

·基层常见疾病诊疗指南·

血脂异常基层诊疗指南(2019 年)

中华医学会 中华医学杂志社 中华医学会全科医学分会 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会 心血管系统疾病基层诊疗指南编写专家组

通信作者:叶平,解放军总医院老年心血管内科,北京 100853,Email:yeping@sina.com

【关键词】 指南; 血脂异常

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.05.003

Guideline for primary care of dyslipidemias (2019)

Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners of Chinese Medical Association, Expert Group of Guidelines for Primary Care of Cardiovascular Disease

Corresponding author: Ye Ping, Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: yeping@sina.com

一、概述

近年来随着社会老龄化和城市化进程加快,不健康生活方式流行,我国居民动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)危险因素普遍暴露,ASCVD 死亡占居民疾病死亡构成 40% 以上,居首位^[1]。中国 ASCVD 负担日渐加重,已成为重大的公共卫生问题。血脂异常为 ASCVD 发生发展中最主要的致病性危险因素之一^[2]。WHO 最新资料显示,全球超过 50% 的冠心病的发生与胆固醇水平升高有关。在 ASCVD 防控方面,美国在 20 世纪 80 年代就借助于完成降脂治疗为主的三大任务,成功降低了冠心病死亡率^[3];其中,贡献最大的胆固醇水平降低占 24.25% 的权重。而近年我国冠心病死亡率不断增加,首位原因因为胆固醇水平升高的影响,占 77%,明显超过糖尿病和吸烟,成为首要致病性危险因素^[4]。

有效控制血脂异常,对我国 ASCVD 防控具有重要意义。随着医疗改革的深入,基层以及社区医务工作者是防治心血管疾病的主力军。提高基层医生对血脂异常的认识、防治水平,对降低人群整体心血管风险,防治 ASCVD 发生有重要意义。

(一) 定义

总胆固醇(TC)分为高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1. 血脂与脂蛋白:血脂是血清中的胆固醇、甘

油三酯(triglyceride, TG)和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇)的总称,与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。血脂不溶于水,必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)结合形成脂蛋白(Lp)。

脂蛋白为球状的大分子复合物,其表面是少量蛋白质、极性磷脂和游离胆固醇,它们的亲水基团突入周围水相中,从而使脂蛋白分子溶于血液,并被运输至组织进行代谢。血浆脂蛋白分类的常用方法为超速离心法。由于蛋白质的比重较脂类大,因而脂蛋白中的蛋白质含量越高,脂类含量越低,其密度则越大;反之,则密度低。应用超速离心方法,可将血浆脂蛋白分为:乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。这五类脂蛋白的密度依次增加,而颗粒则依次变小^[5]。因此,TC 包含了所有脂蛋白中的胆固醇,其中 LDL-C 占 60%~70%。非高密度脂蛋白总胆固醇(非-HDL-C)=TC-HDL-C,包含所有致动脉粥样硬化性脂蛋白胆固醇(LDL-C 和 TG),未来有望替代 LDL-C,成为防控 ASCVD 的靶目标。

(1)CM:来源于食物脂肪,颗粒最大,含外源性 TG 近 90%,因而其密度最低。健康人体空腹 12 h 后采血时,血浆中无 CM。餐后以及某些病理状态下血浆中含有大量的 CM 时,血浆外观混浊。将含

有 CM 的血浆放在 4℃ 静置过夜, CM 会自动漂浮到血浆表面, 形成一层“奶酪”, 这是检查有无 CM 存在最简单而又实用的方法。

(2)VLDL: 主要由肝脏产生, 其中 TG 含量仍然很丰富, 占一半以上。由于 VLDL 分子比 CM 小, 空腹 12 h 的血浆是清亮透明的, 只有当空腹血浆中 TG>3.3 mmol/L (300 mg/dl) 时, 血浆才呈乳状光泽直至混浊, 但不上浮成盖。

(3)IDL: 是 VLDL 向 LDL 转化过程中的中间产物, 与 VLDL 相比, 其胆固醇的含量已明显增加。正常情况下, 血浆中 IDL 含量很低。

(4)LDL: 主要由 CM 和 VLDL 代谢后产生, 是血浆中胆固醇含量最多的一种脂蛋白, 其胆固醇的含量(包括胆固醇酯和游离胆固醇)在一半以上。血浆中胆固醇 70% 在 LDL 内, 单纯性高胆固醇血症时, 血浆胆固醇浓度的升高与血浆中 LDL-C 水平是一致的。由于 LDL 颗粒小, 即使血浆中 LDL 的浓度很高, 血浆也不会混浊。

(5)HDL: 有多种来源, 主要由肝脏合成, 也可由 CM 和 VLDL 在代谢过程中其表面物质形成新生 HDL 颗粒。HDL 颗粒最小, 密度最高, 其结构特点是脂质和蛋白质部分几乎各占一半。HDL 可进一步再分为 HDL2 和 HDL3 两个亚组。HDL2 颗粒大于 HDL3, 而其密度则小于 HDL3。两者的化学结构差别是, HDL2 中胆固醇酯的含量较多, 而载脂蛋白的含量相对较少。

(6)Lp(a): 是 1963 年由北欧的一位遗传学家 Berg 利用免疫方法发现的一种新的脂蛋白。Lp(a) 的脂质成分类似于 LDL, 但其所含的载脂蛋白部分, 除 Apo B100 外还含有另一分子即 Apo (a), 两者以二硫键共价结合。目前认为 Lp(a) 是直接由肝脏产生的, 不能转化为其他种类脂蛋白, 是一类独立的脂蛋白。1987 年, Mclean 等首次成功地克隆了人 Apo(a) 的 DNA, 证明其与纤维蛋白溶解酶原有 80% 的同源性。现在被证实 Lp(a) 与动脉粥样硬化、主动脉瓣狭窄、心肌梗死、缺血性卒中及全因死亡率相关。

血浆脂蛋白的密度和颗粒的大小是一个连续的变化, 利用超速离心技术人为地将血浆脂蛋白进行分类是为了便于对其认识。因此, 在进行血浆脂蛋白分离时, 各种脂蛋白间常有重叠。

2. Apo: Apo 是位于脂蛋白表面的蛋白质, 具有十分重要的生理功能。目前已报道的 Apo 有 20 余种, 而临床意义较为重要且认识比较清楚的有 Apo

A I、Apo A II、Apo A IV、Apo A V、Apo B100、Apo B48、Apo C II、Apo C III、Apo E、Apo H、Apo J 和 Apo (a)。其中, HDL 是 Apo A I 的贮存库, 而 Apo B 为 LDL 的重要组成成分。

Apo 由肝脏和肠道上皮细胞合成, 在肝脏和末梢组织中降解。虽然以多种形式和不同的比例存在于各类脂蛋白中, 但有共同的生理功能, 包括:

(1)维持脂蛋白分子的结构和物理特性。

(2)转运脂质以维持体内各组织间脂蛋白的稳定状态。

(3)参与调节酶活动: Apo C II 为脂蛋白脂酶(LpL)的激活剂, 而 Apo C III 则为 LpL 活性的抑制剂。卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)活性可为 Apo A I 和 Apo A IV 所激活。

(4)识别细胞膜上的脂蛋白受体: Apo B100 能被 LDL 受体识别, Apo E 不仅能被 LDL 受体识别, 还能被 CM 残粒受体识别, 促进这些含有 Apo 的 LDL、VLDL 和 HDL 的代谢。

3. 脂蛋白受体:

(1)LDL 受体: 是目前了解较为清楚的脂蛋白受体。这种受体存在于哺乳动物和人体几乎所有的细胞表面上, 但以肝细胞上最为丰富, 对脂蛋白分子中的 Apo B 和 Apo E 有特异性识别和高亲和性结合能力, 故亦称为 Apo B、Apo E 受体。LDL 受体主要参与 VLDL、IDL 和 LDL 的分解代谢。它通过介导血浆胆固醇的主要载体 LDL 进入细胞, 来调节血浆胆固醇水平。LDL 受体在粗面内质网合成, 经高尔基体加工成熟后转移到细胞表面, 在被覆陷窝内聚集成簇, 与血浆 LDL 中的 Apo B100 或 Apo E 结合, 进入细胞内进行代谢。

(2)其他脂蛋白受体: 除了 LDL 受体外, 还有其他脂蛋白受体。其中较为确切的是近年发现仅存在于肝细胞表面膜上的一种特异性受体 Apo E 受体。这种受体主要识别含 Apo E 丰富的脂蛋白, 包括 CM 残粒和 VLDL 残粒(β -VLDL), 所以又称为残粒受体(residual receptor)。在单核巨噬细胞膜上还有氧化修饰的清道夫受体和 VLDL 受体, 后两种受体数量比较恒定, 不受细胞内游离胆固醇的含量的调节。

(二)脂蛋白与 ASCVD

1. CM: 以 TG 为主, 正常人空腹 12 h 后, 血浆中 CM 已完全被清除。以往认为由于 CM 颗粒大, 不能进入动脉壁内, 一般不致动脉粥样硬化, 但易诱发胰腺炎。而近来的研究表明, 餐后高脂血症(主

要是 CM 浓度升高)亦是冠心病的危险因素。CM 的代谢残粒可被巨噬细胞表面受体识别而摄取,可能与动脉粥样硬化有关。

2.VLDL:由于 VLDL 富含 TG,因此与动脉粥样硬化的关系一直存在争议。目前多数学者认为,血浆 VLDL 水平升高是冠心病的危险因子。理论依据是:

(1)血浆 VLDL 浓度升高时,其结构发生变化,颗粒变小,胆固醇的含量相对增加,产生 β -VLDL,这是唯一不必经化学修饰就可在体外试验中引起细胞内胆固醇聚积的脂蛋白,因而具有致动脉粥样硬化作用。

(2)VLDL 浓度升高,可影响其他种类脂蛋白的浓度和结构。例如,高 VLDL 血症常伴有小颗粒 LDL 增加,而小颗粒 LDL 易被氧化,氧化后的 LDL (ox-LDL)具有很强的致动脉粥样硬化作用。

(3)在家族性混合型高脂蛋白血症患者,VLDL 相对较小且相对富含 Apo B,这种颗粒具有很强的致动脉粥样硬化性。因此,VLDL 的致动脉粥样硬化性与它们的颗粒大小和胆固醇含量成正比。

3.IDL:一直被认为具有致动脉粥样硬化作用。但是,由于 IDL 的分离技术相对复杂,有关血浆 IDL 水平与冠心病的大型临床研究报道不多。有研究表明,血浆 IDL 浓度升高常易伴发周围动脉粥样硬化。

4.LDL:是所有血浆脂蛋白中首要的致动脉粥样硬化性脂蛋白。已证明粥样硬化斑块中的胆固醇来自血液循环中的 LDL。LDL 主要是由 CM 和 VLDL 转化而来,含高量的胆固醇和胆固醇酯,主要在肝外组织被利用,其代谢取决于与 LDL 受体结合活性。LDL 是将胆固醇转运到肝外组织细胞加以利用的脂蛋白。由于体内 60%~70% 的胆固醇存在于 LDL 中,血清 TC 水平升高主要为 LDL-C 升高所致。

欲了解 LDL 的致动脉粥样硬化作用相关机制,请扫二维码阅读。



5.HDL:被认为是一种抗动脉粥样硬化的血浆脂蛋白,是冠心病的保护因子。胆固醇的逆转运主

要依靠 HDL 的作用。HDL 主要是由肝脏和小肠合成。新生的 HDL 呈碟形,含有 Apo AI、Apo AII、Apo E 和 Apo J,它是 LCAT 作用的部位。Apo AI 为游离胆固醇的接收体,促使肝外组织细胞内的游离胆固醇外流。HDL 的半衰期约为 5 d,主要降解场所是肝脏。因此,HDL 是将胆固醇从周围组织细胞转运到肝脏的脂蛋白。流行病学调查表明,人群中 HDL-C<0.907 mmol/L (35 mg/dl)者,冠心病发病的危险性为 HDL-C>1.68 mmol/L (60 mg/dl)者的 8 倍。HDL-C 水平每增加 0.026 mmol/L (1 mg/dl),患冠心病的危险性则下降 2%~3%。

欲了解 HDL 的抗动脉粥样硬化作用相关机制,请扫二维码阅读。



6.Lp(a): Lp(a)被氧化修饰后,可通过清道夫受体及通过吞噬作用被单核巨噬细胞大量摄取和降解,使之形成泡沫细胞,继发一系列的动脉粥样硬化过程,另外,天然 Lp(a)可与纤维蛋白结合,氧化修饰后的 Lp(a)与纤维蛋白原位点的结合增强,从而抑制纤溶酶原及组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA)活性,使纤溶功能降低,凝血功能亢进,促进动脉粥样硬化斑块表面形成慢性或急性血栓,加速动脉粥样硬化病变的发展。

总之,长期高脂膳食,遗传性或继发性体内脂蛋白代谢紊乱,可使血浆中致动脉粥样硬化的脂蛋白[VLDL、LDL]水平增高,抗动脉粥样硬化的脂蛋白(HDL)水平降低。当细胞毒素、抗原抗体复合物、血流动力学等因素,其中也包括化学修饰的和血浆高浓度的 LDL 对内皮细胞的毒性作用,使动脉内皮细胞受损,此时血液中的单核细胞、巨噬细胞易于黏附并进入内皮细胞。这些细胞通过表面受体大量摄取血液中高浓度的 LDL,形成泡沫细胞,导致多量胆固醇沉积于动脉壁上,泡沫细胞聚集形成最早的动脉粥样硬化病灶,脂肪条索或脂纹。早期为可逆性病变,进一步发展时,细胞内过饱和的胆固醇形成核心,并析出胆固醇结晶。随动脉搏动,细胞破裂、坏死、溶解,又促进胆固醇进一步堆积。在动脉内膜形成的泡沫细胞完全暴露于血液循环中的血小板,激活血小板生长因子(PDGF),刺激

平滑肌细胞增生和浸润。此外血循环中高浓度的 LDL 或化学修饰的 LDL 可改变血小板功能,使其易于黏附于血管壁脂质条纹中的某些成分,进而激活血栓形成的过程,最后形成一个进行性动脉粥样硬化斑块。因此,虽然动脉粥样硬化斑块形成和发展为多因素所致,但血浆脂蛋白变化为重要的促进因素。

二、血脂异常定义及分类

血脂异常通常指血清中胆固醇和/或 TG 水平升高,因为脂质不溶或微溶于水,必须与蛋白质结合以脂蛋白形式存在才能在血液中循环,所以是通过高脂蛋白血症表现出来的,统称为高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia),简称为高脂血症(hyperlipidemia)。实际上血脂异常也泛指包括低 HDL-C 血症在内的各种血脂异常。简单的有病因分类和临床分类两种。

(一)病因分类

1.继发性高脂血症:是指由于其他疾病所引起的血脂异常。可引起血脂异常的疾病主要有:肥胖、糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾功能衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等。此外,一些药物如利尿剂、非心脏选择性β受体阻滞剂、糖皮质激素等也可能引起继发性血脂异常。见表1。

表1 影响脂蛋白代谢异常的因素

因素	TC、LDL-C水平升高	TG升高,HDL-C降低
疾病	甲状腺机能减退症	糖尿病严重控制不佳
	梗阻性肝脏疾病	酒精性肝炎,酒精中毒
	肾病综合征、直立性蛋白尿	严重代谢应激(心肌梗死,脑血管意外)
	蛋白异常血症(如骨髓瘤)	甲状腺机能减退症
急性间歇性卟啉症		梗阻性肝脏疾病、急性肝炎
	神经性厌食症	尿毒症
	库欣综合征	蛋白异常血症,系统性红斑狼疮
饮食	过量饱和脂肪和胆固醇	过量酒精(可同时升高TG和HDL-C)
药物	肾上腺皮质激素	肾上腺皮质激素
	孕激素	雌激素,口服避孕药
	噻嗪类利尿剂	尼古丁
		β-受体阻断剂
		雄激素

2.原发性高脂血症:是由于单一基因或多个基因突变所致。多具有家族聚集性,有明显的遗传倾向

,特别是单一基因突变者,故临床上通常称为家族性高脂血症。例如编码 LDL 受体基因的功能缺失型突变,或分解 LDL 受体的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertases subtilisin/kexin type 9,PCSK9)基因的功能获得型突变可引起家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)。家族性高 TG 血症是单一基因突变所致,通常是参与 TG 代谢的脂蛋白脂解酶、或 Apo C2、或 Apo A5 基因突变导致,表现为重度高 TG 血症(TG>10 mmol/L)。

(二)临床分类

高脂血症的临床表现少见。主要包括:脂质在真皮内沉积所引起的黄色瘤、脂质在血管内皮沉积所引起的动脉粥样硬化以及角膜弓和脂血症眼底改变。角膜弓以 FH 患者为多见,但特异性并不强。脂血症眼底改变常是严重的高 TG 血症并伴有乳糜微粒血症的特征表现。此外,严重的高胆固醇血症尤其是纯合子型 FH(HoFH)可出现游走性多关节炎,罕见但多为自限性。严重的高 TG 血症还可引起急性胰腺炎。

目前临床诊断多以实验室检查结果为主^[6],根据临床血脂检测的基本项目 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的值进行分类^[7]。其他血脂项目如 Apo AI、Apo B 和 Lp(a) 的临床应用价值也日益受到关注,分类如下:

- (1)高胆固醇血症:单纯胆固醇升高。
- (2)高 TG 血症:单纯 TG 升高。
- (3)混合型高脂血症:胆固醇和 TG 均有升高。
- (4)低 HDL-C 血症:HDL-C 偏低。

三、血脂异常的筛查

早期检出血脂异常个体,监测其血脂水平变化,是有效实施 ASCVD 防治措施的重要基础。建议:

- 1. 20~40 岁成年人至少每 5 年检测 1 次血脂。
- 2. 40 岁以上男性和绝经期后女性每年检测血脂。
- 3. ASCVD 患者及其高危人群,应每 3~6 个月检测 1 次血脂。
- 4. 因 ASCVD 住院患者,应在入院时或入院 24 h 内检测血脂。

血脂检测的重点对象为:

- 1. 有 ASCVD 病史者。
- 2. 存在多项 ASCVD 危险因素(如高血压、糖尿病、肥胖、吸烟)的人群。

- 3.有早发性心血管病家族史者(指男性一级直系亲属在 55 岁前或女性一级直系亲属在 65 岁前患缺血性心血管病),或有家族性高脂血症患者。
- 4.皮肤或肌腱黄色瘤及跟腱增厚者。

四、血脂合适水平和异常切点

血脂异常的主要危害是增加 ASCVD 的发病危险,血脂合适水平和异常切点主要适用于 ASCVD 一级预防目标人群。见表 2。

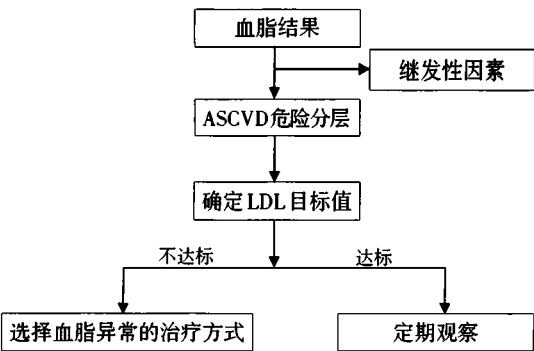
表 2 我国 ASCVD 一级预防血脂合适水平和异常分层标准[mmol/L(mg/dl)]

分层	TC	LDL-C	HDL-C	TG
理想水平	-	<2.6 (100)	-	-
合适水平	<5.2 (200)	<3.4 (130)	-	<1.7 (150)
边缘水平	≥5.2 (200) 且<6.2 (240)	≥3.4 (130) 且<4.1 (160)	-	≥1.7 (150) 且<2.3 (200)
升高	≥6.2 (240)	≥4.1 (160)	-	≥2.3 (200)
降低	-	-	<1.0 (40)	-

注:ASCVD 动脉粥样硬化性心血管疾病;-无

五、血脂异常危险分层以及目标值

干预血脂异常是为预防 ASCVD。LDL-C 或 TC 水平对个体或群体 ASCVD 发病危险具有独立的作用。全面评价 ASCVD 总体危险是防治血脂异常的必要前提。根据个体 ASCVD 危险分层判断血脂异常干预的目标水平。血脂异常的诊断流程见图 1。



注:ASCVD 动脉粥样硬化性心血管疾病

图 1 血脂异常诊断流程

(一)以 LDL-C 为治疗目标值

血脂异常尤其是 LDL-C 升高是导致 ASCVD 发生、发展的关键因素。大量临床研究证实,无论采取何种药物或措施,只要血清 LDL-C 水平下降,就可稳定、延缓或逆转动脉粥样硬化病变,并能显著降低 ASCVD 的发生率、致残率和死亡率。国内外

血脂异常防治指南均强调,LDL-C 在 ASCVD 发病中起着核心作用,提倡以降低血清 LDL-C 水平来防控 ASCVD 危险^[7]。所以,推荐以 LDL-C 为首要干预靶点(I类推荐,A 级证据)。

(二)危险分层诊断流程

1.符合下列任意条件者,可直接列为高危或极高危人群:

(1)极高危:ASCVD 患者,包括急性冠脉综合征(ACS)、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心脏病、缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化病等。

(2)高危:

①LDL-C ≥ 4.9 mmol/L 或 TC ≥ 7.2 mmol/L。

②糖尿病患者 1.8 mmol/L ≤ LDL-C < 4.9 mmol/L 或 3.1 mmol/L ≤ TC < 7.2 mmol/L 且年龄 ≥ 40 岁。

2.对不符合上述条件者,评估 10 年 ASCVD 的发病风险,评估方法见表 3。

表 3 10 年 ASCVD 发病风险评估方法

危险因素(个)*	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 低危	低危	低危
	2 低危	低危	中危
	3 低危	中危	中危
有高血压	0 低危	低危	低危
	1 低危	中危	中危
	2 中危	高危	高危
	3 高危	高危	高危

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;低危 < 5%;中危 5%~9%;高危 ≥ 10%;ASCVD 动脉粥样硬化性心血管疾病

3.ASCVD 10 年发病危险为中危且年龄 < 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:

- (1)收缩压 ≥ 160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 100 mmHg。
- (2)非-HDL-C ≥ 5.2 mmol/L(200 mg/dl)。
- (3)HDL-C < 1.0 mmol/L(40 mg/dl)。
- (4)BMI ≥ 28 kg/m²。
- (5)吸烟。

(三)降脂治疗目标值

血脂异常危险分层以及目标值见表 4。

1.LDL-C 目标值:极高危者 LDL-C < 1.8 mmol/L,

表 4 血脂异常危险分层以及目标值

危险分层	疾病或危险因素	LDL-C 目标值
极高危	·ASCVD 患者 ^a	<1.8 mmol/L
高危	·LDL-C ≥ 4.9 mmol/L 或 TC ≥ 7.2 mmol/L ·糖尿病患者 1.8 mmol/L ≤ LDL-C < 4.9 mmol/L 或 3.1 mmol/L ≤ TC < 7.2 mmol/L 且年龄 ≥ 40 岁 ·高血压+2 项及以上危险因素 ^b	<2.6 mmol/L
中危	·无高血压, 2 项及以上危险因素 ^b ·高血压+1 项危险因素 ^b	<3.4 mmol/L
低危	·无高血压, 0~1 项危险因素 ^b ·高血压, 无危险因素 ^b	<3.4 mmol/L

注:^a ASCVD 动脉粥样硬化性心血管疾病,包括急性冠脉综合征(ACS)、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化病等;^b危险因素有吸烟,年龄(男性>45 岁、女性>55 岁),HDL-C<1.0 mmol/L(40 mg/dl)

高危者 LDL-C<2.6 mmol/L,中危和低危者 LDL-C<3.4 mmol/L。对极高危者生活方式干预同时立即启动他汀类药物(statins,简称他汀)进行调脂治疗。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。LDL-C 基线值较高不能达目标值者,LDL-C 至少降低 50%。对高危者生活方式干预的同时应立即启动中等强度他汀治疗;对低、中危者生活方式干预 6 个月 LDL-C 未达标者,启动低、中强度他汀治疗,或者 LDL-C 至少降低 30%。

2. 非-HDL-C 目标值:在 LDL-C 达标的情况下,对于高 TG 血症的 ASCVD 高危和极高危患者应积极控制 TG 水平,使非-HDL-C 达目标水平(LDL-C 目标值+0.8 mmol/L)。TG 水平以空腹(禁食 12 h 以上)<1.7 mmol/L 为合适水平,TG ≥ 2.3 mmol/L 为升高。血清 TG>2.3 mmol/L 者患 ASCVD 风险增加;当 TG>5.6 mmol/L 时,主要使急性胰腺炎风险明显增高。我国高 TG 血症患病率高,经他汀治疗后仍有大量的患者 TG 未达标,治疗尚不充分,需要关注。观察性的前瞻性队列研究、基因学研究、随机对照研究及荟萃分析等均证实,TG 升高与心血管疾病风险增加密切相关,是心血管疾病的独立危险因素^[8-9]。

可在他汀基础上加用贝特类药物、高纯度鱼油制剂。贝特类药物可以有效降低 TG,升高 HDL-C,单用或与他汀联用可有效改善血脂异常患者的血

脂谱。由于贝特类药物与他汀联合治疗具有良好的安全性,建议对高 TG 血症的心血管病高危患者在他汀基础上加用贝特类药物。以下情况需启动贝特类药物治疗:

(1) TG ≥ 5.6 mmol/L 时,需立即启动贝特类药物治疗,预防急性胰腺炎。

(2) LDL-C 已达标但 TG 仍 ≥ 2.3 mmol/L 的心血管疾病高风险患者(如糖尿病患者)的一级预防。

(3) LDL-C 已达标但 TG 仍 ≥ 2.3 mmol/L 的 ASCVD 患者的二级预防。

n-3 脂肪酸主要活性成分是鱼油中提取的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳己烯酸(DHA),单用或与贝特类或他汀联合使用,能降低 TG 达 30%~40%,且不良反应少,耐受性好,常见不良反应为轻微消化道反应。需要注意的是,高纯度 n-3 脂肪酸(2~4 g/d)才能有效降低血清 TG 水平。但目前国内的 n-3 脂肪酸都为保健品,尚无高纯度的 n-3 脂肪酸类药物上市,低剂量 n-3 脂肪酸的降脂作用弱。

烟酸获益-风险比不佳,尤其对于 2 型糖尿病患者影响血糖控制,不推荐烟酸与他汀联合治疗。

3. 对于 HDL-C<1.0 mmol/L(40 mg/dl)者,主张控制饮食和改善生活方式,目前尚无药物干预的足够证据。

六、血脂异常的干预

(一)一般治疗

尽量避免使用对血脂有不利影响的药物。尤其老年人常因合并许多其他慢性疾病而服用较多药物,所以要特别注意避免某些药物(如部分降压药物等)对血脂代谢的不利影响。如治疗高血压时,避免使用 β 受体阻滞剂和噻嗪类利尿剂,宜选用血管紧张素转化酶抑制剂、钙拮抗剂或 α 受体拮抗剂作为治疗老年人高血压病的一线药物。

(二)生活方式改变

健康的生活方式可以降低所有年龄段人群的 ASCVD 风险,延缓年轻人群危险因素发展的进程,也是代谢综合征的一级预防治疗策略。无论任何年龄阶段、无论是否进行药物治疗,都必须坚持控制饮食和健康的生活方式(I 类推荐,A 级证据)。健康的生活方式包括:抗动脉粥样硬化饮食,控制体重,规律锻炼,戒烟。血脂异常明显受饮食及生活方式的影响。2016 年 5 月 13 日原国家卫生和计划生育委员会发布了《中国居民膳食指南(2016)》^[10],对居民膳食主要推荐如下:

1. 食物多样,谷类为主:食物多样、谷类为主是

平衡膳食模式的重要特征。要求每日膳食应包括谷薯类、蔬菜水果类、畜、禽、鱼、蛋、奶类、大豆坚果类等食物。平均每天摄入 12 种以上食物,每周 25 种以上。

2. 吃动平衡,健康体重:各年龄段人群都应天天运动、维持健康体重(BMI:20.0~23.9 kg/m²)。控制总能量摄入,保持能量平衡。坚持日常身体活动,坚持规律的中等强度代谢运动,建议每周 5~7 d、每次 30 min(ASCVD 患者应先进行运动负荷试验,充分评估安全性)。主动运动最好每天步行 6 000 步。减少久坐时间,每小时起来动一动。

3. 多吃蔬果、奶类、大豆:蔬菜水果是平衡膳食的重要组成部分。奶类富含钙,大豆富含优质蛋白质。餐餐有蔬菜,保证每天摄入 300~500 g 蔬菜,深色蔬菜应占 1/2。天天吃水果,保证每天摄入 200~350 g 新鲜水果,果汁不能代替鲜果。吃各种各样的奶制品,相当于每天液态奶 300 g。

4. 适量吃鱼、禽、蛋、瘦肉:鱼、禽、蛋和瘦肉摄入要适量。每周食用鱼类 280~525 g,畜禽肉 280~525 g,蛋类 280~350 g,平均每天摄入总量 120~200 g。优先选择鱼和禽。吃鸡蛋不弃蛋黄。

5. 少盐少油,控糖限酒:培养清淡饮食习惯,少吃高盐和油炸食品。成人每天食盐不超过 6 g;建议每天摄入胆固醇少于 300 mg,尤其是 ASCVD 等高危患者,摄入脂肪不应超过总能量的 20%~30%。脂肪摄入应优先选择富含 n-3 多不饱和脂肪酸的食物(如深海鱼、鱼油、植物油)。每天反式脂肪酸摄入量不超过 2 g。控制添加糖的摄入量,每天摄入不超过 50 g,最好控制在 25 g 以下。足量饮水,成年人每天 7~8 杯(1 500~1 700 ml),提倡饮用白开水和茶水;不喝或少喝含糖饮料。儿童、少年、孕妇、乳母不应饮酒。成人如饮酒,每日饮用酒的酒精量,男性不超过 25 g,女性不超过 15 g。

(三)降脂药物

1. 他汀:亦称 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂,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。他汀是血脂异常治疗的基石。

推荐将中等强度的他汀作为我国血脂异常人群的常用药物,包括(每天的剂量):阿托伐他汀

10~20 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。

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“他汀的 6 原则”。对他汀不耐受或 LDL-C 水平不达标者应考虑与非他汀类降脂药物的联合应用,如依折麦布等,注意观察降脂药物的治疗反应。

他汀可在任何时间段每天服用 1 次,但在晚上服用时 LDL-C 降低幅度可稍有增加。他汀应用取得预期疗效后应继续长期应用,如能耐受应避免停用。有研究提示,停用他汀有可能增加心血管事件的发生。

他汀安全问题:他汀降脂疗效好和心血管获益明确已得到临床研究反复证实和充分肯定。绝大多数患者对他汀的耐受性良好,但有少数患者在治疗过程中出现与他汀相关的症状,其不良反应多见于接受大剂量他汀治疗者,常见表现如下:

(1) 肝功能异常^[11]:主要表现为转氨酶升高,发生率 0.5%~3.0%,呈剂量依赖性。美国推荐只在服用他汀前检测肝酶,此后只有当临床需要时才检测。但我国约有 2 000 万人患有慢性乙型肝炎,他汀的肝功能安全性仍最值得临床医生关注。建议他汀治疗开始后每 4~8 周复查肝功能,如无异常,则逐步调整为每 6~12 个月复查 1 次。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或天冬氨酸氨基转移酶(AST)轻度升高,无相关临床表现以及肝脏损害的其他证据无需减量或者停药,建议每 4~8 周重复检测肝功。肝酶升高达正常值上限 3 倍以上及合并总胆红素升高患者,应减量或停药,且仍需每周复查肝功能,直至恢复正常。对于 ASCVD 高危和极高危患者应重新开始小剂量他汀治疗,并注意监测安全性指标。

部分患者升高的 ALT 可能会自行下降。单一的 ALT 和/或 AST 升高并不具有临床意义,可以复查和观察。

他汀禁用于活动性肝病、不明原因转氨酶持续升高和任何原因肝酶升高超过 3 倍正常上限、失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭患者。非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者,可安全应用他汀。慢性肝脏疾病或代偿性肝硬化不属于他汀禁忌证。

(2) 他汀相关肌肉不良反应^[12]: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,应减少他汀剂量或停药。肌炎及严重的横纹肌溶解较罕见,且往往发生于合并多种疾病和/或联合使用多种药物的患者。药物相互作用相对较小的他汀,可能降低肌病风险。如果发生肌病可以考虑:

①更改他汀种类:尽量选用诱发肌病可能性相对较小的他汀。

②调整药物剂量:适当减少他汀用量并严密观察临床症状及实验室指标变化。

③间断给药:瑞舒伐他汀和阿托伐他汀血浆半衰期相对较长(15~20 h),为他汀间断用药治疗提供可能。

④药物联合治疗:在他汀的基础上加用其他调脂药(如依折麦布等),减少单独他汀治疗的药物用量,减少相关肌病的发生。

⑤补充辅酶Q₁₀治疗:可改善肌病的症状,但确切疗效仍待验证。

(3)长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险^[12-13]:发生率9%~12%,属于他汀类效应。他汀对心血管疾病的总体益处远大于新增糖尿病危险,无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者、或ASCVD患者,有他汀治疗适应证者都应坚持服用此类药物。

(4)认知功能减退^[14]:但多为一过性,发生概率不高,未确定有因果关系。

(5)其他:此外他汀可产生头痛、失眠、腹痛、恶心等消化道症状。

2. 胆固醇吸收抑制剂:他汀与胆固醇吸收抑制剂依折麦布联合应用可产生良好协同作用^[15],联合治疗可使血清LDL-C在他汀治疗的基础上再下降18%左右,且不增加他汀的不良反应。推荐剂量为10 mg/d,安全性和耐受性良好,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,禁用于妊娠期和哺乳期。两种药物分别影响胆固醇的合成和吸收,可产生良好协同作用。对于中等强度他汀治疗胆固醇水平不达标或不耐受者,可考虑中等强度他汀与依折麦布联合治疗。

3. 贝特类药物:可降低血清TG水平和升高HDL-C水平。常用药物有:非诺贝特片、苯扎贝特。常见不良反应与他汀类似。贝特类药物随机对照研究亚组分析能使高TG伴低HDL-C人群心血管事件风险降低10%左右^[16],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、

致死性心肌梗死或脑卒中无明显影响。

4. 高纯度鱼油制剂:鱼油主要成份为n-3脂肪酸即 ω -3脂肪酸。主要用于治疗高TG血症。降低TG的剂量为每次1.0 g、3次/d。不良反应少见。早期有临床研究显示高纯度鱼油制剂可降低心血管事件,但研究结果不尽一致。近期REDUCE-IT(cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia)研究显示大剂量高纯度鱼油(4 g/d)能显著降低ASCVD患者不良心血管事件的发生^[17]。目前多项高纯度n-3脂肪酸的研究正在进行中,囊括一、二级预防,结果值得期待。

5. 烟酸类: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。然而,近年来大规模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。此外,有研究发现使用烟酸影响糖尿病患者血糖的控制,升高空腹血糖和糖化血红蛋白,并可能增加非糖尿病患者初发糖尿病的风险。欧美多国已将烟酸类药物淡出调脂药物市场。

6. 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。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。常用剂量为每次0.5 g、2次/d。极为少见严重不良反应为QT间期延长。室性心律失常、QT间期延长、血钾过低者禁用。

7. 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。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。与他汀联用,可明显提高调脂疗效。但由于本类药物有异味,用量又大,不易为患者所接受,目前在临床上较少使用。此类药物的绝对禁忌证为异常 β 脂蛋白血症和血清TG>4.5 mmol/L(400 mg/dl)。

8. 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。PCSK9抑制剂是近年血脂领域的研究热点。通过抑制PCSK9,可阻止LDL受体降解,促进LDL-C的清除。目前已知PCSK9抑制剂具有强大的降胆固醇作用,可降低LDL-C 50%~70%^[18]。其中FDA批准的alirocumab、evolocumab研究较多。2017年欧洲心脏病学会(ESC)推荐PCSK9抑制剂可用于:经大剂量强效他汀治疗后LDL-C仍不能达标的极高危心

血管患者和 FH 患者;不能耐受他汀类药物的极高危心血管患者和 FH 患者^[19]。对于 HoFH 患者, PCSK9 抑制剂仍是目前比较有效且安全的方法。

(四)脂蛋白血浆置换^[20]

脂蛋白血浆置换是 FH,尤其是 HoFH 患者重要的辅助治疗措施,可使 LDL-C 水平降低 55%~70%。长期治疗可使皮肤黄色瘤消退。最佳的治疗频率是每周 1 次,但现多采用每 2 周进行 1 次。怀孕期间脂蛋白血浆置换可以持续进行。该治疗措施价格昂贵,耗时及存在感染风险,不良反应包括低血压、腹痛、恶心、低钙血症、缺铁性贫血和过敏反应,但随着科技与材料的发展,相关不良反应发生率已降低。

七、特殊人群血脂异常的管理

(一)糖尿病

糖尿病合并血脂异常主要表现为 TG 升高, HDL-C 降低, LDL-C 升高或正常。调脂治疗可以显著降低糖尿病患者发生心血管事件的危险^[21]。根据心血管疾病危险程度确定 LDL-C 目标水平。40 岁及以上糖尿病患者血清 LDL-C 水平应控制在 2.6 mmol/L (100 mg/dl) 以下,保持 HDL-C 目标值在 1.0 mmol/L (40 mg/dl) 以上。根据血脂异常特点,首选他汀治疗,如合并高 TG 伴或不伴低 HDL-C 者,可采用他汀与贝特类药物联合应用。

(二)高龄老年人

≥80 岁高龄老年人常常患有多种慢性疾病,需服用多种药物,且大多有不同程度的肝、肾功能减退。对于高龄 ASCVD 患者,首先考虑继发性高胆固醇血症的可能,老年人中可能与肝脏或肾脏疾病、甲状腺功能减退(老年人中最重要的)或使用非典型抗精神病药物(氯氮平、奥氮平、利培酮)有关^[22]。此外,在评估过 ASCVD 风险、不良反应、药物相互作用、患者身体虚弱情况及偏好之后,开始他汀治疗是合理的。调脂药物剂量的选择需要个体化,起始剂量不宜太大,应根据治疗效果调整调脂药物剂量并严密监测肝、肾功能和肌酸激酶。因尚无高龄老年患者他汀治疗靶目标的随机对照研究,对高龄老年人他汀治疗的靶目标不做特别推荐。现有研究表明,高龄老年高胆固醇血症合并心血管疾病或糖尿病患者可从调脂治疗中获益。

(三)FH

FH 属常染色体显性遗传性胆固醇代谢障碍,发生机制主要系 LDL 受体的功能性遗传突变,少数是由于 Apo B 或 PCSK9 的功能突变产生,新近发

现 LDL 受体调整蛋白基因突变也是其发生的原因之一。临床特征主要为血清 LDL-C 水平明显升高和早发冠心病(心肌梗死或心绞痛)。根据显性遗传特点, FH 的临床表型分为纯合子型(HoFH)和杂合子型(HeFH),按胆固醇水平甄别, HeFH 的血清 TC 常>8.5 mmol/L (328 mg/dl), 而 HoFH 的血清 TC 常>13.5 mmol/L (521 mg/dl)。HeFH 患者常常在年龄≥40 岁(男)或 50 岁(女)罹患心血管疾病,而 HoFH 则多于幼童时期就发生严重心血管疾病,其青年时期心血管疾病死亡率较非 FH 患者增高 100 倍以上。FH 治疗的最终目的是降低 ASCVD 危险,减少致死性和致残性心血管疾病发生。

治疗要点首先是所有 FH 患者均需采取全面的治疗性生活方式改变,包括饮食(减少脂肪和胆固醇摄入、全面均衡膳食)、运动和行为习惯(戒烟、减轻体重)。同时强调防治其他危险因素,如高血压和糖尿病。其次, FH 患者从青少年(10 岁以上)起应开始长期坚持他汀等治疗。经大剂量强效他汀治疗后 LDL-C 仍不能达标或不能耐受他汀类药物的 FH 患者推荐 PCSK9 抑制剂。胆固醇水平仍未达到目标水平,尤其是疾病处于进展中的患者,可考虑接受脂蛋白血浆置换作为辅助治疗。

(四)脑卒中

对于非心源性缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者, 无论是否伴有其他动脉粥样硬化证据, 均推荐给予他汀长期治疗, 目标值为 LDL-C<1.8 mmol/L (70 mg/dl), 以减少脑卒中和心血管事件危险^[23]。颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率 70%~99%)导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 治疗策略相同。

(五)女性

女性血脂异常特点为由于有雌激素保护作用, 成年女性血 LDL-C 低于男性, 绝经期后则迅速增加。女性血 TG 随年龄而升高, 这种改变比男性更明显。口服避孕药可以促进女性血 TG 升高。因激素代谢的干扰, 和男性相比, 女性更容易发生药物的不良反应, 危险性增加 50%~70%。因此使用他汀需要注意两点: 第一, 孕妇、哺乳期禁止使用他汀, 拟近期怀孕妇女不建议使用他汀; 第二, 建议使用中小剂量的他汀, 如不达标或他汀类不耐受可联合依折麦布 5~10 mg/d^[24]。

八、血脂异常治疗后复查

药物治疗开始后 4~8 周复查血脂、肝功能、肌酸激酶, 若无特殊情况且血脂达标可改为每 6~12

个月复查 1 次;长期达标者可每年复查 1 次。如血脂未达标则需调整降脂药剂量或种类,或联合应用不同作用机制的降脂药进行治疗。每当调整降脂药种类或剂量时,都应在治疗 6 周内复查。

血脂异常治疗随访流程见图 2。

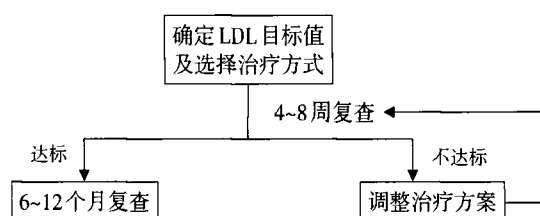


图 2 血脂异常治疗随访流程

九、转诊建议

反复调整降脂治疗方案,效果不佳者,建议向综合医院心内科转诊。

心血管疾病基层诊疗指南编写专家组:

组长:胡大一 于晓松

副组长:杜雪平 孙艺红

秘书长:孙艺红

心血管专家组成员(按姓氏拼音排序):陈步星(首都医科大学附属北京天坛医院);丁荣晶(北京大学人民医院);董建增(郑州大学第一附属医院);董吁钢(中山大学附属第一医院);冯广迅(中国医学科学院阜外医院);郭艺芳(河北省人民医院);韩凌(首都医科大学附属复兴医院);胡大一(北京大学人民医院);华琦(首都医科大学宣武医院);黄峻(江苏省人民医院);李建军(中国医学科学院阜外医院);李萍(中国医学科学院阜外医院);李勇(上海复旦大学附属华山医院);刘少稳(上海市第一人民医院);梁岩(中国医学科学院阜外医院);刘震宇(北京协和医院);皮林(清华大学附属垂杨柳医院);盛莉(解放军总医院);孙宁玲(北京大学人民医院);孙艺红(中日友好医院);唐熠达(中国医学科学院阜外医院);汪芳(北京医院);王长谦(上海交通大学医学院第九人民医院);叶平(解放军总医院);翟玫(中国医学科学院阜外医院);张萍(北京清华长庚医院);张宇辉(中国医学科学院阜外医院);张宇清(中国医学科学院阜外医院);朱俊(中国医学科学院阜外医院)

全科专家组成员(按姓氏拼音排序):杜雪平(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心);马力(首都医科大学附属北京天坛医院);马岩(北京市朝阳区潘家园第二社区卫生服务中心);

寿涓(复旦大学附属中山医院);王留义(河南省人民医院);王荣英(河北医科大学第二医院);王爽(中国医科大学附属第一医院);吴浩(北京市方庄社区卫生服务中心);武琳(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心);习森(北京市怀柔区怀柔镇社区卫生服务中心);尹朝霞(深圳市罗湖医院集团东门街道社康中心);于晓松(中国医科大学附属第一医院);张兆国(北京市第一中西医结合医院)

本指南执笔专家:叶平 盛莉 丁小涵 **审校专家:**叶平 胡大一

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1267-1278. DOI: 10.1016 / S0140-6736(05)67394-1.
- [3] Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. N Engl J Med, 2007,356(23):2388-2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
- [4] Critchley J, Liu J, Zhao D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999[J]. Circulation, 2004, 110(10):1236-1244. DOI: 10.1161 / 01.CIR.0000140668.91896.AE.
- [5] Ballantyne CM. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease[M]. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders,2014.
- [6] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9 (2): 129-169.DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [7] 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]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017. 01.006.
- [8] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. JAMA, 298(3): 299-308. DOI:10.1001/jama.298.3.299.
- [9] Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population[J]. JAMA, 2008, 300(18): 2142-2152. DOI: 10.1001/jama.2008.621.
- [10] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [11] Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management[J]. Eur Heart J, 2015, 36(17):1012-1022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.

- [12] Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S47-S57. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
- [13] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S17-S29. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.012.
- [14] Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S5-S16. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
- [15] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [16] Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC, et al. Combination lipid therapy in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2010, 363(7): 692-694. DOI: 10.1056/NEJMc1006407.
- [17] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792N.
- [18] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2015, 372(16): 1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
- [19] Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC / EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibition inpatients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia[J]. Eur Heart J, 2018, 39(14): 1131-1143. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx549.
- [20] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society[J]. Eur Heart J, 2014, 35(32): 2146-2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
- [21] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9435): 685-696. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
- [22] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(5): 467-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.05.020.
- [23] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2006, 355: 549-559.
- [24] 中国医师协会心血管内科医师分会女医师工作委员会, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组. 中国女性心血管疾病预防专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.017.
- (收稿日期: 2019-03-18)
(本文编辑: 赵静姝 刘岚)

·读者·作者·编者·

中华医学杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:①本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。②如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。③请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问

题。④凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。⑤编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。⑥一稿两用一经证实,本刊将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学杂志社