

# 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙与阿利西尤单抗联合血脂康治疗在老年急性冠脉综合征患者的影响

高彦<sup>1</sup> 骆始华<sup>2</sup> 潘显梅<sup>3</sup> 顾亚丽<sup>1</sup> 通讯作者

1. 云南省中医医院 云南 昆明 650021

2. 云南省中医药大学 云南 昆明 650504

3. 广州中医药大学 广东 广州 510006

**摘要**：目的：评估阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙与阿利西尤单抗联合血脂康治疗在老年 ACS 患者中的疗效，不良反应及耐受性。方法：选取 2021 年 10 月—2022 年 1 月云南省中医医院心血管病科收治的年龄在 70 岁以上 ACS 冠心病患者 30 例，观察期为 3 个月。随机双盲分为阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙组与阿利西尤单抗联合血脂康组，监测两批接受治疗的患者，在治疗开始前及治疗后第 1、4、12 周的时间节点，总胆固醇以及低密度脂蛋白胆固醇的水平变动及下降情况。同时跟踪血脂指标 [包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和脂蛋白 (a)]、肝脏健康标志物 [如丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST)]、肾功能指标 [肌酐 (Cr)] 以及肌肉酶活性 [如肌酸激酶 (CK)] 等一系列生物化学参数。结果：在对两批患者施行治疗前以及治疗结束后的一周、一个月和三个月进行比较观察时，发现总胆固醇 (TC) 水平有了显著降低，这一变化在统计上显著 ( $P < 0.05$ )。尽管在阿托伐他汀治疗组中，甘油三酯 (TG) 水平前后并无显著改变，但血脂康胶囊治疗组的甘油三酯水平却有了显著的减少。差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前和治疗后 1 周、一个月和 3 个月 LDL-C 水平比较，降幅均  $> 50\%$ ，差异具有显著意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗 3 个月后 LDL-C 值均小于  $1.4 \text{ mmol/L}$ 。两组患者治疗前和治疗后 1 周、一个月和 3 个月脂蛋白 (a) 水平比较，差异具有显著意义 ( $P < 0.05$ )。结论：阿利西尤单抗联合血脂康治疗在老年 ACS 患者治疗中，与阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙相比较均能显著降低总胆固醇及 LDL-C，且可降低甘油三酯 (TG) 水平，不良反应少及耐受性好。

**关键词**：阿利西尤单抗；阿托伐他汀；血脂康；老年；急性冠脉综合征；血脂

动脉壁沉积硬化，即动脉粥样硬化心血管疾病 (ASCVD)，在全球范围内是致人残疾和死亡的主导原因。当中，急性冠状动脉综合征 (ACS) 表现为最为严重的形式，具有高危险性和死亡率。血脂水平异常，尤其是当低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平增高时，对急性冠状动脉综合征 (ACS) 的形成具有决定性影响。他汀类的药物治疗在显著减少 LDL-C 方面表现出色，进而有效减少心脑血管并发症的风险。在国际及国内的血脂控制指导方针中，均推崇他汀为调整血脂治疗的核心，是治疗高血脂的首选方案<sup>[1-9]</sup>。然而，经过不断深入的探索与研究，科学家们揭示了在急性冠脉综合征 (ACS) 治疗中，他汀类药物面临诸多挑战，其中最主要的问题之一是仅依赖他汀类药物难以有效地将低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 控制在理想水平，对于他汀药物的剂量加大在降低血脂方面的效果并不显著、部分患者对他汀类药物的耐受性较差，以及治疗家族遗传性的高胆固醇血症问题而面临的难题等状况，因此，多药物联用治疗在指南中得到了推荐。近期开发的阿利西尤单抗药物是一种 PCSK9 的阻断剂，具有显著减少低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的能力，并且开始广泛应用于动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 患者的综合降脂疗程中。血脂康

作为一种传统中药制品，以红曲作为其核心成分，含有天然的洛伐他汀，能有效降低血脂，并且对于老年病患具有较好的耐受性<sup>[10]</sup>。因此本研究特采用随机双盲分组对照试验，重点评估阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙与阿利西尤单抗联合血脂康治疗在老年 ACS 患者中的疗效，不良反应及耐受性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月—2022 年 1 月云南省中医医院心血管病科收治的年龄在 70 岁以上 ACS 冠心病患者 30 例，本次研究已获得医院伦理审查委员会的同意，研究的追踪观察时间持续三个月。纳入标准：(1) 本组病患全数因急性冠脉综合征而入院治疗，并已经进行了罪犯血管的血流恢复手术。(2) 每位病患的低密度脂蛋白胆固醇水平均超过  $1.8 \text{ mmol/L}$ 。(3) 所有参与者均符合 2019 年欧洲心脏学会 / 欧洲动脉粥样硬化学会 (ESC/EAS) 颁布的血脂调控指南所界定的极高风险动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 病人的标准<sup>[3]</sup>，这包括存在多条主要外周动脉狭窄 (至少两个主要的冠状动脉狭窄超过百分之五十)、颈动脉超声揭示明显的血管斑块，以及患有伴随其他主要风险因素的遗传性高胆

固醇血症的患者。(4) 年纪要求在 70 岁或以上。排除标准包括严重的肝功能衰竭、重度的肾功能障碍、高度感染、慢性阻塞性肺病症、参与其他任何临床试验的个体、对于阿利西尤单抗克隆抗体产生过敏反应者。随机双盲分为阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙组与阿利西尤单抗联合血脂康组, 两组患者的年龄、性别、伴随疾病构成等比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

### 1.2 方法

患者住院后即刻中断了先前的他汀类治疗, 并且启动了注射使用含 75 毫克阿利西尤单抗 (进口药物批准文号 S20190042, 商品名波立达, 通用名 Aliroucumab, 品牌名称 Praluent, 生产厂家 sanofi-aventis 集团, 法籍公司) 的疗程, 该药品通过皮下给药, 每两周执行一次, 整个疗程持续时间达三个月。实施的治疗方案分为两组, 第一组采用了兴安药业出品、凭证号为 H20193043、剂量为 10 毫克的联合阿托伐他汀钙片进行医治, 患者须于每晚就寝前通过口服方式摄取一次该药物, 疗程持续三个月。第二组则使用了北大维信生物科技所提供的血脂康胶囊, 每个胶囊含量为 0.3 克, 批准文号为 Z10950029, 该药物的摄取剂量是每日两次, 每次 0.6 克, 同样遵循为期三个月的疗程。

### 1.3 观察指标

追踪观察两组病人接受治疗前后, 在第 1、4、12 周时, 其总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇的水平波动情况。同时, 进行血脂水平的连续性评估, 包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白 (a)。同时还会检测肝功能指标, 涉及丙氨酸转氨酶与谷草转氨酶, 及肾功能 (肌酐水平) 与骨骼肌酶活性 (肌酸激酶) 等多项生化指数的变化。

### 1.4 统计学方法

运用 SPSS20.0 统计学软件进行数据统计分析, 计

量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 t 检验, 两组间不同时间点数据比较采用重复测量方差分析法, 检测是否满足 Mauchly 球形假设, 不满足时用 Greenhouse-Geisser 校正。检验水准  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者基本资料比较无明显差别 ( $P > 0.05$ )。详见表 1。

表 1: 两组患者一般情况比较

组别	例数 (n)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	高血压	糖尿病
阿托伐他汀组	15	71.8±0.87	9/6	11	6
血脂康胶囊组	15	73.7±0.95	10/5	10	8

注: 两组患者一般资料比较,  $P > 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后肝功能、肾功能变化情况比较

阿托伐他汀组患者治疗前和治疗后 3 个月后, ALT 和 AST 升高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但升高数值均小于三倍正常值, CK 和 Cr 无明显变化。肝功能、肾功能无明显改变。血脂康胶囊组患者治疗前和治疗后 3 个月后, 肝功能、肾功能无明显改变。详见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后血脂变化情况比较

在治疗前与治疗结束一周、一个月和三个月的时间点上进行对比, 发现两批患者的总胆固醇 (TC) 水平均有显著降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 阿托伐他汀组降幅分别为 34.21%、39.18% 和 43.29%, 血脂康胶囊组降幅分别为 34.89%、40.86% 和 43.66%。阿托伐他汀组治疗前后对 TG 无明显影响, 血脂康胶囊组治疗后 TG 水平明显下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 1 周、1 个月及 3 个月降幅分别为 20.24%、28.83% 和 25.77%。两组患者治疗前和治疗后 1 周、一个月和 3 个月 LDL-C 水平比较, 差异具有显著意义 ( $P$

表 2: 两组患者治疗前后肝、肾功能情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数 (n)	ALT (U/L)	AST (U/L)	CK (U/L)	Cr (umol/L)
阿托伐他汀组	治疗前	15	29.53±3.49	32.66±3.97	55.86±4.59	87.46±4.45
	治疗后 3 个月	15	32.26±3.36*	34.46±3.87*	54.73±4.24	88.20±4.03
血脂康胶囊组	治疗前	15	19.26±2.21	22.73±3.52	49.00±3.00	88.40±3.09
	治疗后 3 个月	15	19.46±1.82	21.33±2.26	48.26±3.29	88.66±2.74

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。

表 3: 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数 (n)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	脂蛋白(a)(mg/L)
阿托伐他汀组	治疗前	15	5.64±0.17	1.66±0.16	1.13±0.06	3.81±0.18	359.40±62.54
	治疗后 1 周	15	3.71±0.13*	1.46±0.11	1.14±0.06	1.74±0.07*	262.7±39.52*
	降幅		34.21%	-	-	54.33%	26.89%
	治疗后 1 个月	15	3.43±0.11*	1.46±0.10	1.13±0.04	1.41±0.04*	234.2±28.78*
	降幅		39.18%	-	-	62.99%	34.82%
	治疗后 3 个月	15	3.20±0.09*	1.43±0.10	1.14±0.04	1.25±0.02*	215.8±23.99*
降幅		43.29%	-	-	67.19%	39.96%	
血脂康胶囊组	治疗前	15	5.36±0.19	1.63±0.14	1.21±0.11	3.45±0.15	484.73±87.33
	治疗后 1 周	15	3.49±0.14*	1.30±0.11*	1.25±0.12	1.51±0.07*	335.5±52.71*
	降幅		34.89%	20.24%	-	56.23%	30.78%
	治疗后 1 个月	15	3.17±0.16*	1.16±0.09*	1.22±0.11	1.34±0.06*	301.2±47.49*
	降幅		40.86%	28.83%	-	61.59%	37.86%
	治疗后 3 个月	15	3.02±0.16*	1.21±0.09*	1.21±0.12	1.21±0.04*	265.0±40.54*
降幅		43.66%	25.77%	-	64.93%	45.33%	

注: 治疗后 1 周、1 个月和 3 个月与治疗前比较, \*P < 0.05。

< 0.05), 降幅均 > 50%, 阿托伐他汀组降幅分别为 54.33%、62.99% 和 67.19%, 血脂康胶囊组降幅分别为 56.23%、61.59% 和 64.93%。两组治疗 3 个月后 LDL-C 值均小于 1.4 mmol/L, 阿托伐他汀组及血脂康胶囊组分别为 1.25±0.02\*1.21±0.04\*mmol/L。两组患者治疗前和治疗后 1 周、一个月和 3 个月脂蛋白(a)水平比较, 差异具有显著意义 (P < 0.05), 阿托伐他汀组降幅分别为 26.89%、34.82% 和 39.96%, 血脂康胶囊组降幅分别为 30.78%、37.86% 和 45.33%。详见表 3。

### 3 讨论

针对冠状动脉心脏病, 尤其是急性冠脉综合征 (ACS) 的治疗, 以 LDL-C 指标为目标的他汀类药物减脂疗法是治疗的关键<sup>[11]</sup>。尽管我国针对冠状动脉心脏病患者血脂控制的流行病学调查结果表明, 仍有超过三分之一的病人在定期使用他汀系列药物进行治疗的情况下, 其血脂指数依旧未能符合健康标准<sup>[12]</sup>。心血管疾病的风险显著增加。利用针对 PCSK9 (前体蛋白转换酶 Kexin 9 型的枯草溶菌素) 的抑制剂, 在他汀类药物治疗之上, 能够进一步使胆固醇含量降低 60%<sup>[13]</sup>。最新研发出的全人源单克隆抗体, 名为阿利西尤单抗, 其主要机制为阻断 PCSK9, 可与 PCSK9 特定抗原紧密结合,

避免 LDL 受体遭到分解, 从而提升低密度脂蛋白胆固醇的清除作用, 有效降低血液中的低密度脂蛋白胆固醇含量。ODYSSEY 系列的研究表明, 在极高危心血管疾病患者中, 无论是单独使用阿利西尤单抗还是与他汀类药物联合使用, 都能显著降低 LDL-C 的含量<sup>[14-18]</sup>。本研究选取年龄在 70 岁以上 ACS 冠心病患者 30 例, 观察期为 3 个月。阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙组与阿利西尤单抗联合血脂康组, 对照两批病患在接受治疗前以及随后 1 周、1 个月与 3 个月时的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 含量, 结果显示差异达到了统计学上的显著性 (P < 0.05), 减少比例均超过了 50%。具体而言, 服用阿托伐他汀的患者降低了 54.33%、62.99% 以及 67.19%, 而血脂康胶囊治疗组的对应降幅为 56.23%、61.59% 和 64.93%。两组治疗 3 个月后 LDL-C 值均小于 1.4 mmol/L, 阿托伐他汀组及血脂康胶囊组分别为 1.25±0.02\*1.21±0.04\*mmol/L。我国新颁布的《急性冠状动脉综合征病人血脂调节的临床指南共识》以及《中国专家对极高危动脉粥样硬化性心血管疾病病人血脂调节的共识》, 都将低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的治疗目标设定为低于 1.4 毫摩 / 升, 并要求下降比例达到或超过 50%。本次研究的结果表明, 在使用阿利西尤单

克药物联合疗法的两组患者中,均实现了上述治疗目标。

血脂康的制作过程涉及将特定的红曲菌植入精选粳米中,并通过先进的生物医药技术进行发酵和提纯。该产品的主要有效成分是一组无定形结构的13种洛伐他汀同类物质,含有8%的不饱和脂肪酸、植物固醇以及少许的类黄酮等复合元素<sup>[19]</sup>。血脂康胶囊每颗含2.5毫克洛伐他汀,而每日所需的治疗用量(1200毫克)内则包含了10毫克洛伐他汀。该药物主要作用是阻碍体内胆固醇的自我合成过程,并可抑制甘油三酯的生成。与化学方式制得的洛伐他汀相比,血脂康所含洛伐他汀的晶体结构显得较为不规则,由此导致其在人体内部具有更佳的溶解度<sup>[20]</sup>。血脂康中的辅助物质能够降低洛伐他汀酸在肝部的初次代谢作用,增进这一活性成分在肝中的生物可用性<sup>[21]</sup>。血脂康的安全性相当可靠,在针对中国人群进行的二级预防调研中展现了其临床效益<sup>[22]</sup>,适用于中度降低胆固醇的药品,也可做为对他汀类药物有不耐症患者的备选治疗方案。研究成果展示,治疗前与治疗一周、一个月和三个月后对比分析,所观察到的两批病患,其血清总胆固醇及低密度脂蛋白

胆固醇含量均有显著性降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。在治疗前后,使用阿托伐他汀的病患观察到其三酰甘油(TG)未有显著变化,但经过血脂康胶囊治疗的患者,则其三酰甘油水平有了显著的降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

血脂康安全性高、副作用小,肝酶和肌酶异常少见<sup>[23]</sup>,本研究中阿托伐他汀组患者治疗前和治疗后3个月后,ALT和AST升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但升高数值均小于三倍正常值,CK和Cr无明显变化。血脂康胶囊组患者治疗前和治疗后3个月后,肝功能、肾功能及肌酶无明显改变。

因此,阿利西尤单抗联合血脂康治疗在老年ACS患者治疗中,与阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙相比较均能显著降低总胆固醇及LDL-C,血脂水平达标,且可降低甘油三酯(TG)水平,副作用发生率低且容忍度高,然而由于本研究所涵盖的样本数量偏少,且追踪观察期限较短,加之不良临床事件稀少,难以对心脏血管问题的危险性以及药品相关的不利反应风险做出完整评估。

#### 参考文献:

[1] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016,31(10):937-950.

[2] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. Rev Esp Cardiol(Engl Ed), 2017,70(2): 115.

[3] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. Endocr Pract, 2017,23(Suppl 2): 1-87.

[4] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163,641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018,260:196-203.

[5] Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management

of Statin Intolerance in 2018: still more questions than answers[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018,18(3):157-173.

[6] 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.

[7] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ AHA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2019,139(25): e1082-e1143.

[8] 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020,35(10):941-947.

[9] 袁祖贻, 韩雅玲. 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]. 中华心血管杂志, 2020,48(4):280-286.

[10] 崔国雄, 李飞. 血脂康对不稳定型心绞痛患者

血脂、炎症因子及颈动脉粥样斑块的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(23):54-56.

[11]Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J].N Engl J Med,2019,381(16):1557-1567.DOI: 10.1056 /NEJMra1806939.

[12]Gao F, Zhou YJ, Hu DY, et al. Contemporary management and attainment of cholesterol targets for patients with dyslipidemia in China[J].PLoS One,2013,8(4):e47681.DOI:10.1371/journal.pone.0047681

[13]Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardio-vascular outcomes after acute coronary syndrome[J].N Engl J Med,2018,379(22):2097-2107.DOI: 10.1056 /NEJMoa1801174.

[14]Kereiakes DJ,Robinson JG.Cannon CP.et al.Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy:The ODYSSEY COMBO I study[J].Am Heart J, 2015, 169( 6 ): 906-915.e13.

[15]Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins:the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial[J].Eur Heart J,2015,36(19):1186-1194.

[16]Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, et al.A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I[J].Atherosclerosis,2016,254: 254-262.

[17]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.

[18]Stroes E, Guyton JR, Lepor N, et al.Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy:The ODYSSEY CHOICE II Study[J].J Am Heart Assoc,2016,5(9):1-1.

[19]张茂良. 血脂康有效成分研究[J].中国新药杂志,1998,7(3): 213. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.1998.03.021.

[20]Chen CH, Uang YS, Wang ST, et al. Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012,2012:127043. DOI: 10.1155/2012/127043.

[21]Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products [J]. Int J Pharm, 2013,444(1-2):18-24. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.028.

[22]Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(12): 1689-1693. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.

[23]陈亚红,江成功,刘梅林,等.老年患者应用不同类型他汀的疗效及安全性分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(11): 910-915. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.008.

---

经费资助：云南省科技厅基础研究计划项目，编号：202101AZ070001-231

---

#### 作者简介：

高彦（1979.5.26-），女，汉，曲靖，大理医学院，大学本科，临床医学，心血管内科。

通讯作者：顾亚丽（1985.9-），女，汉，云南·曲靖，毕业：大理学院，学士学位，临床医学，研究方向：心血管专业。