

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.08.009

文章编号: 1005-8982 (2025) 08-0050-05

临床研究·论著

阿利西尤单抗联合依折麦布治疗老年急性脑梗死合并高脂血症的效果研究*

张艳军¹, 王晓丽², 董萌¹, 杨丽霞¹

(1. 天津市中医药研究院附属医院 脑病三科, 天津 300100; 2. 中国人民武装警察部队特色医学中心 神经创伤修复科, 天津 300162)

摘要: 目的 分析阿利西尤单抗联合依折麦布治疗老年急性脑梗死合并高脂血症的效果。**方法** 回顾性分析2022年1月—2023年12月天津市中医药研究院附属医院和中国人民武装警察部队特色医学中心收治的138例老年急性脑梗死合并高脂血症的临床资料, 按照治疗方法的不同分为对照组(采用依折麦布, 70例)和观察组(采用依折麦布+阿利西尤单抗, 68例)。评估患者治疗2个月的临床疗效、不良反应, 并统计治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血脂及神经指标[非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)、载脂蛋白A1(ApoA1)、S100β蛋白]水平。**结果** 观察组总有效率(98.53%)高于对照组(88.57%)($P < 0.05$)。观察组治疗前后NIHSS评分及non-HDL-C、ApoB、ApoA1、S100β蛋白的差值均高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应总发生率(16.18% VS 11.43%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 阿利西尤单抗联合依折麦布治疗老年急性脑梗死合并高脂血症疗效显著, 可改善脂代谢, 促进神经功能的恢复, 且安全性较高。

关键词: 急性脑梗死; 高脂血症; 老年; 阿利西尤单抗; 依折麦布

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

Clinical effect of alirocumab combined with ezetimibe in the treatment of acute cerebral infarction complicated by hyperlipidemia in the elderly*

Zhang Yan-jun¹, Wang Xiao-li², Dong Meng¹, Yang Li-xia¹

(1. Department of Encephalopathy, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300100, China; 2. Institute of Neurotraumatology, Special Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of alirocumab combined with ezetimibe in the treatment of acute cerebral infarction complicated by hyperlipidemia in the elderly. **Methods** The clinical data of 138 elderly patients with acute cerebral infarction complicated by hyperlipidemia admitted to our hospitals during January 2022 to December 2023 were retrospectively analyzed. According to different treatment methods, they were divided into the control group ($n = 70$, ezetimibe) and the observation group ($n = 68$, ezetimibe plus alirocumab). The clinical efficacy and adverse reactions were evaluated after 2 months of treatment. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, and levels of blood lipids and neurological indicators [non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (ApoB), apolipoprotein A1 (ApoA1), S100β protein] were measured before and after treatment. **Results** The overall effective rate in the observation group (98.53%) was higher than

收稿日期: 2024-11-06

* 基金项目: 天津市自然科学基金 (No: SJCYBJC27800)

that of the control group (88.57%) ($P < 0.05$). The differences in NIHSS scores and levels of non-HDL-C, ApoB, ApoA1 and S100 β protein before and after treatment in the observation group were all higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the observation group (16.18%) and the control group (11.43%) ($P > 0.05$). **Conclusion** Alirocumab combined with ezetimibe shows significant efficacy in treating elderly patients with acute cerebral infarction complicated by hyperlipidemia. It improves lipid metabolism and promotes neurological recovery with a high safety profile.

Keywords: acute cerebral infarction; hyperlipidemia; elderly; alirocumab; ezetimibe

老年人同时患有急性脑梗死和高脂血症时,两者可相互影响,高脂血症可促进动脉粥样硬化的形成,升高脑梗死发病率,而脑梗死发生后,血脂代谢异常可能进一步加剧,形成恶性循环,加重病情^[1]。近年来,我国已进入老龄化社会,脑梗死、高脂血症的发病率呈上升趋势,严重威胁老年人的健康^[2]。调脂治疗已成为防治心脑血管疾病的重要环节,然而部分患者对他汀类药物的反应不佳,需寻求其他更有效的调脂药物。依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂,可通过抑制小肠黏膜刷状缘的胆固醇转运蛋白的活性,减少肠道对胆固醇的吸收,进而降低血液中胆固醇水平^[3-4],但部分患者对该药不敏感,导致治疗效果不佳。而阿利西尤单抗是一种前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂,可通过抑制 PCSK9 与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 结合,增加 LDLR 在肝细胞表面的数量,从而加速对低密度脂

蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的清除^[5-6]。两种药物可通过不同的机制降低胆固醇水平,具有联合用药的可行性,故本研究分析其联合治疗老年急性脑梗死合并高脂血症的效果,为该病的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2022 年 1 月—2023 年 12 月天津市中医药研究院附属医院和中国人民武装警察部队特色医学中心收治的 138 例老年急性脑梗死合并高脂血症的临床资料,按照治疗方法的不同分为对照组 (采用依折麦布, 70 例) 和观察组 (采用依折麦布+阿利西尤单抗, 68 例)。对照组与观察组性别构成、年龄、发病时间、吸烟率、高血压率和糖尿病率比较,经 χ^2/t 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	发病时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	吸烟 例(%)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)
对照组	70	39/31	74.37 \pm 4.28	16.16 \pm 4.62	21(30.00)	26(37.14)	15(21.43)
观察组	68	35/33	75.68 \pm 5.13	17.24 \pm 4.58	24(35.29)	30(44.12)	18(26.47)
χ^2/t 值		0.250	1.631	1.379	0.440	0.696	0.482
P 值		0.617	0.105	0.170	0.507	0.404	0.488

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合急性脑梗死、高脂血症的诊断标准^[7-8],经影像学确诊;②单侧病变;③梗死面积 $< 10 \text{ cm}^2$;④年龄 ≥ 60 岁;⑤发病 48 h 内入院;⑥排除其他原因引起的脑梗死;⑦无颅脑外伤史;⑧临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①感染性疾病;②自身免疫性疾病、血液疾病;③心肺、肝肾功能不全;④认知功能障碍,依从性差;⑤恶性肿瘤;⑥对本研

究用药过敏;⑦失访。

1.3 治疗方法

两组均行常规治疗,包括抗凝、抗血小板聚集、改善脑代谢、降糖、降压等对症支持治疗。与此同时,对照组口服依折麦布片 (杭州默沙东制药,国药准字 J20171023,规格: 10 mg) 1 片/次,1 次/d。观察组在对照组基础上皮下注射阿利西尤单抗注射液 (法国 Sanofi Winthrop Industrie 公司,注册证号 S20190042,规格: 1.0 mL : 75 mg) 75 mg,

2周1次。两组均连续治疗2个月。患者出院后通过随访确保患者在院外期间接受统一指导，并将可能对研究结果产生影响的差异剔除。

1.4 数据收集方法

治疗前数据从病历上获得，治疗后数据来自患者来院复诊的检查结果。数据录入人员在接受培训后，熟悉研究设计、录入要求和流程，将所获得的数据均电子录入Excel表格中，每项数据都有专人负责，并对所有数据进行标准化处理，确保所有变量使用统一的测量单位，设定校对流程，检查数据的准确性。对于缺失的数据，如缺失较多则需剔除该患者的数据资料，如缺失较少则采用插补方法来填补缺失值。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 ①显效：症状显著缓解，总胆固醇（total cholesterol, TC）降低>20%，美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke scale, NIHSS）评分降低>75%；②有效：症状有所减轻，TC降低10%~20%，NIHSS评分降低35%~75%；③无效：未达到有效标准。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%。

1.5.2 血脂及神经指标 治疗前后，在空腹状态下，抽取肘静脉5 mL，3 000 r/min离心15 min，取血清置于-20℃待检。采用酶联免疫吸附试验测定TC水平，比色法测定高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）水平，计算非高密度脂蛋白胆固醇（non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C）=TC-（HDL-C）；免疫化学发光法测定载脂蛋白B（apolipoprotein B, ApoB）、载脂蛋白A1（apolipoprotein A1, ApoA1）水平；全自动化学发光分析仪（深圳迈瑞公司，国械注准

20173400696，型号：CL-2000i）测定S100β蛋白水平。试剂盒均购自上海恒远生物技术发展有限公司，严格按照试剂盒说明书操作。

1.5.3 神经功能缺损情况 治疗前后，运用NIHSS量表^[9]评估神经功能缺损情况，总分0~42分，分数越高表示神经缺损程度越严重。

1.5.4 不良反应 记录患者不良反应发生情况，包括头痛头晕、胃肠道反应、关节痛、肌肉痛等。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计数资料以构成比或率（%）表示，比较用 χ^2 检验；计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组与观察组总有效率比较，经 χ^2 检验，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.610$ ， $P = 0.018$ ）；观察组总有效率更高。见表2。

表2 两组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	70	28(40.00)	34(48.57)	8(11.43)	62(88.57)
观察组	68	34(50.00)	33(48.53)	1(1.47)	67(98.53)

2.2 两组治疗前后血脂及神经指标的变化

对照组与观察组治疗前后non-HDL-C、ApoB、ApoA1、S100β蛋白的差值比较，经 t 检验，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；观察组治疗前后non-HDL-C、ApoB、ApoA1、S100β蛋白的差值均高于对照组。见表3。

表3 两组治疗前后血脂及神经指标的差值比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	non-HDL-C差值/(mmol/L)	ApoB差值/(g/L)	ApoA1差值/(g/L)	S100β蛋白差值/(μg/L)
对照组	70	0.79 ± 0.15	0.16 ± 0.05	0.27 ± 0.08	0.21 ± 0.05
观察组	68	0.98 ± 0.17	0.35 ± 0.07	0.40 ± 0.09	0.30 ± 0.04
t 值		6.967	18.389	8.975	11.656
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后NIHSS评分的变化

对照组与观察组治疗前后NIHSS评分的差值分别为（9.03 ± 2.14）和（14.56 ± 4.97）分，经 t 检

验，差异有统计学意义（ $t = 8.531$ ， $P = 0.000$ ）；观察组治疗前后NIHSS评分的差值高于对照组。

2.4 不良反应比较

对照组与观察组不良反应总发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.655$, $P=0.418$)。见表4。

表4 两组不良反应发生率比较 例(%)

组别	n	头痛头晕	胃肠道反应	关节痛	肌肉痛	总发生率
对照组	70	2(2.86)	3(4.29)	2(2.86)	1(1.43)	8(11.43)
观察组	68	3(4.41)	5(7.35)	1(1.47)	2(2.94)	11(16.18)

3 讨论

高脂血症是动脉粥样硬化的重要危险因素^[10],通过调脂治疗,有助于改善身体的脂质代谢,降低血脂在血管壁的沉积,减少脂质条纹和纤维斑块的形成,从而稳定动脉粥样硬化斑块,防止其破裂和血栓形成,预防脑梗死的复发,减少脑血管事件的发生,降低致残率和病死率,改善预后,因此对急性脑梗死合并高脂血症患者行降脂治疗是十分必要的。

他汀类药物作为临床常用的调脂药物,能够降低血浆中的TC和甘油三酯,升高HDL-C,全面调节血脂健康,还能够抑制血管内皮的炎症反应,改善血管内皮功能,稳定粥样斑块,发挥保护神经的作用。但老年人群常有多种疾病,需同时服用多种药物,使其与其他药物产生相互干扰,增加副作用的发生概率;或因个体差异,导致他汀类药物的效果不佳。随着对调脂药物的研究,部分新型调脂药物逐渐进入视线,如依折麦布^[11]、阿利西尤单抗^[12]等。依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂,可通过抑制位于小肠黏膜刷状缘的胆固醇转运蛋白的活性,抑制小肠对胆固醇的吸收,降低血液中的胆固醇水平,特别是LDL-C水平;还能够减少小肠中胆固醇向肝脏的转运,降低肝脏的胆固醇储量,这有助于清除血液中的胆固醇,从而发挥降低血脂的作用^[13-14]。虽然该药在降脂方面效果显著,但在服用量较大的情况下有可能增加肝、肾负担,还会因个体差异而导致治疗效果不佳,因此需联合其他降脂药物以提高其安全性。

阿利西尤单抗是一种单克隆抗体,通过抑制PCSK9的合成,增加肝细胞上LDLR数量,加速清

除低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),从而有效降低体内胆固醇水平,这有助于减少动脉粥样硬化的风险,预防脑血管事件的再次发生^[6, 15]。联合依折麦布后,阿利西尤单抗可通过不同机制发挥协同作用,共同降低血浆胆固醇水平,使降脂效果及减少脑血管事件再发风险更为显著,故其联合用药总有效率更高。而在安全性方面,本研究结果提示阿利西尤单抗的应用不会显著增加不良反应的发生,且症状较为轻微。

高脂血症会导致脂质在血管壁上沉积,形成动脉粥样硬化斑块,使血管出现狭窄,甚至闭塞,从而影响脑部的血液供应,还会增加血液的黏稠度,降低血液的流动性,使血液更容易在血管内形成血栓,进一步增加脑梗死的再发风险^[16-17],故本研究还以血脂及神经功能作为附加目标(额外获益)。在血脂方面,non-HDL-C是指除HDL-C以外的所有脂蛋白胆固醇的总和;ApoB是血浆脂蛋白中的蛋白质,可运载脂类,是LDL、极低密度脂蛋白的主要结构蛋白;ApoA1是一种主要存在于高密度脂蛋白中的蛋白质,具有调节胆固醇代谢和抗动脉粥样硬化的作用,还具有抗氧化、抗炎和保护血管内皮细胞等作用;上述指标水平均与高脂血症、脑血管病等风险密切相关^[18-20]。本研究中两药联合可在降低胆固醇水平、改善血脂代谢方面发挥协同作用,进而更好地降低non-HDL-C、ApoB水平,升高ApoA1水平。在神经功能方面,NIHSS评分可评估患者的神经功能缺损程度,配合生物标志物(S100 β 蛋白)以综合考虑患者的神经功能^[21-22]。急性脑梗死患者脑组织受损,S100 β 蛋白释放入脑脊液,并通过血脑屏障进入血液中,导致血清S100 β 蛋白水平升高,故可将其作为神经损伤标志物^[23-24]。本研究中,两药联合的NIHSS评分及S100 β 蛋白水平降低更明显,这是由于阿利西尤单抗在降脂和调节血脂代谢的作用外,还可通过选择性地抑制免疫细胞的信号传导而达到抗炎的作用,这有助于减轻脑血管病变部位的炎症反应,促进神经功能的恢复,进而间接降低NIHSS评分及血清S100 β 蛋白水平。

虽然本研究已证实了阿利西尤单抗联合依折麦布的治疗效果,且仅分析了治疗2个月的效果,混杂因素对研究结果的偏倚差异较小,但本研究

是一项回顾性研究，患者的选择和数据收集都会受历史记录的限制，可能存在选择偏倚、数据遗漏等问题，影响研究的内在有效性，故未来需开展多中心、大样本的随机对照试验，并延长随访期，从而全面判断两药联合的长期效果（生活质量、再发脑梗死风险等）。

综上所述，阿利西尤单抗联合依折麦布治疗老年急性脑梗死合并高脂血症更为安全有效，这与其降低 non-HDL-C、ApoB、S100 β 蛋白水平，升高 ApoA1 水平有关。

参 考 文 献：

- [1] TANAKA T, SUZUKI H, MIWA K, et al. Hyperlipidemia as a risk factor for trousseau syndrome-related cerebral infarction in patients with advanced gastrointestinal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(3): 318.
- [2] 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.
- [3] LAMB Y N. Rosuvastatin/ezetimibe: a review in hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4): 381-392.
- [4] 刘华龙. 氟伐他汀联合依折麦布对动脉粥样硬化综合征降脂作用机制研究[J]. *魅力中国*, 2021(37): 227-228.
- [5] 杨文明, 王倩, 于小杰, 等. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(15): 2808-2811.
- [6] 侯丽君, 刘世杰. APOE 基因多态性对阿利西尤单抗调脂疗效影响的分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(13): 1851-1854.
- [7] 北京中西医结合学会神经内科专业委员会, 高利. 脑梗死急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(7): 1153-1162.
- [8] 《混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识(2024年)》编写专家组. 混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识(2024年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(9): 907-917.
- [9] KWAH L K, DIONG J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [10] TUMMALA R, GUPTA M, DEVANABANDA A R, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1287-1296.
- [11] LEE J, LEE S H. Expanding the therapeutic landscape: ezetimibe as non-statin therapy for dyslipidemia[J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(6): 797-809.
- [12] DELVOYE F, LOYAU S, LABREUCHE J, et al. Intravenous abciximab as a rescue therapy for immediate reocclusion after successful mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients[J]. *Platelets*, 2022, 33(2): 285-290.
- [13] 刘博, 潘锡正, 刘芳, 等. EDDE 联合依折麦布对高脂血症合并 WSI 患者血脂、炎症/神经通路及脑细胞凋亡因子的影响[J]. *海南医学*, 2024, 35(18): 2601-2606.
- [14] BALLANTYNE C M, DITMARSCH M, KASTELEIN J J, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: a randomized phase 2 trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(4): 491-503.
- [15] 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.
- [16] 凡奇, 马龙. 瑞舒伐他汀联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死合并高脂血症患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(18): 2611-2615.
- [17] 田广益, 张中涛, 李国龙, 等. 高脂血症合并急性脑梗死动脉粥样硬化患者 CT 血管造影影像表现及与临床症状和病情相关性[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(9): 95-101.
- [18] 赵晓彩. LDL-C 水平正常老年人群血脂比值与颈动脉粥样硬化关系的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [19] CHENG D, WANG Y S, LI J N, et al. Transcriptomic analysis identifies the S100 calcium-binding protein β subunit (S100B) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) as potential diagnostic biomarkers for acute cerebral infarction[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(1): 46-48.
- [20] 陈宜德, 江凌霄, 卓徐鹏, 等. 通心络胶囊联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的疗效及对神经功能和血脂的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(5): 930-933.
- [21] 熊建, 屈战利, 任瑜, 等. 阿加曲班对合并 HHcy 急性脑梗死患者血脂、炎症指标及神经系统功能的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(4): 563-566.
- [22] 张弛, 李浩, 张淑霞, 等. 急性部分前循环供血区脑梗死患者血清 S100 β 蛋白、8-O HDG, Lp-PLA2 水平与 rt-PA 静脉溶栓再通及卒中后认知功能障碍的关系[J]. *卒中与神经疾病*, 2023, 30(1): 19-25.
- [23] 胡晓颖, 张彤, 张薇, 等. 血清载脂蛋白 A1、S100 β 水平预测急性脑梗死患者预后的临床效能[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(4): 459-462.
- [24] 曹杰, 刘南海, 廖伟. 安宫牛黄丸联合依达拉奉右莰醇治疗脑梗死急性期的效果及对NSE、血清S100 β 蛋白的影响[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(31): 68-72.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 张艳军, 王晓丽, 董萌, 等. 阿利西尤单抗联合依折麦布治疗老年急性脑梗死合并高脂血症的效果研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(8): 50-54.

Cite this article as: ZHANG Y J, WANG X L, DONG M, et al. Clinical effect of alirocumab combined with ezetimibe in the treatment of acute cerebral infarction complicated by hyperlipidemia in the elderly[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(8): 50-54.