

血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识(2017 修订版)

中国老年学和老年医学学会心脑血管病专业委员会

血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识组

Chinese expert consensus on the use of Xuezhikang (2017 revised edition) Committee of Cardio-Cerebro-Vascular Diseases of Gerontological Society of China, The Working Group of Chinese Expert Consensus on the Use of Xuezhikang

Corresponding author: Liu Meilin, Department of Geriatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: liumeilin@hotmail.com; Hu Dayi, Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: dayiboai@163.com

【Summary】 Xuezhikang, a Chinese traditional medicine, contains natural statin and is effective on dyslipidemia by inhibiting cholesterol synthesis. Xuezhikang therapy for 8 weeks in patients with hyperlipidemia reduced total cholesterol (TC) by 23%, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 28.5% and triglyceride(TG) by 36.5%, and increased high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 19.6%, respectively. Data from China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) showed that treatment with Xuezhikang lowered the risks of major coronary events, death from coronary heart disease, and all cause death in patients with myocardial infarction, indicating that Xuezhikang can be used in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

【Key words】 Xuezhikang capsules; Dyslipidemia; Atherosclerotic; Cardiovascular diseases

一、背景

血脂异常是导致动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要原因。近年来,我国血脂异常的患病率大幅度增加^[1],ASCVD防治面临严峻挑战。大量临床研究证据表明,他汀类药物降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),可显著减少ASCVD的患病及死亡危险^[2]。

为进一步加强我国ASCVD的防治工作,借鉴“中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)”^[3](以下简称“指南”)和近年颁布的国际血脂管理指南,对“血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识(2009)”(以下简称“共识”)进行更新,旨在促进ASCVD的防治工作和血脂康的临床合理应用。

二、血脂康的成分及作用机制

血脂康由粳米接种特殊红曲菌,采用现代生物制药工艺发酵、精制而成。主要成分为无晶型结构的洛伐他汀等13种同系物,含有8%的不饱和脂肪酸、甾醇和少量黄酮类物质等^[4]。每粒血脂康胶囊中洛伐他汀含量为2.5 mg,日治疗剂量(1 200 mg)中含有10 mg洛伐他汀,主要抑制内源性胆固醇合成,可抑制甘油三酯(TG)合成。

与化学合成的洛伐他汀相比,血脂康所含洛伐他汀结晶度较低,体内溶出度高^[5]。血脂康的其他成分可以减少其

活性成分洛伐他汀酸在肝脏中的首过消除,提高洛伐他汀酸在肝脏中生物利用度^[6]。

三、血脂康临床研究

临床研究表明,血脂康降低总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、LDL-C和载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B^[7],降低脂蛋白a[lipoprotein(a), Lp(a)]^[8-9],升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和ApoA-I^[10];降低小而密低密度脂蛋白(sdLDL)水平^[11]及氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)水平^[12];降低餐后TG水平^[9]。

(一)临床调脂疗效研究

1. 中国食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)新药二期注册临床研究^[13]:入选446例高脂血症患者,血脂基线水平为TC 7.08 mmol/L、LDL-C 4.20 mmol/L、TG 3.34 mmol/L、HDL-C 0.93 mmol/L,服用血脂康(600 mg, 2次/d)8周后TC、TG和LDL-C分别降低23.0%、36.5%和28.5%,HDL-C升高19.6%(*P*值均<0.001)。

2. 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)新药二期注册临床研究^[14]:研究纳入116例中美高脂血症患者,含美国患者74例(其中白人62例,亚裔12例)、中国患者42例,随机接受安慰剂(38例)、血脂康1 200 mg/d(36例)或血脂康2 400 mg/d(42例)治疗。患者血脂基线水平为LDL-C 4.59 mmol/L(177.4 mg/dl),非HDL-C 5.42 mmol/L(209.3 mg/dl),血脂康治疗12周后,LDL-C平均降低约27%(*P*<0.001),非HDL-C平均降低约24%,约50%的受试者LDL-C水平降低≥30%。

(二)临床终点事件研究

中国冠心病二级预防研究(China coronary secondary

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.003

通信作者:刘梅林,北京大学第一医院老年内科,100034, Email:liumeilin@hotmail.com;胡大一,北京大学人民医院心内科,100044, Email:dayiboai@163.com

prevention study, CCSPS)^[15]; CCSPS 是我国唯一的大规模、前瞻、随机、双盲安慰剂对照的冠心病二级预防研究。研究入选 4 870 例有心肌梗死史患者, 治疗组年龄男性(58.1±9.9)岁, 女性(62.9±6.7)岁; 对照组年龄男性(58.0±9.7)岁, 女性(62.6±7.4)岁, 平均随访 4.5 年。受试者随机接受血脂康 1 200 mg/d 或安慰剂治疗。入选基线水平为 TC 5.36 mmol/L, LDL-C 3.34 mmol/L。观察主要终点: 主要冠状动脉事件(包括非致死性心肌梗死, 致死性心肌梗死、猝死及其他冠心病死亡); 次要终点: 心血管死亡、总死亡、需冠状动脉血运重建。结果显示, 与安慰剂组比较, 血脂康组主要冠状动脉事件风险降低 45%($P<0.001$)、冠心病死亡风险降低 31%($P=0.005$); 全因死亡风险降低 33%($P=0.0003$)。非致死性心肌梗死、冠状动脉血运重建及心血管死亡风险也显著下降(表 1)。

CCSPS 老年亚组分析^[16-17]: 对 CCSPS 中 2 550 例 60~75 岁老年患者与 2 320 例 60 岁以下患者干预结果分析显示, 在老年患者中, 血脂康组和安慰剂组相比, 冠心病死亡和全因死亡风险分别降低 34%($P<0.05$)、35%($P<0.01$); 在 60 岁以下患者中, 冠心病死亡和全因死亡风险分别降低 23.0%($P<0.05$)和 29.0%($P<0.01$)^[16]。对 CCSPS 研究中 1 445 例 65~75 岁的老年患者干预结果分析显示, 血脂康组冠心病事件、冠心病死亡、全因死亡相对风险分别降低 36.9%($P=0.01$)、31.0%($P=0.05$)和 31.9%($P=0.05$), 卒中风险降低 44.1%($P=0.04$)。大于 65 岁老年患者的冠心病事件、冠心病死亡、全因死亡、需要治疗人数(number need to treat, NNT)均低于 65 岁以下患者^[17](表 2)。两项亚组分析提示, 老年患者从血脂康治疗中获益更多。

CCSPS 高血压亚组分析^[18-19]: CCSPS 研究中有 2 704 例

患者合并高血压, 与安慰剂组相比, 血脂康组冠心病事件、冠心病死亡和全因死亡风险分别降低 43.0%($P=0.02$)、30%($P<0.01$)和 35.8%($P=0.001$)^[18]。此外, 对 1 530 例年龄大于 65 岁且合并高血压患者的干预结果分析显示, 与安慰剂组相比, 血脂康组冠心病事件、全因死亡、非致死性心肌梗死风险分别降低 38.2%($P=0.0009$)、36.3%($P=0.003$)和 53.4%($P=0.0042$)^[19]。

CCSPS 糖尿病亚组分析^[20-21]: 对 CCSPS 中 591 例合并糖尿病患者的干预结果分析显示, 与安慰剂组比较, 血脂康治疗组冠心病事件风险降低 50.8%($P=0.001$)、冠心病死亡风险降低 44.1%($P=0.025$)、全因死亡风险降低 44.1%($P=0.009$)。

CCSPS 非特异性肝酶异常亚组分析^[22]: 对 CCSPS 研究中 820 例丙氨酸转氨酶(ALT)升高(<正常上限 3 倍)和 3 556 例肝功能正常患者治疗结果比较显示, ALT 升高组心血管事件风险降低 76.3%, 肝功能正常组心血管事件风险降低 40.1%, 两组差异有统计学意义($P=0.0009$)。

(三)安全性

血脂康上市 20 余年的临床监测数据及临床研究结果表明, 血脂康安全性高、副作用小, 不良反应主要为胃肠道不适^[7,14-21]。肝酶和肌酶异常少见^[23], 临床尚未发生血脂康所致的横纹肌溶解及其他严重不良反应。与降压、降糖等药物联合使用, 患者的不良反应未增加^[16-23], 可安全使用^[15,17-18,20,24]。CCSPS 研究显示血脂康主要不良反应发生率, 未出现肌酸激酶(CPK)升高 5 倍以上、肌病或横纹肌溶解症病例; 血脂康组与安慰剂组比较差异无统计学意义(1.8%比 1.6%, $P=0.6842$), ALT、血肌酐和肌酶等差异无统计学意义($P<0.05$)^[15]。

表 1 血脂康组与安慰剂组事件发生情况[例(%)]

组别	例数	非致死性心肌梗死	冠心病死亡	致死性心肌梗死	致死性卒中	冠状动脉血运重建	心血管死亡	癌症死亡	全因死亡
安慰剂组	2 441	120(4.9)	134(5.5)	28(1.2)	13(0.5)	103(4.2)	149(6.1)	29(1.2)	189(7.7)
血脂康组	2 429	47(1.9)	92(2.8)	19(0.8)	12(0.5)	67(2.8)	105(4.3)	13(0.5)	126(5.2)
RR(95%CI)		0.38 (0.27-0.54)	0.69 (0.52-0.88)	0.67 (0.38-1.20)	0.91 (0.42-1.99)	0.64 (0.47-0.86)	0.70 (0.54-0.89)	0.44 (0.23-0.84)	0.67 (0.52-0.82)
P 值		0.000	0.005	0.190	0.850	0.004	0.005	0.014	0.000

表 2 老年患者和年轻患者血脂康组与安慰剂组临床事件比较

年龄组(岁)	例数	事件发生率(%)		RR(95%CI)	P 值	需要治疗人数(NNT)
		安慰剂组	血脂康组			
冠心病事件						
18~64	3 335	8.6	4.1	0.48(0.36-0.63)	<0.001	23
65~75	1 445	14.9	9.4	0.61(0.45-0.82)	0.001	18
冠心病死亡						
18~64	3 335	3.6	2.4	0.66(0.44-0.97)	0.04	82
65~75	1 445	10	6.9	0.67(0.47-0.87)	0.03	33
全因死亡						
18~64	3 335	5.4	3.4	0.63(0.45-0.87)	0.006	51
65~75	1 445	13.5	9.3	0.66(0.48-0.90)	0.008	23

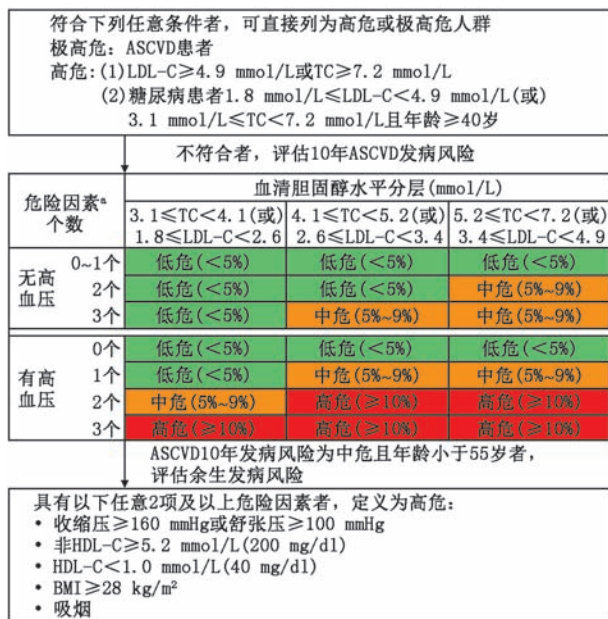
四、血脂康临床应用建议

调脂治疗是防治心血管疾病的重要措施,应重视中国人群流行病学特点和临床证据,遵循“中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)”,根据血脂异常患者的危险分层、评估使用调脂药物获益与风险,选择合理的调脂治疗方案。同时,重视对患者心血管病危险因素的综合控制,坚持长期用药,减少患者心血管事件、降低病死率和改善生活质量。我国血脂指南建议调脂治疗以LDL-C为首要目标,首选他汀类调脂药物,根据个体调脂疗效和耐受情况,适当调整剂量。血脂康可作为中等强度的调脂治疗药物。

对血脂康临床应用的推荐如下:

(一) 适应证

1. ASCVD的二级预防。
2. ASCVD的一级预防(ASCVD危险评估见图1)。
3. 轻、中度胆固醇升高。
4. 胆固醇升高为主的混合性血脂异常。
5. 其他他汀类药物不能耐受或引起肝酶和肌酶升高的血脂异常。



注: ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; TC为总胆固醇; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; BMI为体重指数; *包括吸烟、低HDL-C及男性 ≥ 45岁或女性 ≥ 55岁; 1 mmHg = 0.133 kPa

图1 ASCVD危险评估流程图^[9]

若单用血脂康治疗不达标,可更换为其他他汀类药物或联合使用依折麦布。

(二) 用法用量

1. 每次2粒(600 mg),每日2次,餐后服用。
2. 建议长期服用,如无特殊理由不应停药。

(三) 禁忌证

活动性肝病、不明原因转氨酶持续升高、肝酶升高超过3倍正常上限、失代偿性肝硬化、急性肝衰竭^[24];妊娠及哺乳

期;对血脂康过敏者。

(四) 监测

服药期间监测患者有无消化道不适、肌肉疼痛和乏力症状。建议首次服用血脂康4~8周后复查肝功能及肌酶,若肝功能及肌酶正常可6~12个月复查。ALT和/或门冬氨酸转氨酶(AST)升高>正常值上限3倍、合并总胆红素升高时应减量或停药。CPK升高>正常值上限5倍时,应减少血脂康剂量或停药观察。

共识专家组主席:胡大一

执笔专家:刘梅林

撰写组成员(按姓氏汉语拼音排列):陈红(北京大学人民医院心脏中心);陈可冀(中国中医科学院西苑医院心血管病中心);付志方(北京大学第一医院老年内科);胡大一(北京大学人民医院心内科);寇文镛(中国医学科学院阜外医院内科);李建军(中国医学科学院阜外医院血脂中心);李勇(复旦大学附属华山医院心血管内科);刘梅林(北京大学第一医院老年内科);陆国平(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);陆宗良(中国医学科学院阜外医院内科);孙宁玲(北京大学人民医院心脏中心);孙英贤(中国医科大学附属第一医院心血管内科);许顶立(南方医科大学南方医院心血管内科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);叶平(解放军总医院老年心内科);赵水平(中南大学湘雅二医院心内科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排列):安毅(青岛大学医学院附属心血管病医院心血管内科);曹克将(江苏省人民医院心血管内科);陈次滨(广州医科大学附属第三医院心血管内科);陈思伟(广州市红十字会医院心血管内科);陈泽雄(中山大学附属第一医院中医科);陈祯玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);程能能(复旦大学药学院药理学教研室);崔连群(山东省立医院心血管内科);董吁钢(中山大学附属第一医院心血管内科);范西真(安徽省立医院心血管内科);宫剑滨(南京军区总医院心血管内科);郭涛(昆明医科大学第一附属医院心血管内科);郭晓碧(广州市红十字会医院心血管内科);郭艺芳(河北省人民医院老年医学科);郭子宏(昆明医科大学第二附属医院心内科);何兆初(广州医科大学附属第一医院心血管内科);胡厚源(陆军军医大学西南医院心内科);胡予(复旦大学附属中山医院老年科);黄铮(南方医科大学南方医院心血管内科);简小兵(广州市中医医院内分泌科);姜一农(大连医科大学附属第一医院心血管内科);柯永胜(皖南医学院弋矶山医院心血管内科);孔祥清(江苏省人民医院心血管内科);梁春(第二军医大学附属长征医院心内科);廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科);刘丰(广州市第一人民医院老年病科);龙明智(南京医科大学第二附属医院心血管内科);鲁翔(南京医科大学邵逸夫医院老年医学科);麦炜颀(中山大学附属第一医院心血管内科);苏慧(广东省第二中医院心血管内科);王旭开(陆军军医大学大坪医院心血管内科);王亚蓉(广州市红十字会医院心血管内科);王振兴(江苏省中医院心血管内科);吴境(成都市第三医院心血管内科);吴沃栋(广州医科大学附属第三医院心血管内科);谢志泉(广州军区广州总医院老年心血管病科);徐标(南京鼓楼医院心血管内科);严激(安徽省立医院心血管内科);颜文盛(广州市花都区人民医院内分泌科);杨天伦(中南大学湘雅医院心血管内科);杨志健(江苏省人民医院心血管内科);叶穗林(广州市中医医院心内科);袁如玉(天津医科大学第二附属

医院心内科);曾龙驿(中山大学附属第三医院内分泌科);张馥敏(江苏省人民医院心血管内科);张梅(山东大学齐鲁医院心血管内科);张运(山东大学齐鲁医院心血管内科);周琳(南方医科大学南方医院内分泌科);周万兴(广东药科大学附属第一医院心血管内科);周晓芳(四川省人民医院老年医学科);朱大龙(南京鼓楼医院内分泌科)

利益冲突声明:本共识在制定过程中得到绿叶制药北京北大维信生物制药有限公司的支持,共识所有内容和推荐与公司支持无利益关联

参 考 文 献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [2] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005,366(9493):1267-1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- [3] 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]. *中华心血管病杂志*, 2016,44(10):833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [4] 张茂良. 血脂康有效成分研究[J]. *中国新药杂志*, 1998,7(3): 213. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.1998.03.021.
- [5] Chen CH, Uang YS, Wang ST, et al. Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012,2012:127043. DOI: 10.1155/2012/127043.
- [6] Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products [J]. *Int J Pharm*, 2013,444(1-2):18-24. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.028.
- [7] 陆宗良,寇文镛,邱宗英,等. 血脂康治疗高脂血症的临床观察[J]. *中国循环杂志*, 1997,12(1):12-15.
- [8] 陆国平,霍淑钦,沈永初. 血脂康和辛伐他汀对高胆固醇血症调脂作用的比较[J]. *中华内科杂志*, 1998,37(6):371.
- [9] Liu L, Zhao SP, Cheng YC, et al. Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease[J]. *Clin Chem*, 2003,49(8): 1347-1352.
- [10] Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Effect of xuezhikang, a cholestin extract, on reflecting postprandial triglyceridemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2003,168(2):375-380.
- [11] 吴永健,俞虹,秦学文,等. 不同类型高脂血症小而密低密度脂蛋白的水平及调血脂治疗对其影响[J]. *中国循环杂志*, 2002,17(6):430-433.
- [12] 徐伯平,程蕴琳,鲁翔. 血脂康对低密度脂蛋白体外氧化修饰的影响[J]. *中华内科杂志*, 1999,38(8):520.
- [13] 王俊显,苏梅者,陆宗良,等. 血脂康胶囊治疗高脂血症临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 1995,1(1):37-41.
- [14] Moriarty PM, Roth EM, Karns A, et al. Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study[J]. *J Clin Lipidol*, 2014,8(6): 568-575. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.09.002.
- [15] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2008,101(12):1689-1693. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
- [16] 陆宗良,杜保民,武阳丰,等. 血脂康对老年人冠心病二级预防的作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2005,24(11):805-808.
- [17] Ye P, Lu ZL, Du BM, et al. Effect of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China coronary secondary prevention study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007,55(7):1015-1022. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01230.x.
- [18] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Impact of Xuezhikang on coronary events in hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China coronary secondary prevention study (CCSPS)[J]. *Ann Med*, 2010,42(3):231-240. DOI: 10.3109/07853891003652534.
- [19] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China coronary secondary prevention study (CCSPS) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(8):947-956. DOI: 10.1177/0091270009337509.
- [20] 陆宗良,杜保民,陈祚,等. 北京中国冠心病二级预防研究——对合并糖尿病患者的干预结果分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2005,33(12):1067-1070.
- [21] Zhao SP, Lu ZL, Du BM, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, reduces cardiovascular events in type 2 diabetes patients with coronary heart disease: subgroup analysis of patients with type 2 diabetes from China coronary secondary prevention study (CCSPS)[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007,49(2):81-84. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802d3a58.
- [22] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Impact of long-term Xuezhikang therapy on cardiovascular events in high-risk patients with nonspecific, preexisting abnormal liver tests: a post-hoc analysis from Chinese coronary secondary prevention study (CCSPS)[J]. *Int J Cardiol*, 2012,154(3):362-365. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.005.
- [23] 陈亚红,江成功,刘梅林,等. 老年患者应用不同类型他汀的疗效及安全性分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2014,42(11): 910-915. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.008.
- [24] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014,42(11):890-894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.002.

(收稿日期: 2017-10-18)

(本文编辑:侯鉴君)