

PCSK9 抑制剂临床疗效及依从性分析

王 丹^{1,2△}, 李婧薇^{1△}, 宋晨靓¹, 彭及雅¹, 翟羽佳¹, 米 蓁¹, 张大庆^{1*}

[摘要] **目的** 探讨前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂在真实世界研究中的临床疗效、安全性及依从性。**方法** 回顾性纳入 2019 年 3 月至 2024 年 3 月在中国医科大学附属盛京医院就诊且接受过至少 1 次 PCSK9 抑制剂治疗的 653 例患者。通过电子病历系统提取患者基线特征及治疗数据, 结合门诊复诊与远程随访, 明确停药原因及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 动态变化情况。**结果** 653 例患者中, 625 例 (95.7%) 患者为动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 超高危患者。治疗 6 周时, 所有超高危患者均达到 LDL-C < 1.4 mmol/L 或 LDL-C 降幅 ≥ 50% 的目标。本研究中, 514 例 (78.7%) 患者有 PCSK9 抑制剂治疗中断史 (≥ 30 d), 其中 437 例有停药原因。停药原因包括医生的治疗理念 (148 例, 22.7%), 患者的经济因素 (69 例, 10.6%)、安全性顾虑 (63 例, 9.6%)、药物可及性差 (36 例, 5.5%), 不良反应 (11 例, 1.7%), 以及其他混合因素 (110 例, 16.8%)。探索性分析显示, 治疗中断或不规律用药与随访期间 LDL-C 水平回升相关。**结论** PCSK9 抑制剂在真实世界研究中表现出显著的降脂疗效和良好的安全性, 但治疗中断率高。医生治疗理念差异是导致停药的首要原因。治疗中断后 LDL-C 的反弹现象, 凸显了提升患者长期用药依从性策略的紧迫性。

[关键词] 动脉粥样硬化性心血管疾病; 胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 依从性

Clinical efficacy and adherence analysis of PCSK9 inhibitors Wang Dan^{1,2△}, Li Jingwei^{1△}, Song Chenliang¹, Peng Jiya¹, Zhai Yujia¹, Mi Zhen¹, Zhang Daqing^{1*} (1. Department of First Cardiovascular Internal Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China) [△]Co-first authors, *Corresponding author

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy, safety, and adherence of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in real-world studies. **Methods** A retrospective analysis of 653 patients who had received at least one treatment with PCSK9 inhibitors between March 2019 and March 2024 at Shengjing Hospital of China Medical University was included. Baseline characteristics and treatment data were extracted from the electronic medical record system. The reasons for drug discontinuation and dynamic changes in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were clarified through outpatient follow-up visits and remote follow-ups. **Results** Among the 653 patients, 625 (95.7%) were classified as at ultra-high risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). At 6 weeks of treatment, all ultra-high-risk patients achieved the target of either LDL-C < 1.4 mmol/L or a ≥ 50% reduction in LDL-C. In this study, 514 patients (78.7%) had a history of PCSK9 inhibitor treatment interruption (≥ 30 days), and discontinuation reasons were recorded for 437 of them. The reasons included physicians' treatment philosophy (n=148, 22.7%), the economic factors (n=69, 10.6%), safety concerns (n=63, 9.6%) and poor medication accessibility (n=36, 5.5%) of patients, adverse drug reactions (n=11, 1.7%), and other mixed factors (n=110, 16.8%). Exploratory analysis indicated that treatment interruption or irregular medication use was associated with a rebound in LDL-C levels during follow-up. **Conclusion** PCSK9 inhibitors demonstrate significant lipid-lowering efficacy and favorable safety in real-world studies, yet exhibit a high rate of treatment interruption. Variability in physicians' treatment philosophy is the primary reason for drug discontinuation. The rebound in LDL-C levels following treatment interruption highlights the urgent need to develop strategies for improving patients' long-term medication adherence.

Key words: Atherosclerotic cardiovascular disease; Cholesterol; Low-density lipoprotein cholesterol; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors; Adherence

0 引言

低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipopro-

tein cholesterol, LDL-C) 在动脉粥样硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 发病中发挥核心致病作用, 降低 LDL-C 水平是减少主要不良心血管事件的关键^[1-3]。大规模临床试验证实, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂可强效、安全地降低 LDL-C, 并改善心血管疾病结局^[4-7]。然而, 随机、对照试验严格的入排标准限制

收稿日期: 2025-07-14

作者单位: 1. 中国医科大学附属盛京医院第一心血管内科, 辽宁沈阳 110004; 2. 西安交通大学第一附属医院重症医学科, 陕西西安 710061

△ 共同第一作者

* 通信作者

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202603003

了其结果外推至真实世界人群^[8]。此外,作为新型注射用生物制剂,PCSK9抑制剂在真实临床环境中的医生接受度、患者长期依从性及其影响因素尚需更多本土化数据佐证。本研究旨在通过单中心回顾性分析,描述我国应用PCSK9抑制剂患者的临床特征,评估其近期降脂疗效与安全性,并重点探讨治疗中断率及其主要原因,以期为该类药物在国内的规范化、合理化临床应用提供真实世界证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与设计 本研究为单中心回顾性观察性研究,连续纳入2019年3月至2024年3月在中国医科大学附属盛京医院住院或门诊就诊使用过PCSK9抑制剂的患者(所有患者至少有过1次PCSK9抑制剂处方:依洛尤单抗140 mg每2周1次或阿利西尤单抗75 mg每2周1次给药)。在门诊病历系统和住院系统收集患者的基线资料。在第4、6、12、24、36、48周,收集患者的人口学资料、临床特征、合并症、降脂治疗史及实验室检查结果,通过门诊复诊记录,并结合电话、微信等方式进行补充随访,记录患者药物使用情况、停药原因及血脂等指标。基线数据不完整或失访的患者被排除在最终分析之外。本研究经中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准(伦理编号:2022PS086K)。因研究性质为回顾性观察,免签知情同意书。

1.2 相关定义

1.2.1 ASCVD风险分层与LDL-C目标 按照2019中国胆固醇教育计划(CCEP)调脂治疗降低心血管事件专家建议^[9]、2020年《超高危ASCVD患者血脂管理中国专家共识》^[10]评估ASCVD发病风险等级及各风险等级下LDL-C达标率。超高危患者:LDL-C<1.4 mmol/L,或与基线水平降低幅度>50%;极高危患者:LDL-C<1.8 mmol/L,或与基线水平降低幅度>50%;高危患者:LDL-C<2.6 mmol/L;中危及低危患者:LDL-C<3.4 mmol/L。

1.2.2 急性心血管事件 为了观察PCSK9抑制剂的启动时机,定义急性心血管事件为启动PCSK9抑制剂前1个月内发生的急性冠状动脉综合征(ACS)、缺血性卒中或冠状动脉血管重建术等。

1.2.3 PCSK9抑制剂中断和不规律治疗 停药至少30 d判定为PCSK9抑制剂中断治疗;中断治疗日期为药物中断治疗的第1天;治疗中断后至少有1次再次使用先前停止药物为药物恢复。本研

究中,依洛尤单抗(140 mg)和阿利西尤单抗(75 mg)为每2周1次用药,每3周1次和每4周1次为非规律使用PCSK9抑制剂。

1.3 疗效与依从性分析 疗效分析:为准确评估药物作用,仅纳入治疗6周时未停药且具有完整血脂指标数据的患者($n=335$),评估LDL-C绝对水平及较基线降幅。依从性影响分析:为探索用药模式对长期血脂控制的影响,根据患者至随访结束时的用药情况,将其分为3组,规律使用 ≥ 24 周组、不规律使用 ≥ 24 周组、使用24周内停药组。

1.4 统计学分析 使用SPSS 22.0软件进行统计分析,Graphpad Prism 8作图。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 来表示,数据比较采用配对Wilcoxon符号秩检验。计数资料采用例数(%)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 纳入653例接受PCSK9抑制剂治疗的患者,年龄60(52,68)岁,男性占65.4%(427/653),体重指数为25.84(23.44,28.25) kg/m²;318例(48.7%)有吸烟史,175例(26.8%)有早发冠心病家族病史;既往史:心肌梗死66例(10.1%),经皮冠状动脉介入治疗(PCI)96例(14.7%),冠脉搭桥术12例(1.8%),外周动脉疾病39例(6.0%),卒中39例(6.0%)。625例(95.7%)为ASCVD超高危患者,其中369例(56.5%)经历过至少2次严重ASCVD事件,256例(39.2%)经历过1次严重ASCVD事件,合并 ≥ 2 个高危因素;另有21例(3.2%)为极高危患者,7例(1.1%)为高危患者。645例(98.8%)患者使用PCSK9抑制剂进行ASCVD二级预防。患者急性心血管事件及基础疾病情况见表1。

2.2 患者基线血脂水平及治疗情况 653例患者的基线LDL-C水平为3.51(2.72,4.21) mmol/L。根据基线降脂治疗情况分组:437例(66.9%)患者未接受任何降脂药物治疗即直接起始PCSK9抑制剂;119例(18.2%)患者正在接受他汀类药物单药治疗;57例(8.7%)患者正在接受他汀类药物联合依折麦布治疗;40例(6.1%)患者采用其他降脂方案。在接受他汀类药物单药或其他汀类药物联合依折麦布治疗的超高危患者中,LDL-C达标率(<1.4 mmol/L)极低,分别为4.2%(5/119)和0。

2.3 患者联合用药情况 启动PCSK9抑制剂后,462例(70.6%)患者采用PCSK9抑制剂联合他汀

表 1 患者急性心血管事件、基础疾病情况

项目	例数[例(%)]
急性心血管事件	STEMI 159(24.3)
	NSTEMI 188(28.8)
	不稳定心绞痛 274(42.0)
	急性缺血性卒中 7(1.1)
	PCI 466(71.4)
基础疾病	CABG 3(0.5)
	高血压 419(64.2)
	糖尿病 252(38.6)
	慢性肾功能不全 17(2.7)
	心力衰竭 95(14.5)
	其他* 216(33.1)

注:STEMI:ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;CABG:冠脉搭桥术。*包括心律失常、脂肪肝、痛风、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和抑郁症等

类药物治疗,139 例(21.2%)患者采用 PCSK9 抑制剂联合他汀类药物及依折麦布治疗,35 例(5.3%)患者采用 PCSK9 抑制剂单药治疗,15 例(2.2%)患者采用 PCSK9 抑制剂联合非他汀类降脂药物治疗。

2.4 患者依从性 本研究的中位随访时间为 691 (456,1 024)d,所有患者随访时间≥6 周,527 例患者随访时间≥24 周,425 例患者随访时间>48 周。随访期间,共有 514 例(78.7%)患者发生过 30 d 以上的治疗中断。随时间推移,停药率上升:治疗 6 周时为 36.2%(236/653),24 周时升至 55.3%(289/523),48 周时达 60.8%(258/424)。部分未停药患者改变了给药频率。不同时间点患者 PCSK9 抑制剂使用情况见表 2。

表 2 不同随访时间点患者 PCSK9 抑制剂使用情况[例(%)]

随访时间点	每 2 周 1 次	每 3 周 1 次	每 4 周 1 次	停用 PCSK9 抑制剂
基线(n=653)	653(100.0)	0	0	0
4 周(n=653)	442(67.7)	10(1.5)	8(1.2)	193(29.6)
6 周(n=653)	396(60.6)	12(1.8)	8(1.2)	237(36.3)
12 周(n=570)	309(54.2)	13(2.3)	11(1.9)	237(41.6)
24 周(n=523)	210(40.2)	12(2.3)	12(2.3)	289(55.3)
36 周(n=466)	156(33.5)	12(2.6)	14(3.0)	284(60.9)
48 周(n=424)	141(33.3)	12(2.8)	13(3.1)	258(60.8)
>48 周(n=420)	132(31.4)	11(2.6)	14(3.3)	263(62.6)

注:PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

2.5 停药原因 本研究中,514 例(78.7%)患者有 PCSK9 抑制剂治疗中断史(≥30 d),437 例有停药原因。①医生建议是导致停药的首要原因,共 148 例(22.7%)。其中,60 例(9.2%)患者因医生告知其 LDL-C 已达标而停药;43 例(6.6%)因医生顾虑 LDL-C 水平过低而停药或延长给药间隔;38 例(5.8%)因医生认为 ASCVD 急性期后病情稳定而停药;8 例(1.2%)因非心血管专科医生对药物认知有限而停药。②患者自身因素导致停药 168 例(25.7%),其中,经济原因 69 例(10.6%),担心药物安全性或极低 LDL-C 水平 63 例(9.6%),药物可及性差 36 例(5.5%)。③因明确不良反应停药 11 例(1.7%),包括注射部位反应肿胀 4 例,过

敏样症状(瘙痒和皮肤起局部红疹)3 例,非特异性症状(如乏力、不适感)4 例,所有不良反应均为轻度且具有自限性。④其他原因 110 例(16.8%),包括患者因抗拒接受药物治疗、对医生和诊断的不信任、健忘及对药物治疗失去信心等自行停药。

2.6 PCSK9 抑制剂的疗效 在 335 例持续治疗至 6 周且有完整血脂数据的患者中,治疗 6 周后,LDL-C 中位水平从基线的 3.49 mmol/L 降至 0.64 mmol/L,中位降幅达 80.29%($P<0.001$)。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平也显著下降。见表 3。基线到第 6 周,在排除停药、未在规定时间内完成血脂检测等混杂因素影响后,共纳入具有完整血脂检测指标

表 3 PCSK9 抑制剂治疗 6 周降脂效果及血脂达标率(n=335)

指标	基线(mmol/L)	治疗 6 周(mmol/L)	降幅(%)	P 值
LDL-C	3.49(2.69,4.16)	0.64(0.44,0.95)	80.29(71.23,86.82)	<0.001
TC	5.24(4.44,6.15)	2.17(1.76,2.54)	59.29(48.70,66.04)	<0.001
TG	1.69(1.19,2.59)	1.09(0.81,1.55)	37.17(5.61,55.18)	<0.001
non-HDL-C	4.18(3.37,5.01)	1.04(0.74,1.49)	74.30(64.60,81.63)	<0.001

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;non-HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

数据的335例患者,6周时患者LDL-C水平分布见表4,超高危、极高危患者LDL-C达标率见图1。结果显示,96.3%(311/323)的超高危患者LDL-C<1.4 mmol/L,所有(100%)超高危患者均达到LDL-C<1.4 mmol/L或降幅≥50%的其中一项标准。PCSK9抑制剂安全性良好,不良反应所致停药率(1.7%)低。

表4 335例PCSK9抑制剂持续治疗6周的患者的LDL-C水平分布

LDL-C(mmol/L)	例数[例(%)]
<1.8	330(98.5)
<1.4	319(95.2)
<1.0	265(79.1)
<0.6	148(44.2)
<0.4	65(19.4)

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素9

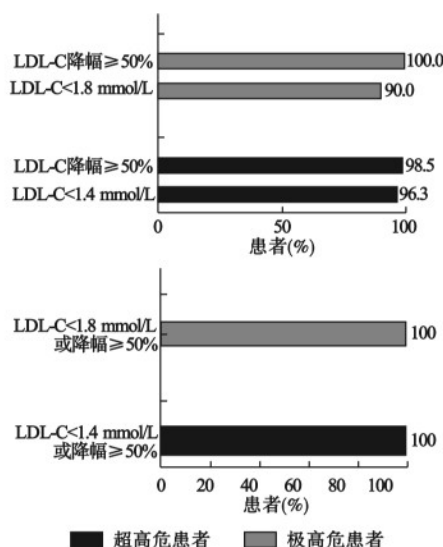


图1 335例PCSK9抑制剂持续治疗6周时超高危和极高危患者LDL-C水平达标情况

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素9

2.7 PCSK9抑制剂依从性对LDL-C水平的影响 为了进一步探讨PCSK9抑制剂停用和不规则使用对LDL-C水平的影响,根据PCSK9抑制剂使用的持续时间,将患者探索性地分为3组:规律用药≥24周组、不规则用药≥24周组和24周内停药组。结果显示,随着PCSK9抑制剂的不规律使用和停用,患者的LDL-C水平出现回升。见图2。

3 讨论

本研究通过单中心真实世界数据,全面评估了PCSK9抑制剂在中国高危ASCVD人群中的临床应用现状,结果表明,PCSK9抑制剂短期(6周)降脂疗效及安全性良好;患者长期治疗中断率高;

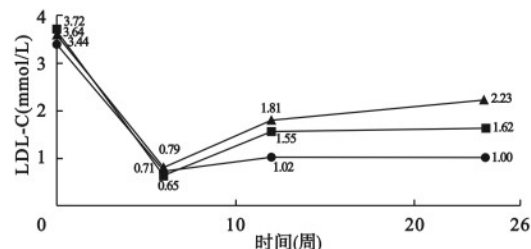


图2 PCSK9抑制剂依从性和治疗强度与LDL-C水平的关系
注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素9

医生治疗理念差异是导致停药的首要原因。

3.1 疗效与安全性的真实世界验证 本研究中,应用PCSK9抑制剂持续治疗的患者在6周时LDL-C降幅高达80.29%,且所有超高危患者均达到强化降脂目标。这与关键临床试验FOURIER、EVOPACS^[3-4]及多项国外真实世界研究^[11-12]的结果一致,再次验证了PCSK9抑制剂在真实世界复杂患者群体中的强效降脂能力。其中,仅1.7%的患者因不良反应停药,且均为轻中度,与该类药物已知的安全性特征相符^[13],表明其在临床中的耐受性良好。

3.2 依从性 本研究治疗中断率为78.7%,高于国外研究结果(如HEYMANS研究中,24个月坚持率98%^[12];意大利AT-TARGET-IT研究中,高依从性率95.2%^[14];加拿大的ZERBINI研究中,患者1年的药物坚持率为90.2%^[15]),与近期一项中国真实世界研究(12个月依从性为31.8%)^[16]所揭示的依从性挑战相呼应。这种差异可能源于医疗体系、报销政策、医患认知及临床实践模式等多重因素^[17]。在PCSK9抑制剂纳入我国医保、价格大幅下降后,本研究和Zheng等^[16]的研究均未显示经济因素与依从性有强关联,提示经济负担可能已非当前中国患者停药的主因,这与医保政策实施前的认知有所不同^[17-18]。

3.3 停药原因深度剖析 本研究中,医生建议为停药的首要原因(22.7%),反映了当前临床实践中,部分医生对ASCVD超高危患者需长期、持续强化降脂的管理理念仍存在不足^[5,19]。与DYSIS China亚组分析显示的医生对指南认知不足直接影响患者达标率^[20],以及CCC-ACS研究中出院降脂治疗强度不足^[21]的现象相符。此外,Zheng等^[16]研究发现,教育水平高是良好依从性的独立预测因素(大学及以上 vs. 小学,调整后OR=5.2),这从患者层面印证了健康素养和有效医患沟通的重要性。

3.4 治疗中断的后果与启示 本研究显示,停药或不规律用药会导致 LDL-C 水平快速反弹,这与降脂治疗的一般规律相符。长期依从性差必然削弱药物的心血管保护作用,增加不良事件风险^[16]。本研究提示,在医保政策改善的背景下,提升各级、各科室临床医生(尤其是非心内科)对长期强化降脂指南的认知与执行力,并针对低教育水平患者开展系统、易懂的用药教育,已成为改善 PCSK9 抑制剂临床依从性、缩小指南与实践差距的关键干预方向。

3.5 研究局限性 本研究存在以下局限性:研究为单中心回顾性观察,存在选择偏倚;疗效分析因高停药率仅限于短期(6周)评估;对依从性的衡量主要基于停药记录,未能使用药物持有比(PDC)等更精细的指标^[22];不同用药组间的比较为描述性,可能存在混杂偏倚。未来需要多中心、前瞻性研究,并采用更客观的依从性测量工具,以进一步验证长期应用的临床净获益。

4 结论

在真实世界临床实践中,PCSK9 抑制剂对中国 ASCVD 超高危患者表现出显著的短期降脂疗效和良好的安全性。然而,其长期治疗中断率高,严重制约了长期心血管获益的实现。医生治疗理念差异是导致停药的首要原因,提示加强医生对强化降脂长期管理的认知以及开展针对性的患者教育与管理,已成为改善 PCSK9 抑制剂临床依从性、缩小指南与实践差距的当务之急。

参考文献:

- [1] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(12): 1264-1272.
- [2] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [3] 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.
- [4] Hadjiphilippou S, Ray KK. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2017, 47(2): 153-155.
- [5] 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.
- [6] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1507-1519.
- [7] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(17): 2132-2146.
- [8] Yao X, Gersh BJ, Lopez-Jimenez F, et al. Generalizability of the FOURIER trial to routine clinical care: do trial participants represent patients in everyday practice[J]. Am Heart J, 2019, 209: 54-62.
- [9] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会, 中国医疗保健国际交流促进会动脉粥样硬化性心血管疾病防治分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病分会, 等. 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议(2019)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 18-22.
- [10] 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.
- [11] Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(11): 1279-1289.
- [12] Ray KK, Dhalwani N, Sibartie M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels exceed the recommended European threshold for PCSK9i initiation: lessons from the HEYMANS study[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2022, 8(4): 447-460.
- [13] Wang D, Zhang D. Safety issues associated with the clinical application of PCSK9 inhibitors: current findings[J]. Cardiol Rev, 2023, 31(3): 155-161.
- [14] Gargiulo P, Basile C, Cesaro A, et al. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: a single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT)[J]. Atherosclerosis, 2023, 366: 32-39.
- [15] Gupta M, Wani RJ, Al Faraidy K, et al. Real-world insights into evolocumab use in patients with hyperlipidemia across five countries: analysis from the ZERBINI study[J]. Cardiol Ther, 2023, 12(4): 703-722.
- [16] Zheng X, Jin Y, Fan M, et al. Multilevel factors predict medication adherence and efficacy within 12 months in patients receiving PCSK9 monoclonal antibodies: the findings from a real-world analysis in China[J]. J Atheroscler Thromb, 2025, 32(11): 1375-1389.
- [17] Bradley CK, Shrader P, Sanchez RJ, et al. The patient journey with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in community practice[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(5): 725-734.
- [18] Liang Z, Chen Q, Yang F, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for myocardial infarction: the Chinese health-care perspective[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(4): 775-785.
- [19] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.

替罗非班联合双联抗血小板治疗急性脑梗死的临床研究

苏国华^{a*}, 刘杰^b, 雷霞^b

[摘要] **目的** 探讨替罗非班联合双联抗血小板治疗(DAPT)对早期急性脑梗死患者临床疗效、安全性及潜在神经保护机制的影响。**方法** 采用回顾性队列研究设计,纳入2023年8月至2025年1月沧州市人民医院发病24 h内未接受再灌注治疗的急性脑梗死患者202例。对照组($n=101$)接受标准DAPT(阿司匹林+氯吡格雷),联合组($n=101$)在DAPT基础上加用替罗非班(24~48 h)。比较两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分动态变化、治疗有效率及安全性;通过检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)及神经损伤标志物[S100 β 、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶-12(MMP-12)]分析潜在机制。**结果** 联合组功能改善(NIHSS评分下降)显著优于对照组($P<0.01$),治疗总有效率更高(92.1% vs. 79.2%, $P<0.01$),3个月功能独立[改良Rankin量表(mRS)评分 ≤ 2 分]比例亦显著提升(76.2% vs. 61.4%, $P=0.02$)。联合组SOD活性显著增强($P<0.01$),而ROS、MDA及神经损伤标志物(S100 β 、MMP-9、MMP-12)水平均显著降低($P<0.01$)。早期SOD活性与神经功能恢复呈正相关,MMP-9与出血风险呈正相关($P<0.05$)。联合组轻度出血发生率增加(14.9% vs. 6.9%, $P=0.04$),无致命性出血。**结论** 替罗非班强化治疗通过抗血小板、抗氧化及神经保护三重协同机制改善急性脑梗死预后,为拓展非再灌注患者的治疗策略提供了循证医学证据。

[关键词] 急性脑梗死;替罗非班;双联抗血小板治疗;氧化应激;神经保护

Clinical studies on acute cerebral infarction treated with tirofiban plus dual antiplatelet therapy

Su Guohua^{a*}, Liu Jie^b, Lei Xia^b (a. Department of Neurology District 6, b. Department of Neurology District 4, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China) *Corresponding author

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of tirofiban combined with dual antiplatelet therapy (DAPT) on clinical efficacy, safety, and potential neuroprotective mechanisms in patients with early acute cerebral infarction. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, enrolling 202 patients with acute cerebral infarction within 24 hours of onset who did not receive reperfusion therapy at Cangzhou People's Hospital between August 2023 and January 2025. The control group ($n=101$) received standard DAPT (aspirin + clopidogrel), while the combination group ($n=101$) received additional tirofiban infusion (24~48 hours). Dynamic changes in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, treatment response rate, and safety were compared between the two groups. Potential mechanisms were analyzed by detecting serum levels of superoxide dismutase (SOD), reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), and neural injury markers [S100 β , matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), matrix metalloproteinase-12 (MMP-12)]. **Results** Neurological improvement (reduction in NIHSS score) was significantly greater in the combination group compared to the control group ($P<0.01$). The total treatment response rate was higher (92.1% vs. 79.2%, $P<0.01$), and the proportion of patients with functional independence [modified Rankin Scale (mRS) score ≤ 2] at 3 months was also significantly increased (76.2% vs. 61.4%, $P=0.02$). Regarding biomarkers, SOD activity was significantly enhanced in the combination group ($P<0.01$), while the levels of ROS, MDA, and neural injury markers (S100 β , MMP-9, MMP-12) were significantly reduced ($P<0.01$). Early SOD activity positively correlated with neurological recovery, whereas MMP-9 levels positively correlated with bleeding risk ($P<0.05$). In terms of safety, the incidence of mild bleeding events was higher in the combination group (14.9% vs. 6.9%, $P=0.04$), with no fatal hemorrhage occurring. **Conclusion** Tirofiban-augmented therapy improves outcomes in acute cerebral infarction through a triple synergistic mechanism involving antiplatelet, antioxidant, and neuroprotective effects. These findings offer evidence for expanding treatment strategies in patients not receiving reperfusion therapy.

Key words: Acute cerebral infarction; Tirofiban; Dual antiplatelet therapy; Oxidative stress; Neuroprotection

收稿日期:2025-10-30

作者单位:沧州市人民医院 a. 神经内科六区, b. 神经内科四区, 河北 沧州 061000

基金项目:沧州市重点研发计划(23244102041)

*通信作者

DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202603004

- [20] Ding R, Ye P, Zhao S, et al. Effect of physician characteristics and knowledge on the quality of dyslipidemia management and LDL-C target goal achievement in China: subgroup analysis of the dyslipidemia international study [J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020702.
- [21] 邢月妍, 刘静, 刘军, 等. 75岁及以上老年急性冠状动脉综合征住院患者他汀使用现状及低密度脂蛋白胆固醇水平 [J].

中华心血管病杂志, 2019, 47(5): 351-359.

- [22] Mazhar F, Hjelm Dahl P, Clase CM, et al. Intensity of and adherence to lipid-lowering therapy as predictors of major adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary heart disease [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(14): e025813.

(本文编辑:张洋)