doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.05.011

❖ 临床医学研究 ❖

依洛尤单抗对非心源性急性缺血性卒中患者早期神经功能恶化的影响

王晓珂,樊英,范丽娟,周利飞,高永超,刘敏肖

(河北北方学院附属第二医院神经内科,河北 张家口 075000)

【摘要】目的:探讨依洛尤单抗对非心源性急性缺血性卒中(NCIS)患者早期神经功能恶化(END)的影响。方法:选取110例NCIS发生END的患者作为研究对象,根据治疗方案不同分为常规组和观察组,每组各55例。常规组患者给予常规双重抗血小板治疗;观察组患者在常规基础上联合依洛尤单抗治疗,疗程均为14d。比较两组患者临床疗效、脑血流灌注指标[阻力指数(RI)、脑血容量(CBV)和平均血流量(Qmean)]、神经功能重建因子[神经生长因子(NGF)、 γ -氨基丁酸(GABA)和脑源性神经营养因子(BDNF)]水平、脂质代谢指标[载脂蛋白B(ApoB)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者临床总有效率高于常规组(98.18% vs. 85.45%, $P < 0.05$)。治疗后,观察组患者RI低于常规组($P < 0.05$);CBV、Qmean及血清NGF、GABA、BDNF水平高于常规组($P < 0.05$);RI及血清Lp(a)、ApoB、LDL-C水平、不良反应总发生率均低于常规组($P < 0.05$)。结论:依洛尤单抗能改善NCIS发生END患者的脑血流灌注,促进神经功能重建,调节脂质代谢,降低不良反应发生率。

【关键词】依洛尤单抗;非心源性急性缺血性卒中;早期神经功能恶化;神经功能;脂质代谢

【中图分类号】R543 **【文献标志码】**A

Effect of evolocumab in patients with early neurological deterioration after noncardiac acute ischemic stroke

WANG Xiao-yu, FAN Ying, FAN Li-juan, ZHOU Li-fei, GAO Yong-chao, LIU Min-xiao

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective:** To examine the impact of the Evolocumab on early neurological deterioration (END) in patients with non-cardioembolic acute ischemic stroke (NCIS). **Methods:** A total of 110 patients diagnosed with NCIS and END were recruited as research subjects. All patients received standardized and systematic treatment protocols. Based on different therapeutic regimens, the patients were categorized into two groups: the conventional group ($n = 55$), which received standard dual antiplatelet therapy, and the observation group ($n = 55$), which received evolocumab in addition to the standard treatment regimen. The clinical efficacy, cerebral blood flow perfusion indicators [resistance index (RI), cerebral blood volume (CBV), and mean blood flow (Qmean)], levels of nerve function reconstruction factors [nerve growth factor (NGF), gamma aminobutyric acid (GABA), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)], lipid metabolism indicators [apolipoprotein B (ApoB), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total clinical efficacy rate in the observation group was higher than that in the conventional group (98.18% vs. 85.45%, $P < 0.05$). Post-treatment, the RI value in the observation group was lower than that in the conventional group ($P < 0.05$). Additionally, post-treatment serum levels of CBV and Qmean, as well as NGF, GABA, and BDNF, were higher in the observation group compared to the conventional group ($P < 0.05$). Conversely, post-treatment serum levels of Lp(a), ApoB, and LDL-C, and the total incidence of adverse reactions were lower in the observation group compared to the conventional group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Evolocumab enhances cerebral blood perfusion and facilitates neurological function recovery in NCIS patients with early END. Additionally, it regulates lipid metabolism and decreases the incidence of adverse reactions.

【Key words】 Evolocumab; Non-cardioembolic Ischemic Stroke; Early neurological deterioration; Neurological function; Lipid metabolism

非心源性急性缺血性卒中(non cardiogenic acute ischemic stroke, NCIS)是由急性脑血流受阻导

致脑组织缺血、缺氧引起的严重医疗紧急情况,早期神经功能恶化(early deterioration of neurological

function, END) 是发病后常见的并发症, 与患者的预后不良密切相关^[1]。目前, 临床常采用双重抗血小板治疗, 增强抗血小板作用, 降低血栓发生率, 减轻神经损伤, 对发生 END 的 NCIS 患者恢复有积极作用^[1-3]。也有研究^[4]认为, NCIS 的发生与脂质代谢异常密切相关, 尽管常规抗血小板治疗可达到较大成效, 但其“残留风险”仍不可忽视, 如不能完全消除反复发作的可能性、对药物不耐受诱发不良反应, 增加不良脑血管事件发生, 加重 END 等^[5-6]。PCSK9 抑制剂 (如依洛尤单抗) 可通过选择性抑制 PCSK9 蛋白, 增加肝脏对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的清除能力, 从而调控脂质代谢, 降低血栓形成风险, 减少不良脑血管事件的发生, 提高整体疗效^[7]。目前临床关于依洛尤单抗治疗 NCIS 患者 END 的相关研究较少, 且患者的整体预后受较多因素影响。本研究旨在探讨依洛尤单抗对 NCIS 患者 END 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 12 月至 2023 年 12 月河北北方学院附属第二医院收治的 110 例 NCIS 发生 END 的患者为研究对象, 根据治疗方案不同分为常规组和观察组, 每组各 55 例。本研究经医院医学伦理委员会审批, 患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准: (1) 经 CT 或 MRI 检查, 结合临床症状, 符合急性缺血性卒中诊断标准^[8], 确诊为急性缺血性卒中者; (2) 年龄 ≥ 18 岁, 因急性缺血性卒中入院, 1 周内美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分^[9] 较基线增加 ≥ 2 分; (3) 发生急性缺血性卒中前改良 Rankin 量表 (mRS) 评分 ≤ 1 分; (4) 既往病史资料齐全者。排除标准: (1) 对本研究使用药物有严重禁忌症者; (2) 出血性中风或混合型中风的患者, 或既往有脑出血史的患者; (3) 发病前 3 个月内有 PCSK9 抑制剂使用史者; (4) 无法控制的严重高血压、合并严重感染或肝功异常、肾功能不全、有出血倾向的血液系统疾病等。

1.2 方法

患者入组后均接受系统化干预, 吸氧、调控血压等对症支持治疗, 以缓解临床症状。常规组患者给予常规双重抗血小板 (阿司匹林联合氯吡格雷) 治疗: 初始计量为口服阿司匹林 100 mg, 氯吡格雷 300 mg, 随后改为阿司匹林 100 mg, 氯吡格雷 75 mg, 并增用阿托伐他汀 40 mg, 1 次/d; 同时静脉滴注银杏制剂 20 mg, 1 次/d、依达拉奉 30 mg, 2 次/d。观察

组患者在常规组基础上给予依洛尤单抗治疗。皮下注射依洛尤单抗 140 mg, 在 30 min 内分两次注射, 每两周 1 次。两组患者均连续治疗 14 d, 期间密切观察患者临床症状反应, 对于出现不良反应的患者及时给予对症治疗。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	常规组 (n=55)	观察组 (n=55)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	61.54 $\pm$ 10.28	63.79 $\pm$ 11.38	1.098	0.275
性别			0.146	0.702
男	25 (45.45)	27 (49.09)		
女	30 (54.55)	28 (50.91)		
卒中类型			0.204	0.903
大动脉粥样硬化血栓型	31 (56.36)	30 (54.55)		
穿支动脉梗死型	17 (30.91)	19 (34.55)		
其他	7 (12.73)	6 (10.91)		
循环梗死			0.606	0.436
前	35 (63.64)	31 (56.36)		
后	20 (36.36)	24 (43.64)		
入院时 NIHSS 评分 (分)	7.26 $\pm$ 1.12	7.53 $\pm$ 1.03	1.328	0.187

1.3 观察指标

(1) 临床疗效^[10]: 治疗前及治疗 14 d 后采用 NIHSS 和 mRS 评分评估。基本治愈为治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 $> 90\%$, 或 mRS 评分恢复至 0 或 1 分; 显著改善为治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 $55\% \sim 90\%$, 或 mRS 评分降低 > 2 分; 好转为治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 $20\% \sim 54\%$, 或 mRS 评分降低 1 分; 无变化为治疗后 NIHSS 评分较治疗前变化 $10\% \sim 19\%$, 或 mRS 评分无变化; 恶化为治疗后 NIHSS 评分较治疗前增加 $> 20\%$, 或 mRS 评分增加。总有效率 = (基本治愈 + 显著改善 + 好转) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 脑血流灌注指标: 治疗前及治疗 14 d 后采用彩色多普勒超声仪测量患者的血流动力学参数测量, 包括阻力指数 (RI)、脑血容量 (CBV) 和平均血流量 (Qmean)。(3) 神经功能重建因子水平: 治疗前及治疗 14 d 后抽取患者空腹静脉血 3 mL, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定神经生长因子 (NGF)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平。(4) 脂质代谢指标: 治疗前及治疗 14 d 后抽取患者空腹静脉血 3 mL, 采用免疫比浊法检测脂蛋白 (a) [Lp(a)]、载脂蛋白 B (ApoB) 水平; 化学沉淀法检测低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。(5) 不良反应发生情况: 包括胃肠道不适、皮疹、头晕头痛、腹泻、出血倾向等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样

本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于常规组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.930, P = 0.015$)。见表 2。

2.2 两组患者脑血流灌注指标比较

治疗前,两组患者 RI、CBV、Qmean 比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 d 后,两组患者 RI 均降低($P < 0.05$),且观察组低于常规组($P < 0.05$);CBV、Qmean 均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	基本治愈	显著改善	好转	无变化	恶化	总有效
常规组($n=55$)	23(41.82)	13(23.64)	11(20.00)	7(12.73)	1(1.82)	47(85.45)
观察组($n=55$)	36(65.45)	11(20.00)	7(12.73)	1(1.82)	0(0.00)	54(98.18)

表 3 两组脑血流灌注指标改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	RI		CBV(mL/100 mg)		Qmean(cm/s)	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
常规组($n=55$)	0.63 ± 0.12	0.53 ± 0.15 ^①	77.61 ± 10.66	84.60 ± 10.79 ^①	8.11 ± 1.41	9.55 ± 1.60 ^①
观察组($n=55$)	0.62 ± 0.11	0.47 ± 0.12 ^①	76.41 ± 10.21	90.28 ± 11.36 ^①	8.05 ± 1.50	10.49 ± 1.85 ^①
t 值	0.456	2.316	0.603	2.689	0.216	2.850
P 值	0.650	0.022	0.548	0.008	0.829	0.005

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者神经功能重建因子水平比较

治疗前,两组患者血清 NGF、GABA、BDNF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 d

后,两组患者血清 NGF、GABA、BDNF 水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于常规组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者神经功能重建因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NGF(ng/L)		GABA(μ mol/L)		BDNF(ng/L)	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
常规组($n=55$)	577.45 ± 58.69	639.79 ± 55.47 ^①	3.08 ± 0.34	3.63 ± 0.77 ^①	2.03 ± 0.51	2.87 ± 1.02 ^①
观察组($n=55$)	579.55 ± 56.85	673.36 ± 60.23 ^①	3.10 ± 0.41	4.09 ± 0.68 ^①	2.05 ± 0.43	3.37 ± 1.09 ^①
t 值	0.191	3.041	0.278	3.321	0.222	2.484
P 值	0.849	0.003	0.781	0.001	0.824	0.015

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者脂质代谢指标比较

治疗前,两组患者血清 Lp(a)、ApoB、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 d

后,两组患者血清 Lp(a)、ApoB、LDL-C 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于常规组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者脂质代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Lp(a)(mg/dL)		ApoB(g/L)		LDL-C(mmol/L)	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
常规组($n=55$)	25.33 ± 5.85	18.79 ± 6.05 ^①	0.91 ± 0.15	0.61 ± 0.16 ^①	4.31 ± 0.35	3.65 ± 0.30 ^①
观察组($n=55$)	25.16 ± 6.12	15.67 ± 5.33 ^①	0.89 ± 0.17	0.52 ± 0.13 ^①	4.35 ± 0.31	3.53 ± 0.28 ^①
t 值	0.149	2.870	0.654	3.238	0.653	2.169
P 值	0.882	0.005	0.514	0.002	0.515	0.032

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者不良反应总发生率低于常规,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.010, P = 0.045$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	胃肠道不适	皮疹	头晕头痛	腹泻	出血倾向	合计
常规组($n=55$)	4(7.27)	1(1.82)	3(5.45)	2(3.64)	1(1.82)	11(20.00)
观察组($n=55$)	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	1(1.82)	0(0.00)	3(5.45)

3 讨论

本研究共纳入 110 例发生 END 的 NCIS 患者,均接受常规抗血小板治疗,总有疗效达 80%,进一步佐证了该治疗方案在发生 END 的 NCIS 中可行性。其中阿司匹林通过抑制环氧合酶活性,减少血栓素 A2 的生成,从而抑制血小板聚集和血栓形

成^[11]; 氯吡格雷通过选择性抑制 ADP 与血小板受体的结合, 抑制 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/III a 复合物的活化, 进而抑制血小板聚集^[12]; 阿托伐他汀能通过抑制 HMG-CoA 还原酶, 减少胆固醇合成, 从而降低 LDL-C 水平, 稳定斑块, 减少心血管事件的风险^[13]; 银杏制剂具有抗血小板聚集、抗炎及保护心脑血管等作用, 能够改善脑部血液循环^[14]; 依达拉奉可清除自由基, 抑制脑细胞膜的过氧化状态, 具有神经保护作用^[13]。阿司匹林和氯吡格雷的联合使用可增强抗血小板效果, 阿托伐他汀通过降脂作用稳定斑块, 银杏制剂和依达拉奉则通过改善循环和神经保护作用, 共同对抗缺血引起的脑损伤。

本研究结果显示, 两组患者 RI、CBV、Qmean、NGF、GABA、BDNF 水平均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 提示上述指标与 NCIS 患者 END 的发生密切相关。观察组患者临床总有效率高于常规组 ($P < 0.05$), 提示依洛尤单抗能提高 NCIS 患者 END 的治疗效果。治疗后观察组 RI、CBV、Qmean、NGF、GABA、BDNF 的改善情况优于常规组 ($P < 0.05$), 说明依洛尤单抗有助于改善脑血流灌注和脂质代谢异常、促进神经功能重建^[15]。治疗后观察组患者血清 Lp(a)、ApoB、LDL-C 改善情况优于对照组 ($P < 0.05$), 有助于改善脑血流灌注和脂质代谢异常、促进神经功能重建。究其原因可能为依洛尤单抗是 PCSK9 抑制剂中的一种, 能特异性抑制 PCSK9 蛋白的活性, 增加肝脏表面低密度脂蛋白受体数量, 增强肝脏对 LDL-C 的清除能力, 有效控制血液中 LDL-C 水平, 控制新内膜的生长, 减少过度增生, 进而降低动脉粥样硬化病变进展和心脑血管事件的风险^[16-17]。另外, 观察组患者不良反应发生率低于常规组 ($P < 0.05$), 表明依洛尤单抗能有效降低发生 END 的 NCIS 患者的不良反应。

综上, PCSK9 抑制剂依洛尤单抗在 NCIS 患者 END 的治疗中, 不仅能提高疗效、改善脑血流灌注和促进神经功能重建, 还能改善脂质代谢并降低不良反应发生率, 是一种有效的治疗手段。

参考文献

[1] Van den Heuvel L, Vermeer HJ, Kerkhoff H, et al. The frequency of CYP2C19 loss-of-function variants in patients with non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack in the Dutch population [J]. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 2023, 52(6): 700 - 705.

[2] Vališ M, Klímová B, Novotný M, et al. Antiplatelet therapy in the secondary prevention of non-cardioembolic ischemic stroke and transient ischemic attack: a mini-review [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 626106.

[3] Chan BPL, Wong LYH, Tan BYQ, et al. Dual antiplatelet therapy for the acute management and long-term secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack, an updated review [J]. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2024, 11(2): 48.

[4] Safouris A, Magoufis G, Tsvigoulis G. Emerging agents for the treatment and prevention of stroke: progress in clinical trials [J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2021, 30(10): 1025 - 1035.

[5] 徐瑛, 覃宏伟, 周冬亮, 等. 急性轻中度非心源性缺血性卒中双联抗血小板治疗的疗效及安全性评估 [J]. *海南医学*, 2021, 32(3): 282 - 285.

[6] 张威, 李静杰, 王海峰, 等. NLR 在急性缺血性脑卒中患者早期神经功能损伤、预后及复发风险评估中的价值 [J]. *浙江医学*, 2024, 46(7): 728 - 732.

[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: Cardiovascular Imaging*, 2022, 15(7): 1308 - 1321.

[8] 王岗, 方邦江, 于学忠, 等. 2018 美国急性缺血性卒中早期管理指南解读 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(4): 289 - 295.

[9] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 中文版多中心测评研究——附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(7): 494 - 498.

[10] 姚青刚, 陆锋, 张梅, 等. 氢溴酸樟柳碱联合丁苯酞治疗进展性脑梗死改善微循环疗效及神经功能影响的研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(4): 459 - 462.

[11] Xia H, Wang Z, Tian M, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin in early management of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 823391.

[12] Foschi M, Ornello R, D'Anna L, et al. Real-world comparison of dual versus single antiplatelet treatment in patients with non-cardioembolic mild-to-moderate ischemic stroke: a propensity matched analysis [J]. *International Journal of Stroke*, 2025, 20(4): 438 - 449.

[13] 刘悦, 王力, 王超, 等. 不同剂量阿托伐他汀联合依达拉奉对急性脑梗死患者血脂、炎症因子和脑血流指标的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(20): 3871 - 3875.

[14] 余进闽, 张春容, 王丹, 等. 银杏内酯注射液联合阿托伐他汀钙片对急性脑梗死患者神经功能、血脂、抗氧化能力和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(17): 3351 - 3355.

[15] Krebs S, Miksova D, Knoflach M, et al. Dual antiplatelet therapy after minor strokes or high-risk TIA: Evidence from the Austrian stroke registry [J]. *European Journal of Neurology*, 2025, 32(1): e70012.

[16] Ding L, Liu Y, Meng X, et al. Biomarker and genomic analyses reveal molecular signatures of non-cardioembolic ischemic stroke [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 222.

[17] Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1546 - 1554.

(收稿日期: 2024 - 12 - 02

修回日期: 2025 - 02 - 27)