

冠心病合并高脂血症患者血脂治疗达标分析

李彦, 贾友宏

(北京协和医学院 中国医学科学院 阜外心血管病医院 卫生部心血管药物临床研究重点实验室, 北京市 100037)

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 高脂血症; 危险分层; 达标率

[摘要] **目的** 了解冠心病合并高脂血症患者临床干预的达标情况。**方法** 利用电子病例管理系统回顾性检索2010年4月、5月首次住院的冠心病合并高脂血症患者115例,比较首次住院期间和随访期间血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、谷丙转氨酶、谷草转氨酶等指标水平的变化,同时观察随访期间不良事件。**结果** 高危患者首次住院期间血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇达标率分别为22.1%、50%、35.3%;随访期间血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇达标率分别为57.4%、70.6%、70.6%。随访期间高密度脂蛋白胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇达标率均较住院期间有升高($P=0.024, P<0.001$)。极高危患者首次住院期间血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇达标率分别为2.1%、19.1%、8.5%。随访期间血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇达标率分别为10.6%、46.8%、44.7%。高危患者的血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇达标率均高于极高危患者(均 $P<0.001$)。肌痛发生率低,未见明显肝肾功能损害和横纹肌溶解,不良事件发生率低。**结论** 冠心病患者血脂干预与达标仍有距离,临床要重视高危和极高危患者的强化血脂治疗和达标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Lipid Goal Attainment Among Coronary Heart Disease Patients with Dyslipidemia

Li Yan, and JIA You-Hong

(Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs Ministry of Health, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Dyslipidemia; Risk Level; Target Rate

[ABSTRACT] **Aim** To learn about the lipid goal attainment among coronary heart disease patients with dyslipidemia. **Methods** We retrospectively summarized 115 patients of coronary heart disease with dyslipidemia from April to May 2010 by electrical case management system in Fuwai Hospital. These patients, who had hyperlipaemia course no shorter than half a year, all charged first time and successfully followed up over half a year. During the first hospitalization and the follow up, the value changes of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and et al were compared. In addition, the adverse event was also observed at the same time. **Results** The target rates of TC, LDLC and non-HDL in the high-risk group were 22.1%, 50% and 35.3% during the first hospitalization, and were 57.4%, 70.6% and 70.6% during follow-up, respectively. The target rates of HDL and non-HDL during the follow-up were both superior to that during the first hospitalization ($P=0.024, P<0.001$). For the highest-risk patients, the target rates of TC, LDLC and non-HDL were 2.1%, 19.1% and 8.5% during the first hospitalization, and were 10.6%, 46.8%, and 44.7% during follow-up, respectively. Compared with highest-risk patients, the TC and LDLC target rates of high-risk patients were both better (all $P<0.001$). **Conclusion** There was still gap between lipid drug therapy and goal attainment. More attention should be paid to the risk stratification of dyslipidemia to strengthen the lipid treatment in clinical work.

[收稿日期] 2011-10-28

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303008-001)

[作者简介] 李彦, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科临床及药物研究评价, E-mail 为 sophialiyann1987@126.com。通讯作者贾友宏, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管内科临床及药物研究评价, E-mail 为 yhjia2002@yahoo.com.cn。

我国每年有 300 万人死于心血管病,占死亡原因的 41%,居各种死亡原因首位,且其发生率和死亡率呈逐年递增趋势。我国 6 城市冠心病非住院患者血脂水平与他汀干预治疗调查显示,冠心病服用他汀治疗率高但控制率较低^[1],而针对住院患者的报道少见,本研究旨在提示住院患者他汀类用药率及控制率。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2010 年 4 月至 5 月首次收住阜外心血管病医院、经冠状动脉造影确诊为冠心病、高脂血症病程 ≥ 6 个月、随访时间 ≥ 6 个月的患者。①冠心病诊断标准:冠状动脉主干或其分支至少 1 支血管内径狭窄程度 $\geq 50\%$ 。②血脂异常诊断标准:正在服

表 1. 血脂相关标准

Table 1. Relative standard of lipid

指 标	我院血脂参考值	达标值	
		高危组	极高危组
TC	3.64 ~ 5.98 mmol/L	< 4.14 mmol/L (160 mg/dL)	< 3.11 mmol/L (120 mg/dL)
TG	0.38 ~ 1.76 mmol/L	< 1.70 mmol/L	
LDLC	1.8 ~ 3.4 mmol/L	< 2.59 mmol/L (100 mg/dL)	< 2.07 mmol/L (80 mg/dL)
HDLC	0.7 ~ 1.59 mmol/L	≥ 1.04 mmol/L	
non-HDLC	0.7 ~ 1.59 mmol/L	< 3.37 mmol/L (130 mg/dL)	< 2.85 mmol/L (110mg/dL)
脂蛋白(a)	10 ~ 300 mg/L	—	—

1.3 观察指标

包括血清 TC、TG、LDLC、HDLC 及谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 等指标及不良事件。血生化指标测定采用 BACKMAN 生化分析仪。

1.4 数据处理和统计分析

数据处理均用 SPSS19.0 统计软件完成。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用频数表示,构成比的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

入选患者 115 例,男 84 例,女 31 例(绝经 29

用降血脂药物或符合 2007 年版《中国成人血脂异常防治指南》^[2](以下简称《指南》)的诊断标准:总胆固醇 (TC) ≥ 6.22 mmol/L,甘油三酯 (TG) ≥ 2.26 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) ≥ 4.14 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 (HDLC) < 1.04 mmol/L。

1.2 研究方法

利用我院电子病例管理系统回顾性检索,筛选出符合条件的冠心病合并高脂血症患者病例。收集临床及实验室血脂相关数据资料,并进行统计学分析。①根据《指南》,将已发冠心病的高血脂患者分为高危患者和极高危患者,冠心病或冠心病等危症为高危患者,急性冠状动脉综合征或缺血性心血管病合并糖尿病为极高危患者。②根据《指南》,血脂异常高危患者血脂达标标准见表 1。③我院血脂参考值范围见表 1。

例);高危组 68 例,极高危组 47 例;吸烟 61 例;急性心肌梗死 25 例,其中合并糖尿病 29 例,高血压 91 例,痛风 1 例,甲状腺功能亢进术后 1 例,甲状腺功能减退症 2 例,肝功能异常 2 例。住院期间接受支架植入术者 87 例,冠状动脉搭桥手术者 9 例。随访时间为 190 ~ 357 天,中位数为 256 天,再次入院者 44 例,再次入院率 38.3% (表 2)。

2.2 冠心病合并高血脂患者调脂治疗情况

患者住院期间,辛伐他汀使用率占 48.7%。住院期间降脂药日剂量与随访期间相同,阿托伐他汀 10 mg 8 例,20 mg 28 例,40 mg 2 例;辛伐他汀 20 mg 21 例,40 mg 35 例;普伐他汀 20 mg 7 例,40 mg 10 例;氟伐他汀 40 mg 2 例;瑞舒伐他汀 10 mg 2 例(表 3)。

住院期间,患者血清 TC 和 LDLC 未超过参考值范围(低于或处于正常值范围)但未达标的患者分别为 84 例(73.04%)和 48 例(41.74%)。随访期

间血清 TC 和 LDLC 未超过正常值高限但未达标的患者分别为 66 例和 39 例。住院期间及随访期间,

血清 TC 和 LDLC 同时都未升高超过正常值高限者分别为 90 例(78.3%)、97 例(84.5%)(表 4)。

表 2. 研究人群一般信息

Table 2. Main characteristics of the study population

临床观测指标	总数($n = 115$)	高危组($n = 68$)	极高危组($n = 47$)
年龄(岁)	59 ± 10	61 ± 10	57 ± 9
男/女(例)	84/31	49/19	35/12
绝经人数(例)	29	18	11
体质指数(kg/m^2)	26.5 ± 3.1	26.2 ± 3.2	27.0 ± 2.8
吸烟(例)	61	33	28
高血脂病程(年)	3.0(1.0 ~ 5.0)	2.5(1.0 ~ 7.6)	3.0(1.0 ~ 5.0)
高血压(例)	91	54	37
糖尿病(例)	29	0	29
急性心肌梗死(例)	25	0	25
陈旧性心肌梗死(例)	17	11	6
冠状动脉支架植入术(例)	87	48	39
冠状动脉搭桥手术(例)	9	7	2
痛风(例)	1	0	1
甲状腺功能亢进症术后(例)	1	1	0
甲状腺功能减退症(例)	2	2	0
肝功能异常(例)	2	1	1
随访时间(天)	256(190 ~ 357)	272.5(210.5 ~ 356.5)	237.0(190.0 ~ 357.0)
再次入院(例)	44(38.3%)	29(42.7%)	15(31.9%)

2.3 血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇达标情况

高危组患者首次住院血清 TC (4.92 ± 1.22 mmol/L)、LDLC (2.80 ± 0.89 mmol/L) 与随访期间 TC (4.19 ± 1.14 mmol/L) (较前比 $P < 0.001$)、LDLC (2.28 ± 0.82 mmol/L) (较前比 $P < 0.001$) 差异均有统计学意义。极高危组患者住院血清 TC (4.71 ± 0.80 mmol/L) 和 LDLC (2.58 ± 0.70 mmol/L) 与随访期间 TC (4.06 ± 0.81 mmol/L) (较前比 $P < 0.001$) 和 LDLC (2.23 ± 0.64 mmol/L) (较前比 $P =$

0.014) 差异有统计学意义。

表 3. 住院期间用药情况(例)

Table 3. Drug therapy status during hospitalization

治疗	高危患者	极高危患者	合计	P
阿托伐他汀	23(33.8%)	15(31.9%)	38(33%)	0.831
辛伐他汀	33(48.5%)	23(48.9%)	56(48.7%)	0.966
普伐他汀	10(14.7%)	7(14.9%)	17(14.6%)	0.978
氟伐他汀	0	2(4.3%)	2(1.7%)	0.165
瑞舒伐他汀	2(2.9%)	0	2(1.7%)	0.512

表 4. 血脂水平分类(例)

Table 4. Classification of lipid value

血脂水平	首次住院期间					随访期间				
	TG	TC	HDL	LDLC	LP(a)	TG	TC	HDL	LDLC	LP(a)
高于参考值	60(52.2%)	15(13%)	6(5.2%)	24(20.9%)	18(15.9%)	41(35.7%)	5(4.3%)	11(9.6%)	6(5.2%)	31(27.4%)
处于参考值	55(47.8%)	89(77.4%)	103(89.6%)	81(70.4%)	95(84.1%)	74(64.3%)	72(62.6%)	102(88.7%)	82(71.3%)	82(72.6%)
低于参考值	0	11(9.6%)	6(5.2%)	10(8.7%)	0	0	38(33%)	2(1.7%)	27(23.5%)	0

随访期间高危组患者血清 TC、LDLC、HDL 和非 HDLC 达标率均较住院期间提高($P < 0.001$, $P =$

0.009, $P = 0.229$, $P < 0.001$), 极高危组患者也有提高($P = 0.125$, $P = 0.009$, $P = 0.145$, $P < 0.01$)。首次住

院期间高危组患者和极高危组患者 LDLC 达标情况较 TC 情况为佳 ($P < 0.001$, $P = 0.008$); 随访期间高危组患者和极高危组患者的 LDLC 达标率也较 TC 达标率高 ($P < 0.05$, $P < 0.001$)。单纯 LDLC 的达标率

高于单纯 TC 的达标率。以血清 TC 和 LDLC 同时达标为双达标, 随访期间达标率高于住院期间 ($P < 0.001$); 分层后, 高危组和极高危组随访期间达标率也较住院期间提高 ($P < 0.001$, $P = 0.106$) (表 5)。

表 5. 血脂达标情况

Table 5. Lipid goal attainment

危险分层	首次住院期间					随访期间				
	TC	LDLC	HDL	非 HDL	双达标	TC	LDLC	HDL	非 HDL	双达标
高危组	15(22.1%) ^b	34(50%) ^b	33(48.5%)	24(35.3%) ^a	15(22.1%) ^a	39(57.4%) ^b	48(70.6%) ^b	40(58.8%)	48(70.6%) ^a	38(55.9%) ^b
极高危组	1(2.1%)	9(19.1%)	17(36.2%)	4(8.5%)	1(2.1%)	5(10.6%)	22(46.8%)	24(51.1%)	21(44.7%)	5(10.6%)
总达标	16(13.9%)	43(37.4%)	51(44.3%)	28(24.3%)	16(13.9%)	44(38.3%)	70(60.9%)	64(55.7%)	69(60.0%)	43(37.4%)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.001$, 与极高危组比较。以 TC 和 LDLC 同时达标为双达标。

2.4 不良事件

随访期间出现胸背痛、腿疼、肩痛等肌痛症状者 8 例[未伴肌酸激酶(CK)升高大于正常值上限 3 倍], 发生率为 6.96%; AST 升高大于正常值上限 3 倍者 1 例; 未见 ALT 升高大于正常值上限 2 倍者; CK 升高无超过正常值上限 3 倍者。

3 讨论

血脂异常是目前证实的冠心病唯一“致病性”危险因素, LDLC 水平每升高 1%, 则患冠心病的危险性增加 2%~3%。中老年人群血脂异常较为普遍, 防治血脂异常势在必行^[3]。降低 LDLC 的水平可降低冠心病的发病率和死亡率^[4]。降低 LDLC 是调脂治疗的主要内容。LDLC 每降低 1 mmol/L, 主要心血管事件降低 22%^[5]。自 1987 年全球首个他汀类药物洛伐他汀获 FDA 批准上市后迅速跃升为调脂一线推荐治疗药物。他汀可以降低 LDLC 18%~55%、降低 TC 7%~30%、升高 HDL 5%~15%^[6], 抑制血管炎症^[7]、减少动脉斑块体积、稳定斑块、降低 C 反应蛋白水平、减少血栓形成、改善总体血管功能等, 还可抗心律失常, 减少氧自由基对心机的损害, 在冠心病的一级和二级预防中起着至关重要的作用。有研究显示他汀序贯治疗可减少冠状动脉介入治疗患者围手术期心肌梗死及 30 天的主要心血管事件的发生^[8]。

2008 年中国胆固醇教育计划(China cholesterol education program, CCEP) 中门诊高危患者和极高危患者的他汀类药物治疗率分别为 81.4%、82.5%^[1]。本研究住院期间高危患者和极高危患者他汀类药物治疗率都高达 100%。他汀的调脂效果与他汀药物剂量和种类有关, 一般剂量翻倍, 疗效仅提高 5%~

7%, 新型他汀类药物匹伐他汀、瑞舒伐他汀的效果最强、持久, 且服药不限于夜间。联合烟酸类或依折麦布, 对高危患者也是合理选择。但目前新型他汀类药物应用仍较少, 主要与药品上市供应情况、我国医疗体制和医保药品目录相关。

本研究中高危患者的血清 LDLC 达标率首次住院期间和随访期间分别是 50% 和 70.6% (高于 CCEP 门诊患者的高危达标率 36.2%^[1], 由于达标标准不一致, 极高危患者达标情况未予比较), 表明首次住院患者他汀用药较规范、依从性好。其中, 患者辛伐他汀的使用率占 48.7%, 辛伐他汀和阿托伐他汀占 81.7%。无论住院还是出院半年随访, 极高危患者的 LDLC 和 TC 均低于高危患者, 二者达标率仍低于 50%, 血清 TC 和 LDLC 参考值高限以下的患者比率均高于《指南》双达标率患者, 提示他汀药使用单一, 剂量恒定, 血脂达标仍较低。本研究表明随着危险分层的增加, 达标率逐渐降低。入选患者随访期间双达标率高于首次住院期间, 但分层后的极高危患者在这两个时期的达标率差异无统计学意义。这与我国医保政策药品目录、指南宣传及强化调脂医患教育不足均有关。临床实践应加强对高危尤其极高危冠心病患者血脂达标意识的重视, 也要注意他汀逃逸现象。

大量前瞻性队列研究^[9-11]表明, 在 LDLC 正常或升高的患者中, 血循环 HDLC 含量与冠状动脉危险性之间呈负相关。HDL 的功能异常是诊断和治疗的一个靶点^[12,13]。HDL 具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成等特性, 并能调节血管舒缩, 促进内皮细胞生存、迁移和增殖^[14]。本研究结果显示, 随访期间 HDLC 水平升高但差异无统计学意义, 提示他汀类药物有一定的升高 HDL 作用(作用较弱)。

他汀在常规剂量时肌肉不良反应发生率低于

万分之一,但大剂量应用或与其他药物相互作用时,约1%接受初始剂量或中等剂量他汀治疗的患者和2%~3%接受大剂量(80 mg/d)他汀治疗的患者出现转氨酶升高大于正常值上限3倍。这些不良反应多呈剂量依赖性,在停用他汀后可逆转,且通常可完全逆转。美国国家血脂协会建议:在应用他汀类药物前、应用后12周或增加剂量后及定期随访时均应检测肝功能^[15]。本研究肌痛发生率低,未见明显肝肾功能损害和横纹肌溶解,不良事件发生率。是否与他汀药使用品种单一、剂量小、观察时间短有关,有待样本量增加和更长时间考验。

本研究按正常参考值范围对血脂情况进行了统计,结果显示,首次住院期间血清TC和LDLC均未超过(低于和处于)正常值高限患者所占的比率为78.3%,随访期间为84.5%。而按照《指南》血清TC和LDLC同时达标的双达标率分别为13.9%和37.4%。对于血脂在正常参考值范围又未达到指南标准的高危或极高危患者,临床实践如何与专业指南要求、药品临床适应症和医疗保险药物政策相一致,亟待明确统一。目前已有专家建议在血脂化验报告单中,标明危险分层与血脂达标值,并在一些医院得到了实施。这将有助于加强医师和患者对血脂异常值的共同重视和管理,有利于血脂早期干预和高危患者强化降脂。

[参考文献]

- [1] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告2010[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2011; 46-48.
- [2] 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.
- [3] 王贵新,高红,邵辉,等. 沈阳市中老年人血脂水平调查分析[J]. 中国现代医学杂志,2006,16(7):1037-042.
- [4] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [J]. JAMA, 1998, 279(20): 1615-622.

- [5] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-681.
- [6] Lippincott Williams & Wilkins. 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 III) final report [J]. Circulation, 2002, 106(25): 3143-421.
- [7] 李凝旭,李庚山,李建军,等. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2002,12(10):268-270.
- [8] 罗育坤,林朝贵,范林,等. 阿托伐他汀序贯治疗择期经冠状动脉介入患者的有效性和安全性[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(9):824-828.
- [9] Belsey J, De Lusignan S, van Vlymen J, et al. Reducing coronary risk by raising HDL-cholesterol: risk modelling the addition of nicotinic acid to existing therapy [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(9): 2703-709.
- [10] Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies [J]. Am J Cardiol, 2005, 96(9A): 50K-58K; discussion 34K-35K.
- [11] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies [J]. Circulation, 1989, 79(1): 8-15.
- [12] McGrowder D, Riley C, Morrison EY, et al. The role of high-density lipoproteins in reducing the risk of vascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancer [J]. Cholesterol, 2011, 2011: 496925.
- [13] Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. HDL as a biomarker, potential therapeutic target, and therapy [J]. Diabetes, 2009, 58(12): 2711-717.
- [14] Alwaili K, Awan Z, Genest J. High-density lipoproteins and cardiovascular disease: 2010 update [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(3): 413-423.
- [15] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(8A): 89C-94C.

(此文编辑 许雪梅)