

PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀对颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗效果

胡群亮, 田竺, 张盛蕊, 吴焕成

摘要: **目的** 分析前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin9 型(PCSK9)抑制剂联合阿托伐他汀治疗对颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)患者颅内斑块的影响。**方法** 前瞻性收集 2022 年 1 月—2023 年 4 月期间天津市北辰医院收治的接受阿托伐他汀联合或未联合 PCSK9 抑制剂治疗的 ICAS 患者的影像学 and 临床资料。阿托伐他汀组(下简称“他汀组”), 接受阿托伐他汀 10~40 mg 治疗, 每日一次。PCSK9 抑制剂组在他汀组基础上接受依洛尤单抗注射液 140 mg 治疗, 每 2 周注射 1 次。比较两组患者治疗前、治疗 12 周后 HR-MRI 成像检查和血脂检查情况。同时比较治疗期间主要血管事件和药物不良反应。**结果** 共纳入 98 例患者, 其中他汀组共 46 例, PCSK9 抑制剂组 52 例。基线时两组患者的血脂水平和 HR-MRI 参数均无统计学差异。治疗 12 周后与基线水平比较分析可见, 同组内比较 PCSK9 抑制剂组中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平均显著降低(P 均 <0.001), 而他汀组仅 TC 和 LDL 水平降低, 差异存在统计学意义(P 均 <0.001); 组间比较可见, PCSK9 抑制剂组较他汀类组的 TC 和 LDL 水平更低(P 均 <0.001)。与同组基线水平相比, PCSK9 抑制剂组治疗 12 周后动脉狭窄率、标准化管壁指数均降低($P=0.001$), 而他汀类组治疗 12 周后 HR-MRI 参数均未观察到显著变化(P 均 >0.05)。治疗 12 周后, PCSK9 抑制剂组患者治疗反应良好比例(75.00%)显著高于他汀组(45.65%)($\chi^2=8.885, P=0.003$)。**结论** PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀不仅可降低 ICAS 患者 LDL 水平, 还可降低狭窄严重程度, 具有较高安全性。

关键词: PCSK9 抑制剂; 他汀类药物; 颅内动脉粥样硬化; 高分辨率 MRI

中图分类号: R743

文献标识码: A

Clinical effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor combined with atorvastatin in treatment of intracranial atherosclerotic stenosis HU Qunliang, TIAN Zhu, ZHANG Shengrui, et al. (Department of Brain, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor (PCSK9) combined with atorvastatin on intracranial plaque in patients with intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS). **Methods** A prospective study was performed for the imaging and clinical data of ICAS patients who were admitted to Tianjin Beichen Hospital from January 2022 to April 2023 and received atorvastatin with or without PCSK9 inhibitor. The patients in the atorvastatin group received treatment with atorvastatin 10-40 mg per day, once a day, and those in the PCSK9 inhibitor group received 140 mg evolocumab injection, once every two weeks, in addition to the treatment in the atorvastatin group. The two groups were compared in terms of HR-MRI imaging findings and blood lipid levels before treatment and after 12 weeks of treatment, as well as major vascular events and adverse drug reactions during treatment. **Results** A total of 98 patients were enrolled, with 46 in the atorvastatin group and 52 in the PCSK9 inhibitor group. There were no significant differences in blood lipid levels and HR-MRI parameters between the two groups at baseline. From baseline to after 12 weeks of treatment, the PCSK9 inhibitor group had significant reductions in the levels of total cholesterol (TC), triglyceride, and low-density lipoprotein (LDL) (all $P<0.001$), while the atorvastatin group only had significant reductions in the levels of TC and LDL (both $P<0.001$), and the PCSK9 inhibitor group had significantly lower levels of TC and LDL than the atorvastatin group (both $P<0.001$). From baseline to after 12 weeks of treatment, the PCSK9 inhibitor group had significant reductions in arterial stenosis rate and standardized wall index (both $P=0.001$), while the atorvastatin group had no significant changes in HR-MRI parameters (all $P>0.05$). After 12 weeks of treatment, the PCSK9 inhibitor group had a significantly higher proportion of patients with good treatment response than the atorvastatin group (75.00% vs 45.65%, $\chi^2=8.885, P=0.003$). **Conclusion** The combination of PCSK9 inhibitor and atorvastatin can not only reduce level of LDL in ICAS patients, but also reduce the degree of stenosis, with relatively high safety.

Key words: PCSK9 inhibitor; Statins; Intracranial atherosclerosis; High-resolution MRI

收稿日期: 2023-09-12; 修订日期: 2023-12-16

基金项目: 天津北辰科技计划项目(SHG9-2020008)

作者单位: (天津市北辰医院脑系科, 天津 北辰 300400)

通信作者: 胡群亮, E-mail: huqunliang71@163.com

颅内动脉粥样硬化性狭窄 (intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 是导致缺血性卒中的重要原因, 约占缺血性卒中病因的 30%~50%, ICAS 也与患者卒中复发和死亡风险增加密切相关^[1,2]。目前不少学者认为对 ICAS 患者使用经皮腔内血管成形术和支架置入术治疗效果并未较药物治疗体现出更好优势^[3,4]。调脂治疗是 ICAS 药物治疗的重要策略。已证实, 高剂量他汀类药物可通过抑制 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降低血清低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL), 并稳定 ICAS 的动脉斑块^[3,4]。尽管降低患者 LDL 可稳定颅内动脉斑块、进一步控制动脉血管狭窄, 但使用高剂量他汀类药物同时患者可会出现肌肉疼痛、肝功能异常和肾功能不全等药物不良反应^[5]。

近来发现, 使用前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 inhibitor, PCSK9) 抑制剂治疗高脂血症患者可降低 LDL 水平约 60%^[6]。目前 PCSK9 抑制剂在冠状动脉粥样硬化的治疗和预防中已被广泛报道^[7,8], 但关于 PCSK9 抑制剂对 ICAS 患者治疗的效果研究较少。由于高剂量他汀类药物在实践中存在较多不良反应, 目前中等剂量他汀单药治疗是 ICAS 患者临床主要的降脂治疗方式。基于此, 本研究前瞻性观察比较了 PCSK9 抑制剂联合中等强度他汀类药物治疗 ICAS 患者的效果, 以期未来对 ICAS 和卒中预防提供新的策略。

1 材料和方法

1.1 一般资料收集

前瞻性收集 2022 年 1 月—2023 年 4 月期间天津市北辰医院收治的接受阿托伐他汀联合或未联合 PCSK9 抑制剂治疗的 ICAS 患者临床资料。纳入标准为: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 经数字减影血管造影术 (digital subtraction angiography, DSA) 证实大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)、基底动脉或颈内动脉和椎动脉颅内部分近端存在 ICAS (>50%)^[2]; (3) 完成本研究 12 周治疗和随访; (4) 同意参加本研究并签署书面知情同意书。排除标准: (1) 颅外动脉狭窄 > 50%; (2) 合并烟雾病、血管炎、动脉夹层或动脉粥样硬化; (3) 对研究所用药物 (他汀类、PCSK9 抑制剂、造影剂) 存在过敏或严重不良反应无法耐受; (4) 既往使用 PCSK9 抑制剂治疗; (5) 使用其他调脂药物治疗; (6) 合并严重肝、肾功能不全者; (7) 无基线 MRI 资料或 HR-MRI 成像质量差。

1.2 患者分组及治疗方法

所有受试者根据随机数表法分为两组: PCSK9 抑制剂组和阿托伐他汀组 (下简称“他汀组”)。他汀组: 接受阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司) 10~40 mg 治疗, 每日 1 次; PCSK9 抑制剂组在他汀组基础上接受依洛尤单抗注射液 (美国 Amgen Manufacturing Limited 公司, 1 ml: 140 mg) 140 mg 治疗, 每 2 周注射 1 次。若患者治疗过程中出现药物不良反应, 包括肌肉酸痛、转氨酶升高等其他他汀类药物治疗相关的药物不良反应, 仅调整阿托伐他汀剂量。两组患者在治疗第 12 周后均进行 HR-MRI 成像检查和血脂情况检查, 并与基线情况进行比较。

1.3 临床资料收集

收集全部患者入组时的基线人口统计学信息; 血管风险因素包括高血压史、糖尿病史、缺血性卒中史、冠状动脉疾病史和吸烟史; 阿托伐他汀使用剂量、抗血小板药物使用情况。实验室检查情况包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和 LDL。

收集患者基线和治疗 12 周时 HR-MRI 检查结果, 并比较两者间变化。同时收集治疗 12 周内血管疾病相关事件发生情况, 包括血管疾病死亡、心肌梗死和脑血管事件 (缺血性卒中、短暂性脑缺血发作和出血性卒中)。此外, 收集患者治疗随访期间发生的任何药物不良反应, 包括肌肉疼痛、肝功能异常、肾功能不全、药物过敏等情况。

1.4 HR-MRI 检查及图像处理

所有受试者均接受 3.0 T MRI 扫描仪, 使用 32 通道头部线圈的高分辨率 MRI 检查。在头部磁共振血管成像基础上, 进行注射对比剂前后 3D-T1-SPACE 序列检查, 对比剂使用静脉注射钆喷酸葡胺注射液 (剂量 0.2 mg/kg)。

由我院 2 名工作 10 年以上影像学专家采用盲法对患者 MRI 图像进行处理, 并选择横截面上最大狭窄部位和参考部位 (狭窄部位对侧或近侧的正常血管)。记录病变血管位置。应用程序自动计算最大狭窄部位和参考部位的总血管面积和管腔面积^[2]。计算管壁面积 = 总血管面积 - 管腔面积; 血管壁面积指数 = (血管总面积 - 血管腔内面积) / 血管总面积 × 100%; 狭窄率 = (1 - 最大狭窄部位管腔面积 / 参考部位管腔面积) × 100%; 管壁面积指数 = 最大狭窄部位管壁面积 / 最大狭窄部位管壁面积; 标准化管壁指数 = 最大狭窄部位管壁面积 / (最大狭窄部位管腔面积 + 最大狭窄部位管壁面积)^[9]; 重构指数 = 最大狭窄部位总血

管面积/参考部位的总血管面积。重构指数 ≥ 1.05 被定义为正性重构,0.95~1.05为中间值,重构指数 ≤ 0.95 为负性重构。并于3D-T1-SPACE图像上观察动脉硬化斑块强化情况。记录强化斑块信号强度,并计算强化度=(强化后斑块信号强度-强化前斑块信号强度)/强化前斑块信号强度 $\times 100\%$ 。通过比较治疗12周和基线靶血管的狭窄率变化区分患者治疗反应情况。定义治疗12周后患者靶血管狭窄率减小为反应良好,反之则为反应不良。

1.5 统计分析

本研究所有数据均使用SPSS 22.0进行统计分析。符合正态分布的连续变量使用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行描述,不

满足正态分布数据使用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]进行描述,组间差异分别使用 t 检验或Mann-Whitney U 检验进行比较。分类变量使用例数(百分比)[$n(\%)$]进行描述,组间差异使用 χ^2 检验进行比较。 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者一般资料

本研究共纳入98例患者,其中他汀组共46例,PCSK9抑制剂组52例。他汀组与PCSK9抑制剂组患者的基线资料中卒中危险因素、他汀药物治疗情况、HR-MRI成像中血管增强特征等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

表1 他汀组与PCSK9抑制剂组患者入组基线资料比较

项目	他汀组($n=46$)	PCSK9抑制剂组($n=52$)	统计值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.33 $\pm$ 10.68	54.96 $\pm$ 13.72	$t=1.061$	0.292
男性[$n(\%)$]	34(73.91)	31(59.62)	$\chi^2=2.234$	0.135
存在症状[$n(\%)$]	29(63.04)	41(78.85)	$\chi^2=2.987$	0.084
卒中危险因素[$n(\%)$]				
高血压史	37(80.43)	33(63.46)	$\chi^2=3.446$	0.063
缺血性卒中史	8(17.39)	18(34.62)	$\chi^2=3.715$	0.054
糖尿病史	10(21.74)	16(30.77)	$\chi^2=1.021$	0.312
冠状动脉疾病史	0(0.00)	4(7.69)	$\chi^2=3.689$	0.055
吸烟史	29(63.04)	23(44.23)	$\chi^2=3.468$	0.063
他汀药物使用[$n(\%)$]			$\chi^2=2.137$	0.144
阿托伐他汀40mg	8(17.39)	4(7.69)		
阿托伐他汀20mg	38(82.61)	48(92.31)		
抗血小板药物[$n(\%)$]			$\chi^2=0.659$	0.417
双抗	34(73.91)	42(80.77)		
单抗	12(26.09)	10(19.23)		
病变血管[$n(\%)$]			$\chi^2=6.998$	0.072
大脑中动脉	18(39.13)	31(59.62)		
颈内动脉	5(10.87)	2(3.85)		
基底动脉	8(17.39)	11(21.15)		
椎动脉	15(32.61)	8(15.38)		
血管增强[$n(\%)$]	31(67.39)	42(80.77)	$\chi^2=2.299$	0.129
增强特征[$n(\%)$]			$\chi^2=1.518$	0.218
同心	0(0.00)	2(3.77)		
偏心	31(67.39)	40(76.92)		

2.2 两组患者治疗前后血脂变化比较

在基线时,他汀组与PCSK9抑制剂组的血脂TC、TG、HDL、LDL水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12周后与基线水平比较分析可见,同组内比较PCSK9

抑制剂组中TC、TG和LDL水平均显著降低(P 均 <0.001),而他汀组仅TC和LDL水平降低差异存在统计学意义(P 均 <0.001);组间比较可见,PCSK9抑制剂组较他汀类组的TC和LDL水平更低(P 均 <0.001)(见表2)。

表2 他汀组与PCSK9抑制剂组患者入组基线资料比较

项目	他汀组(<i>n</i> =46)	PCSK9抑制剂组(<i>n</i> =52)	统计值	<i>P</i> 值
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)				
基线	3.48±0.97	3.71±0.93	<i>t</i> =1.197	0.234
治疗12周	2.85±0.74	2.02±0.81	<i>t</i> =5.271	<0.001*
<i>P</i> _Δ	0.001	<0.001		
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)				
基线	1.48±0.64	1.39±0.57	<i>t</i> =0.736	0.463
治疗12周	1.25±0.48	1.11±0.39	<i>t</i> =1.592	0.115
<i>P</i> _Δ	0.054	0.004		
HDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)				
基线	0.96±0.26	0.91±0.33	<i>t</i> =0.826	0.411
治疗12周	1.03±0.31	1.05±0.42	<i>t</i> =0.265	0.791
<i>P</i> _Δ	0.244	0.062		
LDL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]				
基线	2.03(1.54, 2.69)	2.38(1.25, 2.82)	<i>Z</i> =1.056	0.294
治疗12周	1.43(1.19, 1.95)	0.65(0.42, 0.77)	<i>Z</i> =8.389	<0.001*
<i>P</i> _Δ	0.017	<0.001		

注:*P*_Δ为治疗12周与基线比较*P*值;**P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前后HR-MRI变化

他汀组与PCSK9抑制剂组患者基线时的HR-MRI特征差异均无统计学意义。与同组基线水平相比,PCSK9抑制剂组治疗12周后动脉狭窄率、标准化管壁指数均降低(*P*均<0.05),而他汀组治疗12周后HR-MRI参数均未观察到显著变化(*P*均>0.05)。治疗12周后,PCSK9抑制剂组患者治疗反应良好比例显著高于他汀组(*P*=0.003)(见表3)。

2.4 两组患者治疗期间血管事件发生情况

两组患者治疗间各发生1例血管事件,其中PCSK9抑制剂组1例女性患者发生2次短暂性脑缺血发作,犯罪血管为左大脑中动脉;他汀组1例女性发生缺血性卒中,犯罪血管为右颈内动脉。

2.5 两组患者治疗期间药物不良反应

全部患者治疗期间共6例患者发生药物不良反应,均为谷丙转氨酶升高超过参考值3倍以上,其中PCSK9抑制剂组4例(4.26%),他汀组3例(4.26%),差异无统计学意义($\chi^2=0.050$, *P*=0.822)。两组患者治疗和随访期间均无肌肉疼痛、药物过敏、肾功能不全等其他药物不良反应出现,PCSK9抑制剂组未出现局部注射部位反应。

3 讨论

对于ICAS患者不加以干预,其12个月内发生卒

中风险较高,其中斑块狭窄度、斑块破裂伴原位血栓形成是ICAS相关卒中的最重要原因^[3,10]。较低的LDL水平与动脉粥样硬化的消退有关。既往研究在冠状动脉疾病患者群体中发现,低水平LDL与患者动脉粥样硬化性心血管疾病的发生风险降低有关^[11]。目前认为对ICAS患者颅内斑块的干预是患者治疗的重点。随着PCSK9抑制剂的研究进展,其在降低LDL水平和改善冠状动脉粥样硬化的作用已被广泛证实^[6-8]。本研究比较了PCSK9抑制剂和中度强度他汀药物治疗对ICAS患者颅内斑块和血脂水平的影响。

本研究发现,与单独使用他汀类药物相比,联合PCSK9抑制剂治疗12周后患者的LDL和动脉狭窄程度均显著降低。对于存在大动脉粥样硬化斑块患者研究发现,降低患者的LDL水平有助于降低卒中发生风险^[12]。同时有数据显示,与以他汀类药物为基础的低强度降脂治疗相比,高强度的治疗可能与动脉粥样硬化患者复发性卒中风险的降低有关^[13]。本研究还发现,患者存在糖尿病可能是影响治疗效果的重要因素。既往多个研究表明糖尿病患者发生ICAS风险较高^[14,15],2型糖尿病与斑块负荷增加、斑块破裂愈合、正性重构以及钙化加剧有关^[16]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的炎症(巨噬细胞和T淋巴细胞)浸润和坏死核心更大。

表 3 他汀组与 PCSK9 抑制剂组治疗前后 HR-MRI 参数变化

项目	他汀组(<i>n</i> =46)	PCSK9 抑制剂组(<i>n</i> =52)	统计值	<i>P</i> 值
血管壁面积指数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
基线	1.05(0.90,1.53)	1.14(0.77,1.45)	<i>Z</i> =0.228	0.798
治疗 12 周	1.10(0.83,1.67)	1.11(0.83,1.44)	<i>Z</i> =0.961	0.481
<i>P</i> _Δ	0.883	0.635		
标准化管壁指数($\bar{x}\pm s$)				
基线	0.84±0.05	0.86±0.06	<i>t</i> =1.779	0.078
治疗 12 周	0.83±0.06	0.82±0.06	<i>t</i> =0.412	0.823
<i>P</i> _Δ	0.387	0.001		
动脉狭窄率($\bar{x}\pm s$, %)				
基线	69.83±12.67	74.21±12.45	<i>t</i> =1.724	0.088
治疗 12 周	71.04±12.83	65.52±13.78	<i>t</i> =1.674	0.097
<i>P</i> _Δ	0.650	0.001		
重构指数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
基线	0.72(0.56,0.93)	0.73(0.56,0.92)	<i>Z</i> =0.725	0.566
治疗 12 周	0.73(0.58,0.89)	0.79(0.54,0.93)	<i>Z</i> =0.284	0.768
<i>P</i> _Δ	0.849	0.787		
强化度($\bar{x}\pm s$)				
基线	0.61±0.17	0.64±0.21	<i>t</i> =0.771	0.443
治疗 12 周	0.58±0.22	0.61±0.31	<i>t</i> =0.546	0.586
<i>P</i> _Δ	0.466	0.565		
治疗反应[<i>n</i> (%)]			$\chi^2=8.885$	0.003*
反应良好	21(45.65)	39(75.00)		
反应不良	25(54.45)	13(25.00)		

注:*P*_Δ为治疗 12 周与基线比较 *P* 值;**P*<0.05。

研究已证实,与单独使用他汀类药物治疗患者相比,接受 PCSK9 抑制剂治疗联合他汀类药物的冠状动脉疾病患者的动脉粥样硬化比例下降幅度更大^[6]。本研究发现,与单独使用中等强度他汀类药物相比,联合 PCSK9 抑制剂治疗可显著降低 ICAS 患者的动脉狭窄程度,这提示 PCSK9 抑制剂可能具有稳定和缓解颅内动脉粥样硬化的作用。国外指南提出 LDL 较基线降低≥50%,及 LDL<1.4 mmol/L 对于预防患者再次卒中具有积极意义^[17]。他汀类药是临床最常使用的调脂药物,但有报道他汀类药物尤其是阿托伐他汀与肝功能损伤间存在剂量-反应关系^[5]。考虑到他汀类药物的副作用和剂量反应效应,单用他汀类药物很难达到目标 LDL 水平。PCSK9 抑制剂可以通过增加肝细胞中 LDL 受体分解代谢,并阻断 LDL 受体正常循环,从而降低血清 LDL 水平。根据报道,PCSK9 抑制剂可降低 LDL 水平 60% 左右^[18]。而 PCSK9 抑制剂联合他汀类药物治疗较单独使用他汀类药物可显著增加纤维帽厚度、降

低巨噬细胞积聚水平,从而增加斑块稳定性^[19]。与本研究类似,既往证实 PCSK9 抑制剂联合他汀类药物治疗对患者血脂水平的抑制更明显^[19]。而本研究中他汀类药物组患者治疗 12 周后动脉狭窄程度较基线水平并无显著差异。两组患者治疗期间的短期血管事件和不良反应差异也未见统计学差异,提示 PCSK9 抑制剂的安全性。这是否与本研究中他汀类药物剂量较低和随访时间相对较短存在关系,值得今后进一步探讨。本研究具有以下一些不足和局限性。首先,受到研究条件限制,观察患者随访时间较短,仅 12 周,今后仍需要更大规模、更长随访周期的研究。其次,本研究对 ICAS 的血管情况评价仅在狭窄严重处进行,未进行更多层面的动脉改变情况比较。最后,由于患者随访时间较短患者在这期间的其他药物使用可能对动脉粥样硬化斑块的进展、ICAS 患者的主要血管事件改变产生一定影响。今后仍需要更多的大样本研究弥补上述不足和局限。

综上所述,本研究证实PCSK9抑制剂联合他汀类药物不仅可降低ICAS患者LDL水平,还可降低狭窄严重程度,具有较高安全性。PCSK9抑制剂联合他汀类药物改善ICAS患者的远期临床结局情况值得今后进一步研究。

伦理学声明: 本研究方案经由天津市北辰医院伦理委员会审批(批号:KY2020061201),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 胡群亮负责论文设计、数据收集、统计学分析、指导撰写文章并最后定稿;田竺负责撰写文章、数据收集、统计学分析;吴煥成、张盛蕊负责数据收集、统计学分析。

【参考文献】

- [1] 中国卒中学会神经介入分会. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识2022[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(8): 863-888.
- [2] 中国医师协会神经介入专业委员会, 焦力群, 赵振伟, 等. 颅内动脉粥样硬化性狭窄影像学评价专家共识[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(8): 575-584.
- [3] Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(4): 355-368.
- [4] Hurford R, Rothwell PM. Prevalence, prognosis, and treatment of atherosclerotic intracranial stenosis in caucasians[J]. Int J Stroke, 2021, 16(3): 248-264.
- [5] Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses[J]. BMJ, 2021, 374: n1537.
- [6] Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 327(18): 1771-1781.
- [7] Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(7): 1308-1321.
- [8] Ota H, Omori H, Kawasaki M, et al. Clinical impact of PCSK9 inhibitor on stabilization and regression of lipid-rich coronary plaques: a near-infrared spectroscopy study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(2): 217-228.
- [9] Sahota A, Naidu S, Jacobi A, et al. Atherosclerosis inflammation and burden in young adult smokers and vapers measured by PET/MR[J]. Atherosclerosis, 2021, 325: 110-116.
- [10] 乌格木尔, 王慧颖, 夏 爽. 责任斑块狭窄度及颅内斑块总数与复发性卒中相关: 基于高分辨血管壁成像的单中心病例对照研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2022, 33(6): 381-387.
- [11] 姜瑞嘉, 程 功. 关于动脉粥样硬化性心血管疾病患者低密度脂蛋白胆固醇安全低值的探讨[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(11): 1-5, 10.
- [12] Hindy G, Engström G, Larsson SC, et al. Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: a Mendelian randomization study[J]. Stroke, 2018, 49(4): 820-827.
- [13] Lee M, Cheng CY, Wu YL, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(4): 349-358.
- [14] 费 敏, 谢 飞. 体检人群中颅内动脉狭窄的筛查及危险因素分析[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(1): 71-73.
- [15] Ma YH, Leng XY, Dong Y, et al. Risk factors for intracranial atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2019, 281: 71-77.
- [16] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(2): 191-204.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Yano H, Horinaka S, Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome[J]. J Cardiol, 2020, 75(3): 289-295.

引证本文: 胡群亮, 田 竺, 张盛蕊, 等. PCSK9抑制剂联合阿托伐他汀对颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗效果[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 349-354.