

指南与共识

中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)

中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会

前言

近 30 年来,中国人群的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显增加。2012 年全国调查结果显示^[1],成人血清总胆固醇(total cholesterol, TC)平均为 4.50 mmol/L,高胆固醇血症的患病率 4.9%;甘油三酯(triglyceride, TG)平均为 1.38 mmol/L,高 TG 血症的患病率 13.1%;高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)平均为 1.19 mmol/L,低 HDL-C 血症的患病率 33.9%。中国成人血脂异常总体患病率高达 40.40%,较 2002 年呈大幅度上升。人群血清胆固醇水平的升高将导致 2010 年-2030 年期间我国心血管病事件约增加 920 万^[2]。我国儿童青少年高胆固醇血症患病率也有明显升高^[3],预示未来中国成人血脂异常患病及相关疾病负担将继续加重。

以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或 TC 升高为特点的血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)重要的危险因素;降低 LDL-C 水平,可显著减少 ASCVD 的发病及死亡危险^[4]。其他类型的血脂异常,如 TG 增高或 HDL-C 降低与 ASCVD 发病危险的升高也存在一定的关联^[5-7]。

有效控制血脂异常,对我国 ASCVD 防控具有重要意义。鼓励民众采取健康的生活方式,是防治血脂异常和 ASCVD 的基本策略;对血脂异常患者,防治工作重点是提高血脂异常的知晓率、治疗率和控制率。近年来我国成人血脂异常患者的知晓率和治疗率虽有提高^[8],但仍处于较低水平,血脂异常的防治工作亟待加强。

2007 年,由多学科专家组成的联合委员会共同制订了《中国成人血脂异常防治指南》。该指南在充分采用中国人群流行病学和临床研究证据,结合国外研究结果及指南建议的基础上,提出了更适合中国人群的血脂异常防治建议,对我国血脂异常的防治工作起到了重要的指导作用^[9]。

2007 年以来,更多的临床研究证据进一步验证了降胆固醇治疗对 ASCVD 一级预防和二级预防的有效性和安全性,国际上许多学术机构相继更新或制订了新的血脂异常防治指南。此间我国临床血脂领域的研究有了很大进展。我国人群的前瞻性队列研究,在长期随访的基础上,获得了 20 年随访的新数据。在 2007 年指南推荐的 10 年总体危险评估方案基础上,提出了余生危险评估方案^[10]。

2013 年 11 月,在国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局的支持下,由国家心血管病中心、中华医学会心血管病学分会、中华医学会糖尿病学分会、中华医学会内分泌学分会以

及中华医学会检验医学分会组成血脂指南修订联合委员会,在委员会成员中广泛征集新指南拟回答的核心问题,经讨论后最终确定了 4 个方面(指南修订的总体原则、心血管总体风险评估、调脂治疗的目标和特殊人群调脂治疗)共 17 个核心问题;指南工作组针对这些核心问题制定了具体的文献检索和评价策略,综合评价筛选出相关文献。检索文献库分别为中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据知识服务平台,中国知识资源总库(CNKI),美国生物医学文献数据库(PubMed)和荷兰医学文摘检索系统(EMBASE)。同时利用国内长期队列研究的新数据开展了有针对性的分析。指南修订版提出的推荐建议是在系统评价基础上由多学科专家反复讨论形成,当专家意见出现分歧时,在充分考虑不同意见的基础上接受多数专家的共识。

指南修订参考了世界卫生组织、中华医学会临床指南制订的标准流程^[11]。指南修订过程中,由国家心血管病中心筹集资金,避免与厂家产生利益冲突。

本指南对推荐类别定义借鉴了欧美血脂相关指南^[12, 13]的定义,具体表述如下:Ⅰ类:指已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗,推荐使用。Ⅱ类:指有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗。Ⅱa类:有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的。Ⅱb类:有关证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,可考虑应用。Ⅲ类:指已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有害的操作或治疗,不推荐使用。

本指南对证据级别水平定义表述如下:证据水平 A:证据基于多项随机临床试验或荟萃分析。证据水平 B:证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。证据水平 C:仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

1 血脂与脂蛋白

要点提示:血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂(如磷脂)等的总称,与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。在人体内胆固醇主要以游离胆固醇及胆固醇酯的形式存在;TG 是甘油分子中的 3 个羟基被脂肪酸酯化而形成。血脂不溶于水,必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白结合形成脂蛋白才能溶于血液,被运输至组织进行代谢。

脂蛋白分为:CM、VLDL、IDL、LDL、HDL 和 Lp(a)。

血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂(如磷脂)等的总称,

与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。在人体内胆固醇主要以游离胆固醇及胆固醇酯的形式存在;TG 是甘油分子中的 3 个羟基被脂肪酸酯化而形成。血脂不溶于水,必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)结合形成脂蛋白才能溶于血液,被运输至组织进行代谢。

脂蛋白分为:乳糜微粒(chylomicrons, 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)。此外,还有一种脂蛋白称为脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]。各类脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和功能列于表 1^[14, 15]。

表 1 脂蛋白的特性和功能

分类	水合密度(g/ml)	颗粒直径(nm)	主要成分	主要载脂蛋白	来源	功能
CM	< 0.950	80~500	TG	B ₄₈ 、A1、A2	小肠合成	将食物中的 TG 和胆固醇从小肠转运至其他组织
VLDL	0.950~1.006	30~80	TG	B ₁₀₀ 、E、Cs	肝脏合成	转运内源性 TG 至外周组织,经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	1.006~1.019	27~30	TG、胆固醇	B ₁₀₀ 、E	VLDL 中 TG 经脂酶水解后形成	属 LDL 前体,部分经肝脏代谢
LDL	1.019~1.063	20~27	胆固醇	B ₁₀₀	VLDL 和 IDL 中 TG 经脂酶水解后形成	胆固醇的主要载体,经 LDL 受体介导而被外周组织摄取和利用,与 ASCVD 直接相关
HDL	1.063~1.210	8~10	磷脂,胆固醇	A1、A2、Cs	主要是肝脏和小肠合成	促进胆固醇从外周组织移去,转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布,HDL-C 与 ASCVD 负相关
Lp(a)	1.055~1.085	26	胆固醇	B ₁₀₀ 、(a)	在肝脏载脂蛋白(a)通过二硫键与 LDL 形成的复合物	可能与 ASCVD 相关

注:CM:乳糜微粒;VLDL:极低密度脂蛋白;IDL:中间密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;HDL:高密度脂蛋白;Lp(a):脂蛋白(a);TG:甘油三酯;ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

1.1 乳糜微粒(CM)

CM 是血液中颗粒最大的脂蛋白,主要成分是 TG,占近 90%,其密度最低。正常人空腹 12 h 后采血时,血清中无 CM。餐后以及某些病理状态下血液中含有大量 CM 时,血液外观白色混浊。将血清试管放在 4℃静置过夜,CM 会漂浮到血清上层凝聚,状如奶油,此为检查有无 CM 存在的简便方法。

1.2 极低密度脂蛋白(VLDL)

VLDL 由肝脏合成,其 TG 含量约占 55%,与 CM 一起统称为富含 TG 的脂蛋白。在没有 CM 存在的血清中,TG 浓度能反映 VLDL 的多少。由于 VLDL 分子比 CM 小,空腹 12 h 的血清清亮透明,当空腹血清 TG 水平 > 3.4 mmol/L (300 mg/dl)时,血清才呈乳状光泽直至混浊。

1.3 低密度脂蛋白(LDL)

LDL 由 VLDL 和 IDL 转化而来(其中的 TG 经酯酶水解后形成 LDL),LDL 颗粒中含胆固醇约 50%,是血液中胆固醇含量最多的脂蛋白,故称为富含胆固醇的脂蛋白。单纯性高胆固醇血症时,胆固醇浓度的升高与血清 LDL-C 水平呈平行关系。由于 LDL 颗粒小,即使 LDL-C 的浓度很高,血清也不会混浊。LDL 中的载脂蛋白 95% 以上为 Apo B₁₀₀。根据颗粒大小和密度高低不同,可将 LDL 分为不同的亚组分。LDL 将胆固醇运送到外周组织,大多数 LDL 是由肝细胞和肝外的 LDL 受体进行分解代谢。

1.4 高密度脂蛋白(HDL)

HDL 主要由肝脏和小肠合成。HDL 是颗粒最小的脂蛋白,其中脂质和蛋白质部分几乎各占一半。HDL 中的载脂蛋白以 Apo A1 为主。HDL 是一类异质性脂蛋白,由于 HDL 颗粒中所含脂质、载脂蛋白、酶和脂质转运蛋白的量和质各不相同,采用不同分离方法,可将 HDL 分为不同亚组分。这些 HDL 亚组分在形状、密度、颗粒大小、电荷和抗动脉粥样硬化特性等方面均不相同。HDL 将胆固醇从周围组织(包括动脉粥样硬化斑块)转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄,此过程称为胆固醇逆转运。

1.5 脂蛋白(a) [Lp(a)]

Lp(a)是利用免疫方法发现的一类特殊脂蛋白。Lp(a)脂质谱分类似于 LDL,但其载脂蛋白部分除含有一分子 ApoB₁₀₀外,

还含有一分子 Apo(a)。有关 Lp(a)合成和分解代谢的确切机制了解尚少。

1.6 非高密度脂蛋白胆固醇(非-HDL-C)

非-HDL-C 是指除 HDL 以外其他脂蛋白中含有的胆固醇总和,计算公式如下:非-HDL-C=TC-HDL-C。非-HDL-C 作为 ASCVD 及其高危人群防治时调脂治疗的次要目标,适用于 TG 水平在 2.3~5.6 mmol/L (200~500 mg/dl)时,LDL-C 不高或已达治疗目标的个体。国际上有血脂指南建议将非-HDL-C 列为 ASCVD 一级预防和二级预防的首要目标^[16]。

2 血脂检测项目

要点提示:临床上血脂检测的基本项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。其他血脂项目如 Apo A1、Apo B、Lp(a)的临床应用价值也日益受到关注。

临床上血脂检测的基本项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。其他血脂项目如 Apo A1、Apo B 和 Lp(a)的临床应用价值也日益受到关注^[17]。

2.1 总胆固醇(TC)

TC 是指血液中各种脂蛋白所含胆固醇之总和。影响 TC 水平的主要因素有:(1)年龄与性别:TC 水平常随年龄而上升,但 70 岁后不再上升甚或有所下降,中青年女性低于男性,女性绝经后 TC 水平较同年龄男性高。(2)饮食习惯:长期高胆固醇、高饱和脂肪酸摄入可使 TC 升高。(3)遗传因素:与脂蛋白代谢相关酶或受体基因发生突变,是引起 TC 显著升高的主要原因。

TC 对动脉粥样硬化性疾病的危险评估和预测价值不及 LDL-C 精准。利用公式计算非-HDL-C 和 VLDL-C 时,必需检测 TC。

2.2 甘油三酯(TG)

TG 水平受遗传和环境因素的双重影响,与种族、年龄、性别以及生活习惯(如饮食、运动等)有关。与 TC 不同,TG 水平个体内及个体间变异大,同一个体 TG 水平受饮食和不同

时间等因素的影响,所以同一个体在多次测定时, TG 值可能有较大差异。人群中血清 TG 水平呈明显正偏态分布。

TG 轻至中度升高常反映 VLDL 及其残粒(颗粒更小的 VLDL)增多,这些残粒脂蛋白由于颗粒变小,可能具有直接致动脉粥样硬化作用。但多数研究提示, TG 升高很可能是通过影响 LDL 或 HDL 的结构而具有致动脉粥样硬化作用。调查资料表明,血清 TG 水平轻至中度升高者患冠心病危险性增加^[18]。当 TG 重度升高时,常可伴发急性胰腺炎。

2.3 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)

胆固醇占 LDL 比重的 50% 左右,故 LDL-C 浓度基本能反映血液 LDL 总量。影响 TC 的因素均可同样影响 LDL-C 水平。LDL-C 增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要危险因素^[12,16]。LDL 通过血管内皮进入血管壁内,在内皮下层滞留的 LDL 被修饰成氧化型 LDL (oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL),巨噬细胞吞噬 Ox-LDL 后形成泡沫细胞,后者不断增多、融合,构成动脉粥样硬化斑块的脂质核心。动脉粥样硬化病理虽表现为慢性炎症性反应特征,但 LDL 很可能是这种慢性炎症始动和维持的基本要素。一般情况下, LDL-C 与 TC 相平行,但 TC 水平也受 HDL-C 水平影响,故最好采用 LDL-C 作为 ASCVD 危险性的评估指标。

2.4 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)

HDL 能将外周组织如血管壁内胆固醇转运至肝脏进行分解代谢,即胆固醇逆转运,可减少胆固醇在血管壁的沉积,起到抗动脉粥样硬化作用。因为 HDL 中胆固醇含量比较稳定,故目前多通过检测其所含胆固醇的量,间接了解血中 HDL 水平。

HDL-C 高低也明显受遗传因素影响。严重营养不良者,伴随血清 TC 明显降低, HDL-C 也低下。肥胖者 HDL-C 也多偏低。吸烟可使 HDL-C 下降。糖尿病、肝炎和肝硬化等疾病状态可伴有低 HDL-C。高 TG 血症患者往往伴有低 HDL-C。而运动和少量饮酒会升高 HDL-C。大量的流行病学资料表明,血清 HDL-C 水平与 ASCVD 发病危险呈负相关^[19]。

2.5 载脂蛋白 A1 (Apo A1)

正常人群血清 Apo A1 水平多在 1.2~1.6 g/L 范围内,女性略高于男性。HDL 颗粒的蛋白质成分即载脂蛋白约占 50%,蛋白质中 Apo A1 约占 65%~75%,而其他脂蛋白中 Apo A1 极少,所以血清 Apo A1 可以反映 HDL 水平,与 HDL-C 水平呈明显正相关,其临床意义也大体相似。

2.6 载脂蛋白 B (Apo B)

正常人群中血清 Apo B 多在 0.8~1.1 g/L 范围内。正常情况下,每一个 LDL、IDL、VLDL 和 Lp(a) 颗粒中均含有 1 分子 Apo B,因 LDL 颗粒占绝大多数,大约 90% 的 Apo B 分布在 LDL 中。Apo B 有 Apo B₄₈ 和 Apo B₁₀₀ 两种,前者主要存在于 CM 中,后者主要存在于 LDL 中。除特殊说明外,临床常规测定的 Apo B 通常指的是 Apo B₁₀₀。

血清 Apo B 主要反映 LDL 水平,与血清 LDL-C 水平呈明显正相关,两者的临床意义相似。在少数情况下,可出现高 Apo B 血症而 LDL-C 浓度正常的情况,提示血液中存在较多

小而密的 LDL (small dense low-density lipoprotein, sLDL)。当高 TG 血症时(VLDL 高), sLDL (B 型 LDL) 增高。与大而轻 LDL (A 型 LDL) 相比, sLDL 颗粒中 Apo B 含量较多而胆固醇较少,故可出现 LDL-C 虽然不高,但血清 Apo B 增高的所谓“高 Apo B 血症”,它反映 B 型 LDL 增多。所以, Apo B 与 LDL-C 同时测定有利于临床判断。

2.7 脂蛋白(a) [Lp(a)]

血清 Lp(a) 浓度主要与遗传有关,基本不受性别、年龄、体重和大多数降胆固醇药物的影响。正常人群中 Lp(a) 水平呈明显偏态分布,虽然个别可高达 1 000 mg/L 以上,但 80% 的正常人在 200 mg/L 以下。通常以 300 mg/L 为切点,高于此水平者患冠心病的危险性明显增高,提示 Lp(a) 可能具有致动脉粥样硬化作用,但尚缺乏临床研究证据^[20]。此外, Lp(a) 增高还可见于各种急性时相反应、肾病综合征、糖尿病肾病、妊娠和服用生长激素等。在排除各种应激性升高的情况下, Lp(a) 被认为是 ASCVD 的独立危险因素。

各血脂项目测定数值的表达单位按国家标准为 mmol/L,国际上有些国家用 mg/dl,其转换系数如下: TC: HDL-C、LDL-C: 1 mg/dl=0.0259 mmol/L; TG: 1 mg/dl=0.0113 mmol/L。

3 血脂合适水平和异常切点

要点提示: 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。

血脂异常的主要危害是增加 ASCVD 的发病危险。本指南对我国人群血脂成分合适水平及异常切点的建议(表 2)基于多项对不同血脂水平的中国人群 ASCVD 发病危险的长期观察性研究结果,包括不同血脂水平对研究人群 10 年和 20 年 ASCVD 累积发病危险的独立影响;也参考了国际范围内多部血脂相关指南对血脂成分合适水平的建议及其依据^[12, 16, 21, 22]。需要强调的是,这些血脂合适水平和异常切点主要适用于 ASCVD 一级预防的目标人群。

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

分层	TC	LDL-C	HDL-C	非-HDL-C	TG
理想水平		< 2.6 (100)		< 3.4 (130)	
合适水平	< 5.2 (200)	< 3.4 (130)		< 4.1 (160)	< 1.7 (150)
边缘升高	≥ 5.2 (200) 且 < 6.2 (240)	≥ 3.4 (130) 且 < 4.1 (160)		≥ 4.1 (160) 且 < 4.9 (190)	≥ 1.7 (150) 且 < 2.3 (200)
升高	≥ 6.2 (240)	≥ 4.1 (160)		≥ 4.9 (190)	≥ 2.3 (200)
降低			< 1.0 (40)		

注: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;TG: 甘油三酯

4 血脂异常分类

要点提示: 血脂异常分类比较复杂,最简单的有病因分类和临床分类二种,最实用的是临床分类。

血脂异常通常指血清中胆固醇和(或)TG 水平升高,俗称高脂血症。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。分类较繁杂,最简单的有病因分类和临床分类二种,最实用的是临床分类^[16, 23, 24]。

4.1 血脂异常病因分类

4.1.1 继发性高脂血症

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，某些药物如利尿剂、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。

4.1.2 原发性高脂血症

除了不良生活方式（如高能量、高脂和高糖饮食、过度饮酒等）与血脂异常有关，大部分原发性高脂血症是由于单一基因或多个基因突变所致。由于基因突变所致的高脂血症多具有家族聚集性，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，或编码与 LDL 受体结合的 Apo B 基因突变，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，或调整 LDL 受体到细胞膜血浆表面的 LDL 受体调整蛋白基因突变可引起家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）。80% 以上 FH 患者是单一基因突变所致，但高胆固醇血症具有多个基因突变的特性。LDL 受体基因的功能缺失型突变是 FH 的主要病因。纯合子型家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH）发病率约 1/30 万~1/16 万，杂合子型家族性高胆固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH）发病率约 1/500~1/200。

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），其发病率为 1/100 万。轻中度高 TG 血症通常具有多个基因突变特性^[25, 26]。

4.2 血脂异常临床分类

从实用角度出发，血脂异常可进行简易的临床分类（表 3）。

表 3 血脂异常的临床分类

	TC	TG	HDL-C	相当于 WHO 表型
高胆固醇血症	增高			II a
高 TG 血症		增高		IV、I
混合型高脂血症	增高	增高		II b、III、IV、V
低 HDL-C 血症			降低	

注：TC：总胆固醇；TG：甘油三酯；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；WHO：世界卫生组织

5 血脂异常筛查

要点提示：定期检查血脂是血脂异常防治和心血管病防治的重要措施。

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。我国绝大部分医疗机构均具有血脂检测条件，血脂异常患者检出和监测工作，主要通过对医疗机构就诊人群进行常规血脂检测来开展。这些人群既包括已经患有 ASCVD 的人群，也包括尚未患有 ASCVD 的人群。健康体检也是检出血脂异常患者的重要途径。为了及时发现血脂异常，建议 20~40 岁成年人至少每 5 年测量 1 次血脂（包括 TC、LDL-C、

HDL-C 和 TG）；建议 40 岁以上男性和绝经后女性每年检测血脂；ASCVD 患者及其高危人群，应每 3~6 个月测定 1 次血脂。因 ASCVD 住院患者，应在入院时或入院 24 h 内检测血脂。

血脂检查的重点对象为：（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。

血脂检测结果受多种因素影响，建议按临床血脂测定建议（附件 1）的要求开展血脂检测工作。

6 总体心血管危险评估

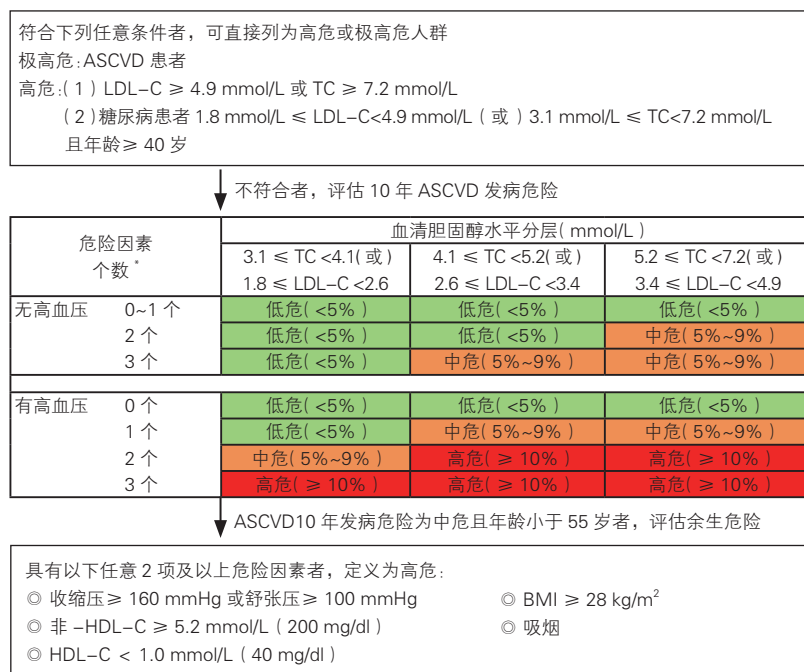
要点提示：依据 ASCVD 发病危险采取不同强度干预措施是血脂异常防治的核心策略。总体心血管危险评估是血脂异常治疗决策的基础；总体心血管危险评估应按推荐的流程进行；对年龄低于 55 岁人群应关注心血管病余生危险。

LDL-C 或 TC 水平对个体或群体 ASCVD 发病危险具有独立的预测作用^[27~29]，但个体发生 ASCVD 危险的高低不仅取决于胆固醇水平高低，还取决于同时存在的 ASCVD 其他危险因素的数目和水平^[29~31]。相同 LDL-C 水平个体，其他危险因素数目和水平不同，ASCVD 总体发病危险可存在明显差异。更重要的是，ASCVD 总体危险并不是胆固醇水平和其他危险因素独立作用的简单叠加，而是胆固醇水平与多个危险因素复杂交互作用的结果。这导致同样的胆固醇水平，可因其他危险因素的存在而具有更大的危害。全面评价 ASCVD 总体危险是防治血脂异常的必要前提。评价 ASCVD 总体危险，不仅有助于确定血脂异常患者调脂治疗的决策，也有助于临床医生针对多重危险因素，制定出个体化的综合治疗决策，从而最大程度降低患者 ASCVD 总体危险。目前，国内外发布的血脂异常防治指南的核心内容均包括 ASCVD 发病总体危险的评估方法和危险分层的标准^[9, 12, 13, 16, 22, 32~35]。2007 年版血脂指南中，提出用“缺血性心血管病”（冠心病和缺血性卒中）发病危险来反映血脂异常及其他心血管病主要危险因素的综合致病危险。对 10 年 ASCVD 发病危险为中危且年龄 <55 岁的人群，本版血脂指南增加了进行 ASCVD 余生危险评估的建议^[10]，以利于早期识别 ASCVD 余生危险为高危的个体，并进行积极干预。

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 ≥ 4.9 mmol/L（190 mg/dl）。（2）1.8 mmol/L（70 mg/dl）≤ 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。

不具有以上 3 种情况的个体，在考虑是否需要调脂治疗时，应参照图 1 的流程进行未来 10 年间 ASCVD 总体发病危险的评估。本次指南修订的危险分层按照 LDL-C 或 TC 水平、有无高血压及其他 ASCVD 危险因素个数分成 21 种组合，并按照不同组合的 ASCVD 10 年发病平均危险按 <5%、5%~9% 和 ≥ 10% 分别定义为低危、中危和高危。本次修订延续了 2007 年血脂指南危险分层方案，将高血压作为危险分层的重要参数（图 1）。本版指南提供了更加定量的 ASCVD 发病危险分层

图作为危险分层的参考(附件 2)。



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

图 1 ASCVD 危险评估流程图

由于国内外研究已经揭示危险因素水平对年龄低于 55 岁的人群余生危险的影响^[10, 31, 36, 37],本次指南修订建议对 ASCVD 10 年发病危险为中危的人群进行 ASCVD 余生危险的评估,以便识别出中青年 ASCVD 余生危险为高危的个体,对包括血脂在内的危险因素进行早期干预。对于 ASCVD 10 年发病危险为中危的人群,如果具有以下任意 2 项及以上危险因素者,其 ASCVD 余生危险为高危。这些危险因素包括:(1) 收缩压 ≥ 160 mmHg (1 mmHg=0.133kPa) 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) 体重指数 (body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m²。(5) 吸烟。

7 血脂异常治疗原则

要点提示:

- 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。起始宜应用中高强度他汀,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。

血脂异常治疗的宗旨是防控 ASCVD,降低心肌梗死、缺血性卒中或冠心病死亡等心血管病临床事件发生危险。由于遗传背景和生活环境不同,个体罹患 ASCVD 危险程度显著不同,调脂治疗能使 ASCVD 患者或高危人群获益。临床应根据个体 ASCVD 危险程度,决定是否启动药物调脂治疗(I 类推荐, A 级证据)。

7.1 调脂治疗靶点

血脂异常尤其是 LDL-C 升高是导致 ASCVD 发生、发展的关键因素。大量临床研究反复证实,无论采取何种药物或措施,只要能使血清 LDL-C 水平下降,就可稳定、延缓或消退动脉粥样硬化病变,并能显著减少 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^[9, 12, 35, 38]。所以,推荐以 LDL-C 为首要干预靶点(I 类推荐, A 级证据)。

而非-HDL-C 可作为次要干预靶点(II a 类推荐, B 级证据)。将非-HDL-C 作为次要干预靶点,是考虑到高 TG 血症患者体内有残粒脂蛋白升高,后者很可能具有致动脉粥样硬化作用。

7.2 调脂目标值设定

调脂治疗设定目标值已为临床医生所熟知并习惯应用。然而,有部分国外新发表的血脂异常诊疗指南不推荐设定调脂目标值^[12, 35]。其理由是:尚无随机对照研究证据支持具体的血脂治疗目标值是多少,也不知道何种血脂目标值能带来 ASCVD 危险最大幅度的降低。然而,若取消调脂目标值则会严重影响患者服用调脂药的依从性。从调脂治疗获益的角度来说,长期坚持治疗最为重要。只有在设定调脂目标值后,医生才能更加准确地评价治疗方法的有效性,并能与患者有效交流,提高患者服用调脂药的依从性。在我国取消调脂目标值更没有证据和理由^[38, 39],为此,调脂治疗需要设定目标值(I 类推荐, C 级证据)。

7.3 调脂达标值

应根据 ASCVD 的不同危险程度,确定调脂治疗需要达到的胆固醇基本目标值。推荐将 LDL-C 降至某一切点(目标值)主要是基于危险-获益程度来考虑:未来发生心血管事件危险度越高者,获益越大;尽管将 LDL-C 降至更低,心血管临床获益会更多些,但药物相关不良反应会明显增多。此外,卫生经济学也是影响治疗决策的一个重要因素,必须加以考量。

凡临床上诊断为 ASCVD[包括急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化病等]患者均属极高危人群^[13, 35]。而在非 ASCVD 人群中,则需根据胆固醇水平和危险因素的严重程度及其数目多少,进行危险评估,将其分为高危、中危或低危,由个体心血管病发病危险程度决定需要降低 LDL-C 的目标值。不同危险人群需要达到的 LDL-C/非-HDL-C 目标值有很大不同(表 4, I 类推荐, B 级证据)。

表 4 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)

注:ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; 非-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇

所有强化他汀治疗的临床研究结果均显示, 数倍增量他汀确实可使 ASCVD 事件发生危险有所降低, 但获益的绝对值小, 且全因死亡并未下降^[40]。在他汀联合依折麦布治疗的研究中也得到相似的结果^[41], 将 LDL-C 从 1.8 mmol/L 降至 1.4 mmol/L, 能够使心血管事件的绝对危险进一步降低 2.0%, 相对危险降低 6.4%, 但心血管死亡或全因死亡危险未降低。提示将 LDL-C 降至更低, 虽然存在临床获益空间, 但绝对获益幅度已趋缩小。

如果 LDL-C 基线值较高, 若现有调脂药物标准治疗 3 个月, 难以使 LDL-C 降至基本目标值, 则可考虑将 LDL-C 至少降低 50% 作为替代目标 (**IIa 类推荐, B 级证据**)。临床上也有部分极高危患者 LDL-C 基线值已在基本目标值以内, 这时可将其 LDL-C 从基线值降低 30% 左右 (**I 类推荐, A 级证据**)。

非-HDL-C 目标值比 LDL-C 目标值约高 0.8 mmol/L (30 mg/dl)。不同危险人群非-HDL-C 治疗目标值见表 4 (**I 类推荐, B 级证据**)。

7.4 调脂达标策略

近 20 年来, 多项大规模临床试验结果一致显示, 他汀类药物在 ASCVD 一级和二级预防中均能显著降低心血管事件(包括心肌梗死、冠心病死亡和缺血性卒中等)危险。他汀类已成为防治这类疾病最为重要的药物。所以, 为了调脂达标, 临床上应首选他汀类调脂药物 (**I 类推荐, A 级证据**)。

然而, 如何合理有效使用他汀类药物存有争议。新近国外有指南推荐临床上起始就使用高强度(相当于最大允许使用剂量)他汀, 但在中国人人群中, 最大允许使用剂量他汀的获益递增及安全性尚未能确定^[42]。HPS2-THRIVE^[43] 研究表明, 采用完全相同的他汀药物和剂量, 中国人人群比欧洲人群可以达到更低的 LDL-C 水平。DYSIS-CHINA^[44] 研究显示, 增大他汀剂量并未使 LDL-C 达标率增加。CHILLAS^[45] 研究结果未显示高强度他汀在中国 ACS 患者中能更多获益。在中国人人群中, 安全性是使用高强度他汀需要关注的问题。越来越多的研究表明, 高强度他汀治疗伴随着更高的肌病以及肝酶上升风险, 而这在中国人人群中更为突出。HPS2-THRIVE 研究表明使用中等强度他汀治疗时, 中国患者肝脏不良反应发生率明显高于欧洲患者, 肝酶升高率(>正常值上限 3 倍)超过欧洲患者 10 倍, 而肌病风险也高于欧洲人群 10 倍。目前, 尚无关于中国人人群高强度他汀治疗的安全性数据。

他汀类药物调脂疗效的特点是每种他汀的起始剂量均有良好调脂疗效; 而当剂量倍增时, LDL-C 进一步降低幅度仅约 6% (他汀疗效 6% 效应)。他汀剂量倍增, 药费成比例增加, 而降低 LDL-C 疗效的增加相对较小。因此, 建议临床上依据患者血脂基线水平起始应用中等强度他汀, 根据个体调脂疗效和耐受情况, 适当调整剂量, 若胆固醇水平不达标, 与其他调脂药物(如依折麦布)联合应用, 可获得安全有效的调脂效果 (**I 类推荐, B 级证据**)。

7.5 其他血脂异常的干预

除积极干预胆固醇外, 其他血脂异常是否也需要进行处

理, 尚缺乏相关临床试验获益的证据。血清 TG 的合适水平为 < 1.7 mmol/L (150 mg/dl)。当血清 TG $\geq$ 1.7 mmol/L (150 mg/dl) 时, 首先应用非药物干预措施, 包括治疗性饮食、减轻体重、减少饮酒、戒烈性酒等。若 TG 水平仅轻、中度升高 [2.3~5.6 mmol/L (200~500 mg/dl)], 为了防控 ASCVD 危险, 虽然以降低 LDL-C 水平为主要目标, 但同时应强调非-HDL-C 需达到基本目标值。经他汀治疗后, 如非-HDL-C 仍不能达到目标值, 可在其基础上加用贝特类、高纯度鱼油制剂。对于严重高 TG 血症患者, 即空腹 TG $\geq$ 5.7 mmol/L (500 mg/dl), 应首先考虑使用主要降低 TG 和 VLDL-C 的药物(如贝特类、高纯度鱼油制剂或烟酸)。

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, 目前无药物干预的足够证据。

7.6 生活方式干预

血脂异常明显受饮食及生活方式的影响, 饮食治疗和生活方式改善是治疗血脂异常的基础措施。无论是否进行药物调脂治疗, 都必须坚持控制饮食和改善生活方式 (**I 类推荐, A 级证据**)。良好的生活方式包括坚持心脏健康饮食、规律运动、远离烟草和保持理想体重。生活方式干预是一种最佳成本/效益比和风险/获益比的治疗措施。

7.7 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 个月后, 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。

8 治疗性生活方式改变

要点提示: 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。

血脂异常与饮食和生活方式有密切关系, 饮食治疗和改善生活方式是血脂异常治疗的基础措施^[46]。无论是否选择药物调脂治疗, 都必须坚持控制饮食和改善生活方式(表 5)。在满足每日必需营养和总能量需要的基础上, 当摄入饱和脂肪酸和反式脂肪酸的总量超过规定上限时, 应该用不饱和脂肪酸来替代。建议每日摄入胆固醇小于 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%。一般人群摄入饱和脂肪酸应小于总能量的 10%; 而高胆固醇血症者饱和脂肪酸摄入量应小于总能量的 7%, 反式脂肪酸摄入量应小于总能量的 1%。高 TG 血症者更应尽可能减少每日摄入脂肪总量, 每日烹调油应少于 30 g。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)。

表 5 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

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

建议每日摄入碳水化合物占总能量的 50%~65%。选择使用富含膳食纤维和低升糖指数的碳水化合物替代饱和脂肪酸, 每日饮食应包含 25~40 g 膳食纤维(其中 7~13 g 为水溶性膳食纤维)。碳水化合物摄入以谷类、薯类和全谷物为主, 其中添加糖摄入不应超过总能量的 10%(对于肥胖和高 TG 血症者要求比例更低)。食物添加剂如植物固醇/烷醇(2~3 g/d), 水溶性/粘性膳食纤维(10~25 g/d)有利于血脂控制, 但应长期监测其安全性。

8.1 控制体重

肥胖是血脂代谢异常的重要危险因素。血脂代谢紊乱的超重或肥胖者的能量摄入应低于身体能量消耗, 以控制体重增长, 并争取逐渐减少体重至理想状态。减少每日食物总能量(每日减少 300~500 kcal), 改善饮食结构, 增加身体活动, 可使超重和肥胖者体重减少 10% 以上。维持健康体重(BMI:20.0~23.9 kg/m²), 有利于血脂控制。

8.2 身体活动

建议每周 5~7 天、每次 30 min 中等强度代谢运动。对于 ASCVD 患者应先进行运动负荷试验, 充分评估其安全性后, 再进行身体活动。

8.3 戒烟

完全戒烟和有效避免吸入二手烟, 有利于预防 ASCVD, 并升高 HDL-C 水平。可以选择戒烟门诊、戒烟热线咨询以及药物来协助戒烟。

8.4 限制饮酒

中等量饮酒(男性每天 20~30 g 乙醇, 女性每天 10~20 g 乙醇)能升高 HDL-C 水平。但即使少量饮酒也可使高 TG 血症患者 TG 水平进一步升高。饮酒对于心血管事件的影响尚无确切证据, 提倡限制饮酒。

9 调脂药物治疗

要点提示: 他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石; 推荐将中等强度的他汀作为中国血脂异常人群的常用药物; 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; 注意观察调脂药物的不良反应。

人体血脂代谢途径复杂, 有诸多酶、受体和转运蛋白参与。临床上可供选用的调脂药物有许多种类, 大体上可分为两大类: (1) 主要降低胆固醇的药物。 (2) 主要降低 TG 的药物。其中部分调脂药物既能降低胆固醇, 又能降低 TG。对于严重的高脂血症, 常需多种调脂药联合应用, 才能获得良好疗效。

9.1 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。

9.1.1 他汀类

他汀类(statins)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。

他汀类药物问世在人类 ASCVD 防治史上具有里程碑式的意义。4S^[47] 临床试验首次证实他汀类可降低冠心病死亡率和患者的总死亡率, 此后的 CARE^[48]、LIPID^[49]、LIPS^[50] 等研究也证实这类药物在冠心病二级预防中的重要作用。HPS^[51] 研究表明, 在基线胆固醇不高的高危人群中, 他汀类治疗能获益。强化他汀治疗的临床试验主要有 PROVE-IT^[52]、A to Z^[53]、TNT^[54]、MIRACL^[55] 和 IDEAL^[56] 等, 与常规剂量他汀类相比, 冠心病患者强化他汀治疗可进一步降低心血管事件^[52, 54], 但降低幅度不大^[53, 56], 且不降低总死亡率^[57]。ASTEROID^[58] 研究证实他汀类药物可逆转冠状动脉粥样硬化斑块。WOSCOPS^[59]、AFCAPS/TexCAPS^[60]、CARDS^[61]、JUPITER^[62]、HPS^[51] 等研究将他汀类应用从 ASCVD 患者扩展到一级预防和更广泛的人群。目前他汀类在心血管病高危人群一级预防中的作用已得到肯定, 但在心血管病低危人群中的应用效果有待于进一步研究。多项研究针对特殊人群进行了探索, SPARCL^[63]、PROSPER^[64]、CARDS^[61]、ALLHAT-LLT^[65] 和 ASCOT-LLA^[66] 研究分别显示出他汀在卒中、老年人、糖尿病及高血压患者中有临床获益。此外, 中国的临床研究证据不支持 ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI) 术前短期强化他汀治疗的心血管获益, 最新国外指南也未对 PCI 围术期短期强化他汀干预策略予以推荐。

他汀类药物适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症和 ASCVD 患者。目前国内临床上有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。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 降低幅度可稍有增多。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^[67]。如果应用他汀类后发生不良反应, 可采用换用另一种他汀、减少剂量、隔日服用^[68]或换用非他汀类调脂药等方法处理。

胆固醇治疗研究者协作组(CTT)分析结果表明, 在心血管危险分层不同的人群中, 他汀治疗后, LDL-C 每降低 1 mmol/L, 主要心血管事件相对危险减少 20%, 全因死亡率降低 10%, 而非心血管原因引起的死亡未见增加^[57, 69]。现有研究反复证明, 他汀降低 ASCVD 事件的临床获益大小与其降低 LDL-C 幅度呈

线性正相关, 他汀治疗产生的临床获益来自 LDL-C 降低效应。不同种类与剂量的他汀降低 LDL-C 幅度见表 6^[35]。

表 6 他汀类药物降低胆固醇强度

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; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

血脂康胶囊虽被归入调脂中药, 但其调脂机制与他汀类似, 系通过现代 GMP 标准工艺, 由特制红曲加入稻米生物发酵精制而成, 主要成份为 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。中国冠心病二级预防研究 (CCSPS) 及其他临床研究^[70-73]证实, 血脂康胶囊能够降低胆固醇, 并显著降低冠心病患者总死亡率、冠心病死亡率以及心血管事件发生率, 不良反应少。

绝大多数人对他汀的耐受性良好, 其不良反应多见于接受大剂量他汀治疗者, 常见表现如下:

肝功能异常^[74, 75]: 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 (alanine aminotransferase, ALT) 和 (或) 天 (门) 冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 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。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^[76, 77]。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。

长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险^[78], 发生率约 10%~12%, 属他汀类效应。他汀类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, 有他汀类治疗适应证者都应坚持服用此类药物。

他汀治疗可引起认知功能异常^[79], 但多为一过性, 发生概率不高。荟萃分析结果显示他汀对肾功能无不良影响^[80]。他汀类药物的其他不良反应还包括头痛、失眠、抑郁以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。

9.1.2 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^[41]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^[81]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 (chronic kidney disease, 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, 主要表现为头痛和消化道症状, 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。

9.1.3 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^[82, 83]。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; 极为罕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。

9.1.4 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^[84]。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 β 脂蛋白血症和血清 TG > 4.5 mmol/L (400 mg/dl)。

9.1.5 其他调脂药

脂必泰是一种红曲与中药 (山渣、泽泻、白术) 的复合制剂。常用剂量为每次 0.24~0.48 g, 2 次/d, 具有轻中度降低胆固醇作用^[85, 86]。该药的不良反应少见。

多廿烷醇是从甘蔗蜡中提纯的一种含有 8 种高级脂肪伯醇的混合物, 常用剂量为 10~20 mg/d, 调脂作用起效慢, 不良反应少见^[87, 88]。

9.2 主要降低 TG 的药物

有 3 种主要降低 TG 的药物: 贝特类、烟酸类和高纯度鱼油制剂。

9.2.1 贝特类

贝特类通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor - α , PPAR α) 和激活脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 而降低血清 TG 水平和升高 HDL-C 水平^[89-93]。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^[90-92]。

9.2.2 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%^[94]。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^[95, 96], 欧美多国已将烟酸类药物淡出调脂药物市场。

9.2.3 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。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^[97-99]。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。早期有临床研究^[100]显示高纯度鱼油制剂可降低心血管事件, 但未被随后的临床试验^[101, 102]证实。

9.3 新型调脂药物

近年来在国外已有 3 种新型调脂药被批准临床应用。

9.3.1 微粒体 TG 转移蛋白抑制剂

洛美他派 (lomitapide, 商品名为 Juxtapid) 于 2012 年由美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 主要用于治疗 HoFH。可使 LDL-C 降低约 40%。该药不良反应发生率较高, 主要表现为转氨酶升高或脂肪肝^[103, 104]。

9.3.2 载脂蛋白 B₁₀₀ 合成抑制剂

米泊美生 (mipomersen) 是第 2 代反义寡核苷酸, 2013 年 FDA 批准可单独或与其他调脂药联合用于治疗 HoFH。作用机制是针对 Apo B 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 转录的反义寡核苷酸, 减少 VLDL 的生成和分泌, 降低 LDL-C 水平, 可使 LDL-C 降低 25%。该药最常见的不良反应为注射部位反应, 包括局部红疹、肿胀、瘙痒、疼痛, 绝大多数不良反应属于轻中度^[105]。

9.3.3 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、evolucumab 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。欧盟医管局和美国 FDA 已批准 evolucumab 与 alirocumab 两种注射型 PCSK9 抑制剂上市。初步临床研究表明, 该药可使 LDL-C 降低 40%~70%^[106], 并可减少心血管事件^[106, 107]。至今尚无严重或危及生命的不良反应报道^[108]。国内尚处于临床试验阶段。

9.4 调脂药物的联合应用

调脂药物联合应用可能是血脂异常干预措施的趋势, 优势在于提高血脂控制达标率, 同时降低不良反应发生率。由于他汀类药物作用肯定、不良反应少、可降低总死亡率, 联合调脂方案多由他汀类与另一种作用机制不同的调脂药组成。针对调脂药物的不同作用机制, 有不同的药物联合应用方案。

9.4.1 他汀与依折麦布联合应用

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^[109-111]。多项临床试验观察到依折麦布与不同种类他汀联用有良好的调脂效果^[110, 112, 113]。IMPROVE-IT 和 SHARP 研究分别显示 ASCVD 极高危患者及 CKD 患者采用他汀与依折麦布联用可降低心血管事件^[41, 81]。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(I 类推荐, B 级证据)。

9.4.2 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。贝特类药物包括非诺贝特、吉非贝齐、苯扎贝特等, 以非诺贝特研究最多, 证据最充分^[114]。既往研究提示, 他汀与非诺贝特联用可使高 TG 伴低 HDL-C 水平患者心血管获益^[115]。非诺贝特适用于严重高 TG 血症伴或不伴低 HDL-C 水平的混合型高脂血症患者, 尤其是糖尿病和代谢综合征时伴有的血脂异常, 高危心血管疾病患者他汀类治疗后仍存在 TG 或 HDL-C 水平控制不佳者。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。吉非贝齐与他汀类药物合用发生肌病的危险性相对较多, 开始合用时宜用小剂量, 采取晨服贝特类药物、晚服他汀类药物的方式, 避免血药浓度的显著升高, 并密切监测肌酶和肝酶, 如无不良反应, 可逐步增加他汀剂量。

9.4.3 他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用

尽管 PCSK9 抑制剂尚未在中国上市, 他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用已成为欧美国家治疗严重血脂异常尤其是 FH 患者的联合方式, 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。

9.4.4 他汀与 n-3 脂肪酸联合应用

他汀与鱼油制剂 n-3 脂肪酸联合应用可用于治疗混合型高脂血症, 且不增加各自的不良反应。由于服用较大剂量 n-3 多不饱和脂肪酸有增加出血的危险, 并增加糖尿病和肥胖患者热卡摄入, 不宜长期应用。此种联合是否能够减少心血管事件尚在探索中。

10 血脂异常治疗的其他措施

要点提示: 脂蛋白血浆置换、肝移植、部分回肠旁路手术和门腔静脉分流术, 作为辅助治疗措施用于 FH 患者。脂蛋白血浆置换效果肯定。

10.1 脂蛋白血浆置换

脂蛋白血浆置换是 FH^[116], 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, 副作用包括低血压、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, 相关副作用发生率已降低。

10.2 肝移植和其他手术治疗

肝移植可使 LDL-C 水平明显改善。单纯肝移植或与心脏移植联合, 虽然是一种成功的治疗策略, 但有多种弊端, 包括移植术后并发症多和死亡率高、供体缺乏、终生服用免疫抑制剂等, 因此, 临床上极少应用。虽然部分回肠旁路手术和门腔静脉分流术并不推荐, 但极严重纯合子 FH 患者在缺乏更有效的治疗时, 可考虑采用^[116]。

11 特殊人群血脂异常的管理

要点提示: 高血压、糖尿病等人群的血脂管理, 同样遵循在 ASCVD 发病危险评估基础上, 结合伴随疾病特点开展血脂个性化管理。

11.1 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^[117]。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^[61]。应根据心血管疾病危险程度确定 LDL-C 目标水平^[118]。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。糖尿病患者血脂异常的处理原则按照 ASCVD 危险评估流程图(图 1)进行危险分层干预管理。根据血脂异常特点, 首选他汀类药物联合应用, 如合并高 TG 伴或不伴低 HDL-C 者, 可采用他汀类与贝特类药物联合应用。

11.2 高血压

高血压合并血脂异常者, 调脂治疗应根据不同危险程度确定调脂目标值(图 1)。调脂治疗能够使多数高血压患者获得很好的效益, 特别是在减少冠心病事件方面可能更为突出^[66]。因此, 高血压指南建议, 中等危险的高血压患者均应启动他汀治疗。新近公布的 HOPE-3^[119, 120] 研究结果提示, 对于中等危险者, 他汀类治疗显著降低总体人群的心血管事件; 对于收缩压 > 143.5 mmHg 的亚组人群, 他汀与降压药联合应用, 使心血管危险下降更为显著。

11.3 代谢综合征

代谢综合征是一组以肥胖、高血糖(糖调节受损或糖尿病)、高血压以及血脂异常[高 TG 血症和(或)低 HDL-C 血症]集结发病的临床征候群, 特点是机体代谢上相互关联的危险因素在同一个体的组合。这些因素直接促进 ASCVD 的发生, 也增加 2 型糖尿病的发病危险。有证据表明代谢综合征患者是发生心血管疾病的高危人群。与非代谢综合征人群相比, 其罹患心血管病和 2 型糖尿病的危险均显著增加^[121]。

目前, 国际上有关代谢综合征组分中的高血糖、高血压及血脂异常的判断切点已基本达成共识。但是, 作为代谢综合征的核心指标—肥胖, 尤其是中心型肥胖的诊断标准各不相同。基于我国人群的研究证据所制定的代谢综合征诊断标准为具备以下 3 项或更多项: (1) 中心型肥胖和(或)腹型肥胖: 腰围男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm; (2) 高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.10 mmol/L (110 mg/dl) 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.80 mmol/L (140 mg/dl) 及(或)已确诊为糖尿病并治疗者; (3) 高血压: 血压 $\geq 130/85$ mmHg 及(或)已确诊为高血压并治疗者; (4) 空腹 TG ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dl); (5) 空腹 HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dl)。

代谢综合征的主要防治目标是预防 ASCVD 以及 2 型糖尿病, 对已有 ASCVD 者要预防心血管事件再发。积极持久的生活方式干预是达到治疗目标的重要措施。原则上应先启动生活方式治疗, 如果不能达到目标, 则应针对各个组份采取相应药物治疗。代谢综合征血脂代谢紊乱方面的治疗目标是 LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dl)、TG < 1.7 mmol/L (150 mg/dl)、HDL-C ≥ 1.0 mmol/L (40 mg/dl)。

11.4 慢性肾脏疾病 (CKD)

CKD 常伴随血脂代谢异常并促进 ASCVD 的发生。尚无

临床研究对 CKD 患者 LDL-C 治疗目标进行探索。在可耐受的前提下, 推荐 CKD 患者应接受他汀类治疗。治疗目标: 轻、中度 CKD 者 LDL-C < 2.6 mmol/L, 非-HDL-C < 3.4 mmol/L; 重度 CKD、CKD 合并高血压或糖尿病者 LDL-C < 1.8 mmol/L, 非-HDL-C < 2.6 mmol/L。推荐中等强度他汀类治疗, 必要时联合胆固醇吸收抑制剂。终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)和血透患者, 需仔细评估降胆固醇治疗的风险和获益, 建议药物选择和 LDL-C 目标个体化。

CKD 患者是他汀类引起肌病的高危人群, 尤其是在肾功能进行性减退或肾小球滤过率(GFR) < 30 ml/(min $\cdot$ 1.73²)时, 并且发病风险与他汀剂量密切相关, 故应避免大剂量应用。中等强度他汀治疗 LDL-C 不能达标时, 推荐联合应用依折麦布^[81]。贝特类可升高肌酐水平, 中重度 CKD 患者与他汀联用时, 可能增加肌病风险。

11.5 家族性高胆固醇血症 (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。其突出的临床特征是血清 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 水平常 > 8.5 mmol/L (328 mg/dl), 而 HoFH 的血清 TC 水平常 > 13.5 mmol/L (521 mg/dl)。如果未经治疗, HeFH 患者常常在年过 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^[116]。治疗要点首先是所有 FH 患者包括 HoFH 和 HeFH 患者均须采取全面的治疗性生活方式改变: 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 患者从青少年起即应开始长期坚持他汀类治疗, 可显著降低 ASCVD 危险。调脂治疗的目标水平与心血管疾病高危者相同。LDL 受体低下的患者接受他汀类治疗后 LDL-C 降低 25%, 而无 LDL 受体的患者仅降低 15%。事实上, FH 患者常需要两种或更多种调脂药物的联合治疗。心血管疾病极高危患者, 经联合调脂药物治疗, 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。

11.6 卒中

对于非心源性缺血性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, 均推荐给予他汀类药物长期治疗, 以减少卒中和心血管事件危险(**I 类推荐, A 级证据**)^[63]。若患者基线 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/dl), 他汀类药物治疗效果证据明确; 而基线 LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dl) 时, 目前尚缺乏临床证据。颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率 70%~99%)导致的缺血性卒中或 TIA 患者, 推荐目标值为 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dl) (**I 类推荐, B 级证据**)。长期使用他汀类药物总体上是安全的。有脑出血病史的非心源性缺血性卒中或 TIA 患者应权

衡风险和获益合理使用他汀类药物。

11.7 高龄老年人

≥80 岁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, 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功能和肌酸激酶。因尚无高龄老年患者他汀类药物治疗靶目标的随机对照研究, 对高龄老年人他汀类药物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。

指南修订联合委员会:

国家心血管病中心国家心血管病专家委员会
中华医学会心血管病学分会
中华医学会糖尿病学分会
中华医学会内分泌学分会
中华医学会检验医学分会

指南修订工作组:

组长: 诸骏仁 高润霖

主要执笔人:

赵水平 陆国平 赵冬 李建军

成员(按拼音顺序):

陈红 陈伟伟 陈文祥 董吁钢 高润霖
高炜 高妍 葛均波 韩雅玲 胡大一
霍勇 纪立农 贾国良 贾伟平 李光伟
李建军 李向平 李小鹰 李莹 李勇
廖玉华 刘静 刘梅林 陆国平 陆菊明
陆宗良 马冠生 马虹 宁光 宁田海
潘柏申 潘长玉 彭道泉 沈卫峰 王拥军
王增武 吴学思 武阳丰 徐成斌 鄢盛恺
严晓伟 杨晓光 叶平 游凯 曾定尹
曾正陪 詹思延 张运 赵冬 赵水平
诸骏仁 邹大进

学术秘书: 陈伟伟 马丽媛

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). 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3: 243-252.
- [3] 丁文清, 董虹李, 米杰. 中国儿童青少年血脂异常流行现状 meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2015, 36: 71-77.
- [4] 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. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- [5] Ren J, Grundy SM, Liu J, et al. Long-term coronary heart disease risk associated with very-low-density lipoprotein cholesterol in Chinese: the results of a 15-Year Chinese Multi-Provincial Cohort Study (CMCS). *Atherosclerosis*, 2010, 211: 327-332.
- [6] 王森, 赵冬, 王薇, 等. 中国 35~64 岁人群血清甘油三酯与心血管病发病危险的关系. *中华心血管病杂志*, 2008, 36: 940-943.
- [7] 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人人群缺血性心血管病事件的预测作用. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 643-646.
- [8] 李剑虹, 王丽敏, 米生权, 等. 2010 年我国成年人血脂异常知晓率和治疗率及控制率调查. *中华预防医学杂志*, 2012, 46: 687-691.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1-30.
- [10] Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk for cardiovascular disease in a Chinese population: the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22: 380-388.
- [11] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序. *中华医学杂志*, 2016, 96: 250-253.
- [12] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2889-2934.
- [13] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the Europe Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
- [14] 赵水平. 血脂基础. 赵水平主编. 血脂学研修全集. 长沙: 中南大学出版社, 2014. 2-107.
- [15] Ballantyne CM. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders, 2014.
- [16] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*, 2015, 9: 129-169.
- [17] 鄢盛恺. 应进一步加强血脂检验与临床的联系. *临床检验杂志*, 2008, 26: 243-245.
- [18] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 2292-2333.
- [19] Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 717-724.
- [20] Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: The PRIME study. *Atherosclerosis*, 2002, 163: 377-384.
- [21] Son JI, Chin SO, Woo JT. Treatment guidelines for dyslipidemia: summary of the expanded second version. *J Lipid Atheroscler*, 2012, 1: 45-59.
- [22] Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20: 517-523.
- [23] 赵水平. 高脂血症的临床表现及分型. *中国临床医生*, 2003, 31: 23-25.
- [24] Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin*

- Lipidol, 2013, 7: 561–565.
- [25] Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: a review of the natural history, diagnosis, and management. *Cardiol Ther*, 2015, 4: 25–38.
- [26] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2: 655–666.
- [27] 武阳丰, 赵冬, 周北凡, 等. 中国成人血脂异常诊断和危险分层方案的研究. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 428–433.
- [28] Zhao D, Liu J, Xie W, et al. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12: 301–311.
- [29] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35–64 岁人群胆固醇水平与 10 年心血管病发病危险的前瞻性研究. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 169–173.
- [30] 刘静, 赵冬, 秦兰萍, 等. 低密度脂蛋白胆固醇与心血管病发病关系的前瞻性研究. *中华心血管病杂志*, 2001, 29: 561–565.
- [31] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*, 2009, 119: 3078–3084.
- [32] Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia – Full report. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: 29–60.
- [33] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine Practice*, 2012;18 Suppl 1: 1–78.
- [34] Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*, 2013, 29: 151–167.
- [35] Rabar S, Harker M, Flynn N, et al. On behalf of the Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2014, 349: 1–6.
- [36] Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*, 2006, 113: 791–798.
- [37] Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2004, 94: 20–24.
- [38] 胡大一. 降低密度脂蛋白胆固醇是硬道理. *中华心血管病杂志*, 2015, 43: 3–4.
- [39] 赵水平, 黄贤圣, 胡大一. 比较 ACC/AHA 与 ESC/EAS 血脂指南. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 898–899.
- [40] 孙艺红, 胡大一. 如何理解强化剂量他汀的证据和获益. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 899–901.
- [41] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387–2397.
- [42] Dai W, Huang XS, Zhao SP. No evidence to support high-intensity statin in Chinese patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*, 2016, 204: 57–58.
- [43] 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. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1279–1291.
- [44] Zhao SP, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS). *Atherosclerosis*, 2014, 235: 463–469.
- [45] Zhao SP, Peng DQ, Yu BL, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial. *Atherosclerosis*, 2014, 233: 707–712.
- [46] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 正确认识合理使用调脂药物. *中华心血管病杂志*, 2001, 29: 705–706.
- [47] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383–1389.
- [48] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001–1009.
- [49] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349–1357.
- [50] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 287: 3215–3222.
- [51] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7–22.
- [52] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495–1504.
- [53] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, 292: 1307–1316.
- [54] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425–1435.
- [55] 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. *JAMA*, 2001, 285: 1711–1718.
- [56] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437–2445.
- [57] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670–1681.
- [58] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity

- statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295: 1556–1565.
- [59] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301–1307.
- [60] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, 279: 1615–1622.
- [61] 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): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685–696.
- [62] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195–2207.
- [63] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callaham A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006, 355: 549–559.
- [64] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623–1630.
- [65] The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, 288: 2998–3007.
- [66] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial –Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149–1158.
- [67] 陈红, 任景怡, 武蓓, 等. 停用辛伐他汀对冠心病及冠心病危险因素患者血管内皮功能的影响. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 531–535.
- [68] Li JJ, Yang P, Liu J, et al. Impact of 10 mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 139–142.
- [69] Mihaylove B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012, 380: 581–590.
- [70] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 109–115.
- [71] Lu ZL, Kou WR, Du BM, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 1689–1693.
- [72] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Impact of Xuezhikang on coronary events in hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Ann Med*, 2010, 42:231–240.
- [73] Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 2004, 110: 915–920.
- [74] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 89C–94C.
- [75] Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S47–S57.
- [76] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S58–S71.
- [77] 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. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1012–1022.
- [78] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S17–S29.
- [79] Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S5–S16.
- [80] Geng Q, Ren JY, Song JX, et al. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol*, 2014, 114: 562–570.
- [81] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, 2010, 160: 785–794.
- [82] Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15: 292–303.
- [83] Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug. *Atherosclerosis*, 2009, 207: 16–23.
- [84] Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*, 2001, 110: 352–360.
- [85] Xu DY, Shu J, Huang QY, et al. Evaluation of the lipid lowering ability, anti-inflammatory effects and clinical safety of intensive therapy with Zhibitai, a Chinese traditional medicine. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 237–241.
- [86] 许丹焰, 舒君, 黄全跃, 等. 脂必泰与阿托伐他汀疗效及安全性对比研究. *中华内科杂志*, 2010, 49: 392–395.
- [87] 刘顺, 谭茗月, 赵水平, 等. 多廿烷醇对高脂血症患者血脂谱和血红素氧合镁 1 的作用. *中华心血管病杂志*, 2012, 40: 840–843.
- [88] 多廿烷醇临床应用专家共识组. 新型调脂植物药—多廿烷醇临床应用专家共识. *中华内科杂志*, 2008, 47: 961–963.
- [89] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341: 410–418.
- [90] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1849–1861.
- [91] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1563–1574.

- [92] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375: 1875-1884.
- [93] 诸骏仁, 叶平, 寇文谔, 等. 微粒化非诺贝特治疗血脂异常的疗效与耐受性研究. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 152-155.
- [94] Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 440-446.
- [95] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2255-2267.
- [96] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014, 371: 203-212.
- [97] Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988, 318: 549-557.
- [98] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1645S-1654S.
- [99] Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids*, 1996, 31: 243-252.
- [100] GISSI-Prevention Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999, 354: 447-455.
- [101] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2015-2026.
- [102] Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1800-1808.
- [103] Cuchel M, Meagher EA, du TTH, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2013, 381: 40-46.
- [104] Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2014, 129: 1022-1032.
- [105] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 375: 998-1006.
- [106] Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1108-1118.
- [107] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1500-1509.
- [108] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1489-1499.
- [109] Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*, 2007, 99: 673-680.
- [110] Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin*, 2007, 232009-2026.
- [111] Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 2003, 107: 2409-2415.
- [112] Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 2125-2134.
- [113] Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*, 2003, 24: 717-728.
- [114] Jones PH, Davidson MH, Goldberg AC, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: Pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *J Clin Lipidol*, 2009, 3: 125-137.
- [115] 任景怡, 陈红, 罗宇. 联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 122-126.
- [116] 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. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2146-2157.
- [117] American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Position statement & ADA statement. *Diabetes Care*, 2004, 27(suppl): S68-71.
- [118] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版). *中华糖尿病杂志*, 2014, 6: 447-498.
- [119] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *New Engl J Med*, 2016, 374: 2021-2031.
- [120] Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2032-2043.
- [121] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, 112: 2735-2752.

(收稿日期 : 2016-08-03)

(编辑 : 宁田海)

附件 1

临床血脂测定建议

血脂测定是血脂异常防治的重要组成部分,测定结果准确是有效开展血脂异常防治工作的基本要求。多种因素影响血脂测量结果的准确性,包括受试者和标本情况、测定方法、仪器试剂、测定操作等。现根据中华医学会检验医学分会有关建议和我国相关行业或国家标准,考虑我国目前血脂测定实际情况,综合中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会的意见,就血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白(Apo) A1、Apo B 及脂蛋白(a) [Lp(a)] 等血脂项目的测定提出建议,以促进我国血脂测定进一步规范化与标准化,保障血脂异常防治工作的有效开展。

1 受试者准备及标本采集与处理

许多分析前因素会影响血脂水平,主要包括:生物学因素,如个体间、性别、年龄和种族;行为因素,如饮食、肥胖、吸烟、紧张、饮酒、饮咖啡和锻炼等;临床因素,如(1)疾病继发(内分泌或代谢性疾病、肾脏疾病、肝胆疾病及其他),(2)药物诱导(抗高血压药、免疫抑制剂及雌激素等);标本收集与处理,如禁食状态、血液浓缩、抗凝剂与防腐剂、毛细血管与静脉血、标本贮存等。建议采取以下措施减少可控分析前因素对血脂检测结果的影响:

① 采集标本前受试者处于稳定代谢状态,至少 2 周内保持一般饮食习惯和稳定体重。

② 采集标本前受试者 24 h 内不进行剧烈身体活动。

③ 采集标本前受试者禁食约 12 h。

④ 用静脉血作血脂测定标本,抽血前受试者坐位休息至少 5 min,除特殊情况外,受试者取坐位接受抽血。

⑤ 静脉穿刺时止血带使用不超过 1 min。

⑥ 血液标本保持密封,避免震荡。

⑦ 用血清作血脂分析样品,血液标本在 1~2 h 内离心,分离血清(含促凝剂采血管可在更短时间内离心)。

⑧ 及时分析血清样品,尽量避免样品存放,若必须储存,需保持样品密封,短期(3 天内)可存于 4℃,长期需存于 -70℃ 以下。

2 测定方法选择

血脂测定各方法原理不同,分析性能、易操作性和分析成本也有差异,血脂常规测定应酌情选择合适的测定方法。

2.1 血清 TC 测定

血清 TC 测定方法包括化学法、色谱法和酶法等,其中酶法最为简便、易自动化、分析性能良好,是目前 TC 常规测定普遍使用的方法。其他方法目前仅用于某些特殊情况(如特定化学法和色谱法用作参考方法)。建议采用酶法进行血清 TC 常规测定。

2.2 血清 TG 测定

血清 TG 测定方法包括化学法、色谱法和酶法等,酶法同样是目前普遍采用的 TG 常规测定方法。目前多数 TG 酶法测定的是总甘油,部分酶法扣除游离甘油。建议采用酶法进行血清 TG 常规测定,一般可使用总甘油测定方法,必要时应考虑

使用可消除游离甘油影响的测定方法。

2.3 血清 HDL-C 测定

血清 HDL-C 测定曾出现过许多方法,大致可分为超速离心法、电泳法、色谱法、沉淀法、匀相法等。早期 HDL-C 常规测定主要采用的是沉淀法,经严格论证的沉淀法可实现较高的分析特异性,但其主要缺点是需预先对标本进行沉淀、离心等处理,结果易受高 TG 的影响。目前 HDL-C 常规测定的主要方法为匀相法,包括清除法、PEG 修饰酶法、选择性抑制法、免疫分离法等,匀相法的最大优点是使用方便,不需样品处理,分析性能良好,但部分方法可能存在特异性问题。建议采用匀相法进行血清 HDL-C 常规测定。

2.4 血清 LDL-C 测定

血清 LDL-C 测定方法包括超速离心法、电泳法、色谱法、公式计算法、沉淀法、匀相法等,常规采用的主要方法为公式计算法、沉淀法和匀相法。公式计算法曾是国际上使用最普遍的 LDL-C 测定方法,目前在部分国家仍被广泛使用。此法常用公式是 Friedewald 公式: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (mg/dl) 或 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$ (mmol/L)。其最大的优点是无需检测、计算简便,在 TG 低于 2.8 mmol/L (250 mg/dl) 的情况下有一定的可靠性;局限性是不能用于 TG > 4.5 mmol/L (TG > 400 mg/dl) 或某些异常脂蛋白血症的标本,LDL-C 结果的可靠性受 TC、TG 和 HDL-C 3 项指标测定质量的影响。部分国家曾用沉淀法测定 LDL-C,但因其特异性有限且操作繁琐,应用不甚广泛。匀相法是我国目前测定 LDL-C 的主要方法,包括清除法、杯芳烃法、可溶性反应法和保护性试剂法等,这类方法使用方便,可分析高 TG 样品,但部分方法可能存在特异性问题。建议常规采用匀相法测定 LDL-C。

2.5 血清 Apo A1、Apo B 和 Lp(a) 测定

血清 Apo A1、Apo B 和 Lp(a) 测定基本上基于免疫化学原理。早期测定多采用免疫电泳法、免疫扩散法、放射免疫法和酶联免疫吸附法等,这些方法操作复杂,分析性能有限,现已很少使用。目前主要采用免疫比浊法,包括透射比浊法和散射比浊法,这些方法使用方便,分析性能良好,部分 Lp(a) 测定方法可能存在较明显的特异性问题。建议采用免疫比浊法常规测定血清 Apo A1、Apo B 和 Lp(a)。

3 分析系统选择

上述方法所需运行的特定仪器、试剂和校准物及其工作参数等称为分析系统。目前血脂常规测定普遍采用商品仪器、试剂和校准物,品牌众多,因此同一方法下可有众多分析系统。不同分析系统的分析性能常不同,因此选择可靠的分析系统是保证血脂分析质量的关键。

3.1 分析系统类型

按分析仪器的自动化程度,可分为全自动(全自动生化分析仪)、半自动(半自动分析仪)和手工(分光光度计)分析系统。半自动和手工分析系统除包括分析仪器、试剂和校准物外,还包括移液和温育等设备或器具。目前我国绝大多数临床实验室使用全自动分析系统,少数小型实验室可能使用半自动分析

系统。自动化程度越高,影响因素越少。建议采用全自动分析系统进行血脂常规测定,适宜时可使用半自动分析系统。

按仪器、试剂和校准物来源,分析系统可分为 3 种:(1) 封闭系统:仪器、试剂和校准物来自同一厂商,配套使用,工作参数内置。(2) 开放系统:试剂和校准物来自同一厂商,配套使用,仪器另选,参数一般由试剂厂商提供。(3) 组合系统:仪器、试剂和校准物来自不同厂商或机构,由实验室自己组合并建立工作参数。目前我国 3 种分析系统均广泛应用,可根据实验室具体情况进行选择。

3.2 分析系统质量技术指标

所选用的分析系统应符合下列质量技术指标。

3.2.1 精密度、正确度和准确度

精密度指在多次独立检验分析中重复分析同一样品所得结果的一致程度,反映分析系统的随机误差,用变异系数表示。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 和 Lp(a)测定的变异系数应分别小于 3%、5%、4%、4%、3%、3% 和 4%。

正确度指在多次独立检验分析中重复分析同一样品所得结果的均值与靶值的差异,反映分析系统的系统误差,用偏倚(B)表示。靶值一般指参考(标准)物质定值或参考方法测定值。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 和 Lp(a)测定的偏倚应分别在 $\pm 3\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 5\%$ 和 $\pm 10\%$ 范围内。

准确度指在多次独立检验分析中单次分析多个代表性样品所得结果与靶值的最大差异,用总误差表示。靶值一般指参考方法或其他可靠方法的测定值。在分析系统特异性良好的前提下,准确度由精密度和正确度决定(用公式表示为:总误差 = 偏倚绝对值 + $1.96 \times$ 变异系数)。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定的总误差应分别小于 9%、15%、13% 和 12%。

精密度、正确度和准确度,尤其准确度是分析系统的主要分析质量指标。目前我国绝大多数血脂分析系统精密度良好,部分分析系统可能存在正确度和准确度问题。

3.2.2 特异性

特异性是影响准确度的重要因素。分析系统应具备只作用于目标血脂指标、不受其他血清成分影响的能力。目前我国 TC 和 TG 分析系统特异性良好,部分脂蛋白和载脂蛋白分析系统可能存在特异性问题。

3.2.3 校准

校准是正确度的决定因素。分析系统校准物的定值应使

临床标本测定结果可溯源到已有的参考系统。

3.2.4 检测范围

分析系统检测范围应至少覆盖下列血脂范围:TC: 2~10 mmol/L, TG: 0.3~10.0 mmol/L, HDL-C: 0.3~2.5 mmol/L, LDL-C: 0.5~7.0 mmol/L, Apo A1: 0.5~2.0g/L, Apo B: 0.5~2.0g/L, Lp(a): 5~800 mg/L。

3.3 分析系统性能验证

任何新选用的分析系统,在用于临床样品检验前,均应进行性能验证,以保证分析系统性能符合上述质量技术指标。具体验证方法可参阅有关行业标准或文献。

3.4 血脂分析

使用经过验证的分析系统进行临床标本的血脂分析,按分析系统或试剂说明书规定的程序进行分析操作。

4 质量控制和保证

临床实验室应规定血脂测定各主要环节的工作条件和程序,血脂测定应按规定进行。

我国医疗机构中标本采集和检验分析工作多分属不同部门,部门间应密切沟通,保证相关工作程序的有效实施,尽量减小分析前因素对血脂测定的影响。

临床实验室应根据工作经验、行业交流、科学文献等选用性能可靠的血脂测定方法和分析系统(主要是试剂和校准物品牌)。应尽量保持使用同种分析系统,不宜随意、频繁更换。

临床实验室应进行内部质量控制。质控品应适宜血脂分析,足够均匀、稳定,浓度在主要医学决定水平附近,至少有两个水平;应尽量长期保持使用同种质控品,不宜频繁更换;每批检验分析至少分析一次质控品。

临床实验室应定期参加国家或地区认可的室间质量评价计划。

5 结果报告与解释

临床实验室应以我国法定计量单位(mmole/L)报告 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定结果,需要时,可另外给出传统单位(mg/dl)结果。

血脂检验报告应注明我国血脂异常防治指南规定的主要医学决定水平。

对血脂测定结果的解释,需考虑分析变异、个体内生物学变异的影响,血脂结果在医学决定水平附近时,需根据多次血脂测定结果做出判断。

附件 2

动脉粥样硬化性心血管疾病发病危险分层图

