

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 中国 山西省朔州市怀仁市云中镇 038300

邮箱: 791069426@qq.com

【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) > 300 mg / 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SPSS 22.0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 个月后出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 (IV 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肠胃不适, 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

【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 372, 2387 - 2397(2015).
- [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 68, 57 - 82(2017).
- [3]Pirro, M. et al. Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity[J]. Pharmacological Research 119, 178 - 187(2017).
- [4]Marcovina, S. M., & Albers, J. J. (2015). Lipoprotein (a) measurements for clinical application[J]. Journal of Lipid Research, 57(4), 526 - 537.
- [5]Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F. & Utermann, G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)[J]. J Lipid Res 57, 1339 - 1359(2016).
- [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 37, 1770 - 1775(2017).
- [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 120, 1091 - 1102(2017).
- [8]Tie, C. et al. Ezetimibe Attenuates Atherosclerosis Associated with Lipid Reduction and Inflammation Inhibition[J]. PLoS One 10, e0142430(2015).
- [9]Qin, L. et al. Anti-inflammatory activity of ezetimibe by regulating NF-kappaB/MAPK pathway in THP-1 macrophages[J]. Pharmacology 93, 69 - 75(2014).
- [10]Dolezelova, E. et al. Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol 83,1380 - 1396(2017).
- [11]Tsimikas, S. A Test in Context: Lipoprotein(a)[J]. Journal of the American College of Cardiology, 69(6), 692 - 711(2017).

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。