

中国人动脉粥样硬化性心血管疾病降胆固醇治疗的特殊性

朱 宁^①



摘要:血胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与冠心病的关系明确,呈线性正相关,是 Framingham 研究发现的西方国家冠心病的首位危险因素。目前其重要位置已扩展到所有动脉粥样硬化性心血管病,一直受到重视,近两年尤其受到关注,西方国家的指南、建议再三强调强化降脂,大剂量他汀类用药的必要性。然而亚洲人、中国人的遗传特点与西方国家不同,血胆固醇及 LDL-C 对于中国人的动脉粥样硬化性心血管疾病的影响并不像西方人那样重要,而是位于高血压、糖尿病和吸烟之后。中国人基础血胆固醇水平低于西方人,且对他汀类药物非常敏感,较小剂量即可达到白种人大剂量才能达到的效果,没有必要像白种人那样用大剂量他汀。我国的问题不是剂量要大,而是覆盖要广,提高我国年轻患者对血脂问题的知晓率、治疗率,而应相对降低对老年人血脂问题的关注度,因为老年人高胆固醇的危害并不大。我国 2014 年血

脂专家共识没有追随西方国家的指南,提出“中国剂量”非常明智,指导临床医生明辨东方与西方,白种人与黄种人的差别,认真总结我国自己的经验,制定我国自己的共识、指南,指导我国的临床实践。

关键词:中国人血脂水平, 中国人动脉粥样硬化性心血管疾病, 他汀类的应用

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2015)03-0023-05

Different Concept in Cholesterol Lower Therapy in Chinese Atherosclerotic Cardiovascular Disease ZHU Ning, Department of Cardiovascular Disease of the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China

Abstract: The relationship of blood cholesterol and LDL-C with coronary heart disease is well established and has demonstrated a strong positive linear relationship. Framingham study first discovered that the relationship is the prime risk factor for coronary heart disease in Western countries. Currently its importance has extended to all atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). Lowering cholesterol and LDL-C, giving high dose statins has been emphasized strongly in the National Lipid Association recommendations or management guidelines in recent 2 years. Asian and Chinese are different from Westerners by heredity. Blood cholesterol and LDL-C are not the number one risk factor for ASCVD among Chinese. It ranks after hypertension, DM and smoking. The basic cholesterol level in Chinese is lower than Westerners, and the therapeutic effect of statins is better than that among the Westerners. Small dose of statins can achieve the same effect as larger doses among the Westerners. The problem in China is not the need of high dose of statins, but a wider awareness of its use. Increasing awareness and treatment for high cholesterol among young Chinese is more important now. At the same time, the focus of attention on high cholesterol in elders should decrease since the damage caused by that is not so significant. In 2014, China's experts in blood cholesterol did not totally follow Western clinical guidelines, but pointed out the concept of "Dosage for Chinese" is a good idea. This will reinforce the differences between Oriental and Western people, and provide guidance to clinical physician in treating Chinese high cholesterol patients.

Key Words: Chinese cholesterol level, Chinese atherosclerotic cardiovascular diseases, statins using

降脂问题近两年争论较多,西方与东方的观点有差别,这是中国心血管领域第一次与西方权威机构不合拍,应该叫好!不是单单为了不合拍喝彩,而是要真正明辨东方与西方,白种人与黄种人的差别,认真总结我国自己的经验,制定我国自己的共识、指南,指导我国的临床实践。

1 降脂在动脉粥样硬化性心血管病中的重要性

降脂在动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic

cardiovascular disease, ASCVD)(包括冠心病、卒中、外周动脉疾病等)中的作用自 20 世纪 60 年代提出^[1],80 年代确立,即 1984 年发表的历时 36 年的美国 Framingham 心脏研究显示:血清总胆固醇水平与冠心病事件呈显著正相关,总胆固醇水平每升高 1%,冠心病事件风险增加 2%。总胆固醇降低 1%,急性心肌梗死减少 2%^[2]。纳入 36 万多例患者的美国 MRFIT 研究于 1990 年公布为期 10.5 年随访结果:总胆固醇水平每降低 1%,冠心病死亡危险降低 2%^[3]。这两个有关心血

^①大连医科大学附属第二医院心内科 辽宁大连 116027

管疾病危险因素中具有里程碑意义的研究指导了我们近 30 年的临床实践。此期间,他汀类药物问世对于胆固醇控制和整体 ASCVD 病死率的降低同样有着划时代意义。1976 年,日本科学家 Endo 等^[4]在真菌的 *Penicillium citrinum*(桔青霉)里发现美伐他汀;1979 年德国科研人员从红曲霉素中提取到洛伐他汀;1985 年,美国科学家 Brown 和 Goldstein 因在胆固醇代谢调控方面的发现荣获 1985 年诺贝尔生理学或医学奖^[5];结合 Framingham 和 MRFIT 的研究结果,1987 年,全球首个他汀类药物洛伐他汀获 FDA 批准上市;1994 年,北欧斯堪的纳维亚 4S 研究^[6]结果公布(辛伐他汀使患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平降低 35%,全因死亡风险降低 30%,冠心病死亡风险降低 42%),揭开了他汀防治 ASCVD 的序幕。此后,西苏格兰冠心病预防研究(WOSCOPS)^[7],美国和加拿大胆固醇和冠心病复发事件研究(CARE)^[8],美国普伐他汀长期干预缺血性心脏病研究(LIPID)^[9]等均证实与安慰剂相比,他汀可降低胆固醇、LDL-C 及动脉粥样硬化性心血管病的发生率及病死率,奠定了他汀在 ASCVD 防治中的地位。他汀类药物对人类的贡献堪比青霉素,挽救了众多心血管疾病患者的生命,2008 年日本 Endo 因发现他汀的成就获得了美国医学界仅次于诺贝尔奖的最具声望的生物医学奖项——拉斯克临床医学奖^[10]。

美国国家胆固醇教育项目(NCEP)1988 年颁布了成人治疗组第一套指南(ATP I),使全社会对胆固醇的认识大大提高,西方人强力限制饮食中的胆固醇及饱和脂肪酸的摄入量,确实使血胆固醇平均水平显著降低,冠心病患病率和病死率也同时下降^[11]。随着临床研究以及人们对高胆固醇血症的理解不断深入,美国国家胆固醇教育项目于 1993 年和 2001 年分别颁布了 ATP II 和 ATP III^[12-13],最后于 2013 年颁布了 ACC/AHA 的指南。近 2 年对于 ASCVD 血脂管理的问题欧美几个大的权威机构纷纷发布最新指南、建议或推荐,除了 ACC/AHA 新指南,还有 2013 年 7 月国际动脉粥样硬化学会(International Atherosclerosis Society, IAS)发布的《IAS 意见书:血脂异常管理的全球建议》^[14]和 2014 年美国国家脂质协会发布的以患者为中心的血脂管理建议书^[16]。总体思路还是强调降脂的益处及力度,LDL-C 仍然是最主要的调脂治疗靶标。总之,降脂在防治 ASCVD 中的重要性不容置疑,只是适应证细化和降脂目标的问题应深入探讨。

2 降脂获益中国不同于西方国家,他汀降脂效果中国人大于西方人

降脂不是目的,目的是 ASCVD 发生率及病死率的降低。西方国家代表性的研究,Framingham 研究提示四个经典冠心病危险因素中高胆固醇占据最主要地位,而这四个危险因素各自所占的权重在东、西方国家明显

不同,见表 1。

表 1 中国与美国冠心病危险因素的危险比值比^[2]

	Framingham	中国
高胆固醇	4.5	1.3
高血压	2.3	4.0
糖尿病	1.5	3.0
吸烟	1.4	2.5

高胆固醇血症在冠心病急性心肌梗死发病中的作用权重对中国人的影响远不如美国等西方国家,远不如高血压危害大。中国人的基础胆固醇水平与西方国家不同。杨文英等^[17]2007 年~2008 年对中国糖尿病和代谢紊乱研究入选 46 239 名年龄 ≥ 20 岁的受试者,结果提示 79.6% 的中国人 LDL-C 水平 $< 130\text{mg/dl}$ (3.37mmol/L),平均 LDL-C 是 2.68mmol/L 。2007 年北京社区居民血脂及冠心病危险因素异常的流行病学调研($n=10\ 054$)也证实,人群 89.65% 的 LDL-C 水平 $< 130\text{mg/dl}$ ^[18],即大多数中国人,甚至患急性冠状动脉综合征患者的基础血脂水平都是 LDL-C $< 130\text{mg/dl}$ 。2008 年发表在《美国心脏病学杂志》的一篇述评指出,强化治疗并不总是最佳治疗,他汀治疗应根据人群特点而有所区别^[19]。研究发现细胞色素 P450(CYP450)家族,尤其是 CYP2C 亚家族基因多态性存在人种差异,导致他汀这一类 CYP450 依赖的药物代谢存在种族差异,亚洲人为慢代谢^[20]。已知有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)可将瑞舒伐他汀和洛伐他汀转运入肝细胞内发挥药效和代谢转化作用,研究发现中国人的 15 等位基因频率明显高于白种人(14% vs. 2.7%),明确存在种族差异^[21]。相同他汀给同一剂量后,亚洲人的血药浓度一时间曲线下面积和最大峰浓度约为白种人的 2 倍,提示亚洲人对他的药物敏感性更高^[22]。这些结果显示,与欧美国家的患者相比,我国患者的基线胆固醇及 LDL-C 水平低,对他汀敏感性高,小剂量他汀即可获得胆固醇及 LDL-C 的明显降低。他汀在亚洲人中降低 LDL-C 较白种人更多。从 HPS2-THRIVE(第 2 项心脏保护研究——升高高密度脂蛋白,降低血管事件)^[23],这一项中国参与人数过万,接近总人数一半的国际研究发现,服用同样剂量的降脂药物(辛伐他汀 40mg),中国患者 74% LDL-C 已达标(LDL-C 1.51mmol/L),而欧洲患者只有 1/3 达标(LDL-C 1.74mmol/L),即中国患者 LDL-C 达标不需西方推荐的大剂量。赵水平的第一项在中国急性冠状动脉综合征患者中进行的比较强化他汀治疗与中等剂量他汀疗效与安全性的多中心研究(CHILLAS 研究)^[24]及葛均波与韩国合作的《亚洲 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术前阿托伐他汀强化治疗 vs. 常规治疗的疗效研究》^[25]都证明 PCI 术前阿托伐他汀 80mg 强化治疗未能较常规治疗显著降低主要不良心血管事件发生率,这些都是制定适合我国

患者的他汀治疗策略时应考虑的因素,即中低强度他汀即能使中国血脂异常患者获益。

3 中国人急性冠状动脉综合征降脂遵循目标值还是下降百分比?

表 2 2013ACC/AHA 血脂胆固醇治疗指南推荐的 4 类他汀获益人群及治疗强度推荐^[15]

患者	治疗方式	治疗目标
临床 ASCVD	年龄≤75 岁者采用高强度他汀治疗 年龄>75 岁,或不适合高强度他汀治疗者采用中等强度他汀治疗	LDL-C 降低≥50% LDL-C 降低 30%~50%
LDL-C≥190mg/dl	高强度他汀治疗	LDL-C 降低≥50%
40 岁~75 岁 LDL-C 70mg/dl~189mg/dl 的糖尿病患者,未合并 ASCVD	中等强度他汀治疗	LDL-C 降低 30%~50%
40 岁~75 岁无 ASCVD 和糖尿病,但 LDL-C 为 70mg/dl~189mg/dl 且 10 年 ASCVD 风险≥7.5%	中等到高强度他汀治疗	LDL-C 降低 30%~50%或≥50%

这对于普遍高胆固醇血症的西方人可能有一定道理,但对于本来血胆固醇不明显增高的中国人则未必。是否无论基础胆固醇水平如何,都要降低 50% 才获益呢? 赵水平去年发表的 DYSIS-China 研究^[26](纳入正连续服用降脂药的 25 697 例门诊患者,观察评估其治疗情况)发现,中国临床他汀最常用剂量为中等剂量,即辛伐他汀 20mg/天~40mg/天,而不是白种人应用的 80mg/天~160mg/天。2013 ACC/AHA 指南中强调:亚裔人群需调整剂量(A 类推荐)^[15]。国际动脉粥样硬化学会也指出,当 LDL-C 降至 1.8mmol/L 以下,药物的获益空间非常小^[37]。且他汀降低胆固醇的作用特点是:小剂量、大作用。即使剂量倍增,也只增加 6% 的降 LDL-C 疗效,而药物毒副作用却明显增加。还有,数倍增量他汀确可使 ASCVD 事件降低值达统计学意义,但获益绝对值小,且全因死亡率并未下降。

去年更新的《2014 年中国国家胆固醇教育计划(CCEP)血脂异常防治专家建议》^[27]中明确指出流行病学研究与现有临床试验显示,由于遗传学背景的差异,我国人群对于大剂量、高强度他汀类药物治疗的耐受性和安全性较差,发生肝毒性、肌肉毒性的风险明显高于欧美国家患者,并且中等强度他汀类药物治疗可使大多数患者 LDL-C 达标,因此不推荐我国患者常规选择大剂量高强度他汀类药物治疗。降脂治疗应设置目标值(见表 3),而不是照搬国际新指南中的强化降 50% 等。胡大一教授呼吁:心血管药物应使用“中国剂量”^[28],这是我国血脂专家对中国患者做出的量体裁衣的重要举措。

另外,近期新指南重申:他汀心血管保护作用的关键在于该药能有效降低胆固醇水平而非多效性,至于他汀降脂以外的“心血管效益”(如抗炎、抗氧化、保护内皮等),尚无确切改善临床预后的证据。对于 LDL-C 已达标的患者试图发挥他汀的降脂外的作用而继续应用较大剂量他汀更没有理由。

近两年国际上关于降脂观念的主要转变是取消 LDL-C 应降低的目标值,而推荐中等剂量或大剂量应用他汀,以达到 LDL-C 降低 30%~50%,甚至 50% 以上的目的^[15]。见表 2。

表 3 急性冠状动脉综合征一级与二级预防降胆固醇治疗的目标值^[27]

临床疾患和(或)危险因素	目标 LDL-C(mmol/L)
ASCVD	<1.8
糖尿病+高血压或其他危险因素	<1.8
糖尿病	<2.6
慢性肾病(3 或 4 期)	<2.6
高血压+1 项其他危险因素	<2.6
高血压或 3 项其他危险因素	<3.4

4 个体化治疗是医学的灵魂,是医生的智慧

程显声在一次会议上讲到:个体化治疗是医学的灵魂,是医生的智慧。当前各种临床诊治指南、共识、临床路径应有尽有。直白地讲,这些文件对于基层的医疗单位是一种规范、约束,而对大的综合医院的医疗过程只是对医生的保护,因为医疗纠纷、打官司时患方的武器就是这些指南、教科书,如果医方的临床决策遵循这些指南,患者遭受的损害与医方无关,属于运气不好。相反,如果医方的医疗行为违背这些指南,所有责任由医方承担。从近两年的多个国际指南、共识的出炉可发现,撰写者绝对是以规范设计的 RCT(高质量随机对照试验)结果为依据。没有 RCT,就是没有证据,就不被采纳。而临床实际是没有任何两个患者是一模一样的,特别是现在严重的社会老龄化,老年人多半同时存在多个脏器、多个系统问题,加之家庭、经济、社会地位不同状况,相同的疾病临床决策可有所不同,甚至大相径庭,这些都取决于医生的智慧。中国长期服用他汀的冠心病患者常见总胆固醇只有 2.0mmol/L 左右,LDL-C 只有 1mmol/L 左右。人体内的所有物质都有各自的功能,都有存在的必要;任何“好东西”都不能越多越好,任何“坏东西”(胆固醇)也不是越少越好。比如胆固醇就具有重要生理功能:(1)胆固醇为细胞膜的重要组成部分。在温度高时阻止细胞膜脂质双层分子无序化,在温度低时保持其流动性;当胆固醇过低时会减弱细胞膜稳

定性,导致其弹性降低,血管脆性增加;(2)胆固醇合成激素。激素参与蛋白质等多种物质代谢,肾上腺皮质和性腺释放的多种激素及维生素 D 均属于类固醇激素,其前体物质就是胆固醇。胆固醇过低时会使应激能力降低、免疫力下降或影响性功能;(3)胆固醇形成胆汁酸。在肠肝循环中 5%~15%的胆汁酸随粪便排出,肝脏产生新的胆汁酸需胆固醇参与。胆固醇水平过低有可能对机体造成危害。

另外,注意到美国新指南中指出的 4 类他汀获益人群的后两类(见表 2),即 ASCVD 中、低危患者、需降脂治疗的年龄限制是 <75 岁^[15]。老年人群在尚不存在

ASCVD 时,没有必要服用他汀。目前我国存在的问题是:应认真对待高胆固醇血症的年轻人,这些人的知晓率、治疗率和达标率都很低。相反,中国老年患者现在过分注重“高血脂”问题,过分控制饮食,殊不知 70 岁以上的老人血脂已开始自行降低。另外从 Framingham 冠心病危险因素研究的评分中可发现当总胆固醇 ≥ 280mg/dl 时,对 20 几岁的人,危险性评分记 11 分,即 10 年内 ASCVD 的危险为 8%;而 70 岁以上的人只记 1 分,10 年 ASCVD 危险仅有 1%(见表 4)^[29]。所以对进食量越来越少、消化吸收功能越来越差、低蛋白血症越来越多的老年人群没有必要限制饮食。

表 4 Framingham 胆固醇国际冠心病危险评分^[29]

总胆固醇(mg/dl)	男			女		
	20岁~39岁	50岁~59岁	70岁~79岁	20岁~39岁	50岁~59岁	70岁~79岁
<160	0	0	0	0	0	0
160~199	4	2	0	4	2	1
200~239	7	3	0	8	4	1
240~279	9	4	1	11	5	2
≥280	11	5	1	13	7	2

注:评分对应的风险:评分:<0 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 13 14 15 17 ≥17;
 10年内 ASCVD 危险(%):<1 1 1 1 1 1 2 2 3 4 5 6 8 12 16 20 25 ≥30

在我国老年人群中不应过分强调降脂问题(使用同等剂量他汀,≥65 岁老年人可较 <65 岁年轻人群多降低 3%~4%的 LDL-C^[30]),除非已存在 ASCVD。目前社区医生及老年人中普遍信仰着:每年要两次“疏通血管”,结果把国家补贴慢性病患者的一整年服药的钱在一周之内“打吊瓶”花掉。新近的国际新指南中再次强调没有研究证明非他汀类降脂药物能降低 ASCVD 风险,不常规推荐用以预防 ASCVD。总之,种族不同、年龄不同、血脂水平不同,临床情况不同降脂强度和所选药物及剂量都应不同,这就是指南、共识指导下的个体化治疗。

中国的现状是虽他汀长期治疗获益已非常明确,但其长期应用率在中国仍不尽人意,HPS2-THRIVE 研究中^[23],中国的 ASCVD 患者(他汀的绝对指征)只有 48.5%服用他汀,而欧洲患者 96.2%在使用他汀。已坚持使用他汀 ≥3 年的患者比例,欧洲为 70.3%,而中国仅为 8.9%。中国社区仅 1.7%的冠心病患者坚持使用他汀。国内学者的一项研究^[31]分析患者未能坚持他汀治疗的原因,结果提示,47%的患者因经济因素未能坚持他汀治疗,这是中国的实际情况。在美国,同一种他汀的大剂量规格和常规量规格价格相同,而我国患者用最大剂量他汀的治疗成本是常规量的数倍。从效价比和人群防治实效出发,我们应宣传、提倡我国他汀应用的策略是:小剂量,广覆盖和长期用。

参 考 文 献

[1] Kannel W B, Dawber T R, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease; six year follow-up experience. The

Framingham Study[J]. *Ann Intern Med*, 1961, 55: 33-50.
 [2] Castelli W P. Epidemiology of coronary heart disease; the Framingham study[J]. *Am J Med*, 1984, 76(2A): 4-12.
 [3] LaRosa J C, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association[J]. *Circulation*, 1990, 81(5): 1721-1733.
 [4] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1976, 29(12): 1346-1348.
 [5] Brown S, Goldstein J L. The Nobel Prize in physiology or medicine 1985[EB/OL]. [2015-03-02]. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/press.html
 [6] Scandinavian simvastatin survival study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344(8934): 1383-1389.
 [7] Streja L, Packard C J, Shepherd J, et al. Factors affecting low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol response to pravastatin in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(7): 731-736.
 [8] Sacks F M, Pfeffer M A, Moye L A, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14): 1001-1009.
 [9] Tonkin A, Aylward P, Colquhoun D, et al. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(19): 1349-1357.
 [10] 赵洁慧. 他汀: 风雨中的 2001[N]. *中国医学论坛报*, 2013-07-12.

- [11] Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E. et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(8): 764-773.
- [12] Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) [J]. *JAMA*, 1993, 269 (23): 3015-3023.
- [13] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [14] Expert Dyslipidemia Panel, Grundy S M. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(6): 561-565.
- [15] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S1-S45.
- [16] Jacobson T A, Ito M K, Maki K C, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(5): 473-488.
- [17] Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women [J]. *Circulation*, 2012, 125(18): 2212-2221.
- [18] 王家宏, 胡大一. 北京市社区居民血脂及冠心病主要危险因素异常及边缘异常的流行特征 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(2): 175-180.
- [19] Bruschke A V, Jukema J W. Aggressive therapy is not always the best therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(11): 921-923.
- [20] Liao J K. Safety and efficacy of statins in Asians [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(3): 410-414.
- [21] Yasuda S U, Zhang L, Huang S M. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(3): 417-423.
- [22] Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4): 330-341.
- [23] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (17): 1279-1291.
- [24] Zhao S P, Yu B L, Peng D Q, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233 (2): 707-712.
- [25] Ge J B, Kim Y J, Jang Y S, et al. Design and rationale of a study in Asia of atorvastatin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes [J]. *J Cardiol*, 2010, 55(3): 303-308.
- [26] Zhao S P, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China; results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS) [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 463-469.
- [27] 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会血脂与动脉粥样硬化询证工作组, 中华医学会心血管病学分会流行病学组. 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(8): 633-636.
- [28] 胡大一. 心血管药物应使用“中国剂量”! [N]. *中国医学论坛报*, 2014-12-26.
- [29] Reger B K. Coronary Risk Factors: Insights from Framingham [J]. *Clin Cardiol*, 1991, 14 (Suppl. III): 111-3-12.
- [30] Feldman T, Davidson M, Shah A, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(6): 849-859.
- [31] 翟莉, 吕豪, 张英, 等. 冠心病稳定型心绞痛患者降脂治疗现状分析 [J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31(2): 131-132.
- 作者简介: 朱宁(1955-), 女, 浙江杭州人, 教授, 主任医师, 研究方向: 血脂、心力衰竭、老年病。
- 收稿日期: 2015-02-06
修回日期: 2015-03-04 (责任编辑: 王德顺)

(上接第3页)

参考文献

- [1] S Fischer, I Zechmeister-Koss. Is day surgery safe? A systematic literature review [J]. *Eur Surg*, 2014, 46(3): 103-112.
- [2] International Association for Ambulatory Surgery. Day Surgery: Making it happen [EB/OL]. (2015-02-13) [2013-03-24]. http://www.iaas-med.com/files/historical/day_surgery_making_it_happen.pdf.
- [3] 刘小南, 俞德梁, 赵青川, 等. 关于日间手术模式的研究及应用进展 [J]. *医学与哲学*, 2014, 35(4B): 56-59.
- [4] International Association for Ambulatory Surgery. International Terminology and Definitions [EB/OL]. (2015-02-13) [2013-03-23]. http://www.iaas-med.com/files/historical/IAAS_definitions.pdf.
- [5] 税章林, 石应康, 马洪升, 等. 日间手术定义、范畴在我国适用的探讨 [J]. *中国卫生事业管理*, 2011, 12(s1): 63-65.
- [6] Joo J. Perioperative management of ambulatory surgery patients [J]. *J Korean Med Assoc*, 2014, 57(11): 943-948.
- [7] 鲍杨, 贺广宝, 张丽峰, 等. 日间手术麻醉安全性探讨 [J]. *医学与哲学*, 2014, 35(8B): 86-87.
- [8] Houghton K. Enhanced recovery and day surgery: the ultimate partners for elective surgery [J]. *The Journal of One-day Surgery*, 2010, 20(4): 92-95.
- [9] Glass P S A. The future and safety of ambulatory surgery [J]. *South Afr J Anaesth Analg*, 2014, 20(1): 59-61.
- [10] 郭晶, 刘素珍. 日间手术“医院-社区延伸康复模式”的研究现状 [J]. *中国全科医学*, 2013, 10(3B): 943-945.
- [11] 房良, 曹建文, 王盟, 等. 不同医疗保险模式国家日间手术开展情况的比较研究 [J]. *中国医院*, 2014, 18(10): 78-80.
- [12] 白雪, 马洪升, 罗利. 中外日间手术发展对比研究及展望 [J]. *中国医院管理*, 2014, 34(5): 35-37.
- 作者简介: 俞德梁(1982-), 男, 福建仙游人, 主治医师, 研究方向: 疝与腹壁外科的理论与临床研究, 日间手术模式的理论与实践研究。
- 通讯作者: 刘小南(1972-), 男, 陕西咸阳市, 副主任医师, 研究方向: 胃肠道肿瘤的基础和临床研究, 日间手术模式的理论与实践研究。
- 收稿日期: 2015-02-06
修回日期: 2015-03-05 (责任编辑: 高峰)

阅读此文的还阅读了:

- [1. 孕妇能进行降胆固醇治疗吗](#)
- [2. 降胆固醇治疗的安全性](#)
- [3. 最佳食物降胆固醇](#)
- [4. 防治动脉粥样硬化性心血管疾病\(ASCVD\)把降胆固醇治疗进行到底](#)
- [5. 吃茄子降胆固醇](#)
- [6. 酸奶可降胆固醇](#)
- [7. 红薯可降胆固醇](#)
- [8. 红薯可降胆固醇](#)
- [9. 吃的学问——降胆固醇](#)
- [10. 多吃坚果降胆固醇](#)
- [11. 芥菜拌黄豆降胆固醇](#)
- [12. 胆固醇:不超标也要降](#)
- [13. 燕麦降胆固醇](#)
- [14. 降胆固醇饮食](#)
- [15. 降胆固醇请关注洋葱](#)
- [16. 要降胆固醇,别吃鱿鱼](#)
- [17. 素食降胆固醇有效吗](#)
- [18. 可降胆固醇的食物](#)
- [19. 吃大麦 降胆固醇](#)
- [20. 动脉粥样硬化性心血管疾病的降胆固醇治疗及进展](#)
- [21. 吃山药降胆固醇](#)
- [22. 降胆固醇乳酸菌的体外筛选及其降胆固醇机理探讨](#)
- [23. 降胆固醇牢记"5、4、3"](#)
- [24. 多吃干果可降胆固醇](#)

- [32. 降胆固醇治疗与卒中的预防](#)
- [33. 红酒配牛肉降胆固醇](#)
- [34. 降胆固醇:他汀过时了吗](#)
- [35. 降胆固醇多吃茄子](#)
- [36. 降胆固醇药物可能用于治疗哮喘](#)
- [37. 八类食物可降胆固醇](#)
- [38. 可降胆固醇的食物](#)
- [39. 核桃可降胆固醇](#)
- [40. 降胆固醇治疗的过去、现状与展望](#)
- [41. 山楂燕麦降胆固醇](#)
- [42. 降胆固醇从饮食开始](#)
- [43. 降胆固醇请关注洋葱](#)
- [44. 高血压病的降胆固醇治疗](#)
- [45. 对近期降胆固醇治疗领域几个热点话题的思考](#)
- [46. 山楂燕麦降胆固醇](#)
- [47. 浅谈降胆固醇的食疗](#)
- [48. 降胆固醇食物5种](#)
- [49. 未来降胆固醇治疗的方向](#)
- [50. 花生酱可降胆固醇](#)