

· 专题笔谈 ·

老年人血脂异常的治疗

叶平 盛莉

随着“老龄化”社会的到来和人们饮食结构的改变,老年人的血脂异常成为了一个社会及医生面临的重要问题。血脂代谢异常是引发动脉粥样硬化性心脑血管疾病的主要危险因素之一。由于老年人生理上进入衰退阶段,脂代谢状况有不同于一般人群的特点,但老年人群的血脂异常同样对心脑血管疾病产生十分不利的影响。因此,重视对老年人的血脂异常的治疗是心脑血管疾病防治的重要组成部分。

1 老年人血脂代谢特点

血清脂质和脂蛋白随年龄增长而发生相应的变化,并且男女之间存在一定的差异。儿童时期高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平通常较高,而低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平通常较低。进入青春期后,男性 HDL-C 水平开始下降,并持续低于女性,这与两性间睾酮水平的差别有关;LDL-C 水平随年龄的增加,在男性和女性均逐渐升高,但在女性由于雌激素的影响 LDL-C 的上升幅度小于男性。绝经后,女性 LDL-C 水平明显上升并超过男性。法国和日本的流行病学调查表明,女性高胆固醇血症的发生似乎与年龄的变化关系不明显,但与绝经与否关系密切。欧美国家报道女性总胆固醇和 LDL-C 水平 60 岁达高峰,而男性于 50 岁左右即达高峰,70 岁后开始下降,国人的研究结果显示达高峰年龄较欧美国家推迟约 10 年。

老年人血脂水平的变化与衰老过程可能影响到脂质转运和代谢三条途径中的某些环节有关。首先,内源性脂质转运过程发生随龄变化。内源性脂质转运过程涉及脂蛋白的合成与降解,血脂水平直接取决于体内合成与降解两个方面。据报道,狗、大鼠肝脏的 LDL 受体活性随增龄而降低。进一步研究发现,人体肝脏的 LDL 受体数量也随增龄而减

少,从而使肝细胞摄取 LDL-C 减少,对 LDL-C 的分解代谢减少,血浆总胆固醇和 LDL-C 水平增加。LDL 受体减少的原因是由于肝脏及周围组织胆固醇储量增加,继而抑制 LDL 受体的表达。另外,老年期的脂肪组织增加,胰岛素抵抗等因素加速体内脂解作用,为肝脏合成极低密度脂蛋白(VLDL)提供较多的游离脂肪酸,肝脏合成和分泌 VLDL-C 增加,有过多的 VLDL-C 转变为 LDL-C。合成增多和分解减少导致老年期血清 LDL-C 水平升高。其次,外源性脂质水平的随龄增高。Weintraub 等^[1]报告,中年期后脂蛋白脂酶活性降低,使餐后乳糜微粒和 VLDL 的清除速率减慢,主要表现为血清甘油三酯水平升高。第三,胆固醇逆向转运的变化。老年期体内的卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性较青壮年时降低,影响 HDL 中胆固醇脂化,可能进一步干扰周围组织中的胆固醇逆转运及清除代谢,血清 HDL-C 降低。最后,由于老年期经常存在的胰岛素抵抗,表现为高胰岛素血症,糖耐量降低,高甘油三酯血症,低 HDL-C 和小密 LDL 增多,成为老年人血脂异常的另一重要特点。

2 老年人血脂异常与冠心病

长期以来对老年人血脂异常与冠心病的关系存有争议,可能与衰老过程有直接或间接相关的因素易于掩盖血脂异常对冠心病的影响有关。近年来愈来愈多的研究表明,血脂异常是老年人冠心病进展和再发冠脉事件的独立预测因子,在老年人中引起冠心病的绝对危险度高于一般成人。多数研究认为 LDL-C 和总胆固醇水平的升高仍是 65 岁以上的老年人群发生冠心病事件的独立危险因素,但对冠心病的预测能力较中年人下降^[2]。根据 Framingham 研究资料,虽然 70 岁以上老年男性血浆总胆固醇水平不能预测冠心病的危险,但在女性直至 90 岁血浆总胆固醇水平仍可预测冠心病的危险。

在前瞻性研究中,低水平的 HDL-C 与心肌梗死的危险的相关性增强^[3],使发生致死性心血管疾病的危险增加 2 倍。男性高 HDL-C 可减少缺血性中

收稿日期:2005-05-09

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心肾科

作者简介:叶平,女,1953 年 12 月生,浙江省杭州市人,医学博士,主任医师,教授,科主任。Tel:010-66939635

风的危险,而女性未显示此关系。国内资料表明,在70岁以上老年冠心病患者中,LDL-C/HDL-C比值与发生急性心肌梗死的关系密切。近年来的研究发现,餐后血脂症更能反映老年人的脂质代谢水平。餐后血脂代谢异常促进血小板的活化,血小板反复活化参与了动脉粥样硬化病变的发生发展。但是至今关于85岁以上老年人血脂异常与冠心病关系的研究资料仍十分有限。

3 老年人降脂治疗对冠心病的防治

国际上有关冠心病的一级预防和二级预防的大型临床试验表明,降脂治疗对防治冠心病有肯定的效益。一项对超过30 000人的荟萃分析表明降脂治疗不论对男性或女性,老年人或中年人均可降低冠心病的发生率和病死率^[4]。

对于冠心病的二级预防,在CARE研究中65~75岁老年患者接受普伐他汀治疗使主要冠脉事件降低32%,冠心病死亡降低45%,脑卒中降低40%。在4S研究中,辛伐他汀治疗使各种原因的病死率降低43%。虽然65岁以上老年人和65岁以下人群主要冠脉事件的相对危险度降低是相同的,但绝对危险度的降低在老年人为非老年人的2倍,这是因为随年龄的增长病死率明显增加。在LIPID研究中年龄在65~75岁的老年患者,接受普伐他汀治疗使主要冠脉事件的危险性降低25%,与65岁以下人群相同,首次显示血浆基线LDL-C处于平均水平的老年人接受降低胆固醇治疗对防治心血管事件的益处。4S和LIPID研究中,降脂治疗防止老年患者死亡数分别为每1000人中62人和45人,而65岁以下人群中每1000人中为15人和22人。从4S、CARE和LIPID 3项研究结果看,治疗的总的绝对效果是相似的,但在老年组更为明显,为老年患者降脂治疗提供了有力的证据。

对于冠心病的一级预防,在AFCAPS/TexCAPS研究中65岁以上老年人首次急性冠脉事件降低了32%,与65岁以下人群降低38%相近。HPS研究入选80岁以下各种年龄段人群,包括65岁以下,65~69岁、70~74岁以及75岁以上人群的疗效相同。老年人辛伐他汀治疗可减少心肌梗死、脑卒中、冠脉血运重建的发生率大约1/3以上,并且与一般成年人相比未见药物的不良反应率增加^[5]。但是,目前对于80岁以上老年人如果不存在血脂异常是否需要采用他汀类作为冠心病的一级预防尚有争议^[6],其原因在于:(1)80岁以上年龄段人群中血清胆固

醇水平与冠心病的相关性缺乏充分的流行病学研究的资料。(2)尚未有随机对照的临床试验在不伴有冠心病的80岁以上老年人中评价使用他汀类的疗效。(3)高龄老人中服用他汀类的肌炎、横纹肌溶解的风险增加。由于缺乏随机临床试验干预和流行病学的证据,在80岁以上高龄老年人是否使用他汀类对冠心病一级预防需要全面评估冠心病的风险,平衡治疗的利弊关系,并参考患者本人的意愿。

PROSPER研究入选5804例70岁以上的老年患者(70~82岁,平均76岁),其中50%患有心血管疾病,50%为心血管疾病高危者,服用普伐他汀,平均随访3.2年。结果显示,冠心病死亡、非致死性心肌梗死、致死性和非致死性脑卒中的联合临床终点降低15%,其中冠心病死亡减少24%,显示了70岁以上老年患者降低胆固醇水平对心脑血管病防治的益处^[7]。

4 老年人降脂治疗的安全性评价

老年人常患有多种慢性疾病需服用多种药物治疗,加之老年人有不同程度的肝肾功能减退,药物的代谢动力学改变,易于因药物的相互作用而发生不良反应。降脂药物常见的不良反应是胃肠道不适,少见的不良反应为肝功能异常(约2%)和肌病(约1/1000)。因此,临床医师和老年患者对服用降脂药物的安全性是主要的顾虑。

大规模的临床试验未发现他汀类药物在老年患者中不良反应增加的证据^[8]。PROSPER研究对70岁以上老年患者的前瞻性研究显示,尽管每例老年患者平均服用3.6种药物,普伐他汀组患者最多用药达16种,安慰剂组达14种,但合并使用他汀类未见不良反应的明显增加,肝酶的升高和肌病的发生率与安慰剂组相同。对LIPID、CARE等研究的老年亚组的进一步分析,虽然老年组患者伴有其他严重不良事件的数量显著增加,如:癌症、呼吸和胃肠道疾病、肾病引起的事件,但他汀类药物治疗组上述事件的发生率并没有高于服用安慰剂组。一项对1229例69~92岁老年患者使用缓释氟伐他汀80 mg/d治疗的研究分析,不良反应的发生率同安慰剂组,未见血清肌酸激酶(CK)升高>正常上限5倍者。

尽管循证医学提供了老年患者接受降脂治疗的有效性和安全性的有力证据,但在老年人中进行的调查结果显示,对老年人的高胆固醇血症存在明显的治疗不足现象。绝大多数的降脂药物使用者年

龄 < 65 岁。这种现象一方面反映在老年人群较少进行全面的普查,另一方面与患者和临床医师对老年血脂异常未给予足够的关注有关,更多地考虑到药物的安全性,以及药物治疗的费用等。有研究表明,仅有不足 50% 老年患者坚持服用他汀类药物达 2 年以上。

5 老年人降脂治疗的注意事项

降脂药物用于老年冠心病的一级预防和二级预防是一个长期的治疗过程,许多老年患者接受降脂治疗的同时需使用其他药物来治疗并存疾病,因此合理使用降脂药物,注意因药物的相互作用而引起的不良反应是临床医师必须关注的问题。目前临床最常用的降脂药有他汀类、贝特类和烟酸类,为了安全使用这些降脂药,建议在老年人中注意以下几点。

(1) 排除可能影响血脂水平的因素(表 1)。老年人中,影响血脂的因素较多,有些是明显的,有些是隐匿的。有资料显示,衰老可导致血清甲状腺素浓度的变化,尽管大多数在正常范围之内,但与年轻人相比仍显示明显降低。由于老年性甲状腺功能减退发病隐匿、起病慢,除有畏寒、纳差、反应迟钝、记忆下降等机体代谢率降低的表现外,70% ~ 80% 有心血管病变,极易与老年常见病及生理衰老相混淆,易漏诊和误诊。近年的研究发现,甲状腺功能减退患者常伴动脉粥样硬化,即使是亚临床甲状腺功能减退也增加冠心病的危险。因此,重视对老年人甲状腺功能的检测,早期发现和及时治疗甲状腺功能障碍,纠正血脂异常,有利于防止和降低心血管病的发生和发展。

(2) 良好的生活方式是预防和治疗血脂异常的

基础。合理的饮食习惯与膳食结构,如低脂饮食、戒烟、行为矫正是治疗血脂异常和巩固疗效的综合措施。需要制定合理的运动处方,老年冠心病患者通过运动改善血脂水平后,可降低未来 2 年内心血管意外事件的发生^[9]。

(3) 降脂药物治疗需要个体化,根据血脂水平和心血管病的危险分层确定初始剂量,然后根据治疗反应调整剂量。首次用药 4 ~ 8 周复查安全性指标(AST/ALT 和 CK)和血脂。以后每 3 ~ 6 个月再复查上述指标;如果能达到要求,改为每 6 ~ 12 个月复查一次。如 AST/ALT 超过正常上限 3 倍,应暂停给药。停药后仍需每周复查 AST/ALT,直至恢复正常。

(4) 肌病是降脂药物严重的不良反应,进一步发展可能导致横纹肌溶解症。由于老年人常存在不同程度的退行性关节、骨骼和肌肉病变,一旦出现肌无力、肌痛等症状有时难以与老年性骨、关节和肌肉疾病鉴别,需要复查血清 CK,一旦 CK 水平升高应密切观察,超过正常上限 5 倍应停药。在用药过程中应注意经常询问患者有无肌痛、肌无力、乏力等症状,如有其他可能引起肌溶的急性或严重情况,如败血症、创伤、大手术、低血压和抽搐等,应暂停给药。

(5) 对于老年患者严重的混合型血脂异常,联合用药可增强降脂疗效,特别有利于全面纠正多种脂代谢异常^[10]。他汀类与贝特类或烟酸类合用,或胆固醇吸收抑制剂依折麦布与烟酸类或贝特类合用主要用于治疗混合型血脂异常。虽然未来他汀类仍是大多数血脂异常患者的首选药物,但他汀类联合另一种降脂药以进一步降低心血管病的危险,或增强安全性仍可能是未来治疗血脂异常的发展趋势。

表 1 可能影响老年人血脂水平的因素

血脂水平	疾 病	药 物	饮 食
TC, LDL-C 升高	糖尿病控制不佳	肾上腺皮质激素 雄激素 孕激素 噻嗪类利尿剂	过量进食饱和脂肪酸和胆固醇
	甲状腺功能减退症 梗阻性肝脏疾病 肾病综合征 异常球蛋白血症(如骨髓瘤) 急性间歇性卟啉症 库兴氏综合征		
TG 升高; HDL-C 降低	严重糖尿病控制不佳	肾上腺皮质激素 雌激素,口服避孕药 尼古丁 β-受体阻滞剂 雄激素	过量饮酒(可同时升高 TG 和 HDL-C)
	酒精性肝炎、酒精中毒 严重代谢应激(心肌梗死,脑血管意外) 甲状腺功能减退症 梗阻性肝脏疾病、急性肝炎 肾病综合征,尿毒症 异常球蛋白血症		

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