



医生执笔

陈准沁教授
新加坡国立大学心脏中心
总主任及高级顾问医生

医学界经过多年不断研究，高胆固醇是诱发心血管疾病罪魁祸首的结论已经毋庸置疑，然而，近年来，网络上却充斥着质疑胆固醇引起心脏病的声音，很显然，这类都是假消息。另一方面，降低胆固醇的他汀类药物错误地被迫捧为防病护心的“神药”，以至于被滥用，给病人造成不必要的损害。鉴于这种情况，再探讨降脂治疗的新标准、新目标，以期达到最佳的临床效果就十分必要。

人类婴儿时期血液中的低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, 简称LDL-C），即“坏”胆固醇水平为30-70mg/dl，随着配方奶粉和现代饮食摄入，LDL-C在20岁时增至100mg/dl。目前，我国成年人的LDL-C水平为132mg/dl（3.4mmol/L）。高LDL-C导致动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, 简称ASCVD）其实始于年轻时代，现有证据显示，ASCVD的形成条件取决于LDL-C的累计暴露时间，通俗地讲，就是血液中高LDL-C的时间越长，就越容易患ASCVD，所谓“水滴石

高剂量他汀或导致副作用

穿”。通常男性患心血管疾病的年龄段是60岁，但是先天性遗传性高脂血症患者则可能在15岁就会得上这种病。

不同国家指南大同小异

现在，不同国家对LDL-C的治疗制定了目标值，例如2016年新加坡卫生部发布了血脂临床实践指南，2018年美国心脏病学会（ACC），2019年欧洲心脏病学会（ESC）和2020年中国专家共识与指南等。虽然各个指南在具体细节上有所差异，但是大同小异，万变不离其宗，它们存在两大共同点：其一、对高脂血症患者采取进一步细分和危险分层，以此推荐不同的治疗强度。新加坡指南把病患划分为1.极高风险；2.高风险；3.中度风险；4.低风险共四组，每组人群的LDL-C治疗标准不同。另一个共同点是适应证相同，即应该接受降脂治疗的是以下四组人群：1.ASCVD患者；2.糖尿病和慢性肾病患者；3.家族性高脂血症LDL-C > 190mg/dl（> 4.9mmol/L）者；4.10年心血管问题发病率超过10%者。

ASCVD包括冠状动脉、主动脉、和外周颈部以及股动脉病变，既往有心肌梗、中风，接受过经皮冠状动脉支架介入术和开胸绕道手术，CT断层扫描钙化指数超过100等。



所有指南首选他汀药物治疗

对于最高风险患者，所有指南均建议首选他汀药物治疗，他汀作为二级预防的基石，如果没有达标，则加用二线口服药依折麦布（ezetimibe）。依折麦布能有效抑制肠道内胆固醇的吸收，与他汀有协同作用，二者联合治疗可以进一步降低血脂，可谓相得益彰。

他汀类药物的问世颠覆了以往的观念，在人类ASCVD防治史上具有里程碑式的意义。过去25年的试验逐步证明他汀类药物可以降低冠心病心梗死亡率，并且在不同心血管危险分层人群都能发挥效应，让患者获益。LDL-C每降低1mmol/L就能减少主要心血管事件，如减少心

梗、中风20%，死亡率10%。他汀治疗所产生的临床获益来自LDL-C降低效应，而获益大小与降低LDL-C幅度成正比。目前尚未发现超低LDL-C呈现不良反应，也就是说，LDL-C似乎越低越好。

在治疗方面，欧美呈现显著差异，美国指南建议在极高风险人群采用大剂量，高强度他汀类药物，而在相对低风险群体使用中等强度疗法。高强度他汀治疗目标是把基线LDL-C水平降低 $\geq 50\%$ ，药物选择及剂量包括阿托伐他汀（atorvastatin）40-80mg或瑞舒伐他汀（rosuvastatin）20-40mg。对于已经接受最大剂量他汀而LDL-C未达标者推荐联合应用依折麦布。中等强度

作者认为在极高风险组，能把LDL-C水平降至70mg/dl已算理想，一味追求达到目标值临床上可能不切实际，不具备经济效益。

他汀治疗目标为降低LDL-C水平30%-50%，每日口服阿托伐他汀10-20mg或瑞舒伐他汀5-10mg。

美国指南对最终LDL-C水平并不太在意，相反，欧洲指南则明确建议各个危险分层人群LDL-C必须达到目标水平，即极高风险组人群LDL-C低于55mg/dl（1.4mmol/L）、高风险组低于70mg/dl（1.8mmol/L）、中度风险组低于100mg/dl（2.6mmol/L）及低风险组115mg/dl（3.0mmol/L）。新加坡指南相对应的目标值则分别为80mg/dl（2.1mmol/L）、100mg/dl（2.6mmol/L）、130mg/dl（2.6mmol/L）和160mg/dl（4.1mmol/L）。

对高强度他汀耐受性亚洲人比欧洲人要差

笔者认为在极高风险组，能把LDL-C水平降至70mg/dl（1.8mmol/L）已算理想，一味追求达到目标值临床上可能不切实际，不具备经济效益，高剂量他汀可能导致严重副作用。临床经验也提示我们对亚洲人对高强度他汀耐受性比欧洲人群要差，肝功能损伤和疾病的发生率相对较高。

他汀与依折麦布联合治疗并不能使所有人的LDL-C达标的现实催生了新药的诞生。前蛋白转化酶枯草溶菌素

/kesin9型（英文简称PCSK-9）抑制剂是一种皮下注射的新型降脂药。目前新加坡上市两种PCSK-9抑制剂：依洛尤单抗（evolocumab）和阿利西尤单抗（alirocumab）。Evolocumab可每两周140mg或每月420mg皮下注射。PCSK-9抑制剂效力强大，能在他汀治疗基础上进一步降低LDL-C水平50%，有效减少不良心血管事件。但是目前药价偏高，每剂大约300新元。

当然，服用调脂药物的同时也应该控制饮食和改善生活方式。高危ASCVD患者每日摄入胆固醇应小于300mg，脂肪不超过总能量的20%-30%，饱和脂肪酸（saturated fatty acid）小于总能量的10%，反式脂肪酸（trans-fatty acid）小于总能量的1%，脂肪摄入应优选富含n-3多不饱和脂肪酸的食物，如深海鱼、鱼油、植物油。另外，控制体重，增加中等强度运动，戒烟和限制饮酒都是健康生活方式的要素。

依据各高脂血症患病发病危险采取不同强度的干预措施是血脂防治的核心策略。他汀类药物联合非他汀类药物是目前降脂治疗的主要方案。对于超高风险人群把LDL-C降至70mg/dl（1.8mmol/L）以下，应该是广大患者和临床医生的目标。