

# 高密度脂蛋白膽固醇過低的診斷和治療新進展

郝立智<sup>1,8</sup> 楊純宜<sup>2</sup> 奚明德<sup>3</sup> 梁德秀<sup>4</sup> 吳明瑞<sup>5</sup> 黃步敏<sup>6</sup> 林俊元<sup>7</sup>

高雄榮總台南分院<sup>1</sup> 新陳代謝科<sup>3</sup> 病理檢驗科<sup>4</sup> 營養科<sup>5</sup> 腎臟科

<sup>2</sup> 台南奇美醫院 內科部新陳代謝科

<sup>6</sup> 國立成功大學 細胞生物及解剖學研究所

<sup>7</sup> 台南市立醫院 心臟內科

<sup>8</sup> 中華醫事科技大學

## 摘要

血液中高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)偏低是臨床上常見並且具有挑戰性的一個問題。美國國家膽固醇治療小組指出，男性HDL-C<40 mg/dL和女性HDL-C <50 mg/dL是偏低的。低HDL-C與早發性冠心病相關，隨著血脂篩檢建議增加之後被識別的頻率也越來越高。流行病學資料發現HDL-C每增加1 mg/dL，心血管事件就減少2~3%，影響大於低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)。然而，使用藥物治療以提高HDL-C並沒有被清楚地證明，可以減少不良的心血管預後。這個難題已經迫使醫生重新考慮現有的和新興的數據並針對HDL的生物學以制定治療策略來優化臨床結果。低HDL-C的次要原因應及時檢測，其中有一些是可逆的或人為的。史塔丁類藥物仍然是低HDL-C濃度併有顯著心血管疾病危險患者的第一線治療。治療性的生活方式的改變，可以提供一般健康的好處，包括改善HDL-C濃度和功能的可能性。具體的HDL-C標靶療法，纖維酸類藥物可能是具有顯著的心血管風險患者的合理使用藥物，如果三酸甘油酯明顯升高，例如>200 mg/dL，並且低HDL-C，則可伴隨著史塔丁類藥物使用。菸鹼酸的使用仍未經大型臨床試驗確證其臨床效益，但如果可容忍，理論上仍然是下列患者的另一個選擇，包括：(1)大幅度脂蛋白(a)升高的患者。(2)史塔丁類藥物不能容忍者。(3)已經使用史塔丁類藥物治療但是仍然有低HDL-C和漸進性心血管事件發生的患者。

**關鍵詞：** 高密度脂蛋白膽固醇(High density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)  
低密度脂蛋白膽固醇(Low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)  
史塔丁(Statin)  
纖維酸(Fibrate)  
菸鹼酸(Niacin)

## 病例介紹一

一名62歲的健康男性進行例行的門診就醫。他在6年前被診斷患有高血壓，每天服用

amlodipine 5 mg，血壓控制不錯。他是一個終生不吸煙，沒有早發性冠心病家族病史。他受聘為業務主管。每天運動只有行走在15分鐘內。飲食包括頻繁外出與客戶用餐和偶爾適度飲

酒。身體檢查發現血壓為 125/70 毫米汞柱和身體質量指數為 32 公斤/公尺<sup>2</sup>。值得注意的是空腹血脂檢驗發現總膽固醇為 188 mg/dL，高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)為 31 mg/dL，低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)為 125 mg/dL，和三酸甘油酯(Triglyceride；TG)為 160 mg/dL<sup>1</sup>。

## 病例介紹二

一名患有冠狀動脈疾病的 58 歲男子在門診追蹤檢查發現，當他 50 歲的時候，胸部不適被診斷為非ST段升高性的心肌梗塞壞死。心導管檢查顯示 90% 左前降的病變，並植入支架，另有 40% 左迴旋支動脈狹窄。空腹血脂檢驗回來的報告發現總膽固醇為 180 mg/dL，LDL-C 為 130 mg/dL，HDL-C 為 28 mg/dL，TG 為 150 mg/dL。除了服用其他心血管疾病的藥物外，患者每天接受了 atorvastatin 80 mg 治療。後續的追蹤發現 LDL-C 為 72 mg/dL，HDL-C 為 26 mg/dL，生命徵兆控制很好。四年前，54 歲的他重新出現勞力性胸部不適。壓力測試後病人接受重複心導管術和冠狀動脈支架植入術以治療 90% 左迴旋病變和 90% 的遠端左前降病變。因為有早發性冠心病家族史而安排做脂蛋白(a)檢查，結果為 110 mg/dL (正常值的上限應小於 40 mg/dL)。病人開始試用菸鹼酸，並根據耐受性調整劑量。每日菸鹼酸 2 公克和 atorvastatin 80 mg，他最近返回追蹤的血脂檢驗報告為總膽固醇 132 mg/dL，HDL-C 44 mg/dL，LDL-C 64 mg/dL，TG 120 mg/dL，和脂蛋白(a) 44 mg/dL<sup>1</sup>。

## 前言

脂肪在血液中有賴於蛋白的攜帶與結合，脂肪與蛋白的結合即脂蛋白。高密度脂蛋白(High density lipoprotein縮寫為HDL，亦稱為a1脂蛋白)是脂蛋白的一種，是由蛋白質和脂質組成的大分子複合物，富含磷脂質，在血清中的含量約為 300 mg/dL。其蛋白質部分，A-I約為 75%，A-II約為 20%。HDL有不同的種類，它們的形狀、大小、密度、蛋白質和脂質成分以及功能各不相同。形狀大致分為新生圓盤狀

和成熟球狀。直徑大約在 8 至 13 奈米，密度介於 1.21 到 1.063 克/毫升<sup>2</sup>。HDL主要由肝和小腸合成，肝合成的新生HDL以磷脂和載脂蛋白AI(ApoAI)為主，在血液和腸淋巴中結合膽固醇、磷脂形成圓盤狀的新生HDL(pre-βHDL，直徑 5.5-7.5 nm)。在卵磷脂膽固醇脂醯轉移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase，LCAT)的作用下，新生HDL接收ABCA1、ABCG1轉運的膽固醇並向成熟的球狀HDL3(直徑 7.2-8.8 nm)、HDL2(直徑 8.8-12.9 nm)轉變。HDL3、HDL2有三條代謝途徑：(1)經CETP轉化為LDL、VLDL等；(2)被肝細胞表面的HDL受體攝取；(3)通過SRB1選擇性攝取膽固醇。HDL將膽固醇從外周轉運到肝臟，進行機體的再循環或以膽酸的形式排泄出體外，該過程即膽固醇的逆轉運(reverse cholesterol transport，RCT)，如圖一<sup>3</sup>。RCT促進組織細胞內膽固醇的清除，維持細胞內膽固醇量的相對恆定，從而限制動脈粥樣硬化的發生，有抗動脈粥樣硬化的作用。Golmset指出，LCAT通過轉酯化反應完成新生盤狀HDL向HDL3、HDL2的轉化，減少血漿HDL中游離膽固醇的濃度，構成膽固醇從細胞膜流向血漿脂蛋白的濃度梯度，降低組織膽固醇的沉積。

它們通常把膽固醇從身體組織運輸到肝臟。血液中大約百分之三十的膽固醇是通過HDL-C運輸的。據推測HDL可以從動脈硬化塊和動脈中移除膽固醇並將其運送回肝臟，再轉化為膽汁酸或直接通過膽汁從腸道排出；動脈造影證明HDL-C含量與動脈管腔狹窄程度呈顯著的負相關。所以HDL是一種抗動脈粥樣硬化的血漿脂蛋白，是冠心病的保護因子，這也是連接HDL的膽固醇有時被稱作「好膽固醇」或者「血管清道夫」的原因。

## 臨床上的問題

血液中HDL-C值偏低是臨床上常見並且具有挑戰性的一個問題。美國國家膽固醇治療小組(National Cholesterol Treatment Panel, NCTP)指導方針表明，HDL-C <40 mg/dL是偏低的<sup>4</sup>。美國國民健康和營養調查(National Health and

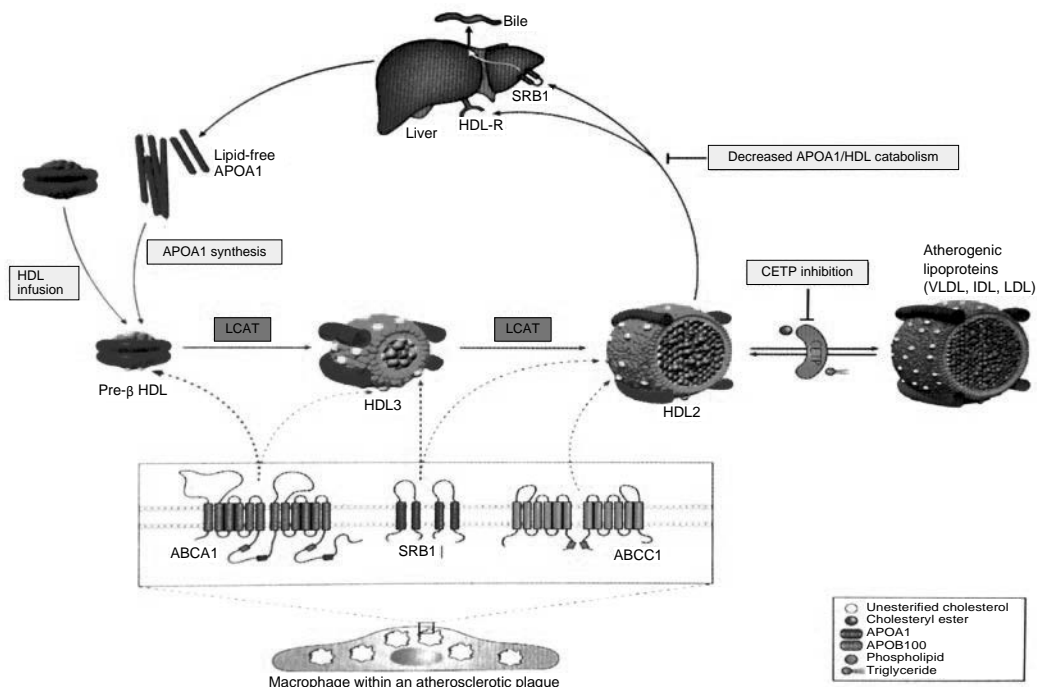
Nutrition Examination Survey, NHANES)數據顯示，目前在社區中有 31% 的男性和 12% 的婦女符合此標準<sup>5</sup>。美國國家膽固醇治療小組在他們關於代謝症候群的內容中更詳細地指出，男性 HDL-C < 40 mg/dL 和女性 HDL-C < 50mg/dL 是偏低的。低 HDL-C 與早發性冠心病相關，隨著血脂篩檢建議增加之後被識別的頻率也越來越高。

血液中 HDL-C 值與心血管疾病之間的逆相關仍然是過去流行病學最強大的觀察研究之一，在 1977 年 Framingham Heart Study 的研究數據中首先描述此種關係並且已經在多個世代研究中發現相同的關係<sup>6</sup>。流行病學資料發現 HDL-C 每增加 1mg/dL，心血管事件就減少 2~3%，影響大於 LDL-C<sup>1</sup>。然而，使用藥物治療以提高 HDL-C 並沒有被清楚地證明，可以減少不良的心血管預後。這個難題已經迫使醫生重新考慮現有的和新興的數據並針對 HDL-C 的生物學以制定治療策略來優化臨床結果。

### 生物學方面

HDL-C 和心血管疾病的流行病學關聯性的

研究，刺激闡明其機理的基礎，並提供生物合理的因果關係。大量的模型已經被提出來了，主要是根據動物或體外的模型。HDL-C 促進膽固醇的逆向轉運，這有利於從周邊把含有脂質的巨噬細胞的膽固醇轉運到肝臟經由膽汁排泄。在此結構中，HDL-C 是具有抗動脈粥樣硬化作用，從病變處除去膽固醇，例如血管系統，並沉積在肝臟和胃腸道中。大量臨床前的研究也表明其他 HDL-C 的性能可能會降低動脈粥樣硬化的併發症，包括抗發炎作用、減少 LDL-C 的氧化、增加一氧化氮(NO)的產生、降低內皮細胞粘附分子的表現、減少血栓形成、減少炎症誘發的細胞凋亡。這些和其它的多效性反應可能與不同的 HDL 特性，包括顆粒(數量、大小、子類型)、蛋白質的存在、相對於載脂蛋白濃度、和特定的脂肪含量有關。如何將這些屬性與總 HDL-C 濃度，或響應不同的升高 HDL-C 的療法，仍然是未知的，但卻提供了 HDL-C 的其他認知層面。通過使用更複雜的實驗室檢測手段，研究人員除了可以測量總 HDL 含量之外，HDL 粒子的大小，比如“脂蛋白亞級分析”，還可以特別把粒子按大小分成幾個



圖—3：膽固醇的逆轉運機制 (reverse cholesterol transport, RCT) 以及提高 HDL-C 的藥物的作用機轉 (Mechanism of action of HDL-raising therapies currently clinical trials)。

組，而不是僅僅是如上所列的總體HDL的含量。最大(最有作用的)的HDL粒子組有最好的疾病抑制作用。最小的粒子組則反映了那些並不是很好的運輸膽固醇的HDL粒子，並且沒有抑制疾病的作用。

## HDL-C的爭議處

近日，HDL-C的假說，關於HDL-C介入的atheroprotection的治療效果可以調製的概念已面臨多重的挑戰。尋求隔離HDL-C的影響分析，經由觀測流行病學受到廣泛的影響因子的限制；多重心血管疾病的危險因素，包括男性、吸煙、內臟肥胖、胰島素阻抗性、以及全身性炎症改變HDL-C的值。此外，強效的史塔汀類(statin)藥物治療可能會減輕顯著的反應；在最近的幾項臨床試驗結果注意到治療HDL-C和心血管之間是沒有關聯的。

雖然人類遺傳學分析，進一步鞏固LDL-C和動脈粥樣硬化之間存在著因果關係；但是類似的研究那些具有改變HDL-C濃度的基因突變患者，已經取得了不一致的結果。單基因疾病患者，涉及載脂蛋白A-I(即載脂蛋白A-I Milano)，ABCA1(ATP-binding cassette transporter A1)(Tangier disease，丹吉爾病)，以及家族LCAT(卵磷脂膽固醇醯基轉移酶)缺乏症的患者顯著降低HDL-C的濃度發現尚未明顯增加或與早發性心血管疾病有相關。孟德爾隨機分析使用高通量基因分型，努力克服在評估因果關係的混淆因子。例如，如果HDL-C是直接動脈粥樣硬化的保護因子，先天繼承HDL-C濃度變異者，應該改變著名流行病學預測心血管疾病的危險性。但是在最近的一個研究分析中，含有遺傳的分數，結合14個常見的基因多態性影響HDL-C的濃度與心血管事件並沒有關聯。然而，一些特定的基因多態性的確與降低風險有關<sup>7</sup>。這項研究表明，HDL-C濃度作為預測心血管益處可能依賴於一個改變HDL-C功能的介入。

至於治療方面，藥物增加HDL-C的濃度而改善心血管結局的證據有限。儘管早期較小規模的臨床試驗和長期隨訪的研究表明重大

心血管有益的HDL-C介入，但是在四個近期高水準提高HDL-C療法的臨床試驗已另有辯稱，包括：(1)在患有低HDL-C/高TG代謝症候群的動脈粥樣硬化介入研究：影響全球健康結果(AIM-HIGH：添加菸鹼酸於降LDL-C治療中的二級預防試驗)<sup>8</sup>；(2)心臟保護研究2：治療HDL-C，減少血管事件的發生率(HPS-2 THRIVE；添加菸鹼酸/laropiprant於史塔汀類藥物治療中的二級預防)<sup>9</sup>；(3)一個研究torcetrapib/atorvastatin和atorvastatin與心臟疾病患者的臨床心血管事件(ILLUMINATE，在已服用atorvastatin的高風險患者加上膽固醇酯轉運蛋白[CETP]抑制劑torcetrapib的一級預防試驗研究)<sup>10</sup>；(4)Dalcetrapib研究成果(Dal-OUTCOMES，在已接受最佳治療的急性冠心症患者加入CETP抑制劑dalcetrapib的二級預防試驗)<sup>11</sup>。這些研究皆有複雜的特性，排除明確的影響HDL-C的變化結論。然而，這些負面的研究結果指出需要更加謹慎和再次審查以HDL-C為中心的療法。

## 非藥物治療方法

### (一) 有氧運動

為了提高HDL-C濃度，高強度的運動以前被認為是必要的。然而，持續和定期的中等強度的活動可以增加HDL-C濃度5%至10%。如同上述案例一，患有低HDL-C和高TG，腹部肥胖，可能HDL-C對運動具有特別強烈的反應，主要經由增加胰島素的敏感性而不是飲食的影響。觀測數據和隨機試驗的替代心血管終點研究結果支持運動有潛在降低心血管疾病危險性的好處。因此，維持當前的美國心臟協會指南(AHA guidelines)針對成人體力活動(一周的大多數日子，每天至少30分鐘，對減重而言則每天至少60分鐘)仍然是建議的。

### (二) 減重

體重過重和肥胖症與低HDL-C和高TG兩者密切相關。減肥的急性變化可能小幅降低HDL-C濃度，可能經由降低脂蛋白脂酶活性造成。然而，當體重在穩定狀態下，HDL-C濃度普遍提高每公斤0.35 mg/dL<sup>12</sup>。減肥策略，不管

是飲食控制、運動、藥物治療、或手術治療，都會造成HDL-C的增加。

### (三) 營養

消耗非常低脂肪飲食的病人往往有較低的HDL-C濃度，雖然也降低LDL-C，但是會混雜減少潛在風險的分配。同時，高飽和脂肪或反式脂肪的飲食往往可能的代價是高密度脂蛋白的功能受損，並增加HDL-C濃度和升高LDL-C。加工處理過的碳水化合物會迅速提高血糖濃度(即高升糖指數食物)可能會降低HDL-C濃度，增加炎症，並增加心血管疾病的風險。強調溫和的份量和飲食中富含新鮮水果和蔬菜，低加工處理過的碳水化合物(甜食點心每日熱量<70卡)和肉類，油脂選擇含高不飽和脂肪酸的植物油，如橄欖油、葵花油等，少吃動物油，每日補充魚油或堅果一份(45卡)，仍然是推薦的。

### (四) 戒菸

吸煙引起的氧化壓力和炎症已經和高密度脂蛋白濃度和功能下降兩者有關。吸煙者的HDL-C濃度往往比匹配的對照組低5%至10%。更重要的是，戒菸會增加HDL-C大約4 mg/dL並且對其他脂質參數的影響微乎其微<sup>13</sup>。

### (五) 酒精的攝入量

每天的飲酒可提高HDL-C大約2mg/dL<sup>14</sup>。雖然機制不明，適度飲酒(男人每天1-2酒精當量，女人每天1酒精當量)的觀察研究已發現與改善心血管的結果有關聯。建議不飲酒者若有低HDL-C時開始發起適度的飲酒以減少心血管疾病的危險，仍然是投機性和難以認同的，與飲酒的不良結局有關。選擇某些對酒精相關問題低風險的患者，提供有關資料和適度的酒精攝入量以降低心血管疾病的風險可能會予以考慮。

## 藥物治療方法

### (一) 菸鹼酸(niacin)

菸酸，另外被稱為菸鹼酸或維生素B<sub>3</sub>，當投予規定的劑量為每天1至2克，可以增加HDL-C濃度15%到30%，是目前可用的藥物中作用最強的。菸鹼酸也有利於降低LDL-C、

TG，和在某些情況下，降低脂蛋白(a)的濃度可達30~40%<sup>15</sup>。在冠心病藥物治療方案(Coronary Drug Project)中，男子在1960年代進行的二級預防試驗中，菸鹼酸減少心肌梗塞26%<sup>16</sup>；在長期的追蹤中，死亡率也顯著下降。然而，從最近的臨床試驗結果，同時包括史塔丁類藥物治療的數據顯示菸鹼酸並無好處。AIM-HIGH試驗，針對低HDL-C和TG升高的患者，增加緩釋菸鹼酸於服用simvastatin(必要時加上ezetimibe以達到LDL-C目標)的患者的二級預防試驗中，儘管顯著增加HDL-C(約25%)，但是由於臨床初級預後事件無法有效減少，因此被停止繼續試驗<sup>8</sup>。潛在的限制因素包括所有的患者基礎的LDL-C濃度為70 mg/dL，安慰劑組和菸鹼酸組針對治療HDL-C之間的絕對差異低(38比上42 mg/dL)，ezetimibe的使用是一項干擾變量，在控制組使用低劑量的菸鹼酸，以避免症狀的反應，導致非雙盲試驗，和相對較短的追蹤(平均只有三年)。明顯較大型的HPS-2 THRIVE試驗，研究緩釋菸鹼酸和「laropiprant(一種潮紅的抑制劑)與安慰劑相比，在大於25000名心血管疾病患者的降LDL-C治療。研究贊助商最近宣布了一項未能達成任何減少主要複合心血管終點事件<sup>9</sup>。在積極治療組的不良事件也增加了，細節等待同行評審的出版物的臨床試驗結果刊出。耐受性也限制了菸鹼酸的使用；潮紅是一個問題，它可以改用緩釋型菸鹼酸配方減弱此副作用，前30分鐘先服用阿司匹林，逐漸增加劑量，避免錯過菸鹼酸劑量，並限制伴隨促進潮紅的飲料，例如酒精、熱飲等。在市面上號稱沒有潮紅副作用的製劑可能不太有效能升高HDL-C。雖然菸鹼酸通常被視為安全的，但它可能增加尿酸濃度、促發痛風、惡化胰島素的敏感性。菸鹼酸的使用未來可能會減少或不被建議，仍然未經大型的臨床試驗確證其臨床效益，特別是如果在HPS-2中的不良事件大幅出現時。菸鹼酸治療某些亞組患者中，如對於史塔丁類藥物不耐受的，單獨HDL-C偏低，或脂蛋白(a)偏高的病人，如病例2這種情況下是否有作用，仍然沒有得到解決。

### (二) 纖維酸類(fibrate)

纖維酸類藥物治療可以降低TG，同時提高HDL-C大約10%到20%，效果被認為是經由過氧化物酶體增植物激活受體 $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )激活產生。赫爾辛基心臟研究(HHS，登記於1981至1982年)和退伍軍人事務部的HDL-C介入試驗(VA-HIT，登記於1991-1995年)表明，gemfibrozil顯著降低冠心病風險(分別為34%和22%)，雖然在未使用史塔丁類藥物的情況下<sup>17,18</sup>，纖維酸類與史塔丁類藥物合併治療的增量效益尚未得到證實。在控制糖尿病心血管風險動作-脂質分支(ACCORD-Lipid，登記於2001-2005年)的研究中，增加fenofibrate於simvastatin並不能改善主要心血管終點事件<sup>19</sup>。纖維酸類藥物的效益，尤其是在史塔丁類藥物主導的時代，可能會受到限用於患者有顯著低HDL-C和TG升高，這是事後亞組分析支持的概念<sup>20</sup>。在安全性方面，纖維酸類藥物與史塔丁類合併使用時可能很少增加肌病和橫紋肌溶解的產生(gemfibrozil比fenofibrate常見)，在慢性腎臟疾病要小心使用。

### (三) 史塔丁類藥物(statins)

史塔丁類藥物治療已被證明可以降低心血管疾病的一級和二級預防風險。史塔丁類藥物有適度的增加HDL-C 5%至10%，同類藥品之間有一些變異，特別是在高劑量時；rosuvastatin比其他史塔丁類藥物在最大劑量使用時可能有更大的提高HDL-C的作用。史塔丁類藥物治療也毫不遜色可以修改HDL蛋白質組，限制炎症，並且抵消低HDL-C濃度的風險。

### (四) 口服降血糖藥

第二型糖尿病和胰島素抵抗通常與動脈粥樣硬化血脂異常有關，三種異常包括低HDL-C濃度，TG升高，小而密的LDL顆粒。改善血糖控制的藥物，無論是直接或間接，可改善低HDL-C濃度，例如，經由降低TG。胰島素增敏劑pioglitazone，激活PPAR $\gamma$ ，並可能有一些PPAR $\alpha$ 活性，可以適度地增加HDL-C，與pioglitazone的抗動脈粥樣硬化作用的效果牽連<sup>21</sup>。Pioglitazone的不良反應可能會抵消這些潛在的好處。是否有新的降血糖藥，例如升糖素樣肽1受體激動劑(GLP-1 agonists)和二肽基肽酶

IV抑制劑(DPP-IV inhibitors)，可通過脂質的變化來改善心血管事件的結果則仍有待確定。

### (五) PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 蛋白阻斷劑

PCSK9和血脂代謝有密切關連，其與細胞膜的壞膽固醇受體緊密結合，職司調節濃度，阻斷其作用即可大幅降低膽固醇。美國雷傑納榮藥廠(Regeneron)與法國賽諾菲安萬特藥廠合作，已以PCSK9抑制劑開發出降低壞膽固醇的新型針劑「REGN 727」，相較於單服降低膽固醇第一線用藥史塔丁類(statins)錠劑的療效，注射REGN 727的降幅高出65%。來自美國愛荷華大學的Robinson教授等進行了LAPLACE-2 (PCSK9單抗抑制劑聯合史塔丁治療降低LDL-C的評估)研究。研究發現evolocumab聯合史塔丁治療進一步降低LDL-C濃度，研究結果發表在2014年5月14日出版的JAMA雜誌上。研究共納入2067名高膽固醇血症或混合型高脂血症患者。首先，患者隨機分為中等強度史塔丁治療組(atorvastatin 10mg或simvastatin 40mg或rosuvastatin 5mg共三組)和高強度史塔丁治療組(atorvastatin 80mg或rosuvastatin 10mg共兩組)。經過4周血脂穩定階段後，隨機分為evolocumab組(140 mg/2周或420 mg/月)、安慰劑組和ezetimibe組(僅限于atorvastatin組)。主要評估不同聯合用藥方案治療10周和12周，LDL-C的降低百分比平均值以及治療12周時LDL-C的降低百分比。研究結果表明中等或高強度史塔丁聯合evolocumab治療與安慰劑相比，治療10周和12周，LDL-C降低百分比平均值為66%-75% (evolocumab每2周給藥)和63%-75% (evolocumab每月給藥)，治療12周時降低濃度值與之類似。中等強度史塔丁聯合evolocumab每2周給藥將LDL-C從平均115-124 mg/dl降至平均39-49 mg/dl，而每月給藥則從平均123-126 mg/dl降至平均43-48 mg/dl。高強度史塔丁聯合evolocumab每2周給藥將LDL-C從平均89-94 mg/dl降至平均35-38 mg/dl，而每月給藥則從平均89-94mg/dl降至平均33-35 mg/dl。史塔丁聯合evolocumab、ezetimibe或安慰劑組不良事件發生率分別為36%、40%和

39%。聯合evolocumab治療最常見的不良事件為背痛、關節痛、頭疼、肌肉痙攣等(總發生率<2%)。研究表明，對於高膽固醇血症和混合型高脂血症患者，中等或高強度史塔丁聯合evolocumab治療12周可以進一步降低LDL-C濃度。該聯合治療長期臨床成效和安全性有待進一步的研究證實<sup>22</sup>。至於PCSK9抑制劑對TG和HDL-C的作用很小且在不同研究中均不同。

#### (六) 膽固醇吸收阻礙藥 (ezetimibe)

2002年10月美國藥品及食品管理局(FDA)正式核准新一代降血脂藥物ezetimibe (Ezetrol®)上市。Ezetimibe是新一代降血脂藥物，屬於膽固醇吸收抑制劑，其作用可選擇性抑制小腸對cholesterol的吸收<sup>23</sup>，而不是透過抑制肝臟中cholesterol的生合成。Ezetimibe可抑制食物與膽汁中所含膽固醇之吸收，降低血中LDL-C，口服後吸收快且不受食物影響，可以在一天之中任一固定時間隨餐或空腹服用，且ezetimibe不會影響膽酸、脂肪酸、TG、脂溶性維生素或口服避孕藥之吸收。Ezetimibe的副作用大多輕微且短暫，常見的副作用包含頭痛(9%)、腹痛(3%)與腹瀉(3.7%)；且ezetimibe不會經由肝微粒體酵素代謝，因此較無藥物交互作用。由於ezetimibe抑制膽固醇的吸收之後，可能會代償性地增加膽固醇之合成，此時若與史塔丁類藥物併用時，可增加降血脂療效、降低史塔丁使用劑量而減少藥物副作用，並能同時抑制膽固醇之吸收與合成，雙管齊下達到更佳的降血脂作用。但由於單用ezetimibe時降血脂療效不如史塔丁類藥品，且藥價昂貴，因此不建議單獨使用ezetimibe作為第一線治療用藥。目前健保署對ezetimibe的給付規定<sup>24</sup>為原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者並符合下列條件之一者：「對史塔丁類藥品發生無法耐受藥物不良反應(如嚴重肌痛、肌炎)者；或經使用史塔丁類藥品單一治療3個月未達治療目標者，得合併使用本藥品與史塔丁類藥品」。Ezetimibe具有獨特的作用機轉、能有效降低膽固醇吸收、副作用輕微、藥物交互作用少等特性，為治療高血脂症之另一新選擇。本藥會造

成TG上升，因此TG大於500mg/dL的病患及診斷為乳糜粒血症候群、家族性高三酸甘油酯血症、殘渣型血脂異常者(Fredrickson分類為III, IV, V)，禁止使用本藥。本藥易引起便秘，有嚴重便秘的患者不適合使用，有腸阻塞的病患禁止使用。cholestyramine與colestipol為粉末劑型，使用時與水或果汁混合，colesevelam為錠劑，以水吞服，三個藥品均隨餐服用。請避免在服用cholestyramine時將藥品粉末在口腔停留過久，有可能會造成牙齒琺瑯質的變色、侵蝕和蛀牙。此類藥因口感不佳，會添加阿斯巴甜，有苯酮尿症的病患應注意。膽酸結合樹脂常會影響其他藥物的吸收，有服用其他處方藥或非處方藥應告知醫師。病患使用此類藥品應錯開服用其他藥物的時間，建議在服用本藥前一小時或之後4小時再服用其他藥品。

## HDL的治療管道

儘管最近有一些挫折的研究報告，多個HDL-C導向的治療藥物仍處於臨床開發階段中。曾經對HDL-C超過100 mg/dL作過，發作因子的研究，結果顯示，有半數以上是血漿膽固醇酯轉移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)蛋白的活性降低，或者有缺失。CETP為血漿轉移蛋白，本來是飢餓基因的一種。在人類的CETP蛋白，含有VLDL、IDL、LDL。ApoB的脂蛋白(lipoprotein)會輸送cholesterol ester。這種帶有cholesterol ester的脂蛋白，最後會被肝臟的LDL受體吸收。當HDL-C把血管的膽固醇取出後將含有ApoB脂蛋白，最後回到肝臟。當HDL-C中膽固醇酯化作用而轉送的CETP蛋白，缺失時，在HDL-C中的cholesterol ester會慢慢累積，於是使得HDL-C升高。這種情形占日本的高膽固醇血症的7~7.5成的病患。其它還有，不像遺傳性的疾病，如長時間大量喝酒的病患，其特徵為原發性膽汁性肝硬化病變，即PBC(primary biliary cirrhosis, PBC)。當有了PBC，必然會增加HDL-C，膽汁酸也會增加。如果有肝功能異常時，同時有HDL-C高的病患，很有可能罹患PBC，可以進一步檢查抗體以確認之。膽固醇是很重要的物質，在各種



脂蛋白之中分布於膽固醇酯轉移蛋白，因此，可以最後使用的就是CETP。CETP的作用就是從HDL中交出LDL膽固醇酯轉移蛋白，然後將中性脂肪轉移至HDL的交換作用，換句話說CETP就是將膽固醇在HDL與LDL之間移轉的分子(圖一)<sup>3</sup>。因此當CETP的活性因遺傳的關係降低後，HDL就會升高。若升高到100mg/dL以上時，大概每2人中有1人為CETP基因缺失。在日本CETP缺乏的發生率比較高，可分為2大部分：1.有大的基因異常發生，CETP基因的intron，splicing donor side的G被A所取代，這種突變會造成蛋白的減少，同時活性也會降低很多。2.另一種是D442G基因的突變，蛋白的量不致於減少太多，但是其活性會降低<sup>25</sup>。日本的上述兩種突變都會發生，而且很多病患，尤其在秋田縣的大仙市多見。從前曾做CETP流行病學的調查，結果因CETP缺失，因而HDL-C高的病患，集中在一起。對此類病患曾作動脈硬化的檢查，雖然HDL-C很高的病患，靜態心電圖，多數有缺血性心電圖的變化，還有缺血性心臟病或心肌梗塞的情形發生，使用超音波檢查，與同年齡的比較，有明顯動脈硬化的變化。使用頸動脈超音波檢查，斑塊評分(Plaque score)與同年齡的比較，斑塊評分比較嚴重，例如HDL-C很高的時候，並不能防止血管硬化。某種物質升高，除了量的問題，可能質方面也會出問題。在HDL中有各種與炎症或免疫蛋白有關的成分，也會造成HDL的機能不同。有人認為，如果投予CETP抑制劑，HDL抗動脈硬化的一種膽固醇逆轉送作用會被阻礙，造成dysfunctional HDL，是否如此，有待今後進一步的研究。

CETP抑制劑在藥理上，一個強有力的機轉可以增加HDL-C，一直在緊密的試驗中。CETP抑制劑torcetrapib在第三階段的研究中發現可以顯著提高HDL-C，但卻增加心血管事件的發生，也許是因為血壓無法達標的影響，使用torcetrapib因為增加醛固酮(aldosterone)造成血壓平均會升高4 mmHg。在Dal-OUTCOMES的試驗中，dalcetrapib對心血管事件沒有影響，也許是由於較少的CETP抑制作用和較為溫和

的降血脂效果，可使HDL-C升高，但不易降低LDL-C，對事件(event)的發生並沒有明顯的差別，因而停止研發<sup>11</sup>。Evacetrapib增加HDL-C濃度高達132%，同時降低LDL-C 40%；anacetrapib同樣增加HDL-C濃度138%，並降低40%的LDL-C。這些更強效的CETP抑制劑，在第二階段的臨床試驗中顯示是安全的；第三階段的二級預防試驗數據的熱切期待，例如，anacetrapib的REVEAL試驗。Torcetrapib的失敗讓研究者們意識到單單提高HDL-C的濃度對於預防動脈硬化也許是不足夠的。同時越來越多的臨床研究表明，不僅僅是HDL-C的濃度，HDL-C的質量對心血管疾病的抵制和預防也有至關重要的作用，因為HDL-C是很不均一的，不同種類、大小、組成的HDL-C對於心血管的保護性不一樣。流行病學調查結果顯示大的HDL-C比小的HDL-C對心血管有更強的保護性。功能研究結果顯示輕微氧化能增強HDL-C的功能，讓HDL-C更好的移除膽固醇，而極度氧化會損害HDL-C的功能，讓HDL-C移除膽固醇的能力顯著下降。關於HDL-C的結構和穩定性研究成果表明HDL-C結構上的適度不穩定性對HDL-C運輸膽固醇的功能有益，因為輕度的結構不穩定能夠便利HDL-C發生形態上的變化以利於接收膽固醇。因此，測量HDL-C的穩定性有可能能夠提供一個簡單便捷的方法來評估HDL-C的質量<sup>2</sup>。

## 用於治療低HDL-C新興的治療方法

除了CETP抑制劑，據報導，直接輸液再造新生HDL或重組載脂蛋白A-I<sub>米蘭</sub>在小型人類的概念驗證研究中可以減少動脈粥樣硬化。口服療法以增加載脂蛋白A-I或作為模擬肽於體外可以改善HDL功能<sup>15</sup>。肝臟X受體激動劑可以促進膽固醇外流和增強腸道HDL的生成。肝臟X受體調節劑的臨床發展一直受限於各種副作用，包括高TG血症。小分子RNA miR-33的抑制可能參與膽固醇流出的基因表達增強，雖然在人類身上還有待驗證。Aleglitazar，一種雙PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$ 激動劑結合HDL-C提高/降低TG與胰島素增敏/血糖下降目前尚在急性冠心症候



群糖尿病患者的研究中，靜待結果的發表。

## 新的概念方法

HDL-C代謝的複雜性仍然是一個非常活躍的研究領域。在血液循環中的HDL粒子和不同的亞型，他們的生物性和化學性質存在相當大的異質性。蛋白質組學的研究已經發現許多不同的蛋白質與HDL有相關，包括一些參與補體調節和急性期反應。有趣的是，HDL蛋白質組在有或沒有冠心病的患者之間，可能會有所不同。高級HDL表型可能尋求更好的預測心血管疾病，例如，利用核磁共振光譜評估到的高密度脂蛋白粒子數可能比觀察性研究中的HDL-C濃度是一個更好的動脈粥樣硬化預測因子。臨床常規使用先進的脂蛋白表徵是否可以改善臨床預後仍不清楚。HDL-C的功能特性可能會因人而異的概念已經存在了一段時間，量化HDL功能的體外實驗正在開發中<sup>26</sup>。最近的一項研究表明，膽固醇外流的能力，作為衡量的HDL-C介導的巨噬細胞的膽固醇流出，即使在調整HDL-C濃度之後，仍然與動脈粥樣硬化的負擔有強烈相關<sup>27</sup>。

## 管理策略

低HDL-C濃度的次要原因應及時檢測，其中有一些是可逆的或人為的。例如，循環副蛋白，如多發性骨髓瘤等惡性血液疾病，很少見但能干擾HDL-C的定量測定。多個基因異常與非常低的HDL-C濃度(<10 mg/dL)具有相關聯。不同的藥物可能會降低HDL-C，包括合成的類固醇，非典型抗精神病藥物，治療愛滋病毒/愛滋病的高活性抗逆轉錄病毒藥物，β-受體阻斷劑和免疫抑制劑。肝病，包括肝硬化，可以經由損害載脂蛋白的生產來降低所有的膽固醇亞組。最後，低HDL-C濃度經常會在急性炎症狀態發現。現在，史塔丁類藥物仍然是低HDL-C濃度併有顯著心血管疾病危險患者的第一線治療<sup>28,29</sup>。治療性的生活方式的改變，提供一般健康的好處，包括改善HDL-C濃度和功能的可能性。具體的HDL-C標靶療法，纖維酸類藥物可能是具有顯著的心血管風險患者的合理使用

藥物，如果TG明顯升高，例如> 200 mg/dL，並且低HDL-C，可伴隨著史塔丁類藥物使用。菸鹼酸，如果可以容忍的話，理論上仍然是下列患者的另一個選擇，包括：(1)大幅度脂蛋白(a)升高的患者。(2)史塔丁類藥物不能容忍者。(3)已經使用史塔丁類藥物治療但是仍然有低HDL-C和漸進性心血管事件發生的患者。

如果有HDL-C很高的病患的處理，指的是超過 100mg/dl，這時對該病患要先找出發生原因。因此要測定 CETP 蛋白的量，就可分出是否 CETP 蛋白的缺失。其中一點就是血液中 Apo 蛋白 A1 的蛋白比起 HDL-C 高很多，另外還有 Apo 蛋白 C3 及 E 的蛋白會增加很多。即使 TG 不是很高，但 HDL-C 很高就是其特徵。對此類病患要注意動脈硬化的情形，要注意病患有沒有狹心症、心肌梗塞、腦梗塞，最低限度要做超音波動脈硬化的評估，同時要觀察有無斑塊，IMT 的肥厚。在心臟方面還要做踏步機(Treadmill)及測力計 Ergometer，如果這兩種不能做，至少要做到 Master 的心電圖負荷試驗。檢查結果若有動脈硬化，那就要使用防止動脈硬化的方法治療。如果發現同時有 LDL-C 高的病患同樣要治療，使用可以合併降低 LDL-C 的 statin 加以治療，或者使用 ezetimibe (膽固醇吸收阻礙藥)，或者使用抑制 LDL-C 氧化的，可促進膽固醇逆轉送的，例如從前一直在使用的 probucol。

2013年11月初，由美國兩大心臟學會 ACC/AHA (American College of Cardiology and American Heart Association) 共同簽署，發表了一個新的膽固醇治療指引<sup>27</sup>，根據證據力最強的臨床試驗，使用 statin 降低心血管風險(包含初級與次級預防)帶來的好處遠超出副作用的 4 大族群有：(1)臨床上已經有心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease-ASCVD)的患者(心血管疾病根據定義是：急性冠心症、過去有心肌梗塞、穩定或不穩定心絞痛、接受過冠狀動脈或其他動脈整形術、中風、短暫性腦缺血發作、周邊動脈疾病)，(2) LDL-C  $\geq$  190 mg/dL 的患者，比方家族性高血脂患者，(3)無 ASCVD，年紀介於 40 到 75 歲而 LDL-C 介於 70 到 189 mg/dL 的糖尿病患者，(4)臨床上沒有 ASCVD 或糖尿病，年

紀介於 40 到 75 歲，LDL-C 介於 70 到 189 mg/dL 而估計 10 年 ASCVD 風險 (定義為非致死性心肌梗塞、心因性死亡、中風)  $\geq 7.5\%$  的患者。在已經有心血管疾病的患者，使用 high intensity statin (比如 rosuvastatin 20-40 毫克或 atorvastatin 40-80 毫克) 以達到 LDL 至少 50% 的下降是被強烈建議的；若是年紀  $>75$  歲或無法忍受 high intensity statin 則應使用 moderate intensity statin。在年紀介於 40 到 75 歲，無 ASCVD 的糖尿病患者應使用 moderate intensity statin 以達到 LDL 下降 30%-49%；倘若病患 10 年預估 ASCVD 風險  $\geq 7.5\%$ ，則使用 high intensity statin 實屬合理之作法。值得一提的是，新的治療指引並不將糖尿病患者認為是次級預防的對象。在年紀介於 40 到 75 歲非心血管疾病、非糖尿病患者但 10 年預估 ASCVD 風險  $\geq 7.5\%$ ，且 LDL-C 介於 70 到 89 mg/dL，則使用 moderate or high intensity statin 是被強烈建議的。而針對符合紐約心臟協會心衰竭功能分期第二期至第四期的患者和洗腎患者，本指引並沒有提出特別的建議<sup>30</sup>。2013 版 guideline 也再度強調：治療性的生活習慣改變 (Therapeutic lifestyle change, 簡稱 TLC) 很重要，對於年輕人更重要，畢竟健康的生活習慣可以預防疾病的發生。已經確診為動脈粥狀硬化 (atherosclerosis) 的病人，以 TLC 單獨治療並不足以預防心血管事件、中風與死亡的進程；因此 TLC 與 statin 合併進行是必要的治療方式。

肥胖者合併高膽固醇血症的機會較大，依據全美國第三次營養調查 (Third National Health and Nutrition Survey, 簡稱 NHANES III) 之發現，膽固醇超過 240 mg/dl 之比例，隨 BMI 增加而增加，而在同一 BMI，女性罹患高膽固醇血症的機會又比男性多，此種情形在軀幹型肥胖者也較明顯<sup>31</sup>。肥胖者因為有較多的體脂肪，因為胰島素阻抗性增加，促進脂肪分解增加，製造較多的游離脂肪酸 (free fatty acids, 簡稱 FFA)，這些 FFA 進入肝臟後，在高胰島素血症 (hyperinsulinemia) 的作用下，製造出較多的 VLDL 顆粒，而這些 VLDL 中含大量 TG，所以肥胖者較易有 TG 過高<sup>32</sup>。近年來研究發現，FFA 過高是軀幹型肥胖者一系列血脂異常及代

謝異常的極重要原因，這些過多的脂肪酸進入肌肉組織影響胰島素促進葡萄糖攝取之功能、進入胰臟  $\beta$  細胞，干擾胰島素作用，進入肝臟組織，形成脂肪肝，並促使 VLDL 製造及分泌<sup>33</sup>。血中的 VLDL 所含的三酸甘油會與 HDL-C 上的酯化膽固醇會互相交換，轉移到 HDL-C 上的 TG 快速被肝臟脂解酶分解，使得 HDL-C 上的膽固醇減少，所以肥胖者常合併 HDL-C 過低<sup>34</sup>，上述這些高三酸甘油血症，HDL-C 過低及 LDL-C 顆粒變小且變密，不但是肥胖症者特徵，也是新陳代謝症狀群者的特徵。

針對前面兩個案例介紹中提出的問題和經驗，圍繞 HDL-C 的風險預測和治療的目標<sup>1</sup>。在案例 1 中，病人的 BMI 為 32 公斤/公尺<sup>2</sup>，是一位肥胖者並合併 HDL-C 過低和 TG 過高，雖然低 HDL-C 可能有助於識別患者增加心血管疾病的風險，但是並沒有很強的臨床試驗證據，支持這名患者使用菸鹼酸作為第一線治療。在與病人討論後，改用史塔丁類藥物並且耐受性良好。另外，調整生活方式 (TLC)，例如飲食控制、規則運動、保持理想體重等。依照美國糖尿病學會與美國心臟學會的專家會議建議及 ATP III 建議<sup>4</sup>，設定 6 至 12 個月內體重減少約 7% 至 10%，飲食中減少飽和脂肪、trans 類脂肪 (trans fats)、膽固醇、單純糖類 (simple sugars)，增加水果、蔬菜及穀類之攝取。在案例 2 中，儘管已接受治療，患者仍然有早發性動脈粥樣硬化的併發症和惡化。此外，他可以忍受菸鹼酸治療，顯著地增加 HDL-C，和明顯地減少脂蛋白 (a)。雖然這些變化對心血管結果的影響尚未得到證實，在與病人討論這些數據後，病人選擇繼續菸鹼酸/史塔丁類藥物的聯合治療，而不是放棄這些治療變化的潛在利益。

## 結論

高血脂症是指血中總膽固醇 (TC) 和 / 或 TG 過高或 LDL-C 過高。過去有關動脈粥狀硬化疾病的研究已經指出，高血壓、糖尿病、肥胖、抽菸以及高膽固醇等都是重要的心血管危險因子。當病人在診間接受醫師有關血脂的解說時，除了會特別提到 LDL-C 與 TG 以外，也

會分析HDL-C。相對於前兩者，體內的HDL-C越高，則發生動脈粥狀硬化疾病的機會相對愈低。過去流行病學甚至指出，即使病人LDL-C的濃度不到100 mg/dl，如果HDL-C偏低，仍然有罹患心臟病與腦中風的危險。HDL-C對於人體的好處有許多層面，最重要的是HDL-C可以驅動膽固醇的逆運轉(reverse cholesterol transport)，幫助清除血管壁當中過多的膽固醇，將其帶回肝臟而後經由膽汁與腸道排出體外。因此，血中HDL-C濃度越高，就有機會能夠保持血管暢通，擴張血管來維持更多的血流量；此外，HDL-C也有抗氧化與抗發炎的效果，來降低血管受傷的可能性。

生活作息的改變是改善HDL-C的第一步。肥胖、抽菸或過少運動都會降低HDL-C。相反的，體重減輕(例如減少腰圍)、戒菸以及運動則可以提升HDL-C。光是戒菸，就可以提升HDL-C達4 mg/dL<sup>12</sup>。飲食依據個人營養需求，均衡攝取六大類食物，多選食魚類、水果、蔬菜、全麥、橄欖油、豆類、少吃高糖的碳水化合物，也可以提高HDL-C。喝酒也可以提升HDL-C，但是要注意酒精可能帶來的其他負面效果。一般而言，平均晚餐配合2-6盎司的紅酒可以提升HDL-C達2 mg/dL<sup>14</sup>。

對於許多病人而言，上述的生活作息改變也仍然無法適當的提升HDL-C，則需要加上藥物合併生活作息改變來提升HDL-C。目前已知可以提升HDL-C的藥物包括有：(1)Statin類藥物，這類藥物已知在高LDL-C與低HDL-C的病患，可以減少罹患心血管疾病發生率與死亡率。(2)Fibrates類藥物則對於高TG與低HDL-C的病患特別有效。(3)Niacin類藥物也可以升高HDL-C。要注意的是，服用過多的niacin，有可能會造成肝臟損傷，要遵從醫師吩咐，而且合併服用statin與niacin藥物時，應避免同時服用維生素E或C、或是胡蘿蔔素，因為這些會影響statin和niacin提升HDL-C的效果。(4)補充富含Omega-3脂肪酸的深海魚油對於提升HDL-C也有幫助。(5)假如是糖尿病患，降血糖藥物中有一類胰島素增敏劑(thiazolidinedione)也證實具有提升HDL-C的效果。醫師會根據病人的HDL-C

值、臨床情況以及其他血脂的資料，同時開立一種或多種藥物來幫助病人提升HDL-C。過去健保對降血脂藥品給付的條件是LDL-C濃度要超過130mg/dL才可使用，隨著國際治療標準，中央健保局已在102年8月起放寬降血脂藥品給付條件，LDL-C濃度超過100mg/dL即可使用，估計每年可減少新台幣1萬元藥費，約有30萬人受惠。放寬降血脂藥品的用藥標準，未來5年會增加27.5億元的藥費支出，但用藥後，可降低5年內因冠狀動脈疾病罹病的治療費用20.4億元，中風罹病的治療費用21.6億元，合計42億元，推估未來5年可減少整體醫療費用約14.5億元<sup>35</sup>。有心血管疾病或糖尿病患者，從之前的LDL需大於130 mg/dL下調至100 mg/dL就可開始藥物治療，總膽固醇(TC)則是從200 mg/dL下修至160 mg/dL；有2個以上危險因子的病患，仍維持需LDL  $\geq$  130 mg/dL才能開始用藥，TC仍維持需大於200 mg/dL，滿足1個危險因子的病患，LDL  $\geq$  160 mg/dL或TC  $\geq$  240 mg/dL即可開始用藥，沒有危險因子的病患，LDL  $\geq$  190 mg/dL才可開始用藥。心血管疾病和危險因子定義如表一<sup>24</sup>。在TG方面，無心血管疾病的患者須大於500 mg/dL，才能立即開始用藥，如果是大於200 mg/dL者(且TC/HDL $>$ 5或HDL $<$ 40 mg/dL)，需3-6個月的非藥物治療後，才能用藥。有心血管疾病或糖尿病患者，TG大於200 mg/dL(且TC/HDL $>$ 5或HDL $<$ 40 mg/dL)，即能開始用藥。以上藥物治療，第一年，每3-6個月須做抽血檢查，第二年後，每6-12個月需做抽血檢查，且必須留意藥物副作用，如：肝功能異常、橫紋肌溶解症等。目前有許多研究努力朝向發展提升HDL-C的藥物並已在臨床試驗中，相信未來對於預防心臟血管疾病可以提供更進一步的幫助。

## 參考文獻

1. Khera AV, Plutzky J. Management of Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Circulation* 2013; 128: 72-8.
2. Gao X, Yuan S. "High density lipoprotein-based therapies for cardiovascular disease." *J Cardiovasc. Dis. Res.* 2010; 1(3): 99-103.

表一<sup>24</sup>：全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表(102/8/1)

	非藥物治療	起始藥物治療血脂值	血脂目標值	處方規定
心血管疾病或糖尿病患者	與藥物治療可並行	TC $\geq$ 160mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 100mg/dL	TC < 160mg/dL 或 LDL-C < 100mg/dL	第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。
2 個危險因子或以上	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TC $\geq$ 200mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 130mg/dL	TC < 200mg/dL 或 LDL-C < 130mg/dL	
1 個危險因子	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TC $\geq$ 240mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 160mg/dL	TC < 240mg/dL 或 LDL-C < 160mg/dL	
0 個危險因子	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	LDL-C $\geq$ 190mg/dL	LDL-C < 190mg/dL	

## ● 心血管疾病定義：

- (一) 冠狀動脈粥狀硬化病人：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者(附檢查報告)
- (二) 缺血型腦血管疾病病人包含：
  1. 腦梗塞。
  2. 暫時性腦缺血患者(TIA)。(診斷須由神經科醫師確立)
  3. 有症狀之頸動脈狹窄。(診斷須由神經科醫師確立)

## ● 危險因子定義：

1. 高血壓
2. 男性  $\geq$  45 歲，女性  $\geq$  55 歲或停經者
3. 有早發性冠心病家族史(男性  $\leq$  55 歲，女性  $\leq$  65 歲)
4. HDL-C < 40mg/dL
5. 吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療)。

全民健康保險降三酸甘油酯藥物給付規定表(102/8/1)

	非藥物治療	起始藥物治療三酸甘油酯值	三酸甘油酯目標值	處方規定
心血管疾病或糖尿病病人	與藥物治療可並行	TG $\geq$ 200mg/dL 且(TC/HDL-C > 5 或 HDL-C < 40mg/dL)	TG < 200mg/dL	第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。
無心血管疾病病人	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TG $\geq$ 200mg/dL 且(TC/HDL-C > 5 或 HDL-C < 40mg/dL)	TG < 200mg/dL	
無心血管疾病病人	與藥物治療可並行	TG $\geq$ 500mg/dL	TG < 500mg/dL	

3. Kingwell B, Chapman J, Kontush A, Miller NE. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nature Rev Drug Discov* 2014; 13: 445-64.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
5. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults, 2009-2010. NCHS data brief no 92. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2012.
6. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
7. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, *et al.* Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomization study. *Lancet*.2012; 380: 572-80.
8. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, *et al.* AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2255-67.
9. Merck Announces HPS2-THRIVE Study of TREDAPTIVE™ (Extended-Release Niacin/Laropiprant) Did Not Achieve Primary Endpoint [press release]. <http://www.mercknewsroom.com/press-release/prescription-medicine-news/merck-announces-hps2-thrive-study-tredaptive-extended-relea>. Accessed January 11, 2013.
10. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, *et al.* ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, *et al.* dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-99.
12. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-8.
13. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a

- meta-analysis. *Prev Med* 2003; 37: 283-90.
14. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-8.
  15. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314-45.
  16. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-81.
  17. Frick MH, Elo O, Haapa K, *et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
  18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
  19. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, *et al.* ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
  20. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias—time for a reassessment. *N Engl J Med* 2011; 365: 481-4.
  21. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-8.
  22. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, *et al.* Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82.
  23. Van Heek M, Farley C, Compton DS *et al.* Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235 and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol*, 2000; 129:1748-54.
  24. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準—第六編第八十三條「藥品給付規定」修正規定。 [http://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/4616\\_修正規定](http://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/4616_修正規定)。
  25. Inazu A, Jiang XC, Haraki T, *et al.* Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest*. 1994; 94 (5): 1872-82.
  26. deGoma EM, deGoma RL, Rader DJ. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels evaluating high-density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2199-211.
  27. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, *et al.* Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127-35.
  28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
  29. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, *et al.* 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. *Circulation* 2013 November 12 (Epub ahead of print).
  30. 楊荔丹、劉秉彥。2013 新血脂治療指引準則。中華民國心臟學會會訊。2013; 12: 2-6。
  31. Reeder BA, Angel A, Ledoux M, Rabkin SW, Young TK, Sweet LE. Obesity and its relation to cardiovascular disease risk factors in Canadian adults. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can Med Assoc J*. 1992; 146: 2009-19.
  32. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1108-16.
  33. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
  34. Anderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample: The Framingham offspring study. *Atherosclerosis*. 1987; 68: 59-66.
  35. 國際厚生健康園區。 [http://www.24drs.com/Daily/article.asp?x\\_no=8721&page=1](http://www.24drs.com/Daily/article.asp?x_no=8721&page=1)。

# New Advances of Management for Low Levels of High-Density Lipoprotein-Cholesterol

Lyh-Jyh Hao<sup>1,8</sup>, Chwen-Yi Yang<sup>2</sup>, Ming-Der Shi<sup>3</sup>, Te-Hsiu Liang<sup>4</sup>, Ming-Jui Wu<sup>5</sup>,  
Bu-Miin Huang<sup>6</sup>, and Chun-Yuan Lin<sup>7,\*</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, <sup>4</sup>Department of Nutrition, <sup>5</sup>Department of Nephrology, Kaohsiung Veteran General Hospital Tainan Branch, Tainan;*

<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Chi-Mei Medical Center.*

<sup>6</sup>*Department of Cell Biology and Anatomy, College of Medicine, National Cheng-Kung University, Tainan;*

<sup>7</sup>*Department of Cardiology, Tainan Municipal Hospital, Tainan;*

<sup>8</sup>*Chung Hwa University of Medical and Technology, Tainan, Taiwan*

A low level of circulating HDL-C represents a problem that is both common and clinically challenging. The National Cholesterol Treatment Panel recognizes the sex-specific cutoffs of HDL-C <40 mg/dL for men and <50 mg/dL for women as undesirable. Low HDL-C, linked to premature coronary artery disease, being identified with increasing frequency as lipid screening recommendations is increased. Epidemiological data indicate that a 1 mg/dL increase in HDL-C would correlate to a 2% to 3% reduction in cardiovascular events, an impact greater than that noted for LDL-C. However, pharmacological interventions that raise HDL-C have not been clearly shown to reduce adverse cardiovascular outcomes. This conundrum has forced clinicians to reconsider existing and emerging data on HDL-C biology and therapeutic strategies to optimize clinical outcomes. Low HDL-C levels should prompt testing for secondary causes, some of which are reversible or artifactual. Statins remain the first-line therapy among individuals with low HDL-C levels and significant cardiovascular risk who warrant intervention, as defined by validated risk algorithms. Therapeutic lifestyle changes may offer general health benefits, including the possibility of improved HDL-C levels and functions. In terms of specific HDL-C-targeting therapies, fibrates may be reasonable to use in patients with significant cardiovascular risk, along with statins, if triglycerides are significantly elevated, eg, >200 mg/dL, and HDL-C is low. Niacin, still without a large clinical trial of its clinical effectiveness, but if tolerable, remains another theoretical option in patients with (1) substantially elevated lipoprotein(a), (2) statin intolerance, (3) in addition to statin therapy, in patients with isolated low HDL-C and progressive cardiovascular events. (J Intern Med 2014; 25: 389-402)