

但是,老年患者的联合降脂药物治疗必须将安全性放在第一位。在必须联合用药时,宜根据药物的代谢动力学特点,选择发生药物相互作用较少的药合用,从各自的小剂量开始,严密观察不良反应,特别是肝功能损害和肌病的发生。对于肾功能不全者以及患有多个系统慢性疾病老年人联合用药须谨慎。

(6)在降脂治疗的同时注意纠正其他动脉粥样硬化的危险因素,如高血压、糖尿病或糖耐量异常、吸烟、超重或肥胖等,以全面防治动脉粥样硬化性心脑血管疾病。

近十多年来降脂药物已在全世界成千万计的患者中应用,在我国也已广泛使用,并取得巨大的效益。虽然有个别病例出现肌病,但在及时停药处理后症状消失,我国尚无因用降脂药而死亡的报告。在老年人这一特殊人群中,只要掌握好用药适应证和剂量,严密监测药物的不良反应,降脂药物的应用必然对老年冠心病的防治发挥重要的作用。

参考文献

- 1 Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, et al. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res*, 1994, 35:229-238.
- 2 Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52:1639-1647.
- 3 Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers LJ, Van Exel E, et al. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med*, 2003, 163:1549-1554.
- 4 Lewis SJ. Statin therapy in the elderly: observational and randomized controlled trials support event reduction. *Am J Geriatr Cardiol*, 2004, 13(3 Suppl 1):10-16.
- 5 Mungall MM, Gaw A. Statin therapy in the elderly. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 15:453-457.
- 6 Foody JM, Krumholz HM. Are statins indicated for the primary prevention of CAD in octogenarians? antagonist viewpoint. *Am J Geriatr Cardiol*, 2003, 12:357-360.
- 7 Bang LM, Goa KL. Pravastatin: a review of its use in elderly patients. *Drugs Aging*, 2003, 20:1061-1082.
- 8 Wenger NK. Usefulness of lipid-lowering therapy in elderly patients. *Am J Cardiol*, 2002, 90:870-871.
- 9 Scranton R, Sesso HD, Stampfer MJ, et al. Predictors of 14-year changes in the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in men. *Am Heart J*, 2004, 147:1033-1038.
- 10 Lavie CJ. Treatment of hyperlipidemia in elderly persons with exercise training, nonpharmacologic therapy, and drug combinations. *Am J Geriatr Cardiol*, 2004, 13(3 Suppl 1):29-33.

·专题笔谈·

新证据 新认识 新进展 ——解读 NCEP ATPⅢ指南 2004 年修订报告

胡大一

自 1988 年以来,依据不断发表的流行病学研究和临床试验的成果,美国胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗专家委员会先后发布了 3 个关于成人高胆固醇血症检出、评估及治疗的报告,即 ATP I、ATP II 和 ATP III^[1]。这些纲领性的指南丰富了人们对血脂异常的认识,推动了临床规范化调脂实践的开展,在

世界范围内,对血脂异常和冠心病的防治产生了广泛和深远的影响。

进入新世纪以来,又相继公布了五项大规模临床试验,即心脏保护研究(Heart Protection Study, HPS)^[2]、普伐他汀干预高危老年人的前瞻性研究(Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease, PROSPER)^[3]、抗高血压和降脂治疗预防心脏事件试验-降脂试验(The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial, ALLHAT-LLT)^[4]、盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点试验-降脂部分(Anglo-Scandinavian Cardiac

收稿日期:2005-05-08

作者单位:200092 上海市,上海同济大学医学院;100044 北京市,北京大学人民医院;100730 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院
作者简介:胡大一,男,1946 年 7 月生,河南省内黄县人,大学本科,教授,主任医师,北京大学人民医院心内科主任,北京同仁医院心脏诊治中心主任,上海同济大学医学院院长。Tel:010-68792845

Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA)^[5]、阿托伐他汀或普伐他汀评估与抗感染治疗-TIMI22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22, PROVE IT-TIMI22)^[6]。这些研究获得了降脂治疗的新认识。在总结这些研究的基础上, NCEP 专家委员会于 2004 年发表了 ATPⅢ的修订报告^[7], 反应了调脂领域的最新进展, 是循证医学的结晶。

1 低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)——降脂治疗的靶标

胆固醇与冠心病的因果性关系已得到大量流行病学、动物实验、基础研究和大规模临床试验的证实, 降低 LDL-C 是冠心病防治的重要疗法。自 1998 年首次公布的 NCEP ATP I 报告到 2001 年 ATPⅢ的发表, 均确认降脂治疗的主要靶标是降低 LDL-C。不管采用何种方式, 只要使胆固醇降低, 则主要冠心病事件危险即降低。

世界上许多人群流行病学调查一致表明, 在相当宽的范围内, 总胆固醇水平与冠心病危险呈连续相关性。鉴于人群中血清 LDL-C 水平与总胆固醇高度相关, LDL-C 水平与冠心病危险也呈强相关性, 存在对数线性关系。在 2001 年前, 对于 LDL-C < 125 mg/dl 进一步降脂与否还缺乏充分证据, ATPⅢ未建议低 LDL-C 水平者接受降脂治疗。本世纪初, 相继发表了应用他汀治疗的 5 项大规模临床试验, 这些研究的结果和亚组分析以及几项小型临床试验的分析, 不但再次证实了降低 LDL-C 是心血管疾病调脂治疗的主要靶标, 而且, 进一步拓展了降脂治疗的范围和深度。对于冠心病高危患者, 即使 LDL-C < 100 mg/dl, 进一步降脂(至 70 mg/dl 以下)仍可显示同样的获益。临床试验结果为 LDL-C 水平与冠心病相对危险之间的对数线性关系提供了有力支持。从定量方面讲, LDL-C 每改变 30 mg/dl, 冠心病相对危险相应改变 30%。但这几项研究未能确定 LDL-C 降低的阈值。

2 危险分层及治疗目标

依据最近临床试验的结果, ATPⅢ修订报告是在 ATPⅢ指南的基础上, 进一步作了重要补充。在很高危病人, 建议 LDL-C 目标 < 100 mg/dl, 但在很高危病人, LDL-C 目标 < 70 mg/dl 是一种治疗选择, 换句话说, 是一项基于临床试验证据的合理的临床策略。而且当一个高危病人伴有高甘油三酯或低的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)时, 应考虑联合应用一种贝

特或烟酸与降低 LDL-C 的药物。对于中度高危病人(2 个以上危险因素和 10 年心血管事件危险在 10% ~ 20%), 建议 LDL-C 目标 < 130 mg/dl, 但根据近年临床试验的证据, LDL-C 目标 < 100 mg/dl 是一种治疗选择, 这种治疗选择也扩展到基线 LDL-C 水平在 100 ~ 129 mg/dl 的中危病人。对于高危或中度高危病人使用降 LDL-C 药物治疗时, 建议其治疗强度足以使 LDL-C 水平至少降低 30% ~ 40%, 而且有生活方式相关危险因素(如肥胖、缺乏运动、高甘油三酯、低 HDL-C 或代谢综合征)的任何高危或中度高危病人, 无论 LDL-C 水平如何都应视为治疗性生活方式改变(therapeutic lifestyle changes, TLC)的对象以改变这些危险因素。最后, 对于低危病人, 近来的临床试验没有修改治疗的目标和重点。

ATPⅢ修订报告提出了极高危的概念, 即指心血管病(cardiovascular disease, CVD)危险性极高患者。这些对象包括明确的 CVD 加上(1)多种主要危险因素(尤其是糖尿病); (2)严重并且控制较差的危险因素(尤其继续吸烟); (3)代谢综合征的多种危险因素[尤其是 TG ≥ 200 mg/dl, 加上 non-HDL-C ≥ 130 mg/dl 并且低 HDL-C (< 40 mg/dl)]; (4)急性冠脉综合征的病人。高危人群指冠心病或冠心病等危症。前者包括心肌梗死、不稳定性或稳定性心绞痛、PTCA/CABG 史、或有临床显著缺血证据, 后者指非冠脉粥样硬化疾病(周围动脉病、腹主动脉瘤、颈动脉病包括短暂性缺血发作和卒中)、糖尿病、2 个以上危险因子和 10 年危险 > 20%。存在 2 个以上危险因子(10 年危险 10% ~ 20%)属于中度高危。而中度危险人群指有 2 个以上危险因子(10 年危险 < 10%)。

最新的报告不但提出了更为积极的降脂目标, 而且强调了对于高危和中高危患者应重视降脂幅度, 务必使 LDL-C 降低至少 30% ~ 40%。并给出了现有各种他汀药物达到该幅度的标准剂量(表 1)。

表 1 降低 LDL-C 水平 30% ~ 40% 需要的现有他汀剂量(标准剂量)

药物	剂量(mg/d)	LDL 降低(%)
阿托伐他汀	10*	39
洛伐他汀	40*	31
普伐他汀	40*	34
辛伐他汀	20 ~ 40*	35 ~ 41
氟伐他汀	40 ~ 80	25 ~ 35
罗苏伐他汀	5 ~ 10*	39 ~ 45

* 所有现用的药物最大剂量为 80 mg, 每种药物在标准剂量的基础上加倍, 约可使 LDL-C 水平减低 6%

* 最大剂量为 40 mg, 据 FDA 报告, 罗苏伐他汀 5 mg 的疗效相当于 10 mg 的疗效减去 6%

该报告强化了危险分层和降脂力度,为强化降脂提供了支持。在临床实践中,要达到很低的胆固醇水平往往需要较大的剂量或联合用药,这势必增加经济支出和不良反应的发生。该报告是否适合中国人群?我们是否执行这个标准?这有待于建立在中国人群资料基础上的中国血脂异常防治新指南予以解答。

3 特殊人群降脂

新的临床试验针对先前他汀试验中未被充分认识到问题,以证据为基础,提出了新的观念,填补了认识的空隙。ATPⅢ建议,对于 LDL-C $\geq$ 130 mg/dl 的高危人群,应在饮食治疗的同时开始降低 LDL 治疗。而对那些基线 LDL-C 水平在 100~129 mg/dl 之间的高危者,是否启动药物治疗并无要求。尤其对于那些基线 LDL-C 水平 $<$ 100 mg/dl 的高危患者,ATPⅢ不建议降低 LDL 治疗。然而心脏保护研究(heart protection study, HPS)则为后两者进一步降脂提供了依据。该研究发现不管基线胆固醇水平(LDL-C $\geq$ 130 mg/dl、100~129 mg/dl 或 $<$ 100 mg/dl)如何,所有治疗组患者都能从辛伐他汀的治疗之中获益。PROVE IT 的结果也证实了这一点。对于急性冠脉综合征患者,积极降低胆固醇治疗减少心肌梗死试验和 PROVE IT 研究已经表明,强化降低 LDL 治疗可减少急性冠脉综合征病人 18~24 个月的再发心血管事件。即使 LDL-C $<$ 100 mg/dl,仍可考虑继续降低 LDL-C $<$ 70 mg/dl。因此,降脂干预不仅取决于胆固醇水平,更重要的是依据危险水平。

ATPⅢ提出糖尿病是冠心病的等危症。糖尿病患者若发生心血管病,其预后很差,另一方面,此类患者采用他汀治疗获益最大。这得到 HPS 研究的证实。ATPⅢ修订报告视之为极高危人群,同样可选择 LDL-C $<$ 70 mg/dl 的目标。糖尿病未合并心血管病者,仍以 LDL-C $<$ 100 mg/dl 为目标。

动脉粥样硬化性疾病多发生于中老年人群,降脂治疗是心血管病重要干预措施。由于老年人在生理病理上与年轻人存在差别,老年人降脂是否有所不同?这是值得研究的问题。包含 65~80 岁年龄的 HPS 研究以及在老年人群中进行的 PROSPER 研究一致表明,与年轻人一样,有明确心血管病的老年人进行积极降脂仍可见到明显获益。而试验也显示,对于无心血管病高危年老患者他汀治疗亦有效。

ASCOT-LLA 研究了在合并多重危险因素且胆固醇处于一般水平的高血压患者(按 ATPⅢ分层属于

中度高危)中进行降脂治疗的效果。鉴于他汀治疗组显著降低主要终点事件,该试验被提前 2 年终止。由此启示,对于中度高危且 LDL-C $<$ 130 mg/dl 患者应施行积极降脂治疗。ALLHAT-LLT 中尽管得出阴性结果,但从反面支持足够程度的降低胆固醇是减少心血管事件的主要根据。

4 生活方式改变

倡导和实行健康的生活方式是人群和个体防治心血管病的基本策略。大量的证据表明,控制饮食、适量运动、减轻体重等这些简单易行的生活方式的调整可降低心血管病的发病率和死亡率,这与生活方式改变减低 LDL 水平和通过其它机制减少心脏事件的危险性有关。从某种意义上讲,生活方式改变带来的效果胜过任何一种药物的作用。ATPⅢ提出了 TLC 的观点,向世人昭示了生活方式改变的必要性和重要性,它是心血管病治疗方案中必不可少的一部分,是医生应予开具的“处方”。根据 ATPⅢ建议,依冠心病危险性高、中、低不同,开始 TLC 的 LDL-C 水平也不同,分别为 $\geq$ 100 mg/dl、 $\geq$ 130 mg/dl 和 $\geq$ 160 mg/dl。生活方式改变的要点为:(1)减少饱和脂肪摄入(占总热量 $<$ 7%和胆固醇摄入 $<$ 200 mg/d);(2)选用如植物性甾醇(2 g/d)和增加可溶性纤维(10~25 g/d)等促进降 LDL 的食物;(3)减重;(4)增加体力活动。ATPⅢ修订报告提出,不管是否 LDL-C $\geq$ 100 mg/dl,都推荐 TLC 用于高危病人;无论 LDL-C 水平如何,任何有生活方式相关危险因素(如肥胖、缺乏运动、高甘油三酯、低 HDL-C 或代谢综合征)的高危人群或中度高危人群,都应该进行 TLC。刚刚公布的 Interheart 研究显示,在预测 90% 以上心肌梗死的 9 个危险因素中,其中有 6 个与生活方式直接相关,其余 3 个间接相关。因此,生活方式改变的重要性不管如何强调都不为过分。

ATPⅢ修订报告是在新的临床试验基础上获得的新的认识,除继续支持降低 LDL-C 的主要靶标外,进一步拓展了降脂治疗的广度和深度。胆固醇干预仍是调脂的热点和主旋律,成为冠心病防治的有效方式,并使人们看到征服动脉粥样硬化性疾病的希望与曙光。

尽管人类认识胆固醇已经走过了一个世纪的漫漫征途,但是关于胆固醇仍有许多未被认识的奥秘和空白点,有待于更深入的基础研究和未来的临床试验作出回答。不断积累的循证医学证据,必将促进认识的不断更新和提高,随之也将不断有新的

ATP 报告问世。脂质革命仍在继续,胆固醇的百年历史也将续写新的篇章。

参考文献

- 1 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA, 2001, 285:2486-2497.
- 2 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 7-22.
- 3 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, et al. PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet, 2002, 360: 1623-1630.
- 4 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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). JAMA, 2002, 288:2998-3007.
- 5 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 randomized controlled trial. Lancet, 2003, 361:1149-1158.
- 6 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2004, 350:1495-1504.
- 7 Grundy SM, Cleeman JJ, Stone NJ, et al. The Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation, 2004, 110:227-232.

·专题笔谈·

他汀类抗动脉粥样硬化的非降脂作用

赵水平

许多大规模的临床试验证实,无论是在冠心病一级预防或是在二级预防中,他汀类药物即 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂(简称他汀)均可明显降低心血管事件的发生率和死亡率。对不同胆固醇水平的人群,他汀都能产生良好的益处,在血浆低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 水平较低的心血管高危人群中,他汀治疗也同样能获益^[1]。这些临床研究结果提示他汀可能存在抗动脉粥样硬化的非降脂作用^[2]。大量体外研究的结果均支持他汀存在多效性作用,如抗炎、抗氧化和抑制细胞增殖等,他汀的这些非降脂作用可能在抗动脉粥

样硬化方面起重要功效。

1 对巨噬细胞的作用

氧化型 LDL 被巨噬细胞吞噬,胆固醇酯在其内堆积,是动脉粥样硬化形成的初始阶段。现有研究表明,他汀至少可通过两条途径阻止胆固醇酯在巨噬细胞的堆积。一条途径是将游离胆固醇限制在磷脂池中,从而减少游离胆固醇与乙酰辅酶 A 胆固醇乙酰转移酶的结合;另一途径是抑制 LDL 被内吞,减少胆固醇酯释放。他汀减少巨噬细胞内胆固醇蓄积存在剂量相关性。他汀能抑制合成胆固醇的中间产物如甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA) 和牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸 (GGPP) 等生成。体外实验表明这两种物质均能完全逆转他汀对巨噬细胞中胆固醇酯化的抑制作用,说明 MVA 通路在泡沫细胞形成过

收稿日期:2005-04-14

作者单位:410011 长沙市,中南大学湘雅二医院心内科

作者简介:赵水平,男,1954 年 10 月生,湖南省湘潭县人,医学博士,教授,科主任。Tel:0731-4895989

万方数据