

# 过低 LDL-C 水平在动脉粥样硬化性心血管疾病中潜在风险循证学证据

黄橙<sup>1</sup> 李波<sup>2</sup> 李志勇<sup>1</sup> 陈紫君<sup>1</sup>

(1. 重庆医科大学附属永川医院心血管内科, 重庆 402160; 2. 重庆大学附属江津医院心血管内科, 重庆 402260)

**【摘要】** 高水平低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的重要危险因素。有效地降低 LDL-C 水平对于 ASCVD 的预防和治疗都有重要意义, 但随着 LDL-C 目标值逐渐降低, 与之相关的潜在风险开始浮现, 值得关注。现就过低 LDL-C 水平的相关潜在风险循证学证据进行综述。

**【关键词】** 低密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 风险

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.019

## Evidence of Potential Risk of Excessively Low Levels of LDL-C in ASCVD

HUANG Cheng<sup>1</sup>, LI Bo<sup>2</sup>, LI Zhiyong<sup>1</sup>, CHEN Zijun<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2. Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China)

**【Abstract】** High levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an important risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Effective reduction of LDL-C is of great significance for prevention and treatment of ASCVD. However, with the gradual reduction of LDL-C target value, the potential risks begin to emerge and deserve our attention. We reviewed the evidence for the potential risks associated with excessively low levels of LDL-C.

**【Key words】** Low-density lipoprotein cholesterol; Atherosclerotic cardiovascular disease; Risk

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 与动脉粥样硬化相关性已被相关研究所证实<sup>[1]</sup>。为改善动脉粥样硬化, 降低 LDL-C 水平已经成为共识<sup>[2-4]</sup>。有专家还提出“零 LDL-C 的假设”<sup>[5]</sup>, 但是随着 LDL-C 水平被降低得越来越低, 新的疑虑也开始出现, 过低的 LDL-C 水平真的安全吗? 现结合目前最新发表的相关研究结果对 LDL-C 过低的潜在风险进行综述。

### 1 胆固醇的生理作用

胆固醇是动物细胞膜的基本结构成分, 可以转化为一些有重要生物学功能的固醇类化合物, 体内的一些内分泌腺 (如肾上腺皮质、睾丸、卵巢等) 以胆固醇为原料合成类固醇激素, 在肝内还可转变为胆汁酸, 在皮肤可转化为维生素 D<sub>3</sub>。

### 2 LDL-C 过低可能存在的风险

首先, LDL-C 水平过低尚无统一的定义。有专家提出 LDL-C < 1.0 mmol/L 为 LDL-C 水平过低, 也有专家提出 LDL-C < 0.78 mmol/L 为 LDL-C 水平过低<sup>[6]</sup>。中国及欧美国家的血脂指南, 对于降低 LDL-C 的目标

值也不尽相同。《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》<sup>[7]</sup> 提出: 对于动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 极高危者目标值为 LDL-C < 1.8 mmol/L, 高危者 LDL-C < 2.6 mmol/L; 而对于 LDL-C 基线数值较高, 不能达目标值者, LDL-C 至少降低 50%。最新《中国血脂管理指南 (2023 年)》<sup>[8]</sup> 提出: ASCVD 超高危患者 LDL-C 推荐目标值 < 1.4 mmol/L, 极高危者 LDL-C < 1.8 mmol/L, 且较基线下降幅度 > 50%。最新指南增加了 ASCVD 超高危患者分类, 将 LDL-C 目标值进一步降低。《2018 年美国心脏病学会/美国心脏协会血脂管理指南》<sup>[3]</sup> 提出: 对于高危 ASCVD 患者, LDL-C 阈值为 1.8 mmol/L 时考虑在他汀类药物治疗中加入非他汀类药物。《2019 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会血脂异常管理指南》<sup>[4]</sup> 建议: 极高危 ASCVD 患者 LDL-C 目标应较基线下降幅度 ≥ 50% 及 < 1.4 mmol/L; 已接受最大耐受剂量他汀类药物治疗的 ASCVD 患者, 若 2 年内再发心血管事件, 推荐 LDL-C 水平降至 1.0 mmol/L。目前降胆固醇药物主要是他

汀类药物,但随着胆固醇吸收抑制剂(依折麦布)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂的研发和使用,使得胆固醇水平可以降到前所未有的程度,同时在各种研究结果的支持下,指南推荐的 LDL-C 达标值也越来越低,但胆固醇作为人体重要组成成分,是否应被降低得过低以及是否会随之带来新的风险值得关注。而随着 LDL-C 水平降低,一些潜在风险开始显现。

## 2.1 出血性卒中

许多流行病学研究包括 Framingham 心脏研究<sup>[9]</sup>、Multiple risk factor intervention 研究<sup>[10]</sup>、TRIUMPH 研究<sup>[11]</sup>和 Helsinki 心脏研究<sup>[12]</sup>都表明,高胆固醇水平与心肌梗死和缺血性卒中有关,但是有研究<sup>[13]</sup>表明 LDL-C 过低反而会增加出血性卒中的风险。

中国慢性病前瞻性研究<sup>[13]</sup>共招募了来自 10 个不同地区的 512 891 例成年人,经过中位数随访时间(9 年)后,发现 LDL-C 在 1.7 ~ 3.2 mmol/L 范围内,LDL-C 每增加 1 mmol/L,脑出血风险降低 14% ( $RR = 0.86, 95\% CI 0.80 \sim 0.92$ )。在一项有 96 043 例参与者(平均年龄 51.3 岁)随访了 9 年的队列研究中发现,LDL-C < 1.8 mmol/L 的参与者发生脑出血的风险显著高于 LDL-C 为 1.8 ~ 2.6 mmol/L 的参与者;与 LDL-C 为 1.8 ~ 2.6 mmol/L 相比,LDL-C 为 1.3 ~ 1.8 mmol/L 时,调整后的风险比为 1.65 ( $95\% CI 1.32 \sim 2.05$ ),LDL-C  $\leq 1.3$  mmol/L 时,调整后的风险比为 2.69 ( $95\% CI 2.03 \sim 3.57$ )<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>对脑出血患者在发生脑出血事件前后的血脂变化进行了对比,结果发现脑出血前 6 个月血浆 LDL-C 水平较出血前 6 ~ 24 个月平均水平下降了 0.56 mmol/L ( $P < 0.0038$ )。对女性人群进行的前瞻性队列研究<sup>[16]</sup>发现,LDL-C 水平 < 1.8 mmol/L 的女性发生出血性卒中的风险是 LDL-C 水平为 2.6 ~ 3.4 mmol/L 组的 2.17 倍 ( $95\% CI 1.05 \sim 4.48$ )。台湾相关研究<sup>[17]</sup>发现低水平的 LDL-C 还与脑出血患者死亡风险的增加相关,LDL-C < 2.6 mmol/L 的患者与 LDL-C 为 2.8 ~ 3.4 mmol/L 的患者相比,脑出血后发生的死亡风险增加了 84% ( $95\% CI 28\% \sim 163\%$ )。在 SPARCL 研究<sup>[18]</sup>中,既往脑卒中患者接受阿托伐他汀 80 mg 治疗,LDL-C 平均水平降至 1.9 mmol/L,与空白对照组 (LDL-C 平均水平为 3.4 mmol/L) 比较发现,治疗组的颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 发生率高于安慰剂组 [ $2.3\% (55)$  vs  $1.4\% (33)$ ,  $P = 0.02$ ]。还有关于血脂水平和出血性卒中相关的 meta 分析<sup>[19]</sup>发现,LDL-C 与出血性卒中风险呈负相关 ( $RR = 0.69, 95\% CI 0.53 \sim 0.89, P = 0.04$ )。

有研究<sup>[20]</sup>认为由于血清胆固醇水平有助于维持血管的完整性,降低胆固醇水平可改变血小板聚集性,从而减小血管壁的阻力。还有研究<sup>[21]</sup>认为血脂水平过低会削弱内皮细胞功能,在低胆固醇患者中,脆弱的内皮细胞会导致血管破裂和脑出血。但相关机制还待进一步研究明确。

但中国相关队列研究<sup>[22]</sup>结果显示 LDL-C 水平与出血性卒中无相关性 ( $P > 0.05$ )。IMPROVE-IT 研究<sup>[23]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,纳入了 18 144 例在 10 d 内住院的急性冠脉综合征患者,其 LDL-C 基线水平为 1.3 ~ 2.6 mmol/L (之前服用了降脂药)或 1.3 ~ 3.2 mmol/L (之前没有服用降脂药)。1 个月时根据 LDL-C 水平分组评估,分为 < 0.8、0.8 ~ 1.3、1.3 ~ 1.8 和  $\geq 1.8$  mmol/L 4 组,随访 6 年(平均 4.3 ~ 7.1 年)发现 LDL-C 水平 < 0.8 mmol/L 组与其他 3 组在出血性卒中的发生率上没有差异 (< 0.8 mmol/L 组为 0.3%,其他组为 0.4% ~ 0.9%)。ODYSSEY OUTCOMES 研究<sup>[24]</sup>对 18 924 例接受强化或最大耐受剂量他汀类药物治疗的近期急性冠脉综合征患者进行了阿莫罗布单抗与安慰剂的比较,在 4 个月时根据 LDL-C 水平进行分组,发现即使在 LDL-C 水平 < 0.4 mmol/L 的患者中,没有明显的出血性卒中额外风险。所以 LDL-C 水平、降胆固醇药物与原发性非创伤性脑出血的关系还有待进一步的研究。

## 2.2 神经认知异常

在 ODYSSEY LONG TERM 试验<sup>[25]</sup>中,2 341 例心血管事件高危患者被随机分配到 PCSK9 抑制剂阿莫罗布单抗组或安慰剂组。与安慰剂组相比,阿莫罗布单抗组在 24 周时将 LDL-C 水平降低了 62% (平均 1.2 mmol/L),阿莫罗布单抗组有 575 例 (37.1%) 患者的 LDL-C 水平 < 0.6 mmol/L,结果发现阿莫罗布单抗组比安慰剂组的神经认知不良事件发生率更高 (1.2% vs 0.5%)。OSLER 研究<sup>[26]</sup>结果显示依洛尤单抗 + 他汀类药物治疗组与他汀类药物单一治疗组相比,LDL-C 降低了 61%,从中位数 3.1 mmol/L 降低到 1.2 mmol/L;依洛尤单抗 + 他汀类药物治疗组患者报告的神经认知不良事件(谵妄、认知和注意力障碍、痴呆和遗忘状态、思维和感知障碍以及精神损伤障碍)的发生率高于他汀类药物单一治疗组的患者 (0.9% vs 0.3%)。还有研究<sup>[27]</sup>发现 LDL-C 水平与帕金森病呈负相关 ( $P = 0.04$ )。

但在 EBBINGHAUS 研究<sup>[28]</sup>中未发现类似结果。EBBINGHAUS 是 FOURIER 研究的子研究,招募了 FOURIER 研究 27 564 例受试者中的 1 204 例,依洛尤单抗组的 LDL-C 水平的中位值为 0.8 mmol/L,与安慰

剂组 LDL-C 的平均水平 2.4 mmol/L 相比降低了 59%。随访 19 个月(中位数时间)后,与安慰剂组相比,依洛尤单抗组的执行功能、记忆或精神运动速度从基线到试验结束没有显著变化<sup>[28]</sup>。另一项大型综合研究<sup>[29]</sup>也发现,在治疗 52 周后,阿莫罗布单抗治疗组 LDL-C < 0.6 mmol/L 患者与 LDL-C ≥ 0.6 mmol/L 的患者相比,神经认知不良事件的发生率相似[0.6% (4) vs 0.9% (15),  $HR = 0.51$ , 95%  $CI$  0.15 ~ 1.71]。

有研究<sup>[30]</sup>认为胆固醇主要通过从头合成形成,血脑屏障阻止脂蛋白胆固醇从循环中摄取。胆固醇代谢缺陷会导致结构和功能性的中枢神经系统疾病,如 Smith-Lemli-Opitz 综合征、C 型 Niemann-Pick 病和阿尔茨海默病。

### 2.3 新发糖尿病

在 JUPITER 研究<sup>[31]</sup>中,将 16 304 例参与者随机分为瑞舒伐他汀组(20 mg/d)和安慰剂组,瑞舒伐他汀组中有 767 例患者 LDL-C < 0.8 mmol/L,结果发现 LDL-C < 0.8 mmol/L 的患者与 LDL-C ≥ 0.8 mmol/L 的患者相比,2 型糖尿病风险增加( $HR = 1.56$ , 95%  $CI$  1.09 ~ 2.23,  $P = 0.01$ )。在 ODYSSEY OUTCOMES 研究<sup>[24]</sup>中,基线水平无糖尿病的 6 769 例阿莫罗布单抗组患者中,525 例患者(7.8%)的连续 LDL-C 水平 < 0.4 mmol/L,这些患者新发糖尿病的风险高于安慰剂组(15.1% vs 10.1%,  $HR = 1.46$ , 95%  $CI$  1.16 ~ 1.85,  $P = 0.001$ )。一项孟德尔随机化研究<sup>[32]</sup>发现 PCSK9 变异(rs11583680、rs11591147、rs2479409、rs11206510), LDL-C 每降低 1 mmol/L,空腹血糖增加 0.09 mmol/L (95%  $CI$  0.02 ~ 0.15),罹患糖尿病风险大致增加 1.29(1.11 ~ 1.50)倍。相关遗传学研究<sup>[33-34]</sup>还发现,PCSK9 和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)常见变异对糖尿病风险的影响非常相似:LDL-C 每降低 0.26 mmol/L,PCSK9 变异组糖尿病风险增加 11.1% ( $OR = 1.11$ , 95%  $CI$  1.04 ~ 1.19),HMG-CoA 变异组糖尿病风险增加 12.7% ( $OR = 1.13$ , 95%  $CI$  1.06 ~ 1.20)。

但也有研究提示过低 LDL-C 水平并不导致新发糖尿病。FOURIER 研究<sup>[35]</sup>是一项纳入 27 564 例患者的随机、双盲、安慰剂对照试验,研究者将合并 ASCVD、LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 且已经接受他汀类药物治疗的患者随机分配接受依洛尤单抗(每两周 140 mg 或每月 420 mg)治疗或匹配的安慰剂,在 48 周时发现他汀类药物联合依洛尤单抗组,LDL-C 水平降至中位数 0.8 mmol/L 时,并没有明显增加新发糖尿病风险。

### 2.4 癌症

一项纳入中国 68 759 例成年男性的前瞻性研

究<sup>[36]</sup>随访近 8 年,发现 LDL-C 和癌症发病率之间存在明显的负相关( $HR = 0.82$ )。另一项中国的大型前瞻性研究<sup>[37]</sup>纳入 109 798 例男性,经过 9 年随访发现低 LDL-C 水平与肺癌风险增加有关( $HR = 1.38$ , 95%  $CI$  1.11 ~ 1.72)。Copenhagen City 心脏研究<sup>[38]</sup>发现与血浆 LDL-C > 4.1 mmol/L 相比,血浆 LDL-C < 2.3 mmol/L 的癌症风险增加 43% (15% ~ 79%)。在 IMPROVE-IT 研究<sup>[23]</sup>中也发现 LDL-C < 0.8 mmol/L 组新发、恶化或复发癌症发生率(9.0%)比 LDL-C 0.8 ~ 1.3 mmol/L 组(8.6%)、1.3 ~ 1.8 mmol/L 组(8.7%)、≥ 1.8 mmol/L 组(7.5%)更高( $P = 0.04$ )。相关 meta 研究<sup>[39]</sup>也发现 LDL-C 水平降低与癌症风险增加相关,LDL-C 每降低 0.26 mmol/L,癌症增加 2.2 例/1 000 人年(95%  $CI$  0.7 ~ 3.6)。还有研究发现 LDL-C 水平与乳腺癌( $OR = 1.03$ , 95%  $CI$  1.01 ~ 1.07,  $P = 0.02$ )<sup>[40]</sup>、子宫内膜癌( $OR = 0.88$ , 95%  $CI$  0.83 ~ 0.93,  $P = 7.26 \times 10^{-6}$ )<sup>[41]</sup>风险相关。

有研究<sup>[42-43]</sup>认为胆固醇通过诱导慢性炎症在癌症发展中发挥作用,还有研究<sup>[44]</sup>认为低水平胆固醇增加了核因子  $\kappa B$  的活性,可能导致细胞增殖,增加癌症风险,相关机制还有待进一步明确。

### 2.5 白内障和抑郁

Robinson 等<sup>[45]</sup>收集 14 个随机对照试验数据发现,LDL-C < 0.6 mmol/L 的患者白内障发生率高于 LDL-C ≥ 0.6 mmol/L 的患者(2.6% vs 0.8%,  $HR = 3.40$ , 95%  $CI$  1.58 ~ 7.35)。HOPE-3 临床研究<sup>[46]</sup>随访 1 年时,瑞舒伐他汀组 LDL-C 水平比安慰剂组低 1.0 mmol/L,随访 3 年时低 0.9 mmol/L,试验结束时低 0.8 mmol/L(两组总体平均差异为 0.9 mmol/L,  $P < 0.001$ ),研究结果发现瑞舒伐他汀组白内障手术率显著高于安慰剂组(3.8% vs 3.1%,  $P = 0.02$ )。但也有研究<sup>[23]</sup>发现低水平 LDL-C 组[< 0.8 mmol/L 组( $OR = 1.12$ , 95%  $CI$  0.78 ~ 1.62)、0.8 ~ 1.3 mmol/L 组( $OR = 1.20$ , 95%  $CI$  0.96 ~ 1.50)、1.3 ~ 1.8 mmol/L 组( $OR = 1.08$ , 95%  $CI$  0.86 ~ 1.34)]相较于高水平 LDL-C 组(LDL-C > 1.8 mmol/L)的白内障相关不良事件风险无差异。

一项前瞻性队列研究<sup>[47]</sup>收集了 24 216 例 50 ~ 79 岁妇女的数据,随访观察后发现在绝经后妇女中,血清 LDL-C < 2.6 mmol/L 与出现抑郁症状的风险增加有关( $HR = 1.25$ , 95%  $CI$  1.05 ~ 1.49,  $P = 0.01$ )。还有研究<sup>[48]</sup>表示较低的 LDL-C 水平与自杀行为风险的增加有关( $OR = 0.99$ , 95%  $CI$  0.98 ~ 1.00)。降低 LDL-C 水平相关重要研究汇总如表 1。

表 1 降低 LDL-C 水平相关重要研究汇总

研究	研究人群	LDL-C 基线水平	治疗	研究时间	治疗后 LDL-C 水平	不良反应
SPARCL <sup>[18]</sup>	4 731 例 近期卒中或短暂性脑缺血患者	2.6 ~ 4.9 mmol/L	阿托伐他汀 (80 mg/d) vs 安慰剂	中位数 4.9 年	1.9 mmol/L vs 3.4 mmol/L	阿托伐他汀组 ICH 发生率更高 (2.3% vs 1.4%)
IMPROVE-IT <sup>[23]</sup>	18 144 例 急性冠脉综合征患者	1.3 ~ 3.2 mmol/L	依折麦布 (10 mg/d) + 辛伐他汀 (40 mg/d) vs 安慰剂 + 辛伐他汀 (40 mg/d)	中位数 6 年	<0.8、0.8 ~ 1.3、1.3 ~ 1.8 和 ≥1.8 mmol/L	LDL-C < 0.8 mmol/L 组新发、恶化、复发癌症发生率 (9.0%) 比 LDL-C 0.8 ~ 1.3 mmol/L 组 (8.6%)、1.3 ~ 1.8 mmol/L 组 (8.7%) 和 ≥1.8 mmol/L 组 (7.5%) 更高
ODYSSEY OUTCOMES <sup>[24]</sup>	18 924 例 急性冠脉综合征患者	≥1.8 mmol/L	阿莫罗布单抗 (每两周 75 mg) vs 安慰剂	中位数 2.8 年	<0.6、0.6 ~ 1.3 和 >1.3 mmol/L	LDL-C < 0.4 mmol/L 组新发糖尿病的风险高于安慰剂组 (15.1% vs 10.1%)
ODYSSEY LONG TERM <sup>[25]</sup>	2 341 例 心血管事件高危患者	≥1.8 mmol/L	阿莫罗布单抗 (每两周 150 mg) vs 安慰剂	78 周	1.2 mmol/L vs 3.1 mmol/L	阿莫罗布单抗组的注射部位反应 (5.9% vs 4.2%)、肌痛 (5.4% vs 2.9%)、神经认知事件 (1.2% vs 0.5%) 和眼科事件 (2.9% vs 1.9%) 的发生率更高
OSLER <sup>[26]</sup>	4 465 例 高胆固醇患者	中位数 3.1 mmol/L	依洛尤单抗 (每两周 140 mg 或每月 420 mg) + 他汀类药物治疗组 vs 他汀类药物单一治疗组	中位数 11.1 月	依洛尤单抗组中位数 1.2 mmol/L	转氨酶或肌酸激酶水平升高两组类似 (1.0% vs 1.2%); 神经认知不良事件, 依洛尤单抗组发生率更高 (0.9% vs 0.3%)
JUPITER <sup>[31]</sup>	16 034 例 无糖尿病或心血管疾病患者	<3.4 mmol/L	瑞舒伐他汀 (20 mg/d) vs 安慰剂	中位数 1.9 年	<0.8 mmol/L 组和 ≥0.8 mmol/L 组	LDL-C < 0.8 mmol/L 组糖尿病 (2.6% vs 1.3%)、血尿 (1.9% vs 1.1%)、肝胆管疾病 (1.7% vs 0.9%) 和失眠 (1.5% vs 1.2%) 发生率更高
HOPE-3 <sup>[46]</sup>	12 705 例 无心血管疾病中危患者	平均 3.3 mmol/L	瑞舒伐他汀 (10 mg/d) vs 安慰剂	中位数 5.6 年	1 年时 LDL-C 水平在瑞舒伐他汀组比安慰剂组低 1.0 mmol/L, 3 年时低 0.9 mmol/L, 试验结束时低 0.8 mmol/L, 总体平均水平低 0.9 mmol/L	瑞舒伐他汀组的白内障手术 (3.8% vs 3.1%) 和肌肉不良症状 (5.8% vs 4.7%) 的发生率更高

### 3 可能的 U 型曲线

丹麦研究<sup>[49]</sup>发现 LDL-C 水平与全因死亡风险之间的关系呈 U 型曲线,低水平和高水平 LDL-C 与全因死亡风险增加都相关。LDL-C < 1.8 mmol/L 和 > 4.9 mmol/L 与 LDL-C 水平在 3.4 ~ 4.0 mmol/L 相比,

全因死亡率 *HR* 分别为 1.25 (95% *CI* 1.15 ~ 1.36) 和 1.15 (95% *CI* 1.05 ~ 1.27)。同样,在对美国人群随访超过 20 年的研究<sup>[50]</sup>中也发现相同结果,LDL-C < 1.8 mmol/L 的个体与 LDL-C 2.6 ~ 3.4 mmol/L 的个体相比,全因死亡率的 *HR* 为 1.45 (95% *CI* 1.10 ~

1.93), 心血管疾病死亡率的 *HR* 为 1.60 (95% *CI* 1.01~2.54), 脑卒中死亡率的 *HR* 为 4.04 (95% *CI* 1.83~8.89)。韩国相关队列研究<sup>[51]</sup>也发现 LDL-C 与心血管疾病及其亚型的死亡率呈 U 型曲线。心血管疾病 LDL-C 的最佳范围为 2.3~3.9 mmol/L; 缺血性心脏病 LDL-C 最佳范围为 1.8~3.0 mmol/L; 缺血性脑卒中 LDL-C 最佳范围为 2.2~3.3 mmol/L; 蛛网膜下腔出血 LDL-C 最佳范围为  $\geq 2.2$  mmol/L; 脑出血 LDL-C 最佳范围为  $\geq 3.3$  mmol/L; 高血压和心力衰竭 LDL-C 最佳范围为 3.0~4.1 mmol/L; 心脏性猝死 LDL-C 最佳范围为 2.6~3.7 mmol/L。

目前相关机制还尚不明确, 有解释认为低水平 LDL-C 会增加对致命性疾病的易感性, 一些研究发现 LDL-C 结合并灭活范围广泛的微生物和有毒产物, 而这些微生物和有毒产物可能是心血管疾病或癌症的致病因素<sup>[52-53]</sup>。还有解释认为 LDL-C 水平降低可作为相关死亡率增加的预测因素, LDL-C 水平降低是由于相关疾病和虚弱导致的<sup>[49]</sup>, 而稳态失调和胆汁酸代谢改变可能为其提供连接<sup>[54-57]</sup>。

#### 4 总结

降低 LDL-C 水平已经是心血管疾病预防和治疗的重要基石, 但现在越来越多的研究发现过低的 LDL-C 水平可能存在一定风险。临床工作中, 不仅需要关注降低 LDL-C 水平带来的获益, 也需关注可能存在的各种风险。而 LDL-C 水平究竟应该降低到多少是合适的, 还亟待更多、更长时间的研究。

#### 参考文献

- [1] Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins[J]. *Cell*, 2015, 161(1): 161-172.
- [2] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [3] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [4] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [5] Masana L, Girona J, Ibarretxe D, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels—The zero-LDL hypothesis[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 292-299. e3.
- [6] Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (< 30 mg/dL) LDL cholesterol[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(22): 2154-2169.
- [7] 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.
- [8] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255.
- [9] Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 999-1008.
- [10] Stamler J, Neaton JD, Cohen JD, et al. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(5): e003640.
- [11] Pokharel Y, Tang Y, Bhardwaj B, et al. Association of low-density lipoprotein pattern with mortality after myocardial infarction: insights from the TRIUMPH study[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(6): 1458-1470. e4.
- [12] Pietilä K, Tenkanen L, Mänttari M, et al. How to define coronary heart disease in register-based follow-up studies: experience from the Helsinki Heart Study[J]. *Ann Med*, 1997, 29(3): 253-259.
- [13] Sun L, Clarke R, Bennett D, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 569-574.
- [14] Ma C, Gurol ME, Huang Z, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: a prospective study[J]. *Neurology*, 2019, 93(5): e445-e457.
- [15] Phuap CL, Raffeld MR, Ayres AM, et al. Subacute decline in serum lipids precedes the occurrence of primary intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2016, 86(22): 2034-2041.
- [16] Rist PM, Buring JE, Ridker PM, et al. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women[J]. *Neurology*, 2019, 92(19): e2286-e2294.
- [17] Wen CP, Lee YC, Sun YT, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in patients with intracerebral hemorrhage in Taiwan[J]. *Front Neurol*, 2022, 12: 793471.
- [18] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [19] Jin X, Chen H, Shi H, et al. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke: a dose-response meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(1): 23-35.
- [20] Rosenson RS, Lowe GD. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology[J]. *Atherosclerosis*, 1998, 140(2): 271-280.
- [21] Lauer A, Greenberg SM, Gurol ME. Statins in intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(8): 46.
- [22] Gu X, Li Y, Chen S, et al. Association of lipids with ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective cohort study among 267 500 Chinese[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3376-3384.
- [23] Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(5): 547-555.
- [24] Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(11): 1109-1122.
- [25] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499.
- [26] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [27] Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia aging study[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(7): 1013-1018.
- [28] Robinson JG. Low LDL-C levels; likely no short-term cognitive harm[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2294-2296.
- [29] Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, et al. No evidence of neurocognitive

- adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(5):374-381.
- [30] Orth M, Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders [J]. *Cholesterol*, 2012, 2012:292598.
- [31] Everett BM, Mora S, Glynn RJ, et al. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(11):1682-1689.
- [32] Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2):97-105.
- [33] Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22):2144-2153.
- [34] Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316(13):1383-1391.
- [35] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [36] Guan XM, Wu SL, Yang XL, et al. Association of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease and cancer in a Chinese male population [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6):1209-1217.
- [37] Lyu Z, Li N, Wang G, et al. Independent and joint associations of blood lipids and lipoproteins with lung cancer risk in Chinese males: a prospective cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12):2972-2984.
- [38] Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Stender S, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(6):508-519.
- [39] Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(14):1141-1147.
- [40] Johnson KE, Siewert KM, Klarin D, et al. The relationship between circulating lipids and breast cancer risk: a Mendelian randomization study [J]. *PLoS Med*, 2020, 17(9):e1003302.
- [41] Kho PF, Amant F, Annibaldi D, et al. Mendelian randomization analyses suggest a role for cholesterol in the development of endometrial cancer [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(2):307-319.
- [42] Rossin D, Calfapietra S, Sottero B, et al. HNE and cholesterol oxidation products in colorectal inflammation and carcinogenesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111:186-195.
- [43] Bakiri L, Hamacher R, Graña O, et al. Liver carcinogenesis by FOS-dependent inflammation and cholesterol dysregulation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(5):1387-1409.
- [44] Cortés Sempere M, Rodríguez Fanjul V, Sánchez Pérez I, et al. The role of the NFkappaB signalling pathway in cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(3):143-147.
- [45] Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(5):471-482.
- [46] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21):2021-2031.
- [47] Persons JE, Robinson JG, Coryell WH, et al. Longitudinal study of low serum LDL cholesterol and depressive symptom onset in postmenopause [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(2):212-220.
- [48] Ayasa-Arriola R, Canal Rivero M, Delgado-Alvarado M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and suicidal behaviour in a large sample of first-episode psychosis patients [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(suppl 3):S158-S161.
- [49] Johannesen CDL, Langsted A, Mortensen MB, et al. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2020, 371:m4266.
- [50] Rong S, Li B, Chen L, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol levels with more than 20-year risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(15):e023690.
- [51] Yi SW, An SJ, Park HB, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in statin non-users: a prospective cohort study in 14.9 million Korean adults [J]. *Int J Epidemiol*, 2022, 51(4):1178-1189.
- [52] Ravnkov U, McCully KS. Review and hypothesis: vulnerable plaque formation from obstruction of vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2009, 39(1):3-16.
- [53] Ravnkov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis [J]. *QJM*, 2003, 96(12):927-934.
- [54] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505(7484):559-563.
- [55] Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10<sup>-/-</sup>* mice [J]. *Nature*, 2012, 487(7405):104-108.
- [56] Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6):1398-1404.
- [57] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341):57-63.

收稿日期:2023-03-02