

依洛尤单抗对冠心病合并高脂血症患者 血脂水平、生活质量及预后的影响

叶斐, 王腾, 杨昕宇, 张梓桑*

(昆山市第一人民医院心血管内科, 江苏 苏州 215300)

【摘要】目的 分析依洛尤单抗对冠心病合并高脂血症患者血脂水平、生活质量及预后的影响, 为冠心病合并高脂血症的治疗提供有效参考依据。**方法** 以随机数字表法将 2022 年 9 月至 2023 年 8 月昆山市第一人民医院收治的 240 例冠心病合并高脂血症患者分为两组, 各 120 例。所有患者均口服抗血小板药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂等进行治疗, 对照组患者同时采用阿托伐他汀治疗, 试验组患者在对照组的基础上联合依洛尤单抗治疗, 两组均治疗 12 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血脂指标及生活质量评分, 以及治疗期间心血管不良事件的发生情况。**结果** 试验组患者治疗总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均降低, 且试验组较对照组更低; 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平及生活质量各项评分均升高, 且试验组较对照组更高; 试验组患者心血管不良事件总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 依洛尤单抗治疗冠心病合并高脂血症效果显著, 可有效控制血脂水平, 提升生活质量, 并能够降低心血管不良事件的发生率, 安全性较高。

【关键词】 冠心病; 高脂血症; 依洛尤单抗; 血脂; 生活质量; 心血管不良事件

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.06.0073.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.06.024

冠心病是由动脉粥样硬化引起血管狭窄, 继而心肌缺血、缺氧的疾病。高脂血症是指脂肪代谢或运转异常使机体血液中血脂含量异常的疾病, 其中, 低密度脂蛋白 (LDL-C) 异常升高已公认为是冠心病发生、发展的独立危险因素^[1]。因此, 强化降低 LDL-C 成为有效延缓动脉粥样硬化发生发展的关键。阿托伐他汀作为他汀类代表药物, 通过抑制肝脏合成胆固醇的关键酶发挥降脂效果, 该药物已被广泛用于治疗高胆固醇血症、冠心病等疾病的治疗中, 但需要持续服用才能维持疗效, 且易导致肝酶异常、肌痛等不良反应, 影响冠心病合并高脂血症的血脂达标^[2]。依洛尤单抗作为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂, 通过抑制 PCSK9 蛋白结合 LDL-C 受体, 提高血清 LDL-C 清除率。有研究报道, 依洛尤单抗与他汀联合应用可显著降低 LDL-C 水平, 可用于他汀药物不耐受或使用他汀药物后 LDL-C 水平仍不达标人群^[3]。基于此, 本研究旨在分析依洛尤单抗对冠心病合并高脂血症患者血脂水平、生活质量及预后的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2022 年 9 月至 2023 年 8 月昆山市第一人民医院收治的 240 例冠心病合并高脂

血症患者分两组, 各 120 例。对照组中男、女患者分别为 62、58 例; 年龄 55~70 岁, 平均 (63.26 ± 5.79) 岁。试验组中男、女患者分别为 65、55 例; 年龄 56~74 岁, 平均 (65.43 ± 5.88) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可比。纳入标准: (1)符合《稳定性冠心病基层诊疗指南 (2020 年)》^[4] 中冠心病及《2016 版欧洲血脂异常管理新指南解读》^[5] 中高脂血症的诊断标准; (2)既往明确的冠心病病史或经冠脉造影证实冠心病 (冠状动脉局部狭窄程度 $\geq 50\%$), LDL-C ≥ 3.4 mmol/L; (3)美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级^[6] 为 I~II 级。排除标准: (1)合并恶性肿瘤; (2)合并房颤、室速、室颤、窦性停搏、房室传导阻滞等严重心律失常; (3)合并肝、肾功能不全; (4)对本次研究药物存在禁忌证。昆山市第一人民医院医学伦理委员会针对本研究中所用药物及其相关安全性均审核予以批准, 患者及家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者均口服抗血小板药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂等进行常规治疗。同时对照组患者口服阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20051408, 规格: 20 mg/片), 20 mg/次, 1 次/d。基于上述基础上, 试验组患者加用依洛尤单抗注射液 [Amgen

作者简介: 叶斐, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 冠心病的基础与临床研究。

通信作者: 张梓桑, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 冠心病的基础与临床研究。E-mail: 779348700@qq.com

Manufacturing, Limited (AML), 注册证号 SJ20180021, 规格: 1 mL : 140 mg] 治疗, 使用预充式的自动注射器, 该装置为一次性注射, 在腹部、上臂、大腿或臀部注射, 140 mg/ 次, 每两次注射间隔为 2 周。两组患者均治疗 12 周。

1.3 观察指标 (1)临床疗效: 评估两组患者治疗 12 周后临床疗效, 其中显效: 治疗后患者在相同强度及活动量下心绞痛发作频次减少超过 75%, NYHA 心功能分级改善 2 级及以上, 血脂指标总胆固醇 (TC) 下降 $\geq 20\%$ 或三酰甘油 (TG) 下降 $\geq 40\%$; 有效: 治疗后患者在相同强度及活动量下心绞痛发作频次减少 50%~75%, NYHA 心功能分级改善 1 级, 血脂指标 TC 下降 10%~<20% 或 TG 下降 20%~<40%; 无效: 治疗后患者在相同强度及活动量下心绞痛发作频次减少不足 50%, NYHA 心功能分级未改善, 血脂指标 TC 下降 <10% 或 TG 下降 <20% [4-5]。总有效率 = 显效率 + 有效率。(2)血脂指标: 取患者治疗前后 3 mL 静脉血, 离心 (3500 r/min、10 min), 取上层血清, 利用全自动生化分析仪 [日立 (中国) 有限公司, 型号: Hitach7170S] 检测血清 TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。(3)生活质量: 采用改良生活质量量表 (PAC-QOL) [7] 评估患者生活质量水平, 包括心理功能、生理功能、社会功能及角色功能 4 个部分, 每项分值为 0~100 分, 分值越高代表生活质量越高。(4)心血管事件:

比较两组患者治疗后再发心绞痛、心梗、心律失常及心力衰竭等发生情况。心血管不良事件总发生率为各项发生率之和。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经 S-W 法检验符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 相较于对照组的临床总有效率, 试验组较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血脂指标比较 与治疗前比, 治疗后两组血清 TC、LDL-C 水平降低, 血清 HDL-C 水平升高, 且试验组各血脂指标变化幅度较对照组均更大, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者生活质量评分比较 与治疗前比, 治疗后两组生活质量各项评分均升高, 试验组较对照组均更高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者心血管不良事件发生情况比较 相较于对照组的心血管不良事件 (再发心绞痛、心梗、心律失常及心力衰竭) 总发生率, 试验组较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	120	50(41.67)	48(40.00)	22(18.33)	98(81.67)
试验组	120	67(55.83)	52(43.33)	1(0.83)	119(99.17)
χ^2 值					21.206
P 值					<0.05

表 2 两组患者血脂指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	120	6.85 \pm 0.32	4.67 \pm 0.65*	4.28 \pm 0.47	2.86 \pm 0.65*	1.35 \pm 0.24	1.46 \pm 0.44*
试验组	120	6.79 \pm 0.65	3.02 \pm 0.89*	4.25 \pm 0.53	1.56 \pm 0.76*	1.36 \pm 0.49	1.62 \pm 0.45*
t 值		0.907	16.401	0.464	14.240	-0.201	-2.785
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。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。

表 3 两组患者生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心理功能		生理功能		社会功能		角色功能	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	120	69.03 \pm 4.08	74.25 \pm 4.03*	70.12 \pm 4.37	75.87 \pm 4.24*	69.21 \pm 3.37	72.71 \pm 4.76*	55.71 \pm 3.87	62.61 \pm 2.96*
试验组	120	68.72 \pm 4.09	83.49 \pm 5.81*	70.14 \pm 4.29	84.62 \pm 3.84*	68.97 \pm 3.26	85.39 \pm 3.21*	56.07 \pm 3.56	81.79 \pm 2.81*
t 值		0.588	-14.315	-0.036	-16.756	0.561	-24.194	-0.750	-51.479
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者心血管不良事件发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	再发心绞痛	心梗	心力衰竭	心律失常	总发生
对照组	120	9(7.50)	4(3.33)	3(2.50)	4(3.33)	20(16.67)
试验组	120	1(0.83)	1(0.83)	1(0.83)	2(1.67)	5(4.17)
χ^2 值						10.047
P 值						<0.05

3 讨论

冠心病患者合并高胆固醇血症可致冠心病进一步发展, 因此管理冠心病合并高脂血症患者过程中除常规使用抗血小板药物、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂外, 需强化降脂目标。阿托伐他汀是临床上治疗心脑血管疾病最常用的降脂药物之一, 通过抑制胆固醇的合成进而降低胆固醇, 但阿托伐他汀为脂溶性他汀, 易透过血脑屏障进入脑组织, 使中枢神经系统兴奋性增加, 导致心血管不良事件^[8]。

依洛尤单抗是一种新型的 PCSK9 抑制剂, 是首个在国内上市的 PCSK9 类降脂药, 其为降血脂治疗提供了新的选择, 也为血脂异常的联合治疗开辟了新途径。依洛尤单抗主要是促进肝脏细胞表面的受体和 LDL-C 结合, 然后促进受体介导的 LDL-C 的消化和降解过程, 进而降低 LDL-C 水平, 到达治疗冠心病合并高脂血症的目的, 从而改善患者生活质量水平^[9]。通过对比分析两组治疗效果及生活质量评分分值变化情况发现, 试验组患者治疗总有效率及生活质量各项评分均较对照组更高, 这说明依洛尤单抗治疗冠心病合并高脂血症, 效果显著, 可提升患者生活质量。

高脂血症患者血清中 TC、LDL-C 升高和 (或) HDL-C 过低, 这些脂质物质会在血管壁内沉积形成动脉粥样硬化斑块, 导致血管狭窄和堵塞, 进而导致冠心病^[10]。依洛尤单抗是一种人单克隆免疫球蛋白 G₂ 抗体, 能够选择性地与 PCSK9 结合, 阻止血液中的 PCSK9 与肝细胞表面的 LDL 受体 (LDLR) 结合, 进而抑制 PCSK9 介导的 LDLR 降解, 增加 LDLR 数量, 进而清除血液中 LDL-C, 到达调节血脂的目的^[11]。本研究中, 相较于治疗前, 治疗后两组患者 TC、LDL-C 水平均降低, 且试验组均更低; HDL-C 水平均升高, 且试验组更高, 这提示依洛尤单抗治疗冠心病合并高脂血症效果显著, 可有效控制血脂水平。

另外, 本研究中, 试验组患者心血管不良事件总发生率低于对照组, 进一步说明依洛尤单抗治疗冠心病合并高脂血症, 安全性较高, 与郑贝贝^[12] 研究结果基本相似。分析其原因, 依洛尤单抗能够抑制 PCSK9 升高, 强效降脂, 降低他汀类药物大剂量使用风险, 进而减少相关心血管不良事件的发生, 提高安全性^[13-14]。

综上, 依洛尤单抗治疗冠心病合并高脂血症效果显著, 可有效控制血脂水平, 提升生活质量, 并能够降低心血管不良事件的发生率, 值得推广。

参考文献

[1] 张冬青, 张尉华. 依洛尤单抗注射液治疗冠心病合并高脂血症患者的临床观察 [J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(15): 140-144.

[2] 钟雷. 老年冠心病合并高脂血症的临床治疗及预后分析 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(4): 580-581, 584.

[3] 庄晓峰, 高莹, 吴亚杰, 等. 单次注射依洛尤单抗对降脂未达标高胆固醇血症合并冠心病病人降脂效果的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(21): 3539-3543.

[4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 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.

[5] 王伟, 周玉杰, 王绿娅. 2016 版欧洲血脂异常管理新指南解读 [J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(3): 230-233.

[6] 李艳红, 杨亚莉, 武娟, 等. 冠心病并发急性心力衰竭患者心电图 QRS 波群时限与心功能和预后的相关性 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(8): 70-74.

[7] 白静. 预见性护理对老年重症冠心病心肌梗死患者生活质量的影响 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(26): 131-132.

[8] 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.

[9] 胡耀红, 王慧峰, 邹冬梅, 等. 依洛尤单抗对冠心病合并高脂血症病人血脂和超敏 -C 反应蛋白的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(20): 3774-3776.

[10] 张海涛, 王春玥, 叶绍东, 等. 依洛尤单抗注射液对高密度脂蛋白胆固醇血症患者脂蛋白 a 和高敏 -C 反应蛋白的影响研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 415-419.

[11] 陈卫海, 丁元昌, 尤华, 等. 依洛尤单抗联合阿托伐他汀对冠心病患者冠状动脉斑块的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(12): 830-834.

[12] 郑贝贝. 依洛尤单抗在冠心病降脂治疗中的疗效与安全性 [J]. 临床研究, 2023, 31(3): 103-106.

[13] 李海, 康雅贤, 李嘉晖, 等. 依洛尤单抗联合瑞舒伐他汀治疗老年冠心病多支病变不完全血运重建合并高胆固醇血症患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(21): 5-9.

[14] 雒芳芳, 吴素萍, 许晓晗, 等. 依洛尤单抗降低老年冠心病低密度脂蛋白胆固醇水平的有效性与安全性研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(3): 233-237.