

## · 述评 ·

【编者按】 2012—2015年,中国≥35岁居民血脂异常总体患病率为34.7%,中国≥40岁居民年龄与性别标化的血脂异常总体患病率为43.0%。血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的重要、可改变的危险因素,血脂管理是ASCVD防治的基石,且近年来有关血脂异常与ASCVD的研究成果倍增。故笔者结合国内外最新的大型临床研究及《2021 ESC心血管疾病预防指南》,对前蛋白转化酶枯草溶菌素9( PCSK9)抑制剂、鱼油制剂及新型生物靶向降脂药物的有效性及安全性进行分析,并初步探讨了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标值过低的安全性、特殊人群降脂治疗及脂蛋白a [Lp(a)]能否成为降脂治疗新靶点,以期起到抛砖引玉的作用。

## 血脂异常治疗进展: 新型药物及新观点

任园园<sup>1</sup>, 程功<sup>2</sup>, 冯盼盼<sup>3</sup>, 张骥<sup>4</sup>, 贾硕<sup>4</sup>, 李兆<sup>1</sup>, 蒋红英<sup>1</sup>, 王依阳<sup>1</sup>



扫描二维码  
查看原文

【摘要】 血脂异常在动脉粥样硬化发生、发展过程中起重要作用,是动脉粥样硬化性心血管疾病的最主要危险因素之一。目前研究表明,尽管经他汀类药物治疗后低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降至指南推荐水平,但仍有40%的患者存在残余心血管风险。近年降脂治疗的研究进展迅速,新靶点、新型药物的研发或可进一步降低患者的残余心血管风险。本文结合国内外多项大型临床研究及《2021 ESC心血管疾病预防指南》,对前蛋白转化酶枯草溶菌素9( PCSK9)抑制剂、鱼油制剂及新型生物靶向降脂药物最新研究进展进行综述,并探讨LDL-C目标值过低的安全性、特殊人群降脂治疗及脂蛋白a [Lp(a)]能否成为降脂治疗新靶点。

【关键词】 血脂异常; 心血管疾病; PCSK9抑制剂; 鱼油制剂; 新型生物靶向降脂药物; 综述

【中图分类号】 R 589 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.099

任园园, 程功, 冯盼盼, 等. 血脂异常治疗进展: 新型药物及新观点 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 1-7. [www.syxnf.net]

REN Y Y, CHENG G, FENG P P, et al. Progress in the treatment of dyslipidemia: new drugs and new viewpoints [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(4): 1-7.

**Progress in the Treatment of Dyslipidemia: New Drugs and New Viewpoints** REN Yuanyuan<sup>1</sup>, CHENG Gong<sup>2</sup>, FENG Panpan<sup>3</sup>, ZHANG Ji<sup>4</sup>, JIA Shuo<sup>4</sup>, LI Zhao<sup>1</sup>, JIANG Hongying<sup>1</sup>, WANG Yiyang<sup>1</sup>

1. Xi'an Medical College, Xi'an 710068, China

2. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

3. General Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

4. Department of Emergency, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: xachenggong@163.com

【Abstract】 Dyslipidemia plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis, and is one of the most important risk factors of atherosclerotic cardiovascular diseases. Current research shows that although low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) drops to the recommended level after statins treatment, 40% of patients still have residual cardiovascular risks. In recent years, the research on lipid-lowering therapy has made rapid progress, and the development of new targets and new drugs may further reduce the residual cardiovascular risks of patients. Combined with many large-scale clinical studies at home and abroad and the 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, this paper reviews the latest research progress of pre-protein converting enzyme subtilisin 9 (PCSK9) inhibitors, fish oil preparations and new biological targeted lipid-lowering drugs, and discusses the safety of low LDL-C target value, lipid-lowering therapy for special population and whether lipoprotein a [Lp(a)] can be a new target for lipid-lowering therapy.

【Key words】 Dyslipidemia; Cardiovascular diseases; PCSK9 inhibitors; Fish oil preparations; New biological targeted lipid-lowering drugs; Review

基金项目: 陕西省中医药科研项目(2021-ZZ-ZY003)

1.710068陕西省西安市, 西安医学院 2.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院心内科

3.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院全科医学 4.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院急诊科

通信作者: 程功, E-mail: xachenggong@163.com

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的重要、可改变的危险因素。最新研究数据显示, 中国居民血脂异常发生率约为33.8%, 行降脂治疗的ASCVD患者占14.1%, 但行降脂治疗的ASCVD患者和ASCVD高危患者中能达到指南推荐的低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 控制目标者仅分别占26.6%、42.9%<sup>[1]</sup>。近年随着人们对脂质代谢和动脉粥样硬化关系了解的不断加深及新型、有效降脂药物的不断研发, 使人们对心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的防治理念有了革新<sup>[2-3]</sup>。本文主要综述了血脂异常治疗的新型药物, 并对部分新观点进行了探讨, 以期提高人们对血脂异常治疗的认识。

## 1 血脂异常治疗的新型药物

《2021 ESC心血管疾病预防指南》<sup>[4]</sup>推荐, ASCVD患者应将LDL-C水平降至 $<1.4$  mmol/L (55 mg/dl) 且较基线水平降低 $>50\%$ 。但DA VINCI研究<sup>[5]</sup>发现, 在优化他汀类药物降脂治疗的情况下, 临床实践与指南推荐的LDL-C目标值仍存在差距, 临床实践中存在单用他汀类药物降低LDL-C不足或他汀类药物不耐受情况, 故需要更安全、强效的降脂药物。

1.1 前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂 在联合非他汀类药物降脂治疗中, PCSK9抑制剂已成为最优的选择。

1.1.1 最新研究 HUYGENS研究<sup>[6]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照的全球多中心临床试验, 共纳入161例接受最大耐受剂量他汀类药物治疗的非ST段抬高型心肌梗死 (non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者, 按照1:1比例随机分为依洛尤单抗组 (每月皮下注射依洛尤单抗420 mg) 和安慰剂组 (每月皮下注射相匹配的安慰剂), 采用光学相干层析成像 (optical coherence tomography, OCT) 评估冠状动脉粥样硬化斑块表型, 研究时间为50周, 结果证实在他汀类药物基础上早期联合PCSK9抑制剂可稳定NSTEMI患者易损斑块、降低斑块破裂发生风险、强化降脂效果。ODYSSEY 纯合子家族性高胆固醇血症 (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 研究<sup>[7]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂平行对照的3期研究, 主要评估PCSK9抑制剂阿利珠单抗对成年HoFH患者LDL-C的治疗效果及安全性, 共纳入69例患者, 按照2:1比例随机分为阿利珠单抗组和安慰剂组, 结果显示, 安慰剂组平均基线LDL-C为259.6 mg/dl、阿利珠单抗组为295.0 mg/dl, 治疗第12周, 与安慰剂组相比, 阿利珠单抗组LDL-C较基线下降百分比的最小平均差值为 $-35.6\%$  ( $-26.9\%$ 比 $8.6\%$ ,  $P<0.0001$ ), 该研究使PCSK9抑制剂的适应证得到了扩展, 在他汀类药物治疗

基础上联合PCSK9抑制剂可有效降低LDL-C水平。

MAHMOOD等<sup>[8]</sup>对PCSK9抑制剂ODYSSEY 3期临床试验中的10项随机对照试验进行事后汇总分析, 目的是确定PCSK9抑制剂对血浆LDL-C和脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 反应不一致的发生率, 共纳入高心血管风险和/或杂合子家族性高胆固醇血症患者1709例, 结果显示, 阿利洛单抗可通过改变低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 受体清除途径而降低血浆Lp (a) 水平, 证实PCSK9抑制剂有利于降低残余心血管风险。

1.1.2 未来研究 正在中国进行的CHOICE研究 (<https://clinicaltrials.gov/>, 标识符: NCT05043740) 是一项开放标签、多中心、随机研究, 主要探讨PCSK9抑制剂对伴有多支血管病变且LDL-C水平相对较低的急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的影响, 共纳入1360例患者, 主要终点事件是治疗1年内主要不良心脏事件发生率及治疗1年时LDL-C、载脂蛋白B (apolipoprotein B, Apo B)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、Lp (a) 较基线水平变化情况, 该研究将为PCSK9抑制剂在中国ACS患者中的应用提供有力的临床证据, 结果值得期待。

1.2 鱼油制剂 鱼油中含有的Omega-3不饱和脂肪酸是人体必需脂肪酸, 对维持机体健康非常重要。尽管Omega-3不饱和脂肪酸的研究已有50年之久, 但鱼油制剂联合他汀类药物能否降低心血管事件发生率仍存在不同观点。从MARINE研究<sup>[9]</sup>及REDUCE-IT研究<sup>[10]</sup>中发现, 高纯度鱼油制剂二十碳五烯酸乙酯 (icosapent ethyl, IPE) 除了降低三酰甘油 (triacylglycerol, TG) 外, 还对总胆固醇 (total cholesterol, TC)、非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 具有降低作用, 且不增加LDL-C。OLSHANSKY等<sup>[11]</sup>研究结果表明, 在他汀类药物基础上联合IPE可使低衰减斑块 (不稳定斑块) 体积缩小17%, 缩小高三酰甘油血症患者的冠状动脉斑块。2021年, NISSEN等<sup>[12]</sup>对STRENGTH研究进行了二次分析, 其是一项评估高三酰甘油血症、高CVD风险患者使用鱼油衍生物Epanova来降低他汀类药物残留风险的随机、双盲、安慰剂对照研究, 共纳入13078例患者, 按照1:1比例随机分为玉米油+他汀类药物组或Epanova+他汀类药物组, 1次/d, 持续治疗3~5年, 结果表明, 在接受 $\omega$ -3脂肪酸治疗的患者中, 二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸最高三分位数与高心血管风险无益也无害。该研究结论引起人们对鱼油制剂在CVD治疗中作用的质疑, 同时也引起了研究者更

多的关注。

目前,高纯度鱼油制剂——Vascepa®中国临床三期研究是一项为期12周的多中心、安慰剂对照、随机化、双盲研究,旨在评估IPE治疗严重高三酰甘油血症(空腹TG水平为500~2 000 mg/dl)的效果及安全性,共纳入373例患者,结果显示,Vascepa可有效降低高三酰甘油血症患者TG水平,且具有良好的安全性和耐受性,与Vascepa®全球临床三期MARINE研究结果相似<sup>[13]</sup>。最新指南推荐,针对ASCVD高危(糖尿病、中重度慢性肾脏病、致命心血管疾病10年风险 $\geq 5\%$ )患者,尽管采取了他汀类药物治疗和生活方式干预,但TG仍 $> 1.5$  mmol/L(135 mg/dl)者,可考虑他汀类药物联合Omega-3多不饱和脂肪酸<sup>[4]</sup>。

鱼油制剂具有良好的应用前景,能降低TG,有效降低残余心血管风险;但鱼油制剂联合他汀类药物能否降低心血管事件发生率仍存在争议。

### 1.3 新型生物靶向降脂药物

#### 1.3.1 重组人血管生成素样蛋白3 (recombinant human angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3)

ANGPTL3单抗Evinacumab属于血管内皮生长素家族成员,由肝脏合成、分泌,是脂蛋白脂肪酶和内皮脂肪酶抑制剂,可抑制极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和TG的清除,直接激活脂肪细胞的脂肪分解。Evinacumab是一种全人源靶向ANGPTL3的IgG4亚型单克隆抗体,可减少ANGPTL3含量,引起VLDL合成减少,促进脂蛋白脂肪酶等活性增强,进而降低LDL、TG含量。AHMAD等<sup>[14]</sup>研究发现,Evinacumab可以通过抑制ANGPTL3而降低TG和其他脂质。Evinacumab相关临床试验:(1)HoFH研究<sup>[15]</sup>是一项双盲、安慰剂对照、3期临床试验,纳入65例接受稳定降脂治疗的HoFH患者,以2:1比例随机分为Evinacumab组和安慰剂组,患者每4周静脉输注Evinacumab或安慰剂,治疗持续24周;主要研究结果:治疗24周时,Evinacumab组患者LDL-C水平较基线下降47.1%,而安慰剂组患者LDL-C水平较基线上升1.9%,组间最小二乘平均差为-49.0% [95%CI (-65.0%, -33.1%),  $P < 0.001$ ],两组不良反应相似。(2)难治性高胆固醇血症患者的二期试验<sup>[16]</sup>共纳入272例难治性高胆固醇血症患者,其被随机分配到Evinacumab组或安慰剂组,主要观察指标为治疗第16周LDL-C水平较基线的变化,结果表明使用Evinacumab治疗者LDL-C水平明显降低,最大剂量时LDL-C水平较基线降低 $> 50\%$ 。美国食品药品监督管理局首次批准Evinacumab作为降低LDL-C的辅助治疗,可用于成人HoFH、2岁及以上HoFH患儿<sup>[17]</sup>。目前,评估Evinacumab在HoFH患儿和成年重度高三酰甘油血症患者中预防急性胰腺炎复发的有效性和安全性研究正在

进行。

#### 1.3.2 Inclisiran

Inclisiran是一种小分子干扰RNA,可抑制PCSK9合成。ORION-1研究<sup>[18]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照的2期临床试验,旨在评估不同剂量Inclisiran的有效性、安全性和耐受性,该研究纳入480例经他汀类药物治疗后LDL-C仍高的患者,其被随机分配到单次给药组(第1天)或两次给药组(第1天和第90天),单次给药组患者又被随机分配到Inclisiran钠200 mg或300 mg或500 mg亚组及安慰剂亚组;两次给药组患者又被随机分配到Inclisiran钠100 mg或200 mg或300 mg亚组及安慰剂亚组,结果显示:注射后1年,单次给药组和两次给药组患者LDL-C水平平均下降29.5%~38.7%和29.9%~46.4%(组间比较, $P < 0.001$ ),且两次给药组中Inclisiran钠300 mg亚组的LDL-C平均降幅最高;单次给药组和两次给药组患者不良事件发生率相似。Inclisiran于2021年7月在中国完成首针注射,目前尚缺乏Inclisiran的CVD获益临床证据,正在进行的ORION-2、3、4、8、16、18研究及VICTORION-INITIATE研究将进一步评估Inclisiran的有效性、耐药性、安全性,这将提供一种新的方法来降低LDL-C。

#### 1.3.3 免疫疗法降胆固醇 靶向PCSK9的疫苗

靶向PCSK9的疫苗由模拟蛋白N端抗原决定簇的多肽组成,可辅助刺激机体自身抗体针对PCSK9的免疫应答,以诱导机体产生PCSK9抗体的方式阻断PCSK9与LDL受体的作用,进而达到降低血浆胆固醇的作用,有效期长达1年。有动物实验结果显示:胆固醇疫苗组小鼠TC水平下降53%,动脉粥样硬化相关血管损伤减少64%,血管炎症标志物水平降低21%~28%,提示胆固醇疫苗可通过调节胆固醇逆向转运、抑制炎症细胞浸润和细胞凋亡而延缓动脉粥样硬化进展,能明显降低小鼠TC和LDL-C,明显缩小病变面积,促进斑块稳定<sup>[19-20]</sup>。AFF012研究<sup>[21]</sup>主要评估两种疫苗(AT04A和AT06A)的安全性、免疫原性和降低LDL-C的活性,该研究是一项单盲、单中心、随机、安慰剂对照、平行的I期临床试验,共纳入72名健康受试者,结果显示:AT04A和AT06A均安全,具有免疫原性,但仅AT04A能有效降低LDL-C活性。因此,胆固醇疫苗用于临床还需要更多的临床证据支持。

## 2 血脂异常治疗的新观点

《2021 ESC心血管疾病预防指南》<sup>[4]</sup>肯定了联合PCSK9抑制剂在CVD预防中的重要性,并推荐PCSK9抑制剂用于接受了最大耐受剂量他汀类药物和依折麦布治疗但LDL-C水平仍未达标的患者的二级预防,但其对于LDL-C过低的患者的安全性尚缺乏更多的临床数据。目前临床上还存在其他问题,如新型降脂药物对除LDL-C外的其他脂蛋白的改善效果、对于特殊人群( $\geq 75$ 岁老



年人、女性)的降脂效果及安全性、对合并糖尿病或慢性肾功能不全患者强化降脂的益处均缺乏充分的临床证据。

**2.1 LDL-C目标值过低的安全性探索** LDL-C是血液中胆固醇的主要载体,是ASCVD的危险因素<sup>[22-23]</sup>。目前指南提出了更严格的LDL-C靶标,以降低ASCVD发生风险<sup>[4, 24]</sup>。既往JUPITER、PROVE-IT、TIMI-22、IMPROVE-IT研究结果显示,10%~25%的行降脂药物治疗者LDL-C水平很低(<30 mg/dl)<sup>[25-26]</sup>。但低水平LDL-C带来更多临床获益的同时,是否存在临床不良反应(如脑出血、癌症、抑郁、老年痴呆、糖尿病)仍存在争议<sup>[27-28]</sup>。

2021年, SCHWARTZ等<sup>[29]</sup>对ODYSSEY OUTCOMES研究结果进行了倾向评分匹配分析,对18 924例接受强化或最大耐受剂量他汀类药物治疗的ACS患者进行PCSK9抑制剂(阿利鲁单抗)和安慰剂治疗,将服用阿利鲁单抗的患者按治疗后4个月LDL-C水平分为<25 mg/dl组( $n=3\ 357$ )、25~50 mg/dl组( $n=3\ 692$ )和>50 mg/dl组( $n=2\ 197$ ),结果显示:<25 mg/dl组与25~50 mg/dl组相比未进一步降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生风险;但与>50 mg/dl组相比,<25 mg/dl组MACE发生风险降低。最新数据表明,LDL-C水平非常低的患者总体安全<sup>[30-31]</sup>,故将LDL-C降至非常低的水平可能带来获益<sup>[32]</sup>。《2021 ESC心血管疾病预防指南》<sup>[4]</sup>推荐,已确诊的ASCVD患者应将LDL-C降至<1.4 mmol/L(55 mg/dl)且较基线降低>50%,但极低的LDL-C与新发糖尿病和出血性卒中发生风险增加可能相关<sup>[28]</sup>。因此,关注LDL-C达标的同时,应更多地关注LDL-C目标值过低的安全性。未来还需要更多研究比较非降低LDL-C的干预和积极降低LDL-C干预的净临床获益,及极低LDL-C水平与当前推荐的LDL-C目标值的有效性和安全性。

## 2.2 特殊人群降脂治疗新观点

**2.2.1 老年人降脂治疗** 目前,老年患者降低LDL-C的临床获益仍存在争议。早期前瞻性研究表明,在>70岁人群中,LDL-C和TC升高似乎与CVD发生风险无关<sup>[32-35]</sup>。KRUMHOLZ等<sup>[36]</sup>研究发现,在>70岁人群中,TC升高不是冠心病死亡、发病和全因死亡的重要危险因素。因此,指南一般不建议>75岁人群使用他汀类药物降低LDL-C<sup>[37]</sup>。相反,近期在哥本哈根普通人群中进行的一项研究结果得到了不同的观点,该研究显示,70~100岁的LDL-C升高人群罹患心肌梗死和ASCVD的绝对风险较大程度地增加<sup>[38]</sup>;同时,GENCER等<sup>[39]</sup>进行的一项随机对照试验的荟萃分析结果显示:在≥75岁患者中,降脂治疗在减少心血管事件方面的效果与<75岁患

者相似。2021年,SU等<sup>[40]</sup>采用前瞻性队列研究评估了中国>70岁人群LDL-C升高是否与中国>70岁人群CVD发生风险增加相关,结果表明,LDL-C升高与中国>70岁人群CVD发生风险呈正相关,这对老年人CVD的初级预防策略和指南制定具有重要意义。

**2.2.2 女性患者降脂治疗** 高脂血症是女性发生ASCVD的独立危险因素。FULCHER等<sup>[41]</sup>进行的大样本荟萃分析结果显示:在具有同等CVD风险的女性和男性患者中,在预防MACE方面他汀类药物治疗效果相似<sup>[42]</sup>。此外,IMPROVE-IT研究<sup>[42]</sup>、ODYSSEY OUTCOMES研究<sup>[26]</sup>结果显示,在高强度他汀类药物基础上联合非他汀类药物(依折麦布和PCSK9抑制剂),女性和男性的心血管获益和降LDL-C效果相当,且安全性相似,不存在性别差异。上述研究表明,降脂治疗对男性和女性的心血管获益相似,女性应接受指南推荐的降脂药物进行ASCVD的一级或二级预防。但女性群体还存在生命的特殊阶段,如妊娠期、哺乳期、围绝经期,其均可能对降脂药物效果产生影响,故女性群体应在指南指导下结合个体情况选择降脂治疗方案。

**2.3 Lp(a)能否成为降脂治疗的新靶点** Lp(a)是一种遗传易感性脂蛋白,也是CVD的危险因素,可预测动脉粥样硬化患者的残余心血管风险。RALLIDIS等<sup>[43]</sup>研究发现,Lp(a)水平每升高10 mg/dl,患者ACS发生风险增加近3倍。同样,在中国成年人中进行的一项横断面研究发现,Lp(a)水平>30 mg/dl的患者中有ASCVD家族史者占23.9%<sup>[44]</sup>。此外,一项针对儿童的病例对照研究结果显示,与对照组相比,具有早发性ASCVD家族史的儿童Lp(a)水平更高<sup>[45]</sup>。

近期一项荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,他汀类药物组患者Lp(a)水平提高了8.5%~19.6%<sup>[46]</sup>。而PCSK9抑制剂可有效降低Lp(a)水平,且基线Lp(a)水平越高,采用PCSK9抑制剂治疗后患者Lp(a)绝对降幅越大<sup>[47-48]</sup>。但PCSK9抑制剂降低Lp(a)的机制目前尚不清楚。正在进行的HuLaUP研究(<https://clinicaltrials.gov/>,标识符:NCT04247048)旨在分析人体Lp(a)和PCSK9之间的关系,以更好地了解PCSK9变异时Lp(a)的代谢情况,该研究将为Lp(a)和PCSK9代谢及其在机体中的相互作用提供新的思路。

众多研究证据表明,Lp(a)升高增加了ASCVD的发生风险<sup>[49]</sup>,但其机制仍不太清楚,相关治疗药物还在研发中,故临床重视LDL-C的同时,也应给予Lp(a)更多的关注。

## 3 小结与展望

纵览血脂领域的研究数据,国内外临床医生均认可降脂治疗在ASCVD方面发挥的重要作用,使得“胆固醇致动脉粥样硬化”理论不断夯实,降低LDL-C依然是

减少心血管事件的“主角”，对PCSK9抑制剂、鱼油制剂的进一步研究和对新型生物靶向降脂药物的研发及新治疗靶点的出现将为血脂领域带来更多希望。笔者认为，临床医生应结合患者的个体差异，正确理解相关指南推荐意见及重大研究成果，充分评估用药安全性的同时最大限度发挥药物的临床获益。目前，虽然非他汀类降脂药物PCSK9抑制剂、鱼油制剂及生物制剂靶向调脂药物有助于血脂指标的全面达标，降低CVD发生风险，使更多患者获益；但过低的LDL-C、特殊人群降脂治疗的安全性、鱼油制剂能否带来更多的心血管获益、新生物制剂靶向调脂药物的有效性及安全性仍需要更多的临床证据进一步证实。

作者贡献：任园园进行资料/文献的收集与整理、撰写论文；程功进行审校，并对文章整体负责、监督管理；冯盼盼、张骥、贾硕、李兆、蒋红英、王依阳对文章进行修改、指导。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] LU Y, ZHANG H B, LU J P, et al. Prevalence of dyslipidemia and availability of lipid-lowering medications among primary health care settings in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (9): e2127573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27573.
- [2] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- [3] RAY K K, CORRAL P, MORALES E, et al. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10199): 697-708. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31950-6.
- [4] VISSEREN F L J, MACH F, SMULDERS Y M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (34): 3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [5] RAY K K, MOLEMANS B, SCHOONEN W M, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28 (11): 1279-1289. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
- [6] NICHOLLS S J, NISSEN S E, PRATI F, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11 (1): 120-129. DOI: 10.21037/cdt-20-684.
- [7] BLOM D J, HARADA-SHIBA M, RUBBA P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (2): 131-142. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.027.
- [8] MAHMOOD T, MINNIER J, ITO M K, et al. Discordant responses of plasma low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) to alirocumab: a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28 (8): 816-822. DOI: 10.1177/2047487320915803.
- [9] BAYS H E, BALLANTYNE C M, KASTELEIN J J, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blind, 12-week study with an open-label extension [MARINE] trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108 (5): 682-690. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.015.
- [10] GABA P, BHATT D L, GIUGLIANO R P, et al. Comparative reductions in investigator-reported and adjudicated ischemic events in REDUCE-IT [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (15): 1525-1537. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.009.
- [11] OLSHANSKY B, CHUNG M K, BUDOFF M J, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22 (Suppl J): J34-48. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa117.
- [12] NISSEN S E, LINCOFF A M, WOLSKI K, et al. Association between achieved  $\omega$ -3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk: a secondary analysis of the STRENGTH trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6 (8): 1-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1157.
- [13] 第十五届东方心脏病学会议 (OCC 2021) ——Vascepa®中国临床三期研究结果公布 [J]. *上海医学*, 2021, 44 (6): 364.
- [14] AHMAD Z, BANERJEE P, HAMON S, et al. Inhibition of angiotensin-like protein 3 with a monoclonal antibody reduces triglycerides in hypertriglyceridemia [J]. *Circulation*, 2019, 140 (6): 470-486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107.
- [15] RAAL F J, ROSENSON R S, REESKAMP L F, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (8): 711-720. DOI: 10.1056/NEJMoa2004215.
- [16] ROSENSON R S, BURGESS L J, EBENBICHLER C F, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (24): 2307-2319. DOI: 10.1056/NEJMoa2031049.
- [17] LUIRINK I K, WIEGMAN A, KUSTERS D M, et al. 20-year follow-up of statins in Children with familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (16): 1547-1556. DOI: 10.1056/NEJMoa1816454.
- [18] RAY K K, STOOKENBROEK R M, KALLEND D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4 (11): 1067-1075. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3502.
- [19] WU D, PAN Y, YANG S, et al. PCSK9Qbeta-003 vaccine attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Cardiovas Drugs Ther*, 2021, 35 (1): 141-151. DOI: 10.1007/

- s10557-020-07041-6.
- [20] LANDLINGER C, POUWER M G, JUNO C, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE\*3Leiden.CETP mice [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (32): 2499-2507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx260.
- [21] ZEITLINGER M, BAUER M, REINDL-SCHWAIGHOFER R, et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9 [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77 (10): 1473-1484. DOI: 10.1007/s00228-021-03149-2.
- [22] BORÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (24): 2313-2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- [23] FERENCÉ B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. I. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [24] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [25] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [26] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (22): 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- [27] DING D, ZHOU F, CAO Y, et al. Cholesterol profiles and incident cognitive decline among older adults: the Shanghai aging study [J]. *Age Ageing*, 2021, 50 (2): 472-479. DOI: 10.1093/ageing/afaa140.
- [28] EVERETT B M, MORA S, GLYNN R J, et al. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114 (11): 1682-1689. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.041.
- [29] SCHWARTZ G G, GABRIEL STEG P, BHATT D L, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *Circulation*, 2021, 143 (11): 1109-1122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447.
- [30] KORNEVA V, KUZNETSOVA T, JULIUS U. The state of the problem of achieving extremely low LDL levels [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27 (37): 3841-3857. DOI: 10.2174/138161282799210111182030.
- [31] CYBULSKA B, KŁOSIEWICZ-LATOSZEK L, PENSON P E, et al. How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of PCSK9 inhibitors [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 67: 65-74. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.12.008.
- [32] KARAGIANNIS A D, MEHTA A, DHINDSA D S, et al. How low is safe? The frontier of very low [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (22): 2154-2169. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1080.
- [33] BATTY G D, SHIPLEY M, SMITH G D, et al. Long term risk factors for coronary heart disease and stroke: influence of duration of follow-up over four decades of mortality surveillance [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22 (9): 1139-1145. DOI: 10.1177/2047487314547659.
- [34] SIMONS L A, SIMONS J, FRIEDLANDER Y, et al. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159 (1): 201-208. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00495-6.
- [35] CLARKE R, LEWINGTON S, YOUNGMAN L, et al. Underestimation of the importance of blood pressure and cholesterol for coronary heart disease mortality in old age [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23 (4): 286-293. DOI: 10.1053/euhj.2001.2781.
- [36] KRUMHOLZ H M, SEEMAN T E, MERRILL S S, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years [J]. *JAMA*, 1994, 272 (17): 1335-1340.
- [37] KINOSHITA M, YOKOTE K, ARAI H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017 [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25 (9): 846-984. DOI: 10.5551/jat.GL2017.
- [38] MORTENSEN M B, NORDESTGAARD B G. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10263): 1644-1652. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9.
- [39] GENCER B, MARSTON N A, IM K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10263): 1637-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
- [40] SU X, ZHENG D Q, WANG M P, et al. Low density lipoprotein

- cholesterol is associated with increased risk of cardiovascular disease in participants over 70 years old: a prospective cohort study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32 (2): 447-455. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.10.009.
- [41] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, FULCHER J, O'CONNELL R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174, 000 participants in 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9976): 1397-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- [42] CANNON C P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [43] RALLIDIS L S, PAVLAKIS G, FOSCOLOU A, et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 29-34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011.
- [44] WU X Y, LIN L, QI H Y, et al. Association between lipoprotein (a) levels and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese cohort [J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32 (7): 477-485. DOI: 10.3967/bes2019.065.
- [45] PAC-KOZUCHOWSKA E, KRAWIEC P, GRYWALSKA E. Selected risk factors for atherosclerosis in children and their parents with positive family history of premature cardiovascular diseases: a prospective study [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18 (1): 123. DOI: 10.1186/s12887-018-1102-2.
- [46] TSIMIKAS S, GORDTS P L S M, NORA C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (24): 2275-2284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
- [47] SCHWARTZ G G, SZAREK M, BITTNER V A, et al. Lipoprotein (a) and benefit of PCSK9 inhibition in patients with nominally controlled LDL cholesterol [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (5): 421-433. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.102.
- [48] SCHWARTZ G G, SZAREK M, BITTNER V A, et al. Relation of lipoprotein (a) levels to incident type 2 diabetes and modification by alirocumab treatment [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (5): 1219-1227. DOI: 10.2337/dc20-2842.
- [49] CYBULSKA B, KŁOSIEWICZ-LATOSZEK L, PENSON P E, et al. What do we know about the role of lipoprotein (a) in atherogenesis 57 years after its discovery? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63 (3): 219-227. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.004.

(收稿日期: 2022-01-16; 修回日期: 2022-03-16)

(本文编辑: 谢武英)

## · 文献速览 ·

# 增强型体外反搏可减轻冠心病合并糖尿病患者冠状动脉微循环障碍: EECP-CMD 研究的初步结果

蒋红英<sup>1</sup>, 程功<sup>2</sup>

1.710021陕西省西安市, 西安医学院 2.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院心内科

【关键词】 冠心病; 糖尿病; 增强型体外反搏; 冠状动脉微循环障碍

引用本文: 蒋红英, 程功. 增强型体外反搏可减轻冠心病合并糖尿病患者冠状动脉微循环障碍: EECP-CMD研究的初步结果 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30 (4): 7. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.115.

2021年11月, 发表在*Circulation*上的一项单中心、前瞻性、随机、单盲、对照临床试验 (ChiCTR1800019060), 探索了增强型体外反搏 (EECP) 对冠心病 (CAD) 合并糖尿病患者冠状动脉微循环障碍 (CMD) 的临床疗效。该研究共纳入48例CAD合并糖尿病患者, 均接受冠状动脉造影和微循环阻力指数 (IMR) 检测, 然后随机分为EECP组 ( $n=24$ ) 和对照组 ( $n=24$ )。患者均按照指南推荐的标准药物进行治疗, EECP组检测完IMR后进行EECP, 60 min/次, 5次/周, 共治疗7周, 随访12周。

研究结果显示, EECP组与对照组基线IMR比较, 差异无统计学意义 [ (26.56 ± 3.70) 比 (26.91 ± 4.22),  $P=0.74$  ], 而随访结束时EECP组IMR低于对照组 [ (24.02 ± 3.15) 比 (26.78 ± 4.63),  $P=0.02$  ]。多元线性回归分析结果显示, 内皮依赖性舒张功能 (FMD) 和脉搏波波速 (PWV) 与IMR独立相关 (FMD:  $\beta=0.45$ ,  $P=0.014$ ; PWV:  $\beta=-0.27$ ,  $P=0.038$ )。提示EECP可通过降低IMR来减轻CAD合并糖尿病患者的CMD; 此外, EECP还减少了心绞痛的发生, 改善了运动耐力、左心室早期舒张功能。

**专家点评:** 迄今为止, 由于CMD的检测及随访存在困难, 尚无经过大规模随机临床试验验证的针对CMD的特定治疗策略。目前, 临床采用抗凝、抗栓、扩张冠状动脉微血管的药物及缺血后处理等相关预防措施, 以减少CMD的发生, 但部分患者治疗效果仍较差。既往研究证实, EECP能缓解心绞痛发作并改善内皮功能。该研究在通过测量IMR定量评估冠状动脉微循环的基础上, 探索了EECP对CAD合并糖尿病患者CMD的临床疗效, 进一步拓展了CMD的治疗手段。但该研究还存在一定局限性: (1) 单中心、单盲研究; (2) CAD合并糖尿病患者中CMD等特殊疾病者较少, 需要继续扩大特殊疾病亚组的样本量。