

阿昔莫司在降低脂蛋白 a 方面的临床研究

段秀娥

怀仁市医疗集团人民医院 山西 朔州 038300

【摘要】这项对照临床试验的目的是评估阿昔莫司对血浆脂蛋白(a)浓度的影响。将300例高脂症患者随机分为试验组和对照组,试验组每天口服两次阿昔莫司,每次250mg;对照组每晚口服一次阿托伐他汀10mg。在服药前、服药后一个月和服药后两个月监测血浆总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C,Lp(a)水平。实验结果发现,服药后试验组血浆总胆固醇,三酰甘油,低密度脂蛋白胆固醇,Lp(a)水平显著降低,高密度脂蛋白胆固醇略有增加;在降低Lp(a)水平方面,阿昔莫司的治疗效果明显优于阿托伐他汀。

【关键词】阿昔莫司;高脂症;脂蛋白a;阿托伐他汀

血浆脂蛋白异常会导致许多心血管疾病。他汀类药物和阿昔莫司均可降低血脂并治疗心血管疾病。关于两者对血浆血脂结果的影响,作者在此整理并总结了相关学者的研究。脂蛋白a[Lp(a)]是一种与纤溶酶特性相同的糖蛋白^[1]。实验表明,脂蛋白a升高是心脑血管疾病、糖尿病和其他疾病的危险因素^[2]。因此,研究如何降低脂蛋白a对于心脑血管疾病具有重要意义。研究表明,阿昔莫司具有显著的降脂作用。

1 材料与方法

1.1 一般信息

2017年10月至2019年10月,我院收治300例血浆Lp(a) > 300mg/L的患者,年龄31-85岁,其中男155例,女145例。

排除标准:1个月内曾服用过降脂药;肝/肾功能不全;患有甲状腺功能减退,肾病综合征等影响脂质代谢的疾病。

1.2 方法

药品名称:益平(阿昔莫司分散片),生产公司:鲁南贝特药业有限公司,国家药品标准H20060318;立普妥,生产公司:美国瑞辉公司。

将300例高脂血症患者随机分为两组,每组150例。其中,试验组150例患者每天服用益平(阿昔莫司分散片),每次250mg,每天两次。对照组中有150名患者每天服用阿托伐他汀一次,每次10mg。患者在服药前,服药后1个月和服药后两个月分别测量总胆固醇(TC),甘油三酸酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白(LDL-C),并通过免疫透射比浊法测量Lp(a)。

1.3 统计方法

使用软件SPSS22.0用于统计分析。所有实验数据均表示为 $\bar{x} \pm s$ 。使用方差分析用于比较多个组,使用LSD检验用于组之间的横向比较。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 基本信息

服药前,两组患者在冠心病患病率,高血压患病率,糖尿病患病率和吸烟患病率均无统计学意义($P > 0.05$)。有关详细信息,请参阅表1。

表1 两组服药前基本情况比较

项目	试验组	对照组
年龄(岁)	52.28	58.24
性别(男/女)	76/74	79/71
体质量指数(kg/m ²)	28.38	27.23
冠心病(%)	78.2	81.3
高血压(%)	75.4	77.6
吸烟(%)	33.5	39.5
糖尿病(%)	22.8	25.4

2.2 血脂变化

服药前两组患者血浆总胆固醇,三酰甘油,高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C和Lp(a)水平无显著性差异($P > 0.05$);服药后两组患者的血浆总胆固醇、三酰甘油,LDL-C和Lp(a)的水平显著降低($P < 0.01$),而高密度脂蛋白胆固醇的水平则保持不变($P > 0.05$)。两组中试验组显著高于对照组($P < 0.01$)。具体结果见表2。

表2 血脂水平的变化

项目	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Lp(a) (mg/L)	
试验组	服药前	4.28	2.67	2.18	1.29	450
	服药1 个月后	3.44	1.71	1.58	1.33	390
	服药2 个月后	3.01	1.25	1.22	1.35	355
对照组	服药前	4.47	2.85	2.26	0.99	465
	服药1 个月后	4.22	2.37	2.01	1.01	505
	服药2 个月后	3.82	1.94	1.92	1.04	542

2.3 Lp(a) 水平变化

服药 1 个月后, 试验组的 Lp(a) 水平较服药前降低了 13.33%, 对照组的 Lp(a) 水平升高了 8.60% ($P < 0.01$, 表 2); 服药后 2 个月, 阿昔莫司的 Lp(a) 水平较服药前下降 21.11%, 对照组的 Lp(a) 水平升高了 16.56%。两组 Lp(a) 水平改变幅度比较具有统计学差异 ($P < 0.01$, 表 2)。

2.4 不良反应分析

试验组中有 3 例患者出现面部潮红, 对照组有 2 例于服用药物 2 个月后发现谷丙氨酸转氨酶水平升高, 2 例患者肠胃不适。

3 讨论

据统计, 中国每年由心血管疾病引起的死亡人数约为 300 万人。其中, 高脂血症是心血管疾病 (如心肌梗塞, 冠心病和动脉粥样硬化) 的高风险因素之一^[3]。脂质疾病在临床上可大致分为 4 种类别, 分别为低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 低, 甘油三酯升高和脂蛋白 Lp(a) 升高^[4]。在当前, 明显只有载脂蛋白 B-100 (apoB) 含量较高的脂蛋白 [低密度脂蛋白, 中等密度脂蛋白, LDL, Lp(a)] 与心血管疾病的增加有因果关系风险。相反, 与 HDL-C 相关的基因变异或引起 HDL-C 升高的药物与心血管风险的改善无关。在临床上, Lp(a) 升高是这 4 种脂质疾病中得到关注最少的领域。然而, 随着人们逐渐意识到其在脑血管疾病 (CVD) 和钙化主动脉瓣狭窄 (CAVS) 中的作用及其显著降低 Lp(a) 的潜力, 这种情况正在迅速改变。研究表明, 脂蛋白 a[Lp(a)] 升高则患高脂血症的风险更大。Lp(a) 由与蛋白质和脂质组成非常相似的脂蛋白颗粒组成, 与低密度脂蛋白 (LDL) 相似。载脂蛋白 (a)[apo(a)] 的高度的大小异质性, Lp(a) 的独特蛋白质成分, 使得针对 Apo(a) 的特异性抗体的开发和选择更加困难。Lp(a) 是脂蛋白颗粒中最复杂和多态的。尽管已进行了 50 多年的深入研究, 阐明了 Lp(a) 的结构和生物化学的许多方面, 但对 Lp(a) 的生理和病理学作用仍然知之甚少。因此 Lp(a) 可作为检测高脂血症的重要指标之一^[5]。目前在临床上, 控制 Lp(a) 的水平是治疗高脂血症的主要手段。近年来, 他汀类药物引起了大多数医学工作者的关注。他汀类药物治疗高脂血症的疗效较好, 但也有明显的不良反应, 如恶心, 呕吐, 胸闷, 肌肉疼痛。

阿昔莫司是一种具有抗脂质作用的新型降脂药物, 主要用于治疗高甘油三酸酯血症 (Ⅰ型), 高胆固醇血症 IIa 型和 IIb 型, 高脂蛋白血症 III 型和 V 型。研究表明, 阿昔莫司可抑制脂肪分解, 减少肝脏中低密度脂蛋白的合成, 同时增加脂蛋白的活性。阿昔莫司可降低 TC 和 TG 的含量, 并增加 HDL-C^[6]。作为一种新型的烟酸制剂, 阿昔莫司已在临床上得到了广泛使用, 发现阿昔莫司对改善 HDL-C 和降低 TC 具有重要作用, 弥补了他汀类药物的不足。阿昔莫司

的不良反应明显少于烟酸。由于阿昔莫司对小血管扩张的作用, 常见的临床症状是偶发的面部潮红, 用药几天后面部自发消失。瘙痒, 胃肠道反应, 皮疹和其他反应相对少见。因此, 其不良反应极为轻微, 已广泛用于临床。临床研究表明, 它的安全性好, 长期使用 2 年无明显的肝肾副作用^[7]。

他汀类药物目前是临床上有效的降脂药物, 并广泛用于治疗高脂血症。他汀类药物口服后迅速吸收, 肝脏中的浓度明显高于其他非靶器官, 中国人口的平均胆固醇水平很低。临床研究表明, 大多数按照剂量说明服用他汀类药物的患者可使 LDL-C 水平处于安全范围内^[8]。因此, 在临床应用中, 应根据患者的具体情况合理使用药物, 以防止药物滥用, 降低不良反应的发生率。大多数他汀类药物需要通过肝脏中的 P450 酶系统进行代谢, 并且临床表明约 2% 的患者肝酶 (ALT, AST) 水平升高, 超过正常值^[9], 这可能是由于这些药物可以进入干细胞肝细胞膜结构改变。他汀类药物可能导致肌肉细胞, 脂肪细胞和胰岛 B 细胞的线粒体功能障碍, 导致胰岛素分泌减少, 外周胰岛素抵抗增加和血糖升高。他汀类药物还可引起胃肠不适, 肝酶异常和肌肉毒性。停药后不良反应会自发消失, 但是由于临床患者通常包含并发症和联合用药, 因此临床反应比临床试验反应更为复杂, 这要求医务工作者在临床实践中积累更多的知识, 密切检测药物的毒性和副作用, 并及时纠正不良反应情况^[10]。对于他汀类药物对 Lp(a) 的影响的认知处在不断发展中。曾经研究认为他汀类药物不会影响对 Lp(a) 的水平, 因为认为低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 在清除对 Lp(a) 方面不起作用或起次要作用。而近年来通过对已发表报告的仔细评估表明, 他汀类药物可使对 Lp(a) 升高 10% 至 20%, 这与本研究的结果相同^[11]。这为临床工作者提供了一条线索, 即他汀类药物治疗效果不佳可能是由于 Lp(a) 水平升高所致。因此, 尽管他汀类药物治疗可带来总体益处, 但他汀类药物治疗后 Lp(a) 升高的患者有可能无法达到最佳疗效。目前, 他汀类药物引起 Lp(a) 升高的机制尚未确定, 需要进一步研究。

这项研究的结果表明, 他汀类药物的不良反应可能与个体代谢中药物浓度的异常有关, 但是当单独使用药物时, 减少剂量可能导致药效降低。阿昔莫司相对安全, 联合他汀类药物可以显著降低 TC, TG, LDL-C 并增加 HDL-C。结果表明, 阿昔莫司联合他汀类药物对混合性高脂血症有较好的疗效, 可以将血脂降低到标准水平, 而适当减少他汀类药物的剂量可以减少药物产生的不良反应。此外, 阿昔莫司在体内的缓慢释放可以减轻血糖控制, 因此可以与他汀类药物联合, 从而增强降脂作用。同时, 研究指出, 对于合并有 HDL-C 降低的冠心病患者, 联合治疗可以缓解颈动脉内膜中层厚度的增加, 从而延缓冠心病患者的动脉粥样硬化作用。

4 结论

研究发现, 阿昔莫司可以显著降低血浆总胆固醇, 三

酰甘油, LDL-C 和 Lp(a) 的水平, 而高密度脂蛋白胆固醇的水平则略有增加。阿昔莫司降低 Lp(a) 的效果明显好于阿托伐他汀, 因此阿昔莫司不仅可用于治疗混合性高脂血症, 而且还可用于治疗高 Lp(a) 血症, 值得临床推广。

【参考文献】

- [1] Cannon, C. P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes[J]. *The New England journal of medicine*, 2015(372):2387-2397.
- [2] Ellis, K. L., Boffa, M. B., Sahebkar, A., Koschinsky, M. L. & Watts, G. F. The renaissance of lipoprotein(a): Brave new world for preventive cardiology? [J]. *Progress in Lipid Research*, 2017(68):57-82.
- [3] Pirro, M. et al. Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity [J]. *Pharmacological Research*, 2017(119):178-187.
- [4] Marcovina, S. M., Albers, J. J. Lipoprotein (a) measurements for clinical application [J]. *Journal of Lipid Research*, 2015, 57(4):526-537.
- [5] Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F., Utermann, G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. *Lipid Res*, 2016(57):1339-1359.
- [6] Thomas, T. et al. CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Inhibition With Anacetrapib Decreases Production of Lipoprotein(a) in Mildly Hypercholesterolemic Subjects [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2017(37):1770-1775.
- [7] Sharma, M., Redpath, G. M., Williams, M. J., McCormick, S. P. Recycling of Apolipoprotein(a) After PlgRKT-Mediated Endocytosis of Lipoprotein(a) [J]. *Circulation research*, 2017(120):1091-1102.
- [8] Tie, C. et al. Ezetimibe Attenuates Atherosclerosis Associated with Lipid Reduction and Inflammation Inhibition [J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(11):142-430.
- [9] Qin, L. et al. Anti-inflammatory activity of ezetimibe by regulating NF- κ B/MAPK pathway in THP-1 macrophages [J]. *Pharmacology*, 2014(93):69-75.
- [10] Dolezelova, E. et al. Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017(83):1380-1396.
- [11] Tsimikas, S. A Test in Context: Lipoprotein(a) [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(6):692-711.