

PCSK9 抑制剂治疗下肢动脉硬化闭塞症患者中的临床疗效分析

妥少勇¹, 崔若昱¹, 朱博龙¹, 赵振营², 曹月娟³

1. 天津市人民医院, 南开大学第一附属医院血管科, 天津 300121; 2. 天津市人民医院, 南开大学第一附属医院 药学部, 天津 300121; 3. 天津市人民医院, 南开大学第一附属医院 心内科, 天津 300121

通信作者: 曹月娟, E-mail: drcyj@aliyun.com

【摘要】 目的 探讨早期应用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂, 对接受下肢动脉球囊扩张成型术 (PTA) 的下肢动脉硬化闭塞症 (ASO) 患者粥样硬化斑块的影响。**方法** 纳入 2022 年 12 月至 2024 年 12 月天津市人民医院确诊为 ASO (股腘段) 并行 PTA 的 100 例患者, 随机分为对照组 (52 例, 采用阿托伐他汀治疗) 与实验组 (48 例, 使用 PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀治疗)。于治疗 1 个月、6 个月及 12 个月后, 对比两组患者临床疗效, 包括血脂指标, 主要为甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLc)、脂蛋白 a (Lp-a); 炎症因子指标, 主要为高敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6); 血管相关功能指标, 主要为踝肱指数 (ABI)、靶向血管最小直径、收缩期峰值流速 (PSV)。**结果** 治疗后, 实验组患者 TG、TC、LDLc 和 Lp-a 水平较对照组显著下降 ($P < 0.05$); Hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平也显著低于对照组 ($P < 0.05$)。此外, 实验组治疗后的 ABI 高于对照组 ($P < 0.05$); 血管超声显示, 实验组治疗后的 PSV 低于对照组, 最小管腔直径大于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 对 ASO 患者联合应用 PCSK9 抑制剂, 可有效抑制斑块进展, 降低炎症因子表达, 减少术后血管再狭窄风险, 提高远期血管通畅率, 具有重要临床推广价值。

【关键词】 下肢动脉硬化闭塞症; 下肢动脉粥样硬化斑块; 炎症因子; PCSK9 抑制剂

【文章编号】 2095-834X (2024)12-42-08

DOI: 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.12.003

本文著录格式: 妥少勇, 崔若昱, 朱博龙, 等. PCSK9 抑制剂治疗下肢动脉硬化闭塞症患者中的临床疗效分析[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(12): 42-49.

Clinical efficacy analysis of PCSK9 inhibitors in the treatment of patients with the lower extremity arteriosclerosis obliterans

Tuo Shaoyong¹, Cui Ruoyu¹, Zhu Bolong¹, Zhao Zhenying², Cao Yuejuan³

1. Department of Vascular, Tianjin Union Medical Center, the First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China; 2. Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, the First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin Union Medical Center, the First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Cao Yuejuan, E-mail: drcyj@aliyun.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of early application of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor on atherosclerotic plaques in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) of the lower extremities who underwent percutaneous transluminal angioplasty (PTA). **Methods** A total of 100 patients, who were diagnosed with ASO (femoropopliteal segment) and underwent PTA in Tianjin Union Medical Center from

收稿日期: 2024-12-10

基金项目: 京津冀基础研究合作专项 (19JCZDJC63900); 天津市人民医院, 南开大学第一附属医院课题 (2023YJ023)

December 2022 to December 2024, were included. According to the principle of random grouping, they were divided into the control group (52 cases, treated with atorvastatin) and the experimental group (48 cases, treated with PCSK9 inhibitor combined with atorvastatin). After 1 month, 6 months and 12 months of treatment, the clinical efficacy of the two groups of patients was compared and analyzed, including lipid profile indicators, mainly triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) and lipoprotein (a) (Lp(a)); inflammatory factor indicators, mainly high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6); and vascular function-related indicators, mainly ankle brachial index (ABI), the minimum diameter of the target blood vessel, and peak systolic velocity (PSV). **Results** After treatment, the levels of TG, TC, LDLc and Lp(a) in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Similarly, the levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in the experimental group were also significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). In addition, the ABI value of the experimental group after treatment was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). In terms of vascular ultrasound-related indicators, the PSV of the experimental group after treatment was significantly lower than that of the control group, the minimum lumen diameter was larger than that of the control group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combined application of PCSK9 inhibitor in ASO patients can effectively inhibit the progression of plaques, and reduce the expression of inflammatory factors, thereby reduce the risk of postoperative vascular restenosis in ASO patients and improve the long-term patency rate of blood vessels, which has important clinical promotion value.

【Keywords】 Lower extremity arteriosclerosis obliterans; Lower extremity atherosclerotic plaques; Inflammatory markers; PCSK9 inhibitors

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO),作为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)病症类型中的一种,常致使下肢动脉出现狭窄甚至闭塞的状况。这一病症,不单会诱发患者下肢缺血,随着病情发展,还与心血管事件发生率的显著上升密切相关,严重影响患者的健康及生活质量^[1]。近年来,随着社会人口的日益老龄化,外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)发病率逐年上升,在60岁以上人群中发病率达10%以上,其中下肢动脉硬化闭塞症发病率在65岁以上人群中达20%。当下,高达80%的ASO患者会借助血管腔内手术进行治疗,常见的手术方式涵盖球囊扩张术、支架植入术以及斑块旋切术等。然而,腔内治疗的远期成效往往受到术后再狭窄和血栓形成问题的制约。有统计数据显示,在接受腔内治疗后的1年,患者血管的平均通畅率处于56%~77%这一区间,而到了术后5年,平均通畅率则降至39%~50%^[2]。鉴于此,探索有效的方法来降低腔内治疗后再狭窄的发生率,已然成为当下ASO治疗领域的研究热点与棘手难题。值得注意的是,当前无论是国内还是国外的相关指南,在针对腔内治疗术后的用药方案方面,所给出的建议尚未达成一致。

近年研究证实,强化降脂治疗对动脉粥样硬化性疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)意义重大。血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是ASCVD的始动因素和疾病发展的重要因素。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9,

PCSK9)是近年来发现的与家族性高胆固醇血症相关的新基因,属于前蛋白转化酶家族^[3],PCSK9抑制剂开创了降脂治疗新时代,作为指南推荐的新型降脂策略,通过直接拮抗PCSK9,具有稳定易损斑块、减轻炎症反应、防止血栓形成等多效性^[4]。然而,PCSK9抑制剂强化降脂的相关研究主要集中在冠状动脉粥样硬化中^[5],针对下肢动脉粥样硬化疾病的临床研究国外报道相对较少,国内未见相关报道。为此,本文探讨早期应用PCSK9抑制剂对ASO患者行下肢动脉球囊扩张成型术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)后患者粥样硬化斑块抑制甚至逆转作用,以及对炎症因子水平的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入2022年12月至2024年12月收治于天津市人民医院血管科及心内科的确诊为ASO(股腘段)并接受PTA的患者,根据纳排标准,入选标准:(1)超声检查或其他影像学检查(CTA/MRA/DSA)证实下肢动脉(股腘段)闭塞病变,并成功行下肢动脉球囊扩张成型术;(2)术前经超声造影评估为下肢动脉粥样斑块患者。

排除标准:(1)持续性或阵发性房颤、严重心脏瓣膜病、严重肝肾功能损;(2)全身自身免疫性疾病及透析或肾移植、恶性肿瘤及出血性疾病患者;(3)排除多发性大动脉炎及其他病因引起的下肢动脉狭窄或闭塞疾病;(4)排除过去4周有急性心脏病发作或卒中

患者、重度心力衰竭患者、心律失常未控制患者、计划 3 个月内接受心脏或重大外科手术患者；(5)排除对造影剂、抗血小板药、他汀类药及 PCSK9 抑制剂等药物过敏患者。最后纳入 100 例患者，对照组 52 例，实验组 48 例。本研究经我院伦理委员会审批通过[伦理批号：(2025)年快审第(B30)号]，病人签署知情同意书。

1.2 分组 符合上述入选标准的患者共 100 例，记录患者年龄、性别、BMI、既往病史、个人史、口服药物、生物化学指标、下肢彩超等资料。

1.3 治疗方法

1.3.1 下肢动脉球囊扩张成型术 根据患者病变部位，选择合适穿刺部位(股动脉或肱动脉)，穿刺点固定导管鞘，造影明确病变部位、长度以及流出道情况，通过导丝、导管通过病变部位，造影确认真腔，沿导丝送入从小到不同直径球囊扩张病变部位。再次造影证实病变管腔内及病变以远血流通畅，结束手术。

1.3.2 药物治疗 两组均在 PTA 术前后予常规治疗，包括抗血小板、抗凝、控制血压、血糖等药物治疗，对照组予阿托伐他汀治疗(辉瑞制药)口服，20 mg/qn。实验组 PCSK9 抑制剂组在阿托伐他汀的基础上采用依洛尤单抗，(安进公司，注册号：国药准字 SJ20180022) 140 mg 皮下注射，术后当天开始，每两周一次，共注射 3 次。两组治疗疗程为 12 个月。治疗 1 个月、6 个月、12 个月复查相关指标。

1.4 各项指标检测 两组患者于入院即刻及治疗后 1 个月、6 个月、12 个月，均需采集空腹状态下的静脉血样本。将采集到的血液样本在常温环境中，以 3 000 转/min 的转速进行离心 10 min，随后分离得到血清/血浆。采用氧化酶法检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, Tc)水平；运用放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)检测低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLc)、脂蛋白 a(lipoprotein a, Lp-a)水平、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.5 ABI 测量 两组患者入院即刻及治疗后 1 个月、6 个月、12 个月后踝肱指数(ankle brachial index, ABI)值。

1.6 彩色多普勒超声检查结果 术后 1 个月、6 个月、12 个月应用彩色多普勒超声随诊观察两组患者下肢动脉，按照中国医师协会超声分会编写的《血管超声检查指南》作为评定标准^[6]。彩色多普勒超声测量血管最小管腔直径及收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)值。

1.7 统计学方法 使用 IBM SPSS Statistic 26.0 版，

连续变量的正态性检验使用夏皮洛-威尔克(Shapiro-Wilk)检验，当 $P>0.05$ 时，该组连续变量服从正态分布，反之则服从偏态分布。对于患者基线数据的描述，符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，治疗前后数据使用配对 t 检验。偏态分布的连续变量使用曼-惠特尼(Mann-Whitney) U 检验，以中位数[$M(Q_1, Q_3)$]表示。计数资料以例(%)表示，组间比较使用卡方检验或 Fisher 检验(χ^2 检验)。治疗前后数据使用配对 T 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组基线数据对照组和实验组结果显示，实验组的平均年龄(65.92 ± 8.61)岁显著低于对照组(70.71 ± 8.31)岁，差异具有统计学意义($P=0.012$)。性别分布上，对照组男性比例显著高于实验组($P=0.002$)。然而，在 BMI、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死、靶向病变等方面，两组无显著差异($P>0.05$)。此外，血脂指标(TG、Tc、LDLc、Lp-a)以及炎症因子(Hs-CRP、IL-6)在两组之间均无显著差异($P>0.05$) (表 1)。这些结果表明，实验组和对照组在大多数临床特征和生物标志物上没有显著差异。

2.2 治疗组与实验组 1 个月、6 个月、12 个月的变化 本研究对比了实验组与对照组在 1 个月、6 个月和 12 个月治疗中的效果。结果表明，实验组在多个临床指标上表现出显著优于对照组的治疗效果，尤其在脂质代谢、炎症反应和血管健康方面的改善尤为突出。首先，在 TG、Tc 和 LDLc 方面，实验组的改善明显。在 1 个月时，实验组的 TG 水平显著低于对照组[1.41 (1.01, 1.76) mmol/L 和 2.22 (1.52, 3.08) mmol/L, $P<0.001$] (表 2)，而在 6 个月和 12 个月时，这些差异虽有些许减小，但依然保持统计学显著性($P<0.05$) (表 3、表 4)，说明实验组在控制脂质水平上具有持久的优势。此外，实验组的总胆固醇和 LDLc 也在所有随访时间点上显著低于对照组，进一步证明了实验治疗对脂质代谢的积极影响。

在炎症反应方面，实验组也表现出了明显的改善。TNF- α 和 IL-6 是炎症反应的关键指标，实验组在这两项指标上均显著低于对照组，尤其在 6 个月和 12 个月时，差异尤为显著(TNF- α , $P=0.006$; IL-6, $P=0.001$) (表 3、表 4)，提示实验治疗可能有效地减轻了炎症反应，从而对患者产生长期有益的影响。

ABI 和 PSV 是评估血管健康的重要指标，实验组在这两项指标上表现优异。ABI 在所有随访时间点上均显著高于对照组，且 PSV 显著低于对照组($P<0.001$) (表 2~表 4)，表明实验组的靶病变血管

得到了更好的改善,提高了下肢动脉的远期通畅率,有效降低血管再狭窄的发生。尽管在一些指标上如 Lp-a 和 Hs-CRP 上未见显著差异,整体来看,实验组在多项临床参数上的改善仍然提示其治疗效果的优势。

2.3 根据性别分层分析治疗后患者变化 在本研究中,我们对实验组男性和女性在治疗前后的临床指标进行了对比分析,男性组($n=31$)治疗后,TG、LDLc、Lp-a 显著下降,炎症因子如 CRP、TNF 也有改善,动脉硬化相关指标如 ABI、靶向最小直径、PSV 显著改善(表 6)。女性组($n=17$)同样显示出脂质代谢的显著

改善,TG、LDLc、Lp-a 显著下降,炎症因子如 CRP、TNF-a 在男性组中显著下降,而在女性组中未达到显著水平(表 7)。两组均表现出动脉硬化改善,ABI、靶向最小直径和 PSV 均显著变化。总的来说,治疗在改善脂质代谢和血管健康方面均有效,尤其在男性组表现更为显著,为相关治疗提供了临床依据。

2.4 药物安全性及不良反应 在本研究开展期间,密切监测 PCSK9 抑制剂使用过程中的不良反应情况。通过对患者的全面观察与各项指标检测,仅 1 例出现短暂疼痛、轻微红斑。未发现因使用 PCSK9 抑制剂而引发的严重不良反应。

表 1 下肢动脉硬化闭塞症患者实验组和对照组基线资料比较

特征	对照组 ($n=52$)	实验组 ($n=48$)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.71 \pm 8.31	65.92 \pm 8.61	$t = 2.550$	0.012
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.93 \pm 3.42	25.44 \pm 3.84	$t = -0.800$	0.425
性别 [例 (%)]			$\chi^2 = 9.683$	0.002
男性	47 (90.4)	31 (64.6)		
女性	5 (9.6)	17 (35.4)		
吸烟 [例 (%)]	35 (67.3)	32 (66.7)	$\chi^2 = 0.005$	0.946
饮酒 [例 (%)]	35 (67.3)	32 (66.7)	$\chi^2 = 0.005$	0.946
糖尿病 [例 (%)]	32 (61.5)	26 (54.2)	$\chi^2 = 0.557$	0.456
脑梗死 [例 (%)]	18 (34.6)	12 (25.0)	$\chi^2 = 1.099$	0.295
冠心病 [例 (%)]	30 (57.7)	36 (75.0)	$\chi^2 = 3.332$	0.068
靶向病变 [例 (%)]	23 (44.2)	21 (43.8)	$\chi^2 = 0.002$	0.961
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.20 \pm 0.76	2.02 \pm 0.75	$t = 0.450$	0.657
Tc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.45 \pm 0.96	4.68 \pm 1.04	$t = -0.750$	0.456
LDLc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.86 \pm 0.81	3.08 \pm 0.79	$t = -1.070$	0.286
Lp-a [$M(Q_1, Q_3)$, pg/L]	47.50 (20.25, 74.25)	31.50 (18.00, 78.25)	$U = -0.563$	0.574
Hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	6.64 \pm 7.55	9.04 \pm 8.56	$t = -0.990$	0.327
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	10.27 \pm 4.99	13.89 \pm 7.77	$t = -1.900$	0.06
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	10.27 \pm 4.62	11.57 \pm 5.84	$t = -0.67$	0.505
ABI ($\bar{x} \pm s$)	0.55 \pm 0.11	0.60 \pm 0.13	$t = -2.690$	0.008
术前靶向最小直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	0	0	-	-
PSV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	0	0	-	-

注: BMI 为体重指数, TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。

表 2 治疗 1 个月实验组与对照组变化

特征	对照组 ($n=52$)	实验组 ($n=48$)	t/U 值	P 值
TG [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	2.22 (1.52, 3.08)	1.41 (1.01, 1.76)	$U = -5.199$	<0.001
Tc [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	3.74 (2.83, 4.65)	2.43 (1.98, 2.97)	$U = -5.516$	<0.001
LDLc [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	1.23 (0.81, 1.82)	0.99 (0.72, 1.27)	$U = -2.149$	0.032
Lp-a ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	41.23 \pm 27.77	37.04 \pm 24.90	$t = 0.520$	0.603
Hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	3.74 \pm 4.56	2.65 \pm 2.15	$t = 1.810$	0.074
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	7.79 \pm 5.03	5.32 \pm 3.59	$t = 2.280$	0.025
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	7.88 \pm 3.94	6.12 \pm 3.41	$t = 0.650$	0.516
ABI [$M(Q_1, Q_3)$]	0.86 (0.82, 0.90)	0.95 (0.91, 1.07)	$U = -8.104$	<0.001
术前靶向最小直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	4.73 \pm 1.91	5.05 \pm 2.02	$U = -4.320$	<0.001
PSV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	94.25 \pm 30.83	69.33 \pm 22.88	$t = 4.080$	<0.001

注: TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。

表 3 治疗 6 个月实验组与对照组变化

特征	对照组 (n=52)	实验组 (n=48)	t/U 值	P 值
TG [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	1.31 (0.85, 2.14)	1.12 (0.79, 1.45)	U=-1.939	0.053
Tc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.81 ± 1.02	2.64 ± 1.04	t=6.280	<0.001
LDLc [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	2.29 (1.71, 2.85)	1.44 (1.04, 1.71)	U=-5.865	<0.001
Lp-a ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	35.83 ± 26.22	28.27 ± 18.93	t=1.330	0.187
Hs-CRP [M (Q ₁ , Q ₃), pg/L]	1.62 (1.50, 3.72)	1.50 (0.55, 2.69)	U=-2.499	0.012
TNF-α ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	6.96 ± 4.13	4.52 ± 2.96	t=2.830	0.006
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	6.70 ± 3.64	3.39 ± 2.04	t=3.41	0.001
ABI [M (Q ₁ , Q ₃)]	0.78 (0.74, 0.80)	0.90 (0.87, 0.95)	U=-8.213	<0.001
术前靶向最小直径 [M (Q ₁ , Q ₃), mm]	4.17 (4.00, 4.68)	4.85 (4.64, 4.99)	U=-5.625	<0.001
PSV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	141.96 ± 37.45	85.46 ± 29.44	t=6.640	<0.001

注: TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF-α 为肿瘤坏死因子 α, IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。

表 4 治疗 12 个月实验组与对照组变化

特征	对照组 (n=52)	实验组 (n=48)	t/U 值	P 值
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.88 ± 0.83	1.17 ± 0.41	t=2.890	0.005
Tc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.03 ± 1.41	2.70 ± 1.18	t=6.560	<0.001
LDLc [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	2.41 (1.80, 3.07)	1.45 (1.04, 1.65)	U=-6.186	<0.001
Lp-a ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	34.62 ± 28.26	26.54 ± 22.41	t=1.430	0.157
Hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	3.15 ± 3.79	1.85 ± 2.07	t=1.820	0.072
TNF-α ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	7.56 ± 4.61	3.72 ± 2.99	t=4.88	<0.001
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	7.40 ± 4.48	4.01 ± 2.66	t=3.370	0.001
ABI [M (Q ₁ , Q ₃)]	0.70 (0.70, 0.76)	0.85 (0.80, 0.89)	U=-8.096	<0.001
术前靶向最小直径 [M (Q ₁ , Q ₃), mm]	3.89 (3.50, 4.11)	4.68 (4.43, 4.88)	U=-6.726	<0.001
PSV [M (Q ₁ , Q ₃), cm/s]	170.00 (140.00, 207.50)	99.00 (80.00, 110.00)	U=-6.854	<0.001

注: TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF-α 为肿瘤坏死因子 α, IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。

表 5 对照组和实验组随时间变化趋势表

指标	对照组 1 月变化率	实验组 1 月变化率	对照组 6 月变化率	实验组 6 月变化率	对照组 12 月变化率	实验组 12 月变化率
TG	-0.91%	-30.10%	-40.45%	-44.55%	-14.55%	-42.08%
Tc	-15.96%	-47.65%	-14.38%	-43.59%	-9.44%	-42.31%
LDLc	-57.00%	-67.86%	-19.93%	-53.25%	-15.73%	-52.92%
Hs-CRP	-43.67%	-70.69%	-75.60%	-83.41%	-52.56%	-79.54%
TNF-α	-24.15%	-61.69%	-32.23%	-67.44%	-26.39%	-73.10%
IL-6	-23.27%	-47.09%	-34.76%	-70.73%	-27.95%	-65.31%
ABI	56.36%	58.33%	41.82%	50.00%	27.27%	41.67%
PSV	-	-	-	-	-	-

注: TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF-α 为肿瘤坏死因子 α, IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。变化率= (治疗后数据-前数据)/前数据 × 100%。

表 6 实验组男性治疗前后治疗 12 个月前后对比

指标	治疗前 (n=31)	治疗后 (n=31)	t 值	P 值
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.78 ± 1.20	1.09 ± 0.33	3.522	0.001
Tc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.54 ± 0.96	2.53 ± 0.63	11.182	<0.001
LDLc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.10 ± 0.85	1.38 ± 0.54	10.916	<0.001
Lp-a ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	45.16 ± 40.15	21.45 ± 19.56	5.168	<0.001
Hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	1.86 ± 1.97	1.24 ± 1.11	2.061	0.048
TNF-α ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	4.60 ± 3.71	3.35 ± 2.04	2.399	0.023
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	3.32 ± 4.34	2.99 ± 2.87	0.536	0.596
ABI ($\bar{x} \pm s$)	0.99 ± 0.09	0.86 ± 0.05	14.097	<0.001
术前靶向最小直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	0.00 ± 0.00	4.69 ± 0.31	-83.241	<0.001
PSV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	0.00 ± 0.00	92.74 ± 23.00	-22.451	<0.001

注: TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF-α 为肿瘤坏死因子 α, IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。

表 7 实验组女性治疗前后治疗后 12 个月前后对比

指标	治疗前 (n=17)	治疗后 (n=17)	t 值	P 值
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.45 \pm 1.99	1.32 \pm 0.68	2.55	0.021
Tc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.93 \pm 1.90	3.02 \pm 1.05	4.63	<0.001
LDLc ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.06 \pm 1.18	1.63 \pm 0.66	4.85	<0.001
Lp-a ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	73.53 \pm 105.98	35.82 \pm 47.61	2.54	0.022
Hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	4.09 \pm 3.03	2.96 \pm 6.72	0.69	0.5
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	6.64 \pm 7.00	4.41 \pm 3.19	1.24	0.231
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	11.22 \pm 29.37	5.87 \pm 7.87	0.72	0.482
ABI ($\bar{x} \pm s$)	0.97 \pm 0.09	0.84 \pm 0.05	9.58	<0.001
术前靶向最小直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	0.00 \pm 0.00	4.43 \pm 0.32	-56.75	<0.001
PSV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	0.00 \pm 0.00	109.53 \pm 34.61	-13.05	<0.001

注: TG 为甘油三酯, Tc 为总胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白, Lp-a 为脂蛋白 a, Hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , IL-6 为白细胞介素 6, ABI 为踝肱指数, PSV 为靶向血管最小直径收缩期峰值流速。

3 讨论

在心血管疾病研究领域,动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)始终是威胁人类健康的关键难题,其发病机制复杂且涉及多个层面的病理生理过程^[7]。血管内皮细胞作为血管壁的内皮层,在维持血管稳态方面发挥着不可或缺的作用。一旦内皮细胞受损,就会引发一系列复杂的细胞信号传导异常,促使炎症介质如细胞因子、趋化因子等大量释放。这些炎症介质进一步诱导血管内皮细胞的异常增殖与活化,吸引炎症细胞向血管壁浸润,并激活免疫反应,最终导致内皮细胞发生无菌性炎症。在此病理基础上,脂质代谢紊乱加剧,大量脂质和复合糖在血管壁沉积,同时血管壁结构完整性遭到破坏,引发出血及血栓形成^[8]。随后,纤维组织增生和钙质沉积相继出现,这些病理改变共同作用,使得粥样硬化斑块的稳定性显著降低,极易发生破裂。斑块破裂后,血小板迅速聚集形成血栓,严重阻碍血液流动,进而诱发急性缺血性事件,给患者生命健康带来极大危害。

LDLc 在 ASCVD 的发病进程中扮演着核心角色,其水平升高与 ASCVD 的发生发展紧密相关,2017 年 ESC 与 ESVS 联合推出指南,推荐所有 ASCVD 患者 LDLc 应降低至 <1.8 mmol/L (<70 mg/dL),或在初始 LDLc 水平在 1.8~3.5 mmol/L (70~135 mg/dL) 之间时降低 >50%^[9]。因此成为心血管研究的重点关注指标。

PCSK9 的发现为 ASCVD 治疗开辟了新的途径。PCSK9 作为前蛋白转化酶家族的关键成员,与家族性高胆固醇血症存在密切联系,其作用机制独特且对血脂代谢影响深远。它不仅参与肝脏细胞的再生调控以及神经细胞凋亡过程,更重要的是,它能够通过特异性地结合肝细胞表面低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR),促使 LDLR 降解,从而减少肝细胞对 LDLc 的摄取,导致血液中 LDLc 水

平升高,进而推动高胆固醇血症的发展,并间接加剧了 ASCVD 进程中的炎症反应,对疾病的预后产生重要影响^[3]。2017 年 ACC 公布的 FOURIER 研究是 PCSK9 抑制剂研究领域的重要里程碑^[10]。在炎症反应方面,发现 PCSK9 抑制剂能够抑制炎症细胞因子的表达和释放,减少炎症细胞的浸润。这与本研究实验中 Hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平显著降低的结果相符,进一步说明了 PCSK9 抑制剂在减轻炎症反应方面的作用机制。在抗血栓形成方面,指出 PCSK9 抑制剂可能通过调节血小板功能和凝血因子活性,降低血栓形成的风险,这对于 ASO 患者术后预防血栓形成具有重要意义。此外,有研究表明 PCSK9 抑制剂还可通过调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制血管重塑,维持血管结构的稳定^[11]。在对血管内皮功能的影响上,相关研究发现 PCSK9 抑制剂能促进一氧化氮的释放,增强血管内皮的舒张功能,改善血管内皮依赖性舒张反应^[12],这与本研究中 PCSK9 抑制剂改善血管功能的结果相呼应。还有研究表明,PCSK9 抑制剂对血脂代谢的调节作用不仅局限于降低 LDLc,还可能影响其他脂质成分,如甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇的代谢^[13],与本文研究结果一致,这为其在 ASO 治疗中的应用提供了更全面的理论依据。

与多数针对心血管疾病的研究一致,本研究也证实了 PCSK9 抑制剂联合他汀类药物治疗的有效性。例如,FOURIER 研究中^[14],PCSK9 抑制剂依洛尤单抗显著降低了主要终点事件风险,同时也降低了 LDLc 水平。在改善血管功能方面,有研究观察到 PCSK9 抑制剂能改善冠状动脉的血流储备分数,提高血管内皮功能。本研究中,实验组治疗后的 ABI 升高、PSV 降低、最小管腔直径增大,表明下肢动脉的远期通畅率提高,血管再狭窄风险降低,与上述研究在改善血管功能方面的结果相似。有研究在冠状动脉粥样硬化患者中^[15],使用 PCSK9 抑制剂后观察

到血管炎症标志物水平下降,与本研究炎症因子降低情况相符。现有关于 PCSK9 抑制剂的研究大多集中在冠状动脉粥样硬化性疾病,针对下肢动脉粥样硬化疾病(ASO)的临床研究相对较少。本研究专门针对 ASO 患者进行观察,更具针对性。在观察指标上,除了常见的血脂和炎症因子指标外,还着重监测了 ABI、下肢动脉超声相关指标(PSV、最小管腔直径),这些指标能更直接地反映下肢动脉的情况,为评估 PCSK9 抑制剂在 ASO 治疗中的效果提供了更具特异性的依据。

在 ASO 的治疗中,PCSK9 抑制剂具有重要地位。目前,血管腔内治疗虽然是主要手段,但术后再狭窄和微循环障碍严重影响了远期疗效。已有研究提示,PCSK9 抑制剂在改善冠状动脉微循环灌注方面具有积极作用,其潜在机制可能与调节血脂代谢、抑制炎症反应以及抗血栓形成等多效性密切相关^[7,16]。在 ASO 患者中,PTA 术后常出现斑块破裂,产生的碎屑和微血栓会引发下肢动脉微循环障碍,严重影响下肢组织的血液灌注和氧供^[17]。PCSK9 抑制剂通过调节血脂、抑制炎症、改善微循环等多靶点作用机制,能够有效干预 ASO 患者的病理生理过程。它不仅可以降低血脂,减少脂质在血管壁的沉积,延缓粥样硬化斑块的进展;还能抑制炎症反应,减轻血管内皮细胞损伤,增强血管内皮细胞功能,维持血管稳态;此外,其抗血栓形成的作用也有助于降低术后血栓形成的风险。这些作用综合起来,能够显著改善 PTA 术后下肢动脉微循环功能,缓解患者下肢缺血症状,提高远期通畅率,降低再住院率,为 ASO 患者的治疗提供了新的方向和希望。

然而,本研究存在一定的局限性,样本量相对有限且随访时间较短。本研究发现,性别和年龄的组间差异具有统计学意义($P<0.05$),其检验效能分别为 88% 和 72%,表明当前样本量足以支持这些结论。然而,BMI、吸烟史等变量的检验效能较低($<20\%$),提示未来研究需扩大样本量以避免遗漏潜在差异。未来将开展大规模、多中心、长期随访的临床研究,进一步探究 PCSK9 抑制剂在 ASO 治疗中的长期疗效、安全性及潜在作用机制,为临床决策提供更坚实、全面的循证医学证据,推动 ASO 治疗领域的发展。还需关注 PCSK9 抑制剂在不同种族、不同合并症患者中的疗效差异,以便更精准地指导临床用药。有研究显示不同种族人群对 PCSK9 抑制剂的反应存在差异^[18]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 秦怡,于同,高政,等.不同抗栓方案预防下肢动脉硬化

腔内治疗后再狭窄的疗效观察[J].中华血管外科杂志,2020,5(4):243-248.

[2] 郑月宏.下肢动脉硬化闭塞症诊治进展概述[J].中华老年多器官疾病杂志,2020,19(1):7-10.

[3] Pasta A, Cremonini AL, Pisciotto L, et al. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(3): 353-363.

[4] Oyama K, Furtado RHM, Fagundes A Jr, et al. Effect of evolocumab on complex coronary disease requiring revascularization[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(3): 259-267.

[5] 徐金,彭瑜,张征.前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与心肌梗死之间关系的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(11):1000-1006.

[6] 中国医师协会超声医师分会.血管超声检查指南[J].中华超声影像学杂志,2009,18(10):911-920.

[7] 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.

[8] Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, et al. Do triglyceride-rich lipoproteins equal low-density lipoproteins in risk of ASCVD[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(11): 795-803.

[9] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's choice-2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55(3): 305-368.

[10] 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.

[11] 张瑶,杨晋静,刘静祎,等. PCSK9 在动脉粥样硬化性心血管疾病作用机制中的研究进展[J].中国医师杂志,2023,25(8):1260-1264.

[12] Kannenkeril D, Bosch A, Kolwelter J, et al. PCSK-9-inhibitor therapy improves endothelial function in high-risk patients with cardiovascular disease[J]. Clin Res Cardiol, Published online November 20, 2024.

[13] 王晶,邓松柏,刘亚杰,等. PCSK9 抑制剂对极高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂谱的影响[J].中华危重病急救医学,2020,32(3):341-344.

[14] Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial

- [J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1962–1971.
- [15] 万正韵, 李红薇, 王炼, 等. PCSK9 促炎作用在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(15): 2288–2291.
- [16] Wolf A, Kutsche HS, Schreckenbergr R, et al. Autocrine effects of PCSK9 on cardiomyocytes[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(6): 65.
- [17] Faro DC, Di pino FL, Monte IP. Inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in the pathogenesis of vascular damage: unraveling novel cardiovascular risk factors in fabry disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8273.
- [18] 刘东华, 李祥鹏, 徐龙, 等. 新型降脂药 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2938–2944.
- (本文编辑: 马萌萌, 许守超)

《当代介入医学电子杂志》编辑部信息

1. 稿件查询: 0518-85767813
2. 杂志官网: <http://medintervention.cn:8000/>
3. 投稿系统: <https://ddjryxdz.portal.founderss.cn/>
4. 编辑部邮箱: intervention@188.com
5. 投稿时和刊登后请务必认真核对本刊提供的信息, 以免上当受骗