

多廿烷醇联合阿托伐他汀治疗对高脂血症患者 高密度脂蛋白颗粒的影响

徐瑞霞, 郭远林, 张彦, 李莎, 李小林, 姚雨宏, 马春艳, 刘庚, 董倩, 孙静, 李建军

(中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院血脂异常与心血管病诊治中心, 北京市 100037)

[关键词] 多廿烷醇; 阿托伐他汀; 高密度脂蛋白颗粒; 高脂血症

[摘要] **目的** 探讨多廿烷醇联合阿托伐他汀和单用阿托伐他汀治疗对高脂血症患者血脂水平及高密度脂蛋白(HDL)颗粒的影响。**方法** 选择高脂血症患者 49 例, 随机分为 3 组, 分别为安慰剂对照组($n=17$)、阿托伐他汀 20 mg 治疗组($n=16$)和多廿烷醇 20 mg 联合阿托伐他汀 20 mg 治疗组($n=16$, 联合治疗组)。Lipoprint 脂蛋白分类检测仪对 HDL 颗粒进行分类。治疗 8 周后比较 3 组治疗前后血脂指标及 HDL 颗粒的变化, 分析多廿烷醇联合阿托伐他汀和单用阿托伐他汀治疗对 HDL 颗粒的影响。**结果** 与治疗前比较, 治疗后阿托伐他汀组和联合治疗组的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度均降低($P<0.05$, $P<0.001$), 而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度的差异均无统计学意义($P>0.05$)。经阿托伐他汀治疗后, 大颗粒 HDL-C 浓度及百分比均显著升高($P<0.05$), 而小颗粒 HDL-C 浓度及百分比均显著降低($P<0.05$)。在联合治疗组, 大颗粒 HDL-C 浓度及百分比明显增加($P<0.05$), 小颗粒 HDL-C 浓度及百分比均明显降低($P<0.001$)。联合治疗组小颗粒 HDL 浓度和百分比的降低值显著大于阿托伐他汀组。**结论** 阿托伐他汀组和联合治疗组均显著改善高脂血症患者的 HDL 颗粒分布, 增加大颗粒 HDL-C 浓度及百分比, 同时降低小颗粒 HDL-C 的浓度及百分比; 多廿烷醇联合阿托伐他汀降低小颗粒 HDL-C 浓度与百分比的效果明显优于阿托伐他汀单独治疗组。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

Impact of policosanols combined with atorvastatin on high-density lipoprotein subfractions

XU Rui-Xia, GUO Yuan-Lin, LI Sha, ZHANG Yan, LI Xiao-Lin, YAO Yu-Hong, MA Chun-Yan, LIU Geng, DONG Qian, SUN Jing, LI Jian-Jun

(Division of Dyslipidemia, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Policosanol; Atorvastatin; High-density lipoprotein subfraction; Hyperlipidemia

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the impact of policosanols combined with atorvastatin on high-density lipoprotein subfractions. **Methods** A total of 49 consecutively patients with hyperlipidemia were assigned to receive placebo (control group, $n=17$), atorvastatin 20 mg ($n=16$) or policosanols 20mg combined with atorvastatin 20 mg ($n=16$). The baseline clinical characteristics were collected and the HDL lipoprint system was used for lipid subfraction quantification.

Results After 8 weeks' treatment, the reduction of triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was significant in both atorvastatin group and policosanols combined with atorvastatin group ($P<0.05$ or $P<0.001$, respectively), while the change of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level had no significant difference ($P>0.05$). Both in groups of atorvastatin and policosanols combined with atorvastatin, large HDL-C subfraction level and large HDL-C subfraction percentage significantly increased after treatment (all for $P<0.05$), while small HDL-C subfrac-

[收稿日期] 2016-03-31

[修回日期] 2016-10-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81100118;81241121);首都卫生发展科研专项项目(2011400302);教育部高校博士点基金资助项目(20101106120007;20111106110013);阜外科研新星人才支持计划项目(2012-FWXX02);北京协和医学院协和青年基金项目(2016-XHQ06)

[作者简介] 徐瑞霞, 博士, 副研究员, 研究方向为脂代谢异常与心血管病机制研究, E-mail 为 ruixiaxu@sina.com。通讯作者 李建军, 博士, 主任医师, 研究方向为血脂异常与冠心病, E-mail 为 lijianjun938@126.com。

tion level and small HDLC subfraction percentage markedly reduced. Further analysis showed that the reduction of small HDLC subfraction level and small HDLC subfraction percentage was more marked ($P<0.05$ for atorvastatin group and $P<0.001$ for policosanol combined with atorvastatin, respectively) in policosanol combined with atorvastatin group compared to atorvastatin group.

Conclusion After treatment with atorvastatin or policosanol combined with atorvastatin, the distribution of HDL subfractions was significantly improved by an increase of large HDL subfraction and a reduction of small HDL subfraction. The reduction of small HDLC subfraction level and percentage was more marked in policosanol combined with atorvastatin group than that in atorvastatin group.

血脂异常是冠心病的独立危险因素,总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的增高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)的降低,均可促进动脉粥样硬化的形成及斑块进展^[1]。羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类药物)可有效降低LDLC水平、逆转斑块形成并减少心血管事件的发生,是目前临床治疗血脂异常及动脉粥样硬化的首选和最有效的调脂药物^[2-3]。尽管如此,他汀类药物长期应用产生的副作用及部分患者的不良耐受性往往限制了它的使用,因此,有必要与其他药物合用以加强降脂治疗疗效。多廿烷醇是一种从甘蔗腊中提取的、含有8种长链脂肪醇的混合物,其降脂机制与他汀类药物不同^[4]。多廿烷醇作为一种新型调脂药,可显著降低LDLC、TC,升高HDLC;降低LDLC脂质过氧化的敏感性并抑制血小板聚集;短期与长期用药的安全性和耐受性均良好^[5]。本研究旨在探讨多廿烷醇联合阿托伐他汀和单用阿托伐他汀治疗对高脂血症患者血脂水平及HDL颗粒的影响,为临床用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集在本院心血管病诊治中心住院确诊的、且未服用他汀类药物的高脂血症($TC>5.18\text{ mmol/L}$, $TG>1.7\text{ mmol/L}$)患者49例,随机分为安慰剂对照组(17例),阿托伐他汀20 mg组(阿托伐他汀组,16例),多廿烷醇20 mg联合阿托伐他汀20 mg组(联合治疗组,16例)。入选标准:①无冠心病;冠状动脉造影狭窄程度小于50%;②高血压:收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$ 及正在服用降压药物治疗;③糖尿病诊断标准采用美国糖尿病协会标准:空腹血糖 $\geq 7.0\text{ mmol/L}$,或葡萄糖耐量试验2 h血糖 $\geq 11.1\text{ mmol/L}$

及正在服用降糖药物治疗;④吸烟史定义为每天至少吸1支,并且连续吸烟 >1 年;⑤家族史:患者一级亲属男性65岁以下,女性55岁以下患有冠心病。未服用他汀类药物是指至少最近3个月以内未服用任何种类的他汀类药物。排除标准:临床资料或冠造资料不全;贫血性疾病;炎症性疾病;甲状腺疾病;心力衰竭(左心室射血分数 $<45\%$);严重肝肾功能不全;恶性肿瘤及血液病患者。该方案经本院同意,并所有患者及家属知情同意。

1.2 治疗方法

联合治疗组口服多廿烷醇20 mg/d(古巴达尔玛实验室有限公司,商品名:呗呗嘿,10 mg/片)加阿托伐他汀钙片20 mg/d(美国辉瑞制药有限公司,商品名:立普妥,20 mg/片)。阿托伐他汀组口服阿托伐他汀钙片20 mg/d。两组治疗策略均为每晚睡前服用,总疗程8周。

1.3 观察指标及研究方法

所有患者均在入院后详细记录性别、年龄、身高、体重及既往病史。入院后次日清晨空腹于仰卧位、静息状态下采集肘静脉血,常规生化检测TG、TC、LDLC、HDLC、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、Creatinine。

另取乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血标本2 mL,以2 000 r/min离心,分离出血浆。采用HDL颗粒检测试剂盒,经Lipoprint脂蛋白分类仪(Quantimetrix公司,美国)检测后,将HDL分为3类即大颗粒HDL、中等颗粒HDL及小颗粒HDL,检测结果分别以大颗粒HDLC、中等颗粒HDLC和小颗粒HDLC的浓度数值表示^[6]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件,计数资料组间构成比、率的比较采用 χ^2 检验;计量资料两组间均数比较采用 t 检验,两组以上均数比较采用单因素方差分析;同一组内用药前后的计量资料比较采用配对样本 t 检验。统计学意义的检验均为双侧, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者基线资料的比较

3 组病人的年龄、性别、体质指数、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病家族史、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐及尿素氮水平,差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 三组患者治疗 8 周后血脂水平及 HDL 颗粒的变化

阿托伐他汀或多甘烷醇联合阿托伐他汀治疗 8 周后,TG、TC 和 LDLC 浓度均显著降低($P<0.05$, $P<0.001$),但 HDLC 浓度升高均未达统计学意义($P>0.05$)。然而,HDL 颗粒检测结果显示,经阿托伐他汀治疗后,大颗粒 HDLC 浓度及百分比均显著升高($P<0.05$),而小颗粒 HDLC 浓度及百分比均显著降低($P<0.05$);经多甘烷醇联合阿托伐他汀治疗后,大颗粒 HDLC 浓度及百分比均显著升高($P<0.05$),小颗粒 HDLC 浓度及百分比均显著降低($P<0.01$)

(表 2)。进一步分析治疗前后 HDL 颗粒的变化,与阿托伐他汀组相比,多甘烷醇联合阿托伐他汀治疗能够更显著地降低小颗粒 HDL 浓度及百分比($P<0.05$)(表 2)。在安慰剂对照组比较 8 周前后的各指标,差异均无统计学意义。

表 1. 各组患者基线资料的比较

Table 1. Comparison of baseline data in each group

变量	对照组 (n=17)	阿托伐他汀组 (n=16)	联合治疗组 (n=16)
年龄(岁)	53.32±8.72	53.21±9.56	55.42±8.73
男性[例(%)]	9(52.9)	10(62.5)	9(56.3)
体质指数	23.21±2.12	24.21±2.96	26.54±3.01
吸烟史[例(%)]	5(29.4)	6(37.5)	7(43.8)
高血压[例(%)]	6(35.3)	5(31.3)	6(37.5)
糖尿病[例(%)]	3(17.6)	3(18.8)	4(25)
冠心病家族史[例(%)]	1(5.9)	1(6.3)	1(6.3)
谷丙转氨酶(U/L)	23.54±13.75	26.72±21.96	26.35±8.71
谷草转氨酶(U/L)	18.41±5.07	19.65±9.78	18.91±3.76
肌酐(μmol/L)	68.69±10.99	70.53±12.21	72.49±12.37
尿素氮(mmol/L)	5.31±1.41	5.91±1.79	5.79±1.44

表 2. 各组病人治疗前后血脂水平及 HDL 颗粒的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2. The changes of blood lipid profile before and after treatment in three groups($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组			阿托伐他汀组			联合治疗组		
	治疗前	治疗后	变化值	治疗前	治疗后	变化值	治疗前	治疗后	变化值
TC (mmol/L)	4.81±0.67	4.75±0.73	-0.19±0.44	4.76±0.79	3.18±0.88 ^c	-1.37±1.06	4.63±0.78	3.17±0.52 ^c	-1.45±0.69
TG (mmol/L)	1.58±0.80	1.49±0.64	-0.12±0.33	1.93±0.81	1.47±0.64 ^a	-0.56±0.59	1.79±0.76	1.38±0.51 ^a	-0.53±0.75
LDLC (mmol/L)	2.77±0.56	2.71±0.62	-0.06±0.24	2.73±0.86	1.75±0.83 ^c	-0.98±0.59	2.81±0.74	1.73±0.53 ^c	-1.08±0.47
HDLC (mg/dL)	52.11±16.11	53.28±14.69	1.17±6.40	40.78±9.22	38.38±11.33	-1.12±5.98	43.59±9.79	41.67±8.49	-1.19±4.46
大颗粒浓度(mg/dL)	22.20±13.01	23.10±10.08	0.90±3.78	9.90±4.36	11.60±5.68 ^a	1.70±2.06	12.50±4.22	14.30±2.99 ^a	1.80±1.89
中等颗粒浓度(mg/dL)	22.20±4.97	21.80±3.96	-0.40±2.07	19.40±3.98	18.20±4.49	-1.20±1.98	21.30±5.17	20.10±4.60	-1.23±2.29
小颗粒浓度(mg/dL)	7.00±1.00	7.60±1.52	0.60±1.14	10.60±9.10	8.70±3.18 ^a	-1.90±2.01	9.90±2.51	7.20±2.53 ^b	-2.70±2.08 ^d
大颗粒百分比(%)	40.00±12.98	38.94±11.54	-1.06±1.84	24.70±7.01	29.00±6.93 ^a	4.30±4.87	28.00±6.78	32.90±4.43 ^a	4.90±5.14
中等颗粒百分比(%)	45.40±7.57	45.36±5.03	-0.04±3.02	48.90±3.11	48.40±3.58	-0.50±2.21	48.80±2.78	48.00±2.94	-0.80±3.08
小颗粒百分比(%)	15.00±5.34	16.74±6.83	1.74±1.85	26.70±5.85	23.60±4.29 ^a	-3.10±4.27	23.30±5.03	18.70±4.37 ^b	-4.60±4.88 ^d

a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,c 为 $P<0.001$,与同组治疗前比较。d 为 $P<0.05$,与阿托伐他汀组比较。

3 讨 论

多甘烷醇是产自古巴的一种纯植物来源的调脂药,其作用机制为通过激活腺苷酸激酶途径,抑制 HMG-CoA 还原酶活性或增加其降解,从而抑制 TC 合成;同时,可通过增加肝脏表面 LDLR 数量,从而增加血液中 LDL 的清除,使得血清中 LDLC 水平降低^[7]。作为新型调脂药,多数临床研究提示多甘烷醇具有良好的有效性、安全性及耐受性,其在血脂异常患者临床治疗中的作用正逐步受到重视^[8],但也不乏无明显调脂作用的结果报道^[9]。因此,进

一步探讨多甘烷醇对脂质谱的影响实有必要。

目前研究表明,多甘烷醇 10 mg/d 至 20 mg/d 的治疗剂量均可有效降低胆固醇水平,其治疗 6 至 8 周后降低 LDLC 的作用即可达峰值^[10]。王云等^[11]的一项随机、双盲对照研究结果显示,多甘烷醇(10 mg/d)治疗高胆固醇血症患者 12 周后,其降低 TC、TG、LDLC 的效果显著;与普伐他汀(10 mg/d)相比,其调脂作用无显著性差异。张剑江等^[8]研究认为,与阿托伐他汀(20 mg/d)治疗组比较,多甘烷醇(10 mg/d)联合阿托伐他汀(10 mg/d)治疗高脂血症患者 16 周后,HDLC 治疗前后的变化

值在两组之间无显著性差异。本研究与上述研究结果基本一致,即多甘烷醇联合阿托伐他汀及阿托伐他汀单独治疗均有效降低 TC、TG 和 LDLC 的水平,而 HDLC 浓度的升高无统计学差异;但比较二组间血脂水平的变化,未发现有统计学意义的差别。

基于上述结果,本研究进一步从脂蛋白颗粒的层面探讨了多甘烷醇对 HDL 颗粒的影响。众所周知,HDLC 是指 HDL 中的胆固醇水平。流行病学资料显示,HDLC 水平与冠心病的发生呈负相关^[12]。实质上,HDLC 是一组由大小、密度、化学成分及生理功能不同的亚组分颗粒组成的异质性脂蛋白,HDLC 颗粒的大小与其功能密切相关,不同大小 HDLC 颗粒在动脉粥样硬化过程中发挥着不同的作用^[13]。研究表明,大颗粒 HDLC 与冠心病发病呈负相关,而小颗粒 HDLC 与心血管病事件发生呈明显正相关^[14]。HDL 颗粒大小与其功能的关系较之 HDLC 而言,具有更为重要的临床意义。本研究分析 HDLC 颗粒结果显示,在尚未改变高脂血症患者 HDLC 水平的情况下,两组治疗均可显著改善 HDLC 颗粒大小的分布,即增加大颗粒 HDLC 的浓度及百分比,同时降低小颗粒 HDLC 的浓度及百分比。本研究结果表明,联合治疗较常规治疗对小颗粒 HDLC 浓度及其百分比的改变作用更明显,即联合治疗组比单独使用阿托伐他汀组能够更大程度降低小颗粒 HDLC 浓度及其百分比,从而减低心血管事件发生的风险。本研究结果表明,多甘烷醇联合阿托伐他汀治疗与单独阿托伐他汀比较具有更好的改善 HDLC 颗粒大小分布的作用,调脂效果较单独应用常规剂量的阿托伐他汀更理想,为多甘烷醇的调脂作用机制提供了新的证据。

值得指出的是,本研究具有一定局限性。首先,出于伦理学考虑,未设多甘烷醇单独给药组。其次,本研究中多甘烷醇与阿托伐他汀联合治疗的时间较短,限制了多甘烷醇降脂效果的有效发挥。基于多甘烷醇在降脂治疗方面的有效性、安全性及耐受性等优势,有必要对多甘烷醇进行更长时间及更大规模的临床研究,以阐明其对 HDLC 颗粒及 LDL 颗粒影响的调脂新机制。

[参考文献]

- [1] Mahalle N, Garg MK, Naik SS, et al. Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(1): 48-55.
- [2] Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(7): 468-476.
- [3] 陈秀娟. 阿托伐他汀对高血脂合并稳定型心绞痛及无症状性冠心病患者血清脂联素及血管内皮功能的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(9): 849-851.
- [4] Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romi Z. Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients [J]. Clin Drug Investig, 2005, 25(11): 701-707.
- [5] Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, et al. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanols [J]. Pharmacotherapy, 2005, 25(2): 171-183.
- [6] Ruixia Xu, Sha Li, Xiaolin Li, et al. High-density lipoprotein subfractions in relation with the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(1): 26-34.
- [7] Martino FL, Puddu PE, Pannarale G, et al. Low dose chromium-polynicotinate or policosanols is effective in hypercholesterolemic children only in combination with glucosaminan [J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1): 198-202.
- [8] 张剑江, 杨军, 余晶波, 等. 多甘烷醇联合小剂量阿托伐他汀治疗老年糖尿病合并高脂血症疗效及安全性的临床观察 [J]. 浙江医学, 2013, 35(20): 1827-829.
- [9] Cubeddu LX, Cubeddu RJ, Heimowitz T, et al. Comparative lipid-lowering effects of policosanols and atorvastatin: a randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Am Heart J, 2006, 152(5): 982. e1-5.
- [10] Gouni-Berthold I, Berthold HK. Policosanols: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent [J]. Am Heart J, 2002, 143: 356-364.
- [11] 王云, 柯元南, 王嘉莉, 等. 多甘烷醇与普伐他汀治疗高脂血症的疗效和安全性 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(2): 124-128.
- [12] Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDLC [J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(6): 1253-268.
- [13] Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications [J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(7): 329-336.
- [14] 徐瑞霞, 李莎, 郭远林, 等. 高密度脂蛋白颗粒与稳定型冠心病的相关性研究 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(5): 352-355.

(此文编辑 朱雯霞)