

指南与共识

急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识

中国医师协会心血管内科医师分会

摘要

近年来,急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠状动脉事件再发率、死亡率高,负担日渐加重。在现有治疗模式下,ACS 患者血脂管理面临严峻挑战。本共识参考国内外临床实践,以国内实践为主,结合 ACS 患者降脂领域的循证证据,针对 ACS 患者调脂干预靶目标、常用降脂药物、血脂管理临床路径提出建议,旨在规范我国 ACS 患者血脂管理,以降低 ACS 患者再发心血管事件风险。

关键词 急性冠状动脉综合征;血脂;临床路径;低密度脂蛋白胆固醇

Expert Consensus on Clinical Pathway for Blood Lipid Management in Patients With Acute Coronary Syndrome

Chinese College of Cardiovascular Physician, Chinese Medical Doctor Association.

Co-corresponding Authors: GE Junbo, Email: jbge@zs-hospital.sh.cn; CHEN Yundai, Email: cyundai@vip.163.com; HUO Yong, Email: huoyong@263.net.cn

Abstract

The burden of coronary events in patients with acute coronary syndrome (ACS) is increasing steadily in recent years featured by high recurrence rate and mortality. The management of blood lipid in ACS patients is facing severe challenges under the current treatment mode. On the basis of practice experience of domestic experts and reference of international clinical practice and evidence of lipid-lowering in ACS patients, this expert consensus puts forward suggestions on the target of lipid-lowering intervention, commonly used lipid-lowering drugs, and clinical pathway of lipid management in ACS patients. This work aims to standardize the lipid management and reduce the recurrence risk of cardiovascular events in patients with ACS.

Key words acute coronary syndrome; blood lipid; clinical pathway; low density lipoprotein cholesterol

(Chinese Circulation Journal, 2020, 35: 941.)

急性冠状动脉综合征(ACS)是指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定性心绞痛^[1]。ACS 患者除急性期抗凝、抗血小板、血运重建治疗外,危险因素的管理同样至关重要,其中血脂管理尤为重要。在现有治疗模式下,ACS 患者血脂管理面临严峻挑战。ACS 患者本身属于极高危人群^[2],冠状动脉事件再发率、死亡率高。ACS 患者长期随访研究(EPICORE-Asia 研究)显示,ACS 患者出院后 1 年总冠状动脉事件发

生率为 12.5%,2 年内死亡率为 5.2%^[3-4]。北京市 2007~2012 年急性心肌梗死(AMI)住院患者 30 d 病死率调查结果显示,77 943 例 AMI 住院患者 30 d 内归因于冠心病的年龄标化病死率为 9.7%^[5],提示我国 ACS 负担日渐加重,已成为重大的公共卫生问题。

血脂异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素之一^[6]。然而,我国 ACS 患者的血脂管理状况并不理想,达标率不足 50%^[7-8],再发心血管事件风险大幅增加,而合并冠状动脉多支血管病变、发生多次冠状动脉事件、糖尿病、多血管床病变的 ACS 患者基线风险更高,更应加强血脂管理。近年来不

断积累的基础与临床研究证据进一步把低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 确定为动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的首要干预目标。与此同时, 其他血脂参数如脂蛋白 a [Lp(a)] 也日益受到关注。多项研究表明, Lp(a) 水平是预测冠心病患者再发心血管事件风险的有效指标, 且与冠状动脉病变严重程度相关^[9-10]。

近年来, 降脂领域中 ACS 患者的相关循证证据不断丰富, 新的治疗手段及干预策略进一步降低了 ACS 患者再发心血管事件的风险。目前, 我国院外血脂管理难度大, 而院内的强化血脂管理有助于提高患者依从性。因此, 在结合我国临床现状及从业专家临床经验的基础上, 中国医师协会心血管内科医师分会专家集体制定了本共识, 以期规范我国 ACS 患者血脂管理, 降低再发心血管事件风险。

1 调脂干预靶目标

ACS 患者血脂异常尤其是 LDL-C 水平升高是导致心血管事件发生、发展的关键因素。对于 ACS 患者血脂管理, 现有指南一致强调, LDL-C 仍然为主要调脂干预靶点。随着临床证据的不断丰富, ACS 患者 LDL-C 水平目标值已经在 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 基础上进一步降低至 <1.4 mmol/L (55 mg/dl) 或进一步增加降脂幅度^[11-12] (表 1), 而对于两年内复发血管事件 (不一定与首发事件相同) 且服用最大耐受剂量他汀类药物 (他汀) 的患者, 可考虑调脂治疗目标为 LDL-C 水平 <1.0 mmol/L (<40 mg/dl)。IMPROVE-IT 研究显示, ACS 患者给予依折麦布联合辛伐他汀或辛伐他汀单药治疗, LDL-C 水平分别降至 1.4 mmol/L (55 mg/dl) 与 1.8 mmol/L (70 mg/dl), 依折麦布与辛伐他汀联合治疗组主要终点事件相对发生风险下降 6.4%^[13]。ODYSSEY Outcomes 研究显示, ACS 患者经阿利西尤单抗治疗后 LDL-C 水平可降至 1.38 mmol/L (53 mg/dl), 与安慰剂组相比, 阿利西尤单抗治疗第 12 个月时 LDL-C 水平降幅为 61.0%, 48 个月时 LDL-C 降幅为 54.7%, 主要终点事件发生风险降低 15%, 全因死亡风险下降 15%; 针对 LDL-C 被降至极低水平 [≤ 0.39 mmol/L (15 mg/dl)] 者进行的亚组分析显示, 心血管事件发生风险进一步降低 29%, 且新发糖尿病、神经认知功能障碍及出血性脑卒中等不良反应不增加^[11]。FOURIER 研究纳入的 ASCVD 患者 (大多为稳定性冠心病患者) 经依洛尤单抗治疗 48 周后, LDL-C 水平降幅为 59%, Lp(a) 水平降幅为 26.9%, 主要心血管事件发生风险降低 15%^[12]。

表 1 ACS 患者心血管危险分层及 LDL-C 治疗目标

人群	LDL-C 治疗目标
ACS 不合并高风险因素* 患者	LDL-C 水平 <1.8 mmol/L (70 mg/dl) 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$
ACS 合并高风险因素* 患者	LDL-C 水平 <1.4 mmol/L (55 mg/dl) 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$

注: ACS: 急性冠状动脉综合征; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。*: 高风险因素包括: 复发的动脉粥样硬化性心血管事件; 冠状动脉多支血管病变; 糖尿病; 心、脑或外周多血管床动脉粥样硬化性心血管病; LDL-C 水平 ≥ 4.9 mmol/L (190 mg/dl)

近年来 Lp(a) 备受关注。病理生理学、流行病学及基因学研究为 Lp(a) 与心血管疾病间的因果关系提供了强有力的证据^[14-15]。ODYSSEY Outcomes 研究亚组数据显示, Lp(a) 水平降低与主要不良心血管事件发生风险降低显著相关 ($P=0.0081$)^[16]。Lp(a) 水平在正常人群中呈明显偏态分布, 个别人可高达 100 mg/dl (250 nmol/L) 以上, 但 80% 的正常人在 20 mg/dl (50 nmol/L) 以下^[17]。Lp(a) 水平人群分布及心血管风险预测阈值存在种族差异, 当前使用的 50 mg/dl (125 nmol/L) 阈值是来自白种人的研究数据^[18]。目前尚未建立我国人群的 Lp(a) 水平参考范围和心血管风险预测阈值。我国学者开展的一项多中心、前瞻性队列研究显示, 对 4 078 例接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的稳定性冠心病患者 [Lp(a) 水平 <15、15~30、 ≥ 30 mg/dl (<37.5、37.5~75.0、 ≥ 75.0 nmol/L) 者分别占总人群的 49.2%、20.2%、30.6%] 平均随访 4.9 年期间, Lp(a) 水平每升高 1 个标准差, 心血管事件及脑卒中发生风险分别增加 30% 和 29%; Lp(a) 水平 ≥ 30 mg/dl (75.0 nmol/L) 患者中无事件生存率明显低于 Lp(a) 水平 <15 mg/dl (37.5 nmol/L) 者; 进一步分析表明, 相较于 Lp(a) 水平 <15 mg/dl (37.5 nmol/L) 者, Lp(a) 水平 ≥ 30 mg/dl (75.0 nmol/L) 者心血管事件发生风险增加 1.1 倍^[19]。

推荐

(1) 建议 ACS 患者二级预防, 推荐 LDL-C 水平 <1.8 mmol/L (70 mg/dl), 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$; ACS 合并高风险因素患者调脂治疗目标值为 LDL-C <1.4 mmol/L (55 mg/dl), 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$ 。

(2) 建议筛查 ACS 患者的 Lp(a) 水平, Lp(a) 水平升高 [≥ 30 mg/dl (75.0 nmol/L)] 者应进行血脂管理^[17]。

2 常用降脂药物

临床常用的降脂药物主要包括他汀、胆固醇吸

收抑制剂及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂。

2.1 他汀类药物

他汀可竞争性抑制 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶活性, 减少胆固醇合成, 继而上调肝细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体, 加速血清 LDL 分解代谢。欧美指南推荐所有 ACS 患者尽早启动或持续使用大剂量他汀治疗^[20], 但他汀代谢存在种族差异, 相较于欧美人群, 中国人群对他汀敏感性高、耐受性差。DYSIS-China 研究表明, 高强度他汀治疗并不是 LDL-C 水平达标的有利因素, 可能与他汀“6% 规则”有关, 即他汀剂量翻倍只能带来额外 6% 的 LDL-C 水平降幅^[21]。HPS2-THRIVE 研究表明, 在使用中强度同等剂量他汀治疗的情况下, 中国患者肝酶升高 (> 正常值上限 3 倍) 和肌病发生风险均超过欧洲患者 10 倍^[22]。因此, 我国血脂异常指南推荐 ACS 患者起始宜应用中强度他汀, 根据个体调脂疗效和耐受情况, 适当调整剂量, 若 LDL-C 水平不能达标, 可考虑联用其他调脂药物^[17], 如依折麦布、PCSK9 抑制剂。

关于他汀对 Lp(a) 水平的影响, 各研究结果尚不一致^[23-24]。一项荟萃分析表明, AFCAPS 研究、CARDS 研究、4D 研究、LIPID 研究均显示, 他汀可降低 Lp(a) 水平 (降幅分别为 1%、13%、6%、7%), 但 JUPITER 研究、MIRACL 研究及 4S 研究却显示, 他汀反而增加 Lp(a) 水平 (增幅分别为 2%、9%、15%)^[25]。一项对我国 1 369 例经他汀治疗的冠心病患者数据进行的分析显示, 他汀长期 (中位 677 d) 治疗较短期 (中位 39 d) 或中期 (中位 219 d) 治疗可显著降低冠心病患者的 Lp(a) 水平, 但治疗效果受到传统危险因素如原发性高血压、糖尿病、LDL-C 水平等影响^[26]。一项回顾性分析纳入行 PCI 的 ACS 患者 154 例, 结果显示, 瑞舒伐他汀和阿托伐他汀均可明显降低血清 Lp(a) 水平^[27]。但近期发表的一项荟萃分析证实, 他汀较安慰剂显著升高 Lp(a) 水平, 需关注 Lp(a) 水平升高相关的心血管风险^[28]。

2.2 依折麦布

依折麦布为胆固醇吸收抑制剂, 通过抑制肠道对胆固醇的吸收, 减少运输至肝脏的胆固醇。依折麦布与他汀联用可产生良好的协同作用。我国一项前瞻性、随机研究表明, 非 ST 段抬高型 ACS 患者 PCI 后 24 h 内进行降脂治疗, 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗组第 12 周 LDL-C 水平达标 (<1.8 mmol/L) 率显著高于中、高剂量瑞舒伐他汀组, 且药物相关不良事件发生

率不增加^[29]。IMPROVE-IT 研究显示, 依折麦布联合辛伐他汀可使 ACS 患者心血管事件的绝对发生风险进一步降低 2.0%^[13]。但对于 Lp(a) 水平的影响, 依折麦布作用似乎并不明显。一项纳入 10 项随机、安慰剂对照临床研究的荟萃分析显示, 依折麦布单药或联用他汀均未对 Lp(a) 水平无明显影响^[30]。

2.3 PCSK9 抑制剂

PCSK9 抑制剂通过特异性结合 PCSK9, 阻断 PCSK9 与 LDL 受体结合, 从而清除 LDL-C, 降低血液中 LDL-C 水平^[31-32]; 其净临床效果包括: 可将血清 LDL-C 水平至少降低 45%~60%, 甘油三酯水平降低 10%~15%, Lp(a) 水平降低 25%~30%, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平升高 5%~10%^[32]。一项随机对照研究证实, PCSK9 抑制剂联合他汀治疗时, 治疗前后 LDL-C 及 Lp(a) 水平的差值均较阿托伐他汀单独治疗明显增加, 即 PCSK9 抑制剂可有效降低极高危 ASCVD 患者的血脂水平^[33]。全球 BERNSON 研究中国亚组分析表明, 2 型糖尿病合并高脂血症患者在阿托伐他汀 20 mg/d 治疗基础上, PCSK9 抑制剂 (依洛尤单抗) 140 mg 每两周给药一次, 治疗 12 周时 LDL-C 水平降低 85%, Lp(a) 水平降低 50%^[34]。该研究证实, 他汀联合 PCSK9 抑制剂可显著提高中国糖尿病合并高脂血症的 ASCVD 患者的 LDL-C 达标率。全球范围内获批上市的 PCSK9 抑制剂有阿利西尤单抗、依洛尤单抗, 其抗心血管事件预防适应证获批分别基于 ODYSSEY Outcomes、FOURIER 两项心血管结局研究。相较于 FOURIER 研究, ODYSSEY Outcomes 研究纳入的患者心血管风险更高 (后者纳入的患者为 ACS 患者, 前者纳入 ASCVD 患者且多数为稳定性冠心病患者)。在 ACS 患者中, 阿利西尤单抗的循证医学证据更强。ODYSSEY Outcomes 研究提示, 他汀联合 PCSK9 抑制剂持续使用至少 4 个月, LDL-C 水平持续稳定降低至少 50%, 使用 1 年以上时, 心血管不良事件发生风险呈下降趋势。评估阿利西尤单抗及依洛尤单抗疗效及安全性的一项荟萃分析显示, 相较于安慰剂对照组 (基于随机效应模型估计), 阿利西尤单抗治疗组 (而非依洛尤单抗治疗组) 与全因死亡率下降相关 (0.81/100 人年 vs. 1.01/100 人年, $P=0.008$), 即便该分析剔除 ODYSSEY Outcomes 研究, 仍可见阿利西尤单抗治疗与全因死亡率下降相关的趋势 (0.37/100 人年 vs. 0.68/100 人年, $P=0.06$)^[35]。

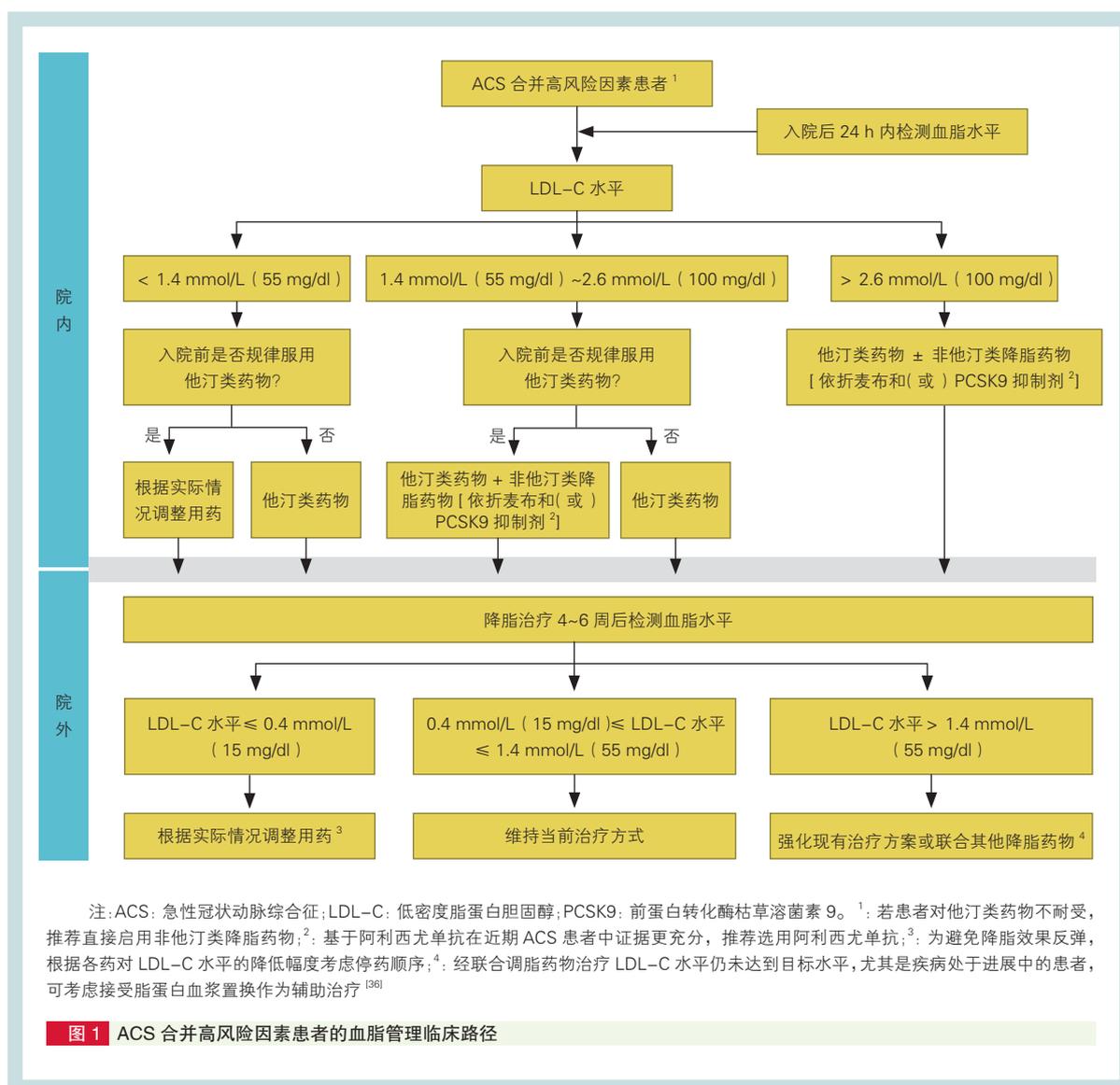
2.4 其他降脂药物

非他汀类降脂药物包括: 降低 LDL-C 的其他

药物,如胆酸螯合剂;降低甘油三酯的药物,如贝特类、烟酸类药物;其他降脂药,如 ω -3 脂肪酸等。此外,对于合并有家族性高胆固醇血症等特殊情况的 ACS 患者,常需多种药物联合治疗才能使 LDL-C 达标。

3 ACS 患者血脂管理临床路径

ACS 合并高风险因素患者急需进行强化血脂管理,故本共识仅就该类患者制定了血脂管理路径(图 1);对于未合并高风险因素的患者,其血脂管理路径可参考本路径,并依据降脂靶目标值进行修改。



推荐

(1) ACS 合并高风险因素患者的血脂管理流程

①对于 ACS 合并高风险因素患者,降脂目标是 LDL-C 水平 $< 1.4 \text{ mmol/L}$ (55 mg/dl),且较基线水平降幅 $\geq 50\%$ 。② ACS 合并高风险因素患者:入院时 LDL-C 水平 $< 1.4 \text{ mmol/L}$ (55 mg/dl),若入院前规律服用他汀(4 周及以上),建议加强饮食等生活方式干预,同时根据实

际情况调整用药;若未规律服用他汀,建议给予他汀治疗。LDL-C 水平在 1.4 mmol/L (55 mg/dl) $\sim 2.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dl) 范围者,若入院前规律服用他汀,建议联用其他降脂药物(如依折麦布或 PCSK9 抑制剂);若未规律服用他汀,则给予他汀单药治疗。LDL-C 水平 $> 2.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dl) 者,建议他汀单药或者他汀联合非他汀类降脂药物[依折麦布和(或) PCSK9 抑制剂]。患者教育

见附录 1。

(2) ACS 未合并高风险因素患者的血脂管理流程

①对于 ACS 未合并高风险因素患者, 降脂目标是 LDL-C 水平 $< 1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dl), 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$ 。② ACS 未合并高风险因素患者: 入院时 LDL-C 水平 $< 1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dl), 若入院前规律服用他汀 (4 周及以上), 建议加强饮食等生活方式干预, 同时根据实际情况调整用药; 若未规律服用他汀, 建议给予他汀治疗。LDL-C 水平在 1.8 mmol/L (70 mg/dl) $\sim 3.4 \text{ mmol/L}$ (130 mg/dl) 范围者, 若入院前规律服用他汀, 建议联用其他降脂药物 (如依折麦布或 PCSK9 抑制剂); 若未规律服用他汀, 则给予他汀单药治疗。LDL-C 水平 $> 3.4 \text{ mmol/L}$ (130 mg/dl) 者, 建议他汀单药或者他汀联合非他汀类降脂药物 [依折麦布和 (或) PCSK9 抑制剂]。

(3) 他汀不耐受患者的血脂管理

①他汀不耐受需符合以下标准: 不能耐受至少两种他汀, 其中一种为每日使用最低起始剂量的他汀, 另一种为任何剂量的他汀; 他汀治疗后出现不适或实验室检测异常结果; 他汀相关不良反应是可逆的, 减少剂量或停用症状得到缓解或改善, 再次用药又可出现^[37-38]。②对于他汀不耐受患者, 推荐直接启用非他汀类降脂药物。

(4) 常用降脂药物的选择

①一般推荐中等强度他汀为我国 ACS 患者血脂管理的常用给药强度, 他汀剂量翻倍只能带来 LDL-C 水平额外 6% 的降幅, 且较高加索人群会发生更多的不良反应; 他汀治疗强度以及 LDL-C 水平降幅见附表 1、2。②对于联合用药患者, 应当密切关注其用药安全性问题, 随访时常规监测肝酶、肌酶升高的情况。③对于 PCSK9 抑制剂, 推荐阿利西尤单抗或依洛尤单抗。④对于合并甘油三酯升高患者, 推荐使用贝特类、烟酸类药物或者 $\omega-3$ 脂肪酸类药物来降低甘油三酯水平。⑤对于 Lp(a) 水平升高 [$\geq 30 \text{ mg/dl}$ (75.0 nmol/L)] 且 LDL-C 水平 $\geq 1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dl) 的患者, 已规律使用他汀仍未达标, 可优先联用 PCSK9 抑制剂治疗。

(5) 用药调整和治疗时长

①当调整降脂药物种类或剂量时, 都应在治疗 4~6 周内复查血脂水平, 并依据达标情况再次

调整治疗方案; 如 LDL-C 水平 $< 0.4 \text{ mmol/L}$ ($< 15 \text{ mg/dl}$), 应依据实际情况调整用药, 并且密切关注血脂变化情况。考虑到患者 LDL-C 水平需长期达标, 为避免降脂效果反弹, 应根据各种药物对 LDL-C 水平的降低幅度来考虑停药顺序。②降脂以及预防心血管事件再发需长期持续用药。现有证据表明, 患者发生 ACS 事件后, 长期将 LDL-C 水平控制在靶目标以下, 可以带来显著的心血管获益。③ ACS 患者出院后, 建议每隔 4~6 周随访 1 次; 此后, 若无特殊情况且血脂达标, 可改为每 6~12 个月随访 1 次。随访检查项目主要包括血脂、肝功能、肌酸激酶等。

执笔者: 张峰 (复旦大学附属中山医院), 金琴花 (中国人民解放军总医院)

专家组成员 (按姓氏笔画排序): 卜军 (上海交通大学医学院附属仁济医院), 马根山 (东南大学附属中大医院), 王建安 (浙江大学医学院附属第二医院), 孔祥清 (江苏省人民医院), 付乃宽 (天津市胸科医院), 丛洪良 (天津市胸科医院), 向定成 (中国人民解放军南部战区总医院), 刘健 (北京大学人民医院), 杜志民 (中山大学附属第一医院), 李怡 (中山大学附属第一医院), 李晓东 (中国医科大学附属盛京医院), 杨杰孚 (北京医院), 杨清 (天津医科大学总医院), 杨新春 (首都医科大学附属北京朝阳医院), 何奔 (上海交通大学附属胸科医院), 宋现涛 (首都医科大学附属北京安贞医院), 张大庆 (中国医科大学附属盛京医院), 张峰 (复旦大学附属中山医院), 陈纪言 (广东省人民医院), 陈楨玥 (上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈韵岱 (中国人民解放军总医院), 林文华 (泰达国际心血管病医院), 金琴花 (中国人民解放军总医院), 周玉杰 (首都医科大学附属北京安贞医院), 郑金刚 (中日友好医院), 侯玉清 (南方医科大学南方医院), 姚启恒 (中国香港大学深圳医院), 钱菊英 (复旦大学附属中山医院), 徐亚伟 (上海市第十人民医院), 徐标 (南京大学医学院附属鼓楼医院), 高炜 (北京大学第三医院), 黄榕翀 (首都医科大学附属北京友谊医院), 彭道泉 (中南大学湘雅二医院), 葛均波 (复旦大学附属中山医院), 蒋峻 (浙江大学医学院附属第二医院), 韩冰 (徐州市第四人民医院), 傅国胜 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 霍勇 (北京大学第一医院)

利益冲突: 本共识修订期间, 赛诺菲 (中国) 投资有限公司支持了修订工作会议, 但不参与或影响本共识学术内容及证据评估, 共识保持独立性

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2019. 04. 003.
- [2] 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议 (2019)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 18-22. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-

1426. 2020. 01. 003.
- [3] Huo Y, Lee SW, Sawhney JP, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the EPICOR Asia study (Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in Acute CORonary Syndrome patients in Asia)[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(9): 511-519. DOI: 10. 1002/clc. 22431.
- [4] Huo Y, Lee SW, Sawhney J, et al. Two-year outcomes post-discharge in Asian patients with acute coronary syndrome: findings from the EPICOR Asia study[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 315: 1-8. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2020. 05. 022.
- [5] 孙佳艺, 张倩, 赵冬, 等. 北京市 2007-2012 年急性心肌梗死住院患者 30 天病死率变化趋势分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(3): 363-367. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2018. 03. 022.
- [6] 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. 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 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(4): 280-286. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200121-00036.
- [7] Yan BP, Chiang FT, Ambegaonkar B, et al. Low-density lipoprotein cholesterol target achievement in patients surviving an acute coronary syndrome in Hong Kong and Taiwan - findings from the Dyslipidemia International Study II[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 1-5. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2018. 01. 099.
- [8] Huo Y, Gong Y, Jiang J, et al. Lipid management in acute coronary syndrome patients among the tier 3 hospitals [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11, suppl 1): 183. DOI: 10. 1016/S0735-1097(20)30810-X.
- [9] Liu H, Cao Y, Jin J, et al. Association of lipoprotein(a) levels with recurrent events in patients with coronary artery disease[J]. *Heart*, 2020, 106(16): 1228-1235. DOI: 10. 1136/heartjnl-2020-316586.
- [10] 石艳璞, 曹晔莹, 靳景璐, 等. 血浆脂蛋白 (a) 浓度与青年人群冠心病关系的横断面研究 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(4): 343-348. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2020. 04. 005.
- [11] 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.
- [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] 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.
- [14] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423. DOI: 10. 1001/jama. 2009. 1063.
- [15] 李建军. 加强脂蛋白 (a) 的全面研究, 提高临床血脂管理水平——2018 NHLBI 关于降低脂蛋白 (a) 介导的心血管疾病和主动脉(瓣)狭窄风险工作组建议解读 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(2): 114-116. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 增刊. 027.
- [16] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2): 133-144. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2019. 10. 057.
- [17] 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]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 10. 001.
- [18] 叶子, 李勇. 脂蛋白 (a) 与心血管病临床研究的现状及展望 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(12): 1013-1017. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253?3758. 2019. 12. 014.
- [19] Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Predicting cardiovascular outcomes by baseline lipoprotein(a) concentrations: a large cohort and long-term follow-up study on real-world patients receiving percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3): e14581. DOI: 10. 1161/JAHA. 119. 014581.
- [20] 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.
- [21] 李勇, 赵水平, 叶平, 等. 中国血脂异常门诊患者调脂治疗一级和二级预防达标现状: DYSIS-China 亚组分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(8): 665-670. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2016. 08. 006.
- [22] 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.
- [23] Kostner GM, Gavish D, Leopold B, et al. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels[J]. *Circulation*, 1989, 80(5): 1313-1319. DOI: 10. 1161/01. cir. 80. 5. 1313.
- [24] Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a)[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 594-603. DOI: 10. 1016/j. jacl. 2016. 01. 005.
- [25] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1311-1320. DOI: 10. 1016/S0140-6736(18)31652-0.
- [26] Xu MX, Liu C, He YM, et al. Long-term statin therapy could be efficacious in reducing the lipoprotein (a) levels in patients with coronary artery disease modified by some traditional risk factors[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): 1322-1332. DOI: 10. 21037/jtd. 2017. 04. 32.
- [27] 郑迪, 宋毓青. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后脂蛋白 (a) 水平的影响 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26(9): 683-685. DOI: 10. 16386/j. ejccpd. issn. 1004-6194. 2018. 09. 012.
- [28] Tsimikas S, Gordanis P, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2275-2284. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz310.
- [29] Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 235: 49-55. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2017. 02. 099.
- [30] Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17887. DOI: 10. 1038/s41598-018-36204-7.
- [31] Durairaj A, Sabates A, Nieves J, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its inhibitors: a review of physiology, biology, and clinical data[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(8): 58. DOI: 10. 1007/s11936-017-0556-0.
- [32] Del PR, Grassi D, Properzi G, et al. Low density lipoprotein (LDL) cholesterol as a causal role for atherosclerotic disease: potential role of PCSK9 inhibitors[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2019, 26(3):

- 199-207. DOI: 10. 1007/s40292-019-00323-7.
- [33] 王晶, 邓松柏, 刘亚杰, 等. PCSK9 抑制剂对极高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂谱的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(3): 341-344. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20200129-00053.
- [34] 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 BERSON clinical trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(6): 1464-1473. DOI: 10.1111/dom.13700.
- [35] Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J/OL]. Eur Heart J, 2019 Jul 3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430.
- [36] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 血脂异常基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(5): 417-421. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2019. 05. 004.
- [37] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5): 473-488. DOI: 10. 1016/j. jacl. 2014. 07. 007.
- [38] 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.

附录 1 患者教育

对 ACS 患者长期血脂管理认知不足是导致其血脂达标率低、治疗依从性差的主要原因,对患者和(或)陪护人员进行健康教育并且协助患者改变不良的生活行为、做好二级预防尤为必要。患者教育以及基于循证医学的心脏康复应贯穿整个治疗过程,可定期或根据需要进行个体化安排,有针对性地解决问题。

院内康复期:入院时是进行患者教育的最佳时期,使患者对所患疾病有充分认识,减轻其恐慌心理,并强调控制危险因素的重要性。其次,对中、高危患者进行标识,评估冠心病危险因素,制定相应的干预计划。组织开展院内患者教育会,让患者和(或)陪护人员了解患者所患疾病的严重程度及预后情况,尤其是快速地、较大幅度地降低 LDL-C 水平的临床意义,以提高其自我管理意识及积极性。治疗前介绍各降脂药物,在患者经济条件允许的情况下,可建议初始选用他汀联合 PCSK9 抑制剂治疗,尤其是需行 PCI 及合并家族性高胆固醇血症、糖尿病、冠状动脉多支病变或既往有心血管病史的高危 ACS 患者。

出院时:进行积极心理教育,告知患者需积极控制危险因素。可结合数字化平台对患者进行随访登记,制定随访计划,并告知复诊时间。使用降脂药物的患者,告知降脂药物长期使用的必要性及坚持治疗的重要性;告知降脂药物的用法、剂量、不良反应及用药注意事项等。对使用 PCSK9 抑制剂的患者,可帮助指导注射方法,告知患者注射相关注意事项,提醒患者规律注射时间。

院外康复期:告知随访目的在于及时知晓疾病控制情况,强调生活方式改变血脂干预的基础。为预防再发心血管事件而合理制定降脂策略。每隔 4~6 周随访 1 次;此后,若无特殊情况且血脂达标,

可改为每 6~12 个月随访 1 次;1 年后,每年随访 1 次。随访项目主要包括血脂、肝功能、肌酸激酶等。依据患者血脂达标情况,对调整治疗方案进行必要的解释,尤其对于经中等强度他汀治疗 LDL-C 水平仍未达标者,在其经济条件允许时可建议联用 PCSK9 抑制剂。调整降脂药种类或剂量时,都应在治疗 4~6 周内复查,并再次依据达标情况调整治疗方案。加强患者及家属心理教育,以提高长期用药依从性。

附表 1 不同降脂策略的 LDL-C 水平降幅^[6,20]

降脂策略	LDL-C 水平降幅
中等强度他汀类药物治疗	25%~50%
高强度他汀类药物治疗	≥ 50%
高强度他汀类药物 + 依折麦布治疗	≈ 65%
PCSK9 抑制剂治疗	≈ 60%
PCSK9 抑制剂 + 高强度他汀类药物治疗	≈ 75%
PCSK9 抑制剂 + 高强度他汀类药物 + 依折麦布治疗	≈ 85%

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; PCSK9: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

附表 2 不同强度的他汀类药物治疗^[6]

治疗强度	他汀类药物及剂量
高强度(每日剂量可使 LDL-C 水平降低 ≥ 50%)	阿托伐他汀 40~80 mg [*] ; 瑞舒伐他汀 20 mg
中强度(每日剂量可使 LDL-C 水平降低 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: 低密度脂蛋白胆固醇。*: 阿托伐他汀 80 mg 国人应用经验不足, 须谨慎使用

(收稿日期: 2020-07-31)

(编辑: 朱柳媛)