

血脂管理与 ASCVD 的回顾与展望

彭道泉¹ 杨阳¹

【摘要】 更新的血脂指南中,一级预防危险分层引入增强的危险因素,二级预防中动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险再分层,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标值进一步降低。联合降脂已成为趋势,用药种类、给药方式及治疗靶点均有全新呈现。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病;低密度脂蛋白胆固醇;脂蛋白(a);前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂;血管生成素样因子 3;鱼油

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.09.001

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] C

Retrospect and prospect of blood lipid management and ASCVD

PENG Daoquan YANG Yang

(Department of Cardiology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

Corresponding author: PENG Daoquan, E-mail: pengdq@csu.edu.cn

Summary In the updated blood lipid guidelines, the risk stratification of primary prevention introduces enhanced risk factors, the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in secondary prevention is further stratified, and the target value of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) decreases further. Combined lipid-lowering has become a trend. The types of medications, methods of administration and therapeutic targets have been newly presented.

Key words atherosclerotic cardiovascular disease; low-density lipoprotein cholesterol; lipoprotein (a); PCSK9 inhibitor; angiotensin-like factor 3; fish oil

血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平在中国呈现出持续上升趋势,是中国动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的主要危险因素。ASCVD 主要包括缺血性心脏病和缺血性卒中,其发病率和死亡人数持续增加,对中国的疾病防治策略和医疗资源配置产生了多方面的需求。

1 血脂防治指南的更新

1.1 一级预防危险分层引入增强危险因素

ASCVD 一级预防传统危险因素主要包括性别、年龄、血压、吸烟、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。但这些因素已不能满足日益精准的临床需求。2018 年 AHA/ACC 血脂管理指南首次提出了增强危险因素的概念,主要用于指导危险模型中的中等 ASCVD 风险者的降脂治疗决策^[1]。2019 年 ESC 指南也提出了类似的概念。这些增强危险因素包括无创影像如冠状动脉(冠脉)CTA 的冠脉钙化积分和超声确定的颈动脉及股动脉粥样斑块。生化指标包括脂蛋白(a)[Lp(a)],甘油三酯(TG)、C 反应蛋白(CRP)等,早发冠心病家族史也是重要补充危险因素^[2]。

1.2 二级预防中 ASCVD 风险的再分层

以往的指南中,所有 ASCVD 患者均为极高危患者,但临床研究中发现 ASCVD 患者随后发生心血管病事件的风险差异很大。而基线风险越高的患者从强化降脂中获益越大。因此 2018 年 ACC/AHA 的胆固醇管理指南将 ASCVD 患者进一步分为极高风险和非极高风险两大类^[1]。但 2019 年 ESC 的血脂指南并没有接受 ASCVD 危险分层方法,相反将极高危对象扩展到部分一级预防的人群如糖尿病、慢性肾病及家族性高胆固醇血症(FH)患者^[2]。

中国专家更认同 ASCVD 风险分层的策略,中国胆固醇教育计划(CCEP)发布了《2019 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议》^[3]。指出已诊断为 ASCVD 的患者可直接列为极高危人群,并提出“超高危人群”概念,推荐确诊 ASCVD 患者并存以下情况之一列为超高危人群:①复发的 ASCVD 事件;②冠脉多支血管病变;③近期急性冠脉综合征(ACS);④心、脑或外周多血管床 ASCVD;⑤ LDL-C \geq 4.9 mmol/L(190 mg/dl);⑥糖尿病。随后,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组 2020 年初发布了《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》。该共识将发生过 \geq 2 次严重的 AS-

¹中南大学湘雅二医院心内科(长沙,410011)
通信作者:彭道泉,E-mail:pengdq@csu.edu.cn

CVD 事件,或发生过 1 次严重的 ASCVD 事件合并 ≥ 2 个高风险因素的患者,定义为超高危 ASCVD 患者^[4]。

1.3 LDL-C 目标进一步降低

鉴于越来越多的临床研究证实,无论 LDL-C 基线如何,降低同样幅度的 LDL-C,心血管病相对下降幅度相同。因此多数指南认同降脂治疗的胆固醇原则,所有高危以上的患者均需要在基线基础上降低 LDL-C 50%。

2019 年 ESC 血脂指南首次推荐极高危人群 LDL-C < 1.4 mmol/L 且降幅 $> 50\%$; 高危人群 LDL-C < 1.8 mmol/L 且降幅 $> 50\%$; 中危人群 LDL-C < 2.6 mmol/L; 低危人群 LDL-C < 3.0 mmol/L。首次推荐极高危、高危人群 LDL-C 绝对目标值与相对目标值(降幅)需同时满足;对于已经接受最大耐受量他汀治疗的 ASCVD 患者,若 2 年内发生 ≥ 2 次主要不良心血管事件(MACE),ESC 新指南首次推荐 LDL-C 目标值 < 1.0 mmol/L^[2]。中国的两项专家共识也都推荐对于超高危 ASCVD 患者目标值为 LDL-C < 1.4 mmol/L^[3-4]。

1.4 联合降脂已成为趋势

尽管他汀是 ASCVD 降脂治疗的基石,但单纯依赖他汀已无法满足越来越低的降脂达标要求。大量研究显示无论他汀或非他汀治疗,降低一定幅度的 LDL-C,能同样幅度地降低 ASCVD 风险。2018AHA/ACC 指南及 2019 ESC 指南推荐他汀不能达标者可联合依折麦布或 PCSK9 抑制剂治疗^[1-2]。两项中国专家共识也推荐他汀不能达标或不能耐受他汀的患者推荐联合依折麦布及 PCSK9 抑制剂^[3-4]。联合治疗已成为强化降脂的发展趋势。

2 降脂治疗新进展

2.1 全新的降低 LDL-C 给药模式

目前降脂治疗的主要模式是每天口服给药,但多数患者每天服药的依从性较差,给降脂治疗长期稳定达标带来了极大的干扰。PCSK9 单克隆抗体的应用大大增加了 LDL-C 的达标率,但需要每 2 周皮下注射体积 1.0 ml 的药物,仍然不是理想的给药频率。

PCSK9 作为一种高效安全的干预靶点,近年来一直是降胆固醇治疗的热点。除外 PCSK9 单克隆抗体外,医药公司在不断开发新的方式抑制 PCSK9,其中包括小分子 RNA 干扰技术,最先研制成功的这一类制剂是 Inclisiran,它通过靶向进入肝脏细胞,特异性抑制肝脏 PCSK9 mRNA 表达,从而减少肝脏 PCSK9 蛋白分泌,降低循环中的 PCSK9 蛋白水平,达到 PCSK9 单克隆抗体的类似作用。但其作用较单克隆抗体更持久。最新的研究显示,在 FH 杂合子及 ASCVD 患者中,分别在第

1、90、270、450 天皮下注射 300 mg Inclisiran,第 510 天时,治疗组较基线 LDL-C 平均下降 50%左右,PCSK9 水平下降 80%左右,且具有和安慰剂类似的安全性^[5-6]。Inclisiran 的临床终点研究正在进行中,中国也将参与这一项目。Inclisiran 将为降胆固醇治疗带来全新的给药模式,这一模式类似疫苗治疗,每半年一次的给药将大大提高降胆固醇用药的依从性。

2.2 新靶点 ANGPTL3:非 LDL 受体依赖途径

目前对纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)缺乏有效的治疗手段。目前可采用的药物包括普罗布考、依折麦布、他汀及 PCSK9 单抗,但对 LDL 受体功能缺失患者,这些药物很难起作用。洛美他派(Lomitapide)和米泊美生(Mipomerse)作为专门治疗 HoFH 的两种药物由于副作用大,未能广泛使用。部分患者只能接受血液脂质分离治疗,但也只能降低 LDL-C 50%左右,且价格昂贵,治疗不便。近来的研究显示血管生成素样因子 3(ANGPTL3)可能作为 HoFH 的潜在靶点。基础研究证实 ANGPTL3 通过影响脂蛋白酯酶的活性而影响 TG 代谢。遗传流行病学研究表明,ANGPTL3 基因失功能突变导致 TG 及非 HDL-C 降低,同时显著降低 ASCVD 风险。同时进行的临床研究显示 ANGPTL3 单克隆抗体可降低血清 TG 及 TC^[7]。2020 ACC 会议发布的研究显示,ANGPTL3 单克隆抗体 Evinacumab 可显著降低 HoFH 患者的 LDL-C 水平达 47%。更令人惊奇的是,对于 LDL 受体功能完全缺失的纯合子患者,Evinacumab 同样有效,提示 Evinacumab 的降低胆固醇作用不依赖 LDL 受体。有研究评估了 Evinacumab 治疗前后患者淋巴细胞 LDL 受体活性,结果显示 Evinacumab 对 LDL 受体活性无影响,表明 Evinacumab 可能通过与 LDL 受体无关的机制降低 LDL-C^[8]。如果存在 LDL 受体以外的 LDL 清除途径,将为 HoFH 患者的降脂治疗带来新的靶点和希望。目前关于 Evinacumab 的长期用药安全性,还有待进一步验证。

2.3 特异性降低 Lp(a)的新措施

Lp(a)近年来逐渐受到重视,其一是因为 Lp(a)能独立预测 ASCVD 风险,其次是 PCSK9 单克隆抗体降低 Lp(a),与 ASCVD 风险下降有关。以往一直认为 Lp(a)的清除是通过 LDL 受体完成的,但他汀通过上调 LDL 受体降低 LDL-C 的同时却升高了 Lp(a),这使 Lp(a)的代谢途径成为迷团。所以短期内通过开发促进 Lp(a)清除的药物降低 Lp(a)较为困难。而目前能降低 Lp(a)的药物如烟酸、CETP 抑制剂及 PCSK9 抑制剂均影响多种血脂代谢,无法评估单独降低 Lp(a)的作用。因此,Lp(a)的干预手段已从促进清除转向抑制合成。

反义寡核苷酸(ASOs)是一种新兴的治疗手段,该类药物是单链寡核苷酸,可经皮下注射,与血浆蛋白结合后进入肝脏,并在肝细胞内积聚,然后主要在细胞核中与靶点 mRNA 高亲和力结合。ASOs 能抑制 Apo(a)等位基因的表达,导致血浆 Lp(a)水平降低。早期一期临床试验显示,ISIS-Apo(a)能将基线水平的 Lp(a)降低 39.6%~77.8%,与 Apo(a)相关的 ApoB-100 和 OxPLs 也显著降低,但其他脂蛋白没有显著变化^[9]。二期临床研究显示 IONIS-Apo(a)Rx 呈剂量依赖性降低 Lp(a)水平:10 mg 组降低 Lp(a) 66%,20 mg 组降低 Lp(a)80%,40 mg 组降低 Lp(a) 92%^[10]。近期在 ASCVD 剂量探索研究中再次显示,Apo(a)-LRx 呈剂量及频率依赖性降低 Lp(a),最高降幅为每周注射 20 mg,降低 Lp(a) 80%^[11]。ASOs-Apo(a)是目前唯一针对 Lp(a)设计的药物,作用直接,特异性强,降幅明显。一项全球的三期临床研究(CTQJ230A2301)将纳入 7680 例 Lp(a)升高的 ASCVD 患者,以观察 ASOs-Apo(a)对临床终点的影响,中国也将参与这一研究。其结果将解开长期困扰心血管医师“是否需要降低 Lp(a)”之谜。

2.4 对鱼油的新认识

鱼油作为降低 TG 的重要手段近年来倍受关注。近期几项大规模的随机对照研究如 ORIGIN 研究、ASCEND 研究和 VITAL 研究均显示,对于 ASCVD 高危患者给予低剂量鱼油(1 g/d)不能降低心血管病风险^[12],提示鱼油的 ASCVD 预防作用可能与剂量有关。近期的 REDUCE-IT 研究采用每日 4 g 二十碳五烯酸乙酯(EPA),研究对象为接受他汀治疗后仍有 TG 升高(1.7~5.6 mmol/L)的患者,结果显示高剂量 EPA(4 g/d)较安慰剂(矿物油)显著降低主要心血管病终点 25%^[13]。但另一项类似设计的 STRENGTH 研究纳入接受他汀治疗后 TG 仍升高的 ASCVD 高危人群,随机给予高剂量鱼油(每日 4 g EPA+DHA)或安慰剂(玉米油)治疗,经过 5 年左右的随访,最近因阴性结果终止研究。提示鱼油的 ASCVD 预防作用不仅与剂量有关,可能也与种类有关。荟萃分析显示,在 n-3 脂肪酸的两种成份 EPA 和 DHA 中,EPA 与 ASCVD 降低关系更密切,其益处似乎超出其降脂效应,而 DHA 的心血管保护作用相对较弱^[14]。REDUCE-IT 研究的进一步分析还显示,EPA 降低 MACE 与基线及治疗后 TG 水平不相关,而与血清 EPA 的浓度相关,提示 EPA 降低 ASCVD 与降脂外作用有关,但其机制及 EPA 与 DHA 的差异,需要进一步研究阐明。

3 展望

近年来国内外血脂指南作了诸多更新,为血脂异常的规范管理提供了指导。LDL-C 管理仍然是

降脂的重要方向,结合 ASCVD 逐年攀升及胆固醇水平不断升高的趋势,我国更应重视胆固醇的管理。联合降脂是趋势。新型降胆固醇的给药方式将极大提高降胆固醇治疗的依从性。而以体内脂质代谢途径为线索,新的降脂靶点和药物不断被发现,将为全面血脂管理提供手段,最大程度降低 ASCVD 的剩余风险,使我国心血管病治疗的拐点早日到来。

参考文献

- [1] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): e285-e350.
- [2] 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.
- [3] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会. 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.
- [4] 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.
- [5] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519.
- [6] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1520-1530.
- [7] Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 211-221.
- [8] Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, et al. Functional analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2248-2260.
- [9] Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study [J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1472-1483.
- [10] Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials [J]. *Lancet*, 2016, 388(10057): 2239-2253.

• 综述 •

左心房结构相关指标对心房颤动导管消融术后复发的影响*

王喆¹ 陈英伟¹ 董建增^{1,2}

[摘要] 心房颤动(房颤)是严重危害人类健康的心血管疾病之一,导管射频消融术是症状性房颤患者的一线治疗方式,但消融术后复发是不可忽视的问题。左心房内结构复杂,左心房大小、纤维化、形状、低电压,左心耳大小,肺静脉大小和解剖变异、肺静脉间嵴及左心耳嵴结构等与房颤的发生发展密切相关。本文将对影响房颤导管消融术后复发的左心房结构的相关指标作一综述,供临床参考与借鉴。

[关键词] 心房颤动;射频消融;左心房结构;复发

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.09.002

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] A

Summary of left atrial structure-related indexes on the effect of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation

WANG Zhe¹ CHEN Yingwei¹ DONG Jianzeng^{1,2}

(¹ Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China; ² Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: DONG Jianzeng, E-mail: jzdong@zzu.edu.cn

Summary Atrial fibrillation (AF) is one of the most serious cardiovascular diseases, and catheter ablation is the main treatment method for patients with AF. However, recurrence after ablation is a problem that cannot be ignored, because left atrial(LA) structure is complex, LA size, fibrosis, the shape, low voltage, size of left atrial appendage(LAA), pulmonary veins size and anatomic variation, ridge between pulmonary vein, LAA ridge and so on are closely related to the development of AF. This review is to illuminate the left atrial structure related indicators affect recurrence after AF ablation for clinical reference.

Key words atrial fibrillation; radiofrequency ablation; left atrial structure; recurrence

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,据统计,2010年美国的房颤患者为270万~610万人,预测2030年美国房颤患者将增加至1210万^[1]。房颤导致左心房不断重构,使充血性心力衰竭、卒中、心血管病死率增加等,风险随年龄增长而明显增加^[2]。左心房是房颤的潜在来源之一,是消

融手术的关键部位,左心房内结构复杂,左心房内复杂的结构阻碍消融导管的精确定位,影响消融手术的成功率^[3]。左心房结构的相关指标是影响房颤消融术后复发的重要因素,现将相关文献概括如下。

1 房颤导管消融的现状

2019年的美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/心律学会(Heart Rhythm Society, HRS)的房颤指南中将导管消融

*基金项目:国家重点研发计划项目(No:2016YFC1301000)
¹郑州大学第一附属医院心内科(郑州,450052)
²首都医科大学附属北京安贞医院心内科
通信作者:董建增, E-mail: jzdong@zzu.edu.cn

[11] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(3):244-255.
[12] ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2018, 379(16):1540-1550.
[13] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceri-

demia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1):11-22.
[14] Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials[J]. Circulation, 2019, 140(16):1308-1317.

(收稿日期:2020-08-07)