

依折麦布联合阿托伐他汀对高胆固醇血症患者血浆脂蛋白磷脂酶A2水平的影响

王杰英

东莞市第五人民医院 心血管内科, 广州 东莞 523900

摘要: **目的** 探讨依折麦布联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症患者的效果及对血浆脂蛋白磷脂酶A2 (Lp-PLA2) 水平的影响。**方法** 选取东莞市第五人民医院确诊的高胆固醇血症患者300例, 病例收集时间2017年1月—2017年6月, 采用随机数字表法分为联合组 (阿托伐他汀 20 mg/d+依折麦布 10 mg/d)、他汀组 (阿托伐他汀 20 mg/d) 各150例, 连续治疗3个月, 检测并对比两组治疗前后的血脂水平和Lp-PLA2。**结果** 治疗前, 联合组和他汀组患者的血清总胆固醇 (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)、Lp-PLA2水平差异均无统计学意义; 两组患者治疗后的血清TC、TG、LDL-C、Lp-PLA水平较治疗前均显著的降低, HDL-C水平较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 联合组患者的血清TC、TG、LDL-C、Lp-PLA2水平较他汀组显著降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 联合组患者显效率为80.00%, 总有效率为96.67%, 他汀组显效率为69.33%, 总有效率为91.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。联合组患者不良反应发生率8.67%, 与他汀组的6.00%比较, 差异无统计学意义。**结论** 依折麦布联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症患者的效果优于单纯使用他汀类药物治疗, 并且对血浆Lp-PLA2水平具有很好的改善作用。

关键词: 阿托伐他汀; 依折麦布; 高胆固醇血症; 脂蛋白磷脂酶A2

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 06-1202-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.029

Effects of atorvastatin and ezetimibe on plasma lipoprotein phospholipase A2 in patients with hypercholesterolemia

WANG Jieying

Cardiovascular Department of the Fifth People's Hospital of Dongguan City, Dongguan 523900, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of atorvastatin combined with ezetimibe on patients with hypercholesterolemia and the effect on plasma Lp-PLA2 levels. **Methods** 300 cases of hypercholesterolemia diagnosed by the Fifth People's Hospital of Dongguan City were selected. The case collection time was from January 2017 to June 2017. Randomized digital table method was divided into a combination group (atorvastatin 20 mg/d + ezetimibe 10 mg/d), statin group (atorvastatin 20 mg/d) 150 cases each, continuous treatment for 3 months to observe the two groups Clinical effects. **Results** There were no significant differences in serum TC, TG, HDL-C, LDL-C, and Lp-PLA2 levels between the combination group and the statin group before treatment. The levels of serum TC, TG, HDL-C, LDL-C and Lp-PLA in the two groups were significantly lower than those in the group before treatment. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TC, TG, LDL-C, and Lp-PLA2 in the combination group were significantly lower than those in the statin group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the marked effective of combined group was 80%, total effective was 96.67%, and marked effect of statin group was 69.33%, total effective was 91.33%, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was 8.67%, which was not statistically significant compared with 6% in the statin group. **Conclusion** Atorvastatin combined with ezetimibe is better than statins alone in the treatment of hypercholesterolemia, and has a good improvement in plasma Lp-PLA2 levels.

收稿日期: 2019-01-16

基金项目: 东莞市社会科技发展一般项目(201650715001259)

第一作者: 王杰英(1984—), 男, 广东东莞市人, 心血管主治医师, 大学本科, 主要从事心血管研究工作。Tel: 13539089011 E-mail: hxm197109@163.com

Key words: atorvastatin; ezetimibe; hypercholesterolemia; lipoprotein phospholipase A2

高胆固醇血症是造成冠心病主要诱因,是由于血液中脂质在机体内发生代谢异常导致血液中脂含量增多,并在体内大量沉积,不能完全进行三羧酸循环^[1],剩余大量的脂质沉积在原本光滑的动脉内膜上,特别是在心血管动脉内壁上沉积的脂类物质堆积成大量类似粥样白色斑块,称为动脉粥样硬化病变^[2]。这些斑块渐渐增多造成动脉腔狭窄形成血栓,从而导致心脏缺血,产生心绞痛等疾病^[3]。

临床上治疗高胆固醇血症主要使用他汀类药物,其中以阿托伐他汀为代表,单纯应用阿托伐他汀时,能有效降低血脂黏稠度,但对患者血清中血浆脂蛋白磷脂酶A2(Lp-PLA2)含量改善不大,远期效果不明显^[4]。本研究采用依折麦布联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症患者能收到较好的疗效,在降低血脂黏稠度的同时,改善血清Lp-PLA2水平,减少患者不良反应发生^[5]。本研究探讨依折麦布联合阿托伐他汀治疗高胆固醇血症患者的效果及对Lp-PLA2水平的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院确诊的高胆固醇血症患者300例,病例收集时间2017年1月—2017年6月,采用随机数字表法分为联合组(阿托伐他汀20 mg/d+依折麦布10 mg/d)、他汀组(阿托伐他汀20 mg/d)各150例。

联合组,男80例、女70例,年龄41~79岁,平均(58.5±11.0)岁,体质指数(BMI)(26.5±1.2)kg/m²,依据2007年《中国成人血脂异常防治指南》中的标准:低危患者23例、中危患者55例、高危患者57例、极高危患者15例。他汀组,男78例、女72例,年龄43~79岁,平均(59.2±13.0)岁,BMI(26.3±1.1)kg/m²,其中危险分层:低危患者26例、中危患者50例、高危患者55例、极高危患者19例。两组患者的年龄、性别、BMI、危险分层构成比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)高胆固醇血症患者的诊断标准参考2007年《中国成人血脂异常防治指南》中的标准;(2)年龄范围18~79岁;(3)既往无降脂治疗史或经过至少4周的药物洗脱期;(4)本研究经过医学伦理委员会的批准及患者的知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)伴有恶性肿瘤疾病;(2)肝肾疾病;(3)内分泌系统疾病(糖尿病、甲亢等);(4)孕

期及哺乳期妇女;(5)心肌炎、脑血管意外、重大手术史等;(6)对治疗药物具有严重的过敏反应。

1.3 治疗方法

两组患者入院后立即完善相关检查,根据需要予以卧床休息、吸氧、镇静、ICU监护等常规治疗。在常规治疗基础上,联合组给予阿托伐他汀(Merck Sharp & Dohme Limited 生产,国药准字J20090001,规格10 mg,批号20160511)20 mg/d+依折麦布(MSD International GmbH 生产,国药准字H20130837,规格10 mg,批号20162223)10 mg/d,他汀组给予阿托伐他汀20 mg/d,两组均连续治疗3个月观察临床效果。

1.4 观察指标及检测方法

检测并对比联合组和他汀组治疗前、治疗3个月后的血清总胆固醇(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)、Lp-PLA2。

抽取两组患者治疗前后清晨空腹静脉血,3 000 r/min离心30 min分取血清,置于-20℃冰箱保存待测。TC、TG、HDL-C、LDL-C采用酶测定方法进行检测;Lp-PLA2采用ELISA方法检测,严格按照试剂盒说明书操作。

1.5 疗效标准

临床疗效判断标准参考《新药(西药)调整血脂药物的临床研究指导原则》制定。显效为治疗后TC降低超过20%;有效为治疗后TC降低范围10%~19%;无效为治疗后TC降低未达到上述标准;恶化为治疗后TC升高超过10%。

显效率=显效例数/本组例数

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.6 统计学方法

统计软件采用SPSS16.0,采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用两组独立样本的非参数检验或 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的血脂指标变化比较

治疗前,联合组和他汀组患者的血清TC、TG、HDL-C、LDL-C水平差异均无统计学意义;两组患者治疗后的血清TC、TG、LDL-C水平较本组治疗前均显著的降低,HDL-C水平较本组治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合组患者的血清TC、TG、LDL-C

水平显著低于他汀组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者的血浆 Lp-PLA2 比较

治疗前,联合组和他汀组患者的血浆 Lp-PLA2 水平差异均无统计学意义;两组患者治疗后的血浆 Lp-PLA2 水平较本组治疗前均显著的降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组患者的血浆 Lp-PLA2 水平较他汀组显著的降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者的血脂指标变化比较

Table 1 Comparison on blood lipid indices between two groups

组别	时间	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
他汀	治疗前	1.63±0.34	6.24±0.88	1.25±0.22	3.94±0.71
	治疗后	1.40±0.21*	5.52±0.65*	1.45±0.18*	3.39±0.55*
联合	治疗前	1.69±0.31	6.31±0.95	1.21±0.19	3.89±0.66
	治疗后	1.28±0.24**	5.10±0.78**	1.48±0.15*	3.10±0.52**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与他汀组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs atorvastatin group after treatment

表2 两组患者的血浆 Lp-PLA2 比较

Table 2 Comparison on plasma Lp-PLA2 between two groups

组别	n/例	Lp-PLA2/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
他汀	150	214.9±20.7	178.0±12.8*
联合	150	211.6±18.4	171.4±11.2**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与他汀组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs atorvastatin group after treatment

表3 两组患者的临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	显效率/%	总有效率/%
他汀	150	104	33	13	69.33	91.33
联合	150	120	25	5	80.00*	96.67*

与他汀组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs atorvastatin group

3 讨论

血脂是血浆 TC、TG 和其他脂质如磷脂的统称^[6],多种心血管疾病的发生与 TC 和 TG 含量密切相关^[7]。体内 TC 主要以游离胆固醇和胆固醇酯的形式附着于人体内脏器官表面,循环血液系统中的

2.3 两组患者的临床疗效比较

治疗后,联合组患者显效率为 80.00%,总有效率为 96.67%,他汀组显效率为 69.33%,总有效率为 91.33%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者的不良反应发生率比较

联合组患者不良反应发生率 8.67% 与他汀组的 6.00% 比较,差异无统计学意义,见表4。

表4 两组患者的不良反应发生率比较

Table 4 Comparisons on adverse reactions between two groups

组别	n/例	乏力/例	恶心/例	头晕/例	不良反应发生率/%
他汀	150	4	4	1	6.00
联合	150	3	6	4	8.67

TC 和 TG 必须与载脂蛋白进行结合,以形成脂蛋白,以便随血液循环运输到组织和器官进行新陈代谢以维持机体正常生理功能^[8]。当发生高血脂症时,TC 含量升高,不能与载脂蛋白进行有效结合,剩余较多 TC 会妨碍机体进行三羧酸循环,影响正常新陈代谢功能。增多的 TC 使血流不畅,血管发生狭窄,是引起冠状动脉粥样硬化的主要原因,并可引发心绞痛^[9]。

阿托伐他汀等他汀类药物是三羟基三甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,该类药物最早是从培养霉菌的培养液中提取而来,在一定程度上降低 TC 含量,其药理作用是,明显降低血浆 TG 和 TC 含量,能明显抑制肝脏合成 TC 的限速酶 HMG-CoA 还原酶活性,从而阻断 HMG-CoA 向甲基二羟戊酸的转化,而降低肝内 TC 合成量,以降低血浆 TC 含量^[10],解除对 TG 受体的持续结合,释放较多的 TG 受体,从而将多余的 TG 和 TC 运送进入肝脏和胆囊中,以进行有效消化吸收。但阿托

伐他汀在长期用药时易产生耐药性,不能有效降低TC含量,发生反射性TC含量增高,影响治疗效果^[1]。

在阿托伐他汀的基础上联合使用依折麦布能在降低TC同时,维持疗效。依折麦布具有高溶脂性,能结合到脂蛋白中,抑制细胞对胆固醇的氧化修饰,高胆固醇血症患者进行过多的胆固醇氧化修饰后,存在细胞毒性,能损伤内皮细胞,促进血清炎症因子分泌并聚集,依折麦布在降低胆固醇含量的同时能有效抑制氧化修饰作用,缓解动脉粥样硬化,缓解心绞痛等症状^[12]。联合用药能明显改善阿托伐他汀耐药性较弱的缺点,降低血液中的胆固醇含量,防止胆固醇含量反射性增加^[13]。本研究中表1显示,联合组患者治疗后血清血脂含量均较他汀组低,说明使用阿托伐他汀联合依折麦布治疗高胆固醇血症时,能明显降低胆固醇和其他血脂含量,达到治疗目的。

高胆固醇血症中,血清中胆固醇含量与Lp-PLA2有关。Lp-PLA2是血浆中能与胆固醇进行特异性结合的酶类。当血清中胆固醇含量增高时,可使血浆Lp-PLA2含量相应增高。Lp-PLA2负责与胆固醇结合后将其转运至周围组织。因此当转运含量增多时,导致冠状动脉硬化的危险性增加^[14]。临床上血浆Lp-PLA2含量的变化,可作为冠心病二级预防和功效确定的主要参考指标,当存在低含量血浆Lp-PLA2时,表明血液中脂质含量较低^[15]。本研究中表2显示,治疗后虽然两组血浆Lp-PLA2含量均较低,但联合组较他汀组治疗后血浆Lp-PLA2含量更低,并且更接近于正常值,说明使用阿托伐他汀联合依折麦布治疗高胆固醇血症时,能有效降低血浆Lp-PLA2含量,同时可维持胆固醇的正常含量,治疗效果显著,降低冠心病等疾病的发生。

表3显示,两组患者治疗后均有临床疗效,但联合组较他汀组疗效更显著,说明使用阿托伐他汀联合依折麦布治疗高胆固醇血症时疗效更加。表4显示,两组患者治疗后不良反应发生率无明显差异,说明使用两组药物均产生一定程度不良反应,但程度较低,需要临床加以研究解决此类不良事件的发生。

综上所述,他汀联合依折麦布治疗高胆固醇血症患者的效果优于单纯使用他汀治疗,并且对血浆Lp-PLA2具有很好的调控作用。

参考文献

[1] Krysiak R, Gilowski W, Szkrobka W, et al. The effect of atorvastatin on cardiometabolic risk factors in

bromocriptine-treated premenopausal women with isolated hypercholesterolemia [J]. *Cardiov Therap*, 2015, 33(5): 282-287.

- [2] Kim S H, Jo S H, Lee S C, et al. Blood Pressure and cholesterol-lowering efficacy of a fixed-dose combination with irbesartan and atorvastatin in patients with hypertension and hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, factorial, multicenter phase III study [J]. *Clinic Therap*, 2016, 38(10): 2171-2184.
- [3] Ala S, Alvandipour M, Saeedi M, et al. Effects of topical atorvastatin on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *World J Surg*, 2017, 41(2):596-602.
- [4] Rajamannan N M. Atorvastatin Attenuates Bone Loss and Aortic Valve Atheroma in LDLR-/- Mice [J]. *Cardiology*, 2015, 132(1): 11-15.
- [5] Yang X, Li Y, Sun L, et al. NaoXinTong enhances atorvastatin-induced plaque stability while ameliorating atorvastatin-induced hepatic inflammation [J]. *J Cardio Pharmacol*, 2017, 69(1): 55.
- [6] Kim S H, Lee H L, Kim H L, et al. GW27-e0168 Efficacy and safety of fixed-dose combination of irbesartan / atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): C155-C155.
- [7] Futema M, Shah S, Cooper J A, et al. Refinement of variant selection for the LDL-C genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical Familial Hypercholesterolemia and replication in samples from six countries[J]. *Clinic Chem*, 2015, 61(1): 231-238.
- [8] Ference B A, Majeed F, Brook R D, et al. Effect of naturally random allocation to lower LDL-C mediated polymorphisms in NPC1L1, HMGCR or both on the risk of coronary heart disease: A 2x2 factorial Mendelian randomization study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(15): 1552.
- [9] Quispe R, Manalac R J, Faridi K F, et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: the very large database of lipids-4 (VLDL-4) study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 243-250.
- [10] Kühnast S, Fiocco M, Jw V D H, et al. Innovative pharmaceutical interventions in cardiovascular disease: Focusing on the contribution of non-HDL-C / LDL-C-lowering versus HDL-C-raising: A systematic review and meta-analysis of relevant preclinical studies and clinical trials[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A): 48.
- [11] Li J J, Zhang Y, Li S, et al. Large HDL subfraction but NOT HDL-C is closely linked with risk factors, coronary

- severity and outcomes in a cohort of nontreated patients with stable coronary artery disease: A prospective observational study [J]. *Medicine*, 2016, 95(4): e2600.
- [12] Corey K E, Vuppalanchi R, Wilson L A, et al. NASH resolution is associated with improvements in hdl and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels [J]. *Aliment Pharmacol Therap*, 2015, 41(3): 301.
- [13] Lin J, Zheng H, Cucchiara B L, et al. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke [J]. *Neurology*, 2015, 85(18): 1585.
- [14] Chen X, Kai W, Xu W, et al. Discovery of Potent and orally active lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) inhibitors as a potential therapy for diabetic macular edema [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(6): 2674-2687.
- [15] Mahmut A, Mahjoub H, Boulanger M C, et al. Circulating Lp-PLA2 is associated with high valvuloarterial impedance and low arterial compliance in patients with aortic valve bioprostheses [J]. *Clinic Chim Acta*, 2016, 455(10): 20-25.