

综合评价基础上的规范化降脂治疗

叶平, 孙晓楠

(中国人民解放军总医院老年心血管二科, 北京市 100853)

[作者简介] 叶平, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 现任解放军总医院老年心血管二科主任。兼任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会副主任委员, 卫生部心血管病防治中心专家委员会委员, 《中国动脉硬化杂志》副主编, 《中华医学杂志(英文版)》等 18 个杂志的编委或常务编委等。对老年心血管病的临床救治有丰富的经验, 在脂质代谢与动脉粥样硬化的临床和基础研究方面有较深的造诣。获军队科技进步一等奖 1 项, 二等奖 3 项, 三等奖 1 项, 主编专著 6 部, 参编专著 10 余部, 在国内外学术期刊发表论著 100 余篇, SCI 收录论著 16 篇。



[关键词] 内科学; 血脂异常; 心血管病; 降脂; 指南

[摘要] 血脂异常是心血管病的重要危险因素。2007 年我国正式发布由多个学科联合制定的《中国成人血脂异常防治指南》, 以降低低密度脂蛋白胆固醇为首要目标为主导思想, 强调治疗的基础是评估心血管病的整体危险, 其核心内容是根据心血管病的综合危险决定开始干预的切点和干预的强度, 规范降脂治疗, 为广大临床医生提供了切实可行的治疗指导, 对加强我国心血管病的防治具有十分重要的指导意义。在此, 对新指南作一简要解读。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

目前我国成人血脂异常人数高达 1.6 亿人, 其中高胆固醇血症占 2.9%, 高甘油三酯血症占 11.9%, 低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 血症占 7.4%, 另有 3.9% 的人血胆固醇水平边缘升高。由此可见, 血脂异常已经成为我国居民的一个重要公共卫生问题。

2001 年美国国家胆固醇教育计划第三次成人治疗组工作报告(NCEP ATP Ⅲ)的公布^[1], 以及 2004 年对 ATP Ⅲ的修订意见在心血管治疗领域激起了强烈的反响^[2], 但这个基于西方流行病学和临床试验研究的指南是否同样适宜于中国人是国内学者讨论的焦点。2007 年我国正式发布由多个学科联合制定的《中国成人血脂异常防治指南》^[3], 既吸收了国际上循证医学的证据和经验, 又结合我国人群的特点, 在具体问题上有别于国际指南, 尤其是近年国内流行病学资料的积累为新指南的制定奠定了良好的基础。新指南以降低低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 为首要目标为主导思想, 强调治疗的基础是评估心血管病的整体危险, 其核心内容是根据心血管病的综合危险决定开始干预的切点和干预的强度, 降脂达标, 对适应我国心血管病防治形势的需要, 加强心血管病的防治具有十分重要的指导意义。

1 综合评价是血脂异常治疗的基础

对血脂异常综合危险的整体评估是治疗的基础。NCEP

ATP Ⅲ强调综合评估的重要性, 提出根据危险性分层对不同人群确定不同的治疗目标。新指南不仅贯彻了这一指导思想, 并根据国人流行病学调查结果进行修改, 提出了“心血管病综合危险”的概念, 即一方面认为危险因素的数目和严重程度共同决定了个体发生心血管病的危险程度, 将之称为多重危险因素的综合危险, 另一方面将国人常见的缺血性脑管疾病与冠心病共同列为“危险事件”, 统称为缺血性心血管病以作为终点事件进行观察, 这一指标使得高胆固醇血症对我国人群心血管健康绝对危险的估计上升 3~5 倍, 更恰当地发现了血清胆固醇水平升高对我国人群的潜在危险。同时, 流行病学资料还发现, 高血压是我国人群发生心血管病事件的首要危险因素, 其独立致病的相对危险为 3.4, 人群归因危险百分比为 35%, 在任一总胆固醇水平, 仅合并高血压时缺血性心血管病发病的绝对危险已相当于合并 3 项其他危险因素时的绝对危险^[4]。在进行危险分层(表 1)的因素中充分突出了高血压的作用, 将其作为一个单独评价因素列出, 这一点与 NCEP ATP Ⅲ有所不同。新指南强调, 应按照有无冠心病及其等危症、有无高血压、其他心血管病危险因素多少, 结合血脂水平来综合评估心血管病的发病危险, 以指导临床血脂异常的干预。这一改变符合国人缺血性心血管病的发病规律, 对于合理制定治疗目标, 全面防治缺血性心血管事件有重要意义。

其他危险因素包括年龄(男 ≥ 45 岁, 女 ≥ 55 岁)、吸烟、低 HDLC、肥胖和早发缺血性心血管病家族史与 NCEP ATP Ⅲ相比, 我国指南对于极高危人群的定义更为严格, 只包括急性冠状动脉综合征及缺血性心血管疾病合并糖尿病两类人群, 其范围远远小于 NCEP ATP Ⅲ所列出的人群范围, 临床界定

十分明确,便于临床掌握和操作。而 NCEP ATP Ⅱ将缺血性心血管病合并严重和控制不良的危险因素,如吸烟或代谢综合征等多种因素列为极高危,所指不十分明确,而且有些患者符合此标准但未必都是极高危。

表 1. 血脂异常危险分层方案

危险分层	TC 为 5.18~ 6.19 mmol/L (200~ 239 mg/dL) 或 LDLC 为 3.37~ 4.12 mmol/L (130~ 159 mg/dL)	TC \geq 6.22 mmol/L (240 mg/dL) 或 LDLC \geq 4.14 mmol/L (160 mg/dL)
	低危	低危
无高血压且其他危险因素数 < 3	低危	低危
高血压或其他危险因素 \geq 3	低危	中危
高血压且其他危险因素 \geq 1	中危	高危
冠心病及其等危症	高危	高危

代谢综合征是近年多方关注的热点,国际上对此综合征的界定尚有分歧。指南另一特点是对代谢综合征的定义重新进行了修订,明确具备以下三项或更多者即可诊断: (1) 腹部肥胖者腰围男性 > 90 cm, 女性 > 85 cm。 (2) 血 TG \geq 1.70 mmol/L (150 mg/dL)。 (3) 血 HDLC < 1.04 mmol/L (40 mg/dL)。 (4) 血压 \geq 130/85 mmHg。 (5) 空腹血糖 \geq 6.1 mmol/L (110 mg/dL) 或糖负荷后 2 h 血糖 \geq 7.8 mmol/L (140 mg/dL) 或有糖尿病史。特别是对代谢综合征腹型肥胖的界定采用了我国人群通过 CT 或磁共振测定腹内脂肪所得的数据作为腹型肥胖的标准^[5],与欧美国家或国际上对代谢综合征中腰围的界定有所区别。指南明确指出,代谢综合征者患冠心病的风险是无代谢综合征者的 2 倍,明确将代谢综合征患者放入高危分层中。

2 充分治疗血脂异常是降低缺血性心血管事件危险性的关键

国际上流行病学研究发现,血清 LDLC 水平与冠心病危险呈对数线性关系(log-linear relationship),在任一 LDLC 水平的变化引起同等的相对危险度变化。降胆固醇的临床试验也证实这种对数线性关系,特别是他汀类的大规模临床试验证实,LDLC 水平大幅度降低,冠心病死亡率和致残率明显降低,尤其是总死亡率显著降低,为防治冠心病提供了坚实的证据。就血清 LDLC 而言,降至 2.59 mmol/L 以下已完全可能并证明即使高危患者也确实受益,因而此水平被定为高危患者的目标值。随着临床试验的深入,研究涉及不同危险度的广泛人群,2004 年后认为对极高危人群,将 LDLC 降至更低的水平也是一种合理的临床选择。

我国新指南中列出了根据危险分层治疗的切点及目标值(表 2),与 NCEP ATP Ⅱ相比,在治疗目标上明确将高危患者 LDLC 的治疗目标定位于 < 2.59 mmol/L (100 mg/dL),并确定极高危患者 LDLC 的治疗目标 < 2.07 mmol/L (80 mg/dL)。这一目标的制定是基于对于大规模临床试验研究结果的复习,在兼顾疗效与安全性的基础上得出的。随着近年来强化

降脂理念的提出,在血脂异常的治疗上出现了有趣的两级分化现象:一方面强调“越低越好”,为了达到强化目的盲目加大降脂药物的剂量,增加了不良反应的发生率;另一方面对血脂异常的危害性认识不足造成降脂治疗不充分,而后者更为普遍。2000 年第一次中国血脂临床控制状况调查,仅 26.5% 患者的血脂水平达到了 1997 年《血脂异常防治建议》推荐的目标水平,有动脉粥样硬化性疾病患者仅为 16.6%^[6]。2006 年的第二次中国临床血脂控制状况多中心协作研究,按照 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》推荐的 LDLC 的目标值,服用他汀类药物患者的总达标率为 50%,其中高危组和极高危组达标率分别为 49% 和 38%^[7]。越是需要积极治疗的高危和极高危患者达标率越低。国外不同研究资料发现,冠心病患者接受降脂治疗比率为 9% ~ 68%,仅约 40% 高危患者的 LDLC 水平降至 2.59 mmol/L 以下,达标率也不容乐观^[8]。需要积极贯彻指南,强化对医师的再教育,以及教育患者保持良好的长期依从性,提高达标率。

3 以生活方式改变为基础,合理使用降脂药物

合理使用降脂药物是新指南的另一个特点。指南强调在治疗性生活方式改变(therapeutic life style change, TLC)基础上进行药物治疗,明确指出 TLC 是个体治疗策略的一部分,是控制血脂异常的基本措施。TLC 的基本要素包括减少使 LDLC 增加的营养素,增加能降低 LDLC 的膳食成分如可溶性纤维、植物固醇等,减轻体重,增加有规律的体力活动,戒烟、限盐等,并提倡进行健康生活方式评价,通过这种评价向患者传达健康的生活理念。多种手段结合的 TLC 对多数患者能起到与降脂药物相近似的治疗效果,有效减少降脂药物应用剂量,提高治疗的安全性。

药物仍然是调脂治疗的主要手段。20 世纪后期 4S、CARE、LIPID、WOSCOPS 和 AFCAPS/TexCAPS 等大规模临床试验相继发表,结果一致肯定了他汀类药物对冠心病的一级预防和二级预防的意义,为他汀类药物防治冠心病提供了坚实的证据,并提示其长期应用的良好安全性^[9]。随后 AVERT、MIRACL、LIPS、HPS、PROSPER、ASCOT、PROVE-IT、TNT 和 IDEAL 等一系列临床试验更广泛、更深入地探讨了他汀类药物用于不同人群和冠心病的不同阶段的临床意义,其作用地位毋庸置疑^[10,11]。他汀类药物是比较安全的药物,但使用不当可以产生严重不良反应,甚至危及生命。指南在提出积极推广使用他汀类药物的同时,也关注了安全性相关的问题,不宜为片面追求提高疗效而过度增大剂量。在选择他汀时,首先根据患者的冠心病和等危症、心血管危险因素,先判定治疗的目标值;然后根据患者血 LDLC 或总胆固醇水平与目标值间的差距,按不同他汀的特点(作用强度、安全性、药物相互作用)、患者的具体条件选择合适的药物,实施个体化治疗原则。如血清总胆固醇和 LDLC 水平过高,估计单用一种他汀类的标准剂量不足以达到治疗要求,可以选择他汀类高于标准剂量,或与其他降脂药物合用。此时应特别注意安全性。

表 2. 血脂异常患者开始调脂治疗的 TC 和 LDLC 值及其目标值

危险等级	TLC 开始	药物治疗开始	治疗目标值
低危: 10 年危险性 < 5%	TC \geq 6.22 mmol/L (240 mg/dL) LDLC \geq 4.14 mmol/L (160 mg/dL)	TC \geq 6.99 mmol/L (270 mg/dL) LDLC \geq 4.92 mmol/L (190 mg/dL)	TC < 6.22 mmol/L (240 mg/dL) LDLC < 4.14 mmol/L (160 mg/dL)
中危: 10 年危险性 5% ~ 10%	TC \geq 5.18 mmol/L (200 mg/dL) LDLC \geq 3.37 mmol/L (130 mg/dL)	TC \geq 6.22 mmol/L (240 mg/dL) LDLC \geq 4.14 mmol/L (160 mg/dL)	TC < 5.18 mmol/L (200 mg/dL) LDLC < 3.37 mmol/L (130 mg/dL)
高危: CHD 或 CHD 等危症, 或 10 年危险性 10% ~ 15%	TC \geq 4.14 mmol/L (160 mg/dL) LDLC \geq 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	TC \geq 4.14 mmol/L (160 mg/dL) LDLC \geq 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	TC < 4.14 mmol/L (160 mg/dL) LDLC < 2.59 mmol/L (100 mg/dL)
极高危: ACS 或缺血性心血管病合并糖尿病	TC \geq 3.11 mmol/L (120 mg/dL) LDLC \geq 2.07 mmol/L (80 mg/dL)	TC \geq 4.14 mmol/L (160 mg/dL) LDLC \geq 2.07 mmol/L (80 mg/dL)	TC < 3.11 mmol/L (120 mg/dL) LDLC < 2.07 mmol/L (80 mg/dL)

心血管疾病影响了将近四分之一亚洲人口的健康,在我国也已经成为主要的死亡原因,其中缺血性心血管疾病是临床最常见的致死、致残原因。血脂异常是贯穿所有缺血性心血管事件的可变性风险因素,积极有效的降脂治疗是显著降低恶性事件的关键。基于中国流行病学调查资料而制定的血脂异常防治指南,为广大临床医生提供了切实可行的治疗指导,必将有利于推进我国心血管病防治的进程。

[参考文献]

- [1] NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) [J]. *JAMA*, 2001, **285**: 2486-497.
- [2] Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey NM, et al. Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel II guidelines [J]. *Circulation*, 2004, **110**: 227-239.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 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.
- [4] 武阳丰, 赵冬, 周北凡, 等. 中国人群血脂异常诊治和分层方案的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, **35** (5): 428-433.
- [5] 陈蕾, 贾伟平, 陈俊茜, 等. 上海市成人“代谢综合征”流行调查[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, **31**: 909-912.
- [6] 全国高胆固醇血症控制状况多中心研究协作组. 高胆固醇血症临床控制状况多中心协作研究一达标率及影响因素[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, **30** (2): 109-114.
- [7] 第二次中国临床血脂控制状况多中心协作研究组. 第二次中国临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, **35** (5): 420-427.
- [8] Foley KA, Simpson RJ Jr, Crouse JR 3rd, et al. Effectiveness of statin titration on low density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events [J]. *Am J Cardiol*, 2003, **92** (1): 79-81.
- [9] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2003, **326** (7404): 1423-430.
- [10] O'Regan C, Wu P, Arora P, et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121 000 patients [J]. *Am J Med*, 2008, **121** (1): 24-33.
- [11] Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Heart*, 2007, **93** (8): 914-921.

(此文编辑 胡必利)