

# 高血脂症治療新指引

黃偉倫 吳奕璋

## 一. 前言

近年來由於飲食生活型態的改變，台灣的高血脂盛行率逐年增加。在1993~1996年期間的高血脂盛行率調查中，19歲以上的男性及女性LDL-C過高的比例分別是9.2%及8%，到了2004~2008年期間，這個數字已經攀升到男性及女性分別為13.3%及10.1%；若再加上高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、低HDL-C等，全台灣約有四分之一以上的成年人是高血脂症病人<sup>[1]</sup>。高血脂又被認為是動脈粥狀硬化心

血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)：包括冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD)、缺血性中風 (ischemic stroke) 以及周邊動脈疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 的主要風險因子<sup>[2]</sup>。除了高血脂以外，糖尿病、慢性腎衰竭、家族性高膽固醇血症也是動脈粥狀硬化心血管疾病的高風險族群，血脂控制對這些族群的病人來說更加重要。

## 二. 臨床研究

對於血脂的控制，” the lower, the better”這句話大家一定不陌生，在過去的一項統合分析 (meta-analysis) 中發現，每降低38.7 mg/dL的LDL-C，就可以讓五年內發生主要冠狀動脈事件 (major coronary events) 的機率降低23%<sup>[3]</sup>。然而過去這些研究通常是由statin類藥物做為控制血脂的藥物，也造成了大家的爭議：究竟心血管疾病風險下降應該歸功於使用statin類藥物還是降低LDL-C。

2014年發表的IMPROVE-IT trial (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 給了我們一些可以參考的數據。這個試驗主要是比較單獨使用simvastatin 40 mg或simvastatin 40 mg與ezetimibe 10 mg合併使用的受試者，

在觀察六年後比較各項心血管疾病的發生率，值得注意的是為了符合” the lower the better”，病患的收納條件之一是LDL-C介於50~125 mg/dL之間，以期治療後能夠達到更低的LDL-C濃度。經過六年的追蹤，合併使用ezetimibe的組別LDL-C平均濃度降到53.7 mg/dL，相較於單獨使用simvastatin的組別 (平均LDL-C: 69.5 mg/dL) 降低23% (15.8 mg/dL)，各項心血管事件的總發生率降低2%，發生心血管事件的相對風險降低6.4% (Hazard ratio, 0.936; 95% CI, 0.89-0.99; P = 0.016)。IMPROVE-IT證明了合併使用Statin及非statin類的藥物能夠獲得更進一步的臨床效果，並非只有經由statin類藥物降低LDL-C才能帶來心血管方面的好處。

而且證明了儘管已經達到臨床治療目標 (LDL-C: 70 mg/dL)，進一步降低LDL-C仍然能減低心血管事件的發生率，支持了

” the lower the better”的論點。而因應這些研究的發表，專家也提出了對於血脂控制目標的最新建議。

### 三. 臨床治療指引<sup>[4]</sup>

2017年美國臨床內分泌學會(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)與美國內分泌學院 (American College of Endocrinology, ACE)共同頒布了新的高血脂及心血管疾病預防指引，專家們依照不同的心血管疾病風險等級，提出

各種不同的血脂標準建議 (表一)。根據此建議可看出，隨著風險等級的升高，各項數據的控制目標就更加嚴格。當我們能確定所有的危險因子，就能夠針對每位病患的治療目標個人化，以達預防ASCVD的最佳效果。

表一、動脈粥狀硬化心血管疾病各風險等級與LDL-C建議治療目標<sup>[4]</sup>

風險等級	危險因子 <sup>a</sup> /10年風險 <sup>b</sup>	治療目標				
		LDL-C	Non-LDL-C	Apo B	TC	TG
		mg/dL				
超級高風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 當LDL-C&lt;70，仍有Progressive ASCVD包括不穩定型心絞痛</li> <li>✓ 確診心血管疾病且同時患有糖尿病、第三、四期慢性腎衰竭或家族性高膽固醇血症</li> <li>✓ 有早發型ASCVD病史 (男性&lt;55歲、女性&lt;65歲)</li> </ul>	<55	<80	<70	<200	<150
極高風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 已確診或最近曾因為急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈、頸動脈、周邊血管疾病住院，10風險&gt;20%</li> <li>✓ 糖尿病、第三、四期慢性腎衰竭且有一種以上危險因子</li> <li>✓ 家族性高膽固醇血症</li> </ul>	<70	<100	<80		
高度風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 2種以上危險因子且10年風險介於10%~20%</li> <li>✓ 糖尿病、第三、四期慢性腎衰竭但沒有其他危險因子</li> </ul>	<100	<130	<90		
中度風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 不超過兩種危險因子且10年風險&lt;10%</li> </ul>	<100	<130	<90		
低度風險	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 沒有任何危險因子</li> </ul>	<130	<160	NR		

a:危險因子：LDL-C過高，多囊性卵巢症候群，吸菸，高血壓 (血壓>140/90 mmHg或正在服用降血壓藥物)，HDL-C過低 (<40 mg/dL)，冠狀動脈疾病家族病史 (男性一等親小於55歲、女性一等親小於65歲)，慢性腎臟疾病stage III、IV、冠狀動脈鈣化證據及年齡 (男性大於45歲、女性大於55歲)，HDL-C >60 mg/dL可扣除一項危險因子。

b:10年風險以Framingham risk scoring來評估。

而針對各個年齡層的注意事項，指引也給出建議：在兒童及青少年的部分，應該及早診斷與治療，以期能夠減低LDL-C的濃度並達到在成年後降低心血管疾病風險的最終目標。在中年人（男性年齡介於45~65歲，女性年齡介於55~65歲）的部分，即使是沒有任何ASCVD風險因子的中年人，也建議每一至二年就做一次血脂檢查，而當出現ASCVD風險時建議檢查應更加的頻繁。65歲以上的老人族群，即使只有0~1種ASCVD風險因子，仍建議應該每年做一次血脂檢查。此外，老年族群的評估應依照年齡及風險因子，而不需考慮性別，亦即應該以相同的方式來評估老年男性及女性。

在生化檢驗值部分，除了表中所列的項目及建議目標值外，指引中也特別提到幾個值得注意的檢驗項目：Apo B/Apo A1比例可以用於評估有風險的病人(TG >150, HDL-C <40, 以前發生過ASCVD事件, T2DM, 有胰島素阻抗症狀), Apolipoprotein A1 (Apo-A1)是HDL中的主要結構蛋白。意義和 HDL 相同，濃度愈低意味著清除血管的能力愈差，發生心血管疾病的風險愈高。Apolipoprotein B (Apo-B)則是LDL中的主要結構蛋白，血中Apo-B濃度上升會明顯增加冠狀動脈硬化(Coronary atherosclerosis disease, CAD)

的危險機率，Apo-B代表容易造成血管硬化的指標。而Apo-A1則代表防止血管硬化的指標。因此，以Apo-B除以Apo-A1得到的比值 (Apo-B/Apo-A1 ratio)如果愈高，發生CAD的機率也愈高，反之，則愈低，臨床上建議Apo-B/Apo-A1 ratio應小於0.5。

目前有些研究已顯示，心臟衰竭病患的血漿中血管發炎標記：脂蛋白相關磷脂酶 A2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)比高敏感度C-反應蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)更具特異性。對於需要進一步分級的ASCVD病人檢測Lp-PLA2是必須的，尤其是hsCRP已經升高的病人。Lp-PLA2是一種會水解氧化磷脂質的血中酵素，當動脈血管粥狀硬化發炎時，巨噬細胞和淋巴細胞會開始聚集，同時也會伴隨著Lp-PLA2上升，Lp-PLA2建議值在200 ng/ml以下，超過223 ng/ml即為過高，CRP可作為全身發炎的指標，而Lp-PLA2可作為血管發炎的指標，且不會受肥胖影響。綜觀此新版的治療指引，最大的修改就是訂定了更明確的LDL治療目標，並且針對心血管疾病風險加以分類，讓不同風險的病人可以有個人化的治療目標。

#### 四. 結語

過去的種種研究都顯示，血脂異常是心血管疾病的危險因子之一，除了過去我們所熟知的降血脂藥如statin、膽酸結合樹脂、nicotinic acid、fibrate、ezetimibe等藥物，許多新藥也正在研發中。而非藥物的控制方法如營養治療、運動、體重控制等，透過維持熱量攝取與體能活動的平衡以達到或維持健康體重也是有效控制血脂的辦法。在2017年新版的高血脂治療指引傳達了”the lower, the better”的觀念，在2013

年由ACC/AHA所公布的指引中，對LDL治療目標建議是以降幅百分比來呈現，而在新版的治療指引中則是明確訂出了LDL的治療目標值，同時也把最高風險病人LDL-C建議治療目標值訂在新低的55 mg/dL（先前的指引最低建議值為70 mg/dL）。依照最新版治療指引的建議，病人都應依照不同的風險等級達到控制目標，以進一步降低ASCVD的發生風險。

#### 五. 參考文獻

1. 2009年「台灣血脂異常防治共識-血脂異常預防及診療臨床指引」
2. YH Li, KC Ueng, JS Jeng, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. J of Formosan Medical Association 2017; 116: 217-48.
3. Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better. N Engl J Med. 2015; 372 (25): 2448-2450.
4. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine practice vol. 23 (suppl. 2) April 2017.