

## 2022台灣高血脂初級預防治療指引

王姿云<sup>1</sup> 游惟勝<sup>2</sup>

### 前言

在台灣因動脈粥樣硬化所引發之心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)，是國人主要的死因之一。低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)的升高會導致膽固醇在動脈壁沉積，造成血管炎和動脈血管粥狀硬化。已有許多臨床試驗證明LDL-C和ASCVD 之間的因果關係，降低LDL-C可有效的緩解冠狀動脈粥樣硬化的進展和改善疾病風險<sup>[1]</sup>。最近的研究也發現，在沒有冠狀動脈疾病的個案中，早期積極使用statin類藥物去降低血液中LDL-C濃度可以有效減少心血管疾病發生機率與降低不良心血管事件風險<sup>[2]</sup>，因此，2022年台灣高血脂治療指引<sup>[3]</sup>強調維持較低的LDL-C血液濃度來預防ASCVD。

### 初級預防

1 中山醫學大學附設醫院不分科住院醫師

2 烏日林新醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵詞：ASCVD, primary prevention, lipid, statin

通訊作者：游惟勝

一系列病理研究發現冠狀動脈脂肪條紋在生命早期時就開始進展，纖維斑塊也存在於一定比例的青少年中<sup>[4]</sup>。心血管疾病風險包含：吸菸、血脂異常、高血壓、胰島素阻抗、肥胖和糖尿病等，都會加速動脈血管粥狀硬化的過程。初級預防的主要目的是指透過消除或改變心血管疾病風險，來有效降低與預防未來發生ASCVD風險。臨床上ASCVD的定義包括：(1)冠狀動脈疾病(coronary artery disease, CAD)，例如心絞痛，stress test(+)或影像學顯示冠狀動脈直徑狹窄>50%；(2)急性冠心症(acute coronary syndrome, ACS)，如急性心肌梗塞和不穩定性心絞痛；(3)腦血管疾病，如短暫性腦缺血發作，影像學檢查顯示缺血性中風或頸動脈狹窄>50%；(4)周邊血管疾病，影像學發現周邊動脈狹窄>50%；(5)主動脈粥樣硬化疾病，如胸腹主動脈瘤。

### 風險評估計算

針對初級預防，衍生出許多ASCVD的風險評估計算方式，例如弗雷明漢風險分數，通常用於決定是否應接受降血脂治療。近年，美國心臟病學院 (ACC) 和



美國心臟協會 (AHA) 開發了匯集隊列方程(Pooled Cohort Equations)。英國國家衛生研究院和卓越護理 (NICE)指南使用 QRISK2作為ASCVD風險評估工具。雖然已有上述風險評估工具，但目前並沒有針對東亞人的風險評估計算方式。一些檢查如ankle-brachial index、頸動脈超音波和冠狀動脈鈣化攝影也可用於ASCVD風險評估，但上述檢查有一部分尚無法普及於基層診所。基本上，目前血脂治療指引也不鼓勵對於無症狀者將上述檢查建議為常規篩檢。因此在現階段，透過計算風險因子來評估在台灣可能是更方便臨床使用的方式之一。

### 風險分類

#### 高風險患者（糖尿病、慢性腎臟病和 LDL-C $\geq 190$ mg/dL）

由於ASCVD是導致糖尿病(diabetes mellitus, DM)和慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)族群死亡的主要原因，因此這兩類患者被認為是高風險的族群。DM的診斷和糖尿病血脂異常的治療策略在2017年台灣高危患者血脂指南中已有所描述。美國國家腎臟基金會(KDOQI) 將CKD定義為腎臟損害(UACR  $\geq 30$  mg/g)或持續三個月以上腎絲球濾過率 $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。建議應積極對DM和未透析的CKD患者立即進行降血脂治療。另一在初級預防中高風險因子為嚴重高膽固醇血症（定義為 LDL-

C  $\geq 190$  mg/dL），這些人未來罹患CAD的風險高出5到6倍，男性比一般人群早10到20年患CAD，女性早20到30年<sup>[5]</sup>。因此早期給予降低LDL-C治療可以有效降低高風險族群的ASCVD發病率和死亡率。

#### 其他風險因子

初級預防在沒有DM、CKD和LDL-C  $\geq 190$  mg/dL的族群中，應評估ASCVD的其他風險因子，包括：(1) 高血壓；(2) 男性 $\geq 45$ 歲、女性 $\geq 55$ 歲或停經女性；(3) 早發CAD家族史（男性 $\leq 55$ 歲或女性 $\leq 65$ 歲）；(4) 高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 男性 $< 40$  mg/dL或女性 $< 50$  mg/dL；(5) 吸菸。因為中心性肥胖、糖尿病前期和三酸甘油酯在一些研究中也認為是ASCVD危險因素，因此代謝症候群在本初級預防治療指引中也被視為第六個危險因素。滿足以下三個條件以上即符合代謝症候群：(1) 男性腰圍 $\geq 90$  cm或女性腰圍 $\geq 80$  cm；(2) 血壓 $\geq 130/85$  mmHg或使用抗高血壓藥物；(3) 空腹血糖 $\geq 100$  mg/dL或使用糖尿病藥物，(4) TG $\geq 150$  mg/dL或使用降血脂藥；(5) HDL-C男性低於40 mg/dL或女性低於50 mg/dL。

基於上述風險因素評估，初級預防可分為以下風險類別。高風險表示患有DM、CKD或LDL-C  $\geq 190$  mg/dL。中度風險者具有2個或更多風險因子，低風險表示有1個風險因子，最低風險表示沒有風險因子。



## LDL-C控制目標

### 高風險患者

對於患有DM、未透析CKD或LDL-C  $\geq 190$  mg/dL的患者，本指引建議LDL-C治療目標為小於100 mg/dL，由於之後造成ASCVD的風險很高，建議應立即開始藥物治療並積極改變生活方式。在WOSCOPS試驗中對LDL-C  $\geq 190$  mg/dL的2560名受試者進行分析，statin藥物治療在20年的追蹤顯著降低了主要不良心血管事件(MACE)的風險<sup>[6]</sup>。對於LDL-C  $\geq 190$  mg/dL的患者，建議使用中高強度statin類藥物治療，若無法達標則建議同時合併ezetimibe治療。

### 中風險患者（2個以上風險因子）

根據專家共識，具有2個危險因子的患者開始治療和治療目標為LDL-C  $< 115$  mg/dL。建議經過生活方式調整3個月後，若LDL-C仍偏高，則可考慮中等強度的statin類藥物作為治療。

### 低與微風險患者（1個或沒有風險因子）

只有一個或沒有風險因子被歸類為低風險與微風險類別。針對此族群的LDL-C最佳處置方式仍有爭議。多項證據已經證明ASCVD的風險與一生中LDL-C的累積量相關<sup>[7]</sup>，因此，有必要早期控制LDL-C來預防ASCVD的發生。飲食及生活方式的調整的治療是首選，三個月

後若LDL-C數值仍高於目標值，可考慮中等強度的statin類藥物進行治療。對於具有1個危險因子的族群，LDL-C建議控制在小於130mg/dL，對於沒有任何危險因子的族群，則建議將LDL-C控制在小於160mg/dL。

治療LDL-C的初級預防流程圖請見圖1。

## 初級預防非藥物治療之建議

### 飲食

幾項觀察性和隨機臨床研究表明，有些健康的飲食模式有較低的ASCVD風險，如地中海飲食、得舒飲食(DASH)、健康台灣飲食法(TEA)和台灣素食飲食。台灣飲食模式研究<sup>[8]</sup>發現油炸食品、糖果和含糖飲料、高脂肪和高含糖糕點、肥肉和內臟是心血管疾病的危險食品，而具有心血管保護效果的飲食模式包括：豐富的植物性食物包含全穀物、蔬菜、新鮮水果、堅果以及種子、茶和富含不飽和脂肪酸的非熱帶植物油（例如大豆油、葵花油、橄欖油）；Omega-3 脂肪酸（如魚、堅果、豆類）；好的蛋白質食品（低度加工豆製品、魚、蛋、和瘦肉蛋白）。低碳水化合物飲食可能有助於減肥和改善HDL-C以及TG。在過去的幾十年中，雞蛋攝取量與降低ASCVD風險之間的關係仍有討論的空間，雞蛋不僅飽和脂肪酸較低，也富含蛋白質和各種微量營養素，但

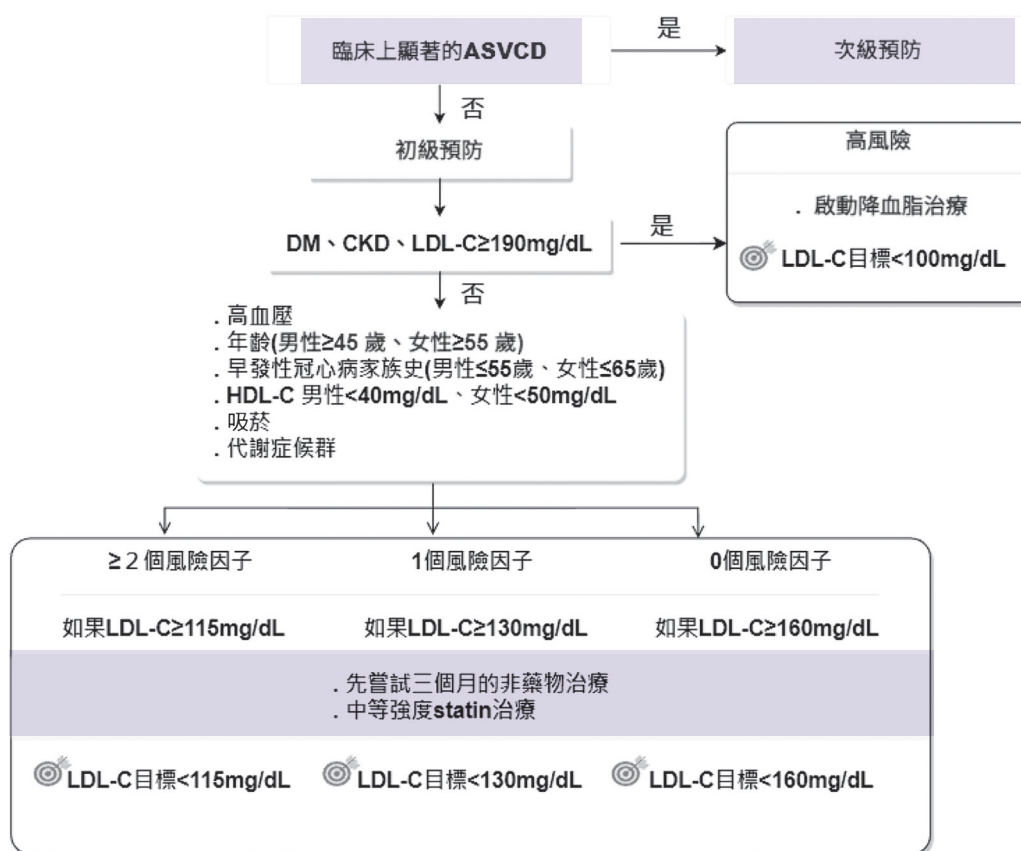


圖1 治療LDL-C的初級預防流程圖

(資料來源：參考資料3)

雞蛋的食用量應根據個人的LDL-C目標和營養狀況來食用。此外，乳製品的攝取也具爭議，雖然其飽和脂肪酸會增加LDL-C的水平，但最近的統合研究分析也顯示食用乳製品對心血管的影響為正面的，因此建議選擇脫脂或低脂的乳製品。

### 營養補充劑

一些營養補充劑被認為對健康有益。例如：(1)魚油或Omega-3脂肪酸補

充劑由於二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的作用而可以降低TG並提升HDL-C，但TC及LDL-C沒有明顯變化；(2)紅麴萃取物為3-羥基-3-甲基戊二酰輔酶A (HMG-CoA)還原酶的弱抑製劑，可被用作降血脂的保健品。在一項分析研究中，使用紅麴萃取物1,200-4,800 mg/天，LDL-C降低18.4 mg/dL<sup>[9]</sup>，然而市場上紅麴產品的品質參差不齊，也可能與藥物交互作用，安全性尚未確立；(3)可





可製品中的類黃酮也可抑制膽固醇吸收，但市面上的黑巧克力產品通常含有不等量的飽和脂肪並添加糖；(4)維生素D可通過抑制HMG-CoA還原酶表現來影響膽固醇的數值，補充維生素D可降低TC、LDL-C和TG，但對HDL-C並沒有影響；(5)食用綠茶或其萃取物，可使TC和LDL-C降低，但HDL-C沒有變化。然而，一項為期6年的縱向世代研究表明，經常喝茶包括紅茶和綠茶，HDL-C濃度隨年齡下降速度較慢<sup>[10]</sup>。

## 運動

運動並無法顯著降低TC和LDL-C，但高強度運動有助提升HDL-C並有效降低TG，其他有氧運動，如慢跑、游泳、跳舞，騎自行車也與HDL-C升高有關，至於阻力運動並無顯著關聯，但仍有健康益處，包括改善身體機能並降低血壓。因此，治療指引鼓勵所有成年人至少每週累積150分鐘的中等強度有氧運動，或每週75分鐘的高強度有氧運動，以降低ASCVD風險。

## 酒精

適度酒精的攝取與HDL-C增加有關，但飲酒與中風、CAD、心臟衰竭、致死性高血壓疾病和致死性主動脈瘤的風險呈線性相關。國民健康署建議沒有飲酒習慣的人應避免以任何理由開始飲酒。男性每週飲酒量限制在小於100克（14克/天），女性<50克/週（7克/天）。乙醛去氫酶(ALDH2)基因功能障礙的族群，男性應限制在每週小於64克（9克/天），女性則應限制在每週小於28克（4克/天），並且嚴格禁止暴飲。暴飲定義為男性和女性在2小時內分別喝≥5和≥4杯酒精。

## 吸菸

吸菸是一種致命的成癮性疾病，在台灣，每年約有兩萬四千人死於吸菸，戒菸可以挽救生命並減輕醫療負擔。另外，電子煙並不能當作戒菸的工具，越來越多的證據表明電子煙的不良影響，例如使用電子煙造成的肺損傷，且增加血壓和動脈硬化<sup>[11]</sup>。

表1 飲食及生活習慣影響血脂變化

	TC	HDL-C	LDL-C	TG
魚油		▲		▼
維生素D	▼		▼	▼
茶	▼		▼	
戒菸		▲		
適量飲酒		▲		
運動		▲		▼

資料來源：參考資料3



飲食及生活習慣影響血脂變化整理  
如表1

## 藥物

無論是statin類、ezetimibe、PCSK9抑制劑對於心血管疾病有次級預防的效果，但目前仍以statin類藥物在初級預防較有醫療實證。

### Statin類藥物

Statin類藥物作為ASCVD的初級預防的證據早已被建立，在一篇系統性回顧，分析了19篇隨機對照試驗，共71,344個具有心血管風險的個案，使用statin不論在全死亡率、心血管死亡率、腦中風、心肌梗塞、心血管不良事件，都達到顯著的好處<sup>[12]</sup>。根據台灣統計平均的LDL數據，可以中強度的statin做為初級預防的起始用藥，若未達標則可更換為高強度statin類藥物。statin最常見的副作用為肌病變，其次為肝功能異常，造成橫紋肌溶解的機率非常低，但醫師需監控患者的血糖變化，在一篇綜合分析發現使用statin會增加9%新生成糖尿病的機會<sup>[13]</sup>。

### Ezetimibe

Ezetimibe主要作用於小腸的刷狀邊緣(brush border)而抑制膽固醇的吸收，進而減少腸內膽固醇輸送至肝臟。ezetimibe合併statin在CKD、CAD患者，有預防ASCVD的效果。EWTOPIA 75試驗收錄3,796個案，個案為75歲以上的日本人，LDL-C  $\geq 140\text{mg/dL}$ 且無冠狀

動脈病史，追縱4.1年後發現，單一使用ezetimibe比起對照組，在心血管死亡率、心肌梗塞、腦中風的發生都有明顯下降<sup>[14]</sup>。

### PCSK9抑制劑

PCSK9會與肝細胞表面的LDL-R(receptor)結合，使之無法清除血中的LDL-C，PCSK9抑制劑則作用在PCSK9，使LDL-R數量增加，達到降低LDL-C的效果。PCSK9抑制劑在多數的研究都是限用於已罹患ASCVD、家族性高血脂症或高風險的病人，作為低度或中度風險族群的初級預防治療，較缺乏臨床實證。

## 結論

針對患者及早進行高血脂的初級預防是可以實行的。建議臨床醫師先進行患者的風險評估與分類，後續給予適當的非藥物或藥物治療，使病人維持在較低的LDL-C水平得以預防ASCVD的形成以及其他的共病發生。

## 參考資料

1. Reiner Z: Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 453-64.
2. Liu K, Wilkins JT, Colangelo LA, et al: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin restore low risk in middle-aged adults? Analysis of the observational MESA Study. *J Am*



- Heart Assoc 2021; 10: e019695.
3. Huang PH, Lu YW, Tsai YL, et al: 2022 Taiwan lipid guidelines for primary prevention, J Formos Med Assoc 2022; 121: 2393-407.
  4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6.
  5. Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al: Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. Circulation 2016; 134: 9-19.
  6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
  7. Brandts J, Ray KK: Low density lipoprotein cholesterol lowering strategies and population health time to move to a cumulative exposure model. Circulation 2020; 141: 873-6.
  8. Chuang SY, Chang HY, Fang HL, et al: The healthy Taiwanese Eating Approach is inversely associated with all-cause and cause-specific mortality: a prospective study on the Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. PLoS One 2021; 16: e0251189.
  9. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, et al: Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis 2015; 240: 415-23.
  10. Huang S, Li J, Wu Y, et al: Tea consumption and longitudinal change in high-density lipoprotein cholesterol concentration in Chinese adults. J Am Heart Assoc 2018; 7: e008814.
  11. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al: Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. N Engl J Med 2020; 382: 697-705.
  12. Chou R, Dana T, Blazina I, et al: Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA 2016; 316: 2008-24.
  13. Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, et al: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375: 735-42.
  14. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al: Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. Circulation 2019; 140: 992-1003.