

脂降宁片联合依洛尤单抗治疗他汀不耐受高脂血症的临床研究

李哲¹, 李响², 崔兆国^{3*}

1. 大连大学附属中山医院 药物临床试验机构办公室, 辽宁 大连 116001

2. 大连大学附属中山医院 肿瘤科, 辽宁 大连 116001

3. 大连大学附属中山医院 影像科, 辽宁 大连 116001

摘要: **目的** 探讨脂降宁片联合依洛尤单抗治疗他汀不耐受高脂血症的临床疗效。**方法** 选取2021年7月—2023年7月大连大学附属中山医院收治的他汀不耐受高脂血症患者124例。依据用药情况分为对照组(62例)和治疗组(62例)。对照组患者皮下注射依洛尤单抗注射液, 140 mg/次, 1次/15 d; 在对照组基础上, 治疗组口服脂降宁片, 4片/次, 3次/d; 两组患者治疗8周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者缓解症状时间, 血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、内皮素-1(ET-1)、白细胞介素-6(IL-6)、P-选择素(P-selectin)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为95.16%, 明显高于对照组(83.87%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状好转时间均明显早于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者TC、TG、LDL-C水平比治疗前明显降低, 而HDL-C明显升高($P < 0.05$), 且治疗组血脂水平明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清ET-1、IL-6、P-选择素、TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 依洛尤单抗与脂降宁片协同治疗, 有效改善高脂血症患者症状, 较好调节内血脂含量, 降低体内炎症反应。

关键词: 脂降宁片; 依洛尤单抗注射液; 他汀不耐受高脂血症; 总胆固醇; 高密度脂蛋白; 内皮素-1; P-选择素

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)04-0926-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.017

Clinical study on Zhijiangning Tablets combined with evolocumab in treatment of statin intolerance hyperlipidemia

LI Zhe¹, LI Xiang², CUI Zhaoguo³

1. Office of Clinical Drug Trial Institutions, Affiliated Zhongshan Hospital Dalian University, Dalian 116001, China

2. Department of Oncology, Affiliated Zhongshan Hospital Dalian University, Dalian 116001, China

3. Department of Imaging, Affiliated Zhongshan Hospital Dalian University, Dalian 116001, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Zhijiangning Tablets combined with evolocumab in treatment of statin intolerance hyperlipidemia. **Methods** Patients (124 cases) with statin intolerance hyperlipidemia in Affiliated Zhongshan Hospital Dalian University from July 2021 to July 2023 were randomly divided into control (62 cases) and treatment (62 cases) group. Patients in the control group were hypodermic injection administered with Evolocumab Injection, 140 mg/time, once every 15 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhijiangning Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, and the levels of serum TC, TG, LDL-C, HDL-C, ET-1, IL-6, P-selectin and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 95.16%, which was significantly higher than that of the control group (83.87%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG and LDL-C in two groups were significantly lower than those before treatment, while HDL-C was significantly increased ($P < 0.05$), and the blood lipid level in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ET-1, IL-6, P-selectin and TNF- α were significantly decreased in two groups, which in the treatment group were significantly lower than that in

收稿日期: 2023-12-04

基金项目: 大连市中医药科学研究计划项目(22Z11002)

作者简介: 李哲, 女, 研究方向为药学。E-mail: lizheyp@126.com

*通信作者: 崔兆国, 男, 副主任技师, 研究方向为医学影像学。E-mail: czg1983lz@163.com

the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment of Evolocumab Injection and Zhijiangning Tablets can effectively improve the symptoms of patients with hyperlipidemia, better regulate the content of blood lipids and reduce the inflammatory reaction *in vivo*.

Key words: Zhijiangning Tablets; Evolocumab Injection; statin intolerance hyperlipidemia; TC; HDL-C; ET-1; P-selectin

高脂血症是指血浆中脂质和脂蛋白水平异常，并由于脂肪代谢或运转异常所导致的病症，表现为高胆固醇血症、高三酰甘油血症或两者兼而有之、低高密度脂蛋白血症^[1]。随着生活、饮食结构条件的改善，以及过度的吸烟与饮酒，饮食结构失衡，其发病率也呈明显逐年递增^[2]。并且高脂血症的发病年龄也趋于年轻化，发病隐匿，临床早期症状不明显，难以自我察觉，严重危害患者健康，所以防治血脂异常刻不容缓，在医疗过程中，往往使用他汀类药物进行治疗，部分患者身体出现不适症状^[3]。中医古籍中并没有“高脂血症”病名的记载，现今高脂血症归为“肥人”“脂浊”范畴，与中风、肥胖等疾病关系密切^[4]。病位主要在肝、脾、肾三脏，病机以脏腑虚损为本，痰浊、瘀血、气滞、湿热为标，治以祛痰化浊、降脂行瘀，兼补肝脾肾之虚^[5]。脂降宁片具有行气散瘀和降脂活血的功效，能抑制脂肪组织细胞膜上的腺苷酸环化，减少脂肪细胞内环磷酸腺苷含量，从而达到降脂的目的^[6]。依洛尤单抗是前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂相结合的单克隆抗体药物，对血脂具有降脂快速而平稳的优势^[7]。为此，本研究探讨采用脂降宁片与依洛尤单抗治疗他汀不耐受高脂血症。

1 资料与方法

1.1 一般临床情况

选取 2021 年 7 月—2023 年 7 月大连大学附属中山医院收治的 124 例他汀不耐受高脂血症患者为研究对象，其中男 71 例，女 53 例；年龄 41~72 岁，平均年龄 (58.75 ± 12.35) 岁；病程 3.5~12.6 年，平均病程 (7.47 ± 2.81) 年；身体质量指数 (BMI) (23.46 ± 7.28) kg/m²；合并症：高血压 53 例，糖尿病 24 例，冠心病 47 例。本研究经过大连大学附属中山医院医学伦理委员会审查[(2020)伦审第(15)号]。

纳入标准：(1) 符合《中国成人血脂异常防治指南 2016 年》^[8] 诊断标准；(2) 近期未服用其他药物进行降脂治疗；(3) 患者对他汀类药物不耐受；(4) 自愿参与试验，签订知情同意。

排除标准：(1) 血友病及凝血功能严重不全者；(2) 对本研究药物或其中成分过敏者；(3) 近期使用

糖皮质激素等能够影响血脂的药物患者；(4) 患有免疫性疾病者；(5) 属于严重继发性高脂血症者及精神性疾病者。

1.2 药物

依洛尤单抗注射液由 Amgen Manufacturing, Limited (AML) 生产，规格 1 mL: 140 mg，产品批号 202103026、202301019。脂降宁片由通化金恺威药业有限公司生产，规格 0.33 g/片，产品批号 202106017、202304027。

1.3 分组及治疗方法

依据用药情况分为对照组 (62 例) 和治疗组 (62 例)，其中对照组男 36 例，女 26 例；年龄 41~70 岁，平均年龄 (58.29 ± 10.74) 岁；病程 3.5~11.9 年，平均病程 (7.58 ± 1.75) 年；BMI (24.05 ± 7.54) kg/m²；合并症：高血压 27 例，糖尿病 13 例，冠心病 22 例。治疗组男 35 例，女 27 例；年龄 43~72 岁，平均年龄 (57.81 ± 12.42) 岁；病程 4.9~12.6 年，平均病程 (7.61 ± 2.92) 年；BMI (23.72 ± 7.39) kg/m²；合并症：高血压 26 例，糖尿病 11 例，冠心病 25 例。两组患者性别、年龄、病程、BMI、合并症等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组皮下注射依洛尤单抗注射液，140 mg/次，1 次/15 d；在对照组基础上，治疗组口服脂降宁片，4 片/次，3 次/d；两组患者治疗 8 周观察治疗情况。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效：高脂血症患者的头晕、疲劳犯困症状基本消失，血脂含量恢复正常。有效：症状轻度腹痛、腿抽筋症状缓解明显，血脂水平有所恢复。无效：上述症状几乎未见改变，患者病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状好转时间 药物干预后，分析高脂血症患者头晕、疲劳犯困、头疼、眼花等症状好转情况。

1.5.2 血脂水平 治疗前后，对患者进行机体内血脂超高程度评估，使用美国飞利浦 4600 型全自动血液分析仪对总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平进行测定，遵循试剂说明操作。

1.5.3 实验室指标 抽取患者清晨空腹上肢静脉血 5 mL, 离心 10 min, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检; 采用酶联免疫吸附法分析检测 P-选择素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内皮素-1 (ET-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 严格按照试剂盒说明执行。

1.6 不良反应

药物干预时期, 分析比较头痛、局部疼痛、荨麻疹、皮疹的不良反应发生率。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 95.16%, 明显高于对照组 (83.87%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后, 治疗组头晕、疲劳犯困、头疼、眼花等症状好转时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血脂水平比较

治疗后, 两组患者 TC、TG、LDL-C 水平比治

疗前明显降低, 而 HDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学比较

治疗后, 两组患者血清 ET-1、IL-6、P-选择素、TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 ET-1、IL-6、P-选择素、TNF- α 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 对照组头痛 2 例, 局部疼痛 1 例, 荨麻疹 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 8.06%; 治疗组头痛 1 例, 荨麻疹 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 4.84%, 两组不良反应比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

高脂血症是一种发病原因较为复杂的内科常见慢性病, 其发病率逐年增高, 且该病易反复, 能够引起其他系列相关疾病。因经济、社会压力等因素, 人们长期精神紧张或情绪压抑, 导致思虑过度, 肝脏功能异常, 影响全身气机不能通畅调节, 所摄

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	34	18	10	83.87
治疗	62	50	9	3	95.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	头晕好转时间/周	疲劳犯困好转时间/周	头疼好转时间/周	眼花好转时间/周
对照	62	7.52 ± 2.17	7.83 ± 1.58	6.67 ± 1.78	5.37 ± 1.16
治疗	62	$5.19 \pm 1.64^*$	$5.08 \pm 0.96^*$	$4.39 \pm 1.07^*$	$3.28 \pm 0.47^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TC, TG, HDL-C, and LDL-C between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	62	治疗前	6.73 ± 1.68	3.79 ± 0.86	13.51 ± 2.68	4.58 ± 1.66
		治疗后	$5.07 \pm 1.13^*$	$2.03 \pm 0.72^*$	$15.37 \pm 3.54^*$	$2.32 \pm 0.82^*$
治疗	62	治疗前	6.82 ± 1.55	3.68 ± 0.75	13.50 ± 2.75	4.67 ± 1.49
		治疗后	$3.67 \pm 0.59^{*\Delta}$	$1.37 \pm 0.19^{*\Delta}$	$20.54 \pm 5.79^{*\Delta}$	$1.27 \pm 0.29^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	P-选择素/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	62	治疗前	68.75±13.47	53.62±12.74	26.49±8.56	48.52±14.73
		治疗后	59.36±11.51*	42.27±9.83*	20.45±5.49*	25.43±8.02*
治疗	62	治疗前	68.83±13.52	53.73±11.85	26.51±7.95	48.47±13.65
		治疗后	40.46±8.63*▲	23.87±7.09*▲	17.62±3.19*▲	16.69±5.61*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	局部疼痛/例	荨麻疹/例	皮疹/例	不良反应率/%
对照	62	2	1	1	1	8.06
治疗	62	1	0	1	1	4.84

入的营养物质在转化的过程中发生异常紊乱^[10]。过多的油脂堆积在体内,引发血脂升高,不仅给患者及家属在精神和经济上带来沉重的负担,严重影响患者的生活质量和降低生活幸福指数^[11]。现代医学中调节血脂类药物种类较多,具有临床运用研究广泛与疗效确切的特点。然而调脂药物的不良反应也不可忽视,如导致转氨酶及血清肌酸激酶升高、横纹肌溶解等,寻求更合适安全有效的中药治疗方案更加重要^[12]。中医学认为该病属“脂浊”范畴,《素问·通评虚实论》中记载:“气满发臑,甘肥贵人,则膏粱之族也”^[13]。饮食所伤、情志失调、先天禀赋不足、劳逸失当等,导致脏腑气化功能失司,气血津液运化失常,形成本病的病理基础^[14]。脂降宁片由山楂、制何首乌、丹参、葛根、瓜蒌、决明子共 6 味中药及另加辅药氯贝酸铝、维生素 C 组成的中成药,诸药合用具有抑制脂肪组中脂蛋白脂酶的合成和释放,促进胆固醇排泄,使病情减的作用^[15]。依洛尤单抗是 PCSK9 抑制剂,能够实现快速、高效、持久调脂的作用^[16]。

本研究结果显示,药物干预后,与对照组比较,治疗组头晕、疲劳犯困、头痛、眼花好转时间均短于对照组;治疗组的 TC、TG、LDL-C 水低于对照组, HDL-C 水平高于对照组。说明同时应用脂降宁片与依洛尤单抗治疗,可较快地改变高血脂症状,并促使低密度脂蛋白显著降低,从而使高密度脂蛋白升高,患者整体机能得到较好的恢复。

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗

后的 ET-1、IL-6、P-选择素、TNF-α 水平均低于对照组。说明脂降宁片与依洛尤单抗联合治疗,能够有效控制血脂,还能改善患者的血管内皮功能,从而降低血清胆固醇和三酰甘油水平,加速机体内血液的流通,促使整体症状达到快速好转。ET-1 是内皮功能障碍的重要指标,其水平升高可提示血管内皮受损程度严重。IL-6 是炎症介质因子,其水平升高可参与机体炎症聚集,促进血管平滑肌细胞增殖,加速动脉硬化的进程^[17]。P-选择素与机体超重肥胖有关,其水平升高可诱导血脂高患者血液处于高凝状态,且加重心血管病情的风险。TNF-α 属促炎趋向因子,水平升高进一步激活内膜细胞,并诱导 NF-κB 活性,增强高血脂患者炎症反应状态,促使病情加重^[18]。

综上所述,脂降宁片与依洛尤单抗协同治疗,有效改善高血脂患者症状,机体内血脂含量得到较好调节,并降低体内炎性反应,且安全有效,值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张沛然,郭改会. 高脂血症的发病机制及分类 [J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 18-20.
[2] 钱文迪. 浅析高脂血症的药物治疗 [J]. 中外健康文摘, 2013(10): 107.
[3] 姜雪. 高脂血症用药指导及临床意义 [J]. 医药前沿, 2014(24): 173-174.
[4] 喻姗,季光. 中医对高脂血症的研究进展 [J]. 中医学,

- 2018, 7(5): 307-313.
- [5] 单体亮, 张学新, 马淑然, 等. 中医对高脂血症的认识及辨证研究进展 [J]. 中国医药, 2014, 9(1): 141-144.
- [6] 魏群. 脂降宁片治疗高脂血症 60 例 [J]. 中医研究, 2002, 15(5): 35-36.
- [7] 胡耀红, 王慧峰, 邬冬梅, 等. 依洛尤单抗对冠心病合并高脂血症病人血脂和超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(20): 3774-3776.
- [8] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 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): 937-953.
- [9] 魏保生. 心血管病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 519-528.
- [10] 施毅. 对门诊高脂血症病人调查问卷的分析 [J]. 药学服务与研究, 2014, 14(1): 52-54.
- [11] Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, *et al.* Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(11): 1770-1772.
- [12] Hamann A, Flier J S, Lowell B B. Decreased brown fat markedly enhances susceptibility to diet-induced obesity, diabetes, and hyperlipidemia [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(1): 21-29.
- [13] 于克娇. 中医对高脂血症的认识及治疗现状 [J]. 中国航天工业医药, 2000, 2(4): 39-40.
- [14] 黄波夫. 中医治疗高脂血症研究进展 [J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(3): 102-104.
- [15] 任阳, 谢圆媛. 脂降宁片对老年高血压合并高脂血症病人血脂的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16): 2371-2374.
- [16] 冯先虎, 侯益, 刘亮, 等. 依洛尤单抗治疗血脂异常有效性及安全性的系统评价 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11): 994-1000.
- [17] 鹿永, 李娜, 沈烈, 等. 细胞因子 ET-1, IL-1 β 和 IL-6 在脑脊液和血清中的差异表达及其意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(5): 27-29.
- [18] 武维恒, 朱林, 祁春梅, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆 P-选择素、C-反应蛋白、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 和细胞间黏附分子-1 变化及其临床意义 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(S1): 422-423.

[责任编辑 金玉洁]