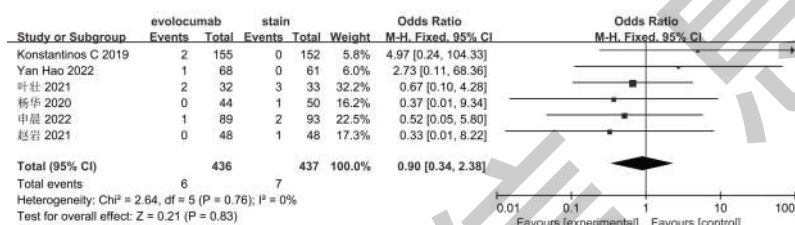


图 6 心血管死亡率森林图

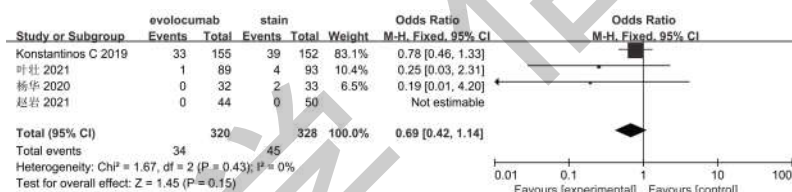


图 7 冠状动脉重建率森林图

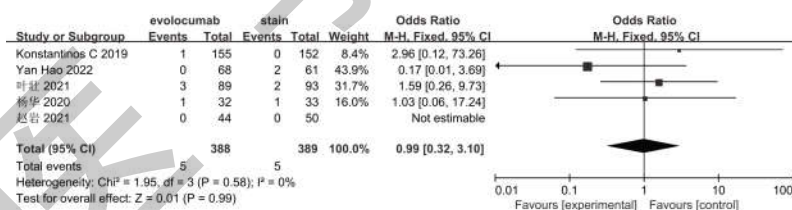


图 8 卒中发生率森林图

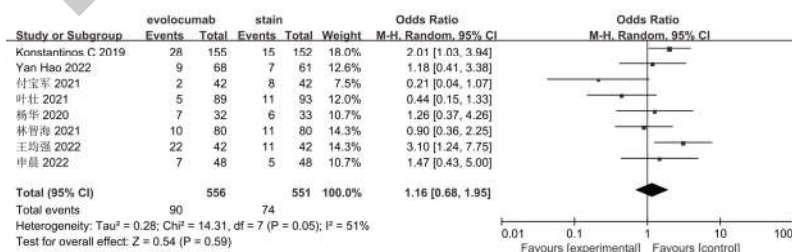


图 9 不良反应发生率森林图

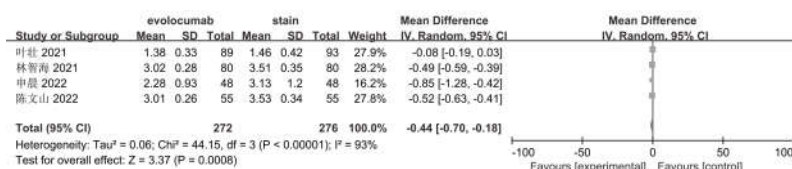


图 10 hs-CRP 森林图

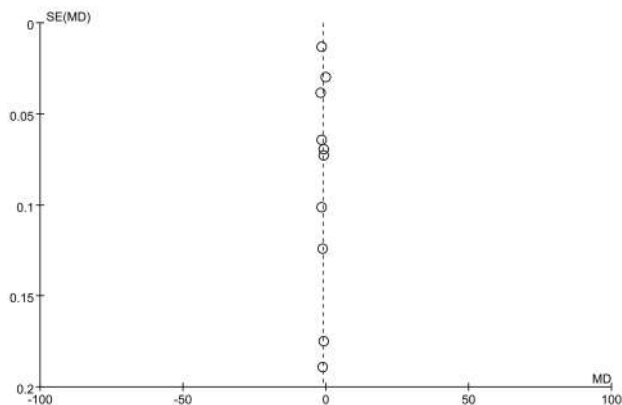


图 11 LDL-C 漏斗图

3 讨论

多数情况下,ACS 急性发作是由于冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成,从而引起急性心肌缺血。由于这些动脉粥样硬化斑块富含脂质及炎性物质且由厚度小于 65 mm 的纤维帽覆盖,因此调脂稳定斑块及抗炎至关重要。依洛尤单抗作为一种新型降脂药物,可以和 PCSK9 特异性结合,竞争性阻断其与 LDL-R 结合,有效改善 LDL-R 降解,增加了 LDL-R 与 LDL-C 结合,从而显著降低血液中 LDL-C 水平。此外,PCSK9 作为一种炎性介质,可与慢性炎症发生交替作用,诱导炎症因子表达,增加炎症细胞的聚集黏附,从而进一步加重动脉管壁的炎症,PCSK9 抑制剂可通过抑制 PCSK9 的分泌表达以及降低炎症指标从而达到缓解 ACS 患者急性期动脉管壁炎症反应的作用,理论上可以抑制动脉粥样硬化的发生发展,有效改善心血管预后,增加心血管获益。且有研究通过血管内超声测量冠状动脉内斑块体积的变化,发现 76 周时依洛尤单抗组动脉粥样硬化斑块体积百分比(PAV)、总动脉粥样硬化斑块体积(TAV)分别下降 0.95% 和 5.8 mm^[21],结果证明依洛尤单抗可以有效减少冠状动脉斑块的体积。

本研究结果显示,依洛尤单抗与他汀类或依折麦布降脂药物相比在降低 ACS 患者的 LDL-C ($P=0.000$)、hs-CRP ($P=0.000$) 水平及因再发心绞痛住院率 ($P=0.001$) 方面差异有统计学意义,但在急性心肌梗死发生率 ($P=0.340$)、心血管死亡率 ($P=0.830$)、冠状动脉重建率 ($P=0.150$)、卒中发生率 ($P=0.990$)、药物不良反应发生率 ($P=0.590$) 方面差异无统计学意义。两组在心血管病死亡率、冠状动脉重建率等长期预后指标方面未发现显著差异,出现该结果可能

与以下原因有关:①由于一些纳入研究的样本量较小、随访时间较短,且一些纳入研究患者的年龄、伴随疾病等混合因素很难控制,这可能会导致在最终评估过程中出现偏倚,对结果产生影响;②部分患者已服用可耐受最大剂量他汀,一些患者联用依折麦布,使得这些患者 LDL-C 已降至极低水平,以致加用依洛尤单抗后,LDL-C 水平下降不明显,从而导致两组心血管远期预后差异无统计学意义。因此,该结论尚需更多高质量、大样本的 RCTs 来明确证实。

本研究有一定的局限性:①Meta 分析过程中血脂指标异质性较大,考虑与血脂基线水平不同、入组前常规降脂治疗方案的干预时间及强度不同、随访时间不同有关;②一些纳入研究随访时间较短,可能会在某种程度上对评估心血管远期预后产生偏倚风险;③部分纳入研究未在论文中明确描述关于盲法。

综上所述,依洛尤单抗可有效降低 ACS 患者 LDL-C 及 hs-CRP 指标水平,改善患者因再发心绞痛住院率,且安全性良好,但仍需要更多高质量、大样本的 RCTs 来证实对心血管及远期预后的影响。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2020,48(4):280-286.
- [2] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019,42(Suppl 1):S103-S123.
- [3] Shiraishi J, Matsubara Y, Hyogo M, et al. Stent-less percutaneous coronary intervention using rotational atherectomy to the noncalcified occlusive lesion with recanalized thrombus [J]. Coron Artery Dis, 2020,31(7):661-664.
- [4] Londregan AT, Wei L, Xiao J, et al. Small Molecule Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors: Hit to Lead Optimization of Systemic Agents [J]. J Med Chem, 2018,61(13):5704-5718.
- [5] Bergeron N, Phan BA, Ding Y, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk [J]. Circulation, 2015,132(17):1648-1666.
- [6] Fala L, Repatha (Evolocumab): Second PCSK9 Inhibitor Approved by the FDA for Patients with Familial Hypercholesterolemia [J]. Am Health Drug Benefits, 2016,9 (Spec Feature): 136-139.

(下转第 46 页)

(上接第 40 页)

- [7]Chan JC,Piper DE,Cao Q,et al.A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(24):9820-9825.
- [8]谈礼武,阳维德,王新云,等.急性冠脉综合征患者外周血前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平及其对患者预后的预测价值[J].广西医学,2020,42(15):1954-1958..
- [9]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.
- [10]张新超,于学忠,陈凤英,等.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].中国急救医学,2019,39(4):301-308.
- [11]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.
- [12]Hao Y,Yang YL,Wang YC,et al.Effect of the Early Application of Evolocumab on Blood Lipid Profile and Cardiovascular Prognosis in Patients with Extremely High-Risk Acute Coronary Syndrome[J].Int Heart J,2022,63(4):669-677.
- [13]杨华,陈妍妍,魏高利,等.前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗患者中的应用效果[J].心脏杂志,2020,32(5):480-484.
- [14]林智海,王正东,李平,等.前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂-依洛尤单抗对急性冠状动脉综合征患者血脂谱及血管内皮功能的影响[J].河北医学,2021,27(3):508-512.
- [15]赵岩,惠慧,孙仕泽,等.依洛尤单抗联合他汀类药物对急性冠状动脉综合征患者降脂效果及预后的影响[J].中国医药,2021,16(11):1622-1625.
- [16]付宝军.依洛尤单抗在急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗术后患者中的应用价值[D].济宁:济宁医学院,2021.
- [17]叶壮.依洛尤单抗在老龄急性冠脉综合征行 PCI 患者中的应用研究[D].郑州:河南大学,2021.
- [18]申晨,王晓丽,张晓玉,等.依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者 PCI 后血脂、血管内皮功能的影响[J].疑难病杂志,2022,21(9):907-911,926.
- [19]陈文山,姬劲锐,魏小云,等.早期应用 PCSK9 抑制剂对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 后炎症水平和微循环功能的影响[J].中国动脉硬化杂志,2022,30(7):601-605.
- [20]王均强,董少华,阿丽娜,等.依洛尤单抗联合他汀类药物治疗急性冠脉综合征患者高血脂的疗效与安全性评价[J].解放军医学院学报,2022,43(1):6-10.
- [21]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.

收稿日期:2023-07-22;修回日期:2023-08-08

编辑/王萌