

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

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
通信作者:袁祖贻, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn; 韩雅玲, Email: hanyaling@263.net

【摘要】 血脂管理需根据动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)危险分层进行。该共识将发生过 ≥ 2 次严重的ASCVD事件或发生过1次严重的ASCVD事件合并 ≥ 2 个高风险因素的患者,定义为超高危ASCVD患者。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是降脂治疗的首要干预靶点。建议对符合中国超高危ASCVD定义的患者,LDL-C水平的干预靶标为降低至1.4 mmol/L以下且较基线降幅超过50%;所有超高危ASCVD人群,应在控制饮食和改善生活方式的基础上,尽早开始并长期进行降脂治疗。降脂治疗方案包括他汀类药物、依折麦布、前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9型(PCSK9)抑制剂等单药或联合治疗。根据LDL-C水平的干预靶标以及超高危ASCVD患者的血脂管理路径,临床医生需识别超高危ASCVD患者,选择合理的降脂治疗,达到血脂管理及预防不良心血管事件再发的目标。

【关键词】 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 血脂管理

DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200121-00036

Chinese expert consensus on lipid management of very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease patients

Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Working Group of Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: Yuan Zuyi, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn; Han Yaling, Email: hanyaling@263.net

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)在欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)血脂异常管理指南中已定义为“极高危”,但ASCVD患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的再发风险存在差异。2018年美国心血管病学会(ACC)与美国心脏协会(AHA)发表了胆固醇临床实践管理指南^[1],将ASCVD患者的风险进一步细分为极高风险和非极高风险患者,并进行不同的治疗推荐,强调极高风险人群在高强度/最大耐受剂量他汀类药物治疗的同时,也提出了非他汀类药物在临床应用中的推荐。2017年ACC专家组就“非他汀类药物治疗在降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及ASCVD管理中的作用”制定了专家共识^[2]。但是,我国人群对于大剂量、高强度他汀类药物治疗的耐受性和安全性较差,患者发生肝毒性、肌肉毒性的风险明显高于欧美国家患者,而中等强度他汀类药物治疗即可使我国的大多数患者

LDL-C达标^[3]。此外,除了单一高强度的他汀治疗,联合降脂方案也可显著降低患者的LDL-C水平。因此,本共识专家组对ASCVD危险分层提出进一步的建议和标准,找出超高危ASCVD患者,推荐相应的降脂治疗方案,更加明确地指导ASCVD的二级预防。

一、超高危ASCVD人群的定义

临床ASCVD包括急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、心肌梗死(myocardial infarction, MI)史、稳定或不稳定心绞痛、冠状动脉或其他血管重建术、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作和周围血管病变(peripheral artery disease, PAD)等,以上均为动脉粥样硬化相关性疾病。

(一)ASCVD二级预防的风险因素评估

全面评价ASCVD总体危险是防治血脂异常的必要前提。既往指南大多评估患者的10年总体发病风险,分为低、中、高和极高危,ASCVD患者直接列为极高危人群。然而,即使在ASCVD患者之间,再次发生ASCVD事件的风险也截然不同:其10年

严重血管事件的再发率在 17%, 其中 18% 的人再发率 <10%, 22% 的人再发率 >30%^[4]。ASCVD 患者 1 年内面临极高的再发事件风险, 中国国家卒中登记处入选 11 560 例患者, 结果显示有 17.7% 的患者 1 年内卒中再发^[5]。国外亦有研究发现, 患者发生 ACS 后 1 年内再发缺血性事件的风险为 9.2%^[6]。丹麦一项登记队列研究在平均 3.6 年的随访中观察到, MI 发生后 1 年内患者再次发生 MI、卒中或心血管死亡的风险为 20%^[7]。EPICOR Asia 研究结果显示, 非 ST 段抬高型 ACS 患者 2 年内再发率为 3.0%~8.7%^[8]。此外, 冠心病的严重程度也可能增加患者未来事件的风险, 多支冠状动脉病变患者的风险更高。与单纯 PAD 患者相比, 同时合并 PAD、冠状动脉病变和脑血管病变患者的 MACE 风险增加 2.41 倍, 故并存多种类型血管病变患者的 MACE 风险显著增加。慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者 MACE 再发率高, 台湾的一项研究纳入已经发生 MACE 并接受二级预防治疗的 CKD 患者和非 CKD 患者进行比较, 研究结果发现 CKD 患者的 MACE 再发率显著高于非 CKD 患者 (19.5% 比 9.1%)^[9]。

对 ASCVD 人群, 虽然可通过合理应用他汀类药物改善预后, 但近年发表的多项临床研究结果显示, 对极高危 ASCVD 患者, LDL-C 水平在达到 1.8 mmol/L 的降脂目标后, 仍有较大的残余风险, 进一步降低 LDL-C 水平可能存在更多获益。基于上述研究结论, 在我国 2016 年发表的《中国成人血脂异常防治指南》^[10] 的基本框架内, 在充分评估患者获益/风险比及药品价格等前提下, 根据再发心血管事件的风险, 专家组建议对 ASCVD 患者的二级预防的风险做进一步的分层。

(二) 超高危 ASCVD 患者的定义

基于亚洲及中国人群的临床血脂管理经验, 同时参考 2018 年 AHA/ACC 胆固醇管理指南, 建议中国超高危 ASCVD 患者的风险分层采用严重事件+高风险因素模式, 定义为发生过 ≥2 次严重的 ASCVD 事件或发生过 1 次严重的 ASCVD 事件合并 ≥2 个高风险因素的患者为超高危 ASCVD 患者 (表 1)。

二、超高危 ASCVD 患者的治疗

(一) 血脂异常的治疗原则

1. 干预靶点: 血脂异常特别是血清 LDL-C 水平升高是 ASCVD 的重要危险因素。血脂异常的治疗原则是通过降脂治疗以降低患者 ASCVD 的风险。现有研究证实 LDL-C 水平是 ASCVD 事件的重要影响因素。因此 LDL-C 是降脂治疗的首要干预靶点。

表 1 严重 ASCVD 事件和高风险因素的定义

项目	内容
严重 ASCVD	近期发生过 ACS (在既往 12 个月内) 心肌梗死史 (12 个月以上) 缺血性卒中史 有症状的周围血管病变, 既往接受过血运重建或截肢
高风险因素	多血管床病变 (冠状动脉、脑动脉和外周动脉同时存在 2~3 处有缺血症状的动脉病变) 早发冠心病 (男 <55 岁、女 <65 岁发病史) 家族性高胆固醇血症或基线 LDL-C >4.9 mmol/L 既往有冠状动脉旁路移植术或经皮冠状动脉介入治疗史 糖尿病 高血压 慢性肾脏病 (3/4 期) 吸烟 最大耐受剂量他汀类药物治疗后, LDL-C 仍 ≥ 2.6 mmol/L

注: ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病, ACS 为急性冠状动脉综合征, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

非 HDL-C 是降脂治疗的次要干预靶点, 但在 ASCVD 超高危人群中的意义有待验证。根据 ASCVD 风险的不同, 降低 LDL-C 和非 HDL-C 的达标值也不同。

2. 干预靶标: IMPROVE-IT^[11]、FOURIER^[12] 及 ODYSSEY OUTCOMES^[13] 研究均显示, 对 ASCVD 极高危人群进一步降低其 LDL-C 水平带来的获益。IMPROVE-IT 研究中, 最大耐受他汀联合依折麦布治疗的 ACS 患者 LDL-C 水平从均值 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 降低至 1.4 mmol/L (54 mg/dl), 随访 7 年, 主要研究终点 (心血管死亡、MI、卒中、因不稳定心绞痛住院或冠脉血运重建) 的发生风险降低 6.4%。FOURIER 研究纳入已有 ASCVD 的患者, 接受最大耐受剂量他汀和/或依折麦布联合依洛尤单抗治疗, LDL-C 水平从基线均值 2.38 mmol/L (92 mg/dl) 降低至 0.78 mmol/L (30 mg/dl), 主要终点事件的相对风险降低 15%。在随机化前 1~12 个月因 ACS 住院治疗的患者中进行的 ODYSSEY OUTCOMES 研究也显示出相似结果, 接受他汀类药物联合阿利西尤单抗治疗的患者 LDL-C 水平降低至均值 1.4 mmol/L (53 mg/dl), 其主要终点事件的相对风险降低 15%。

在评估 2017 年以后的国际各类指南和共识后, 专家组建议对符合中国超高危 ASCVD 定义的患者, LDL-C 水平的干预靶标为降低至 1.4 mmol/L 以下且较基线降幅超过 50% (基线是指未接受降脂药物治疗时的 LDL-C 水平, 而正在接受降脂治疗的患者中, 则外推计算基线的 LDL-C 水平)。对于 2 年内发生 ≥2 次 MACE 的患者, 可考虑 LDL-C 降至 1.0 mmol/L 以下且较基线降幅超过 50% 以上。此

外,非 HDL-C 作为次要靶标,专家组建议超高危 ASCVD 患者的非 HDL-C <2.2 mmol/L(表 2)。

表 2 超高危 ASCVD 患者血脂的干预靶标

干预靶标	目标
主要靶标 (LDL-C)	超高危 ASCVD 患者的 LDL-C 降低至 1.4 mmol/L 以下且较基线降幅超过 50%(基线是指未接受降脂药物治疗时的 LDL-C 水平) 对于 2 年内发生 ≥ 2 次 MACE 的患者,可考虑 LDL-C 降至 1.0 mmol/L 以下且较基线降幅超过 50% 以上
次要靶标 (非 HDL-C)	极高危 ASCVD 患者的非 HDL-C <2.2 mmol/L

注:ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇

3. 治疗原则:血脂异常的治疗受药物依从性、饮食、生活方式等多因素的影响。所有超高危 ASCVD 人群都应接受控制饮食和改善生活方式的干预。接受药物治疗的患者,应在开始降脂治疗后每 4~6 周复查血脂水平,调整治疗方案,直至血脂达标,并同期复查肝脏转氨酶和肌酸激酶。

在进行降脂治疗或更改降脂方案前,需评估患者 LDL-C 水平及既往药物治疗史,并与患者进行充分的沟通,在尊重患者意愿的基础上,采取适合的降脂治疗方案。对于超高危 ASCVD 患者,应尽早开始降脂治疗,并长期治疗,以获得更多的生存获益。

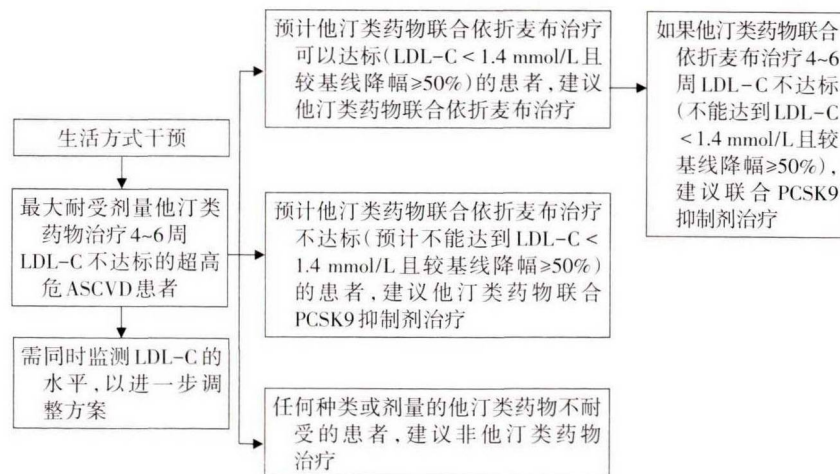
启动非他汀类药物治疗的时机:对于最大耐受剂量他汀类药物治疗 4~6 周后 LDL-C 不达标的超高危 ASCVD 患者,可以考虑联合非他汀治疗。对于预计他汀类药物联合依折麦布治疗可以达标(<1.4 mmol/L 且较基线降幅 $\geq 50\%$)的患者,建议他汀类联合依折麦布;对于预计不达标的患者,建议他汀类联合前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂;对于他汀类联合依折麦布治疗 4~6 周后 LDL-C 仍不达标的患者,建议联合 PCSK9 抑制剂;如患者出现肌病或肝功能受损,经评估明确为他汀类(任何种类或剂量)不耐受的患者,建议采用 PCSK9 抑制剂治疗,以降低 LDL-C 水平。超高危 ASCVD 患者的血脂管理路径见图 1。

(二)生活方式干预
包括营养与膳食、身体活动与锻炼、体重控制、戒烟与限制饮

酒等方面。均衡膳食包括蔬菜、水果、全麦谷物、豆类、植物油和健康的蛋白质来源,包括低脂乳制品、低脂禽类、鱼/海鲜与坚果。同时控制高胆固醇饮食、甜食、糖类添加饮料和红肉的摄入。调整膳食以达到合适的热量摄取,避免体重增长。对于肥胖及超重的患者,应促进其减重。膳食方案应根据个体情况来制定,如伴有高血压、糖尿病等合并症情况应进行制定个体化的膳食方案。在身体活动与锻炼方面,应根据患者的身体状况,提供合理的身体活动方案。

(三)降脂药物治疗

1. 他汀类药物治疗:他汀类药物,即 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,是超高危 ASCVD 患者二级预防的基石。其通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,肝细胞内胆固醇水平下降,继而通过负反馈调节使肝细胞表面的 LDL 受体明显上调,循环中 LDL 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 颗粒表面的载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) B 和 E 与上调的受体相结合,将循环中的 LDL 和 VLDL 颗粒大量转移至肝细胞内,从而使血中的 LDL-C 和 VLDL-C 水平显著下降。他汀类药物可显著降低血清总胆固醇 (serum total cholesterol, TC)、LDL-C 及 Apo B 水平,对甘油三酯 (triglyceride, TG) 也有降低作用。他汀类药物口服吸收迅速。除普伐他汀,大多数他汀类药物均经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 家族代谢,与其他药物



LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇, ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病, PCSK9: 前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型

图 1 超高危 ASCVD 患者的血脂管理路径

存在相互作用。

血脂康胶囊虽被归入降脂中药,但其降脂机制与他汀类似,系通过现代药品生产质量管理规范标准工艺,由特制红曲加入稻米生物发酵精制而成,主要成分为 13 种天然复合他汀,系无晶型结构的洛伐他汀及其同类物。常用剂量为 0.6 g, 2 次/d。

他汀类药物根据治疗强度可分为中等强度他汀治疗与高强度他汀治疗。其中高强度他汀治疗降低 LDL-C 水平 >50%, 中等强度他汀治疗降低 LDL-C 水平 25%~50% (表 3)。

表 3 他汀类药物治疗强度与相应药物剂量^[10]

降胆固醇强度	药物及剂量
高强度(每日剂量可降低 LDL-C ≥ 50%)	阿托伐他汀 40~80 mg ^a 瑞舒伐他汀 20 mg
中等强度(每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%)	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

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;^a阿托伐他汀 80 mg 国人经验不足,须谨慎使用

对近期发生过 ACS 的患者,PROVE IT^[14] 研究和 MIRACL^[15] 研究证实了中长期强化他汀治疗可降低 ACS 患者 MACE 发生率。对缺血性卒中患者,SPARCL^[16] 研究证实了高强度他汀治疗可显著降低卒中/短暂性脑缺血发作患者再发卒中的风险及 MACE 事件,2018 年 ACC/AHA 胆固醇临床实践管理指南建议极高风险 ASCVD 人群应接受高强度他汀治疗。然而,目前高强度他汀治疗在中国人群的应用尚存在争议。高强度他汀治疗相较中等强度他汀在中国人群中的获益无明显增加,且中国患者接受高强度他汀治疗引起的他汀相关肝功能异常和肌病的发生率远高于欧洲人群^[17]。这可能与亚洲人对他汀类药物的耐受性不同,CYP450 基因多态性与基因频率的不同相关。因此我国指南建议首选中等强度他汀治疗^[10,18]。

考虑到他汀的“6% 效应”,即他汀类药物剂量增加 1 倍,LDL-C 降幅仅增加 6%,以及中国人群对他汀类药物的耐受性低于西方人群,建议应根据患者具体情况,制定个体化的他汀类药物治疗方案。接受他汀药物治疗的患者应在开始治疗前检测

转氨酶、血脂和肌酸激酶水平,并在服药 4~6 周^[19] 内复查,以评估血脂达标情况和他汀类药物的耐受情况。所有超高危患者均应及时复诊,并建议在治疗 4~6 周后复查以评估血脂达标情况,以便进一步调整他汀类药物的治疗方案。

当超高危 ASCVD 患者已接受他汀类药物治疗但 LDL-C 尚不达标时,需评估其原因^[19]。如他汀类药物的治疗依从性,是否改善生活方式,是否已使用最大耐受剂量的他汀类药物,重新评估他汀类药物的耐受性,并控制其他危险因素等。如调整上述因素后 LDL-C 水平仍不能达标,应建议联合非他汀类药物治疗。

2. 非他汀类药物治疗:非他汀类降脂药物,包括其他降低 LDL-C 的药物,如胆固醇吸收抑制剂(依折麦布)、PCSK9 抑制剂、胆酸螯合剂;降低 TG 的药物如贝特类、烟酸类;其他降脂药,如 ω -3 脂肪酸等。已有证据证明依折麦布、PCSK9 抑制剂、非诺贝特与他汀类药物联用可降低特定人群的 MACE 风险,此外对于部分超高危 ASCVD 患者如家族性高胆固醇血症,常需多种药物联合治疗才能使 LDL-C 达标。

依折麦布:依折麦布能有效抑制肠道内胆固醇的吸收。此外,他汀类药物与依折麦布具有协同作用,两者联合治疗可进一步降低血清 LDL-C 水平,同时不增加他汀类药物的不良反应。IMPROVE-IT 研究^[10]证实 ACS 患者他汀联合依折麦布可降低 MACE 的发生率。台湾的一项研究对 ACS 患者进行了 6 年的随访,结果显示接受他汀联合依折麦布的患者与仅接受他汀治疗的患者相比,可降低住院率与冠脉血运重建的风险^[20]。对于接受最大耐受剂量他汀类药物治疗 4~6 周后 LDL-C 水平仍不达标的患者,可联合依折麦布进行治疗,以达到 LDL-C 水平 < 1.4 mmol/L 且较基线降幅超过 50% 以上的治疗靶标。

依折麦布的推荐剂量为 10 mg,可降低 LDL-C 水平 15%~22%^[21]。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,主要表现为头痛和消化道症状。他汀与依折麦布联合使用,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。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,且不增加他汀类的不良反应。

PCSK9 抑制剂:PCSK9 主要在肝脏内质网合成,在高尔基体内乙酰化后分泌至血液中。PCSK9 可降解低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,

LDLR),影响LDL内化,使LDL不能被清除,从而导致LDL-C水平的升高。PCSK9抑制剂如依洛尤单抗、阿利西尤单抗及bococizumab可结合PCSK9,抑制其与LDLR的结合,进而阻止LDLR的降解。目前依洛尤单抗、阿利西尤单抗已在中国获批上市。

FOURIER研究^[11]发现,依洛尤单抗可在他汀类药物治疗的基础上进一步降低LDL-C水平达59%,LDL-C水平自基线平均下降1.6 mmol/L (62 mg/dl),主要终点事件(心血管死亡、MI、卒中、因不稳定心绞痛住院或冠状动脉血运重建)的相对风险降低15%,关键次要终点(心血管死亡、MI或卒中)的相对风险降低20%。对超高危ASCVD亚组,即2年内发生MI、多次MI以及多支血管病变的患者,接受依洛尤单抗治疗的获益更大。风险越高的患者,接受PCSK9抑制剂治疗的获益越大。FOURIER亚洲亚组研究^[22]结果显示亚洲人群接受依洛尤单抗治疗也有显著获益,此研究共纳入2 723例接受依洛尤单抗联合他汀类药物治疗的亚洲患者,结果显示,患者LDL-C水平自基线的2.3 mmol/L (89 mg/dl),下降至0.6 mmol/L (22 mg/dl),主要终点事件(心血管死亡、MI、卒中、因不稳定心绞痛住院或冠状动脉血运重建)的相对风险降低21%,关键次要终点(心血管死亡、MI、卒中)的相对风险降低27%;依洛尤单抗相关不良事件导致停药的发生率为1.5%;且亚洲人群在使用依洛尤单抗时无需进行剂量调整。GLAGOV研究^[23]发现依洛尤单抗可逆转冠状动脉粥样硬化斑块。

ODYSSEY OUTCOMES研究^[12]分析了近期发生过ACS(1~12个月)的患者,在接受他汀类药物治疗的基础上联用阿利西尤单抗可有效降低患者LDL-C水平,并降低主要终点事件风险15%。ODYSSEY EAST研究(研究对象为中国、印度、泰国患者)入选接受最大耐受剂量他汀治疗LDL-C仍不达标[>1.8 mmol/L (70 mg/dl)]的ASCVD高危患者共615例,2:1随机接受阿利西尤单抗或依折麦布治疗24周,所有患者均未发生严重不良反应;结果表明阿利西尤单抗组与依折麦布组LDL-C降幅分别为56.0%和20.3% ($P<0.001$),LDL-C达标率亦分别为85.1%和40.5% ($P<0.001$),提示在最大耐受剂量他汀应用基础上,阿利西尤单抗的降脂幅度明显优于依折麦布^[24],证明PCSK9抑制剂安全性较好。目前可获得的关于PCSK9抑制剂最长随访时间的OSLER-1研究^[25]相关数据显示,在接受依洛尤单抗

治疗5年的随访期间,除注射部位不良反应外,不增加其他不良反应的发生率,包括新发糖尿病。BERSON研究^[26]评估了依洛尤单抗在2型糖尿病伴血脂异常人群中的应用,其中包含453例中国患者,结果显示,治疗12周时,依洛尤单抗可显著降低患者LDL-C水平74.8%~85.0%。上述研究证实了PCSK9抑制剂联用他汀类药物在降脂治疗中明确的临床获益及良好的安全性。因此,对于超高危ASCVD患者,可联合PCSK9抑制剂治疗,使患者LDL-C水平达标。

对于已接受他汀类药物最大耐受剂量而LDL-C水平仍未达标的患者,2018年AHA/ACC胆固醇临床实践管理指南推荐他汀类药物联合依折麦布作为降低LDL-C水平的首选联合策略(I类推荐)。尽管目前尚未有随机对照研究探索在应用依折麦布后加用PCSK9抑制剂的策略,但在所有的PCSK9抑制剂的心血管结局临床研究中(FOURIER、ODYSSEY OUTCOMES),尽管依折麦布的使用率并不高,在这些研究中依折麦布均被允许与他汀类药物同时存在。在PCSK9抑制剂之前优先推荐依折麦布,究其原因是因为PCSK9抑制剂价格较高,而依折麦布因其仿制药的价格下降被广泛应用,且其安全性和耐受性也已获得认可。

目前上市的PCSK9抑制剂使用方式为皮下注射,以在中国首个获批的PCSK9抑制剂依洛尤单抗为例,皮下给药剂量为140 mg每2周1次或420 mg每月1次。PCSK9抑制剂治疗降低LDL-C水平为50%~70%。使用一次性预充式自动注射器,在腹部、大腿或上臂非柔软、淤青、红肿或变硬的部位进行注射。常见的不良反应为鼻咽炎、背痛、流感、上呼吸道感染、注射部位不良反应等,目前尚无在妊娠妇女中应用的数据。

3. 不同强度他汀类药物治疗及与非他汀类药物联合治疗的预计LDL-C的降低幅度:在临床治疗中,关于不同强度他汀类药物治疗及与非他汀类药物联合治疗方案的选择,需依据患者的LDL-C水平(未接受降脂药物治疗患者的基线LDL-C水平或正在接受降脂药物治疗患者的目前LDL-C水平)及拟选择降脂方案的预计降低幅度,来选择个体化的降脂治疗方案(表4)。

三、极低LDL-C水平的安全性

极低LDL-C水平通常是指LDL-C <1.0 mmol/L (40 mg/dl)的患者。目前的研究尚未发现极低LDL-C水平与低或正常LDL-C水平的不良事件发

表 4 不同治疗方案对未接受降脂药物治疗患者预计 LDL-C 的降低幅度

治疗方案	预计 LDL-C 的平均降幅 ^a
中等强度他汀类药物	约 30%
高强度他汀类药物	约 50%
高强度他汀+依折麦布	约 65%
PCSK9 抑制剂单药治疗	约 60%
PCSK9 抑制剂+高强度他汀	约 75%
PCSK9 抑制剂+高强度他汀+依折麦布	约 85%

注:^a预计 LDL-C 的平均降幅数据来自 2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南^[21];LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型

生率之间存在差异。EBBINGHAUS 研究在观察的 2.2 年随访内未发现 LDL-C 水平与神经认知功能之间存在相关性^[27]。且有研究提示,中枢神经系统可自行合成胆固醇^[28]。FOURIER 研究对极低 LDL-C 水平的安全性进行了分析,结果显示 LDL-C 水平<0.5 mmol/L (19 mg/dl) 的患者,不良事件发生率与其他 LDL-C 水平之间无显著性差异,即使当 LDL-C 水平<0.26 mmol/L (10 mg/dl) 时仍未观察到额外的安全性事件^[29]。因此,极低 LDL-C 水平并未导致更多的不良事件发生。2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南^[21]中指出,目前尚无极低 LDL-C 水平(例如<1.0 mmol/L)相关不良反应的证据。但是对于 LDL-C<0.6 mmol/L (25 mg/dl) 的患者,专家组建议可个体化适当调整降脂治疗方案。对于 75 岁以上的老年患者,目前 PCSK9 抑制剂的相关研究中未观察到这类人群有不良事件发生率显著增加。同时,高龄老年人常患有多种慢性疾病需服用多种药物,要注意药物间的相互作用和不良反应;高龄患者大多有不同程度的肝肾功能减退,降脂药物剂量的选择需要个体化。因此,专家组建议根据临床情况,选择个体化治疗决策。

ASCVD 患者的 MACE 再发风险不尽相同,对于超高危 ASCVD 患者,他汀类药物联合非他汀类药物可能是未来降脂治疗的重要方案。随着依折麦布以及 PCSK9 抑制剂等非他汀类药物显示出其显著的降脂疗效以及预防心血管疾病相关事件风险的有益作用,为中国医生提供了更多的疾病管理新手段。对超高危 ASCVD 患者,应尽早接受规范的降脂治疗,同时,长期血脂管理达标有助于预防 MACE 的再发。希望未来能有更多非他汀类药物应用的中国数据,以进一步夯实其在中国人群心血管疾病防控中的相关证据并支持其在临床的推广应用。同时也希望此共识能够为中国心血管医生

提供临床指导意见。

(执笔:郭宁 唐熠达)

写作组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈红(北京大学人民医院),陈纪言(广东省人民医院),陈茂(四川大学华西医院),傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),郭宁(西安交通大学第一附属医院),韩雅玲(北部战区总医院),李毅(北部战区总医院),刘斌(吉林大学第二医院),马长生(首都医科大学附属北京安贞医院),彭道泉(中南大学湘雅二医院),曲鹏(大连医科大学附属第二医院),唐熠达(中国医学科学院阜外医院),王焱(厦门大学附属心血管病医院),吴永健(中国医学科学院阜外医院),叶平(解放军总医院),于波(哈尔滨医科大学附属第二医院),余再新(中南大学湘雅医院),袁祖贻(西安交通大学第一附属医院),张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张抒扬(中国医学科学院北京协和医院),赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈良龙(福建医科大学附属协和医院),陈绍良(南京医科大学附属南京第一医院),丛洪良(天津市胸科医院),高传玉(河南省人民医院),何奔(上海交通大学附属胸科医院),黄岚(陆军军医大学第二附属医院),贾绍斌(宁夏医科大学总医院),荆全民(北部战区总医院),李建平(北京大学第一医院),李浪(广西医科大学第一附属医院),柳景华(首都医科大学附属北京安贞医院),马依彤(新疆医科大学第一附属医院),钱菊英(复旦大学附属中山医院),乔树宾(中国医学科学院阜外医院),石蓓(遵义医学院附属医院),苏晞(武汉亚洲心脏病医院),孙福成(北京医院),王海昌(空军军医大学唐都医院),王建安(浙江大学医学院附属第二医院),王伟民(北京大学人民医院),徐亚伟(上海市第十人民医院),杨杰孚(北京医院),杨跃进(中国医学科学院阜外医院),曾和松(华中科技大学同济医学院附属同济医院),张钰(兰州大学第一医院),郑金刚(中日友好医院),周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused update of the 2016 ACC Expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(14): 1785-1822. DOI: 10.1016 / j.jacc.2017.07.745.
- [3] Dai W, Huang XS, Zhao SP. No evidence to support high-intensity statin in Chinese patients with coronary heart

- disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 204: 57-58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.164.
- [4] Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population [J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1419-1429. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.116.021314.
 - [5] Wang Y, Xu J, Zhao X, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype[J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1232-1237. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.111.000302.
 - [6] Hess CN, Clare RM, Neely ML, et al. Differential occurrence, profile, and impact of first recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2017, 187: 194-203. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.01.016.
 - [7] Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, 4(1): 25-35. DOI: 10.1093/ehjcvp/pxx009.
 - [8] Chin CT, Ong TK, Krittayahong R, et al. Characteristics and outcomes of medically managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the multinational EPICOR Asia study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 15-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.059.
 - [9] Ho LT, Lin FJ, Tseng WK, et al. On-treatment lipid profiles to predict the cardiovascular outcomes in ASCVD patients comorbid with chronic kidney disease: the multi-center T-SPARCLE registry study[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(9): 814-824. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.05.020.
 - [10] 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.
 - [11] 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.
 - [12] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722. DOI: 10.1056 / NEJMoa1615664.
 - [13] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056 / NEJMoa1801174.
 - [14] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
 - [15] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 285(13): 1711-1718. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
 - [16] 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(6): 549-559. DOI: 10.1056 / NEJMoa061894.
 - [17] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17): 1279-1291. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz055.
 - [18] 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 等. 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(8): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.08.003.
 - [19] Chien SC, Chen PS, Huang YH, et al. 2019 Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis expert consensus statement on statin intolerance[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(10): 1385-1392. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.11.017.
 - [20] Lin Wu FL, Wang J, Ho W, et al. Effectiveness of a combination of ezetimibe and statins in patients with acute coronary syndrome and multiple comorbidities: a 6-year population-based cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 233: 43-51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.006.
 - [21] 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.
 - [22] Keech A et al. Efficacy and safety of long-term evolocumab use in Asian versus other subjects[J/OL]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9 Supplement 1)[2019-10-10]. DOI: 10.1016/S0735-1097(19)30797-1. [http://www. onlinejacc. org / content / 73 / 9_Supplement_1/189](http://www.onlinejacc.org/content/73/9_Supplement_1/189).
 - [23] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
 - [24] Han Y, Chen J, Chopra VK, et al. ODYSSEY EAST: alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.015.
 - [25] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17): 2132-2146. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024.
 - [26] Chen Y, Yuan Z, Lu J, et al. Randomized study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: pre-specified analysis of the Chinese population from the BERNSON clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1464-1473. DOI: 10.1111/dom.13700.
 - [27] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 633-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131.
 - [28] Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 806-815. DOI: 10.1161/01.ATV.0000120374.59826.1b.
 - [29] Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1962-1971. DOI: 10.1016 / S0140-6736(17)32290-0.

(收稿日期: 2020-01-21)

(本文编辑: 干岭)