

阿昔莫司联合氯吡格雷对高脂血症患者血脂及颈动脉斑块的影响

姜爱雯¹, 杜佩珊², 汤建华¹, 石金铮¹, 刘云宁¹, 张鹤鸣^{1*}(1.河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000; 2.张家口市第一医院, 河北 张家口 075000)

摘要: 目的 探讨阿昔莫司联合氯吡格雷治疗高脂血症并颈动脉斑块的临床疗效。方法 选取高脂血症并颈动脉斑块患者 66 例, 随机分为阿昔莫司组和阿昔莫司+氯吡格雷组。阿昔莫司组给予阿昔莫司 0.25 g, 口服, bid; 阿昔莫司+氯吡格雷组给予阿昔莫司 0.25 g, 口服, bid+氯吡格雷 75 mg, 口服, qd。2 组患者疗程均为 8 周, 观察 2 组患者治疗前后血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、血流变参数、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)情况。结果 治疗前 2 组患者 TC、TG、HDL-C、LDL-C、IMT、血流变参数、TNF- α 、IL-1 和 IL-6 比较, 差异均无统计学意义。治疗后 2 组患者 TC、LDL-C、颈动脉斑块面积、血浆纤维蛋白原、TNF- α 、IL-6 均显著低于同组治疗前, 且阿昔莫司+氯吡格雷组显著低于阿昔莫司组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者对 IMT 均有改善作用, 但与治疗前无显著性差异。结论 阿昔莫司联合氯吡格雷对高脂血症患者血脂具有显著改善作用, 并可显著减少患者颈动脉斑块, 改善患者病情, 具有临床诊疗价值。

关键词: 阿昔莫司; 氯吡格雷; 高脂血症; 颈动脉斑块

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)05-0600-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.017

引用本文: 姜爱雯, 杜佩珊, 汤建华, 等. 阿昔莫司联合氯吡格雷对高脂血症患者血脂及颈动脉斑块的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 600-603.

Effect of Acipimox Combined with Clopidogrel on Blood Lipid and Carotid Plaque in Patients with Hyperlipidemia

JIANG Aiwen¹, DU Peishan², TANG Jianhua¹, SHI Jinzheng¹, LIU Yunning¹, ZHANG Heming^{1*}(1.The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2.Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical effect of acipimox combined with clopidogrel in the treatment of hyperlipidemia and carotid plaque. **METHODS** Sixty six patients with hyperlipidemia and carotid plaque were randomly divided into acipimox group and acipimox+clopidogrel group. Acipimox group was given acipimox 0.25 g, bid, orally, acipimox+clopidogrel group was given acipimox 0.25 g, bid, orally and clopidogrel 75 mg, qd, orally. Treatment course of 2 groups lasted for 8 weeks. The plasma level of TC, TG, HDL-C, LDL-C, IMT, parameters of hemorheology, TNF- α , IL-1 and IL-6 were observed in 2 groups before and after treatment. **RESULTS** TC, TG, HDL-C, LDL-C, IMT, parameters of hemorheology, TNF- α , IL-1 and IL-6 had no statistical significance between 2 groups before treatment. TC, LDL-C, carotid plaque area, plasma fibrinogen, TNF- α and IL-6 of 2 groups after treatment were significantly lower than before, and those of acipimox+clopidogrel group were significantly lower than acipimox group($P<0.05$). IMT of 2 groups was improved, but no statistical significance between 2 groups compared with before treatment. **CONCLUSION** Acipimox combined with clopidogrel can significantly improve blood lipids in patients with hyperlipidemia, significantly reduce carotid plaque in patients, and improve the patient's condition, which has clinical diagnosis and treatment value.

KEYWORDS: acipimox; clopidogrel; hyperlipemia; carotid plaque

血脂异常是导致动脉粥样硬化及心脑血管疾病的重要危险因素之一, 随着人类生活水平的不断提高, 高脂血症的发病率逐年增加, 研究表明血脂异常是动脉粥样硬化的独立影响因素之一^[1-3]。动脉粥样硬化可以导致诸多心脑血管相关疾病的发

生, 其中颈动脉粥样硬化是脑卒中发生的主要诱因之一。因此有效防治及改善颈动脉粥样硬化是预防和治疗脑卒中的有效途径。阿昔莫司是烟酸类衍生物, 其药理作用主要是通过抑制脂肪组织释放游离脂肪酸, 从而降低脂质进入肝脏, 控制

基金项目: 河北省卫生计生委医学科学研究项目(20160355)

作者简介: 姜爱雯, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0313)8041528
(0313)8046978 E-mail: zhanghmac123@163.com

E-mail: lonyboy81@126.com

*通信作者: 张鹤鸣, 男, 主任药师 Tel:

总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平的作用,同时该药还可以降低血中极低密度脂蛋白(VLDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度^[4-5]。氯吡格雷属于血小板聚集抑制剂,临床中主要用于介入手术后的动脉硬化的治疗及预防,美国心脏病学会基金会、欧洲心脏病学会指南指出氯吡格雷可用于急性冠状动脉粥样样疾病的预防及治疗,且可与他汀类联合使用。同时临床中发现阿托伐他汀与氯吡格雷联合具有显著改善老年脑动脉及颈动脉粥样硬化的作用,同时能减小脑梗死患者颈动脉斑块^[6-7]。但是有研究认为氯吡格雷和他汀类合用有增加横纹肌溶解发生的风险。阿昔莫司主要不良反应是面部潮热或肢体瘙痒,偶有中度胃肠道反应及头痛的报道,安全性较他汀类高。目前针对阿昔莫司代替他汀类与氯吡格雷联合使用对动脉粥样硬化的改善作用研究较少,有研究表明该药可以减少高脂血症兔主动脉壁脂蛋白脂肪酶的表达,此外阿昔莫司与他汀类药物联用可以显著增加对高脂血症的改善作用^[8-9]。因此本研究主要探讨阿昔莫司联合氯吡格雷对高脂血症患者颈动脉粥样硬化的改善作用及对机体脂代谢的调控作用。

1 资料与方法

1.1 临床研究

选取 2017 年 1 月—2017 年 12 月河北北方学院附属第一医院收治的 66 例高脂血症合并颈动脉粥样硬化斑块患者,采用阿昔莫司、阿昔莫司联合氯吡格雷治疗。纳入标准:①患者签署知情同意书,自愿参与实验;②符合“美国心脏病学会”“中国成人血脂异常防治指南”标准的患者;③原发性高脂血症患者。排除标准:①心脏病、肾病综合征、肝肾功能异常的患者;②高血压、糖尿病患者;③大量饮酒、抽烟生活习惯不良的患者;④脑血管病急性期患者。2 组患者的一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 患者分组及治疗方案

入组前 2 组患者停用其他降脂药,所有患者均需经历 3 周清洗期,去除其他药物干扰,66 例随机分为阿昔莫司组和阿昔莫司+氯吡格雷组,阿昔莫司组给予阿昔莫司(鲁南贝特制药有限公司,批号:31161102;规格:0.25 g) 0.25 g,口服,每天 2 次;阿昔莫司+氯吡格雷组给予阿昔莫司 0.25 g,口服,每天 2 次+氯吡格雷(赛诺菲制药公司,批号:6A731;规格:75 mg) 75 mg,口服,

每天 1 次。

1.3 动脉粥样硬化斑块检查方法

所有患者治疗前后检查双侧颈动脉分叉前 4 cm 至分叉后 1 cm,并以颈动脉内局限性回声结构突出管腔厚度 ≥ 1.3 mm 定义为斑块。同一病例有多处斑块者测定最大斑块的厚度,并测定颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)。

1.4 血清学指标检测

治疗前与治疗 8 周后 2 组患者分别空腹抽血,分离血清样本,−20 ℃ 保存备用。血清样本分析,采用全自动生化仪,检测患者血清 TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C 水平;采用酶法测定血脂,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)的测定采用酶联免疫吸附法。按试剂盒说明书操作。

1.5 血流变检测

采用全自动血液流变仪测定治疗前与治疗 8 周后全血比黏度、血浆纤维蛋白原。采用血小板聚集试验(PAgT)测定治疗前与治疗 8 周后血小板最大聚集率。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 22.0 对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者一般资料

按照实验方案,根据纳入和排除标准共入组 66 例高脂血症合并颈动脉粥样硬化斑块患者,66 例患者中,男性 38 例,女性 28 例,总体年龄范围为 43~72 岁,平均年龄(59.5 ± 8.4)岁,见表 1。

表 1 患者一般资料

Tab. 1 General data of patients

性别	例数	年龄/岁	体质量/kg	身高/cm
男性	38	60.3 $\pm$ 8.7	73.8 $\pm$ 9.6	169.4 $\pm$ 7.6
女性	28	57.5 $\pm$ 8.3	57.4 $\pm$ 9.2	159.2 $\pm$ 8.4

2.2 阿昔莫司联合氯吡格雷对患者血脂的改善作用

治疗 8 周后,2 组患者血清 TC、TG、LDL-C 治疗后较治疗前均有显著改变,与治疗前比较单一给予阿昔莫司或阿昔莫司联合氯吡格雷给药均可显著降低患者血脂相关指标($P < 0.05$),同时升高患者血清 HDL-C 水平($P < 0.05$)。治疗 8 周后阿昔莫司联合氯吡格雷给药组 TC、LDL-C 水平比单一阿昔莫司组治疗后显著降低,且具有统计学差异

($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 患者用药前后血脂参数比较

Tab. 2 Parameters comparison of blood lipid before and after medication

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阿昔莫司组	治疗前	7.21±0.85	2.16±0.45	0.96±0.26	4.21±0.67
	治疗后	5.88±0.75 ¹⁾	1.67±0.51 ¹⁾	1.33±0.33 ¹⁾	3.36±0.38 ¹⁾
阿昔莫司+ 氯吡格雷组	治疗前	7.11±1.74	2.31±0.39	1.12±0.31	4.06±0.71
	治疗后	4.76±0.61 ¹⁾²⁾	1.52±0.32 ¹⁾	1.36±0.29 ¹⁾	2.72±0.27 ¹⁾²⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ；与阿昔莫司组治疗后比较，²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with acipimox group after treatment, ²⁾ $P<0.05$.

2.3 阿昔莫司联合氯吡格雷对患者颈动脉斑块的影响

颈动脉超声结果表明，2 组患者颈动脉斑块面积治疗后较治疗前均显著降低，且具有统计学差异($P<0.05$)，阿昔莫司联合氯吡格雷给药组较单一阿昔莫司组对颈动脉斑块面积的减少作用更加显著($P<0.05$)。同时阿昔莫司联合氯吡格雷给药组对血小板聚集具有显著抑制作用，与治疗前具有显著差异($P<0.05$)，阿昔莫司给药可降低患者血小板凝聚作用，但与治疗前没有显著差异。2 组对患者颈动脉内膜中层厚度均有改善作用，但与治疗前均无显著性差异。结果见表 3。

表 3 患者用药前后 PAgT、IMT、颈动脉斑块面积比较

Tab. 3 Comparison of PAgT, IMT and the area of carotid artery plaque before and after medication

组别	时间	PAgT/%	IMT/mm	颈动脉斑块面积/mm ²
阿昔莫司组	治疗前	52.3±11.2	1.41±0.36	22.4±8.21
	治疗后	41.2±7.3	1.11±0.42	12.6±6.21 ¹⁾
阿昔莫司+ 氯吡格雷组	治疗前	48.7±10.4	1.47±0.33	19.7±7.66
	治疗后	30.4±6.3 ¹⁾²⁾	0.98±0.27	8.12±5.32 ¹⁾²⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ；与阿昔莫司组治疗后比较，²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with acipimox group after treatment, ²⁾ $P<0.05$.

2.4 阿昔莫司联合氯吡格雷对患者血流变相关参数的改善作用

治疗 8 周后，2 组患者全血比高切黏度、全血比低切黏度、血浆纤维蛋白原治疗后均较治疗前显著降低，且具有统计学差异($P<0.05$)。其中，阿昔莫司联合氯吡格雷给药组血浆纤维蛋白原指标较单一阿昔莫司组治疗后，下降更为显著且具有统计学差异($P<0.05$)。结果见表 4。

2.5 阿昔莫司联合氯吡格雷对患者血清炎症因子水平的改善作用

治疗 8 周后，2 组患者治疗后血清中 TNF- α 、

IL-6、IL-1 均较治疗前降低，其中单一阿昔莫司组 TNF- α 治疗后较治疗前比较具有统计学差异($P<0.05$)。阿昔莫司联合氯吡格雷组患者治疗后血清中 TNF- α 、IL-6 水平与治疗前比较具有统计学差异($P<0.05$)，且与单一阿昔莫司组治疗后比较具有统计学差异($P<0.05$)。结果见表 5。

表 4 患者用药前后血流变参数的比较

Tab. 4 Parameters comparison of hemorheological before and after medication

组别	时间	全血比高切黏度/mPa·s ⁻¹	全血比低切黏度/mPa·s ⁻¹	血浆纤维蛋白原/g·L ⁻¹
阿昔莫司组	治疗前	7.78±1.22	13.2±1.76	5.78±1.21
	治疗后	6.11±1.01 ¹⁾	10.1±1.21 ¹⁾	4.82±0.67 ¹⁾
阿昔莫司+ 氯吡格雷组	治疗前	7.91±1.06	12.1±1.49	5.47±0.86
	治疗后	5.21±0.92 ¹⁾	9.25±0.94 ¹⁾	4.11±0.47 ¹⁾²⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ；与阿昔莫司组治疗后比较，²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with acipimox group after treatment, ²⁾ $P<0.05$.

表 5 患者用药前后血清炎症因子水平变化比较

Tab. 5 Comparison the level of inflammatory factor in serum before and after medication

组别	治疗前后	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-1/ μ g·L ⁻¹
阿昔莫司组	治疗前	66.7±10.3	15.8±4.21	0.43±0.18
	治疗后	50.6±8.2 ¹⁾	12.5±4.54	0.38±0.11
阿昔莫司+ 氯吡格雷组	治疗前	70.4±12.6	13.3±4.76	0.51±0.22
	治疗后	42.3±7.2 ¹⁾²⁾	9.71±3.36 ¹⁾²⁾	0.46±0.17

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ；与阿昔莫司组治疗后比较，²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with acipimox group after treatment, ²⁾ $P<0.05$.

3 讨论

心血管疾病以其高发病率和死亡率，严重威胁人类健康，其中脂代谢紊乱是导致亚临床动脉粥样硬化，冠状动脉钙化的独立影响因素。研究表明代谢综合征患者所有类型的动脉粥样硬化斑块(包括非钙化、混合、钙化斑块)较无代谢综合征的研究对象显著增加^[10-11]。在高血脂状态下，携带大量胆固醇的 LDL-C 在血管内膜沉积，并通过巨噬细胞膜上的低密度脂蛋白受体携带胆固醇进入细胞内。同时血液中及血管内膜下低密度脂蛋白经过氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白，可以刺激单核巨噬细胞快速激活增殖聚集退化，然后凋亡为泡沫细胞，泡沫细胞大量聚集便形成了动脉粥样硬化的脂质斑块。

此外血小板的聚集也是导致动脉粥样硬化发生的因素之一。氯吡格雷是血小板聚集抑制剂，主要用于预防和治疗因血小板高聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病。来自美国、欧洲的

动脉粥样硬化治疗指南支持氯吡格雷用于急性冠心病及血流重建后动脉粥样硬化患者的治疗,且推荐其与他汀类联合使用,用于改善患者血脂及血小板聚集。研究表明^[6-7]氯吡格雷与他汀类降脂药联用可以显著提高他汀类药物对血脂改善的临床疗效。但氯吡格雷与他汀联合使用,可以增加他汀导致的横纹肌溶解风险。

阿昔莫司是烟酸类降脂药物。其中文名为 5-甲基吡嗪-2-羧酸-4-氧化物。阿昔莫司主要通过抑制脂肪组织的分解,减少游离脂肪酸的释出,减少三酰甘油的合成,同时还可以抑制机体中极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白的生成,并降低 VLDL-C 和 LDL-C 水平。此外阿昔莫司还可以通过肝脂肪酶活性,减少 HDL-C 异化,激活脂肪组织的脂蛋白脂肪酶,加速低密度脂蛋白分解,该药目前临床主要用于高甘油三酯血症的治疗,同时研究表明短期的阿昔莫司在心脏疾病的预防治疗中具有积极作用^[12-14]。但是目前围绕阿昔莫司与氯吡格雷联合使用在动脉粥样硬化中的治疗作用还有待研究,其是否能够代替他汀与氯吡格雷联合使用治疗动脉粥样硬化有待考察。

本研究选取 66 例高血脂合并颈动脉粥样硬化斑块患者,通过随机分组采用 2 种治疗方案对比发现,阿昔莫司与氯吡格雷联合使用后,相较于单一阿昔莫司治疗组,对患者血脂的改善作用更加显著,患者 TC、LDL-C 水平比单一给予阿昔莫司治疗显著降低,血浆纤维蛋白原也与单一阿昔莫司组具有统计学差异,而血脂是导致心血管病变的主要诱因。此外通过超声检查患者颈动脉斑块情况,结果发现,患者给予阿昔莫司或阿昔莫司联合氯吡格雷治疗后,颈动脉斑块面积较治疗前均显著降低,阿昔莫司联合氯吡格雷较单一给予阿昔莫司治疗,对颈动脉斑块面积的减少作用更加显著。高血脂可以引起机体氧化应激反应的发生,继而可以诱导机体炎症因子释放,研究表明高脂血症患者炎症因子水平往往高于正常人群。本研究发现给予患者阿昔莫司治疗后血清 TNF- α 、IL-6 较治疗前显著降低。而阿昔莫司联合氯吡格雷治疗较单一阿昔莫司治疗组,血清中 TNF- α 、IL-6 水平较单一阿昔莫司治疗组更为显著且具有统计学差异。同时研究中未出现明显的不良反应。综上所述,本研究结果表明阿昔莫司联合氯吡格雷治疗较单一阿昔莫司治疗临床高血脂

患者,能够更加有效地控制患者血脂水平,降低患者颈动脉粥样硬化的发生并改善机体炎性病变。但是目前针对氯吡格雷联合他汀或阿昔莫司改善动脉粥样硬化的分子机制还有待阐明,其临床长期使用的安全性也有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] YAHAGI K, KOLODIE F D, LUTTER C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 191-204.
- [2] LUIJTEN J, VAN GREEVENBROEK M M J, SCHAPER N C, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study [J]. *Atherosclerosis*, 2019(280): 1-6.
- [3] NASCIMBENI F, PAIS R, BELLENTANI S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 859-871.
- [4] 周忠洋, 马庆文, 沈强玉, 等. 降脂药物阿昔莫司及其专利现状[J]. *化工管理*, 2018(7): 5-7.
- [5] MA Q F, ZHANG T, LI N. Therapeutic effect of rosuvastatin calcium combined with acipimox in the treatment of senile hyperlipidemia [J]. *Clin Res Pract(临床医学研究与实践)*, 2017, 23(12): 12-13.
- [6] HU X M. Effect and pharmaceutical analysis of atorvastatin combined with clopidogrel in the treatment of cerebral infarction [J]. *Chin Comm Doct(中国社区医师)*, 2018, 34(33): 41-42.
- [7] XU D H, WANG F, YAN W. Comparison of commonly used statins [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(7): 1112-1114.
- [8] QIU M, YAN Y Y, LIU F, et al. Systematic evaluation and meta-analysis of acipimox co-administrated with statin in hyperlipemia treatment [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志)*, 2017, 9(1): 8-9.
- [9] HAO P. Clinical efficacy of acipimox and simvastatin in the treatment of hyperlipidemia [J]. *Chin Comm Doct(中国社区医师)*, 2018, 34(24): 25-27.
- [10] MELLINGER J L, PENCINA K M, MASSARO J M, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2): 470-476.
- [11] LEE M K, PARK H J, JEON W S, et al. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 88. Doi: 10.1186/s12933-015-0253-9.
- [12] VESTERGAARD E T, CICHOSZ S L, MØLLER N, et al. Short-term acipimox treatment is associated with decreased cardiac parasympathetic modulation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(12): 2671-2677.
- [13] NELLEMAN B, SØNDERGAARD E, JENSEN J, et al. Kinetics and utilization of lipid sources during acute exercise and acipimox [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(2): E199-208.
- [14] KRJMKI A J, PTSI O P, SAVOLAINEN M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-age population(OPER a study) [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142937. Doi: 10.1371/journal.pone.0142937.

收稿日期: 2019-04-14

(本文责编: 沈倩)