

依洛尤单抗联合非诺贝特治疗混合型高脂血症的临床研究

陈红利¹, 崔瑞洁¹, 元俊杰², 张莹³, 熊承云³, 郭献山³, 周艳红³, 薛艳玲⁴

1. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院) 药学部, 河南 新乡 453000
2. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院) 心血管内科, 河南 新乡 453000
3. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院) 内分泌科, 河南 新乡 453000
4. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院) 科教处, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 观察依洛尤单抗联合非诺贝特治疗混合型高脂血症的临床疗效及对血脂、血液流变学的影响。**方法** 回顾性选取 2024 年 2 月—2024 年 12 月新乡市中心医院收治的 90 例混合型高脂血症患者, 按照随机数字法将患者分为对照组和治疗组, 每组 45 例。对照组患者给予口服非诺贝特胶囊, 0.1 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上给予依洛尤单抗注射液, 首次治疗剂量为 140 mg, 随后每两周注射 1 次。两组用药 8 周。观察两组的治疗疗效, 比较两组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 95.56%, 显著高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 TG、TC、LDL-C 较前显著降低, HDL-C 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 与对照组对比, 治疗组 TG、TC、LDL-C 指标均较对照组更低, HDL-C 更高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血液流变学中全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度指标显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 与对照组对比, 治疗组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度均更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 ICAM-1、ET-1、Hcy 水平显著下降, NO 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 与对照组对比, 治疗组 ICAM-1、ET-1、Hcy 水平更低, 且治疗组 NO 水平更高 ($P < 0.05$)。**结论** 依洛尤单抗联合非诺贝特治疗混合型高脂血症疗效良好, 能够显著调节患者的脂质水平, 并改善血液流变学指标, 从而为优化高脂血症的管理策略提供指导。

关键词: 依洛尤单抗注射液; 非诺贝特胶囊; 混合型高脂血症; 总胆固醇; 甘油三酯; 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 全血高切黏度; 细胞间黏附分子-1; 内皮素-1

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)10-2526-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.016

Clinical study of elomumab combined with fenofibrate in treatment of mixed hyperlipidemia

CHEN Hongli¹, CUI Ruijie¹, QI Junjie², ZHANG Ying³, XIONG Chengyun³, GUO Xianshan³, ZHOU Yanhong³, XUE Yanling⁴

1. Department of Pharmacy, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical University), Xinxiang 453000, China
2. Department of Neurology, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical University), Xinxiang 453000, China
3. Department of Endocrinology, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical University), Xinxiang 453000, China
4. Department of Science and Education, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical University), Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of elomumab combined with fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia and its influence on blood lipids and hemorheology. **Methods** A retrospective selection was made of 90 patients with

收稿日期: 2025-04-07

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20221003)

作者简介: 陈红利, 副主任药师, 研究方向是药学。E-mail: chenhongli8687@163.com

mixed hyperlipidemia admitted to Xinxiang Central Hospital from February 2024 to December 2024. The patients were divided into control group and treatment group according to random number method, with 45 cases in each group. Patients in control group were *po* administered with Fenofibrate Capsules, 0.1 g each time, twice daily. Patients in treatment group were given Evolocumab Injection on basis of control group, the initial treatment dose was 140 mg, followed by injections every two weeks. Both groups were treated with medication for 8 weeks. The therapeutic effects of two groups was observed, levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, high shear viscosity of whole blood, low shear viscosity of whole blood, plasma viscosity, ICAM-1, NO, ET-1, and Hcy were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.56%, significantly higher than that of the control group (80.00%, $P < 0.05$). After treatment, TG, TC, and LDL-C in both groups decreased significantly compared with before, while HDL-C increased ($P < 0.05$). After treatment, compared with control group, the indicators of TG, TC, and LDL-C in treatment group were all lower than those in control group, and HDL-C was higher ($P < 0.05$). After treatment, high shear viscosity of whole blood, low shear viscosity of whole blood, and plasma viscosity in hemorheology of both groups decreased significantly ($P < 0.05$). After treatment, compared with control group, high shear viscosity of whole blood, low shear viscosity of whole blood, and plasma viscosity in treatment group were all lower ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum ICAM-1, ET-1, and Hcy in both groups decreased significantly, while NO increased ($P < 0.05$). After treatment, compared with control group, the levels of ICAM-1, ET-1, and Hcy in treatment group were lower, and the level of NO in treatment group was higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Elomumab combined with fenofibrate has a good therapeutic effect in treatment of mixed hyperlipidemia, and can significantly regulate the lipid levels of patients and improve hemorheological indicators, thereby providing guidance for optimizing the management strategies of hyperlipidemia.

Key words: Evolocumab Injection; Fenofibrate Capsules; mixed hyperlipidemia; TC; TG; LDL-C; HDL-C; high shear viscosity of whole blood; ICAM-1; ET-1

高脂血症是心血管疾病的重要危险因素，尤其是混合型高脂血症，由于其复杂的代谢机制，增加了心血管事件的风险^[1]。近年来，随着生活节奏的加快，人们的饮食结构方式发生着巨大变化，加之我国已步入老龄化社会，混合性高脂血症发病率也相应升高^[2]。高脂血症主要表现为血脂异常，包括低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和三酰甘油（TG）的增高。据统计，目前我国血脂异常的患病率高达 20% 以上^[3]。高脂血症具有隐匿性、进行性、渐进性及全身性的临床特点，是威胁患者生命健康的严重疾病^[4]。依洛尤单抗作为人前蛋白转化酶枯草溶菌素抑制剂，进而减少 LDL-C 的合成^[5]。非诺贝特为一种贝特类药物，进入体内后，经过酯酶的作用，能够迅速代谢成非诺贝特酸而起到降血脂作用^[6]。为此，本研究旨在通过评估依洛尤单抗联合非诺贝特治疗混合型高脂血症患者的临床疗效，探讨其对血脂水平和相关生物标志物的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2023 年 10 月—2024 年 10 月新乡市中心医院收治的 90 例混合型高脂血症患者，其中男 49 例，女 41 例；年龄 33~75 岁，平均年龄（58.61±13.42）岁；病程 2.5~13 年，平均（8.17±2.53）年；合并症：高血压病 72 例，糖尿病 18 例；身体质量指数（BMI）（25.31±8.45）kg/m²。本研究

经过新乡市中心医院医学伦理委员会审批，审核编号 2022-115-01（K）。

1.2 病例标准

纳入标准：（1）符合《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》^[7]诊断标准；（2）过去 4 周内未使用任何调脂药物；（3）患者签订知情同意书。

排除标准：（1）合并活动性溃疡、抑郁症者；（2）对本研究药物或其中成分过敏者；（3）近期有动脉出血病史的患者；（4）患有免疫性疾病者；（5）胆囊疾病、肝肾疾病所导致的继发性高脂血症患者。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字法将患者分为对照组和治疗组，每组 45 例。其中对照组男 25 例，女 20 例；年龄 33~71 岁，平均（58.31±13.16）岁；病程 2.5~12.4 年，平均病程（8.03±2.14）年；合并症：高血压病 35 例，糖尿病 10 例；BMI（25.19±8.23）kg/m²。治疗组男 24 例，女 21 例；年龄 35~75 岁，平均年龄（58.74±13.56）岁；病程 3.2~13 年，平均病程（8.31±2.60）年；合并症：高血压病 37 例，糖尿病 8 例；BMI（25.48±8.61）kg/m²。两组一般资料对比无统计学差异，具有临床可比性。

依洛尤单抗注射液（Amgen Manufacturing Limited LLC，1 mL：140 mg，产品批号 1153652、1160505）；非诺贝特胶囊（山东华鲁制药有限公司，

0.1 g/粒，产品批号 2401016、2401034)。

对照组患者给予口服非诺贝特胶囊，0.1 g/次，2 次/d。治疗组在对照组的基础上给予依洛尤单抗注射液，首次治疗剂量为 140 mg，随后每 2 周注射 1 次。两组用药 8 周观察治疗情况。

1.4 临床疗效评价标准^[8]

显效：治疗后，患者脂代谢指标恢复正常，症状基本消失。有效：血脂代谢指标减少 > 20%，症状有所缓解。无效：症状及血脂指标未见改变，有甚者加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血脂相关指标 治疗前后，采集患者空腹状态下 3 mL 静脉血液，置入含抗凝生化管中待检，采用美国飞利浦 KM4211 型全自动血液分析仪检测 TG、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)、LDL-C，均有检验师执行试剂标准进行分析。

1.5.2 血液流变学指标 治疗前后，患者空腹状态下卧位采集静脉血 4 mL，使用无锡 K-W4060 型全自动血流变检测仪检测全血黏度 (高切)、全血黏度 (低切)、血浆黏度，均由同 1 名检测人员进行分析。

1.5.3 血清炎性因子水平 在治疗前后，患者清晨时抽取外周静脉血 5 mL，采用 2 000 r/min 离心 15 min 后收集血清，在 -55 °C 冰箱中待检；运用酶联免疫吸附法检测细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、一氧

化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平，严格参照试剂盒 (上海信谊科技有限公司) 标准操作。

1.6 药物不良反应观察

治疗中，记录两组患者所发生肌肉疼痛、头痛、腹部不适、皮疹等不良情况，并进行对比分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件处理研究数据，计数资料用 χ^2 检验，以百分比表示；计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率 95.56%，显著高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组血脂指标比较

治疗后，两组患者 TG、TC、LDL-C 较同组治疗前显著降低，HDL-C 显著升高 ($P < 0.05$)；治疗后，与对照组对比，治疗组患者 TG、TC、LDL-C 指标均较对照组更低，HDL-C 更高 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后，两组血液流变学中全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度指标显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，与对照组对比，治疗组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度均更低 ($P < 0.05$)，见表 3。

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	45	24	12	9	80.00
治疗	45	35	8	2	95.56*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血脂指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lipid indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	5.61 ± 1.34	0.81 ± 0.22	8.03 ± 2.31	5.06 ± 1.49
		治疗后	3.22 ± 1.03*	0.96 ± 0.37*	6.62 ± 1.83*	4.02 ± 0.88*
治疗	45	治疗前	5.57 ± 1.28	0.85 ± 0.19	8.12 ± 2.15	4.95 ± 1.58
		治疗后	1.89 ± 0.75*▲	1.20 ± 0.41*▲	4.05 ± 0.76*▲	3.24 ± 0.53*▲

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.

2.4 两组患者血清因子比较

治疗后, 两组患者血清 ICAM-1、ET-1、Hcy 水平较同组治疗前显著下降, NO 显著升高 ($P < 0.05$);

治疗后, 与对照组对比, 治疗组 ICAM-1、ET-1、Hcy 水平更低, 且治疗组 NO 水平更高 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组患者血液流变学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemorheological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	全血高切黏度/(mPa·s)		全血低切黏度/(mPa·s)		血浆黏度/(mPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	6.18 ± 1.75	5.58 ± 0.78*	13.66 ± 4.25	11.58 ± 3.06*	2.94 ± 0.78	1.98 ± 0.43*
治疗	45	6.09 ± 1.68	4.02 ± 0.43*▲	13.57 ± 4.31	9.18 ± 2.54*▲	2.86 ± 0.69	1.04 ± 0.27*▲

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 4 两组患者血清因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	NO/(mmol·mL ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	311.42 ± 46.29	37.46 ± 11.53	80.42 ± 25.66	23.36 ± 7.11
		治疗后	287.41 ± 30.52*	54.93 ± 14.57*	62.72 ± 19.48*	17.84 ± 5.29*
治疗	45	治疗前	308.59 ± 47.36	36.58 ± 11.61	81.33 ± 25.49	22.45 ± 7.08
		治疗后	191.73 ± 17.54*▲	79.27 ± 25.38*▲	46.38 ± 12.91*▲	12.07 ± 3.48*▲

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.

2.5 两组药物不良反应比较

治疗后, 对照组发生肌肉疼痛 1 例、头痛 2 例、腹部不适 1 例、皮疹 1 例, 不良反应发生率是 11.11%; 治疗组发生头痛 1 例、腹部不适 1 例、皮疹 1 例, 不良反应发生率是 6.67%; 两组药物不良反应发生率对比无统计学差异。

3 讨论

混合型高脂血症是常见的代谢紊乱疾病, 通常与心血管疾病的风险增加相关。随着社会经济的发展, 人们生活水平的提高, 生活方式的改变, 我国高脂血症的患病率急剧增加^[9]。高脂血症作为威胁中老年人健康的常见病, 不仅疾病治疗上易反复, 而且增加了心脑血管疾病风险, 成为严重影响中老年人正常生活的疾病, 倍受研究人员关注^[10]。高脂血症多数无典型症状, 多在饮酒、肥胖及糖尿病人群易发, 多在体检时发现^[11]。多项研究表明, 高脂血症是冠心病、动脉粥样硬化等心血管疾病的危险因素, 血液中 LDL-C 水平过高会导致其在冠状动脉中聚集, 促使动脉粥样硬化斑块的形成、阻塞血管腔, 从而造成心肌缺血和缺氧情况^[12]。

近年来, 随着临床医生和研究人员对脂质代谢和炎症反应机制的深入研究, 针对高脂血症的治疗

策略也在不断发展^[13]。临床上, 混合型高脂血症的治疗通常依赖于药物干预, 包括他汀类药物和非诺贝特等纤维酸类药物, 尤其是在一些难治病例中, 传统疗法的效果有限且产生不良反应。研究显示, 低密度脂蛋白胆固醇的降低与心血管事件的风险显著相关, 因此对血脂水平的有效控制至关重要^[4]。依洛尤单抗具有降脂快速而平稳的特点, 能抑制影响脂质代谢的多重作用途径, 发挥显著的降低低密度脂蛋白胆固醇的作用^[15]。非诺贝特为苯氧乙乙酸类调血脂药物, 可以通过激活核受体, 增加脂蛋白脂酶的基因表达, 加速乳糜微粒降解, 降低 TG 和 LDL 水平, 有利于防止动脉粥样硬化病变的发生与发展^[16]。

本研究旨在探讨两种药物联合对高脂血症患者的治疗效果, 特别关注治疗对 ICAM-1、NO、ET-1 和 Hcy 的影响。通过对这些生物标志物的监测, 结合依洛尤单抗联合非诺贝特治疗混合型高脂血症的结果揭示了其潜在的分子机制和临床意义。ICAM-1 在高脂血症中发挥着重要角色, 通过促进白细胞与内皮细胞的黏附, 参与动脉粥样硬化的形成^[17]。因此, 依洛尤单抗可通过下调 ICAM-1 水平, 干预高脂血症信号通路, 从而为新型治疗策略的开

发提供了理论依据。依洛尤单抗联合非诺贝特治疗后,患者 Hcy 水平显著降低,表明联合治疗可以改善 Hcy 的代谢,而高同型半胱氨酸水平与心血管疾病的风险密切相关^[18],这一发现揭示了同型半胱氨酸在高脂血症患者血脂代谢中的关键作用,提示通过联合治疗有望改善患者的心血管健康。最后,研究结果提示依洛尤单抗可通过调节 ET-1 和 NO 通路来增强免疫反应。ET-1 作为强效的血管收缩因子,参与了高脂血症患者动脉高血压和内皮功能障碍的发生^[19]。NO 是核心血管舒张因子,其水平降低是高血压的主要驱动因素,体内的 NO 合成受阻,导致血管舒缩失衡及血小板聚集,并促进高血压形成及血栓前状态的发生^[20]。通过联合使用依洛尤单抗和非诺贝特,可能有效调节 ET-1、NO 的水平,从而改善内皮功能并减少心血管事件的发生风险,这一联合治疗策略的探索为临床实践提供了新的思路。

综上所述,依洛尤单抗联合非诺贝特治疗混合型高脂血症疗效良好,能够显著调节患者的脂质水平,并改善血液流变学指标,从而为优化高脂血症的管理策略提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张丹丹,高静媛,李心怡,等.老年高脂血症患者 FTO 基因 rs9939609、rs1421085 多态性与血脂水平的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志,2024,16(7): 846-849.

[2] 纪明慧.混合性高脂血症的社区综合干预效果 [J]. 中国城乡企业卫生,2022,37(10): 170-171.

[3] 田恺,牛博真.2022 年天津市 51~65 岁中老年健康体检群体高脂血症状况及危险因素分析 [J]. 临床误诊误治,2025,38(2): 29-33.

[4] 赵德龙,罗振华,郑丹,等.高脂血症合并高血压患者临床特征及疾病严重程度的危险因素分析 [J]. 现代生物医学进展,2024,24(5): 979-984.

[5] 崔留义,毛幼林,王瑞敏.依洛尤单抗对合并高脂血症的冠心病多支病变不完全血运重建患者的临床价值 [J]. 实用医学杂志,2021,37(11): 1466-1469.

[6] 张艳妮,姚洁.非诺贝特联合低分子肝素钙治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床效果 [J]. 临床合理用药,

2025,18(3): 76-79.

[7] 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]. 中华全科医师杂志,2017,16(1): 15-35.

[8] 胡大一.高脂血症 [M]. 北京: 化学工业出版社,2016: 316-324.

[9] 赵宇,黄榕翀.关注混合型高脂血症的基层长期管理 [J]. 中华全科医师杂志,2024,23(9): 905-906.

[10] 张莹纯,黄琳.老年高脂血症中医证型及理化指标的分布规律 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(23): 4400-4403.

[11] 田恺,牛博真.2022 年天津市 51~65 岁中老年健康体检群体高脂血症状况及危险因素分析 [J]. 临床误诊误治,2025,38(2): 29-33.

[12] 裴雪琴,马珊珊,刘文文,等. PCSK9 抑制剂对合并高脂血症的冠心病患者远期预后的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志,2025,17(1): 108-110.

[13] 庞晴,杨亚男,吴倩.口服中成药治疗高脂血症临床研究证据的概况性综述 [J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(8): 221-228.

[14] 谢军,褚玲,刘娟.血浆 Hcy 及 sdLDL 对冠心病合并高脂血症患者心血管事件发生预测价值 [J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(2): 253-257.

[15] 石玉磊,张丽丽.依折麦布片联合依洛尤单抗对高胆固醇血症伴冠心病的血脂控制、心功能指标的影响 [J]. 吉林医学,2024,45(1): 175-177.

[16] 袁新叶,赵晶梅.脂泰宁胶囊联合非诺贝特治疗对高脂血症患者炎症血脂肥胖指标的影响 [J]. 中国药物与临床,2025,25(4): 222-226.

[17] 原琳,米玉红,孙黎黎,等.合并心血管疾病的老年高脂血症患者血清 HbA1c、 γ -GT 及 ICAM-1 水平与认知功能障碍的相关性 [J]. 中华健康管理学杂志,2024,18(4): 284-288.

[18] 权青云,赵敏,张贵云,等.老年高脂血症患者血清 HbA1c、Hcy 水平与认知功能障碍的关系 [J]. 现代检验医学杂志,2019,34(3): 134-136.

[19] 孙宁玲,杨宗于,苟淑琴,等.高血压合并高脂血症患者胰岛素抵抗与血浆内皮素、心钠素的观察 [J]. 中华心血管病杂志,1996(3): 51-54.

[20] 褚红军,于伟勇,纪广玉,等.静脉内皮细胞功能和组织形态与高脂血症的关系 [J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008(40): 199-203.

[责任编辑 金玉洁]