中图分类号：R969.4；R972+.6　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)13－0103－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.13.023

依洛尤单抗联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征临床观察*

赵培新，方　舒，刘永国

（新疆维吾尔自治区人民医院，新疆 乌鲁木齐　830001）

摘要：目的　探讨依洛尤单抗联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效与安全性。**方法**　选取医院2019年6月至2021年6月收治的急性冠脉综合征患者120例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各60例。两组患者均予替格瑞洛治疗，观察组患者加用依洛尤单抗，均治疗12周。**结果**　观察组总有效率为85.00%，显著高于对照组的70.00%（$P<0.05$）。治疗后，两组患者左室射血分数（LVEF）、左室收缩末期内径（LVESd）、左室舒张末期内径（LVEDd）均显著升高，且观察组显著高于对照组（$P<0.05$）；两组患者NOD样受体蛋白3（NLRP3）、白细胞介素1β（IL－1β）、白细胞介素18（IL－18）水平均显著降低，且观察组显著低于对照组（$P<0.05$）；两组患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL－C）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）水平均显著降低，高密度脂蛋白胆固醇（HDL－C）水平均显著升高，且观察组显著优于对照组（$P<0.05$）；两组患者不良事件发生率相当（$P>0.05$）。**结论**　依洛尤单抗联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征临床疗效良好，可改善患者的心功能，减轻炎性反应，调节血脂，且安全性良好。

关键词：急性冠脉综合征；依洛尤单抗；替格瑞洛；心功能；炎性因子；临床疗效

Clinical Observation of Iluzumab Combined with Ticagrelor in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

ZHAO Peixin, FANG Shu, LIU Yongguo

(People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China　830001)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy and safety of iluzumab combined with ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome. **Methods**　A total of 120 patients with acute coronary syndrome admitted to the hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with ticagrelor, on this basis, the patients in the observation group were treated with Iluzumab Injection. Both groups were treated for 12 weeks. **Results**　The total effective rate in the observation group was 85.00%, which was significantly higher than 70.00% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end－systolic diameter (LVESd), and left ventricular end－diastolic diameter (LVEDd) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum Nod－like receptor protein 3 (NLRP3), interleukin－1β (IL－1β), and interleukin－18 (IL－18) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of low－density lipoprotein cholesterol (LDL－C), total cholesterol (TC) and triacylglycerol (TG) in the two groups were significantly lower than those before treatment, while the level of high－density lipoprotein cholesterol (HDL－C) in the two groups was significantly higher than that before treatment, and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse events was comparable between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**　Iluzumab combined with ticagrelor is effective and safe in the treatment of acute coronary syndrome, which can improve patients' cardiac function, reduce inflammatory reactions, and regulate blood lipid.

Key words: acute coronary syndrome; iluzumab; ticagrelor; cardiac function; inflammatory factors; clinical efficacy

急性冠脉综合征是主要由冠状动脉内不稳定斑块破裂、继发血栓形成、堵塞冠状动脉血管而引起的急性心肌缺血，是冠状动脉疾病患者死亡的主要原因，近年来的发病率呈上升趋势[1]。WANG等[2]研究发现，急性冠脉综合征患者1，3，5年内的死亡率分别为15%，25%，40%，严重影响患者的生命安全和生活质量。抗血小板治疗为急性冠脉综合征常用治疗方案，其中替格瑞洛属二磷酸腺苷（ADP）受体P2Y12受体拮抗剂，具有较强的可逆性，激活过程可不经过代谢反应，可强效且快速地抑制ADP介导的血小板活化和聚集现象[3]。临床研究表明，低密度脂蛋白胆固醇（LDL－C）在急性冠脉综合征中占主导地位，LDL－C＜5.5 mg/L时可明显降低患者发病率和死亡率[4]。但替格瑞洛调脂效果并不显著，且部分患者对药物耐受力较弱，早期强化调脂的

*基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金[2019D01C109]。

第一作者：赵培新，男，硕士研究生，主治医师，研究方向为临床介入、心血管重症、高脂血症等，（电子信箱）ww389980@163.com。

治疗需求并未得到满足。依洛尤单抗属新一代调脂药物前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂,可有效降低临床心血管事件的发生率,可有效弥补替格瑞洛单独治疗效果不佳的缺陷,但目前尚不清楚其可行性、安全性及降低LDL-C的有效性[5]。为此,本研究中探讨了依洛尤单抗联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效与安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《急性冠脉综合征基础与临床》中相关诊断标准[6];存在胸痛症状反复发作,且每次发作持续时间超过30 min;冠状动脉造影显示至少有1处血管狭窄超过50%;年龄≥18岁。本研究经我院医学伦理委员会批准(批件号为KY20190528127),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:存在严重心、肝、肾等器质性功能不全或病变;对本研究中所用药物过敏;合并感染性疾病、恶性肿瘤、凝血功能障碍;精神障碍,无法配合研究;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取我院2019年6月至2021年6月收治的急性冠脉综合征患者120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者入院后均按指南推荐使用阿司匹林、他汀类、硝酸酯、血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻断剂等药物治疗,密切观察心电图、血压等。进行冠状动脉造影前,两组患者均予替格瑞洛片(山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字H20213073,规格为每片90 mg),维持剂量为90 mg/d,每天给药2次。观察组患者在此基础上加用依洛尤单抗注射液(Amgen Manufacturing. Limited < AML >,国药准字S20180021,规格为每支1 mL∶140 mg < 预充式自动注射笔 >),每2周皮下注射140 mg,必要时可进行经皮冠状动脉介入或冠状动脉旁路移植术治疗。两组患者均治疗12周,连续随访3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

心功能指标:均于治疗前后采用FCP-7101型心电图机(北京福田电子医疗仪器有限公司,注册证编号为京械注准20172210321)进行超声心电图检查,记录左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)。

血清炎性因子:抽取患者治疗前后晨起空腹静脉血各5 mL,离心(离心半径为8 cm,转速为3 500 r/min),置-80 ℃环境下冻存,采用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(美国R&D免疫试剂公司)测定NOD样受体蛋白3(NLRP3)、白细胞介素1β(IL-1β)、白细胞介素18(IL-18)水平,严格按说明书操作。

血脂指标:取上述血清标本,采用Beckman Synchron LX20型全自动生化仪(美国贝克曼库尔特有限公司),采用ELISA法测定LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)的水平。

疗效判定[7]:心绞痛症状有效缓解,心电图检查示ST段缺血程度大致恢复正常,为显效;心绞痛症状改善,心电图检查示ST段回落大于1 mm,为有效;心绞痛症状未缓解甚至加重,心电图检查结果无改善,为无效。总有效=显效+有效。

安全性:记录两组患者治疗期间不良事件发生情况,包括急性心肌梗死、冠状动脉血运重建、靶病变血运重建、其他血运重建、计划的分阶段手术、脑血管事件、复发并住院治疗等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验,以$\overline{X}\pm s$表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

急性冠脉综合征具有高发病率、高死亡率等特点,发病机制主要为粥样硬化斑块破裂,大量血小板聚集

表1 两组患者一般资料比较($n=60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=60$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\overline{X}\pm s$,岁)	发病至入院时间($\overline{X}\pm s$,h)	发病类型[例(%)]			合并症(%)		
				不稳定型心绞痛	急性ST段抬高型心肌梗死	急性非ST段抬高型心肌梗死	糖尿病	高血压	脑梗死
观察组	43/17	56.23±7.12	9.17±1.22	15(25.00)	29(48.33)	16(26.67)	6(10.00)	4(6.67)	4(6.67)
对照组	45/15	55.89±7.33	8.96±1.34	14(23.33)	27(45.00)	19(31.67)	8(13.33)	6(10.00)	3(5.00)
χ^2/t值	0.170	0.258	0.898		0.363			0.543	
P值	0.680	0.797	0.371		0.834			0.762	

表 2　两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol / L, $n = 60$)

Tab. 2　Comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mmol / L, $n = 60$)

组别	LDL - C		HDL - C		TC		TG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.74 ± 1.14	1.98 ± 0.65*	1.42 ± 0.67	1.59 ± 0.51*	5.71 ± 1.72	4.13 ± 1.36*	3.11 ± 1.26	2.65 ± 1.09*
观察组	3.66 ± 1.12	1.23 ± 0.52*	1.36 ± 0.69	1.82 ± 0.62*	5.56 ± 1.69	3.02 ± 1.17*	2.98 ± 1.01	2.02 ± 0.63*
t 值	0.388	6.979	0.483	2.219	0.482	4.723	0.624	3.876
P 值	0.699	0.000	0.630	0.028	0.631	0.000	0.534	0.000

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表 5 和表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 2 and Tab. 5 - 6).

表 3　两组患者不良事件发生情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 3　Comparison of the incidence of adverse events between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	急性心肌梗死	冠状动脉血运重建	靶病变血运重建	其他血运重建	计划的分阶段手术	脑血管事件	复发并住院治疗
对照组	3(5.00)	8(13.33)	3(5.00)	3(5.00)	7(11.67)	1(1.67)	2(3.33)
观察组	1(1.67)	6(10.00)	0(0)	2(3.33)	5(8.33)	1(1.67)	0(0)
χ^2 值	0.259	0.323	1.368	0.000	0.370	0.508	0.508
P 值	0.611	0.570	0.242	1.000	0.543	0.476	0.476

表 4　两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 4　Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	29(48.33)	13(21.67)	18(30.00)	42(70.00)
观察组	43(71.67)	8(13.33)	9(15.00)	51(85.00)
χ^2 值				3.871
P 值				0.049

表 5　两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 5　Comparison of cardiac function indexes between the two group ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	LVEF(%)		LVESd(mm)		LVEDd(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	33.25 ± 4.12	46.38 ± 5.23*	30.56 ± 4.11	33.69 ± 5.28*	37.45 ± 3.96	44.52 ± 5.33*
观察组	34.01 ± 4.09	55.87 ± 6.22*	31.27 ± 4.23	39.16 ± 6.02*	36.97 ± 3.85	49.05 ± 5.69*
t 值	1.014	9.046	0.932	5.291	0.673	4.501
P 值	0.313	0.000	0.353	0.000	0.502	0.000

表 6　两组患者血清炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 6　Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	NLRP3(μg / L)		IL - 1β(μg / L)		IL - 18(mg / L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	144.17 ± 20.56	100.88 ± 12.36*	4.97 ± 1.02	3.11 ± 0.65*	130.25 ± 12.58	88.65 ± 10.88*
观察组	141.56 ± 21.03	66.56 ± 10.23*	4.85 ± 1.05	2.24 ± 0.32*	131.64 ± 11.96	65.23 ± 7.41*
t 值	0.687	16.569	0.635	9.302	0.620	13.781
P 值	0.493	0.000	0.527	0.000	0.536	0.000

于破损的斑块表面，产生大量纤维蛋白，激活凝血系统，进而形成血栓，完全或不完全堵塞冠状动脉，可能造成心肌缺血性损伤[8]。目前，多采用经皮冠脉介入术(PCI)治疗，疗效显著，但患者在恢复过程中仍有较高死亡风险，这可能与动脉斑块机制和病情进展等因素持续性影响有关[9-10]，故预防心血管不良事件的发生十分重要。替格瑞洛可明显提升患者机体对血小板凝集的抑制作用，延缓出血进展，但血小板抑制作用个体化差异较大，且其对血脂控制效果欠佳。

依洛尤单抗主要通过与低密度脂蛋白受体(LDL - R)竞争 PCSK9，增加 LDL - R 的浓度，进而提升 LDL - C 的降解速率，以降低 TC。研究显示，依洛尤单抗注射液可使高胆固醇血症、心血管疾病患者的 LDL - C 水平分别降低约 60%，59%，使发展为心肌梗死、心血管死亡等不良结局的风险降低 20%[11-13]。依洛尤单抗半衰期较长，生物利用率较高，不仅可调节血脂，还可在心血管事件中发挥良好的治疗作用。本研究结果显示，观察组的临床总有效率显著高于对照组，且两组患者的安全性指标比较无显著差异，提示依洛尤单抗联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征临床疗效佳，且安全性良好。

心肌缺血损伤可诱发心肌舒缩功能障碍，急性冠脉综合征患者多伴有心功能不全，缺血引起的血流灌注减少和心率异常等会直接促进心肌细胞肥大和非心肌梗死心肌的间质纤维化，导致心室舒张、收缩末径增大，最终引起心房重构。LVEDd，LVESd，LVEF 可直接反映患者的心功能[14-15]。本研究结果显示，治疗后，两组患者的 LVEF，LVESd，LVEDd 均显著升高，且观察组显著高于对照组，提示依洛尤单抗联合替格瑞洛可改善急性冠脉综合征患者的心功能，这是由于治疗急性冠脉综合征不仅需要控制血脂水平，还需要增加心肌供血，改善心脏泵血功能，替格瑞洛具有抑制血小板聚集、扩张血管、增加心肌血流量等作用，在此基础上联

用依洛尤单抗可明显改善心功能。

炎性因子在急性冠脉综合征疾病进展及预后中发挥重要作用，冠状动脉粥样斑块破裂可伴有血清炎性因子升高。NLRP3是一种细胞内蛋白复合体，由NLRP3、凋亡相关微粒蛋白和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶前体组成，可被微生物或内源性危险信号等激活[16]。激活的NLRP3可剪切IL－1β和IL－18前体，使前体进展为成熟体，释放在细胞外引发机体炎性反应，进而促进炎性疾病发生与发展。冠状动脉硬化早期，NLRP3即可激发机体炎性反应，并分泌高度致炎作用的细胞因子，形成循环作用[17]。本研究结果显示，治疗后，两组患者的NLRP3，IL－1β，IL－18水平均显著降低，且观察组显著低于对照组，提示依洛尤单抗联合替格瑞洛可减轻急性冠脉综合征患者的炎性反应，这是由于依洛尤单抗在调节血脂水平的同时，可有效减轻炎性反应，PCSK9抑制剂通过调节免疫抑制炎性反应，有效阻止动脉硬化，有利于改善预后。

脂代谢紊乱是造成急性冠脉综合征的重要因素之一，脂质代谢失调可引起炎性反应及免疫反应，造成动脉粥样硬化[18]。LDL－C与LDL－R形成的复合物主要被肝细胞摄取并转移到溶酶体，后被溶酶体酸性环境影响，该复合物构象发生改变，增加了PCKS9及其与LDL－R的亲和性，使复合物不能再解离而直接发生降解，导致LDL－R不可循环利用，使受体密度下调，LDL－C浓度不断增加。依洛尤单抗属单克隆抗体类PCSK9抑制剂，可有效中和血清PCSK9，使LDL－R密度上调，从而降低LDL－C水平[19]。本研究结果显示，治疗后，两组患者的LDL－C，TC，TG水平均显著降低，HDL－C水平均显著升高，且观察组显著优于对照组，提示依洛尤单抗联合替格瑞洛可调节急性冠脉综合征患者的血脂水平。

综上所述，依洛尤单抗联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效良好，可改善患者的心功能，减轻炎性反应，调节血脂，且安全性良好。但对于远期调脂疗效的稳定性、持续性及心血管事件风险的评估尚需更大样本量及更长随访时间去验证。

参考文献

[1] WELLS S，KERR A，EADIE S，et al. Development and validation of a cardiovascular risk score for patients in the community after acute coronary syndrome[J]. Heart，2019，96(9)：708－713.
[2] WANG HL，PANG XH，YANG JJ. The Prognostic Value of Heart－type Fatty Acid Binding Protein in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Journal of College of Physicians And Surgeons Pakistan，2018，28(1)：56－60.
[3] 孙定军，邢　波，陈漠水，等. 替格瑞洛联合低分子肝素治疗急性冠脉综合征临床观察[J]. 中国药业，2020，29(12)：70－73.
[4] 马　茜，张琳琳，王建龙，等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后的血脂变化与冠状动脉非靶病变进展的关系[J]. 中国循环杂志，2018，33(6)：33－37.
[5] 张莉莉，韩雅玲，马　蕊，等. 依洛尤单抗短期快速调脂在高危急性冠状动脉综合征患者中应用价值[J]. 临床军医杂志，2019，47(10)：77－79.
[6] 杨新春. 急性冠脉综合征基础与临床[M]. 北京：人民军医出版社，2003：2.
[7] 刘俊霞，张　娜. 瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征患者餐后4 h血脂及心肌血运重建的影响研究[J]. 陕西医学杂志，2018，47(10)：1349－1351.
[8] HASDAI D，BEHAR S，WALLENTIN L，et al. A prospective survey of the characteristics，treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin；the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes（Euro Heart Survey ACS）[J]. European Heart Journal，2019，23(15)：1190－1201.
[9] 石　清，李　俊，程　康，等. 瑞舒伐他汀短期强化治疗对急性冠状动脉综合征PCI术后患者心功能及炎性反应的影响[J]. 河北医药，2018，40(13)：53－56.
[10] 尉　驰，闫浩东，徐力红，等. ACEF评分对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后6个月内再次血运重建的评估价值[J]. 中国心血管杂志，2019，24(6)：501－506.
[11] 金子妍，罗　敏，田　燕，等. PCSK9抑制剂治疗家族性高胆固醇血症有效性与安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(8)：833－839.
[12] 张海涛，王春玥，叶绍东，等. 依洛尤单抗注射液对高低密度脂蛋白胆固醇血症患者脂蛋白a和高敏C反应蛋白的影响研究[J]. 中国实用内科杂志，2020，40(5)：69－73.
[13] 庄晓峰，高　莹，吴亚杰，等. 单次注射依洛尤单抗对降脂未达标高胆固醇血症合并冠心病病人降脂效果的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(21)：24－28.
[14] 何汉康，叶　巍，陈　剑，等. 血清脑钠尿肽，氨基末端脑钠尿肽前体，血管紧张素(1－7)水平与急性冠状动脉综合征患者心功能和预后的关系[J]. 中华高血压杂志，2020，28(5)：76－80.
[15] 龚心文，蔡海军，李　伟，等. 血清CLU，MGP水平与急性冠状动脉综合征患者炎性反应，糖脂代谢及心功能指标的相关性[J]. 疑难病杂志，2020，19(12)：17－21.
[16] 林智海，王正东，李　平，等. PCSK9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.
[17] 闫　磊，张文静，查才军，等. NLRP3炎性小体在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志，2021，44(3)：355－358.
[18] KWI－HYUN B，WOO KS，YEON－KYUNG C，et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Diabetes & Metabolism Journal，2018，42(3)：207.
[19] 肖　利，殷明刚，肖勇强. 急性冠脉综合征患者血清游离脂肪酸含量与脂代谢紊乱，炎症反应激活的相关性[J]. 海南医学院学报，2018，24(8)：10－13.

（收稿日期：2022－07－20；修回日期：2022－12－10）