

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.22

阿利西尤单抗与依洛尤单抗分别联合阿托伐他汀 对冠心病伴高脂血症的疗效对比

何金青

(赣州市人民医院(心血管内科),江西赣州 341000)

摘要: **目的** 对比阿利西尤单抗、依洛尤单抗联合阿托伐他汀治疗冠心病伴高脂血症的疗效。**方法** 纳入 2022 年 1 月至 2024 年 6 月赣州市人民医院收治的 84 例冠心病伴高脂血症患者,采用奇偶数分组法分为对照组(采用依洛尤单抗与阿托伐他汀治疗)和观察组(采用阿利西尤单抗与阿托伐他汀治疗),每组 42 例。对比两组患者治疗前后的血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、颈动脉粥样硬化情况[颈动脉斑块积分(Crouse 积分)、内膜中层厚度(IMT)]及不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗后的 TC、LDL-C 较对照组低,HDL-C 较对照组高($P<0.05$);两组治疗后的 TG 无显著差异($P>0.05$)。观察组治疗后 Crouse 积分、IMT 改善情况优于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。**结论** 对于冠心病伴高脂血症患者的治疗,使用阿利西尤单抗、依洛尤单抗分别联合阿托伐他汀均能有效降低血脂水平,改善颈动脉粥样硬化斑块,且安全性良好;其中阿利西尤单抗对于血脂及颈动脉粥样硬化斑块的改善优于依洛尤单抗,值得临床重视。

关键词: 冠心病; 高脂血症; 阿利西尤单抗; 依洛尤单抗; 阿托伐他汀; 疗效; 安全性

中图分类号: R589.2

Comparison of therapeutic effects of alirocumab and evolocumab separately combined with atorvastatin on coronary heart disease complicated with hyperlipidemia

HE Jinqing

(Department of Cardiovascular Medicine, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou Jiangxi 341000, China)

ABSTRACT: Objective To compare the effects of alirocumab and evolocumab separately combined with atorvastatin in the treatment of coronary heart disease complicated with hyperlipidemia. **Methods** Eighty-four patients with coronary heart disease and hyperlipidemia admitted to Ganzhou People's Hospital from January 2022 to June 2024 were selected as the research subjects. Using the odd/even number grouping method, they were divided into the control group (42 cases, treated with evolocumab and atorvastatin) and the observation group (42 cases, treated with alirocumab and atorvastatin). Blood lipids [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], condition of carotid atherosclerosis [carotid plaque score (Crouse score) and intima-media thickness (IMT)] and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of TC and LDL-C in observation group were lower than those in control group, and HDL-C level was higher than that in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in TG between the groups after treatment ($P>0.05$). After treatment, the improvements in Crouse score and IMT were better in observation group than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For patients with coronary heart disease and hyperlipidemia, alirocumab and evolocumab separately combined with atorvastatin both can effectively lower the levels of blood lipids and improve carotid atherosclerotic plaques, with good safety. Moreover, alirocumab is superior to evolocumab in improving blood lipids and carotid atherosclerotic plaque, which deserves clinical attention.

Key words: Coronary heart disease; Hyperlipidemia; Alirocumab; Evolocumab; Atorvastatin; Efficacy; Safety

冠心病作为当今社会普遍关注的心血管疾病,其发病率不断上升,对人类生命健康构成严重威

胁^[1-2]。高脂血症是冠心病的重要危险因素之一,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常增高时,会促使脂质不断沉积于动脉壁,形成斑块,造成血管狭窄与硬化,在动脉粥样硬化发病机理中起着关键

作用,同时也极大增加了不良心血管事件的发生风险^[3]。因此,有效降低血脂水平,在冠心病的防治方面具有重要意义。他汀类药物作为降低胆固醇的基础治疗,已广泛应用于临床,然而,部分患者的血脂水平仍无法达到理想状态^[4]。因此,寻找新的降脂药物或联合治疗方案,以提高降脂效果,成为当前研究的热点。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂为新型降脂药,能增加 LDL-C 的清除以降低血脂水平^[5]。阿利西尤单抗和依洛尤单抗是两种常用的 PCSK9 抑制剂,已有研究表明其单独或联合他汀类药物使用能显著降低血脂水平,但不同报道结论不尽相同^[6-7]。本研究旨在通过前瞻性对照研究对比阿利西尤单抗和依洛尤单抗分别联合阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的疗效,以期为此类患者的降脂治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2022 年 1 月至 2024 年 6 月赣州市人民医院收治的 84 例冠心病伴高脂血症患者,采用奇偶数分组法分为对照组(采用依洛尤单抗与阿托伐他汀治疗)和观察组(采用阿利西尤单抗与阿托伐他汀治疗),每组 42 例。对照组男 23 例,女 29 例;年龄 50~75 (62.15±9.01) 岁;冠心病病程 2~6 (4.07±1.12) 年;高脂血症病程 6~11 (8.26±1.63) 年;冠心病病变支数:单支 29 例,双支 13 例。观察组男 25 例,女 17 例;年龄 48~74 (61.43±9.12);冠心病病程 2~5 (3.61±1.03) 年;高脂血症病程 5~10 (7.85±1.45) 年;冠心病病变支数:单支 27 例,双支 15 例。两组患者的性别、年龄、冠心病病程、高脂血症病程、冠心病病变支数对比无显著差异($P<0.05$)。本研究经赣州市人民医院医学伦理委员会批准,患者对本研究知情同意。

纳入标准:经临床诊断及冠脉造影确诊为冠心病^[8];符合高脂血脂诊断标准^[9]。排除标准:存在严重肝肾疾病;患有恶性肿瘤;心力衰竭;存在血液系统疾病;对研究药物过敏;存在急性感染。

1.2 方法 两组均依照《冠心病康复与二级预防中国专家共识》^[10] 接受规范治疗,包括使用抗血小板、

降压、缓解心绞痛药物,低盐低脂饮食、戒烟戒酒,并采用阿托伐他汀钙(生产厂家:辽宁鑫善源药业有限公司,国药准字:H20213068,规格:20 mg/片,)口服治疗,20 mg/次,1 次/d,睡前服用。对照组联合依洛尤单抗(生产厂家:Amgen Manufacturing Limited,国药准字:SJ20180021,规格:1 mL:140 mg,)皮下注射,140 mg/次,每 2 周 1 次。观察组联合阿利西尤单抗(生产厂家:Sanofi Wnthrop Industrie,国药准字:SJ20180034,规格:1 mL:150 mg,)皮下注射,150 mg/次,每 2 周 1 次。两组均用药 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血脂指标 采集患者空腹静脉血 5 mL,通过全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,于治疗前后采集并检测。

1.3.2 颈动脉斑块积分(Crouse 积分)和内膜中层厚度(IMT) 使用彩色多普勒超声诊断仪(生产厂家:深圳必奥思医学仪器有限公司,型号:SmartUs EXT-3M),探头频率 10 MHz,对两侧颈总动脉外侧壁进行检查,颈总动脉 IMT 测量点设定在距离颈动脉窦 1 cm 的位置。统计各个斑块的厚度值之和,累加同侧所有斑块最大厚度得该侧颈动脉斑块积分,两侧积分相加得斑块总积分,于治疗前后进行评估。

1.3.3 不良反应 统计治疗期间两组患者肌肉酸痛、消化系统症状、关节痛、心肌酶升高、肝功能异常、注射部位异常、流感样症状等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 数据处理采用软件 SPSS 27.0。计数资料表示为率(%),行 χ^2 检验;计量资料表示为 $\bar{x}\pm s$,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血脂指标对比 治疗前,两组的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 对比无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组的 TG、TC、LDL-C 水平均下降,而 HDL-C 水平均上升,其中观察组的 TC、LDL-C 水平降低较对照组明显,HDL-C 水平升高较对照组明显($P<0.05$);但治疗后两组的 TG 指标无显著差异($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组血脂指标对比($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	n	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	1.98±0.41	1.63±0.26 *	6.28±1.25	3.78±0.64 *	3.98±0.73	2.26±0.39 *	1.07±0.18	1.43±0.29 *
对照组	42	1.86±0.43	1.69±0.29 *	6.35±1.18	4.04±0.51 *	4.03±0.81	2.47±0.53 *	1.05±0.16	1.31±0.22 *
t		1.309	0.998	0.264	2.059	0.297	2.068	0.538	2.136
P		0.194	0.321	0.793	0.043	0.767	0.042	0.592	0.036

与同组治疗前对比,* $P<0.05$ 。TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

2.2 两组 Crouse 积分、IMT 比较 治疗前,两组的 Crouse 积分、IMT 无显著差异($P>0.05$);治疗后,观察组的 Crouse 积分、IMT 均较治疗前低,且观察组改善情况优于对照组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组 Crouse 积分、IMT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Crouse 积分(分)		IMT(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	2.88±0.61	1.03±0.26 *	1.68±0.47	1.16±0.24 *
对照组	42	2.86±0.58	1.19±0.31 *	1.73±0.39	1.29±0.32 *
t		0.154	2.563	0.531	2.106
P		0.878	0.012	0.597	0.038

与同组治疗前对比, * $P<0.05$; Crouse 积分:颈动脉斑块积分;IMT:内膜中层厚度

2.3 两组不良反应发生情况对比 两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)(表 3)。

表 3 两组不良反应发生情况对比[$n(\%)$]

组别	n	腹泻	肌肉酸痛	注射部位硬结淤青	总发生
观察组	42	2	2	2	6(14.29)
对照组	42	1	2	2	5(11.90)
χ^2					0.105
P					0.746

3 讨论

冠心病是由于冠状动脉内壁积累脂质、纤维组织和钙质等物质,造成血管狭窄或阻塞,从而妨碍心肌的正常血液灌注,继而引发一系列心脏问题^[11]。随着社会经济水平的提升和生活模式的转变,冠心病的发病率逐年上升,已成为危害人类健康的主要疾病之一^[12]。而高脂血症作为冠心病的重要危险因素,其得到有效控制对于改善冠心病患者的预后至关重要^[13]。PCSK9 抑制剂目前凭借其卓越的降脂疗效备受关注,能有效阻止 PCSK9 对 LDL-C 受体的分解,促进 LDL-C 的清除,实现降脂目标^[14]。阿利西尤单抗与依洛尤单抗作为 PCSK9 抑制剂的代表药物,备受医学界关注^[15]。

本研究结果显示,治疗后观察组的血脂指标改善优于对照组($P<0.05$),提示在联合用药方案中,阿利西尤单抗相较于依洛尤单抗在改善血脂方面可能具有更多优势。分析原因,可能与阿利西尤单抗的半衰期更长、生物利用度更高有关。有研究表明,阿利西尤单抗半衰期为 17~20 d,生物利用度高达 85%;依洛尤单抗半衰期为 11~17 d,生物利用度为 72%^[16]。更长的半衰期意味着阿利西尤单抗在体

内的有效作用时间更长,能够在较长时间内持续抑制 PCSK9 的活性,保证对血脂代谢的稳定调节,相比之下,依洛尤单抗的作用持续时间可能较短,在两次用药间隔期间,PCSK9 的活性可能会有一定程度的恢复,从而影响其对血脂指标的持续改善效果^[17]。而生物利用度更高则表明阿利西尤单抗在相同剂量下,能够被人体更充分地吸收和利用,有助于确保药物在体内的有效浓度,进而产生更为显著的降脂效果^[18]。有研究表明,PCSK9 抑制剂主要作用于低密度脂蛋白受体,影响 LDL-C 的代谢,而 TG 的代谢主要涉及其他途径和酶类,如脂蛋白脂肪酶等^[19],因此,PCSK9 抑制剂对 TG 的直接作用有限,与本研究结果相似。Crouse 积分和 IMT 是评估动脉粥样硬化程度的关键指标,其变化可以反映治疗对血管病变的影响^[20]。本研究结果显示,治疗后观察组的 Crouse 积分和 IMT 改善情况优于对照组($P<0.05$),提示观察组所采用的治疗方案在改善血管病变方面可能具有更优的效果。分析原因,可能与阿利西尤单抗更强的降脂效力有关。研究表明,LDL-C 为动脉粥样硬化的核心驱动因素,其浓度的下降能显著减少脂质在血管内壁的累积,进而延缓甚至逆转动脉粥样硬化的发展^[21]。阿利西尤单抗更强的降脂作用在提高斑块的稳定性方面更具有优势,能有效缩减脂质核心的大小,并促使斑块纤维帽增厚,使斑块不易破裂,从而改善 Crouse 积分和 IMT^[22]。安全性是衡量治疗方案优劣的重要因素之一。本研究中,观察组和对照组的不良反应发生率差异不显著($P>0.05$),表明两种治疗方案在安全性方面相当,均未发现严重的不良反应,患者的耐受性良好。尽管本研究取得了一定的成果,但仍存在一些局限性,本研究为单中心、小样本设计,可能带来选择偏倚和偶然性。未来的研究可以扩大样本量,采用多中心、随机对照试验,以增强结果的可靠性和普适性。

综上,阿利西尤单抗与依洛尤单抗分别联合阿托伐他汀在冠心病伴高脂血症的治疗中均有较好的疗效和安全性,其中阿利西尤单抗在改善血脂和血管病变方面可能更具优势,且安全性良好,值得临床参考借鉴。

参考文献

- Hasbani NR, Ligthart S, Brown MR, *et al.* American heart association's life's simple 7: lifestyle recommendations, polygenic risk, and lifetime risk of coronary heart disease[J].

- Circulation, 2022, 145(11):808-818.
- 2 曾道亮. 依折麦布联合阿司匹林治疗老年冠心病对心功能的改善价值[J]. 中国医学创新, 2023, 20(24):36-40.
 - 3 李志昭, 黄琼, 余振球, 等. 高脂血症病人胆固醇代谢标志物与心脑血管疾病危险因素的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(11):2056-2058.
 - 4 刘红梅. 他汀类药物对冠心病患者干预后疗效及对 LDL-C、TC 变化及血小板 CD62P 的影响[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6):975-976.
 - 5 刘凯, 李婧. 新型降脂药人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂与动脉粥样硬化性心血管疾病、静脉血栓栓塞疾病关系的研究进展[J]. 安徽医药, 2022, 26(11):2141-2144.
 - 6 韩雅玲, 马颖艳, 苏国海, 等. 阿利西尤单抗与依折麦布治疗高胆固醇血症合并心血管高危患者的疗效及安全性比较: ODYSSEY EAST 研究中国地区亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(7):593-599.
 - 7 冯先虎, 侯益, 刘亮, 等. 依洛尤单抗治疗血脂异常有效性与安全性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11):994-1000.
 - 8 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3):265-273.
 - 9 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.
 - 10 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心血管病专业委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 冠心病康复与二级预防中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(4):267-275.
 - 11 Tao S, Yu L, Li J, *et al.* Association between the triglyceride-glucose index and 1-year major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease and hypertension[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):305-307.
 - 12 Wang Z, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Kinesiophobia and its associated factors in patients with coronary heart disease: a cross-sectional study based on latent feature analysis[J]. BMJ Open, 2023, 13(7):e072170.
 - 13 Du J, Wu W, Zhu B, *et al.* Recent advances in regulating lipid metabolism to prevent coronary heart disease[J]. Chem Phys Lipids, 2023, 255(10):105-125.
 - 14 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.
 - 15 王玺, 杨俊杰, 陈韵岱. PCSK9 抑制剂在血脂管理中的临床研究与应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(3):292-298.
 - 16 赵德龙, 周海燕, 岳凤娟, 等. 不同前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在高胆固醇血症中的应用研究[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(9):29-33, 39.
 - 17 刘东华, 李祥鹏, 徐龙, 等. 新型降脂药 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(23):2938-2944.
 - 18 杨文明, 王倩, 于小杰, 等. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(15):2808-2811.
 - 19 朱伯达, 赵帅, 韩鹏, 等. 依洛尤单抗和阿利西尤单抗的临床效果比较[J]. 心脏杂志, 2022, 34(3):293-298.
 - 20 李睿, 崔新景, 陈吉彬, 等. 超声技术综合评价颈动脉粥样硬化与冠心病病变程度的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(2):166-169.
 - 21 齐畅, 张萌, 刘海颖, 等. 血清 LDL-C/HDL-C、non-HDL-C、RLP-C、sdLDL-C 与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的相关性[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(7):127-133.
 - 22 俞佳, 蒋科, 郭莹. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(14):66-70.
-
- (上接 85 页)
- 14 林涛. 奥美拉唑对浅表性胃炎治疗效果及症状改善时间的影响分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(7):1007-1009.
 - 15 赵悠. 革铃胃痛颗粒联合兰索拉唑对慢性浅表性胃炎患者胃痛程度及 PGE₂、EGF 水平的影响[J]. 首都食品与医药, 2022, 29(3):70-72.
 - 16 袁裕龙, 吴彩霞. 四联疗法联合胃复春在慢性萎缩性胃炎治疗中的效果分析[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(13):1922-1923.