

# 血脂与动脉粥样硬化及其干预新动向

赵 水 平

(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[作者简介] 赵水平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。现任中南大学湘雅二院心血管内科主任。长期从事血脂代谢异常与冠心病的研究和临床工作。1989年4月至1993年4月在荷兰莱顿大学医学院心脏科留学, 1992年2月获荷兰莱顿大学博士学位。1992年12月破格晋升为内科学教授和主任医师, 1996年被聘任为内科学博士研究生导师。享受国务院有突出贡献专家待遇。2007年被卫生部评为全国有突出贡献的中青年专家。现兼亚太地区动脉粥样硬化学会委员、中国医师协会循证医学专业委员会第一届委员会常务委员、中华医学会心血管病分会委员、中国医师协会心血管病专业委员会第一届委员会常务委员和中华心血管病杂志编委; 中华内科杂志编委。共获各类科研基金23项(其中国家自然科学基金5项, 国家教委科研基金2项, 卫生部科研基金4项, 国外 NCLEN 基金1项)。获省部级科研成果奖16项。主编专著19部, 其中《临床血脂学》于1997年出版, 获国家新闻出版基金资助, 并获卫生部科技成果二等奖。已发表科研论文450篇, 其中87篇发表在国外知名期刊(均属SCI收录)上。



[关键词] 血脂; 低密度脂蛋白; 低密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化; 他汀类

[摘 要] 低密度脂蛋白沉积于血管内皮下是动脉粥样硬化的关键因素。应用他汀强化降低低密度脂蛋白胆固醇, 是当前防治动脉粥样硬化的最有效措施。为了更有效防治动脉粥样硬化, 提倡采取将低密度脂蛋白胆固醇降至更低。同时, 针对甘油三酯升高和高密度脂蛋白胆固醇低下, 也应进行积极有效地干预。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 是由许多危险因素相互作用所致的一类多因素性疾病。已知的危险因素包括血脂异常、高血压、血糖异常、吸烟和肥胖等。在众多的危险因素中, 血浆胆固醇特别是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol LDLC) 升高, 是 As 发生和发展的必备条件, 故是最重要的致病性危险因素。当 LDLC 非常低时, 即使存在其他危险因素, As 的过程也是非常缓慢。当血浆 LDLC 达到一定的“允许值”, 其他危险因素则会起作用或加速 As 的进展。基于大量临床试验提供的证据, 积极降低血浆胆固醇或 LDLC 是 As 相关性疾病预防的一项重要措施。

## 1 血脂与动脉粥样硬化发生

As 的发病机制十分复杂, 曾提出了许多发病假说如内皮损伤、氧化、感染、慢性炎症、脂蛋白学说等。有些发病理论如感染假说已被否定, 有些学说如氧化、慢性炎症反应正在深入探讨, 而脂蛋白滞留-应答学说<sup>[1]</sup>则逐步得到公认, 且将该认识转化为临床实践已取得了极大的成功。

建立任何 As 的动物模型, 都需要高胆固醇食物饲养。实验早期可见动脉内皮下很快出现以低密度脂蛋白 (low density lipoprotein LDL) 为主的脂质颗粒的沉积, 这些脂质颗粒与内膜下基质分子结合并发生聚集。易发生脂质颗粒沉

积的部位与随后发生 As 的部位完全一致<sup>[2]</sup>。给兔静脉注射 LDL 后, 血脂水平急剧升高, 最早检测到的动脉壁的变化 (2 h 内) 也是动脉壁内 LDL 的滞留。一旦出现脂蛋白的滞留, As 过程即开始启动, 经过继发的炎症反应, 呈现加速发展趋势。对非心源性死亡的儿童与青年尸检后发现, 动脉壁内存在从无脂质到极少量脂蛋白来源的脂质沉积, 从无炎症细胞到大量早期巨噬细胞的浸润<sup>[3]</sup>。含载脂蛋白 B 的脂蛋白 (主要是 LDL) 在动脉壁易损区的滞留启动病变, 随后局部的生物学应答促进 As 病变的进展。在 As 的发展过程中, 确伴随有各种炎症介质参与, 血液中也检测出诸多炎症因子, 然而, As 并不是原发性炎症反应性疾病<sup>[4]</sup>。

有关降脂治疗取得的成功为 As 脂蛋白学说提供了最直接的证据。流行病学及临床试验均发现, 降低 LDLC 水平与心脑血管疾病风险减少呈正相关。许多大规模随机临床试验均已证实, 他汀类药物减少心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性脑卒中、心力衰竭等 As 的各种并发症的发病率, 并减少冠状动脉血运重建的需要。迄今为止, 对于 As 性心血管病而言, 降低血浆 LDLC 是最为成功及关键的治疗, 而其他的治疗如抗炎、抗氧化、改善内皮功能等, 均未能在不应用调脂药物降脂的情况下取得明显疗效<sup>[5]</sup>。

## 2 降低低密度脂蛋白胆固醇与防治动脉粥样硬化

针对 As 性疾病, 应以预防为主, 脂蛋白学说不仅为这一原则提供了有力的理论支持, 更是为强化降脂治疗、LDLC

[收稿日期] 2009-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目 [30770857] 和卫生部重点项目。

“越低越好”的理念提供了直接的依据。近年来有关炎症与As的研究较多,许多结果均支持抗炎治疗可能会是动脉粥样硬化性疾病如冠心病治疗的新措施。然而,当冠心病患者体内胆固醇水平下降后,其血管损伤部位的炎症反应进程和损伤范围也随之减缓、停滞甚至恢复<sup>[3]</sup>。这表明大部分发生于血管损伤时炎症反应,其实是继发于脂质在血管壁内的沉积。强化降脂治疗,除了减少动脉壁脂蛋白滞留外,还可以带来其他的益处,如改善血管内皮功能,促进巨噬细胞从损伤部位的排出等。现有证据表明,单纯将含载脂蛋白B脂蛋白降低足够的水平,即可防止As或心血管病事件的发生。所以,通过应用包括他汀在内的降脂措施,大幅度降低LDLC,可显著减少心脑血管事件,慢性炎症反应也随即减轻或消失<sup>[6]</sup>。

大幅度降低LDLC治疗已成为As相关性疾病预防的一项重要措施。从二十世纪六十年代开始,全世界范围进行了许多有关调脂防治冠心病的研究,初步的结果表明,血浆胆固醇降低1%,冠心病事件发生的危险性即可降低2%。1994年,第一项应用强效降脂药物即他汀类进行的临床试验即北欧辛伐他汀生存研究(4S)结果发表,证实大幅度降低胆固醇,可显著减少冠心病患者的总死亡率、非致死性心肌梗死和心血管死亡,而未增加非心血管死亡风险,从而拉开了“他汀革命”的序幕。随后的许多试验反复证明,降低胆固醇,尤其应用他汀类药物降低LDLC,能有效防治As相关性疾病。

由于As是慢性进展性疾病,常在青少年时期就开始发病。所以,尽早和积极地进行调脂治疗是十分必要的。而多项针对青少年调脂治疗的研究表明,降脂治疗具有良好疗效,且副作用少见,支持早期开始调脂治疗是安全的<sup>[2]</sup>。

在PROVE-IT临床试验中,急性冠状动脉综合征亚组LDLC水平在0.5~1.0 mmol/L (20~40 mg/dL)的患者,心血管事件发生率最低,同时,未见不良事件(肿瘤、肝功能损害、横纹肌溶解症)增加<sup>[5]</sup>。另一项对平均LDLC水平<1.3 mmol/L (50 mg/dL)的冠心病或糖尿病患者使用他汀类药物治疗2年,也观察到预后的改善<sup>[7]</sup>。

由此人们提出了新问题和新的挑战:我们能不能做得更好?尤其是对于高危人群(冠心病及其等危症)或极高危患者(包括急性冠状动脉综合征、糖尿病合并心肌梗死、心肌梗死合并代谢综合征等),LDLC降得更低是否更好?使用大剂量他汀是否安全?此外,对于其他的血脂异常如高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol HDLC)低下、甘油三酯升高也需要积极治疗吗?,这些均是当前调脂治疗领域探讨的新动向。

### 3 对合适血脂浓度认识的衍变

关于合适血脂浓度的认识,是一不断变化的过程。上世纪40年代,多数临床实验室确定血浆的总胆固醇(total cholesterol TC)正常参考值<7.2 mmol/L (280 mg/dL)。到本世纪初美国国家胆固醇教育规划(NCEP)发布的成人治疗组第三次报告(ATP Ⅱ)中,认定TC<5.2 mmol/L (200 mg/dL)

才是合适浓度,并推荐对于心血管高危者应将LDLC降至2.6 mmol/L (100 mg/dL)以下。后来ATP Ⅲ补充报告和英国国立卫生研究所(NH)制定的指南,均建议将LDLC降至<1.8 mmol/L (70 mg/dL)<sup>[5]</sup>。人们已经达成了对血脂水平的共识,防治心血管疾病,LDLC“越低越好”<sup>[8]</sup>。荟萃分析显示,将LDLC强化降低到1.03~1.55 mmol/L (40~60 mg/dL),甚至可以获得更多的临床益处。坚持长年他汀治疗,使LDLC<1.03 mmol/L (40 mg/dL),可以进一步降低患者死亡率。多项研究已经证实,能有效降低LDLC水平的他汀类药物可以减少慢性冠心病(coronary heart disease CHD)发病风险30%。这些结论都支持对冠心病患者应进行强化他汀治疗<sup>[3]</sup>。但由于医生对降脂药物如他汀类的副作用和安全性以及强化调脂治疗作用理解不足,以上LDLC水平目标一般很难实现。

美国心脏学会和美国糖尿病协会最近发表了专家共识<sup>[8]</sup>,并提出:对于确诊患有心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)和无临床CVD但有糖尿病伴有一项或多项危险因素(除血脂异常)者,确定为CVD极高危人群,由于终生处于CVD高危险,推荐其治疗目标为LDLC<1.8 mmol/L (70 mg/dL),非HDL<2.6 mmol/L (100 mg/dL),载脂蛋白B<0.8 g/L。而对于无糖尿病或无临床CVD但有两项或更多主要CVD危险因素如吸烟、高血压和早发冠心病家族史,以及有糖尿病但无其他危险因素者,确定为CVD高危(非极高危)人群。推荐的治疗目标为LDLC<2.6 mmol/L (100 mg/dL),非HDL<3.4 mmol/L (130 mg/dL),载脂蛋白B<0.9 g/L。

### 4 新近临床试验引发的思考

依折麦布联合辛伐他汀治疗家族性高胆固醇血症加速动脉粥样硬化消退临床试验(ENHANCE)<sup>[9]</sup>是想验证,强化降脂治疗能更好地改善颈动脉内中膜厚度(MT)。但该项试验的阴性结果与许多学者所预期的相反,引发众多有关调脂治疗的争议。事后分析表明,ENHANCE出现阴性结果的主要原因是,受试者的基线MT属正常范围(0.695 mm,可能是因长期接受了他汀治疗的结果)。对于这样的人群,任何强效治疗措施都不可能产生阳性结果。从理论上理解,降脂治疗若能减少动脉壁内的脂质,则可改善MT。而长期降脂已使得斑块内脂质缺失时,任何干预措施的疗效都可能难以通过MT的变化反映出来。所以,ENHANCE的阴性结果虽曾引发人们怀疑,是否存在不同作用方式所降低的LDLC,获得的心血管临床益处会不同。然而,人类半个世纪的研究结果明确告诉我们,这种怀疑是无任何根据的。通过饮食控制或外科手术方式降低LDLC,也都能减少心血管事件的发生。

辛伐他汀和依折麦布治疗主动脉瓣狭窄临床试验(SEAS)结果表明,对于主动脉瓣狭窄(无冠心病)患者,坚持4年的辛伐他汀/依折麦布(40/10 mg)治疗,并不能降低临床一级终点(心血管事件的复合指标:心血管死亡、主动脉瓣置换术、主动脉瓣狭窄进展导致的充血性心力衰竭、非致死

性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft CABG)、经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention PCI)、因不稳定型心绞痛住院、非出血性卒中);在二级终点中,也仅有 CABG 手术需求显著减少。对于 SEAS 临床试验出现中性结果,可能有多种解释。很可能是工作假说即采用降脂治疗主动脉瓣狭窄瓣不成立。血浆 LDLC 升高仅是主动脉狭窄一个标志物而已或伴随现象,并无因果性联系。也有可能是受试者的主动脉瓣狭窄已形成,并有钙化,此时治疗可能太晚,因而不能影响其远期疗效。当决定是否给予患者降脂治疗时,不仅仅要看胆固醇水平,同时还要综合评估患者的心血管危险程度,包括考虑其他危险因素如年龄、血压等,将来可能也会将主动脉瓣狭窄视为危险因素之一。降脂治疗的重要目的是要降低心血管疾病的风险。鉴于降脂治疗不会对主动脉瓣狭窄产生不良影响,对于那些需要进行降脂的高危人群,仍应积极进行。

一级预防中应用他汀类药物的理由 评价瑞舒伐他汀的干预试验 (JUPITER)<sup>[11]</sup>,结果表明,瑞舒伐他汀组 LDLC 降低 50%, hs-CRP 降低 37%。两组一级终点发生率在每 100 人年中分别为 0.77 和 1.36 瑞舒伐他汀治疗组一级终点发生的相对危险减少 44%。近 2 年来,临床血脂领域很少有像 JUPITER 这样获得了令人兴奋的阳性结果的研究。该研究显示,“健康”人群服用瑞舒伐他汀能使心血管疾病发生和死亡的风险明显降低。然而,也要注意,研究的受试者的平均年龄为 66 岁,体重指数的中位值为 28.3 kg/m<sup>2</sup>,提示大多数为肥胖者,且合并有高血压或代谢综合征,这一人群可视为中度高危者。从原有的降脂临床试验推论,对这组人群进行强化降脂 (LDLC 降低 50%) 确有可能获益。JUPITER 研究的结果确实验证这种逻辑推论。同时,也再一次验证了,在一定范围内,LDLC 越低越好。

该研究的发表有可能会对心血管病一级预防指南的重新评价产生影响。在新英格兰医学杂志同期发表的述评中指出,对 120 例患者治疗 1.9 年,可预防一次心血管死亡、MI 或卒中;且此种益处还需要考虑瑞舒伐他汀组糖化血红蛋白显著升高和糖尿病发病率增加的影响。所以,他汀类药物在一级预防中所处的地位取决于药物的疗效与长期安全性和花费能否达到令人满意的平衡。

## 5 全面调脂治疗或成新动向

应用他汀类降脂药物后,LDLC 每降低 1 mmol/L (大约 40 mg/dL),可减少 23% 的主要冠状动脉事件,但仍有 77% 的心血管剩留风险未解决。即使采用大剂量的他汀治疗使 LDLC 水平降低至 70 mg/dL (1.8 mmol/L),仍留有相当的心血管事件危险<sup>[12]</sup>。随着糖尿病、肥胖、代谢综合征等代谢性高危因素的流行,As 防治面临前所未有的挑战。因为在这一类人群中,常有典型的血脂异常表现,称之为致动脉粥样硬化血脂谱:甘油三酯 (triglyceride TG) 水平升高和 HDLC 降低,或同时伴有载脂蛋白 B 和非 HDLC 升高。

仅关注 LDLC 降低并不能解决与低 HDLC 和高甘油三酯相关的剩留血管风险,因此,目前认为,致动脉粥样硬化性

血脂异常是导致大血管和微血管剩留风险的重要因素。最近,国外心血管和内分泌等多方面的专家共同组成指导委员会,制定“减少血脂异常患者剩留血管风险的动员令 (Residual Risk Reduction Initiative R3i)”,以强调致动脉粥样硬化性血脂异常在剩留血管风险中的重要作用,并推荐多危险因素全面干预的治疗策略<sup>[13]</sup>。

随着对致动脉粥样硬化性血脂异常与血管剩留风险的关注,最新的美国 and 欧洲血脂指南也加强,应提高对控制致动脉粥样硬化性血脂异常重要性的认识,并主张考虑其他调脂药物与他汀类药物联合应用,以使所有的血脂谱全面达标。因此,以高 TG 和低 HDLC 为靶标的治疗重要性得到重视,改变生活方式或在他汀类药物中加用贝特类药物、烟酸或  $\omega$ -3 脂肪酸以全面改善所有脂质指标的治疗方案备受关注。目前,降脂药物联合治疗对血管剩留风险的疗效和安全性正在进一步评价,期待能为冠心病和 2 型糖尿病患者致 As 血脂异常相关的剩留血管风险防治提供重要信息。

## [参考文献]

- [1] Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 2007, **116** (16): 1832-844.
- [2] Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2008, **118** (6): 672-677.
- [3] Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better [J]. *Circulation*, 2007, **116** (6): 664-668.
- [4] Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis: chicken or egg [J]? *N Engl J Med*, 2008, **359** (1): 1953-955.
- [5] Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [J]. *Circulation*, 2004, **110** (2): 227-239.
- [6] Robinson JG. Models for describing relations among the various statin drugs: low-density lipoprotein cholesterol lowering, pleiotropic effects, and cardiovascular risk [J]. *Am J Cardiol*, 2008, **101** (7): 1009-015.
- [7] Leeper NJ, Andehali R, deGama EM, et al. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival [J]. *Circulation*, 2007, **116** (6): 613-618.
- [8] Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD. Lipoprotein management in patients with cardiovascular risk: Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation [J]. *JACC*, 2008, **51** (15): 1512-524.
- [9] Kastelein JJP, Akdis E, Stroes ESC. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, **358** (14): 1431-443.
- [10] Rosseb AR, Pedersen TR, Boman K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2008, **359** (13): 1343-356.
- [11] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, **359** (21): 2195-207.
- [12] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352** (14): 1425-435.
- [13] Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia [J]. *Am J Cardiol*, 2008, **102** (10 Suppl): 1K-34K.

(此文编辑 李玲玲)