

本文引用: 刘洋, 王子函, 薛斌, 等. PCSK9 抑制剂对老年糖尿病合并急性冠脉综合征患者 PCI 术后远期预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(7): 679-685. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.07.010.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-07-0679-07

· 临床研究 ·

PCSK9 抑制剂对老年糖尿病合并急性冠脉综合征患者 PCI 术后远期预后的影响

刘洋¹, 王子函², 薛斌¹, 陈奇¹, 姬劲锐¹, 魏小云¹, 杨庆宇¹, 刘恒亮¹

1. 河南中医药大学第五临床医学院 河南中医药大学郑州人民医院, 河南省郑州市 450002;

2. 豫北医学院, 河南省新乡市 453500

[摘要] **[目的]** 探讨前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂对老年糖尿病合并急性冠脉综合征 (ACS) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后 1 年再狭窄及 3 年主要不良心脑血管事件 (MACCE) 发生率的影响。**[方法]** 将 320 例老年糖尿病合并 ACS 患者随机分为常规治疗组和 PCSK9 抑制剂组, 每组各 160 例。常规治疗组于 PCI 术后接受规范药物治疗, PCSK9 抑制剂组则在规范药物治疗的基础上加用 PCSK9 抑制剂, 疗程为 1 年。观察两组患者的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)、脂蛋白 (a)、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) 等检验指标及 PCI 部位再狭窄发生率, 并通过 3 年随访对比分析主要终点 (心肌梗死、心源性死亡、全因死亡)、次要终点 (MACCE) 的复合终点 (心肌梗死、心源性死亡、缺血诱发的再次血运重建、支架内血栓、卒中) 及心绞痛发生率、再次住院率。**[结果]** 治疗 1 年后, PCSK9 抑制剂组的 TC、TG、LDL、脂蛋白 (a)、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平及再狭窄发生率均显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$); 3 年随访结果显示, PCSK9 抑制剂组的主要终点事件 (心源性死亡、心肌梗死)、总 MACCE、支架内血栓、心绞痛复发及再次血运重建的发生率均显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$)。**[结论]** PCSK9 抑制剂可有效降低老年糖尿病合并 ACS 患者的血脂水平、抑制炎症反应, 同时降低 PCI 术后 1 年再狭窄发生率及 3 年 MACCE 发生率。

[关键词] 糖尿病; 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 主要不良心脑血管事件; 远期预后

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of PCSK9 inhibitors on long-term prognosis after PCI in elderly diabetic patients complicated with acute coronary syndrome

Liu Yang¹, Wang Zihan², Xue Bin¹, Chen Qi¹, Ji Jinrui¹, Wei Xiaoyun¹, Yang Qingyu¹, Liu Hengliang¹

1. The Fifth Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine & People's Hospital of Zhengzhou, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. North Henan Medical University, Xinxiang, Henan 453500, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors on the incidence of restenosis 1 year and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) 3 years after percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients with diabetes and acute coronary syndrome (ACS).

Methods 320 elderly patients with diabetes and ACS were randomly divided into the conventional treatment group and PCSK9 inhibitor group, with 160 cases in each group. The conventional treatment group received standardized drug treatment after PCI, while the PCSK9 inhibitor group received PCSK9 inhibitor in addition to standardized drug treatment for a course of 1 year. The total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), lipoprotein (a), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-

[收稿日期] 2026-03-11

[修回日期] 2026-05-07

[基金项目] 河南省科技发展计划项目 (222102310345)

[作者简介] 刘洋, 硕士, 副主任医师, 主要从事心脑血管疾病的临床、教学及科研工作, E-mail: 13525560584@163.com。通信作者刘恒亮, 主任医师, 教授, 主要从事心脑血管疾病的介入诊疗工作, E-mail: liuhengliang66@163.com。

α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and other test indicators as well as the incidence of restenosis at PCI site were observed in the two groups of patients, and the primary endpoint (myocardial infarction, cardiac death, and all-cause death), the composite endpoint (myocardial infarction, cardiac death, ischemia-driven repeat revascularization, stent thrombosis, and stroke) of the secondary endpoint (MACCE) and the incidence of angina pectoris and hospital readmission were comparatively analyzed through 3-year follow-up.

Results After 1 year of treatment, the levels of TC, TG, LDLC, lipoprotein (a), hs-CRP, TNF- α , IL-6, and the incidence of restenosis in the PCSK9 inhibitor group were significantly lower than those in the conventional treatment group ($P < 0.05$). The 3-year follow-up results showed that the primary endpoint events (cardiac death, myocardial infarction), total MACCE, stent thrombosis, angina recurrence, and repeat revascularization incidence in the PCSK9 inhibitor group were significantly lower than those in the conventional treatment group ($P < 0.05$).

Conclusion PCSK9 inhibitors can effectively reduce the blood lipid level, inhibit inflammatory reaction, and reduce the incidence of restenosis 1 year after PCI and MACCE 3 years after PCI in elderly patients with diabetes and ACS.

[**KEY WORDS**] diabetes; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; main adverse cardiovascular and cerebrovascular events; long-term prognosis

糖尿病患者的冠状动脉小血管病变、钙化病变、弥漫性病变、多支血管病变等复杂病变发生率显著高于非糖尿病患者,老年糖尿病合并冠心病患者的冠状动脉病变更为复杂^[1]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是心血管疾病中的急危重症,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是国内外指南一致推荐的ACS再灌注首选治疗方法,糖尿病合并ACS患者PCI术后的并发症发生率及死亡率是非糖尿病患者的2~4倍。老年ACS患者PCI术后主要不良心脑血管事件(main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)发生率显著高于非老年患者^[1-2]。

ACS患者PCI术后血压、血脂、血糖等危险因素控制不达标,以及持续吸烟,是导致ACS复发和MACCE发生的主要原因,其中血脂是否达标与ACS复发呈正相关。他汀类药物是目前临床应用中降脂疗效最强的药物^[1-2],但临床实践发现,部分糖尿病合并ACS的高危患者即便接受大剂量他汀类药物治疗(如阿托伐他汀40~80 mg/d、瑞舒伐他汀20~40 mg/d),其低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平仍无法达到指南推荐的1.4 mmol/L以下的目标值,且大剂量他汀类药物还会增加肝损伤、肌病等不良反应的发生风险^[3]。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂是近年来新发现的强效降脂药物^[2-8],其卓越的降脂效果已得到心血管领域从业者及患者的广泛认可。然而,关于其对老年糖尿病合并ACS患者PCI术后再狭窄及远期MACCE的影响,目前尚无文献报道。本研究旨在探讨老年糖尿病合并ACS患者PCI术后应用PCSK9抑制剂的效果,观察术后1年PCI部位再狭窄发生率及术后3年MACCE发生率。

1 资料和方法

1.1 研究对象与分组

2020年1月至2022年6月期间,我院CCU收治的320例老年糖尿病合并ACS且接受PCI手术的患者,采用随机数字表法结合不透光密封信封法随机分为常规治疗组和PCSK9抑制剂组,每组各160例。分别收集两组患者的基线资料并进行对比分析;终点事件评估者采用盲法对两组资料进行统计分析。入选标准:①既往已确诊糖尿病,其诊断符合《中国糖尿病防治指南(2024版)》;②既往未确诊糖尿病,但本次入院经空腹血糖和/或餐后2 h血糖检测确诊为糖尿病;③心电图表现符合ACS[包括ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)]的图形演变特征;④STEMI诊断依据《急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南》,NSTEMI诊断依据《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2024)》;⑤年龄 ≥ 60 岁;⑥STEMI患者发病12 h内行PCI手术^[9]。排除标准:参照文献[3]中既往PCI手术排除标准。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,已获得郑州人民医院医学伦理委员会批准(批准号:20180375),所有入选患者均由本人或其授权委托的直系亲属签署入组知情同意书。相关判定标准:高血压的判定标准依据《中国高血压防治指南(2024年修订版)》^[10],高脂血症的判定标准依据《中国血脂管理指南(基层版2024年)》^[11],吸烟、脑卒中、周围血管疾病的判定依据文献[1,3]。

1.2 两组用药

两组患者基础用药参照文献[3]中非 ST 段抬高型 ACS 患者的用药方案;其中,PCSK9 抑制剂组加用依洛尤单抗注射液(140 mg/次,每 2 周 1 次)或阿利西尤单抗注射液(75 mg/次,皮下注射,每 2 周 1 次),持续用药 1 年。

1.3 再狭窄的判断标准

PCI 手术操作方法按照文献[3]中的方案执行。PCI 术后 1 年复查冠状动脉造影,评估是否存在 PCI 部位再狭窄。再狭窄定义:经血管内超声测量,药物涂层球囊处理的病变部位血管腔狭窄程度>50%,和/或支架内及支架两端 5 mm 范围内出现血管腔狭窄程度>50%的病变。

1.4 血生物化学指标及炎症指标检测

入院时及术后 1 年复诊时,分别采集患者空腹肘静脉血,以 3 000 r/min 常温离心 10 min,分离血清与血浆。采用氧化酶法、放射免疫法及酶联免疫法分别检测以下指标:心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌酸激酶(creatine kinase,CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB,CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、LDLC、脂蛋白(a)[lipoprotein(a),Lp(a)]、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)。

1.5 研究终点

主要终点为 PCI 术后 3 年内的全因死亡、心肌梗死及心源性死亡;次要终点为 MACCE 的复合终点,具体包括心肌梗死、心源性死亡、再次血运重建、血栓事件及脑卒中。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐的组间计量资料比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验;3 年随访的主要终点事件采用生存分析法。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的一般资料比较

两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。

表 1. 两组患者的一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between the two groups of patients

项目	常规治疗组 (<i>n</i> =160)	PCSK9 抑制 剂组(<i>n</i> =160)	<i>P</i>
年龄/岁	73.97±9.23	72.89±8.79	0.285
男性/[例(%)]	113(70.63)	107(66.88)	0.470
糖尿病病程/年	13.96±7.37	14.59±8.24	0.472
体重指数/(kg/m ²)	27.79±2.97	28.21±4.37	0.315
既往史/[例(%)]			
高脂血症	85(53.13)	96(60.00)	0.191
高血压	115(71.88)	121(75.63)	0.446
吸烟	52(32.50)	57(35.63)	0.555
脑卒中	13(8.13)	11(6.88)	0.671
周围血管疾病	124(77.50)	132(82.50)	0.264
心肌梗死	3(1.88)	5(3.13)	0.474
既往 PCI	11(6.88)	9(5.63)	0.644
STEMI 患者首次医疗接触 至球囊扩张时间/min	108.98±29.26	110.24±37.54	0.738
ACS/[例(%)]			
STEMI	42(26.25)	38(23.75)	0.606
NSTEMI	41(25.63)	43(26.88)	0.799
UA	77(48.13)	79(49.38)	0.823
STEMI 患者 Killip III/ IV 级/[例(%)]	11(6.88)	8(5.00)	0.478
LVEF/%	50.27±2.73	49.98±3.14	0.379
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	89.21±12.93	88.49±18.47	0.687
NT-proBNP/(ng/L)	627.52±59.49	631.78±89.21	0.616
HbA1c/%	7.91±1.46	7.87±1.73	0.823

2.2 冠状动脉病变特征及 PCI 术后 1 年再狭窄率

两组患者的冠状动脉病变差异无统计学意义(*P*>0.05);PCI 术后 1 年,PCSK9 抑制剂组再狭窄率显著低于常规治疗组(*P*<0.05;表 2)。

表 2. 两组患者的冠状动脉病变特征及 PCI 术后 1 年再狭窄率比较

Table 2. Comparison of coronary artery lesion characteristics and 1-year restenosis rates after PCI between the two groups of patients

项目	常规治疗组 (<i>n</i> =160)	PCSK9 抑制 剂组(<i>n</i> =160)	<i>P</i>
冠状动脉病变/[例(%)]			
2 支病变	89(55.63)	91(56.88)	0.822
3 支病变	36(22.50)	37(23.13)	0.894

续表

项目	常规治疗组 (n=160)	PCSK9 抑制 剂组(n=160)	P
LM	8(5.00)	9(5.63)	0.803
CTO	9(5.63)	10(6.25)	0.813
SYNTAX 积分/分	28.92±5.37	30.07±7.29	0.109
PCI 病变血管/[例(%)]			
LM	7(4.38)	8(5.00)	0.791
LAD	98(61.25)	87(54.38)	0.213
LCX	43(26.88)	45(28.13)	0.802
RCA	59(36.88)	68(42.50)	0.304
植入 DCB/(个/人)	0.82±0.37	0.79±0.42	0.493
DCB 直径/mm	2.69±0.71	2.71±0.82	0.816
DCB 长度/mm	24.97±3.26	25.22±2.19	0.489
植入 DES/(个/人)	1.69±0.52	1.68±0.63	0.877
DES 直径/mm	2.89±0.37	2.91±0.24	0.779
DES 长度/mm	29.37±2.98	30.01±3.71	0.090
对比剂用量/mL	91.77±17.08	88.38±16.24	0.070
1 年再狭窄/[例(%)]	15(9.38)	6(3.75)	0.042

注:LM 为左主干(left main coronary artery disease),LAD 为左前降支(left anterior descending branch),LCX 为左回旋支(left circumflex branch),RCA 为右冠状动脉(right coronary artery),DCB 为药物涂层球囊(drug-coated balloon),DES 为药物洗脱支架(drug-eluting stent)。

2.3 PCI 术后用药情况

PCI 术后,两组患者除 PCSK9 抑制剂之外的其他用药差异无显著性($P>0.05$;表 3)。

2.4 用药前后血生物化学指标及炎症指标比较

用药后,两组患者的 cTnI、CK、CK-MB、LDH、AST、

表 3. PCI 术后两组用药情况

Table 3. Medication status of the two groups after PCI

项目	常规治疗组 (n=160)	PCSK9 抑制 剂组(n=160)	P
抗血小板药物/[例(%)]			
阿司匹林	123(76.88)	132(82.50)	0.211
吲哚布芬	37(23.13)	28(17.50)	0.211
氯吡格雷	59(36.88)	67(41.88)	0.360
替格瑞洛	101(63.13)	93(58.13)	0.360
β 受体阻滞剂/[例(%)]	79(11.88)	63(39.38)	0.072
降糖药物/[例(%)]	160(100)	160(100)	1.000
ACEI/ARB/ARNI/ [例(%)]	132(82.50)	124(77.50)	0.264
CCB/[例(%)]	92(57.50)	103(64.38)	0.208
他汀类药物/[例(%)]			
阿托伐他汀	93(58.13)	89(55.63)	0.652
瑞舒伐他汀	67(41.87)	71(44.37)	0.652
PCSK9 抑制剂/[例(%)]			
依洛尤单抗	0	137	<0.001
阿利西尤单抗	0	23	<0.001

ALT、FBG、HbA1c、TC、LDLC、TG、Lp(a)、TNF-α、IL-6 及 hs-CRP 水平均显著低于用药前($P<0.05$),HDLc 水平高于用药前($P<0.05$);PCSK9 抑制剂组 TC、LDLC、TG、Lp(a)、TNF-α、IL-6 及 hs-CRP 水平不仅显著低于用药前($P<0.05$),而且显著低于常规治疗组($P<0.05$;表 4)。

表 4. 两组患者用药前后血生物化学指标及炎症指标比较

Table 4. Comparison of blood biochemical and inflammatory markers between two groups of patients before and after treatment

项目	常规治疗组(n=160)		PCSK9 抑制剂组(n=160)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
cTnI/(μg/L)	71.29±22.54	0.02±0.011 ^a	77.57±35.97	0.02±0.014 ^a
CK/(U/L)	289.74±32.57	32.56±9.37 ^a	297.21±47.33	31.29±13.36 ^a
CK-MB/(IU/L)	73.52±7.59	18.24±6.47 ^a	75.99±15.21	16.99±9.26 ^a
LDH/(U/L)	397.92±39.37	134.59±27.22 ^a	389.94±41.27	129.64±32.19 ^a
AST/(U/L)	98.77±9.87	28.94±7.38 ^a	93.97±11.24	29.39±9.26 ^a
ALT/(U/L)	92.69±7.36	29.43±5.72 ^a	93.54±10.23	28.55±9.83 ^a
FBG/(mmol/L)	7.83±0.93	7.56±0.67 ^a	7.92±0.89	7.39±0.96 ^a
HbA1c/%	7.91±1.46	7.51±1.37 ^a	7.87±1.73	7.49±1.02 ^a
TC/(mmol/L)	5.36±0.57	4.38±0.37 ^a	5.46±0.29	3.89±0.26 ^{ab}
HDLc/(mmol/L)	1.02±0.23	1.09±0.33 ^a	1.01±0.32	1.08±0.42 ^a
LDLc/(mmol/L)	3.97±0.41	2.23±0.56 ^a	3.99±0.55	1.25±0.16 ^{ab}
TG/(mmol/L)	2.56±0.77	1.93±0.29 ^a	2.58±0.87	1.62±0.59 ^{ab}
Lp(a)/(mg/L)	329.87±29.52	326.56±40.23	337.59±47.24	287.33±44.29 ^{ab}
TNF-α/(ng/L)	129.79±19.23	59.24±15.37 ^a	130.54±18.79	39.17±12.58 ^{ab}
IL-6/(pg/L)	39.57±3.83	23.69±3.89 ^a	40.23±4.01	18.37±3.97 ^{ab}
hs-CRP/(mg/L)	4.79±0.32	3.52±0.27 ^a	4.82±0.52	3.02±0.31 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与常规治疗组治疗后比较。

2.5 3 年随访 MACCE 发生率

PCSK9 抑制剂组除脑卒中和大出血发生率与常规治疗组相比差异无统计学意义外,其余各项指标均显著低于常规治疗组($P<0.05$;表 5)。

表 5. 3 年随访临床终点特征

Table 5. Clinical endpoint characteristics of 3-year follow-up

单位:例(%)

项目	常规治疗组 (<i>n</i> = 160)	PCSK9 抑制 剂组(<i>n</i> = 160)	<i>P</i>
主要终点			
全因死亡	25(15.62)	14(8.75)	0.060
心源性死亡	21(13.13)	10(6.25)	0.038
心肌梗死	17(10.63)	7(4.38)	0.034
次要终点			
MACCE	82(51.25)	40(25.00)	<0.001
心源性死亡	21(13.13)	10(6.25)	0.038
心肌梗死	17(10.63)	7(4.38)	0.034
再次血运重建	24(15.00)	12(7.50)	0.034
支架内血栓	12(7.50)	4(2.50)	0.040
脑卒中	8(5.00)	7(4.38)	0.891
其他终点			
心绞痛复发	29(18.13)	16(10.00)	0.037
再次住院	87(54.38)	49(30.63)	<0.001
大出血	2(1.25)	1(0.63)	0.562

3 讨 论

PCSK9 是近年来发现的降脂药物作用新靶点,其可促进低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,LDLR)降解,降低血液中 LDLR 水平,减少机体对 LDLC 的清除,进而升高血液中 LDLC 水平,诱发并促进动脉粥样硬化,促使易损斑块破裂,最终引发 ACS 发作。PCSK9 抑制剂通过抑制肝脏 PCSK9 活性,能有效降低血液中 TC 和 LDLC 水平,是近年来广受关注的强效降脂药物^[10-12]。老年患者、糖尿病患者更易出现脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化,其易损斑块发生率显著高于非糖尿病、非老年患者^[13-15]。本研究发现,对于老年糖尿病合并 ACS 患者,在 PCI 术后他汀类药物干预的基础上联合应用 PCSK9 抑制剂,与非老年、非糖尿病患者一样,可展现出更强的降脂效果;而对于动脉粥样硬化患者,尤其是存在易损斑块者,有效降低 LDLC 是减少并发症、预防病情复发的关键。

PCI 术后再狭窄一直是困扰心血管介入工作者的难题,也是导致 PCI 术后 MACCE 发生率居高不下的重要原因之一。PCI 术后再狭窄的发生机制复

杂,涉及多种因素,包括术中使用的支架材料、术者操作的熟练程度、术后用药的规范性以及家族遗传因素等^[16-18]。随着我国经济的快速发展,DSA 医疗设备与介入技术的广泛普及、器械厂商对支架材质及工艺的持续改进更新,以及药物洗脱球囊的推广应用等技术学科的快速进展,由支架材质和术者操作等因素导致的再狭窄发生率已大幅下降^[3,6]。目前,生活方式干预、规范的康复训练及优化的药物治疗已成为预防再狭窄的主要手段。本研究发现,老年糖尿病合并 ACS 患者在急诊 PCI 术后,于传统药物干预的基础上加用 PCSK9 抑制剂并持续治疗 1 年,其再狭窄发生率显著降低,提示 PCSK9 抑制剂可减少老年糖尿病合并 ACS 患者 PCI 术后的再狭窄发生风险。研究发现,血管壁炎症反应在动脉粥样硬化发病及 PCI 术后再狭窄中均发挥重要作用^[3,9,12]。血管内皮损伤及其后的反应性增生是导致再狭窄的关键因素^[16]。已有研究表明,PCSK9 可维持血管平滑肌细胞的合成表型,促进平滑肌细胞增殖与迁移,加速新生内膜形成及细胞外基质沉积,提示 PCSK9 参与并推动了再狭窄的发生发展^[3,12,16-18]。糖尿病是血运重建术后再狭窄的独立危险因素。高血糖状态下,胰岛素抵抗、血管壁炎症反应、血液高凝状态及血管内膜增生等内皮细胞功能障碍,导致糖尿病患者再狭窄发生率显著高于非糖尿病患者^[12,16-18]。研究显示,合并胰岛素抵抗的糖尿病患者 PCSK9 水平升高,且与 HbA1c 水平相关^[12-14,16-18]。而应用 PCSK9 抑制剂可通过改善胰岛素抵抗、抑制血管壁炎症反应、减少血运重建后内皮细胞增殖等多途径综合作用,降低再狭窄发生风险。

PCI 术后 MACCE 的发生率与患者生活质量及死亡率呈显著负相关。全面干预术后动脉粥样硬化危险因素、优化药物治疗方案、开展恰当的康复训练,是预防 MACCE 的重要措施。本研究发现,在患者血压达标、LDLC 达标、血糖良好控制及严格控烟等全面干预的基础上,联合应用 PCSK9 抑制剂可有效降低 3 年内的主要终点事件与次要终点事件发生率。既往研究证实,PCSK9 抑制剂可降低冠状动脉循环阻力指数,提高心肌灌注分级,改善微循环血供及心肌层面的血液灌注^[3-4,9,12],这也是减少 MACCE 发生的另一重要机制^[3,6,9]。本研究经过 3 年随访发现,PCSK9 抑制剂组的 MACCE 发生率仍显著低于常规治疗组,提示 PCSK9 抑制剂对冠状动脉微循环功能的改善作用可能具有持久性。其潜在机制如下:约三分之二的 ACS 发作由不稳定性斑

块破裂诱发,介入治疗术中球囊与支架对不稳定性斑块的机械挤压可导致斑块破碎,破碎的斑块微粒随血流动至远端并堵塞微血管,造成冠状动脉微循环灌注骤减甚至无灌注,进而引发心肌细胞持续缺血、缺氧乃至坏死^[3,9,12,19]。而 PCSK9 抑制剂可通过抑制血管壁及不稳定性斑块内的炎症反应、抑制血小板聚集与活化、减少缩血管活性物质释放,降低冠状动脉微循环阻力,从而显著改善心肌血液灌注^[12,15]。糖尿病患者的冠状动脉微循环功能障碍,是由糖尿病引发的血管结构性长期改变导致微循环灌注不足所致。长期高血糖与胰岛素抵抗引发的氧化应激、炎症激活及血管内皮功能受损,是糖尿病微循环功能障碍的重要诱因^[3,6,12,16]。而抑制炎症是改善冠状动脉微循环功能的关键环节,本研究发现,应用 PCSK9 抑制剂后,hs-CRP、IL-6 及 TNF- α 等炎症指标水平显著低于常规治疗组,这可能对改善糖尿病合并 ACS 患者的远期预后具有重要意义。

总之,老年糖尿病合并 ACS 患者在急诊介入治疗后早期应用 PCSK9 抑制剂,可发挥强效降脂、抑制血管壁及斑块内炎症、降低冠状动脉微循环阻力、增加冠状动脉微循环灌注等多重有益作用,有效降低 PCI 术后再狭窄及 MACCE 的发生率。

本研究为单中心研究,入组患者普遍年龄较大、糖尿病病程较长且合并症较多,其他器官功能状态及基础疾病对全因死亡等 MACCE 的影响较为复杂,仍需进一步扩大样本量,通过开展强化血糖、血压、血脂等多重危险因素全面干预的随机对照研究加以验证。此外,老年糖尿病合并 ACS 患者本身病情更为复杂,合并症与并发症更多,因此本研究结果仍需进一步临床验证,临床治疗中需针对不同合并症及并发症实施个体化干预。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 刘洋,薛斌,陈奇,等.老年糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者完全与不完全血运重建的预后分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):38-42.
Liu Y, Xue B, Chen Q, et al. Outcome of complete and incomplete revascularization in elderly DM patients with acute coronary syndrome [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2022, 24(1): 38-42.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南(2024版)[J].中国实用内科杂志,2025,45(10):864-874,892.
Diabetes Branch of Chinese Medical Association. China diabetes prevention and control guide (2024) [J]. Chin J Pract Inter Med, 2025, 45(10): 864-874, 892.
- [3] 刘洋,王子函,陈奇,等.依洛尤单抗对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者远期预后的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2025,17(11):1333-1338.
Liu Y, Wang Z H, Chen Q, et al. Influence of evolocumab on long-term prognosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. Chin J Evid Bases Cardiovasc Med, 2025, 17(11): 1333-1338.
- [4] 王琳,杨旋,樊晋泽,等.靶向PCSK9治疗在心血管领域的最新进展[J].中国动脉硬化杂志,2025,33(10):892-900.
Wang L, Yang X, Fan J Z, et al. The latest advances in targeting PCSK9 therapy in the cardiovascular field [J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(10): 892-900.
- [5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(1):40-65.
National Health and Family Planning Commission Rational Drug Use Expert Committee, China Pharmacist Association. Rational drug use guidelines for thrombolytic therapy in acute ST segment elevation myocardial infarction (2nd edition) [J]. Chin J Front Med Sci (Electron Ver), 2019, 11(1): 40-65.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)[J].中华心血管病杂志,2024,52(6):615-646.
Cardiovascular Disease Branch of Chinese Medical Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Guidelines for the management of non-ST elevation acute coronary syndromes (2024) [J]. Chin J Cardiol, 2024, 52(6): 615-646.
- [7] 宋来青,李强.PCSK9抑制剂对急性冠脉综合征的研究进展[J].心血管病防治知识,2025,15(13):141-144.
Song L Q, Li Q. Research progress of PCSK9 inhibitors on acute coronary syndrome [J]. Prev Treat Cardiovasc Dis, 2025, 15(13): 141-144.
- [8] Atia A, Aboeldahab H, Wageeh A, et al. Safety and efficacy of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors after acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2024, 24(1): 83-102.
- [9] 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.
Chen W S, Ji J R, Wei X Y, et al. Effect of early applica-

- tion of PCSK9 inhibitor on inflammation level and microcirculation function after PCI in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(7): 601-605.
- [10] 刘嘉慧, 刘靖. 《中国高血压防治指南(2024年修订版)》亮点、要点解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2025, 17(1): 1-5.
- Liu J H, Liu J. Interpretation to the highlights and key points of the Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension (revised edition 2024)[J]. *Chin J Front Med Sci (Electron Ver)*, 2025, 17(1): 1-5.
- [11] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(4): 313-321.
- Joint Expert Committee on Revision of Chinese Blood Lipid Management Guidelines. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024)[J]. *Chin Circ J*, 2024, 39(4): 313-321.
- [12] 魏小云, 刘恒亮, 郭亚男. PCSK9 抑制剂在心血管疾病中的研究进展[J]. *河南医学研究*, 2022, 31(22): 4214-4219.
- Wei X Y, Liu H L, Guo Y N. Clinical progress of PCSK9 inhibitors in cardiovascular disease[J]. *Henan Med Res*, 2022, 31(22): 4214-4219.
- [13] Agarwal H, Tinsley B, Sarecha A K, et al. Rap1 in the context of PCSK9, atherosclerosis, and diabetes[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(12): 931-937.
- [14] Ábel T, Benczúr B, Csobod É C. Sex differences in pathogenesis and treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes and steatotic liver disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1458025.
- [15] 夏小花. PCSK9 抑制剂联合他汀治疗对冠心病患者血脂、颈动脉斑块及炎症因子的影响[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2024.
- Xia X H. The effect of PCSK9 inhibitor combined with statins on blood lipids, carotid plaques, and inflammatory factors in patients with coronary heart disease[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2024.
- [16] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and potential therapeutic options[J]. *Bio-medicines*, 2022, 10(9): 2274.
- [17] Zhou Z, Zhang W, Burgner D, et al. The association between PCSK9 inhibitor use and sepsis: a systematic review and meta-analysis of 20 double-blind, randomized, placebo-controlled trials[J]. *Am J Med*, 2023, 136(6): 558-567.
- [18] Yang S H, Li S, Zhang Y, et al. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA1c in patients with type 2 diabete[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 32(2): 193-199.
- [19] 罗星, 贾海波. 斑块侵蚀导致 ACS 的深层机制及高效抗血小板策略[J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(11): 21.
- Luo X, Jia H B. Deep mechanism and efficient antiplatelet strategy of plaque erosion leading to ACS[J]. *Chin Med News*, 2021, 36(11): 21.
- (此文编辑 文玉珊)