

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.007

❖ 临床研究 ❖

依折麦布辅助治疗原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化的疗效

李乾坤, 罗静, 刘慧卿

(北京市石景山医院心内科, 北京 100040)

【摘要】目的: 探究依折麦布辅助治疗原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化患者的疗效。**方法:** 根据治疗方式不同将 120 例合并颈动脉粥样硬化的原发性高脂血症患者分为观察组 ($n=62$) 和对照组 ($n=58$)。观察组接受依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗; 对照组接受单独的瑞舒伐他汀治疗, 治疗周期均为 6 个月。对比两组血脂指标 [血清低密度脂蛋白 (LDL)、氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL)]、氧化应激指标 [同型半胱氨酸 (Hcy)、尿酸 (UA)、C-反应蛋白 (CRP) 和总胆红素 (TBIL)] 浓度变化, 并比较颈动脉粥样硬化斑块指标 [颈动脉内中膜厚度 (C-IMT)、粥样斑块积分] 及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组 LDL、ox-LDL 血清水平、颈动脉内中膜厚度 (C-IMT)、粥样斑块积分、血清 Hcy 均低于对照组 ($P<0.05$); UA 和 TBIL 水平均高于对照组 ($P<0.05$), 两组 CRP 水平无统计学差异 ($P>0.05$)。观察组、对照组均未发生严重不良反应, 且两组不良反应总发生率无统计学差异 (4.86% vs. 1.72%, $P>0.05$)。**结论:** 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化能有效降低 LDL 和 ox-LDL 水平, 减少斑块形成, 对氧化应激具有明显的抑制作用, 且安全性较高。

【关键词】 原发性高脂血症; 颈动脉粥样硬化; 依折麦布; 氧化应激

【中图分类号】 R543.1+2 **【文献标志码】** A

Therapeutic effect of ezetimibe in the adjuvant treatment of primary hyperlipidemia complicated with carotid atherosclerosis

LI Qian-kun, LUO Jing, LIU Hui-qing

(Department of Cardiology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100040, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of ezetimibe in the adjuvant treatment of primary hyperlipidemia complicated with carotid atherosclerosis. **Methods:** A total of 120 patients with primary hyperlipidemia complicated with carotid atherosclerosis were included and divided into observation group and control group according to different treatment methods. The observation group received ezetimibe combined with rosuvastatin ($n=62$), and the control group received rosuvastatin alone ($n=58$). The treatment period was 6 months. Serum concentrations of blood lipid indicators [low density lipoprotein (LDL), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL)], oxidative stress indicators [homocysteine (Hcy), uric acid (UA), C-reactive protein (CRP) and total bilirubin (TBIL)] were compared between the two groups, and the carotid atherosclerotic plaque indicators [carotid intima-media thickness (C-IMT), plaque score] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the LDL, ox-LDL levels, Carotid Intima-Media Thickness (C-IMT), atherosclerotic plaque score featured and serum Hcy in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), UA and TBIL levels were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in CRP between the two groups ($P>0.05$). No serious adverse reactions occurred in the observation group and the control group. There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two group (4.84% vs. 1.72%, $P>0.05$). **Conclusion:** Ezetimibe combined with rosuvastatin in the treatment of primary hyperlipidemia complicated with carotid atherosclerosis can effectively reduce the levels of LDL and ox-LDL, reduce plaque formation, and have a significant inhibitory effect on oxidative stress, with high safety.

【Key words】 Primary hyperlipidemia; Carotid atherosclerosis; Ezetimibe; Oxidative stress

原发性高脂血症是一种常见的代谢性疾病, 其特征为血浆低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 升高, 是导致心血管疾病的重要危险因素之

—^[1]。颈动脉粥样硬化是动脉粥样硬化的一种特殊类型, 其病变主要发生在颈动脉内膜, 导致管腔狭窄和斑块形成, 可能引起脑卒中等严重后果^[2]。原

发性高脂血症与颈动脉粥样硬化的共同存在导致了疾病治疗的复杂性和挑战性^[3]。目前,瑞舒伐他汀是临床上常用的降低胆固醇水平的药物,通过抑制胆固醇合成酶-羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶的活性,可有效降低 LDL 水平,从而减少了心血管事件的发生^[4]。然而,单独使用瑞舒伐他汀治疗合并颈动脉粥样硬化的原发性高脂血症,其对氧化应激程度及斑块形成的影响尚不明确。依折麦布是一种新型的、具有显著脂功能药物^[5],可减少血栓事件发生,同时还具有抗氧化和抗炎作用^[6]。因此,依折麦布和瑞舒伐他汀联合应用可能对原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化产生更好的治疗效果。本研究拟探讨依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2022 年 12 月北京市石景

山医院接受治疗的 120 例原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化患者,根据治疗方式不同将患者分为观察组($n=62$)和对照组($n=58$)。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)符合原发性高脂血症及合并颈动脉粥样硬化的诊断标准^[7],血浆低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平大于正常参考范围且颈动脉超声或其他成像技术证实存在颈动脉粥样硬化;(3)研究持续时间 ≥ 6 个月,并且能够进行系统性的血脂水平检测、颈动脉超声成像、氧化应激指标检测和斑块形成评估;(4)入组前 3 个月内未接受相关药物治疗或手术治疗;(5)理解研究目的和过程,并签署知情同意书者。排除标准:(1)合并严重心脏、肝脏、肾脏或其他重要器官功能不全;(2)存在其他重要并发症,如糖尿病、肺部疾病等;(3)正在接受其他药物干预治疗;(4)孕妇、哺乳期妇女以及不愿意采取有效避孕措施的女性;(5)其他研究者认为不适合参与本研究的情况。两组患者一般资料无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会审批。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	原发性高脂血症病程(年)	颈动脉粥样硬化病程(年)	合并症		
	男	女				冠心病	高血压	2型糖尿病
观察组($n=62$)	39 (62.90)	23 (37.10)	61.54 \pm 10.81	4.99 \pm 1.08	2.04 \pm 0.57	5 (8.06)	12 (19.35)	6 (9.68)
对照组($n=58$)	34 (58.62)	24 (41.38)	64.06 \pm 7.55	4.56 \pm 1.49	2.19 \pm 0.60	9 (15.52)	7 (12.07)	13 (22.41)
t/χ^2 值	0.231		1.471	1.819	1.404	1.615	1.194	3.648
P 值	0.631		0.144	0.072	0.163	0.204	0.275	0.056

1.2 治疗方法

所有患者均行常规治疗护理。首先要求患者定期进行体重测量,并控制体重在健康范围内,以减轻脂质代谢异常的负担。戒烟禁酒,以减少心血管病发作的风险;低脂、低胆固醇和低盐饮食,以减少血脂水平并控制血压。指导患者进行适度的有氧运动,如快走、慢跑和游泳等,每周 ≥ 150 min。结合力量训练,增强肌肉力量和耐力,提高代谢率。此外,患者应避免长时间的久坐,定期起立活动,防止血液循环不畅和脂质沉积。同时配合药物治疗。

药物治疗方案,对照组:采用瑞舒伐他汀单独治疗。瑞舒伐他汀钙片(青岛黄海制药有限责任公司),起始剂量为 5 mg,1 次/d,晚上临睡前口服。治疗 4 周后在医生指导下增加剂量,最大剂量为 10 mg/d。观察组:采用依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗。瑞舒伐他汀用法用量同对照组,同时给予患者口服依折麦布片(杭州民生药业股份有限公司),10 mg/次,1 次/d,可以在餐前或餐后服用。治疗期间应定期复查血脂水平,结合临床状况进行调整。

1.3 颈部超声检测

对患者进行颈部多普勒超声(日立)检查:患者躺在检查床上,取仰卧位,充分暴露颈部。可根据需要使用特定的枕头或垫子来使患者的颈部位于适当的位置。颈部的相应位置涂抹凝胶,后将超声探头轻轻地放在涂有凝胶的颈部皮肤上。通过移动和旋转探头,观察和记录颈动脉、颈内动脉和颈外动脉的图像,并记录颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, C-IMT)以及粥样斑块积分。颈动脉窦下方 1 cm 处检测内膜中层厚度,重复 5 次,两侧颈总动脉均校测,取平均值,即为 C-IMT。C-IMT > 3 mm 即为斑块,0.8~1.2 mm 为内膜增厚。粥样斑块积分^[8]:无斑块为 0 分;仅有 1 处斑块且厚度 < 2 mm,计 1 分;2 处斑块,厚度均 < 2 mm,计 2 分;2 处斑块,至少一处厚度 > 2 mm,计 3 分;2 处以上斑块,厚度都 > 2 mm,计 4 分。

1.4 观察指标

(1)一般资料:根据患者的临床就诊资料,统计其年龄、性别、病程以及合并症发生情况。(2)血清

指标:治疗前后,采集患者晨起外周静脉血 3.0 ~ 6.0 mL,经离心后(3 000 r/min、10 min)置于低温保存(-20 ℃),再采用生化分析仪检测 LDL、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的血清表达浓度。同时检测尿酸(uric acid, UA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的血清浓度。(3)不良反应:观察记录两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血脂水平对比

治疗前,两组患者血清 LDL、ox-LDL 均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 LDL、ox-LDL 均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后斑块形成对比

治疗前,两组 C-IMT、粥样斑块积分均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组粥样斑块积分和 C-

IMT 大小均下降,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LDL(mmol/L)		ox-LDL(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	3.08 ± 0.99	1.35 ± 0.27	702.65 ± 62.11	628.14 ± 39.19 *
对照组($n=58$)	2.91 ± 0.72	1.70 ± 0.31	689.00 ± 43.05	650.34 ± 10.51 *
t 值	1.070	6.607	1.390	4.175
P 值	0.287	<0.001	0.167	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者治疗前后斑块情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	C-IMT(mm)		粥样斑块积分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	1.23 ± 0.25	1.10 ± 0.14 *	2.61 ± 0.25	2.45 ± 0.11 *
对照组($n=58$)	1.29 ± 0.09	1.17 ± 0.07 *	2.57 ± 0.30	2.49 ± 0.08 *
t 值	1.726	3.427	0.795	2.265
P 值	0.087	0.001	0.428	0.025

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组氧化应激指标对比

治疗前,两组患者血清 UA、TBIL、CRP 和 Hcy 浓度均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 UA、TBIL 浓度均升高,且观察组高于对照组;CRP、Hcy 均下降,且观察组 Hcy 低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 观察组和对照组氧化应激浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	UA($\mu\text{mol/L}$)		TBIL($\mu\text{mol/L}$)		CRP(mg/L)		Hcy($\mu\text{mol/L}$)	
	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($n=62$)	276.49 ± 40.55	351.00 ± 19.64 *	11.05 ± 1.65	13.49 ± 0.60 *	4.02 ± 0.65	3.15 ± 0.98 *	11.16 ± 1.04	9.65 ± 0.25 *
对照组($n=58$)	280.34 ± 27.14	329.29 ± 30.22 *	10.98 ± 1.21	12.53 ± 1.04 *	4.17 ± 1.02	3.26 ± 0.25 *	10.95 ± 0.98	10.10 ± 0.87 *
t 值	0.607	4.696	0.003	6.243	0.967	0.830	1.137	3.905
P 值	0.545	<0.001	0.997	<0.001	0.335	0.408	0.258	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者安全性对比

两组患者均未发生肾功能异常、心电图异常及肌肉痛/无力症状。其中观察组患者出现 2 例谷丙转氨酶轻度升高,1 例胃肠反应,对照组出现 1 例轻度头晕恶心,两组不良反应总发生率无统计学差异(4.84% vs. 1.72%, $\chi^2 = 0.194, P = 0.659$)。

3 讨论

原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化为慢性代谢性疾病,发病机制复杂,涉及遗传、饮食习惯、慢性炎症反应以及氧化应激等多种因素的相互作用^[1]。遗传突变易导致脂质代谢异常,包括遗传性脂蛋白

代谢异常和相关酶类的突变,如高胆固醇血症、高三酰甘油血症等^[9]。同时,长期高胆固醇摄入会导致血液中胆固醇水平升高、诱发血管内斑块。此外,体内慢性炎症反应(促进血管内皮细胞的破损,诱导血小板聚集和炎症细胞浸润,形成斑块)、氧化应激(导致 LDL-C 氧化,单核细胞可将其吞噬并转化为泡沫细胞,进而形成斑块)也在该病症的发展中具有重要作用。原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化的患者逐年增加,严重影响患者的生活质量和心血管健康,目前其治疗难点主要包括患者失去耐药性、依从性不佳以及多重疾病并存等,寻找更为有效的治疗方案具有重大临床意义。

本研究中,两组患者治疗后血脂指标 LDL、ox-LDL 均降低,C-IMT、粥样斑块积分也显著降低,可见两种方案均可在一定程度上改善原发性高脂血症、控制斑块发展。瑞舒伐他汀是一种他汀类药物,被广泛用于治疗原发性高脂血症和预防心血管疾病,当其应用于原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化的治疗中,可通过以下机制发挥作用:(1)抑制 HMG-CoA 还原酶:瑞舒伐他汀通过抑制肝脏细胞中的 HMG-CoA 还原酶工作,阻断胆固醇合成的关键酶,从而降低肝脏产生胆固醇的能力^[10]。(2)瑞舒伐他汀通过抑制胆固醇合成,肝脏对 LDL-C 的需求增加,导致肝细胞上的 LDL 受体数量增多。因此,血液中的 LDL-C 被更多地吸收并从体内清除,降低血液中的 LDL-C 水平。(3)抗炎和抗氧化作用:瑞舒伐他汀可能还具有抗炎和抗氧化的作用,通过减少炎症和氧化应激反应,减缓颈动脉粥样硬化的进展。

LDL 在颈动脉粥样硬化疾病治疗疗效评估中扮演着重要的角色。本研究中,观察组患者治疗后血脂指标(LDL、ox-LDL)、颈动脉粥样硬化斑块指标(C-IMT、粥样斑块积分)均较对照组显著改善,这可能与依折麦布可降低胆固醇有关。依折麦布应用于原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化的治疗中,可能的作用机制为,(1)抑制胆固醇吸收:依折麦布通过靶向小肠细胞表面的 NPC1L1,阻断胆固醇的吸收,减少血液中胆固醇水平的升高,从而减少 LDL-C 的来源;(2)由于胆固醇的吸收减少,肝脏产生更多的 LDL 受体,并从血液中清除更多的 LDL-C,从而降低血液中的 LDL-C 水平;(3)通过减少胆固醇输入和清除,依折麦布可减少血管内膜中的胆固醇沉积和斑块形成^[11],有助于防止颈动脉粥样硬化的进展和狭窄。

Hcy 可通过多种机制参与动脉粥样硬化的发生发展过程,氧化产生 H₂O₂,损伤血管内皮细胞;UA 为重要的抗氧化剂、铁螯合剂,与多种氧化应激疾病相关,可与维生素 C 作用清除自由基;CRP 是氧化因子;TBIL 是一种有效的抗氧化剂,上述指标均为重要的氧化应激因子,可反映疾病进展情况^[12-13]。本研究在联合治疗方案下,患者血清 UA、TBIL 浓度更高,联合方案可更加有效抑制机体氧化应激,促进机体功能修复,可能与联合方案的胆固醇生成抑制、抗炎/抗氧化功能有关。尽管本研究两组 CRP 无差异可能与样本差异及样本数量有关。此外,本研究还显示,两组患者不良反应总发生率无差异,说明联合方案具有一定的安全性。

综上,依折麦布联合瑞舒伐他汀可有效提高原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化患者的治疗疗效,抑制 LDL、ox-LDL 在患者外周血中的表达和斑块形成,改善机体氧化应激。

参考文献

- [1] Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Corral P. New therapies for primary hyperlipidemia[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2022, 107(5): 1216-1224.
- [2] 李冉, 万青, 王铮, 等. 颈动脉彩色多普勒对老年冠心病患者颈动脉粥样硬化斑块的评估价值[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(2): 269-273.
- [3] 梅俊, 张萍, 戎光, 等. 化浊通脉方治疗原发性高脂血症合并颈动脉粥样硬化(痰浊阻遏证)的临床研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4): 188-191.
- [4] 宋子琪, 宋俊贤, 崔清夏, 等. 瑞舒伐他汀作用于淋巴系统改善动脉粥样硬化[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 288-295.
- [5] 王继航, 焦阳, 周伯宁, 等. 依折麦布联合他汀类药物治疗改善老年支架内再狭窄患者预后的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(3): 251-254.
- [6] 程航, 杨向东, 李帆. 依折麦布联合不同剂量阿托伐他汀钙片治疗冠心病的疗效及对心血管事件的影响[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(3): 452-455.
- [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]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853.
- [8] Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995, 26(5): 1235-1241.
- [9] Carratala A, Martinez-Hervas S, Rodriguez-Borja E, et al. PAI-1 levels are related to insulin resistance and carotid atherosclerosis in subjects with familial combined hyperlipidemia[J]. *Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 2018, 66(1): 17-21.
- [10] 谭学君, 刘娟, 胡畔, 等. 瑞舒伐他汀联合芪苈强心胶囊对老年冠心病合并心律失常患者的临床疗效及对血清 IL-17、IL-6 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1540-1544.
- [11] Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, et al. Combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin for dyslipidemia: current insights[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2022, 16: 2177-2186.
- [12] Luo JY, Cheng CK, He L, et al. Endothelial UCP2 is a mechanosensitive suppressor of atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2022, 131(5): 424-441.
- [13] Perucki W, Becerra A, Blazek O, et al. The safety of carotid stenosis during vasodilator pharmacologic stress testing[J]. *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 2023, 30(3): 1173-1179.

(收稿日期:2023-10-06

修回日期:2023-11-18)