

·述评·

严格管理好血脂,从源头防治动脉粥样硬化性心血管疾病

赵水平

中南大学湘雅二医院心血管内科,长沙 410011

通信作者:赵水平,Email:zhaosp1009@163.com

【摘要】 致动脉粥样硬化性脂蛋白异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的病因或称之为元凶,为了从根本上防治 ASCVD,积极认真管理好血脂甚为重要。应用药物降低胆固醇水平能够显著地减少 ASCVD 发病率和死亡率。有效地管理好血脂,需要对脂蛋白代谢过程的多个靶点进行共同干预。所以,降脂药物的联合应用已是大势所趋。降脂药物联合应用的优势在于提高血脂控制达标率,同时降低药物不良反应发生率。终生严格地管理好血脂,必将大幅度降低个体 ASCVD 发病风险。

【关键词】 血脂异常; 降脂治疗; 动脉粥样硬化性心血管疾病

Strictly management of blood lipids as the source control of atherosclerotic cardiovascular disease in terms of prevention and treatment

Zhao Shuiping

Department of Cardiovascular Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Zhao Shuiping, Email: zhaosp1009@163.com

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)已成为健康中国的首要威胁。在临床上这类疾病虽以冠心病为多见,但也可表现为缺血性卒中(脑梗死)、慢性肾病和间歇性跛行等。动脉管壁内产生粥样硬化斑块,造成管腔狭窄,减少甚至阻断重要器官的血液供应,是这类疾病发生的共同基础病理改变。大量科学研究已反复证实,血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高是 ASCVD 发生最为重要的致病性危险因素^[1]。

血液中致动脉粥样硬化脂蛋白进入动脉管壁中,是粥样硬化斑块初始形成和进展的必备条件。致动脉粥样硬化脂蛋白虽然主要是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),但也包括富含甘油

三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL),如极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、残粒脂蛋白(remnant lipoprotein, RL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]等^[1-2]。这些致动脉粥样硬化性脂蛋白异常应视为 ASCVD 的病因或称之为元凶^[1],而与该病发生相关的其他因素(危险因素)如高血压、糖尿病、吸烟等仅是帮凶。所以,为了从根本上防治 ASCVD,积极认真管理好血脂甚为重要^[3]。

一、提高全民对血脂异常危害的认识

当前,人们对血脂异常危害的认识仍然非常不足,甚至有诸多误解。与高血压等其他较易发现和识别的心血管疾病危险因素相比,公众对于血脂异常的认知率偏低,甚至部分医务工作者也不知道血脂异常是 ASCVD 如冠心病、脑梗死等最主要的致

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210315-00229

收稿日期 2021-03-15 本文编辑 范姝婕

引用本文:赵水平. 严格管理好血脂,从源头防治动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(6): 545-547. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210315-00229.



病性危险因素。近年来,国内外发表了许多有关血脂异常的防治指南^[3-7],并在不断地更新,但是这些指南所推荐的血脂管理方法并没有在临床上得到有效而广泛的应用。

提高全民对血脂异常的认知度,共同参与血脂管理,是一项非常重要的任务。近 40 多年来,伴随着改革开放,我国人群的生活方式发生了极大变化,造成全民血脂水平大幅度升高。相应地,我国人群的冠心病发病率和死亡率也显著增加。早在 20 世纪 80 年代,上海地区对 9 021 名 35~65 岁的男女性受试者随访了 8~13 年,观察到人群中基线总胆固醇水平与冠心病死亡呈正相关,总胆固醇每升高 10% (0.47 mmol/L),冠心病死亡风险即增加 23%,而且只要总胆固醇 >135 mg/dl (3.5 mmol/L) 就可以看到这种影响。北京地区从 1985—1999 年对当地居民进行了一项流行病学调查,结果显示在这个时期内,人群中吸烟率、糖尿病和高血压发病率没有太多变化,最明显的变化是总胆固醇水平增加了 24%,与此同时这些居民冠心病死亡率增加 111%。归因分析表明,导致冠心病死亡率增加的因素中,血胆固醇增加所产生的贡献率高达 77%。

二、管理好血脂能大幅度降低 ASCVD 风险

大量科学研究数据证实,降低胆固醇水平能够显著地减少 ASCVD 发病率和死亡率。瑞典曾分析 1986—2002 年本国冠心病死亡率降低的原因,发现胆固醇下降是冠心病死亡降低的主要原因 (40%)。芬兰曾经是全球冠心病死亡率最高的国家之一,高达 450/10 万,男性尤为严重。从 1972 年开始,芬兰实施“北卡健康促进项目”,使芬兰人均胆固醇水平下降了约 20%,冠心病死亡率下降幅度高达 66%。

管理好血脂,除了积极倡导健康生活方式外,适时开始正确的降脂药物治疗是关键。他汀类药物是降低胆固醇水平,尤其是 LDL-C 水平最有效的药物。关于降低胆固醇防治冠心病获益的循证证据,最具里程碑意义的是 5 项他汀类药物大规模临床试验。这些临床试验均证实,通过应用他汀类药物治疗,能够明显降低患者血胆固醇和 LDL-C 水平,并使患者冠心病死亡率显著降低^[6-7]。荟萃分析结果表明,LDL-C 每降低 39 mg/dl (1.0 mmol/L),主要心血管事件风险降低 20%,主要冠状动脉事件风险降低 23%。

三、注重多个靶点共同干预脂蛋白代谢

他汀类药物能显著降低 ASCVD 风险的“神奇

疗效”源于血脂水平的降低,伴随动脉粥样硬化斑块稳定甚至消退。而其他能够降低血脂的药物,如胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂等,也被证实具有类似的疗效。因此,只要能够降低血液中致动脉粥样硬化脂蛋白水平,就能够减少 ASCVD 风险,而与所用药物的种类无关。

他汀类药物通过抑制肝细胞内胆固醇合成的限速酶,减少肝脏胆固醇合成,反馈性上调 LDL 受体表达,加速清除血液中 LDL-C,成为了降低胆固醇的良药。但是,由于人体血脂代谢十分复杂,存在许多脂蛋白合成和分解的相关酶或受体,仅依靠单一靶点作用的他汀类药物不可能完全解决所有血脂代谢异常的问题。研究发现,当肝脏合成胆固醇受抑制时,必然会伴随出现肠道胆固醇吸收代偿性增加,同时水解 LDL 受体的酶如 PCSK9 等也会相应增多。因此,为了有效地管理好血脂,需要对脂蛋白代谢过程的多个靶点进行共同干预。

四、降脂药物联合应用已成为必然趋势

他汀类药物降低胆固醇的作用特点是小剂量、大作用,剂量倍增,降脂疗效增加不大。这也是他汀类单药治疗的局限性所在。单纯地加大他汀剂量,其降胆固醇疗效并不能明显增强,反而增加了药物毒副作用。因此,从降低 LDL-C 疗效的角度来说,在适量他汀类药物的基础上加用其他降胆固醇药物不失为一种明智之举。

多项大规模临床研究结果反复证实,在他汀类药物的基础上加用胆固醇吸收抑制剂依折麦布,或 PCSK9 抑制剂如依洛尤单抗、阿利西尤单抗,不但能够获得优于单用大剂量他汀类药物降低 LDL-C 的疗效,还能使 ASCVD 高危患者的心血管风险进一步降低,更加有效地改善预后^[5]。

因此,对于单独使用他汀类药物不能达到 LDL-C 治疗目标值、不能耐受或需使用大剂量他汀类药物的 ASCVD 高危患者,联合应用多种降脂药物可以获得良好的临床益处。降脂药物联合应用的优势在于提高血脂控制达标率,同时降低药物不良反应发生率。联合降脂药物治疗方案多由他汀类药物与另一种或多种作用机制不同的降脂药物组成,针对不同类型的血脂异常人群,可实施不同的降脂药物联合应用方案。

五、坚持早期和长久降脂治疗策略

动脉粥样硬化病理改变是一个缓慢而长期的

进展过程。在生命的早期管理好血脂,能更有效地预防和减少 ASCVD 风险。遗传流行病学研究结果表明,LDL-C 每降低 38.6 mg/dl (1 mmol/L),冠心病风险就可降低 50%~60%。从生命早期就开始降低 LDL-C 的治疗获益是生命晚期开始治疗的 3 倍。

累积 LDL-C 负荷概念认为,普通人 55 岁时,如果累积 LDL-C 负荷值为 160 mmol,足以使其发生冠心病。一些出生时即患有胆固醇代谢障碍的患者,如家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH),若为纯合子型,则在早年(12.5 岁)就会发生冠心病。而对于杂合子型 FH 患者,如未接受降脂治疗,35 岁时其累积 LDL-C 负荷值即可达到 160 mmol;若从 18 岁开始接受降脂治疗,则杂合子型 FH 患者达到累积 LDL-C 负荷值的年龄可推迟至 48 岁;若从 10 岁开始接受治疗,则可推迟至 53 岁,几乎接近普通成人。因此,对 FH 患者实施超早期诊断与超早期干预对于预防冠心病发生十分必要。

动脉粥样硬化的发生和发展是一种动态平衡的过程,而个体最终是否因为动脉粥样硬化而罹患冠心病或者其他 ASCVD,取决于疾病向前发展和逆转消退这两股力量的正负消长^[8]。这种疾病发生机制的辩证思想不仅得到了大量临床试验的证实,更为 ASCVD 的防治提供了积极理念。从降脂治疗获益的角度来说,长期坚持治疗最为重要。针对 ASCVD 风险的不同个体,设定 LDL-C 治疗目标值,准确地评价降脂治疗方法的有效性,并与患者进行有效的沟通和交流,以帮助其终身严格地管理好血脂,必将大幅度降低 ASCVD 发病风险。

六、全面管理血脂是临床探索的方向

虽然通过大幅度降低 LDL-C 或将 LDL-C 降至很低,已经取得了良好的疗效,但仍然遗留了许多 ASCVD 风险。因为致动脉粥样硬化脂蛋白除了 LDL 外,还包括 VLDL、RL 和 Lp(a)等。而要进一步减少 ASCVD 遗留风险,则需积极降低除 LDL 外的其他致动脉粥样硬化脂蛋白。因此,全面管理血脂是临床探索的主要方向^[2]。

若要全面管理好血脂,则需在他汀类药物治疗的基础上,加用降低甘油三酯药物,如贝特类或高纯度鱼油制剂。对于 Lp(a)异常升高的患者,也需要给予相应的药物进行干预。为了更为有效地全

面管理好血脂,未来需要解决的问题有:针对何人群?何时启动?选择哪种干预方案?是否也需要对所有的致动脉粥样硬化脂蛋白设定治疗目标值?这些都是今后临床血脂领域将会探索的重要课题。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2313-2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- [2] O'Malley PG, Arnold MJ. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2020 updated U.S. Department of Veterans Affairs and U. S. Department of Defense clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(10): 822-829. DOI: 10.7326/M20-4648.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0253-3758.2016.10.005.
- [4] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(24): e285-e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [5] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [6] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会, 中国医疗保健国际交流促进会动脉粥样硬化血栓疾病防治分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病分会, 等. 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议(2019)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 18-22. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0578-1426.2020.01.016.
- [7] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280-286. DOI: 10.3760/cma. j. cn112148-20200121-00036.
- [8] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.