

血脂异常基层诊疗指南(实践版·2019)



扫一扫下载指南原文

中华医学会 中华医学会杂志社 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.1671-7368.2019.05.004

Guideline for primary care of dyslipidemias:practice version(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

目前我国居民动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)成为首位死亡原因^[1]。血脂异常为 ASCVD 发生发展中最主要的致病性危险因素^[2]。美国已经成功降低了冠心病死亡率,其中胆固醇水平的降低贡献最大^[3];而近年中国冠心病死亡率不断增加,首位原因为胆固醇水平升高,占 77%^[4]。因此,有效控制血脂异常,对我国 ASCVD 防控具有重要意义。

(一)定义

血脂是指血清中的胆固醇、甘油三酯(triglyceride, TG)和类脂(如磷脂)等的总称。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高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)血症在内的各种血脂异常^[5]。

非高密度脂蛋白总胆固醇(non-HDL)=总胆固醇(TC) - HDL-C。

(二)分类

简单的分类有病因分类和临床分类两种。

1. 病因分类:

(1)继发性高脂血症:是指由于其他疾病所引起血脂异常。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、骨髓瘤、多囊肿卵巢综合征等。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。

(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。例如编码低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, 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、Apo A5 基因突变导致,表现为重度高 TG 血症(TG>10 mmol/L)。

2. 临床分类:根据临床血脂检测的基本项目 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和 HDL-C 的值分类。

(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:总胆固醇和 TG 均有升高。

(4)低 HDL-C 血症:HDL-C 偏低。

二、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。

1. 建议 20~40 岁成年人至少每 5 年检测 1 次血脂。

2. 建议 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。

三、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。我国 ASCVD 一级预防血脂分层标准见表1。

表1 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

四、血脂异常诊断流程

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。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。血脂异常危险分层以及目标值见表2。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,推荐以 LDL-C 为首要干预靶点。血脂异常诊断流程见图1。

五、血脂异常的干预

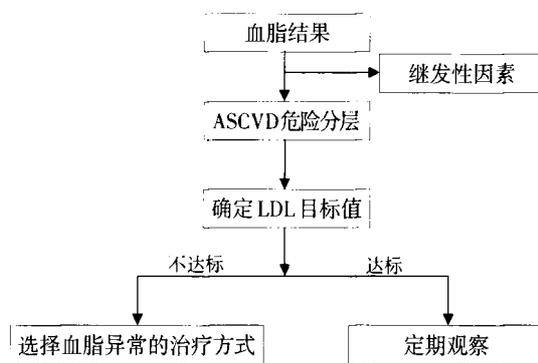
(一)生活方式改变

血脂异常明显受饮食及生活方式的影响,无论是否进行药物治疗,都必须坚持控制饮食和改善生活方式(I类推荐,A级证据)。在满足每日必需营养需要的基础上控制总能量,建议每日摄入胆固

表2 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:^aASCVD 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)



注:ASCVD 动脉粥样硬化性心血管疾病

图1 血脂异常诊断流程

醇<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、植物油);合理选择各营养要素的构成比例,建议每日摄入碳水化合物占总能量的50%~65%,碳水化合物摄入以谷类、薯类和全谷物为主;控制体重,维持健康体重(BMI 20.0~23.9 kg/m²);戒烟,限酒;坚持规律的中等强度代谢运动,建议每周5~7 d、每次30 min。

(二)降脂药物

1. 他汀类药物(statins,简称他汀)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,继而上调肝细胞表面LDL受体,加速血清LDL分解代谢⁶。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^[7]。他汀是血脂异常药物治疗的基石。

指南推荐将中等强度的他汀(每日剂量可降低LDL-C 25%~50%)作为我国血脂异常人群的常用药物,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联合应用,如依折麦布,注意观察降脂药物的治疗反应。

推荐中等强度的他汀(每天的剂量)包括: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。

(1)他汀的应用:

① ASCVD一级预防:对低、中危者首先进行生活方式干预,3~6个月后LDL-C未达标者,启动低、中强度他汀治疗;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。

② ASCVD二级预防:对于临床ASCVD患者,建议立即采用中强度他汀,降低LDL-C达到<1.8mmol/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。

(2)他汀的安全问题:他汀降脂疗效好和心血管获益明确,已得到反复证实和充分肯定。绝大多数人对他的耐受性良好,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^[8]:主要表现为肝酶升高,发生率约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,他汀的肝脏安全性仍最值得临床医生关注。建议他汀治疗开始后4~8周复查肝功能,如无异常,则可调整为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)升高达正常值上限3倍以上,或合并总胆红素升高患者,应减量或停药。但仍需每周复查肝功能,直至恢复正常。高危和极高危患者建议重新启用小剂量他汀,必要时可与保肝药合用。轻度的肝酶升高<正常值上限3倍并不是治疗的禁忌证,患者可在原剂量或减量的基础上继续服用他汀,部分患者升高的ALT可能会自行下降。失代偿性肝硬化及急性肝功能障碍是他汀应用的禁忌证。

② 他汀相关肌肉不良反应^[9]:包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解。患者有肌肉不适和/或无力,伴有或不伴有肌酸激酶升高。出现肌炎及严重的横纹

肌溶解罕见,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。出现他汀相关的肌肉不耐受者可减少他汀剂量,或换用其他种类他汀,或停药单用依折麦布。对于ASCVD极高危患者可选择极小剂量长效他汀(瑞舒伐他汀 2.5 mg/d或阿托伐他汀 5 mg/d)隔日或每周3次联合依折麦布治疗的方法。

③ 新发糖尿病^[10]:长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险,发生率约9%~12%,属他汀类效应。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,有他汀治疗适应证者都应坚持服用此类药物,特别是合并ASCVD患者。

④ 认知功能异常^[11]:他汀治疗可引起认知功能异常,但多为一过性,发生概率不高,无明确因果关系。

⑤ 他汀的其他不良反应:还可引起头痛、失眠、抑郁以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。

孕妇、哺乳期妇女和计划妊娠妇女不建议使用他汀。

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的协同作用^[12]。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。

3. 贝特类药物:降低血清TG水平和升高HDL-C水平。常用的贝特类药物有非诺贝特、微粒化非诺贝特和苯扎贝特。常见不良反应与他汀类似。贝特类药物的心血管获益主要来自随机对照研究中高TG伴低HDL-C人群的亚组分析^[13]。

4. 高纯度鱼油制剂:高纯度鱼油主要成分为n-3脂肪酸,主要用于治疗高TG血症^[14]。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TG,减少ASCVD患者不良心血管事件的发生^[15]。进一步验证尚需更多大型临床试验结果。

5. PCSK9抑制剂:PCSK9抑制剂是近年血脂领域的研究热点。抑制PCSK9可阻止LDL受体降解,促进LDL-C的清除。PCSK9抑制剂具有强大的降胆固醇作用,可降低LDL-C 50%~70%^[16]。PCSK9抑制剂依洛尤单抗克隆抗体,在我国获批治疗纯合子型(HoFH)家族性高胆固醇血症。

(三)特殊人群血脂异常的管理

1. 糖尿病:年龄≥40岁糖尿病患者血清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。

2. 高TG血症: 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,除ASCVD风险外,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。除强化生活方式干预外,以下情况需启动降TG治疗:

(1) TG≥5.6 mmol/L时预防急性胰腺炎。

(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。

降TG药物首选贝特类药物或高纯度鱼油,治疗过程中需注意监测安全性指标,使非HDL-C达标(LDL-C目标值+0.8 mmol/L)。

3. 高龄老年人:年龄≥80岁的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,高龄的临床ASCVD患者,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。因尚无高龄老年人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。

4. FH: FH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)。

治疗要点首先是所有FH患者(包括HoFH和HeFH患者)均需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);同时强调防治其他并存危险因素,如高血压和糖尿病。其次, FH患者从青少年(年龄>10岁)即可以开始他汀治疗,并需长期坚持,以降低ASCVD危险。调脂治疗的目标水平与心血管疾病高危者相同。事实上, FH患者常需要两种或更多种调脂药物联合治疗,首选高强度他汀联合依折麦布,治疗后LDL-C仍未能达标者再联合PCSK9抑制剂。心血管疾病极高危患者,经联合调脂药物治疗, LDL-C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。

六、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。

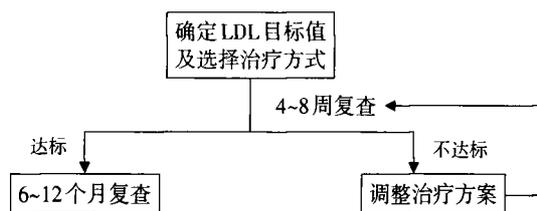


图2 血脂异常治疗随访流程

七、转诊建议

反复调整降脂治疗方案后效果不佳者,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] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
- [2] 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.
- [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] 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.
- [6] 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.
- [7] 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) [J]. Atherosclerosis, 2010, 211(1): 327-332. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.020.
- [8] 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):S47-57. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
- [9] Stroes 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.
- [10] 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):S17-29. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.012.
- [11] 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): S5-16. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Yang L, Song Z, Cao W, et al. Effects of diets with different n-6/n-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in mice fed high-fat diets[J]. Wei Sheng Yan Jiu, 2016, 45(3):436-441.
- [15] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1):23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403.
- [16] 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.

(收稿日期:2019-03-18)

(本文编辑:白雪佳 刘岚)