

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.010
文章编号: 1005-8982 (2024) 14-0066-05

临床研究·论著

阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效分析*

俞佳¹, 蒋科², 郭莹¹

(1. 江南大学附属医院 神经内科, 江苏 无锡 214125; 2. 江南大学附属中心医院 急诊科, 江苏 无锡 214122)

摘要: 目的 探讨阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的效果。**方法** 前瞻性选取2022年1月—2023年10月在江南大学附属医院和江南大学附属中心医院就诊的68例他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者, 按随机数字表法分为研究组和对照组, 每组34例。对照组给予阿托伐他汀间歇治疗, 研究组在对照组基础上给予阿利西尤单抗, 治疗4周观察效果。对比两组神经功能、血脂、临床疗效、血液黏度、斑块情况及药物不良反应情况。**结果** 研究组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表评分、改良Rankin量表评分、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、斑块大小、斑块厚度、斑块个数的差值均高于对照组($P < 0.05$)。研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。两组总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者疗效显著, 可明显改善患者神经功能, 调节血脂水平, 降低血液黏度, 改善斑块情况, 安全可靠。

关键词: 脑梗死; 高脂血症; 阿利西尤单抗; 阿托伐他汀; 老年; 他汀不耐受; 疗效

中图分类号: R743.33; R589.2

文献标识码: A

Therapeutic efficacy of alirocumab combined with intermittent atorvastatin in statin-intolerant elderly patients with cerebral infarction complicating hyperlipidemia*

Yu Jia¹, Jiang Ke², Guo Ying¹

(1. Department of Neurology, Jiangnan University Affiliated Hospital, Wuxi, Jiangsu 214125, China; 2. Department of Emergency, Jiangnan University Affiliated Central Hospital, Wuxi, Jiangsu 214122, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of alirocumab combined with intermittent atorvastatin in the treatment of cerebral infarction complicating hyperlipidemia among elderly patients with statin intolerance. **Methods** A total of 68 statin-intolerant patients with cerebral infarction complicating hyperlipidemia in Jiangnan University Affiliated Hospital and Jiangnan University Affiliated Central Hospital from January 2022 to October 2023 were prospectively selected and divided into the study group and the control group by the random number table method, with 34 cases in each group. The control group was treated with atorvastatin intermittently, and the study group was additionally treated with alirocumab. The effect was observed after 4 weeks of treatment. The neurological function, blood lipids, clinical efficacy, blood viscosity, plaque conditions and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The differences of the National Institutes of Health Stroke Scale scores, Modified Rankin Scale scores, levels of total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol,

收稿日期: 2024-01-19

* 基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(No: M2021100)

and high-density lipoprotein cholesterol, plasma viscosity, whole blood viscosity at high shear rates, whole blood viscosity at low shear rates, and the size, thickness and number of plaques before and after the treatment in the study group were all higher than those in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Alirocumab combined with intermittent atorvastatin is significantly effective in the treatment of statin-intolerant elderly patients with cerebral infarction complicating hyperlipidemia. It remarkably improves the neurological function of patients, regulates blood lipid levels, and reduces blood viscosity and plaques safely and reliably.

Keywords: cerebral infarction; hyperlipidemia; alirocumab; atorvastatin; elderly; statin intolerance; curative effect

脑梗死为临床常见脑血管疾病,病情复杂,发病率、致残率及病死率高^[1-2]。高脂血症是脑梗死等心脑血管疾病的重要危险因素之一,血脂管理是心脑血管疾病预防及治疗的关键^[3]。流行病学研究指出脑梗死患者血脂达标率不足 50%^[4-5]。他汀类药物能够降低胆固醇水平,具有抗氧化、抗炎、调节血脂等重要作用;阿托伐他汀是他汀类药物中比较常用的药物,其通过抑制低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)合成,促进机体内血液循环,起到调节血脂平衡、防止动脉粥样硬化等作用,但血脂达标率不甚理想^[6-7]。国内外研究均建议使用他汀类药物预防脑卒中,但部分患者在使用他汀类药物过程中可出现肌炎、肌痛、肝功能异常等不同程度的他汀不耐受,使患者用药依从性降低,采取间歇治疗则可进一步增强疗效^[8-9]。脑梗死合并高脂血症患者处于双重高风险,探索他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的高效、安全降脂治疗方案意义重大。阿利西尤单抗是我国批准上市的前蛋白转化酶枯草溶菌素 kexin 9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂之一,可抑制 PCSK9 与 LDL-C 受体结合,提升肝脏对 LDL-C 的摄取能力,降低血液中 LDL-C 表达^[10]。目前,阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗

效尚未明确。基于此,本研究采用前瞻性研究的方法,探究其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月—2023 年 10 月在江南大学附属医院和江南大学附属中心医院就诊的 68 例他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者,按随机数表法分为研究组和对照组,每组 34 例。两组性别构成、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、脑梗死病程、高血压患病率、糖尿病患病率、脑梗死部位构成、梗死病灶直径、抗感染治疗率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有患者或其家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合脑梗死^[11]、高脂血症^[12]诊断标准;②发病 48 h 内入院治疗;③他汀不耐受^[13];④神志清醒、生命体征平稳;⑤年龄 > 60 岁。

1.2.2 排除标准 ①伴活动性出血;②重要脏器功能障碍;③伴脑肿瘤、脑炎等疾病;④既往有脑出血史;⑤自然失访。

1.3 方法

所有患者入院后根据个体情况给予对症支持

表 1 两组患者临床资料比较 ($n=34$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	脑梗死病程/ (h, $\bar{x} \pm s$)	高血压/ 例	糖尿病/ 例	脑梗死部位/例			梗死病灶直径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	抗感染治疗/例	
							基底节区	脑叶	脑干		是	否
对照组	20/14	70.98 ± 5.14	22.05 ± 1.59	30.92 ± 5.43	30	25	24	6	4	2.01 ± 0.35	18	16
研究组	22/12	71.74 ± 5.05	22.21 ± 1.47	31.24 ± 5.61	27	23	20	8	6	1.93 ± 0.32	14	20
χ^2/t 值	0.249	0.615	0.431	0.239	0.976	0.283	1.049			0.984	0.944	
P 值	0.618	0.541	0.668	0.812	0.323	0.595	0.592			0.329	0.331	

治疗,包括控制血压、抗感染、抗血小板、维持水电解质及酸碱平衡、改善脑循环、神经保护等。对照组口服阿托伐他汀钙片(辽宁鑫善源药业有限公司,国药准字H20213068),20 mg/次,2次/周。研究组在对照组基础上皮下注射阿利西尤单抗(批准文号:S20190042,法国赛诺菲公司),75 mg/次,1次/2周。两组均连续治疗4周。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能 治疗前、治疗后4周,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke scale, NIHSS)^[14]、改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)^[15]评价患者神经功能,NIHSS总分0~42分,mRS总分0~5分,分数越高表示神经功能受损越严重。

1.4.2 血脂情况 治疗前后采集患者空腹静脉血3 mL,用全自动生化分析仪检测LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平。

1.4.3 临床疗效 ①显效:治疗后患者临床症状消失,NIHSS评分减少 $\geq 80\%$,血脂明显改善(满足以下条件之一:TC降低 $\geq 20\%$ 、TG降低 $\geq 40\%$ 、HDL-C升高 ≥ 0.26 mmol/L、LDL-C降低 $\geq 20\%$);②有效:治疗后临床症状明显好转,NIHSS评分减少 $>50\% \sim <80\%$,血脂水平改善(满足以下条件之一:TC降低 $10\% \sim <20\%$ 、TG降低 $20\% \sim <40\%$ 、HDL-C升高 $0.10 \sim <0.26$ mmol/L、LDL-C降低 $10\% \sim <20\%$);③无效:未达到上述标准,甚至病情加重。总有效率=显效率+有效率。

1.4.4 血液黏度 治疗前后采集患者空腹静脉血3 mL,用全自动血液流变仪测定血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度。

1.4.5 斑块情况 治疗前后分别采用头颈CT血管造影术(CT angiography, CTA)评估患者颈动脉斑块情况,包括面积、厚度、个数。

1.4.6 安全性 统计治疗期间药物不良反应,包括恶心呕吐、腹痛腹泻等发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中枢神经功能的变化

两组治疗前后NIHSS评分和mRS评分的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组均高于对照组。见表2。

表2 两组治疗前后中枢神经功能指标的差值比较
($n=34$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	NIHSS评分差值	mRS评分差值
对照组	6.54 \pm 1.28	0.73 \pm 0.16
研究组	7.54 \pm 1.13	1.02 \pm 0.23
t 值	3.415	6.035
P 值	0.001	0.000

2.2 两组治疗前后血脂的变化

两组治疗前后TC、TG、LDL-C、HDL-C的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组均高于对照组。见表3。

表3 两组治疗前后血脂指标的差值 ($n=34$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC差值	TG差值	LDL-C差值	HDL-C差值
对照组	1.35 \pm 0.58	0.45 \pm 0.12	1.38 \pm 0.53	0.19 \pm 0.06
研究组	1.76 \pm 0.62	0.94 \pm 0.17	2.65 \pm 0.74	0.27 \pm 0.09
t 值	2.816	13.731	8.136	4.313
P 值	0.006	0.000	0.000	0.000

2.3 两组临床疗效比较

研究组与对照组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.221$, $P=0.040$);研究组高于对照组。见表4。

表4 两组临床疗效比较 [$n=34$, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	17(50.00)	9(26.47)	8(23.53)	26(76.47)
研究组	21(61.76)	11(32.35)	2(5.88)	32(94.12)

2.4 两组治疗前后血液黏度的变化

两组治疗前后血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组均高于对照组。见表5。

表 5 两组治疗前后血液黏度指标的差值比较

(n=34, mPa·s, $\bar{x} \pm s$)

组别	血浆黏度差值	全血高切黏度差值	全血低切黏度差值
对照组	1.22 ± 0.33	2.14 ± 0.69	2.94 ± 0.76
研究组	1.49 ± 0.41	3.37 ± 0.82	3.85 ± 0.87
t 值	2.991	6.692	4.593
P 值	0.004	0.000	0.000

2.5 两组治疗前后斑块的变化

两组治疗前后斑块大小、厚度、个数的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),研究组均高于对照组。见表 6。

表 6 两组治疗前后斑块指标的差值比较 (n=34, $\bar{x} \pm s$)

组别	大小差值/mm ³	厚度差值/mm	个数差值
对照组	1.01 ± 0.41	0.65 ± 0.14	0.52 ± 0.11
研究组	2.13 ± 0.59	0.78 ± 0.19	0.98 ± 0.21
t 值	9.090	3.212	11.314
P 值	0.000	0.002	0.000

2.6 两组不良反应比较

两组总不良反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.128, P=0.720$)。见表 7。

表 7 两组不良反应发生率比较 [n=34, 例(%)]

组别	恶心呕吐	腹痛	腹泻	合计
对照组	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	4(11.76)
研究组	2(5.88)	1(2.94)	2(5.88)	5(14.71)

3 讨论

脑梗死严重威胁患者生命健康,在老年人中的发病率逐渐升高,而且病死率、致残率很高,给患者及其家庭带来了沉重负担,此外该病的发生也有年轻化趋势,需要引起高度重视^[16-17]。高脂血症会导致血小板异常激活和聚集,激活的血小板可以附着于血管壁,并与其他血小板聚集形成血栓,进一步加剧血管的狭窄和阻塞,促进脑梗死发生、发展;此外高脂血症引起血管内脂质沉积会导致血管内皮损伤,并通过激活炎症反应进一步损伤血管壁,炎症反应可吸引白细胞和炎症细胞浸润,增加血管内膜炎细胞的活性,产生炎症介质,进一步促进脑梗死发生、发展^[18-20]。阿利西尤单抗、阿托伐他汀等血

脂调节药物陆续面世,为血脂管理带来了新的选择。将阿利西尤单抗、阿托伐他汀联合用于老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者是否可获得满意治疗效果尚不明确,值得进一步探索。

本研究显示,阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者疗效显著,可明显改善患者神经功能,调节血脂水平,降低血液黏度。阿托伐他汀可抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 向甲羟戊酸的转化,从而抑制血清总胆固醇合成,减少血清胆固醇分泌,达到调脂效果。近几年,PCSK9 抑制剂作为一种新型的降脂药物,备受医学界关注。PCSK9 是一种由 PCSK 基因编码,在肝脏及小肠中合成的天然酶类蛋白质,可直接与细胞表面的 LDL-C 受体结合,并促使其被内部化和降解,减弱肝细胞对血液中 LDL-C 的摄取能力^[21]。阿利西尤单抗可结合 PCSK9,阻止 PCSK9 与 LDL 受体的结合,抑制 PCSK9 对 LDL 受体的降解作用,增加细胞内 LDL 受体的数量,促进 LDL-C 清除,降低血液 LDL-C 水平,调整血脂水平,减少动脉壁内脂质沉积,降低动脉粥样硬化及血液黏度。阿利西尤单抗可通过降低血液 LDL-C 水平,减少脂质氧化和炎症介质产生,进一步降低患者脑部炎症反应程度,改善患者神经功能,增强疗效。BARALE 等^[22]研究显示,抑制 PCSK9 表达有助于降低 LDL-C 水平,间接调控心脑血管事件发生。陈宏丹等^[23]研究显示,老年动脉粥样硬化患者采用阿利西尤单抗联合匹伐他汀治疗降脂效果优于单独应用匹伐他汀,且耐受性良好。石叶军等^[24]研究指出,阿利西尤单抗能有效预防高脂血症和动脉粥样硬化性高危心血管病患者发生缺血性脑卒中,且安全性良好。程国杰等^[25]研究显示,阿利西尤单抗联合他汀治疗可明显降低急性冠脉综合征患者 LDL-C 水平,改善患者预后。本研究中,研究组治疗前后斑块大小、厚度、个数的差值均高于对照组,表明阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇使用可有效改善脑梗死合并高脂血症患者的斑块情况。脑梗合并高脂血症患者血管壁上通常会有脂肪斑块沉积,阿利西尤单抗可通过降低 LDL-C 水平,减小斑块总体积及斑块厚度,降低薄纤维斑块的不稳定性,从而有助于斑块的缩小和稳定^[23]。本研究中两组总不良反应发生率无差异,表明阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗脑梗

死合并高脂血症的安全性较高。

综上所述,阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者疗效显著,可明显改善患者神经功能,调节血脂水平,降低血液黏度,改善斑块情况,且安全性良好。本研究为双中心研究,后期将进一步开展多中心研究验证本研究结论,并实施更多基础与临床研究佐证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] GILL J H, NAM T K, JUNG H K, et al. Acute cerebral infarction combined with a thyroid storm in a patient with both Moyamoya syndrome and Graves' disease[J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2022, 24(2): 160-165.
- [2] ZHU F X, YE Q. Effect of medical care linkage-continuous management mode in patients with posterior circulation cerebral infarction undergoing endovascular interventional therapy[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(29): 10478-10486.
- [3] DOI T, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Elevated remnant cholesterol reclassifies risk of ischemic heart disease and myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(24): 2383-2397.
- [4] PARK S K, JUNG J Y, OH C M, et al. Components of metabolic syndrome and their relation to the risk of incident cerebral infarction[J]. *Endocr J*, 2021, 68(3): 253-259.
- [5] CIVEIRA F, ARCA M, CENARRO A, et al. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(6): 813-821.
- [6] CASTELLANO J M, POCOCK S J, BHATT D L, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(11): 967-977.
- [7] ELSAYED M M, AYMAN E M. Atorvastatin can delay arterial stiffness progression in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(11): 2969-2976.
- [8] BYTYÇI I, PENSON P E, MIKHAILIDIS D P, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(34): 3213-3223.
- [9] NISSEN S E, LINCOFF A M, BRENNAN D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in Statin-Intolerant patients[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(15): 1353-1364.
- [10] MICHAELI D T, MICHAELI J C, BOCH T, et al. Cost-effectiveness of icosapent ethyl, evolocumab, alirocumab, ezetimibe, or fenofibrate in combination with statins compared to statin monotherapy[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(8): 643-656.
- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [13] VOGT A. Statin intolerance-statin tolerance[J]. *Inn Med (Heidelb)*, 2023, 64(7): 622-628.
- [14] SINISCALCHI A, LOCHNER P, PERROTTA P, et al. Isolated hand palsy in national institutes of health stroke scale (NIHSS): is it useful?[J]. *West J Emerg Med*, 2018, 19(3): 524-526.
- [15] HAGGAG H, HODGSON C. Clinimetrics: modified Rankin scale (mRS)[J]. *J Physiother*, 2022, 68(4): 281.
- [16] ZHAO Y F, ZHANG X J, CHEN X Y, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 15.
- [17] KOBAYASHI Y, OKUMURA G, MORIZUMI T, et al. Scattered cerebral infarction in the corona radiata predicts worse outcomes[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(1): 70-74.
- [18] WIERZBICKI A S, KIM E J, ESAN O, et al. Hypertriglyceridaemia: an update[J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75(12): 798-806.
- [19] AGUILAR-SALINAS C A, GÓMEZ-DÍAZ R A, CORRAL P. New therapies for primary hyperlipidemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1216-1224.
- [20] KIRKPATRICK C F, SIKAND G, PETERSEN K S, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: a clinical perspective from the national lipid association[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(4): 428-451.
- [21] NEWMAN C B. Safety of statins and nonstatins for treatment of dyslipidemia[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(3): 655-679.
- [22] BARALE C, MELCHIONDA E, MOROTTI A, et al. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5880.
- [23] 陈宏丹, 李慧, 柳雯, 等. 阿利西尤单抗联合匹伐他汀治疗老年动脉粥样硬化患者的疗效[J]. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31(6): 693-698.
- [24] 石叶军, 荆玉雷, 李超生, 等. 依洛尤单抗与阿利西尤单抗对缺血性脑卒中的预防作用及用药安全性的Meta分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(7): 673-682.
- [25] 程国杰, 曹树军, 张银, 等. 阿利西尤单抗联合他汀类药物对急性冠脉综合征患者血脂水平和短期预后的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(11): 1140-1144.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 俞佳, 蒋科, 郭莹. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 66-70.

Cite this article as: YU J, JIANG K, GUO Y. Therapeutic efficacy of alirocumab combined with intermittent atorvastatin in statin-intolerant elderly patients with cerebral infarction complicating hyperlipidemia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(14): 66-70.