

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research依折麦布与阿利西尤单抗联合瑞舒伐他汀
治疗冠心病的临床研究Clinical trial of ezetimibe and alirocumab in combination with rosuvastatin
in the treatment of coronary artery disease伊新芝, 刘洁茹,
依力努尔·赛买提(新疆维吾尔自治区第三人民医院 心血管内科,
新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830000)YI Xin - zhi, LIU Jie - ru,
YILINUER · Saimaiti(Department of Cardiology, The Third
People's Hospital of Xinjiang Uygur
Autonomous Region, Urumqi 830000,
Xinjiang Uygur Autonomous Region,
China)基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资
助项目(2022D01C269)作者简介:伊新芝(1974 -),女,副主任医师,
主要从事高血压及心力衰竭方面的
工作和研究通信作者:伊新芝
MP:15981752360
E-mail:yxzwjy@163.com

摘要:目的 观察依折麦布片与阿利西尤单抗注射液联合瑞舒伐他汀钙片治疗冠心病的临床疗效与安全性。方法 将冠心病患者随机分为试验组和对照组,2组均服用瑞舒伐他汀钙片,每次10 mg,每天1次,对照组在此基础上联合应用依折麦布片,每次10 mg,每天1次,试验组则联合应用阿利西尤单抗注射液,每次皮下注射75 mg,每2周1次,2组均治疗6个月。比较2组患者的临床疗效、血脂代谢情况、心功能指标和心肌损伤指标,并进行安全性评价。结果 本研究共纳入118例患者,试验组和对照组各59例,其中对照组因病情变化脱落4例,试验组因治疗方案改变脱落3例,中途退出研究脱落3例,最终对照组纳入55例,试验组纳入53例。治疗后,试验组和对照组的临床总有效率分别为90.57% (48例/53例)和72.73% (40例/55例),试验组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的胆固醇水平分别为(2.58 ± 0.40)和(3.60 ± 0.52) mmol · L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇分别为(2.16 ± 0.36)和(2.51 ± 0.44) mmol · L⁻¹,脑利钠肽前体(NT - proBNP)水平分别为(301.12 ± 20.11)和(326.54 ± 25.84) pg · mL⁻¹,心肌肌钙蛋白(cTnI)水平分别为(0.53 ± 0.19)和(0.90 ± 0.26) μg · L⁻¹,基质金属蛋白酶-9(MMP - 9)水平分别为(31.04 ± 4.05)和(37.25 ± 4.72) ng · mL⁻¹,左室射血分数(LVEF)分别为(49.79 ± 5.33)%和(45.09 ± 5.21)%,左室舒张末期内径(LVEDD)分别为(50.36 ± 3.23)和(55.11 ± 3.48) mm,左室收缩末期内径(LVESD)分别为(35.04 ± 3.72)和(40.64 ± 3.97) mm,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组出现2例恶心呕吐,2例腹泻,3例乏力,2例关节痛;试验组出现2例恶心呕吐,3例腹泻,2例乏力,1例关节痛,2例注射部位红肿。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为18.87% (10例/53例)和16.36% (9例/55例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 依折麦布片与阿利西尤单抗注射液均对冠心病有较好的治疗效果,但阿利西尤单抗注射液联合瑞舒伐他汀钙片可以进一步改善血脂代谢和心功能。

关键词:阿利西尤单抗注射液;依折麦布片;瑞舒伐他汀钙片;冠心病

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.001

中图分类号:R972.6 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)03-0301-05

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of ezetimibe tablets or alirocumab injection in conjunction with rosuvastatin calcium tablets for the treatment of coronary heart disease (CHD).

Methods Patients with CHD were randomly divided into two groups. Both groups took rosuvastatin calcium tablets, 10 mg once daily. The control group additionally received ezetimibe tablets, 10 mg once daily,

while the treatment group received alirocumab injection (subcutaneous injection, 75 mg per dose, once every two weeks). After 6 months of treatment, the two groups were compared in terms of clinical efficacy, lipid metabolism, cardiac function and myocardial injury markers. Adverse drug reactions during treatment were recorded. **Results** This study enrolled a total of 118 patients, with 59 assigned to treatment group and 59 to the control group. During the 6-month treatment period, 4 patients in the control group dropped out due to changes in their condition. In treatment group, 6 patients dropped out, comprising 3 due to changes in the treatment plan and 3 who voluntarily withdrew from the study midway. Ultimately, 55 patients in the control group and 53 in the treatment group were included in the final analysis. After treatment, the total clinical effective rates were 90.57% (48 cases/53 cases) in treatment group and 72.73% (40 cases/55 cases) in control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the cholesterol levels in the treatment and control groups were (2.58 ± 0.40) and (3.60 ± 0.52) mmol $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; low-density lipoprotein cholesterol levels were (2.16 ± 0.36) and (2.51 ± 0.44) mmol $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were (301.12 ± 20.11) and (326.54 ± 25.84) pg $\cdot$ mL $^{-1}$, respectively; cardiac troponin I (cTn I) levels were (0.53 ± 0.19) and (0.90 ± 0.26) μ g $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels were (31.04 ± 4.05) and (37.25 ± 4.72) ng $\cdot$ mL $^{-1}$, respectively; left ventricular ejection fraction (LVEF) were $(49.79 \pm 5.33)\%$ and $(45.09 \pm 5.21)\%$, respectively; left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were (50.36 ± 3.23) and (55.11 ± 3.48) mm, respectively; and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) were (35.04 ± 3.72) and (40.64 ± 3.97) mm, respectively. The aforementioned indicators in treatment group showed statistically significant differences compared to control group (all $P < 0.05$). Adverse drug reactions in control group included 2 cases of nausea and vomiting, 2 cases of diarrhea, 3 cases of fatigue and 2 cases of arthralgia. Treatment group reported 2 cases of nausea and vomiting, 3 cases of diarrhea, 2 cases of fatigue, 1 case of arthralgia and 2 cases of injection site redness and swelling. The overall incidence rates of adverse drug reactions in treatment and control groups were 18.87% (10 cases/53 cases) and 16.36% (9 cases/55 cases), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Both ezetimibe tablets and alirocumab injection demonstrate good therapeutic efficacy in the treatment of coronary heart disease. However, the combination of alirocumab injection with rosuvastatin calcium tablets can further improve lipid metabolism and cardiac function.

Key words: alirocumab injection; ezetimibe tablet; rosuvastatin calcium tablet; coronary artery disease

冠心病常见的治疗方法包括调节血脂、抑制血小板聚集及改善心肌缺血等措施^[1]。瑞舒伐他汀能够有效降低胆固醇,但单药治疗对于部分患者效果不佳^[2]。因此,联合其他降脂药物成为提高治疗效果的重要途径。目前,依折麦布和阿利西尤单抗作为新型降脂药物,已被广泛研究并用于治疗冠心病。依折麦布通过抑制肠道对胆固醇的吸收来降低血浆胆固醇水平^[3],而阿利西尤单抗通过抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)活性,增加低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)的数量,达到清除LDL-C的目的^[4]。依折麦布和阿利西尤单抗的作用机制存在差异,将依折麦布和阿利西尤单抗分别与瑞舒伐他汀联合使用,可能会在不同的患者群体中展现出不同的临床效果。本研究旨在比较依折麦布和阿利西尤单抗分别联合瑞舒伐他汀在冠心病患者中的

临床疗效和安全性,探讨这2种联合治疗方案的优势和临床意义,为冠心病的临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、对照、开放性、单中心临床研究设计。

2 病例选择

2021年1月至2024年1月以本院收治的冠心病患者纳入为研究对象。本研究经新疆维吾尔自治区第三人民医院医学伦理委员会批准(伦理批号:LL-202011)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 ①符合《临床冠心病诊断与治疗指南》^[5]中关于冠心病的诊断标准,并经冠状动脉造影检查确诊;②于研究期间在本院接受治疗,对本研究所用药品无过敏反应;③入组前1个月未接受其

他降脂药物治疗;④临床资料完整,且依从性好;⑤凝血功能正常。

排除标准 ①合并恶性肿瘤者;②处于妊娠期或哺乳期者;③既往管状动脉综合征病史者;④存在器官功能障碍者;⑤合并心脏病或风湿性心脏病者。

3 药品、试剂与仪器

瑞舒伐他汀钙片,规格:每片 10 mg,批号:20203468,批准文号:国药准字 H20080483,浙江京新药业股份有限公司生产;阿利西尤单抗注射液,规格:每支 75 mg,批号:EW2484,批准文号:国药准字 S20190042,江苏赛诺菲(杭州)制药有限公司生产;载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B 检测试剂盒、ApoA1 检测试剂盒、脑利钠肽前体(*N*-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)检测试剂盒、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTn I)检测试剂盒、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)检测试剂盒,均由生工生物工程(上海)股份有限公司生产。

Bk-600 全自动生化分析仪,山东博科医疗器械有限公司产品;FDC8100 全数字彩色多普勒超声仪,深圳市威尔德医疗电子有限公司产品。

4 分组与治疗方法

将纳入的患者通过随机数表法分为对照组和试验组,所有患者均接受冠心病常规治疗。在此基础上试验组给予瑞舒伐他汀钙片口服,每次 10 mg,每天 1 次,联合阿利西尤单抗注射液皮下注射,每次 75 mg,每 2 周 1 次;对照组给予瑞舒伐他汀钙片口服,每次 10 mg,每天 1 次,联合依折麦布片口服,每次 10 mg,每天 1 次。2 组疗程均为 6 个月。

5 观察指标与疗效判定

血清学指标 于治疗前和治疗 6 个月后,采集患者血液样本,用全自动生化分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和总胆固醇(total cholesterol, TC)水平。

心肌损伤标志物 于治疗前和治疗 6 个月后,采集患者血液样本,用酶联免疫吸附法检测 ApoB、ApoA1、NT-proBNP、cTn I 和 MMP-9。

心功能指标 于治疗前和治疗 6 个月后,用多普勒超声仪检测患者的左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)和左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

临床疗效评价^[5] 显效:血脂达标(LDL-C 水平

较基线下降 $\geq 50\%$ 或 LDL-C $< 1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),且按美国纽约心脏病学会分级,心功能改善至 I 级或改善 ≥ 2 级。有效:血脂达标(LDL-C 水平较基线下降 $\geq 50\%$ 或 LDL-C $< 1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),且心功能改善 1 级,但未达到 I 级。无效:未达到上述“显效”或“有效”标准中的任一项。总有效率为显效率和有效总率之和。

安全性评价 记录患者恶心呕吐,腹泻,乏力,关节痛,注射部位红肿等药物不良反应情况。

6 统计学处理

用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

共纳入 118 例患者,试验组和对照组各 59 例,其中对照组脱落 4 例,最终有 55 例纳入统计分析;试验组脱落 6 例,最终有 53 例纳入统计分析;2 组性别、年龄、体质指数、心率等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者血脂水平的比较

治疗后,2 组患者的 LDL-C、TC、ApoB、ApoA1 与治疗前相比,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,试验组的 LDL-C、TC、ApoB 均显著低于对照组,ApoA1 显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。2 组治疗前后的 HDL-C 相比,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

3 2 组患者心功能和心肌损伤指标的比较

治疗后,2 组患者的 LVEDD、LVESD、LVEF、NT-proBNP、cTn I、MMP-9 与治疗前相比,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,试验组的 NT-proBNP、cTn I、MMP-9、LVEDD、LVESD

表 1 2 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 55)	Treatment (<i>n</i> = 53)
Sex (male/female)	34/21	30/23
Age (year)	56.84 $\pm$ 6.14	57.11 $\pm$ 6.36
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.40 $\pm$ 3.66	23.19 $\pm$ 3.49
Course of disease (year)	2.67 $\pm$ 0.64	2.75 $\pm$ 0.62
HR (beat $\cdot \text{min}^{-1}$)	80.51 $\pm$ 5.42	80.36 $\pm$ 5.37
SBP (mmHg)	152.09 $\pm$ 12.24	151.75 $\pm$ 12.14
DBP (mmHg)	91.16 $\pm$ 7.25	91.55 $\pm$ 7.32

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Rosuvastatin calcium combined with ezetimibe; Treatment group: Rosuvastatin calcium combined with alirocumab.

均显著低于对照组, LVEF 显著高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

4 2 组患者的临床疗效评价

治疗后, 试验组的总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

5 安全性评价

对照组出现 2 例恶心呕吐, 2 例腹泻, 3 例乏力, 2 例关节痛; 试验组出现 2 例恶心呕吐, 3 例腹泻, 2 例乏力, 1 例关节痛, 2 例注射部位红肿。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为 18.87% (10 例/

53 例) 和 16.36% (9 例/55 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 2 组患者临床疗效的比较 (n, %)

Table 4 Comparison of clinical efficacy in two groups (n, %)

Item	Control (n = 55)	Treatment (n = 53)
Marked effect	17 (30.91)	25 (47.17)
Effective	23 (41.82)	23 (43.39)
Ineffective	15 (27.27)	5 (9.43)
Total effective rate	40 (72.73)	48 (90.57) [#]

Compared with control group, [#] $P < 0.05$.

表 2 2 组患者血脂水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 55)		Treatment (n = 53)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
LDL - C (mmol · L ⁻¹)	3.88 ± 0.63	2.51 ± 0.44 [*]	3.85 ± 0.59	2.16 ± 0.36 ^{*#}
HDL - C (mmol · L ⁻¹)	1.17 ± 0.32	1.15 ± 0.34	1.16 ± 0.33	1.17 ± 0.34
TC (mmol · L ⁻¹)	5.30 ± 0.75	3.60 ± 0.52 [*]	5.37 ± 0.79	2.58 ± 0.40 ^{*#}
ApoB (g · L ⁻¹)	1.38 ± 0.21	1.19 ± 0.18 [*]	1.40 ± 0.24	1.02 ± 0.15 ^{*#}
ApoA1 (g · L ⁻¹)	0.92 ± 0.13	1.28 ± 0.11 [*]	0.90 ± 0.11	1.35 ± 0.16 ^{*#}

LDL - C: Low - density lipoprotein cholesterol; HDL - C: High - density lipoprotein cholesterol; TC: Total cholesterol; ApoB: Apolipoprotein B; ApoA1: Apolipoprotein A1; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表 3 2 组患者心功能和心肌损伤指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cardiac function and myocardial injury indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 55)		Treatment (n = 53)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NT - proBNP (pg · mL ⁻¹)	368.16 ± 34.65	326.54 ± 25.84 [*]	363.87 ± 33.93	301.12 ± 20.11 ^{*#}
cTn I (μg · L ⁻¹)	1.32 ± 0.33	0.90 ± 0.26 [*]	1.30 ± 0.32	0.53 ± 0.19 ^{*#}
MMP - 9 (ng · mL ⁻¹)	58.46 ± 6.29	37.25 ± 4.72 [*]	58.80 ± 6.64	31.04 ± 4.05 ^{*#}
LVEF (%)	40.36 ± 4.18	45.09 ± 5.21 [*]	40.19 ± 4.10	49.79 ± 5.33 ^{*#}
LVEDD (mm)	58.13 ± 4.67	55.11 ± 3.48 [*]	58.09 ± 4.46	50.36 ± 3.23 ^{*#}
LVESD (mm)	49.20 ± 4.49	40.64 ± 3.97 [*]	48.83 ± 4.45	35.04 ± 3.72 ^{*#}

NT - proBNP: N - terminal pro B - type natriuretic peptide; cTn I: Cardiac troponin I; MMP - 9: Matrix metalloproteinase - 9; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVEDD: Left ventricular end - diastolic diameter; LVESD: Left ventricular end - systolic diameter; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

讨 论

药物治疗能够有效控制冠心病病情并减轻症状^[6], 瑞舒伐他汀可以通过抑制肝胆固醇合成, 降低血浆中的 TC 和 LDL - C 水平, 进而减少动脉粥样硬化和心血管事件的发生^[7]。然而, 单独使用瑞舒伐他汀时, 部分患者的降脂效果并不理想, 联合其他降脂药物成为提高疗效的常见方法。依折麦布是常见的降脂药物, 与他汀类药物联合使用, 能够有效增强降脂效果^[8]。而阿利西尤单抗则是近年来研发的 PCSK9 抑制剂, 能够通过抑制 PCSK9 蛋白, 增加肝对 LDL - C 的清除^[9-10]。MICHAELI 等^[11] 研究显示, 应用依折麦布和阿利西尤单抗治疗心血管疾病患者后,

其复发性缺血事件风险分别降低 6% 和 15%, 说明阿利西尤单抗可能具有更好的效果。

已有研究表明, 在患者已接受他汀类药物治疗的基础上, 联合阿利西尤单抗可以进一步降低 LDL - C、TC 和脂蛋白水平, 并改善心脑血管疾病长期预后, 具有较高的安全性和疗效^[12-13]。在本研究中, 试验组采用了瑞舒伐他汀与阿利西尤单抗联合治疗方案, 结果表明, 试验组在降脂效果、心功能改善及心肌损伤标志物变化方面表现出更为显著的优势。与依折麦布联合瑞舒伐他汀的对照组相比, 试验组在降低 LDL - C 和 ApoB 水平方面更为有效, 同时 ApoA1 水平有所提高, 心功能改善明显, 心肌损伤标志物显著降低, 表明阿利西尤单抗在联合治疗中的作用更为全面, 能够提供更强的降脂

作用和心血管保护效应,具有更高的临床应用价值。杨文明等^[14]也曾在阿伐他汀的基础上分别联合依折麦布和阿利西尤单抗治疗冠心病合并高血脂患者,比较2种药物的治疗效果,结果显示,应用阿利西尤单抗患者的颈动脉粥样斑块最大厚度比依折麦布组降低了0.64 mm。因为依折麦布主要针对外源性TC的吸收,降脂作用相对局限^[15]。而阿利西尤单抗作为PCSK9抑制剂,通过阻断PCSK9与低密度脂蛋白受体的结合,增强受体的再循环,从而显著提高LDL-C的清除效率,降低血液中的LDL-C水平^[16-17]。PCSK9抑制剂不仅能够全面调节胆固醇代谢,还可以有效减少内源性胆固醇合成,具有更强的降脂作用^[18-19]。研究表明,若PCSK9的活性被抑制,LDL-R的降解就会减少,受体的数量增加,从而提高LDL-C的清除率,导致血液中LDL-C浓度显著降低^[20]。因此,PCSK9抑制剂不仅在降脂方面具有独特优势,还能够通过调节内源性胆固醇合成与清除之间的平衡,全面改善胆固醇代谢,降低动脉粥样硬化的风险,进而对心血管疾病的防治产生积极作用。本研究表明,表明2组药物在临床应用中的安全性相似。

本研究提示:阿利西尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗组在降脂效果、心功能改善及心肌损伤标志物的变化方面均优于依折麦布联合瑞舒伐他汀组。同时,2组在治疗过程中出现的药物不良反应较轻,提示2种联合治疗方案均具有较好的安全性。但本研究也存在研究样本量较小等局限性,未来研究可在更大样本量和更长随访期的基础上,进一步验证2种联合治疗方案的长期疗效和安全性。

参考文献:

- [1] MANESCU I B, PAL K, LUPU S, *et al.* Conventional biomarkers for predicting clinical outcomes in patients with heart disease[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(12): 2112.
- [2] ZHANG J, WANG J, YU H, *et al.* Comparison between atorvastatin and rosuvastatin on secondary percutaneous coronary intervention rate and the risk factors in patients with coronary heart disease[J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(10): 818—828.
- [3] BARRIOS V, ESCOBAR C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: Treating hypercholesterolemia according to cardiovascular risk[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(7): 793—806.
- [4] LIU C, XU H, YUAN F, *et al.* Identification of dominant conformational epitopes from the whole structure of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 606: 55—60. 2022-03-16 [2025-05-20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339752/>.
- [5] 颜红兵. 临床冠心病诊断与治疗指南[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 46.
- [6] HOSSEINZADEH - SHANJANI Z, HOVEIDAMANESH S, RAMEZANI M, *et al.* Adherence of cardiologist physicians to the American Heart Association guideline in approach to risk factors of cardiovascular diseases: An experience from a teaching hospital [J]. *ARYA Atheroscler*, 2019, 15(1): 38—43.
- [7] 聂斌, 张宽心, 潘璇, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对动脉钙化抑制作用的比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2024, 41(9): 1992—1995.
- [8] 毛月芹, 刘晔, 苏建华. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗2型糖尿病合并高脂血症患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(20): 2741—2744.
- [9] MOMTAZI - BOROJENI A A, BANACH M, RUSCICA M, *et al.* The role of PCSK9 in NAFLD/NASH and therapeutic implications of PCSK9 inhibition[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(10): 1199—1208.
- [10] 王琦, 孙彬, 艾常虹. 靶向低密度脂蛋白胆固醇的创新降脂药物研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(21): 2540—2547.
- [11] MICHAELI D T, MICHAELI J C, BOCH T, *et al.* Cost-effectiveness of icosapent ethyl, evolocumab, alirocumab, ezetimibe, or fenofibrate in combination with statins compared to statin monotherapy[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(8): 643—656.
- [12] 张倩倩, 王同, 王丰云, 等. 阿利西尤单抗早期应用对急性非ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后心血管结局的影响[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9): 742—746.
- [13] ALRUTHIA Y, ALMUTAIRI K K, ALJAMMAZ N A, *et al.* Medical and financial consequences of using PCSK9 inhibitors for managing hypercholesterolemia in Saudi Arabia: A historical cohort study[J]. *Healthcare (Basel)*, 2025, 13(19): 2428.
- [14] 杨文明, 王倩, 于小杰, 等. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(15): 2808—2811.
- [15] BURGER A L, BERAN N, POGGRAN E, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol reduction with immediate combination therapy of statin and ezetimibe compared to statin monotherapy after percutaneous coronary intervention [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023, 135(23-24): 674—679.
- [16] ROUDAUT M, IDRIS S, CAILLAUD A, *et al.* PCSK9 regulates the NODAL signaling pathway and cellular proliferation in hiPSCs[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(12): 2958—2972.
- [17] DAYAR E, PECHANOVA O. Targeted strategy in lipid-lowering therapy[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1090.
- [18] CHEN X, LIU Y, ZHOU Q, *et al.* miR-99a-5p up-regulates LDLR and functionally enhances LDL-C uptake via suppressing PCSK9 expression in human hepatocytes [J/OL]. *Front Genet*, 2024, 15: 1469094. 2024-11-09 [2025-05-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39628814/>.
- [19] KOREN M J, VEGA R B, AGRAWAL N, *et al.* An oral PCSK9 inhibitor for treatment of hypercholesterolemia: The PURSUIT randomized trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(21): 1996—2007.
- [20] LAMIA T H, SHAH - RIAR P, KHANAM M, *et al.* Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors as adjunct therapy to statins: A new frontier in cardiovascular risk reduction [J]. *Cureus*, 2024, 16(10): e71365. 2024-10-13 [2025-05-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39539858/>.