

《心血管病高危人群筛查及综合干预评价的研究》系列培训



# 血脂异常的治疗

袁建松 教授

中国医学科学院阜外医院

2021年10月28日

# 目录

---

- 总体心血管危险评估
- 血脂异常的治疗原则
- 治疗性生活方式改变
- 调脂药物治疗
- 总结

# 总体心血管危险评估

## 要点

依据 ASCVD 发病危险采取不同强度干预措施是血脂异常防治的核心策略。

总体心血管危险评估是血脂异常治疗决策的基础；总体心血管危险评估应按推荐的流程进行；对年龄低于55 岁人群应关注心血管病余生危险。

在进行危险评估时，已诊断 ASCVD 者直接列为极高危人群；

符合如下条件之一者直接列为高危人群：

(1) LDL-C  $\geq$  4.9 mmol/L (190 mg/dl) 。

(2) 1.8 mmol/L (70 mg/dl)  $\leq$  LDL-C < 4.9 mmol/L (190 mg/dl) 且年龄在 40 岁及以上的糖尿病患者。

符合上述条件的极高危和高危人群不需要按危险因素个数进行ASCVD 危险分层。

# 总体心血管危险评估

- 不具有以上 3 种情况的个体，在考虑是否需要调脂治疗时，应按照下图的流程进行未来10年间 ASCVD 总体发病危险的评估。

危险因素个数 *		血清胆固醇水平分层 (mmol/L)		
		3.1 ≤ TC <4.1 (或) 1.8 ≤ LDL-C <2.6	4.1 ≤ TC <5.2 (或) 2.6 ≤ LDL-C <3.4	5.2 ≤ TC <7.2 (或) 3.4 ≤ LDL-C <4.9
无高血压	0-1个	低危 (<5%)	低危 (<5%)	低危 (<5%)
	2个	低危 (<5%)	低危 (<5%)	中危 (5%~9%)
	3个	低危 (<5%)	中危 (5%~9%)	中危 (5%~9%)
有高血压	0个	低危 (<5%)	低危 (<5%)	低危 (<5%)
	1个	低危 (<5%)	中危 (5%~9%)	中危 (5%~9%)
	2个	中危 (5%~9%)	高危 (≥ 10%)	高危 (≥ 10%)
	3个	高危 (≥ 10%)	高危 (≥ 10%)	高危 (≥ 10%)

ASCVD 10年发病危险为中危且年龄小于 55 岁者，评估余生危险

**具有以下任意 2 项及以上危险因素者，定义为高危：**

- 收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg
- BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>
- 非-HDL-C ≥ 5.2 mmol/L (200 mg/dl)
- 吸烟
- HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dl)

注：\*：包括吸烟、低 HDL-C 及男性 ≥ 45 岁或女性 ≥ 55 岁。慢性肾病患者的危险评估及治疗请参见特殊人群血脂异常的治疗。ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病；TC：总胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；非-HDL-C：非高密度脂蛋白胆固醇；BMI：体重指数。1 mmHg=0.133kPa

# 目录

---

- 总体心血管危险评估
- **血脂异常的治疗原则**
- 治疗性生活方式改变
- 调脂药物治疗
- 总结

# 血脂异常的治疗原则

- 临床上应根据个体 ASCVD 危险程度，决定是否启动药物调脂治疗。
- 将降低 LDL-C 水平作为防控 ASCVD 危险的首要干预靶点，非HDL-C 可作为次要干预靶点。
- 调脂治疗需设定目标值：极高危者LDL-C<1.8 mmol/L；高危者 LDL-C<2.6 mmol/L；中危和低危者 LDL-C<3.4 mmol/L。
- LDL-C 基线值较高不能达目标值者，LDL-C 至少降低 50%。极高危患者 LDL-C 基线在目标值以内者，LDL-C 仍应降低 30% 左右。
- 临床调脂达标，首选他汀类调脂药物。起始宜应用中等强度他汀，根据个体调脂疗效和耐受情况，适当调整剂量，若胆固醇水平不能达标，与其他调脂药物联合使用。

不同ASCVD危险人群降LDL-C/非-HDL-C治疗达标值

危险等级	LDL-C	非-HDL-C
低危、中危	<3.4mmol/L (130 mg/dl)	<4.1mmol/L (160 mg/dl)
高危	<2.6 mmol/L (100 mg/dl)	<3.4 mmol/L (130 mg/dl)
极高危	<1.8mmol/L (70 mg/dl)	<2.6 mmol/L (100 mg/dl)

# 目录

---

- 总体心血管危险评估
- 血脂异常的治疗原则
- **治疗性生活方式改变**
- 调脂药物治疗
- 总结

# 治疗性生活方式改变

- 在满足每日必需营养需要的基础上控制总能量；
- 合理选择各营养要素的构成比例；
- 控制体重，戒烟，限酒；
- 坚持规律的中等强度代谢运动。

## 生活方式改变基本要素

要素	建议
限制使 LDL-C 升高的膳食成分	
饱和脂肪酸	< 总能量的 7%
膳食胆固醇	< 300 mg/d
增加降低 LDL-C 的膳食成分	
植物固醇	2~3 g/d
水溶性膳食纤维	10~25 g/d
总能量	调节到能够保持理想体重或减轻体重
身体活动	保持中等强度锻炼，每天至少消耗200 kcal 热量



戒烟



均衡饮食



运动

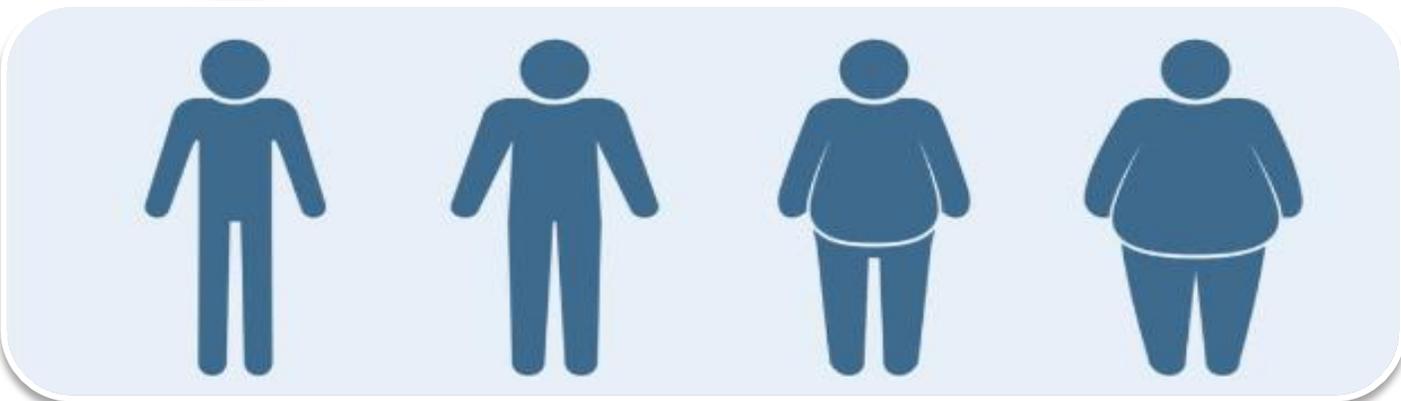


控制体重

# 治疗性生活方式改变



- 运动强度因人而异，应保持运动时的心率在（220-年龄）\*60%~85%为宜。
- 运动频率一般每周3-5次，每次30-60分钟。
- 步行、慢跑、太极拳、门球、等军事提倡的运动方式。



- 肥胖或超重者应积极减轻体重，可以有效降低血脂水平。
- 建议将**体质指数（BMI）控制在24以下**。BMI=体重（kg）/身高（米）<sup>2</sup>。
- 减重的方法是“**少吃多动**”，不提倡服用减肥药。

表2 高脂血症膳食控制方案

食物类别	限制量	选择品种	减少或避免品种
肉类	75 g/d	瘦牛、羊、猪肉，去皮禽肉，鱼类	肥肉，加工肉类制品，鱼子，鱿鱼，动物内脏
蛋类	3~4个/周	鸡蛋、鸭蛋、蛋清	蛋黄
奶类	250 g/d	牛奶，酸奶	全脂奶粉等奶制品
食用油	20 g/d	花生油，菜籽油，豆油，葵花籽油，色拉油，调和油，香油	猪油，牛羊油，奶油，鸡鸭油，黄油
糕点、甜食	最好不吃	—	油条，油饼，奶油蛋糕，巧克力，冰淇淋，雪糕
糖类	<10 g/d	红糖，白糖	—
新鲜蔬菜	400~500 g/d	深绿、深黄色蔬菜	—
新鲜水果	50 g	各种水果	加工果汁，加糖果味饮料
盐	<6 g/d	—	含盐高的食物和饮料（如酱菜、酱豆腐等）
谷类	<500 g/d(男) <400 g/d(女)	米、面、杂粮	—
干豆	30 g/d	黄豆及豆腐等豆制品	油豆腐、豆腐泡、素什锦等含油多的豆制品

注：“—”代表该类无推荐或避免品种

# 目录

---

- 总体心血管危险评估
- 血脂异常的治疗原则
- 治疗性生活方式改变
- **调脂药物治疗**
- 总结

# 调脂药物治疗

## PCSK9抑制剂

最近血脂异常治疗的较新的药物，尤其适用于需要强化降脂的超高危ASCVD患者。

## 高纯度鱼油制剂

大剂量高纯度鱼油能降低ASCVD患者不良心血管事件的发生。

## “贝特”类药物

可降低总胆固醇水平，升高HDL-C水平。

## “他汀”类

抑制胆固醇的合成，是血脂异常治疗的基石。  
如不能耐受他汀的不良反应，或治疗后LDL-C不达标可以联合其它降脂药。

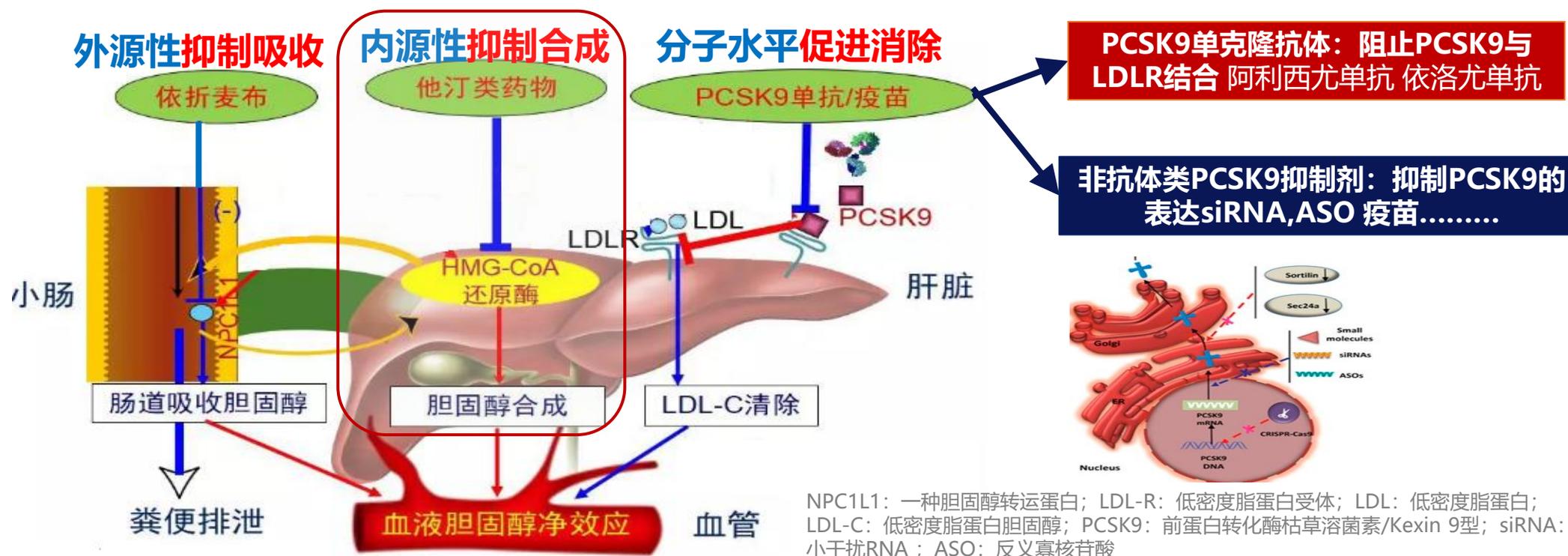
## 胆固醇吸收抑制剂

抑制胆固醇的吸收，与他汀联用效果好



# 主要降低胆固醇的药物

- 这类药物的主要作用机制是抑制肝细胞内胆固醇的合成，加速 LDL 分解代谢或减少肠道内胆固醇的吸收，包括他汀类、胆固醇吸收抑制剂、普罗布考、胆酸螯合剂及其他调脂药（脂必泰、多廿烷醇）等。



NPC1L1: 一种胆固醇转运蛋白; LDL-R: 低密度脂蛋白受体; LDL: 低密度脂蛋白;  
LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; PCSK9: 前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin 9型; siRNA:  
小干扰RNA; ASO: 反义寡核苷酸

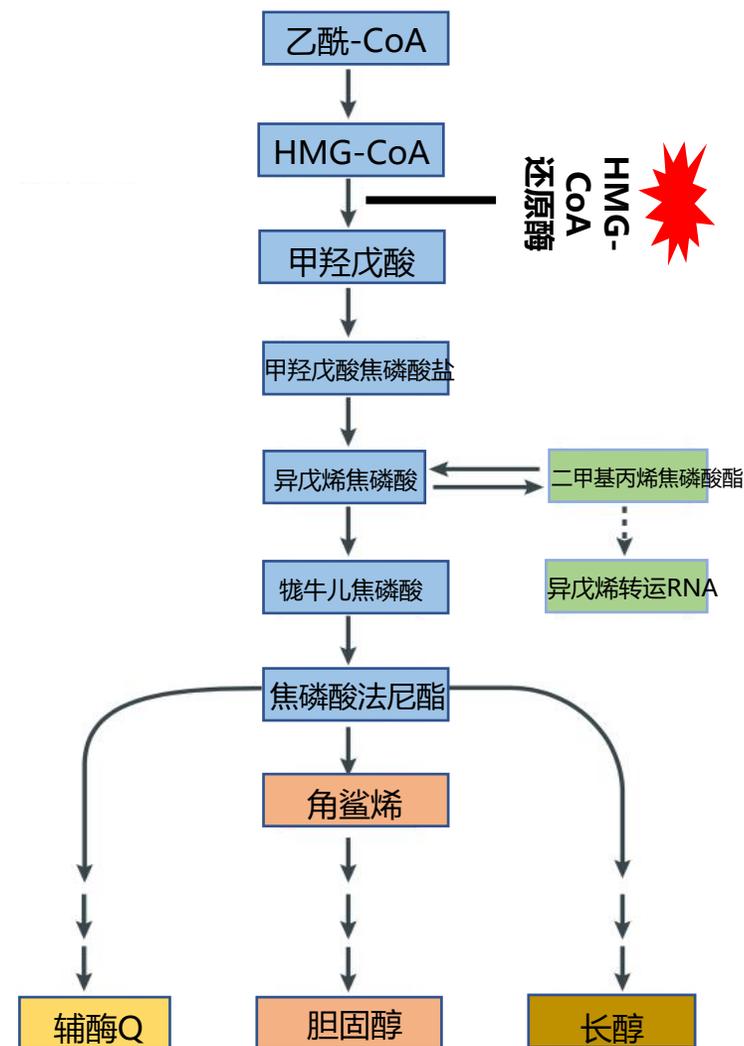
# 他汀类

- 他汀类 (statins) 能够抑制胆固醇合成限速酶 **HMG-CoA 还原酶**，减少胆固醇合成，继而上调细胞表面LDL 受体，加速血清LDL 分解代谢。此外，还可抑制 VLDL 合成。因此他汀类能显著降低血清 TC、LDL-C 和 Apo B 水平，也能降低血清 TG 水平和轻度升高 HDL-C 水平。
- 不同种类与剂量的他汀降胆固醇幅度有较大差别，但任何一种他汀剂量倍增时，LDL-C 进一步降低幅度仅约 6%，即所谓“**他汀疗效 6% 效应**”。他汀类可使 TG 水平降低 7% ~30%，HDL-C 水平升高 5% ~15%。

他汀类药物降胆固醇强度

高强度 (每日剂量可降低 LDL-C $\geq$ 50%)	中等强度 (每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%)
阿托伐他汀 40~80 mg*	阿托伐他汀 10~20 mg
瑞舒伐他汀 20 mg	瑞舒伐他汀 5~10 mg
	氟伐他汀 80 mg
	洛伐他汀 40 mg
	匹伐他汀 2~4 mg
	普伐他汀 40 mg
	辛伐他汀 20~40 mg
	血脂康 1.2 g

注\*阿托伐他汀 80 mg 国人经验不足，须谨慎使用



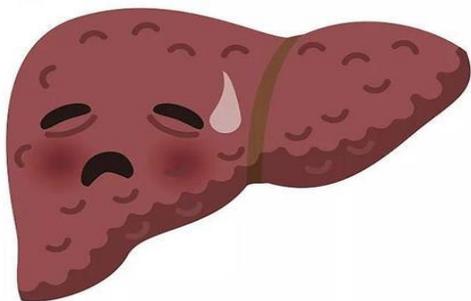
# 他汀类的主要不良反应

## 肝功能异常：

- 主要表现为转氨酶升高，发生率约 0.5%~3.0%，呈剂量依赖性。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT )和(或)天(门)冬氨酸氨基转移酶 (AST)升高达**正常值上限3倍以上及合并总胆红素升高**的患者，应减量或停药。
- 对于转氨酶升高在正 常值上限3倍以内者，可在原剂量或减量的基础上进行观察， 部分患者经此处理后转氨酶可恢复正常。**失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物应用禁忌证。**

## 他汀类药物相关肌肉不良反应

- 包括肌痛、肌炎和横纹肌 溶解。患者有肌肉不适和(或)无力，且连续检测肌酸激酶呈进行性升高时，应减少他汀类剂量或停药。



肝 功 能 异 常



横纹肌溶解的表现

# 胆固醇吸收抑制剂

- 依折麦布能有效抑制肠道内胆固醇的吸收。
- IMPROVE-IT研究表明ACS患者在辛伐他汀基础上加用依折麦布能够进一步降低心血管事件。SHARP附研究显示依折麦布和辛伐他汀联合治疗对改善慢性肾脏疾病(CKD)患者的心血管疾病预后具有良好作用。
- 依折麦布推荐剂量为 10 mg/d。
- 依折麦布的安全性和耐受性良好，其不良反应轻微且多为一过性，主要表现为头疼和消化道症状，与他汀联用也可发生转氨酶增高和肌痛等副作用，**禁用于妊娠期和哺乳期。**

# 其他降胆固醇的药物

## 普罗布考

- 普罗布考通过掺入LDL颗粒核心中，影响脂蛋白代谢，使LDL易通过非受体途径被清除。普罗布考常用剂量为每次 0.5g, 2次/d。主要适用于高胆固醇血症，尤其是HoFH及黄色瘤患者，有减轻皮肤黄色瘤的作用。常见不良反应为胃肠道反应；也可引起头晕、头痛、失眠、皮疹等；极为少见的严重不良反应为QT间期延长。室性心律失常、QT间期延长、血钾过低者禁用。

## 胆酸螯合剂

- 胆酸螯合剂为碱性阴离子交换树脂，可阻断肠道内胆汁酸中胆固醇的重吸收网。临床用法：考来烯胺每次5 g, 3次/d；考来替泊每次5 g,3次/d；考来维仑每次1.875 g,2次/d。与他汀类联用，可明显提高调脂疗效。常见不良反应有胃肠道不适、便秘和影响某些药物的吸收。此类药物的绝对禁忌证为异常P脂蛋白血症和血清TG > 4.5 mmol/L(400 mg/dl)。

# 主要降低TG的药物：贝特类

## 贝特类

- 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )和激活脂蛋白脂酶(LPL)而降低血清TG水平和升高HDL-C水平。
- 常用的贝特类药物有：非诺贝特片每次0.1 g, 3次/d；微粒化非诺贝特每次0.2 g/次, 1次/d；吉非贝齐每次0.6 g, 2次/d；苯扎贝特每次0.2 g, 3次/d。常见不良反应与他汀类药物类似，包括肝脏、肌肉和肾毒性等，血清肌酸激酶和ALT水平升高的发生率均 $< 1\%$ 。
- 临床试验结果荟萃分析提示贝特类药物能使高TG伴低HDL-C人群心血管事件危险降低10%左右，以降低非致死性心肌梗死和冠状动脉血运重建术为主，**对心血管死亡、致死性心肌梗死或卒中无明显影响。**

# 主要降低TG的药物：烟酸类和高纯度鱼油制剂

## 烟酸类

- 烟酸也称作维生素 B3，属人体必需维生素。大剂量时具有降低 TC、LDL-C 和 TG 以及升高 HDL-C 的作用。调脂作用与抑制脂肪组织中激素敏感脂酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏和降低 VLDL 分泌有关。烟酸有普通和缓释 2 种剂型，以缓释剂型更为常用。缓释片常用量为每次 1~2 g，1 次 /d。建议从小剂量 (0.375~0.5 g/d) 开始，睡前服用；4 周后逐渐加量至最大常用剂量。
- 最常见的不良反应是颜面潮红，其他有肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症和消化道不适等，慢性活动性肝病、活动性消化性溃疡和严重痛风者禁用。早期临床试验结果荟萃分析发现，烟酸无论是单用还是与其他调脂药物合用均可改善心血管预后，心血管事件减少34%，冠状动脉事件减少25%。由于**在他汀基础上联合烟酸的临床研究提示与单用他汀相比无心血管保护作用**，临床已较少应用。

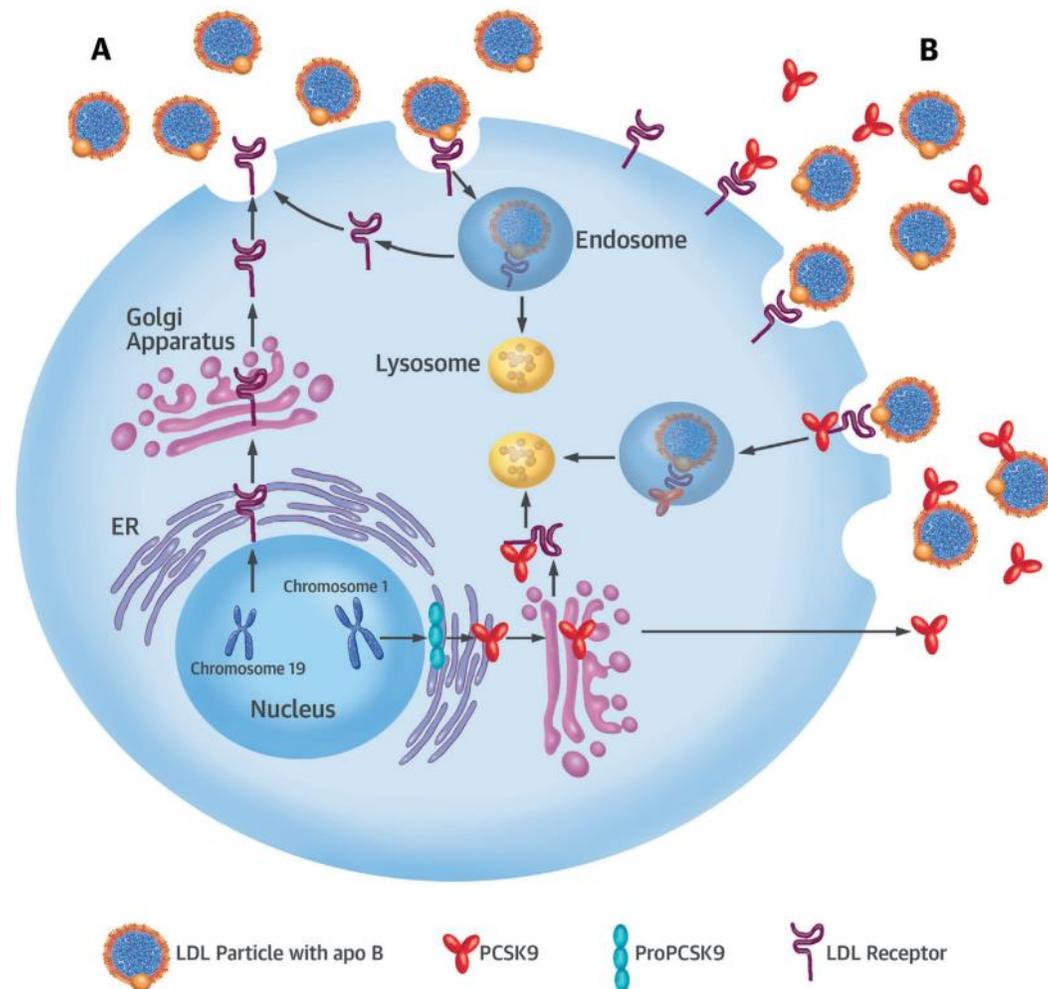
## 高纯度鱼油制剂

- 鱼油主要成份为 n-3 脂肪酸即  $\omega$ -3 脂肪酸。常用剂量为每次 0.5~1.0 g，3 次 /d，主要用于治疗高 TG 血症。不良反应少见，发生率约 2% ~3%，包括消化道症状，少数病例出现转氨酶或肌酸激酶轻度升高，偶见出血倾向。有临床研究显示高纯度鱼油制剂可降低心血管事件，尚需更多的临床试验验证。

# 前蛋白转化酶枯草溶菌素9\kexin9 型(PCSK9 )抑制剂

- PCSK9是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与LDL受体结合并使其降解，从而减少LDL受体对血清LDL-C的清除。通过抑制PCSK9，可阻止LDL受体降解，促进LDL-C的清除。
- PCSK9抑制剂以PCSK9单克隆抗体发展最为迅速，其中alirocumab、evolocumab和bococizumab研究较多。研究结果显示PCSK9抑制剂无论单独应用或与他汀类药物联合应用均明显降低血清LDL-C水平，同时可改善其他血脂指标，包括HDL-C，Lp(a)等。
- 临床研究结果表明，该药可使LDL-C降低40%~70%，并可减少心血管事件。至今尚无严重或危及生命的不良反应报道。

FIGURE 1 The PCSK9 Lifecycle and Effect on LDL Catabolism



# 调脂药物的联合应用

## 他汀与依折麦布联合应用

- 对于中等强度他汀治疗胆固醇水平不达标或不耐受者，可考虑中/低强度他汀与依折麦布联合治疗。

## 他汀与贝特联合应用

- 两者联用能更有效降低LDL-C和TG水平及升高HDL-C水平，降低sLDL-C。由于他汀类和贝特类药物代谢途径相似，均有潜在损伤肝功能的可能，并有发生肌炎和肌病的危险，合用时发生不良反应的机会增多，因此，他汀类和贝特类药物**联合用药的安全性应高度重视**。

## 他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用

- PCSK9抑制剂可**较任何单一的药物**治疗带来更大程度的 LDL-C水平下降，提高达标率。FH尤其是HoFH患者，经生活方式加最大剂量调脂药物(如他汀+依折麦布)治疗，LDL-C水平仍 > 2.6 mmol/L 的 ASCVD 患者，加用 PCSK9 抑制剂，组成不同作用机制调脂药物的三联合用。

# 治疗过程的监测

- 饮食与非药物治疗者，开始3~6个月应复查血脂水平，如血脂控制达到建议目标，则继续非药物治疗，但仍须每6个月~1年复查，长期达标者可每年复查1次。
- 服用调脂药物者，需要进行更严密的血脂监测。首次服用调脂药者，应在**用药6周内复查血脂及转氨酶和肌酸激酶**。如血脂能**达到目标值**，且无药物不良反应，逐步改为每**6~12个月**复查1次；如血脂**未达标**且无药物不良反应者，每**3个月**监测1次。如治疗3~6个月，血脂仍未达到目标值，则需调整调脂药剂量或种类，或联合应用不同作用机制的调脂药进行治疗。
- 每当调整调脂药种类或剂量时，都应在治疗6周内复查。治疗性生活方式改变（therapeutic lifestyle change, TLC）和调脂药物治疗必须长期坚持，才能获得良好的临床益处。

# 总结

---

- **根据心血管风险制定血脂控制目标；**
- **治疗性生活方式改变和调脂药物治疗相结合，才能获得良好的临床益处；**
- **他汀类药物是降低LDL-C的基石；**
- **对于他汀不耐受或胆固醇水平不达标者或严重混合型高脂血症者，应考虑调脂药物的联合应用；**
- **调脂药物治疗期间需要密切监测药物不良反应。**



谢谢!