

PCSK9抑制剂对超高危ASCVD合并CKD患者系统免疫炎症指数变化及心血管风险的影响

管传敏^{1,2}, 刘松^{2*}, 高娟², 秦文康^{1,3}, 史少婷²

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院心血管内科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘要

目的: 炎症反应参与ASCVD及CKD的发生发展, 而PCSK9抑制剂在抑制炎症方面有较好的作用, 文章旨在探究应用PCSK9抑制剂后ASCVD合并CKD患者炎症指标的变化情况及心血管不良事件的发生情况以及SII对于MACEs的预测价值。方法: 文章纳入青岛大学附属医院心血管内科就诊的患者共90例, 随机分为两组, A组应用他汀 + PCSK9抑制剂治疗, B组应用他汀 + 依折麦布治疗, 随访研究对象用药后炎症指标变化及心血管事件发生情况。结果: 治疗后3个月, A组淋巴细胞较B组明显升高, SII、NLR、PLR较B组有明显下降; 治疗后6个月, 除上述指标改善外, A组中性粒细胞、单核细胞较B组有明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。到随访结束, A组MACEs事件的发生率少于B组, SII是患者发生MACEs的影响因素; SII、NLR、PLR对超高危ASCVD合并CKD患者预测MACEs事件的发生具有较好的敏感性 & 特异性。结论: 应用PCSK9抑制剂后, 患者炎症指标及发生MACEs的风险较对照组有所下降, SII作为评估超高危ASCVD合并CKD患者发生MACEs风险的工具, 具有良好的预测价值。

关键词

原蛋白转化酶枯草杆菌-Kexin 9型抑制剂, 动脉粥样硬化性心血管疾病, 慢性肾脏病, 系统免疫炎症指数, 心血管不良事件

Effect of PCSK9 Inhibitors on Systemic Immune Inflammation Index and Cardiovascular Risk in Patients with Ultra-High-Risk ASCVD Combined with CKD

*通讯作者。

文章引用: 管传敏, 刘松, 高娟, 秦文康, 史少婷. PCSK9 抑制剂对超高危 ASCVD 合并 CKD 患者系统免疫炎症指数变化及心血管风险的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 859-869. DOI: 10.12677/acm.2025.153689

Chuanmin Jian^{1,2}, Song Liu^{2*}, Juan Gao², Wenkang Qin^{1,3}, Shaoting Shi²

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

Abstract

Objective: Inflammatory response to the development of ASCVD and CKD, PCSK9 inhibitors have a better role in inhibiting inflammation. The purpose of this paper is to explore the changes in inflammatory indicators and the occurrence of adverse cardiovascular events in patients with ASCVD combined with CKD after the application of PCSK9 inhibitors and the predictive value of SII for MACEs. **Methods:** A total of 90 patients attending the Department of Cardiovascular Medicine of the Affiliated Hospital of Qingdao University were included in this article. Randomly divided into two groups, Group A was treated with statin + PCSK9 inhibitor, and Group B was treated with statin + ezetimibe. Follow-up of study subjects for post-drug inflammatory markers and cardiovascular events during follow-up. **Results:** At 3 months after treatment, lymphocytes in Group A were significantly higher than those in Group B, and SII, NLR, and PLR were significantly lower than those in Group B. At 6 months after treatment, in addition to the improvement of the above indexes, neutrophils and monocytes in group A were significantly lower than those in group B, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). By the end of follow-up, the incidence of MACEs events was less in Group A than in Group B. SII was an influential factor in the occurrence of MACEs in patients; SII, NLR, and PLR had good sensitivity and specificity in predicting the occurrence of MACEs events in patients with ultra-high-risk ASCVD combined with CKD. **Conclusion:** After the application of PCSK9 inhibitors, the patients' inflammatory indexes and the risk of developing MACEs decreased compared with the control group. SII has a good predictive value as a tool for assessing the risk of developing MACEs in patients with ultra-high-risk ASCVD combined with CKD.

Keywords

Proprotein Convertase Bacillus Subtilis-Kexin Type 9 Inhibitor, Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, Systemic Immune Inflammation Index, Major Adverse Cardiovascular Event

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人口老龄化的进展,我国心血管疾病(Cardiovascular Diseases, CVD)危险因素对居民健康的影响越加显著,CVD的发病率呈逐渐增高趋势[1]。在全球范围内,因动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)死亡的,在各种疾病中占有重要的比重,其中主要包括:冠心病、缺血性脑卒中、外周动脉血管疾病等[2]。ASCVD的病理生理基础是动脉粥样硬化(Atherosclerotic, AS),其发生机制复杂,目前主流观点有:炎症、脂质浸润、氧化应激及内皮损伤等,炎症在其中发挥的作用至关重要。AS的病变初期,血管内皮细胞分泌炎症因子募集单核细胞粘附于血管内皮,进入内膜成熟为巨噬细

胞并吞噬大量变性的低密度脂蛋白后转化为泡沫细胞,同时巨噬细胞诱导产生许多炎症因子,引起动脉粥样硬化斑块的进展[3]。在这个过程中,中性粒细胞、血小板和淋巴细胞参与动脉斑块形成、破裂、血栓形成[4]。为综合探究炎症指标对 AS 风险的影响,系统免疫炎症指数(Systemic Immune Inflammation Index, SII)于 2014 年首次被提出,其计算公式为: $SII = \text{中性粒细胞计数}(\times 10^9/L) \times \text{血小板细胞计数}(\times 10^9/L) / \text{淋巴细胞计数}(\times 10^9/L)$ [5]。一项长随访时程的前瞻性研究表明, SII 升高与 CVD 卒中事件风险相关[6]。研究表明 SII 比中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)及血小板 - 淋巴细胞比值(Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR)更能预测 ASCVD 事件[7]。

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是心血管疾病的独立高危风险,同时心血管疾病是 CKD 患者死亡的主要原因。随着肾功能的下降,患者心血管死亡及 CVD 特异性死亡风险明显增高[1],在透析患者中,心血管并发症是接受定期透析治疗的肾衰竭患者最常见的死亡原因[8]。CKD 患者通常存在液体潴留及高血压等,这导致容量超负荷及压力超负荷持续存在,从而导致冠状动脉灌注不足,心肌处于缺血缺氧状态,且 CKD 患者更易出现血脂代谢紊乱及氧化应激和炎症反应,从多个途径增加了 ASCVD 发生的风险[9],同时炎症是参与 CKD 进展的重要因素之一[10]。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Preproprotein Converting Enzyme Subtilisin 9, PCSK9)抑制剂作为新型降脂药物,已纳入治疗超高危 ASCVD 的血脂管理指南[11],其安全性及有效性有目共睹,且在 CKD 患者中同样安全高效。同时,有研究证明,PCSK9 抑制剂可以抑制炎症因子的分泌从而发挥较好的抗炎作用[12]。

因此,本文旨在探究应用 PCSK9 抑制剂后 ASCVD 合并 CKD 患者炎症指标的变化情况及心血管不良事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACEs)的发生情况以及 SII 对于 MACEs 的预测价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

纳入青岛大学附属医院心血管内科 2022 年 5 月至 2024 年 5 月符合超高危 ASCVD 合并 CKD 的住院及门诊患者共 90 例为本次研究对象。收集纳入患者的病史、体格检查及血生化结果等情况作为基线研究资料。随访所有研究对象用药 1 个月、3 个月及 6 个月后中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板等炎症指标及随访期间 MACEs 事件发生情况。该研究已经得到了本院伦理委员会的正式批准(伦理审批号: QYFYWZLL29377)。

2.2. 分组及纳排标准

2.2.1. 分组标准

根据用药情况,将患者分为 PCSK9 抑制剂组(A 组)和未应用 PCSK9 抑制剂治疗的对照组(B 组)。根据国人改良的 MDRD 公式计算 eGFR。

$$\begin{aligned} \textcircled{1} \text{ 男性 } eGFR &= 186 \times \left[\left(\frac{\text{肌酐}}{88.4} \right)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1 \right] \\ \textcircled{2} \text{ 女性 } eGFR &= 186 \times \left[\left(\frac{\text{肌酐}}{88.4} \right)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742 \right] \end{aligned}$$

2.2.2. 纳入标准

① 年龄 18 岁至 80 岁的成年人; ② 符合慢性肾脏病诊断标准: 超过 3 个月的肾小球滤过率估测值(国人改良 MDRD 公式计算)下降(Estimated Glomerular Filtration Rate, $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$)和(或)存在其他肾脏损伤标志,如白蛋白尿($AER \geq 30 \text{ mg/24H}$; $ACR \geq 3 \text{ mg/mmol}$)、尿沉渣异常、肾小管相关病变、

肾脏病理组织学异常、泌尿系统影像学所见结构异常、肾移植病史；③ 符合超高危 ASCVD 患者定义：发生过 ≥ 2 次严重的 ASCVD 事件或发生过 1 次严重的 ASCVD 事件合并 ≥ 2 个高风险因素。严重 ASCVD 事件：近期发生过 ACS(<1 年内)；心肌梗死史(1 年以上)；缺血性卒中史；有症状的周围血管病变，既往接受过血运重建或截肢；④ 符合超高危 ASCVD 患者降脂治疗指南[11]：血脂未达标($\text{LDL-C} \geq 1.4 \text{ mmol/L}$)的患者应用他汀联合 PCSK9 抑制剂或他汀联合依折麦布；⑤ 自愿参与本研究并且签署知情同意书。

2.2.3. 排除标准

符合以下条件的任意一条将被排除：① 年龄小于 18 岁或大于 80 岁；② 孕期或哺乳期，或一年内有生育意向者；③ 无坚持使用 PCSK9 抑制剂超过 6 个月意愿的患者；④ 具有临床意义且与本研究无关的其他疾病(如外伤、肿瘤等)预期寿命小于 6 个月者及其他严重影响生命体征平稳的疾病发作期；⑤ 肝功能异常(血清 GPT 水平超过正常值上限的 3.0 倍)；⑥ 患者拒绝参与此项研究。

2.3. 干预方法

所有患者均按照最新指南进行动脉粥样硬化性心血管疾病及慢性肾脏病的一般治疗。

2.3.1. 降脂治疗

对入组的研究对象按入组顺序进行编号，根据随机数字生成器所生成的随机数字，奇数纳入 PCSK9 抑制剂组，偶数纳入对照组，完成简单随机分组。PCSK9 抑制剂组除加用阿利西尤单抗(Alirocumab)或依洛尤单抗(Evinacumab)外，均常规应用中等强度他汀降脂治疗。对照组选用中等强度他汀加依折麦布治疗[13]。根据患者肾功能情况，对于 CKD4 期、CKD5 期及肾移植患者他汀类药物选用阿托伐他汀钙片进行降脂治疗[14][15]。

2.3.2. 基础治疗

为控制混杂因素，减少混杂因素对研究结果的影响，所有患者均根据超高危 ASCVD 及 CKD 治疗的基本原则予以生活方式干预及药物治疗：① 低盐、低脂、低蛋白饮食，适度增加身体活动，控制体重，戒烟，限制饮酒等；② 抗血小板治疗：阿司匹林肠溶片，接受 PCI 治疗未满 1 年患者加用硫酸氢氯吡格雷缓释片或替格瑞洛片；③ 延缓心室重构重塑：琥珀酸美托洛尔缓释片，根据心率情况调节剂量；④ 改善心肌供血、改善微循环及中成药治疗；⑤ 基础降压治疗及降糖治疗：围透析期患者降压目标为 $< 140/90 \text{ mmHg}$ ，合并糖尿病患者如耐受，控制血压 $\leq 130/80 \text{ mmHg}$ ；⑥ 针对 CKD 的治疗：根据患者病情，酌情选用改善肾功能的药物。上述药物治疗均根据指南对患者制定诊疗方案，并且对所有纳入研究的患者在研究开始前及每次随访时均进行健康宣教并追踪其执行情况，并根据执行情况对不能坚持执行的患者予以剔除。

2.4. 随访内容

2.4.1. 主要监测指标

- 1) 炎症指标：系统免疫炎症指数(SII)。
- 2) 心血管不良事件(MACEs)包括：再次血运重建、需住院治疗的心绞痛、非致死性脑卒中和全因死亡构成的复合终点。

2.4.2. 次要监测指标

- 1) 中性粒细胞、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)。
- 2) 肾功能指标：血清尿素氮、肌酐、肾小球滤过率(eGFR)等。

2.5. 统计学方法

应用 IBM 公司的 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析, 统计结果 $P < 0.05$ 视为有统计学意义。数据采用 Shapiro-Wilk (SW 检验) 检验正态性, 正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两均数比较应用独立样本的 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数或四分位数间距 [M (P25, P75)] 表示, 使用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验); 计数资料用频数和百分比 (%) 表示; 两组或多组间比较采用 χ^2 检验; 通过匹配分析、多因素分析控制混杂因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制两组患者累积 MACEs 发生率的曲线, 采用 Log-Rank 检验比较两组患者 MACEs 发生率曲线是否有差异。所有分析均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

共纳入 90 例患者, 其中 PCSK9 抑制剂组 (A 组) 45 例, 对照组 (B 组) 45 例, 两组治疗前的基线资料 (包括年龄、性别、BMI、病史及各项实验室检查) 参数对比差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

Table 1. Comparison of general information [$\bar{x} \pm s$, n (%), M (QR)]

表 1. 患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$, n (%), M (QR)]

项目	总计 (n = 90)	A 组 (n = 45)	B 组 (n = 45)	P 值
年龄 (岁)	66.50 (58.75, 75.25)	66.00 (59.00, 73.50)	67.00 (57.00, 77.00)	0.550
男性	65 (72.20%)	31 (68.90%)	34 (75.60%)	0.480
吸烟史	23 (25.60%)	12 (26.70%)	11 (24.40%)	0.809
饮酒史	14 (15.60%)	7 (15.60%)	7 (15.60%)	1.000
高血压	84 (93.30%)	44 (97.80%)	40 (88.90%)	0.205
脑卒中	19 (21.10%)	9 (20.00%)	10 (22.20%)	0.796
糖尿病	49 (54.40%)	27 (60.00%)	22 (48.90%)	0.290
心梗史	54 (60.00%)	28 (62.20%)	26 (57.80%)	0.667
CABG 史	3 (3.3%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0.557
BMI	25.47 $\pm$ 3.37	25.98 $\pm$ 3.56	24.95 $\pm$ 3.13	0.148
TG	1.50 (0.02, 2.12)	1.67 (1.10, 2.25)	1.36 (0.95, 1.84)	0.101
LDL-C	2.56 (1.97, 3.38)	2.64 (2.14, 3.58)	2.51 (1.91, 3.31)	0.093
中性粒细胞	4.84 (3.65, 6.08)	4.90 (3.93, 6.25)	4.82 (3.56, 5.73)	0.345
淋巴细胞	1.58 (1.21, 19.46)	1.60 (1.33, 2.17)	1.51 (1.06, 1.92)	0.135
单核细胞	0.59 $\pm$ 0.19	0.61 $\pm$ 0.17	0.57 $\pm$ 0.21	0.374
血小板	200.50 (167.50, 235.50)	209.00 (168.50, 245.00)	188.00 (164.00, 220.00)	0.135
SII	618.69 (417.24, 869.46)	606.46 (392.53, 919.81)	624.86 (426.72, 826.16)	0.654
NLR	3.16 (2.32, 3.98)	3.16 (2.34, 3.98)	3.16 (2.29, 4.00)	0.856
PLR	118.97 (95.18, 166.38)	117.43 (92.28, 161.89)	121.85 (96.42, 168.83)	0.532
eGFR	45.95 (28.13, 57.32)	49.73 (36.88, 57.39)	44.98 (13.12, 56.72)	0.321
血糖	5.99 (5.30, 7.46)	6.03 (5.19, 7.35)	5.94 (5.34, 7.69)	0.633
谷丙转氨酶	15.50 (11.00, 22.75)	16.0 (12.00, 25.00)	15.00 (8.50, 22.00)	0.224
尿酸	374.00 (300.00, 486.50)	366.50 (295.75, 476.50)	374.00 (300.50, 493.00)	0.809
CRP	2.07 (0.59, 7.85)	1.97 (0.50, 8.52)	2.25 (0.60, 5.79)	0.882

3.2. 两组治疗前后指标变化的比较

治疗后 3 个月, A 组中性粒细胞和 SII 水平较治疗前下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后 6 个月 A 组中性粒细胞、SII 和 NLR 水平较治疗前下降。B 组各项炎症指标较前无明显下降, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表 2、表 3。

Table 2. Changes in observational indicators in group A [M (QR)]

表 2. A 组观察指标变化情况[M (QR)]

项目	基线	1 个月	P 值	3 个月	P 值	6 个月	P 值
中性粒细胞	4.90 (3.93, 6.25)	4.56 (3.76, 5.32)	0.086	4.12 (3.42, 5.02)	0.011*	4.20 (3.19, 4.62)	0.001*
淋巴细胞	1.60 (1.33, 2.17)	1.66 (1.46, 2.03)	0.660	1.76 (1.31, 2.11)	0.542	1.75 (1.37, 2.30)	0.321
单核细胞	0.58 (0.48, 0.71)	0.55 (0.43, 0.67)	0.176	0.55 (0.44, 0.69)	0.309	0.57 (0.43, 0.67)	0.506
血小板	209.00 (168.50, 245.00)	209.00 (168.50, 249.00)	0.735	190.00 (152.50, 244.00)	0.353	191.5 (155.00, 235.50)	0.172
SII	606.46 (392.53, 919.81)	563.84 (371.69, 766.99)	0.304	470.91 (331.57, 667.03)	0.022*	446.58 (279.21, 602.12)	0.001*
NLR	3.16 (2.34, 3.98)	2.78 (2.16, 3.49)	0.159	2.45 (1.82, 3.59)	0.052	2.39 (1.43, 3.18)	0.006*
PLR	117.43 (92.28, 161.89)	119.53 (89.31, 168.47)	0.900	113.55 (88.74, 154.21)	0.383	110.25 (79.85, 144.16)	0.089

注: *代表与基线相比, P 值 < 0.05 。

Table 3. Changes in observational indicators in group B [M (QR)]

表 3. B 组观察指标变化情况[M (QR)]

项目	基线	1 个月	P 值	3 个月	P 值	6 个月	P 值
中性粒细胞	4.82 (3.56, 5.73)	4.98 (3.66, 6.18)	0.710	4.63 (3.55, 5.37)	0.793	4.62 (3.88, 5.81)	0.923
淋巴细胞	1.51 (1.06, 1.92)	1.40 (0.97, 2.10)	0.778	1.45 (1.10, 1.78)	0.750	1.46 (1.17, 1.86)	0.939
单核细胞	0.55 (0.39, 0.68)	0.56 (0.39, 0.70)	0.990	0.52 (0.39, 0.66)	0.534	0.51 (0.37, 0.58)	0.179
血小板	188.00 (164.00, 220.00)	187.00 (166.50, 230.00)	0.569	188.00 (169.50, 221.00)	0.916	186.00 (163.00, 221.00)	0.738
SII	624.86 (426.72, 826.16)	566.22 (424.29, 797.69)	0.900	585.50 (454.81, 784.17)	0.984	558.24 (452.72, 720.37)	0.726
NLR	3.16 (2.29, 4.00)	2.90 (2.29, 4.00)	0.888	3.03 (2.50, 4.27)	0.881	2.92 (2.44, 4.20)	0.837
PLR	121.85 (96.42, 168.83)	128.78 (94.95, 193.51)	0.894	135.61 (97.08, 178.62)	0.620	118.31 (101.13, 159.37)	0.961

3.3. 两组间治疗前后指标变化的比较

治疗后 3 个月, A 组淋巴细胞较 B 组明显升高, SII、NLR、PLR 较 B 组有明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后 6 个月, A 组淋巴细胞较 B 组明显升高, A 组中性粒细胞、单核细胞、SII、NLR、PLR 较 B 组有明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 详见表 4。

Table 4. Comparison of observational indicators between the two groups [M (QR)]
表 4. 两组观察指标比较[M (QR)]

项目	A 组	B 组	P 值
中性粒细胞			
基线数据	4.90 (3.93, 6.25)	4.82 (3.56, 5.73)	0.345
1 个月	4.56 (3.76, 5.32)	4.98 (3.66, 6.18)	0.422
3 个月	4.12 (3.42, 5.02)	4.63 (3.55, 5.37)	0.220
6 个月	4.20 (3.19, 4.62)	4.62 (3.88, 5.81)	0.041*
淋巴细胞			
基线数据	1.60 (1.33, 2.17)	1.51 (1.06, 1.92)	0.135
1 个月	1.66 (1.46, 2.03)	1.40 (0.97, 2.10)	0.283
3 个月	1.76 (1.31, 2.11)	1.45 (1.10, 1.78)	0.018*
6 个月	1.75 (1.37, 2.30)	1.46 (1.17, 1.86)	0.021*
单核细胞			
基线数据	0.58 (0.48, 0.71)	0.55 (0.39, 0.68)	0.260
1 个月	0.55 (0.43, 0.67)	0.56 (0.39, 0.70)	0.949
3 个月	0.55 (0.44, 0.69)	0.52 (0.39, 0.66)	0.397
6 个月	0.57 (0.43, 0.67)	0.51 (0.37, 0.58)	0.035*
血小板			
基线数据	209.00 (168.50, 245.00)	188.00 (164.00, 220.00)	0.135
1 个月	209.00 (168.50, 249.00)	187.00 (166.50, 230.00)	0.651
3 个月	190.00 (152.50, 244.00)	188.00 (169.50, 221.00)	0.907
6 个月	191.5 (155.00, 235.50)	186.00 (163.00, 221.00)	0.899
SII			
基线数据	606.46 (392.53, 919.81)	624.86 (426.72, 826.16)	0.654
1 个月	563.84 (371.69, 766.99)	566.22 (424.29, 797.69)	0.390
3 个月	470.91 (331.57, 667.03)	585.50 (454.81, 784.17)	0.033*
6 个月	446.58 (279.21, 602.12)	558.24 (452.72, 720.37)	0.004*
NLR			
基线数据	3.16 (2.34, 3.98)	3.16 (2.29, 4.00)	0.856
1 个月	2.78 (2.16, 3.49)	2.90 (2.29, 4.00)	0.152
3 个月	2.45 (1.82, 3.59)	3.03 (2.50, 4.27)	0.015*
6 个月	2.39 (1.43, 3.18)	2.92 (2.44, 4.20)	0.006*
PLR			
基线数据	117.43 (92.28, 161.89)	121.85 (96.42, 168.83)	0.532
1 个月	119.53 (89.31, 168.47)	128.78 (94.95, 193.51)	0.307
3 个月	113.55 (88.74, 154.21)	135.61 (97.08, 178.62)	0.046*
6 个月	110.25 (79.85, 144.16)	118.31 (101.13, 159.37)	0.027*

注：*代表与基线相比，P 值 < 0.05。

3.4. 两组观察期间 MACEs 事件发生情况

到随访记录结束期间，A 组 MACEs 事件的发生率少于 B 组，差别有统计学意义(Log-Rank 检验：P = 0.042；HR (95% CI): 0.383 (0.147~0.998))，详见图 1。

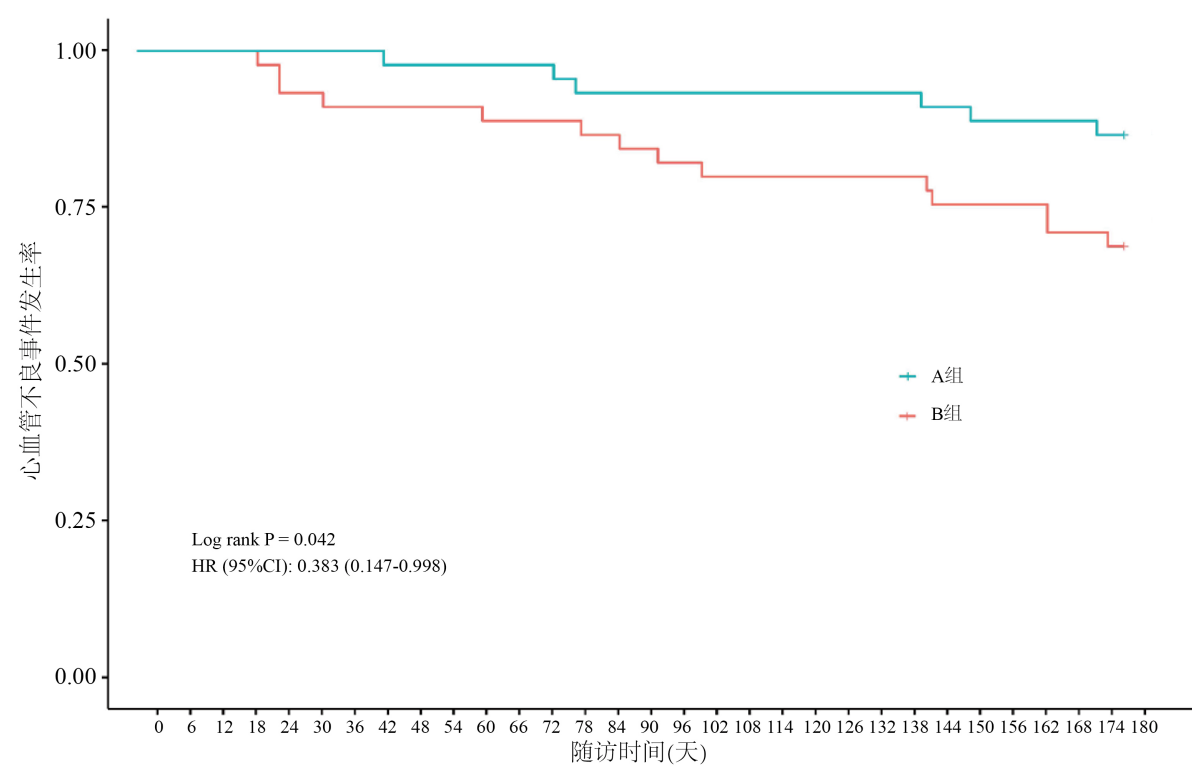


Figure 1. Incidence of MACEs events during the observation period in both groups
图 1. 两组观察期间 MACEs 事件发生情况

3.5. 二元 Logistic 回归分析患者发生 MACEs 的影响因素

以患者 6 个月内发生 MACEs 为因变量，以性别、年龄、BMI、eGFR、吸烟史、糖尿病病史、脑血管病病史、LDL-C、心梗史、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、SII、NLR、PLR 等指标为自变量，行二元 Logistic 回归分析显示，SII、心梗病史、eGFR 和肌酐是患者发生 MACEs 的影响因素，见表 5。

Table 5. Logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of MACEs in patients
表 5. Logistic 回归分析患者发生 MACEs 的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
性别	1.769	1.622	1.189	0.276	5.865	0.244~141.002
年龄	-0.060	0.042	2.066	0.151	0.942	0.867~1.022
吸烟史	-0.444	1.297	0.117	0.732	0.641	0.050~8.155
脑卒中病史	-0.834	1.583	0.278	0.598	0.434	0.019~9.668
糖尿病病史	-0.048	1.209	0.002	0.968	0.953	0.089~10.184
心梗病史	2.910	1.448	4.042	0.044	18.363	1.076~313.491

续表

eGFR	-0.119	0.053	4.981	0.026	0.888	0.800~0.986
肌酐	-0.019	0.007	6.871	0.009	0.981	0.968~0.995
LDL~C	-0.599	0.705	0.722	0.395	0.549	0.138~2.187
中性粒细胞	-4.385	2.398	3.342	0.068	0.012	0.000~1.372
淋巴细胞	8.943	3.675	5.921	0.150	7656.461	5.697~102902.76
单核细胞	-2.665	2.680	0.988	0.320	0.070	0.000~13.311
SII	0.053	0.023	5.293	0.021	1.054	1.008~1.103
NLR	0.900	1.369	0.432	0.511	2.460	0.168~36.027
PLR	-0.103	0.069	2.190	0.139	0.903	0.788~1.034
常量	-18.530	13063.568	0.000	0.999	0.000	——

注：——代表无此数据。

3.6. ROC 曲线对患者 MACEs 发生风险的预测价值

ROC 分析显示，SII、NLR、PLR 预测超高危 ASCVD 合并 CKD 患者随访期间出现 MACEs 的曲线下面积(AUC)分别为 0.769 (95% CI: 0.631~0.908, $P < 0.005$)；0.679 (95% CI: 0.528~0.830, $P < 0.005$)和 0.677 (95% CI: 0.526~0.828, $P < 0.005$)。此时，SII 诊断的灵敏度为 73.7%，特异度为 75.7%；NLR 诊断的灵敏度为 47.4%，特异度为 82.9%；PLR 诊断的灵敏度为 57.9%，特异度为 78.6%，详见图 2。

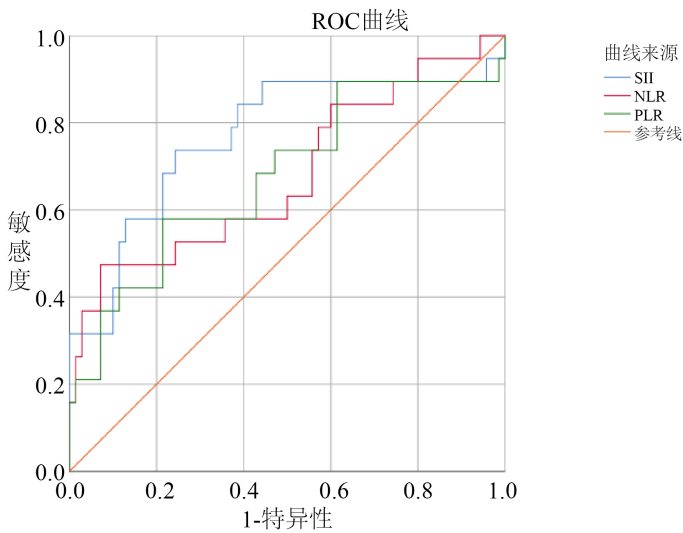


Figure 2. SII, NLR, and PLR predict the risk of developing MACEs
图 2. SII、NLR、PLR 预测 MACEs 的发生风险情况

4. 讨论

ASCVD 是一类世界范围内危害人类健康的重要疾病之一，在我国城乡居民疾病死亡的构成比中，ASCVD 占据首要位置，且随着人口老龄化的进程加速，我国国民 ASCVD 的患病率及死亡率逐年攀升 [16]。作为心血管疾病的独立危险因素，CKD 不仅独立参与 ASCVD 的发生发展，同时也对 ASCVD 患者的脂质代谢及炎症反应产生影响，从多种途径增加 MACEs 的发生 [17]。AS 作为一种全身性炎症性疾

病,其发生离不开血管壁的炎症反应,在这个过程中,中性粒细胞是炎症反应的关键。中性粒细胞通过加剧血管内皮细胞损伤、诱导单核/巨噬细胞聚集、促进泡沫细胞形成、加速斑块破裂和血栓形成,来促进 AS 的发展[18]。与中性粒细胞的作用结果相反,淋巴细胞在减轻斑块负荷、抑制血管壁的炎症反应、降低 AS 的发生起着重要作用[19][20]。

许多研究表明,炎症反应不仅是 AS 发生的促进因素,同时也是 CKD 发展的重要影响因素之一[21],Weronika Frąk 等的研究从分子机制层面证明,炎症反应从多种途径参与 CKD 的进展[10]。因此,控制 ASCVD 合并 CKD 患者的炎症反应,需从这两种疾病的发生机制层面来预防和延缓疾病的发生,同时对疾病的进展可以进行良好的控制。

PCSK9 抑制剂作为新型降脂药物,其降脂效果有目共睹。Zhihan Tang 等人的研究首次证明,抑制 PCSK9 的表达可以抑制巨噬细胞活化及炎症因子分泌,从而起到对抗炎症的作用[22]。PCSK9 抑制剂抗炎作用及对血管的保护作用机制较为明确,但其对于 MACEs 的影响有待研究,因此,本研究通过探究应用 PCSK9 抑制剂后超高危 ASCVD 合并 CKD 患者的炎症指标变化发现,PCSK9 抑制剂对炎症指标具有较好的控制效果。应用 PCSK9 抑制剂组在治疗后 3 个月,其中性粒细胞和 SII 水平较治疗前下降,治疗后 6 个月,其中性粒细胞、SII 和 NLR 水平较治疗前下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而对照组在整个研究过程中各项炎症指标较前未发生具有统计学意义的下降。应用 PCSK9 抑制剂后 3 个月,淋巴细胞、SII、NLR、PLR 较对照组有明显差异;应用 PCSK9 抑制剂后 6 个月,除上述指标外,中性粒细胞、单核细胞也较对照组有明显改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这证明应用 PCSK9 抑制剂可以降低中性粒细胞、SII 的指标,且对升高淋巴细胞也有较好的效果。应用 PCSK9 抑制剂后,患者 6 个月内发生 MACEs 的风险较对照组有所下降,这证明 PCSK9 抑制剂应用后在较短时间内就可产生较为良好的心血管保护作用。

但本文仍存在一些不足,由于用药依从性及药物费用等问题,本研究追踪时间较短,对于患者长期预后的影响有待研究,随着 PCSK9 抑制剂的应用普及,以期纳入更多患者并增加随访时间,追踪随访长期应用 PCSK9 抑制剂对超高危 ASCVD 合并 CKD 患者预后的影响。行 Logistic 回归分析显示,SII、心梗病史、eGFR 和肌酐是患者发生 MACEs 的影响因素,因此,本研究论证炎症指标及 CKD 均是 ASCVD 患者的危险因素,启示在临床研究中,对于预防及延缓 ASCVD 的进展,我们还应该关注患者的炎症指标及肾功能的变化情况,从而降低患者出现心血管风险的发生。另外,ROC 曲线分析显示,用 SII、NLR、PLR 等炎症指标预测超高危 ASCVD 合并 CKD 患者随访期间出现 MACEs 具有优良的敏感度及特异度,是良好的评价工具。

5. 结论

PCSK9 抑制剂不仅对炎症指标具有较好的控制效果,且应用 PCSK9 抑制剂后,患者发生 MACEs 的风险较对照组有所下降,另外 SII 作为评估超高危 ASCVD 合并 CKD 患者发生 MACEs 风险的工具,具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J].中国心血管杂志,2024,29(4):305-324.
- [2] Connie, W.T., Aaron, W.A., Zaid, I.A., et al. (2022) Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, **145**, e153-e639.
- [3] Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., et al. (2018) Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, **8**, Article 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>

- [4] Wolf, D. and Ley, K. (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **124**, 315-327. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313591>
- [5] Hu, B., Yang, X., Xu, Y., Sun, Y., Sun, C., Guo, W., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0442>
- [6] Xu, M., Chen, R., Liu, L., Liu, X., Hou, J., Liao, J., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index and Incident Cardiovascular Diseases among Middle-Aged and Elderly Chinese Adults: The Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Atherosclerosis*, **323**, 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.012>
- [7] Ye, Z., Hu, T., Wang, J., Xiao, R., Liao, X., Liu, M., *et al.* (2022) Systemic Immune-Inflammation Index as a Potential Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 933913. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>
- [8] Zoccali, C., Mallamaci, F., Adamczak, M., de Oliveira, R.B., Massy, Z.A., Sarafidis, P., *et al.* (2023) Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease: A Review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovascular Research*, **119**, 2017-2032. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad083>
- [9] Sarnak, M.J., Levey, A.S., Schoolwerth, A.C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L.L., *et al.* (2003) Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, **108**, 2154-2169. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000095676.90936.80>
- [10] Frąk, W., Kućmierz, J., Szlagor, M., Młynarska, E., Rysz, J. and Franczyk, B. (2022) New Insights into Molecular Mechanisms of Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*, **10**, Article 2846. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112846>
- [11] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组. 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.
- [12] Fioranelli, M., Bottaccioli, A.G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M. and Rocchia, M.G. (2018) Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- [13] Kohnle, M., Pietruck, F., Kribben, A., Philipp, T., Heemann, U. and Witzke, O. (2006) Ezetimibe for the Treatment of Uncontrolled Hypercholesterolemia in Patients with High-Dose Statin Therapy after Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **6**, 205-208. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01132.x>
- [14] Launay-Vacher, V., Izzedine, H. and Deray, G. (2005) Statins' Dosage in Patients with Renal Failure and Cyclosporine Drug-Drug Interactions in Transplant Recipient Patients. *International Journal of Cardiology*, **101**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.04.005>
- [15] Harabayashi, R., Takahashi, M., Takahashi, K., *et al.* (2023) Safety Profile of the Concomitant Use of Atorvastatin and Cyclosporine in Renal Transplant Recipients. *Die Pharmazie*, **78**, 47-50.
- [16] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [17] Shaya, G.E., Leucker, T.M., Jones, S.R., Martin, S.S. and Toth, P.P. (2022) Coronary Heart Disease Risk: Low-Density Lipoprotein and beyond. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **32**, 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.04.002>
- [18] 贺林锋, 戚本玲. NLR 作为动脉粥样硬化预测指标的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(13): 3349-3353.
- [19] Meng, L., Yu, Z., Guo, P., Wang, Q., Qi, R., Shan, M., *et al.* (2018) Neutrophils and Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Inflammatory Markers Associated with Intimal-Media Thickness of Atherosclerosis. *Thrombosis Research*, **170**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.002>
- [20] Campbell, K.A., Lipinski, M.J., Doran, A.C., Skafien, M.D., Fuster, V. and McNamara, C.A. (2012) Lymphocytes and the Adventitial Immune Response in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **110**, 889-900. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.263186>
- [21] Stenvinkel, P. (2000) Malnutrition and Chronic Inflammation as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure. *Blood Purification*, **19**, 143-151. <https://doi.org/10.1159/000046932>
- [22] Tang, Z., Jiang, L., Peng, J., Ren, Z., Wei, D., Wu, C., *et al.* (2012) PCSK9 siRNA Suppresses the Inflammatory Response Induced by oxLDL through Inhibition of NF- κ B Activation in Thp-1-Derived Macrophages. *International Journal of Molecular Medicine*, **30**, 931-938. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1072>