

PCSK9抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄患者支架植入术前应用的临床价值

殷飞翔¹, 樊宇², 郝飞², 李芳雪², 姜长春^{2*}

¹内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院神经内科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月17日

摘要

目的: 探究颅内动脉粥样硬化性狭窄患者经皮颅内支架植入术前加用PCSK9抑制剂对血脂水平、支架内再狭窄发生率及缺血性卒中发生或复发率的影响。方法: 本研究收集了自2023年6月至2024年7月在包头市中心医院住院治疗并符合入排标准的患者115例。根据治疗方法不同分为阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗组60例(阿利西尤单抗治疗组)和单纯阿托伐他汀治疗组55例(阿托伐他汀治疗组)。收集两组患者的一般基线资料、手术情况及围手术期并发症、术后影像资料及化验等。结果: (1) 术后30天和180天阿利西尤单抗治疗组的LDL-C水平明显低于单纯阿托伐他汀治疗组, 有统计学差异($P < 0.05$); 阿利西尤单抗治疗组在术后30天和180天LDL-C达标率均显著高于单纯阿托伐他汀治疗组, 有统计学差异($P < 0.05$)。 (2) 两组共有11例在术后180天出现支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR), 阿利西尤单抗治疗组ISR发生率明显低于单纯阿托伐他汀治疗组(3.33%比16.36%, $P = 0.040$), 比较有统计学差异($P < 0.05$)。 (3) 两组共有5例患者在术后7~180天出现缺血性卒中, 阿利西尤单抗治疗组缺血性卒中发生率低于阿托伐他汀治疗组(1.67%比7.27%, $P = 0.310$), 比较无统计学差异($P > 0.05$)。 (4) 两组患者术后7~180天均未发生出血性卒中; 两组患者手术成功率均为100%; 两组患者围手术期并发症发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。 (5) 糖尿病、吸烟史、术后即刻靶血管狭窄程度 $> 30\%$ 是ISR的危险因素, 注射阿利西尤单抗是ISR的保护因素($P < 0.05$)。结论: 颅内动脉粥样硬化性狭窄患者接受血管内支架成形术前, 在他汀类药物治疗的基础上联合阿利西尤单抗能够短期内迅速降低LDL-C水平并达标, 能够显著降低术后180天ISR发生率。本研究目前不能证明在他汀类药物治疗的基础上联合阿利西尤单抗能够降低IS事件的发生率。

关键词

PCSK9抑制剂, 阿利西尤单抗, 阿托伐他汀, 低密度脂蛋白胆固醇, 颅内动脉粥样硬化性狭窄, 经皮腔内支架植入术, 支架内再狭窄

*通讯作者。

Clinical Value of Application of PCSK9 Inhibitors before PTAS in the Patients with Intracranial and Extracranial Atherosclerotic Stenosis

Feixiang Yin¹, Yu Fan², Fei Hao², Fangxue Li², Changchun Jiang^{2*}

¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Department of Neurology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: May 13th, 2025; accepted: Jun. 6th, 2025; published: Jun. 17th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the effects of adding PCSK9 inhibitors before percutaneous intracranial and extracranial stent implantation in patients with atherosclerotic stenosis on lipid levels, in-stent restenosis (ISR) incidence, and the occurrence or recurrence rate of ischemic stroke. **Methods:** This study enrolled 115 patients hospitalized at Baotou Central Hospital from June 2023 to July 2024 who met the inclusion criteria. Based on treatment methods, they were divided into two groups: The alirocumab combined with atorvastatin group (60 cases, alirocumab group) and the atorvastatin-alone group (55 cases, atorvastatin group). General baseline data, surgical details, perioperative complications, postoperative imaging, and laboratory results were collected for both groups. **Results:** (1) At 30 and 180 days postoperatively, LDL-C levels in the alirocumab group were significantly lower than those in the atorvastatin-alone group ($P < 0.05$). In terms of LDL-C < 1.4 mmol/L, the alirocumab treatment group was significantly higher than the atorvastatin treatment group at 30 days and 180 days postoperatively ($P < 0.05$). (2) A total of 11 cases developed ISR within 180 days postoperatively. The ISR incidence in the alirocumab group was significantly lower than in the atorvastatin-alone group (3.33% vs. 16.36%, $P = 0.040$), showing statistical significance ($P < 0.05$). (3) Five patients experienced ischemic stroke between 7 and 180 days postoperatively. The incidence in the alirocumab group was lower than in the atorvastatin group (1.67% vs. 7.27%, $P = 0.310$), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). (4) No hemorrhagic strokes occurred in either group between 7 and 180 days postoperatively. The surgical success rate was 100% in both groups, and there was no significant difference in perioperative complication rates ($P > 0.05$). (5) Diabetes, smoking history, and immediate postoperative target vessel stenosis $> 30\%$ were risk factors for ISR, while alirocumab injection was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion:** In patients with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis undergoing endovascular stenting, adding alirocumab to statin therapy rapidly reduced LDL-C levels to target ranges in the short term and significantly decreased the 180-day ISR incidence. However, this study did not demonstrate that combining alirocumab with statins reduces the incidence of ischemic stroke events.

Keywords

PCSK-9 Inhibitors, Alirocumab, Atorvastatin, Low Density Lipoprotein Choles-Ferol, Intracranial and Extracranial Atherosclerotic Stenosis, Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting, In-Stent Restenosis



1. 引言

颅内动脉粥样硬化性狭窄是导致缺血性卒中(Ischemic Stroke, IS)主要病因之一。经皮腔内支架植入术(Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting, PTAS)作为血管内介入治疗的重要手段,在预防颅内动脉粥样硬化性狭窄患者 IS 初发及复发方面具有显著疗效[1]。尽管 PTAS 在治疗血管狭窄方面取得了显著进展,但术后支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)的发生率仍居高不下。ISR 是指原有狭窄经血管内治疗后,再次出现狭窄并伴有血流受限的一种不良临床事件,影像学上的定义是在支架内或支架两端 5 mm 之内血管狭窄 > 50%,或者在原血管狭窄基础上绝对管腔丢失 > 20% [2] [3]。ISR 不仅影响患者的长期预后,还可能增加重复手术的风险和经济负担。既往研究结果显示,颈动脉支架植入术后 ISR 发生率为 1.6%~24.0% [4],椎动脉颅外段支架植入术后 ISR 的发生率为 15.1% [5],而颅内支架植入术后 ISR 发生率高达 14.4%~30.0% [6]。ISR 的发生机制涉及多因素、多环节的复杂病理生理过程,但支架植入后血管内皮的损伤导致局部炎症反应而引起平滑肌细胞过度增生和血管内膜过度增生是 ISR 发生发展的核心机制[7] [8]。有关研究显示,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, PCSK9)是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)发病机制中的重要炎性介质,它可以通过 LDL 的促炎性氧化和斑块成分的修饰直接发挥作用,也可以介导巨噬细胞和血管平滑肌血管产生细胞因子、趋化因子和黏附分子的炎症反应,加快 AS 的进展[9]。所以,PCSK9 抑制剂可以通过抑制 PCSK9 发挥稳定动脉粥样斑块,甚至逆转斑块的作用。PCSK9 抑制剂同时具有调脂、稳定甚至逆转斑块和降低血管内炎症反应作用。这提示我们,PCSK9 抑制剂是否可以通过这些机制减少 ISR 发生率?

目前关于 PCSK9 抑制剂有效性及安全性证据主要来源于大规模心血管疾病随机对照试验。现有循证医学证据表明,PCSK9 抑制剂能够显著且迅速降低 LDL-C 水平,降低 IS 发生及复发风险,并在减少冠状动脉 ISR 方面具有一定疗效[10]。本研究旨在进一步探讨 PCSK9 抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄患者 PTAS 前的应用效果,通过观察其对 LDL-C 水平的降低作用,评估其是否能够有效减少 ISR 的发生率,预防 IS 的发生或复发。同时,本研究还将验证 PCSK9 抑制剂的安全性,为 PTAS 患者药物治疗提供新的方案。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

本研究为一项单中心、前瞻性研究,选取自 2023 年 6 月至 2024 年 7 月因颅内动脉粥样硬化性狭窄在包头市中心医院住院治疗并符合入排标准患者的临床资料。在术前取得受试者知情同意,签署知情同意协议,采用随机数字表法将研究对象分成两组,最终收集到 115 例患者的临床和影像学资料,其中阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗组 60 例,单纯阿托伐他汀治疗组 55 例。本研究经内蒙古包头市中心医院伦理委员会批准[批号:2024-YJS 伦审-016 号]。

纳入标准:(1) 年龄 18~80 周岁;(2) 颅外动脉粥样硬化狭窄:症状性动脉粥样硬化狭窄大于 50%,非症状性动脉粥样硬化狭窄大于 70%,狭窄血管位于颈内动脉颅外段、颈总动脉、椎动脉颅外段、锁骨下动脉近段、头臂干;颅内动脉粥样硬化狭窄:动脉粥样硬化狭窄大于 70%,经严格筛选可行血管内治疗;(3) 计划行支架植入术(靶血管);(4) 拟接受血管内治疗的靶血管狭窄病变为单一病变;(5) LDL-C >

1.4 mmol/L。排除标准：(1) 既往使用过 PCSK9 抑制剂；(2) 对阿利西尤单抗或者其他汀类药物过敏；(3) 严重肝肾功能异常严重肝肾功能不全，严重贫血，障碍等严重疾病；(4) 因已知疾病无法接受双联抗血小板治疗，如凝血功能异常等；(5) 除了靶病变血管外还有其他颅内外大血管有 $\geq 70\%$ 的狭窄；(6) 靶病变既往曾进行过支架植入术；(7) 非动脉粥样硬化引起的狭窄：如动脉夹层、烟雾病(Moyamoya)、血管炎、活动期动脉炎等；(8) 预期寿命小于半年；(9) 正在或计划在试验期间参与其他药物或器械临床试验者；(10) 资料收集不全或不能定期随访者；(11) 研究者认为患者不适合进行入组的其他情况。

2.2. 一般基线资料收集

收集两组患者术前的一般基线资料，包括年龄，性别，吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病等血管危险因素，靶血管狭窄部位，入院时的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白 a [Lp(a)]、磷酸肌酸激酶(CK)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、空腹血糖(Glu)、糖化血红蛋白(HbA1c)。

2.3. 治疗方法

(1) 阿利西尤单抗治疗组：阿托伐他汀 40 mg，每天一次，睡前口服。阿利西尤单抗注射液 75 mg，皮下注射，每 2 周 1 次，术前当天首次给药，治疗时间持续 180 天。(2) 单纯阿托伐他汀治疗组：阿托伐他汀 40 mg，每天一次，睡前口服。两组患者术前均进行标准的抗血小板，需要口服阿司匹林肠溶片(100 mg/d)、硫酸氯吡格雷片(75 mg/d)双联抗血小板药至少 5 天以上，对于存在氯吡格雷基因抵抗的患者，可口服阿司匹林肠溶片(100 mg/d)、替格瑞洛 180 mg/d 双联抗血小板药物 3 天以上。

2.4. 术中资料收集

术前要再次对患者进行严格的术前评估，对于符合入排标准的患者，术前当天给予阿利西尤单抗注射液(75 mg/支)，皮下注射。在具备至少 10 年以上的神经介入手术工作经历的手术医师操作下进行手术，造影寻找最能看出靶病变狭窄状态的角度。造影机管球摆好工作角度，做造影，测量血管狭窄段与前后段直径，得出术前狭窄率。术者完成支架植入后，再次测量血管狭窄段与前后段直径，得出支架植入术后残余狭窄率。同时收集两组患者手术成功率；围手术期并发症的发生率等资料(术后即刻~7 天内血管破裂或穿孔、高灌注出血、穿支闭塞、靶血管相关缺血性事件等)。

2.5. 随访观察指标

两组患者在术后 180 天的头颈部 CTA 或 DSA 影像学资料；术后 30 天和 180 天 TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、CK、AST、ALT、Cr、Glu、HbA1c 等血生化指标；术后 7~180 天 IS 的发生情况；术后 7~180 天 IS 事件的发生情况；观察并记录患者出现药物相关临床不良反应事件，包括药物过敏情况，肝功能、肾功能严重异常，出现肌痛，甚至横纹肌溶解等严重并发症。

2.6. 终点事件定义

主要有效性终点事件为术后 180 天靶血管 ISR 发生率，术后 30 天和 180 天 LDL-C 达标率；次要终点为术后 7~180 天 IS 事件的发生率，围手术期(术中~术后 7 天)并发症发生率，手术成功率；主要安全性终点事件为出现药物相关临床不良反应事件。

(1)ISR 定义：指 DSA 或 CTA 检查下发现靶病变发生再狭窄，直径狭窄程度 $> 50\%$ ，且绝对管腔丢失大于 20%的比例。(2)LDL-C 达标定义：指将 LDL-C 降低至 1.4 mmol/L 以下或较初始水平降幅 $> 50\%$ 定义为 LDL-C 达标。(3) 围手术期并发症定义：观察患者术中~术后 7 天内或出院时有无出血转化、新发

部位栓塞、血管再闭塞、高灌注综合征、血管痉挛等事件的发生。(4) 手术成功定义：术中 DSA 影像显示靶病变残余狭窄程度 < 50%，mTICI 分级为 2b 或 3 级。(5) 药物相关临床不良反应事件：注射部位过敏、疼痛、挫伤、出血、红斑等；出现肌肉不适或肌痛，甚至横纹肌溶解等严重并发症，或 CK 升高达正常值上限(Upper Limit of Normal, ULN) > 5 倍；肝功能严重异常：血清 ALT 或 AST 升高 > 3ULN；肾功能严重异常，血 Cr > 265 $\mu\text{mol/L}$ ；新发糖尿病等。

2.7. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件对采集的数据进行统计学分析。分类资料组间比较采取卡方检验和 Fisher 精确检验,用例数(百分比)来表示,对于连续性资料符合正态分布采取独立样本 t 检验,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,不符合正态分布采取秩和检验,用中位数[四分位数]来表示; $P < 0.05$ 为有显著差异。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析,多因素分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

3. 研究结果与分析

3.1. 两组一般基线资料的比较

两组在性别、年龄、血管危险因素(高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史等)、狭窄部位、是否为症状性狭窄等一般基线资料比较,均无明显差异($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of general baseline data between two groups
表 1. 两组一般基线资料比较

项目	阿利西尤单抗治疗组(n = 60)	单纯阿托伐他汀治疗组(n = 55)	χ^2/t	P
年龄, 岁($\bar{x} \pm s$)	64.96 $\pm$ 12.63	62.23 $\pm$ 13.64	1.113	0.268
男性, n (%)	43 (71.71)	38 (69.09)	0.091	0.762
危险因素, n (%)				
高血压	49 (81.67)	41 (74.55)	0.855	0.355
糖尿病	16 (26.67)	15 (27.27)	0.005	0.942
吸烟史	21 (35.00)	24 (43.64)	0.899	0.343
冠心病	12 (20.00)	14 (25.45)	0.488	0.485
是否发病, n (%)			0.749	0.373
症状性狭窄	50 (83.33)	49 (89.09)		
非症状性狭窄	10 (16.67)	6 (10.91)		
靶病变血管部位, n (%)				
锁骨下动脉	11 (18.33)	9 (16.36)	0.077	0.781
颈内动脉颅外段	19 (31.67)	20 (36.36)	0.282	0.595
颈内动脉颅内段	4 (6.67)	3 (5.45)	0.074	0.786
大脑中动脉	6 (10.00)	4 (7.27)	0.035	0.851
基底动脉	2 (3.33)	2 (3.64)	0.000	1.000
椎动脉颅内段	5 (8.33)	3 (5.45)	0.057	0.811
椎动脉颅外段	13 (21.67)	14 (25.45)	0.229	0.632

3.2. 两组患者临床治疗的安全性的比较

两组术前、术后 30 天和术后 180 天的肝功能(ALT, AST)、肾功能(Cr)、空腹血糖(Glu)、肌酸激酶(CK)及术前糖化血红蛋白(HbA1c)化验指标相比均无明显差异($P > 0.05$)；两组患者术后随访均未出现血清 ALT 或 AST 升高 $> 3ULN$ 的肝功能严重异常，未出现血清 Cr $> 265 \text{ umol/L}$ 的肾功能严重异常，未发生 CK 升高 > 5 倍及横纹肌溶解，术后 7~180 天均未出现出血性卒中严重并发症，阿利西尤单抗治疗组有 3 人出现注射部位反应，为一过性皮肤瘙痒，自行好转，有 1 人出现肌痛，有 2 人新发糖尿病，阿托伐他汀治疗组有 2 人出现肌痛，有 1 人新发糖尿病，但两组各种药物相关临床不良反应事件发生率相比，无明显差异($P > 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Comparison of clinical treatment safety profiles between the two groups
表 2. 两组患者临床治疗的安全性的比较

项目	阿利西尤单抗治疗组(n = 60)	单纯阿托伐他汀治疗组(n = 55)	$\chi^2/Z/t$	P
术前				
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	22.97 $\pm$ 12.60	20.22 $\pm$ 11.30	1.227	0.222
AST [M (Q1, Q3), U/L]	26 (14, 56)	33 (15.5, 62.25)	-1.157	0.247
CK [M (Q1, Q3), U/L]	62 (45, 84)	68 (46, 109)	-0.213	0.762
Cr [M (Q1, Q3), umol/L]	78 (66, 90)	76 (68, 89)	1.063	0.273
Glu [M (Q1, Q3), mmol/L]	6.01 (4.62, 7.31)	5.96 (5.08, 7.86)	0.899	0.324
HbA1c [M (Q1, Q3), %]	6.0 (5.2, 7.0)	6.0 (5.1, 7.0)	0.110	0.912
术后 30 天				
ALT [M (Q1, Q3), U/L]	27.25 (16.25, 38.75)	24 (15, 39)	1.532	0.135
AST [M (Q1, Q3), U/L]	26 (18, 43.75)	28 (17.5, 44)	-0.675	0.501
CK [M (Q1, Q3), U/L]	79 (59, 112)	83 (55, 115)	-0.576	0.553
Cr ($\bar{x} \pm s$, umol/L)	68.48 $\pm$ 18.37	64.23 $\pm$ 17.20	1.278	0.204
Glu [M (Q1, Q3), mmol/L]	5.18 (4.86, 5.67)	5.37 (4.98, 6.05)	-1.214	0.230
术后 180 天				
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	27.30 $\pm$ 12.12	24.56 $\pm$ 11.39	1.246	0.215
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	30.33 $\pm$ 10.54	27.48 $\pm$ 11.96	1.358	0.177
CK [M (Q1, Q3), U/L]	62 (40, 104)	66 (50, 100)	-1.021	0.269
Cr ($\bar{x} \pm s$, umol/L)	79.30 $\pm$ 10.76	76.47 $\pm$ 10.31	1.434	0.156
Glu ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.61 $\pm$ 0.96	5.79 $\pm$ 1.19	-0.898	0.370
药物相关临床不良反应, n (%)				
注射部位不良反应	3 (5.00)		-	-
新发糖尿病	2 (3.33)	1 (1.82)	0.000	1.000
肌痛	1 (1.67)	2 (3.67)	0.006	0.939

3.3. 两组患者临床治疗的有效性的比较

3.3.1. 两组患者术后血脂变化及达标率的比较

两组患者术前 TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)比较均无统计学差异($P > 0.05$)；术后 30 天两组间

HDL-C、TG 及 Lp(a)水平仍无统计学差异($P>0.05$), 但阿利西尤单抗治疗组的 LDL-C 和 TC 水平明显低于单纯阿托伐他汀治疗组, 有统计学差异($P<0.05$); 术后 180 天两组间 HDL-C 水平仍无显著性差异($P>0.05$), 阿利西尤单抗治疗组在 LDL-C、TC、TG 及 Lp(a)水平方面均明显低于对照组, 有统计学差异($P<0.05$)。在 LDL-C 达标率方面, 阿利西尤单抗治疗组在术后 30 天及 180 天均显著高于单纯阿托伐他汀治疗组($P<0.05$) (见表 3)。

Table 3. Comparison of lipid levels between the two groups after 30 days and 180 days of treatment and before treatment
表 3. 两组患者术后 30 天及 180 天与术前血脂水平比较

项目	阿利西尤单抗治疗组 (n = 60)	单纯阿托伐他汀治疗组 (n = 55)	$\chi^2/Z/t$	P
术前				
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.83 $\pm$ 1.16	2.79 $\pm$ 1.08	0.191	0.849
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.07 $\pm$ 0.32	1.16 $\pm$ 0.37	-1.371	0.173
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.09 $\pm$ 1.01	4.91 $\pm$ 0.90	1.003	0.318
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.92 $\pm$ 1.24	1.82 $\pm$ 1.09	0.458	0.648
Lp(a) [M (Q1, Q3), nmol/L]	118 (95, 139)	107 (90, 154)	0.276	0.790
术后 30 天				
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.43	1.50 $\pm$ 0.45	-3.903	<0.001
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.26 $\pm$ 0.26	1.20 $\pm$ 0.37	1.078	0.283
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.67 $\pm$ 0.64	4.34 $\pm$ 0.57	-6.333	<0.001
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.52	1.69 $\pm$ 0.61	-0.944	0.347
Lp(a) [M (Q1, Q3), nmol/L]	110 (100, 123)	111 (100, 129)	-0.662	0.508
术后 180 天				
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.95 $\pm$ 0.37	1.40 $\pm$ 0.36	-6.644	<0.001
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.38 $\pm$ 0.24	1.30 $\pm$ 0.33	1.418	0.159
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.21 $\pm$ 0.59	3.79 $\pm$ 0.65	13.648	<0.01
TG [M (Q1, Q3), mmol/L]	1.17 (0.92, 1.25)	1.54 (1.09, 2.18)	-3.421	<0.01
Lp(a) [M (Q1, Q3), nmol/L]	68 (60, 73)	88 (62, 100)	-3.210	<0.01
30 天 LDL-C 达标, n (%)	52 (86.67)	20 (36.36)	30.017	<0.001
180 天 LDL-C 达标, n (%)	57 (95.00)	27 (49.09)	28.429	<0.001

3.3.2. 两组患者靶血管狭窄程度的比较

两组术前、术后即刻靶血管狭窄程度差异比较均无统计学差异($P>0.05$); 阿利西尤单抗治疗组的靶血管狭窄率低于单纯阿托伐他汀治疗组, 比较有统计学差异($P<0.05$) (见表 4)。

Table 4. Comparison of the degree of target vessel stenosis between two groups
表 4. 两组靶血管狭窄程度的比较

项目	阿利西尤单抗治疗组(n = 60)	单纯阿托伐他汀治疗组(n = 55)	t	P
术前靶血管狭窄程度(%)	86.81 $\pm$ 8.01	84.49 $\pm$ 7.60	1.591	0.114
术后即刻靶血管狭窄程度(%)	21.35 $\pm$ 10.81	21.43 $\pm$ 12.11	-0.036	0.972
术后 180 天靶血管狭窄程度(%)	26.64 $\pm$ 16.42	39.09 $\pm$ 18.48	-4.132	<0.001

3.3.3. 两组患者术后 ISR、IS 发生率比较

两组共有 11 例患者影像资料提示 ISR，阿利西尤单抗治疗组和单纯阿托伐他汀治疗组的术后 180 天内靶血管再狭窄率分别为(3.33%比 16.36%， $P=0.040$)，比较有统计学差异($P<0.05$)；两组共有 5 例患者在术后 7~180 天出现 IS，其中阿利西尤单抗治疗组 1 例，阿托伐他汀治疗组 4 例，两组术后 7~180 天 IS 发生率分别为(1.67%比 7.27%， $P=0.310$)，比较无统计学差异($P>0.05$)；两组手术成功率均为 100%；两组围手术期并发症发生率分别为(5.00%比 4.54%， $P=1.000$)，比较无统计学差异($P>0.05$) (见表 5)。

Table 5. Comparison of ISR and IS incidence between the two groups after treatment
表 5. 两组患者治疗后 ISR、IS 发生率比较

项目	阿利西尤单抗治疗组(n = 60)	单纯阿托伐他汀治疗组(n = 55)	χ^2	P
术后 180 天 ISR, n (%)	2 (3.33)	9 (16.36)	4.227	0.040
术后 7~180 天 IS, n (%)	1 (1.67)	4 (7.27)	1.030	0.310
手术成功, n (%)	60 (100)	55 (100)		
围手术期并发症, n (%)	3 (5.00)	3 (4.54)	0.000	1.000
穿支闭塞	2	1		
血管穿孔/破裂	0	0		
脑出血或高灌注出血	0	1		
靶血管相关缺血性事件	1	1		

3.4. 单因素分析

以 ISR 作为因变量，将年龄 >60 岁、性别、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、吸烟史、术后即刻残余狭窄 >30%、注射阿利西尤单抗作为自变量，进行单因素 logistic 回归分析，结果显示两组在年龄、性别、高血压、冠心病之间无显著差异($P>0.1$)，但在糖尿病、吸烟史、术后即刻残余狭窄 >30%、注射阿利西尤单抗之间存在显著差异($P<0.1$) (见表 6)。

Table 6. Single factor analysis of general data
表 6. 一般资料的单因素分析

项目	ISR 组(n = 11)	非 ISR 组(n = 104)	χ^2	P
年龄 > 60 岁, n (%)	7 (63.63)	73 (70.19)	0.202	0.653
男性, n (%)	6 (54.55)	75 (72.12)	1.475	0.225
危险因素, n (%)				
高血压	9 (81.82)	81 (77.14)	0.125	0.724
糖尿病	6 (54.55)	25 (24.04)	4.702	0.030
吸烟史	7 (63.64)	38 (36.54)	3.067	0.080
冠心病	3 (27.27)	23 (22.12)	0.151	0.697
术后即刻靶血管狭窄程度 > 30%, n (%)	4 (36.36)	16 (15.38)	3.047	0.081
注射阿利西尤单抗, n (%)	2 (18.18)	58 (55.77)	5.632	0.018

3.5. ISR 相关因素的 Logistic 回归分析

以 ISR 作为因变量，将吸烟史、糖尿病、术后即刻残余狭窄 >30%、注射阿利西尤单抗作为自变量，进行多因素二元 Logistic 回归分析，结果显示：糖尿病(OR = 5.823, 95% CI: 1.328~25.531)、吸烟史(OR =

5.153, 95% CI: 1.079~24.609)、术后即刻残余狭窄 > 30% (OR = 6.863, 95% CI: 1.226~28.428)为 PTAS 术后患者 ISR 的危险因素($P < 0.05$), 注射阿利西尤单抗(OR = 0.041, 95% CI: 0.033~0.935)为 PTAS 术后患者 ISR 的保护因素($P < 0.05$) (见表 7)。

Table 7. Logistic regression analysis of related factors of in-stent restenosis
表 7. ISR 相关因素的 Logistic 回归分析

项目	偏回归系数	标准误	Waldx ²	P	OR 值	OR 值的 95% CI
糖尿病	1.762	0.754	5.459	0.019	5.823	1.328~25.531
吸烟史	1.640	0.798	4.224	0.040	5.153	1.079~24.609
术后即刻靶血管狭窄程度 > 30%, n (%)	1.926	0.879	4.802	0.028	6.863	1.226~28.428
注射阿利西尤单抗, n (%)	-1.732	0.849	4.160	0.041	0.177	0.033~0.935

4. 讨论

目前认为 ISR 的发生主要与以下三个关键因素密切相关: 第一是患者相关因素, 包括血脂代谢异常、长期吸烟史、遗传易感性、糖尿病等传统心血管危险因素[11] [12], 这些因素可通过促进动脉粥样硬化进程、加重血管内皮损伤等机制增加 ISR 风险。第二是手术相关因素, 包括支架贴壁不良、支架类型选择不当、支架长度与直径等支架相关因素[13] [14], 术后残余血管狭窄程度[15], 以及病变血管部位[6] [16] 等; 第三是生物学因素, 包括支架植入后血管内皮的损伤导致局部炎症反应而引起平滑肌细胞过度增生和血管内膜过度增生[7] [8]、抗血小板治疗不足或抵抗引起支架内血栓形成[17] [18]等。因此, 深入探讨 ISR 的发生机制并采取有效的预防和治疗措施, 是当前介入治疗领域的重要课题。

本研究中阿利西尤单抗治疗组和单纯阿托伐他汀治疗组术后 180 天 ISR 发生率分别为(3.33%比 16.36%, $P = 0.033$), 证明颅内动脉粥样硬化性狭窄患者接受血管内支架成形术后, 在他汀类药物治疗基础上联合阿利西尤单抗, 能够显著降低术后 180 天 ISR 发生率。Zhuang [10]等在一项纳入 313 例 PCI 后患者探讨依洛尤单抗与 ISR 之间关联的研究中发现, 使用 PCSK9 单抗患者发生 ISR 的风险降低了 85% (OR = 0.15, 95% CI 0.02~0.56, $P = 0.015$), 在调整了 LDL-C 等血脂的变化后, PCSK9 单抗患者的 ISR 风险仍降低了 85% (OR = 0.15, 95% CI 0.02~0.59, $P = 0.017$)。Chen [19]等在研究阿托伐他汀联合二甲双胍预防冠状动脉 ISR 的疗效时发现, 阿托伐他汀 40 mg 联合二甲双胍治疗组 ISR 发生率显著低于阿托伐他汀 20 mg 联合二甲双胍组和单纯阿托伐他汀 20 mg 组, 这可能表明高剂量的阿托伐他汀能够显著降低 ISR 的发生率, 但多因素回归分析显示, LDL-C 水平与 ISR 发生率无显著相关。尽管阿利西尤单抗能够将 LDL-C 降至极低水平, 但目前尚缺乏大规模随机对照试验支持 LDL-C 水平与 ISR 发生率间存在显著相关性, 其预防 ISR 的作用机制是否完全依赖于 LDL-C 的降低, 仍需通过设计严谨的前瞻性研究和深入的分子机制研究来证实。

在预防 IS 事件发生方面, FOURIER 研究[20]针对 27564 例 ASCVD 事后分析结果显示, PCSK9 抑制剂组与安慰剂组相比卒中发生率为(1.8%比 1.9%, $P = 0.01$), 证明 PCSK9 抑制剂可显著降低卒中发生或复发率。但是在本研究中, 两组共有 5 例患者在术后 7~180 天出现缺血性卒中, 其中阿利西尤单抗治疗组 1 例, 阿托伐他汀治疗组 4 例, 两组 IS 发生率为(1.67%比 7.27%, $P = 0.310$), 比较无统计学差异。本研究结果与 FOURIER 研究及 TST 研究结果不相符。本研究 IS 事件发生率无显著性差异的原因可能有三点: 一、CREST 研究[21]与 NASCET 研究[22]证明, 在颈内动脉开口处, CEA 及 CAS 均可显著降低卒中发生或复发风险。SAMMPRIS 研究[23]表明, 尽管颅内动脉 PTAS 组 30 天内卒中发生率高于药物治疗组(7.1% vs 1.8%), 但 30 天后趋势逆转(2.2% vs 6.2%)。本研究中所有入组患者均为支架植入术后患者, 靶血管通过血管内支架成形术后解除了狭窄, 恢复了血流动力学, 从而降低了整体 IS 的发生率。二、

SPARCL 研究[24]表明高剂量阿托伐他汀可使既往有卒中病史患者卒中复发风险降低 16% (HR 0.84, 95% CI 0.71~0.99), 一项他汀类药物荟萃分析[25]显示, LDL-C 水平每降低 1 mmol/L, IS 的风险降低 21.1%。本研究中, 所有患者均接受了阿托伐他汀 40 mg 的强化他汀治疗, 可进一步降低 LDL-C 水平, 从而降低 IS 发生。三、本研究可能样本量少, 随访时间较短, 导致统计结果显著性不足。我们计划延长随访时间, 评估两组患者 1 年时 IS 时间发生率是否存在显著差异。

本研究对 ISR 进行多因素回归分析显示, 糖尿病、吸烟史、术后即刻残余狭窄程度 > 30% 为 PTAS 术后患者 ISR 的危险因素, 注射阿利西尤单抗为 PTAS 术后患者 ISR 的保护因素。现有研究表明, 血管内脂质过度沉积可导致内皮功能障碍和管壁损伤, 显著增加了 ISR 发生风险[26]。糖尿病也是 AS 的重要危险因素, 他们可以通过产生血管炎症反应和内膜增生, 加速 AS 进程, 进一步提高 ISR 发生率[27][28]。此外, 吸烟者因长期接触尼古丁、一氧化氮等致血管内皮持续损伤物质, 可进而引发血小板异常聚集和血栓形成, 这也是 ISR 发生的重要机制之一。基于上述病理生理机制, 严格戒烟、强化血糖管理以及调节血脂水平等, 对于预防 ISR 的发生具有重要的临床意义。

本研究存在的局限性: (1) 本研究为单中心研究, 收集病例均来自同一家医院, 可能缺乏普遍性及广泛性; (2) 本研究临床和影像随访时间较短, 最长随访时间 180 天, 对于 PCSK9 抑制剂预防 ISR 的远期疗效尚不明确, 对于远期出血风险、神经认知功能等安全问题仍需进一步研究; (3) 因技术人员的技术水平不同, 手术有受人为因素影响的可能; 本试验测量靶血管狭窄率程度测量方法为人工测量, 且影像学上有 CTA 和 DSA 两种复查方式, 可能在一定程度上影响结果; (4) 本研究的所用支架类型无具体要求, 支架使用的种类比较多, 可能对结果造成一定的影响。

5. 结论

本研究表明, 颅内外动脉粥样硬化性狭窄患者接受血管内支架成形术后, 在他汀类药物治疗的基础上联合阿利西尤单抗能够短期内迅速降低 LDL-C 水平并达标, 能够显著降低术后 180 天 ISR 发生率, 且阿利西尤单抗应用于临床不良反应少, 安全性较高。本研究目前不能证明在他汀类药物治疗的基础上联合阿利西尤单抗能够降低 IS 事件的发生率。

参考文献

- [1] 《中国卒中中心报告 2022》编写组. 《中国卒中中心报告 2022》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21(8): 565-576.
- [2] Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A.S., Mintz, G.S., Lansky, A.J., Satler, L.F., *et al.* (1999) Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis. *Circulation*, **100**, 1872-1878. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.18.1872>
- [3] Albuquerque, F.C., Levy, E.I., Turk, A.S., Niemann, D.B., Aagaard-Kienitz, B., Pride, G.L., *et al.* (2008) Angiographic Patterns of Wingspan In-Stent Restenosis. *Neurosurgery*, **63**, 23-28. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000335067.53190.a2>
- [4] Dai, Z. and Xu, G. (2017) Restenosis after Carotid Artery Stenting. *Vascular*, **25**, 576-586. <https://doi.org/10.1177/1708538117706273>
- [5] Jiang, Y., Xu, X., Wen, Z., Xu, X., Yang, L. and Liu, X. (2015) In-Stent Restenosis after Vertebral Artery Stenting. *International Journal of Cardiology*, **187**, 430-433. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.377>
- [6] Jin, M., Fu, X., Wei, Y., Du, B., Xu, X. and Jiang, W. (2013) Higher Risk of Recurrent Ischemic Events in Patients with Intracranial In-Stent Restenosis. *Stroke*, **44**, 2990-2994. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001824>
- [7] 林欣, 杨滨, 王晔玲. 冠脉支架植入术后炎症反应对再狭窄影响的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 233-236.
- [8] 高万龙, 胡韶山. 脑血管支架植入术后再狭窄因素的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 106-107.
- [9] Punch, E., Klein, J., Diaba-Nuhoho, P., Morawietz, H. and Garelnabi, M. (2022) Effects of PCSK9 Targeting: Alleviating Oxidation, Inflammation, and Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e023328. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023328>

- [10] Zhuang, X. and Liao, X. (2023) Effect of Evolocumab on In-Stent Restenosis in Statin-Treated Patients: A Prospective, Real-World Study in China. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, Article No. 872. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(23\)01316-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(23)01316-5)
- [11] Petrovic, J., Ilijevski, N., Sagic, D., Antonic, Z. and Tanaskovic, S. (2022) Risk Factors for Carotid Restenosis in Patients after Eversion Endarterectomy vs Stenting: A Single-Center Experience. *Angiology*, **74**, 317-324. <https://doi.org/10.1177/00033197221121005>
- [12] Wilson, S., Mone, P., Kansakar, U., Jankauskas, S.S., Donkor, K., Adebayo, A., *et al.* (2022) Diabetes and Restenosis. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01460-5>
- [13] Jia, B., Zhang, X., Ma, N., Mo, D., Gao, F., Sun, X., *et al.* (2022) Comparison of Drug-Eluting Stent with Bare-Metal Stent in Patients with Symptomatic High-Grade Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *JAMA Neurology*, **79**, 176-184. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4804>
- [14] Megaly, M., Alani, F., Cheng, C. and Ragina, N. (2021) Risk Factors for the Development of Carotid Artery In-Stent Restenosis: Multivariable Analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **24**, 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.09.005>
- [15] Fujii, K., Carlier, S.G., Mintz, G.S., Yang, Y., Moussa, I., Weisz, G., *et al.* (2005) Stent under Expansion and Residual Reference Segment Stenosis Are Related to Stent Thrombosis after Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 995-998. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.066>
- [16] Li, M.K.A., Tsang, A.C.O., Tsang, F.C.P., Ho, W.S., Lee, R., Leung, G.K.K., *et al.* (2018) Long-Term Risk of In-Stent Restenosis and Stent Fracture for Extracranial Vertebral Artery Stenting. *Clinical Neuroradiology*, **29**, 701-706. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0708-y>
- [17] 张金平, 汪丽云, 宋云, 等. 颅内支架内再狭窄同抗血小板药物反应性之间的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(4): 330-332.
- [18] Kwon, M., Lee, S.H., Lee, Y., Kim, Y.D., Lee, S.U., Bang, J.S., *et al.* (2024) Relationship between In-Stent Restenosis Following Carotid Artery Stenting and Platelet Reactivity to Clopidogrel. *Journal of Neuro Interventional Surgery*, **17**, 290-297. <https://doi.org/10.1136/jnis-2024-021445>
- [19] Chen, M., Ma, F., Su, B., Wang, C., Zheng, Q., Zhang, Y., *et al.* (2022) Treatment Effect of Metformin Combined with Atorvastatin in Reducing In-Stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention in Coronary Artery Disease Patients with Type 2 Diabetic Patients. *Medicine*, **101**, e31107. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031107>
- [20] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., *et al.* (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>
- [21] Barnett, H.J.M., Taylor, D.W., Haynes, R.B., *et al.* (1991) Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, **325**, 445-453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
- [22] Brott, T.G., Howard, G., Roubin, G.S., Meschia, J.F., Mackey, A., Brooks, W., *et al.* (2016) Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *New England Journal of Medicine*, **374**, 1021-1031. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505215>
- [23] Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., Lane, B.F., *et al.* (2011) Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *New England Journal of Medicine*, **365**, 993-1003. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1105335>
- [24] Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., *et al.* (2006) High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*, **355**, 549-559. <https://doi.org/10.1056/nejmoa061894>
- [25] Amarenco, P. and Labreuche, J. (2009) Lipid Management in the Prevention of Stroke: Review and Updated Meta-Analysis of Statins for Stroke Prevention. *The Lancet Neurology*, **8**, 453-463. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70058-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70058-4)
- [26] Vértés, M., Nguyen, D.T., Székely, G., Bérczi, Á. and Dósa, E. (2020) Middle and Distal Common Carotid Artery Stenting: Long-Term Patency Rates and Risk Factors for In-Stent Restenosis. *Cardio Vascular and Interventional Radiology*, **43**, 1134-1142. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02522-5>
- [27] Guo, X., Ma, N., Gao, F., Mo, D., Luo, G. and Miao, Z. (2021) Long-Term Risk Factors for Intracranial In-Stent Restenosis from a Multicenter Trial of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis Registry in China. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 601199. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601199>
- [28] Jakubiak, G.K., Pawlas, N., Cieřlar, G. and Stanek, A. (2021) Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 11970. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211970>