

降脂针与他汀类降低低密度脂蛋白的效果评价

康利娟

博鳌一龄生命养护中心 海南 琼海 571442

【摘要】目的: 针对降脂针联合他汀类药物降低低密度脂蛋白临床治疗效果展开分析。方法: 选取我院 2021 年 1 月 -2022 年 12 月期间收治的 1321 例原发性高胆固醇血症患者作为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组 (n=661) 与研究组 (n=660), 对照组单纯使用他汀类药物 (阿托伐他汀), 研究组使用降脂针联合他汀类药物 [Leqvio (Inclisiran) 284 mg 注射液 + 阿托伐他汀], 比较两组患者治疗前、治疗 3 个月及治疗 6 个月后 LDL-C (低密度脂蛋白胆固醇) 水平、Lpa (脂蛋白 a) 水平及生活质量评分量表 (SF-36) 评分。结果: 治疗前, 两组患者各项指标对比无明显区别, 组间差异对比无统计学意义 ($P > 0.05$); 随着治疗时间的推移, 两组患者 LDL-C 水平、Lpa 水平及生活质量评分均有改善, 但研究组 LDL-C 水平、Lpa 水平明显低于对照组, SF-36 评分高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 将降脂针与他汀类药物联合使用, 有助于改善原发性高胆固醇血症患者各项血脂水平, 提升患者生活质量, 对患者促进患者身体健康有积极意义。

【关键词】: 降脂针; Leqvio 注射液; 低密度脂蛋白胆固醇; 阿托伐他汀

Evaluation of the Effect of Lipid-lowering Needle and Statins

Lijuan Kang

Boao Yiling Life Care Center Hainan Qionghai 571442

Abstract: Objective: To analyze the clinical therapeutic effect of lipid-lowering needle and statins in reducing low-density lipoprotein. Methods: 1321 patients with primary hypercholesterolemia, admitted from January 2021 to December 2022, were selected as the study subjects, According to different treatment mode into control group (n=661) and study group (n=660), Control group with statin alone (atorvastatin), The study group used lipid-lowering needles combined with statins [Leqvio (Inclisiran) 284 mg injection + atorvastatin], Compared LDL-C (low density lipoprotein cholesterol), Lpa (lipoprotein A), and quality of life score scale (SF-36) scores before, 3 months and 6 months after treatment. Results: Before treatment, there was no significant difference between the two groups and no difference between groups ($P > 0.05$); with the time of treatment, LDL-C, Lpa and QoL scores improved in both groups, but LDL-C and Lpa levels in the study group were significantly lower, and SF-36 score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of lipid-lowering needles and statins can help to improve the blood lipid level of patients with primary hypercholesterolemia, improve the quality of life of patients, and have a positive significance to promote the health of patients.

Keywords: Lipid-lowering needle; Leqvio injection; LDL cholesterol; Atorvastatin

高胆固醇血症是引发心绞痛、心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病发生的危险因素。高胆固醇血症根据致病原因可分为原发性高胆固醇血症和继发性高胆固醇血症两种类型, 其中原发性高胆固醇血症主要是由遗传、饮食习惯、生活方式及环境等因素导致^[1]。经过临床研究发现, 大多数高胆固醇血症都属于原发性, 而原发性高胆固醇血症患者的主要临床表现为 LDL-C 水平升高。目前, 他汀类药物是临床常用的调节血脂的药物, 在改善高脂血症患者血脂水平与降低患者心血管疾病发生风险中占据重要地位^[2]。尽管使用他汀类药物对高胆固醇血症患者有诸多益处, 但使用他汀类药物也可能引起肌溶解、肝损伤、新发糖尿病等其他不良反应, 对患者身体健康而言也会造成一定影响。有研究指出, 他汀类药物用量每提高一倍, LDL-C 含量才会额外降低 6%, 导致这种情况的主要原因可能是使用他汀类药物会使机体前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin9 (PCSK9) 的含量呈一定程度的上升, 所以单纯使用他汀类药物降脂效果存在一定限制。Inclisiran 属于小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 类药物, 能够对 PCSK 转录产生干

扰, 于 2020 年 12 月 9 日经欧盟委员会批准上市, 主要用于治疗原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常, 并取得显著效果^[3]。本文就针对降脂针联合他汀类药物降低低密度脂蛋白临床治疗效果展开分析, 具体报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

本次研究对象来自我院 2021 年 1 月 -2022 年 12 月期间收治的 1321 例原发性高胆固醇血症患者, 其中男 750 例, 女 571 例, 30-39 岁 20 人, 占比 1.00%, 40-49 岁 166 人, 占比 13.00%, 50-59 岁 613 例, 占比 47.00%, 60-69 岁 416 人, 占比 32.00%, 70 岁以上 89 人, 占比 7.00%, 所有患者基本资料对比 ($P > 0.05$)。纳入标准: (1) 已通过临床诊断为原发性高胆固醇血症。(2) 所有患者血常规、尿常规功能检查指标正常。(3) 近三个月内未使用过降脂药物。(4) 所有患者均了解本次研究内容并签署知情同意书。排除标准: (1) 治疗前 6 个月因心血管疾病入院治疗的患者。(2) 继发性高胆固醇血症。(4) 对本次研究所用药物过敏。我院伦理会对本次研究完全知情, 并批准开展研究。

1.2 方法

所以患者均接受 Leqvio 注射液联合阿托伐他汀治疗, inclisiran 注射液推荐剂量为 284 mg, 单次皮下注射, 开始时注射一次, 3 个月后进行再次注射, 后面每 6 个月注射一次。如果存在漏用计划, 但时间不到 3 个月, 可以根据原定计划表继续使用, 当漏用超过 3 个月, 则需根据新的给药时间表进行给药, 在 3 个月时再使用一次, 然后每 6 个月使用一次。阿托伐他汀 (国药准字 H20223163 规格: 10mg 广州医正健康药业有限公司), 每次 10mg, 1 天 1 次, 每次睡前服用, 给药过程中注意观察患者不良反应, 出现不良反应后及时进行对症处理。

1.3 观察指标

①比较两组患者治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月的 LDL-C (低密度脂蛋白胆固醇) 水平、Lpa (脂蛋白) 水平;

表 1 两组患者 LDL-C、Lpa 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDL-C (mmol/L)			Lpa (mg/L)		
		治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照组	661	3.49±1.56	2.98±0.46	1.67±0.36	553.38±31.49	516.78±16.45	476.63±12.24
研究组	660	3.58±1.71	1.68±0.34	1.41±0.35	550.87±32.35	472.49±15.57	445.36±6.61
t	-	0.999	58.401	13.308	1.428	50.253	57.759
P	-	0.318	0.001	0.001	0.153	0.001	0.001

2.2 比较两组患者生活质量

对照组治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月 SF-36 评分分别为 72.18±3.64 分、81.45±3.47 分、87.79±3.46 分, 研究组治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月 SF-36 评分分别为 72.36±3.57 分、86.42±3.89 分、94.41±3.58 分, 治疗前, 两组患者 SF-36 评分组间对比无统计学意义 ($t=0.930$, $P=0.352$, $P > 0.05$) 治疗 3 个月、治疗 6 个月后研究组 SF-36 评分明显高于对照组, 对比有差异 ($t_1=24.504$, $P_1=0.001$, $t_2=34.173$, $P_2=0.001$, $P < 0.05$)。

3 讨论

高胆固醇血症会增加心脑血管的发病风险, 是诱发心脑血管疾病的独立危险因素。有研究指出, 我国高胆固醇血症患者血脂水平达标率普遍偏低, 临床也一直在寻找控制高胆固醇血症患者血脂水平的理想药物。他汀类药物是临床常用的降血脂药物, 在心血管疾病治疗方面发挥着无可取代的重要作用。他汀类药物中常见的降脂药有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀钙、辛伐他汀、普伐他汀等, 而使用最普遍的是阿托伐他汀。他汀类药物属于羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 患者服用后, 可竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶, 并且刺激 LDL (低密度脂蛋白) 受体合成, 从而有效促进 LDL 与极低密度脂蛋白 (VLDL) 的消除, 将 HDL (高密度脂蛋白) 水平升高^[4]。人体内 HDL-C (高密度脂蛋白胆固醇) 可提供胆固醇酯和载脂蛋白, 这两种物质在肝外组织向肝脏转运胆固醇的过程中发挥着至关重要的作用, 能够有效推动该进程的进行, 从而激活质蛋白酶, 促进 VLDL 的转化与消除, 达到对抗高 LDL 及高胆固醇血症所致动脉粥样硬化。他汀类药物能够通过上述机制, 起到稳定动脉硬化斑块, 甚至促使斑块变小的目的。另外, 现代药理研究表明, 他汀类药物对血管平滑肌增生也有很好的抑制作用, 在抗血栓方面也效果显著, 所以临

②比较两组患者治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月生活质量评分量表 (SF-36) 评分, 90-100 分为非常好; 80-90 分为很好; 70-80 分为好; 60-70 分为一般; 总分 < 60 分为差。

1.4 统计学分析

使用 SPSS22.0 软件分析, 使用 t 和 " $\bar{x} \pm s$ " 表示计量资料, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组患者 LDL-C、Lpa 水平

两组患者治疗前 LDL-C、Lpa 水平对比无明显区别, 组间对比无统计学意义 ($P > 0.05$); 随着治疗时间的推移, 两组患者两项指标均有改善, 但研究组治疗 3 个月、治疗 6 个月水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 如表 1:

床常将阿托伐他汀用于冠心病的防治及高胆固醇血症患者的治疗中, 并且治疗效果较好, 应用十分广泛。

但阿托伐他汀也不是全无缺陷, 临床在使用阿托伐他汀类药物剂量上存在一定争议, 剂量较小无法达到理想的降脂效果, 但剂量较高则可能引起并发症, 如肝损伤、新发糖尿病等, 所以单纯使用这一种他汀类药物治疗效果还有待提升。随着医疗技术的不断发展, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proproteinconvertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂新型降脂药物逐渐进入大众视野并取得显著效果^[5]。PCSK9 属于肝细胞合成丝氨酸蛋白酶, PCSK9 生成并进入血液后可与低密度脂蛋白受体 EGF-A 结构域相结合, 并被肝细胞纳入溶酶体中进行降解^[6]。而低密度脂蛋白受体在肝细胞吸收及代谢血液中 LDL-C 含量发挥着重要作用, 因此, 抑制 PCSK9 的表达、降低低密度脂蛋白受体的降解成为降脂治疗的新方向。PCSK9 在血脂中的代谢作用被明确后不久, 不少学者便尝试通过抑制特定信使 RNA (mRNA) 进行翻译, 减少肝细胞对 PCSK9 的分泌和利用单克隆抗体来降低血清 PCSK9 的浓度。现阶段, 单克隆抗体已在我国批准上市, Alirocumab 及 Evolocumab 两种抗体已经可以用于高胆固醇血症患者的治疗。但单克隆抗体也存在一些亟待解决的问题, 例如, 单克隆抗体只与血清中的 PCSK9 局部产生相互作用, 对肝细胞内 PCSK9 没有影响。

Inclisiran 属于长效的双链小 RNA, 可利用 N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 及细胞膜上的去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 结合进入肝细胞, 通过 GalNAc 平台能够促进肝细胞精确地、有目标地摄取药物^[7]。当药物进入肝细胞后 RNA 诱导的沉默复合物 (RISC) 会进行识别, RISC 在清除有义链后合成的复合物将会与 RNA 序列进行结合并使其降解, 从而阻断 PCSK9 蛋白翻译, 使血清中 LDL-C 含量下降, 达到降低高胆固醇血症患者血脂的目的^[8]。

Inclisiran 主要用于治疗成人原发性高胆固醇血症(杂合子的家族性与非家族性)及混合型血脂异常,目前临床已经将 Inclisiran 与他汀类药物联合使用,主要用以治疗服用最大耐受剂量他汀类药物但无法达到 LDL-C 控制目标的患者,经过临床实践证明,Inclisiran 有强大的降胆固醇作用,再加上他汀类药物能够使患者 LDL-C 水平下降 50% 左右,是较为理想的降脂治疗方式。这与本次研究结果一致,本次研究中比较了两组患者治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月的 LDL-C、Lpa 水平及 SF-36 评分,治疗前两组患者各项数据对比无明显区别,组间对比差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 3 个月后、6 个月研究组各项指标均明显优于对照组,组间差异对比有统计学意义($P < 0.05$),这充分说明 Inclisiran 联合他汀类药物治疗原发性高胆固醇血症效果显著。

综上所述,Leqvio 降脂针联合他汀类药物能够有效降低原发性高胆固醇血症患者 LDL-C、Lpa 水平,并提高生活质量,治疗效果较好,具有推广价值。

参考文献:

- [1] 杨颖. 老年高脂血症患者使用他汀类药物降脂治疗的安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(8): 140-143.
- [2] 陈新华, 罗时梅. 不同剂量他汀类药物短期治疗后降脂效果及不良反应分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(24): 120-123.
- [3] 王芳, 邓体瑛. 治疗血脂异常的小分子干扰 RNA 药物 inclisiran [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(09): 522-525.
- [4] 刘伟, 李星星, 范宗静, 等. 丹田降脂丸联合他汀类药物治疗高脂血症疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(9): 1134-1137, 1141.
- [5] 刘录山, 徐倩. Inclisiran, 靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的降脂利器——《NEJM》首页发布稳定长效达半年降脂药物论文 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(04): 349.
- [6] 孟凡华, 付真彦. 一种新型的治疗血脂异常的干扰小 RNA 药物 Inclisiran [J]. 心血管病学进展, 2021, 42(02): 167-170.
- [7] 陈红, 伍满燕. 靶向 RNA 治疗在胆固醇浓度管理中的应用现状和展望 [J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(09): 687-691.
- [8] 胡晓惠, 牛梦瑶, 张静. 心血管病高风险患者血脂管理的新选择 -PCSK9 抑制剂 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(04): 509-512.