

中国实体器官移植受者血脂管理规范（2019版）



中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范中国实体器官移植受者的血脂管理，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和心血管内科专家，总结国内外有关器官移植术后血脂代谢异常研究最新进展，并以我国《器官移植术后高脂血症临床诊疗指南（2015版）》，结合我国《中国成人血脂异常防治指南》为基础，结合临床实践，从实体器官移植后受者血脂异常相关心血管疾病的发病因素、移植后血脂代谢异常的诊断和危险分层、移植术后血脂代谢异常的预防和治疗、器官移植受者的血脂管理等方面，制定中国实体器官移植受者血脂管理规范（2019版）。

【关键词】 器官移植；高脂血症；血脂；代谢异常；总胆固醇；低密度脂蛋白胆固醇；动脉硬化性心血管疾病；他汀类药物

【中图分类号】 R617, R589.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）02-0001-11

动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）包括冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）、脑卒中以及其他周围血管病，是目前全球范围内疾病死亡的首位原因。这一疾病在我国的发病率和死亡率也呈逐年上升趋势^[1-2]。血脂代谢异常是ASCVD的重要致病因素。我国普通人群的研究表明，血清总胆固醇（total cholesterol, TC）和低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）是冠心病和缺血性脑卒中发病的独立危险因素之一^[3-4]。

实体器官移植受者因其治疗的特殊性，是发生高脂血症的高危人群。随着实体器官移植受者长期生存率的显著提高，ASCVD已经成为移植器官衰竭和受者死亡的主要原因^[5]。数据显示，肾移植后血脂异常几乎难以避免，肾移植后血脂异常的发生率高达80%^[6]。主要表现为TC、LDL-C和甘油三酯（triglyceride, TG）均升高。与此同时，ASCVD已经取代急性排斥反应成为移植肾功能丧失和受者死亡的首要原因^[5,7-8]。肝移植后，原发病复发和慢性排斥反应是移植肝衰竭和受者死亡的主要原因^[9-10]。但ASCVD也正逐渐成为非移植相关死亡的重要原因，

与生存期延长、生活质量改善有关，受体出现体质量增加、胰岛素抵抗等与ASCVD密切相关的病症^[11]。另外，接受肝移植的患者几乎都存在不同程度的代谢障碍，血脂异常发生率高达40%~66%^[12]。心脏移植血管病变（cardiac allograft vasculopathy, CAV）是心脏移植术后3~5年的主要死亡原因^[13]。CAV是慢性排斥反应的表现，主要特征是冠状动脉等大血管和毛细血管平滑肌增生导致的血管连续性狭窄，与粥样斑块的孤立性狭窄有显著的形态学差异。免疫因素是其发病的主导因素，而高脂血症则是重要的非免疫因素^[14-15]。

目前，国内仍然缺乏器官移植受者人群血脂代谢的大规模、多中心、前瞻性、随机化流行病学研究。此次规范仍以我国《器官移植术后高脂血症临床诊疗指南（2015版）》，结合我国《中国成人血脂异常防治指南》为基础，参考美国《肾移植受者血脂代谢障碍临床实践指南》、2011年欧洲卒中委员会（European Stroke Council, ESC）、欧洲动脉粥样硬化协会（European Atherosclerosis Society, EAS）的欧洲血脂异常管理指南、美国心脏学院（American College of Cardiology, ACC）和美国心脏病协会（American

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.001

基金项目：国家自然科学基金（81570680、81372737）

执笔作者单位：100050 北京，首都医科大学附属北京友谊医院（马麟麟）

通信作者：石炳毅，中国人民解放军总医院第八医学中心，Email: shibingyi666@126.com；马麟麟，Email: malinlin1009@126.com

Heart Association, AHA) 发布的《成人血脂治疗降低动脉粥样硬化心血管病风险指南》所制定。本规范证据级别分类系统与 ESC 2011 版指南以及 AHA 2013 版指南保持一致^[16-17]。

1 实体器官移植后受者血脂异常相关心血管疾病的发病因素

发病因素主要分为普通人群共有因素、移植相关因素和其他继发性因素。

1.1 普通人群共有因素

包括高血压 [血压 $\geq 140 / 90$ mmHg (10 mmHg = 1.33 kPa), 或接受降压药物治疗]、糖尿病、肥胖 [体质指数 (body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m²]、吸烟、年龄 (男性 ≥ 45 岁, 女性 ≥ 55 岁)、性别、激素替代治疗、饮食习惯、遗传因素、冠心病或其他 ASCVD 家族史, 尤其是直系亲属中有早发冠心病或其他 ASCVD 疾病者 (男性一级亲属发病时 < 55 岁, 女性一级亲属发病时 < 65 岁)、皮肤黄色瘤和家族性高脂血症者^[1, 18]。接受器官移植者可同时具有这些因素, 而移植技术的进步促进更多高龄患者接受移植手术, 这些患者移植前可能已经存在血脂代谢异常。

1.2 移植相关因素

免疫抑制剂可以改变和修饰脂质代谢通路, 导致不同程度的胆固醇和 TG 升高, 并具有剂量相关性。此外, 免疫抑制剂也可导致高血压、新发糖尿病等代谢异常, 进一步增加 ASCVD 的风险 (表 1)^[19-21]。

临床常用的免疫抑制剂包括糖皮质激素、钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI, 环孢素和他克莫司)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi, 西罗莫司和依维莫司)。这些药物对血脂的影响参见表 2^[19, 22-25]。

表 1 免疫抑制剂对高血压、血脂及新发糖尿病的影响
Table 1 Effect of immunosuppressants on hypertension, blood lipids and new onset diabetes mellitus

药物	高血压	血脂水平	NODAT
糖皮质激素	↑↑	↑↑	↑↑
环孢素	↑↑↑	↑↑	↑
他克莫司	↑↑	↑	↑↑
mTORi (SRL/EVL)	—	↑↑↑	—
MMF/MPA	—	—	—
硫唑嘌呤	—	—	—
贝拉西普	—	—	—
单抗类药物	—	—	—

GFR 为肾小球滤过率; NODAT 为移植后新发糖尿病; mTORi 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂; SRL 为西罗莫司; EVL 为依维莫司; MMF 为吗替麦考酚酯; MPA 为霉酚酸。↓代表降低风险; ↑代表增加风险; 箭头数量代表影响的大小; —代表无影响

1.3 其他继发性因素

其他继发因素多与常用药物相关^[1, 26-27]。升高 LDL-C 的药物主要包括: 某些孕激素、合成代谢类固醇、达那唑、异维 A 酸、免疫抑制剂 (环孢素)、胺碘酮、噻嗪类利尿剂、糖皮质激素、噻唑烷二酮、苯氧酸 (还可引起严重高 TG 血症)、长链 ω -3 脂肪酸。升高 TG 药物主要包括: 口服雌激素、他莫昔芬、雷洛昔芬、维 A 酸、免疫抑制剂 (环孢素、西罗莫司)、干扰素、 β 受体拮抗药 (特别是非- β_1 选择性药物)、非典型抗精神病药 (氟扑来平、氯氮平、奥氮平)、蛋白酶抑制剂、噻嗪类利尿药、糖皮质激素、罗格列酮、胆汁酸多价螯合剂、左旋门冬酰胺酶、环磷酰胺等。

2 移植后血脂代谢异常的诊断和危险分层

2.1 血脂的检测

接受器官移植手术的患者应在术前和术后常规

表 2 临床常用的免疫抑制剂对血脂的影响

Table 2 Effect of immunosuppressants on blood lipids commonly used in clinic

药物	对血脂的影响	主要机制
糖皮质激素	升高 VLDL、TC、TG; 降低 HDL	加速脂肪分解、抑制脂肪合成, 升高血糖、促进糖代谢转向脂肪代谢, 诱导胰岛素抵抗, 产生代谢综合征, 长期使用有累积效应
环孢素	升高 LDL、TC	降低胆汁酸合成, 下调 LDL 受体功能, 抑制胆固醇清除, 诱导胆固醇合成, 促进 VLDL 转变为 LDL, 与糖皮质激素合用时具有额外的升高血脂作用
他克莫司	轻度升高 LDL、TC	与环孢素同类, 但升血脂效果较弱
西罗莫司、依维莫司	升高 TC、TG	增加肝脏脂质合成, 降低脂质清除, 抑制胰岛素和胰岛素样生长因子通路

HDL 为高密度脂蛋白; LDL 为低密度脂蛋白; TC 为总胆固醇; TG 为甘油三酯; VLDL 为极低密度脂蛋白

检查血脂水平并详细记录备案。同时分析全面的病史和联合用药记录, 以利于排查潜在的继发性因素。已经接受器官移植的患者, 血脂代谢异常最早可发生在术后 3 个月内, 术后 6~9 个月高脂血症达到发病最高峰。因此应从移植术前和围手术期开始监测血脂水平。术后前 6 个月应每月复查; 7~12 个月应根据代谢异常程度和治疗情况每 1~3 个月复查, 同时检查尿蛋白; 随后每年至少检查 1 次。术前有明确家族史和 ASCVD 的患者, 应根据血脂变化增加检测频率。血脂检测内容应包括 TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和 TG。检测结果作为评估 ASCVD 风险的参考指标。有条件的受者和严重血脂异常的受者, 应进一步进行详细的脂蛋白水平分类检测。

2.2 血脂水平的评估

器官移植受者是 ASCVD 的高危人群。因此, 相对于普通人群, 应采取更严格的标准。治疗前的血脂异常危险因素评估是制定治疗方案和目标的基础和依据。评估方法根据中华医学会器官移植学分会《器官移植术后高脂血症临床诊疗指南 (2015 版)》和《中国成人血脂异常防治指南》推荐的办法, 血脂代谢异常的诊断标准和分层方案如表 3 所示^[1, 28]。其中 LDL-C 可作为调节血脂治疗的目标, TC、TG 和 HDL-C 可以作为次级目标。

2.3 移植后血脂异常危险因素评估和分层

对移植后血脂代谢异常危险因素进行正确的评估是指导制订治疗方案的重要部分, 旨在积极寻找导致继发性脂质代谢异常的因素, 根据这些因素的等级和数量, 对患者进行危险程度分层, 以决定治疗的目标和强度。

移植后血脂异常危险因素评估步骤如下: (1) 明

确并存疾病的数量和程度, 如器官移植、冠心病等危险因素或动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等; (2) 导致继发性高血脂的医学因素, 如接受激素替代及免疫抑制剂治疗、移植功能不全、蛋白尿 (尤其是 24 h 尿蛋白定量 >3 g 时); (3) 是否存在明显代谢异常因素, 如肥胖、BMI 超标等代谢综合征; (4) 是否有明确的家族性高脂血症和直系亲属中有早发冠心病或其他动脉粥样硬化性血管病史; (5) 是否存在移植后新发或复发的肾病综合征; (6) 是否有代谢性疾病; (7) 是否存在其他药物因素。

根据血脂指标和影响血脂代谢的继发性因素, 将患者发生 ASCVD 的风险进行分层, 有利于病情分析和患者管理。根据这些评估结果对危险因素进行量化, 将移植后发生 ASCVD 的风险分为低、中、高 3 层。参见表 4^[1, 28]。

3 移植术后血脂代谢异常的预防和治疗

3.1 预防策略

定期监测血脂水平的基础上, 评估血脂代谢状态和危险分层。对于没有血脂代谢异常的受者, 应予以预防知识宣教, 包括饮食、运动指导、改变不良生活方式和嗜好。要求受者戒烟、限制饮酒量、计算 BMI 并要求控制体质量, 建议受者坚持以治疗为目的改变生活方式 (therapeutic life-style change, TLC)。对已经开始调节血脂治疗并有效的受者, 仍然要坚持 TLC 以预防病情反复和加重。

3.2 治疗策略

全面评估器官移植受者的血脂水平和移植后血脂代谢异常危险因素, 制订个体化的血脂管理策略。药物治疗首先要考虑受者的安全性和对移植物的影响。

对血脂代谢异常的受者首先采用积极的非药物治

表 3 移植受者血脂代谢参考标准及分层方案

Table 3 Reference standard and layered solutions of lipid metabolism in transplant recipients [mmol/L(mg/dL)]

分层	TC	LDL-C	HDL-C	TG
最佳值		<2.59(100)		
合适范围	<5.18(200)	<3.37(130)	≥1.04(40)	<1.70(150)
边缘升高	5.18~6.21(200~239)	3.37~4.13(130~159)		1.70~2.25(150~199)
升高	≥6.22(240)	≥4.14(160)	≥1.55(60)	≥2.26(200)
极高		>4.93(190)		>5.67(500)
降低			<1.04(40)	

HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; TC 为总胆固醇; TG 为甘油三酯

疗, 包括控制饮食和改变生活方式。非药物治疗 3~6 个月仍不能见效者, 要根据危险分层制定药物治疗方案和目标。器官移植受者开始调节血脂治疗的标准和治疗目标, 仍参考《中国成人血脂异常防治指南》和《器官移植术后高脂血症临床诊疗指南(2015 版)》, 如表 5 所示。

3.3 非药物治疗

器官移植受者血脂代谢异常的非药物治疗主要内容是 TLC, 包括饮食控制和改变生活方式。TLC 是控制血脂异常的基本措施, 即使已经开始药物治疗的受者, 同时开展 TLC 也有助于强化和巩固药物治疗效果。

TLC 的具体内容是改变饮食习惯, 减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入, 选择能够降低 LDL-C 的食物, 如植物甾醇 (2 g/d)、可溶性纤维 (10~25 g/d)^[1, 16-17, 29]; 减轻体质量, 超重或肥胖者减轻体质量 5%~10%; 适当增加体力锻炼, 包括中等强度的锻炼, 每日至少消耗 836.8 kJ (200 kcal) 热量; 预防 ASCVD 的其他措施如戒烟、限盐以降低血压等。

器官移植受者的非药物治疗还包括免疫抑制方案调整。首先考虑减少和撤除激素。如确认脂代谢异常与免疫抑制剂有关, 在移植器官功能稳定的前提下可以考虑减量或转换为其他品种, 如: 将环孢素更换为他克莫司, 或采用联合霉酚酸 (mycophenolate mofetil, MPA) 类药物的 CNI 减量方案。脂代谢紊乱比较严重的情况下要谨慎使用 mTORi。胰肾联合移植受者应撤除激素, 使用他克莫司或环孢素联合 MPA 类药物的免疫抑制方案。

3.4 药物治疗

临床常用的调节血脂药分为 5 类: 他汀类、贝特类、烟酸类、树脂类和胆固醇吸收抑制剂。他汀类疗效切实、耐受性良好, 作为首选药物治疗血脂异常已经有明确的临床证据, 中国、欧洲和美国指南中均已进行明确推荐。目前的证据显示, 早期使用他汀类药物有助于降低移植后高脂血症, 减少 ASCVD 的发病风险。他汀类药物可分为强效、中效和弱效 3 类 (表 6)^[30]。

既往在其他学科指南中提倡治疗目标 TC 或

表 4 移植后血脂异常危险分层

Table 4 Risk stratification of dyslipidemia after transplantation

分层	TC 5.18~6.21 mmol/L	TC ≥6.22 mmol/L
	LDL-C 3.37~4.13 mmol/L	LDL-C ≥4.14 mmol/L
无高血压且其他危险因素 ^a <3 个	低危	低危
高血压或其他危险因素≥3 个	低危	中危
高血压且其他危险因素≥1 个	中危	高危
冠心病等危险因素 ^b	高危	高危

^a 危险因素包括: 器官移植; 蛋白尿≥3 g/24 h; 血压≥140/90 mmHg 或接受降压治疗; 吸烟; 肥胖 (BMI≥28 kg/m²); 低 HDL-C (<1.04 mmol/L); 年龄 (男性≥45 岁, 女性≥55 岁); 早发性 ASCVD 家族史 (男性一级亲属发病时 <55 岁, 女性一级亲属发病时 <65 岁)。

^b 冠心病等危险因素包括: 有临床表现的冠状动脉以外的动脉粥样硬化, 包括脑血管和周围动脉疾病; 糖尿病; 有多种发生主要冠状动脉疾病的危险因素, 其风险相当于已确诊冠心病; 代谢综合征。代谢综合征诊断标准包括 BMI≥25 kg/m², TG≥1.70 mmol/L, 血 HDL-C 男性 <0.91 mmol/L、女性 <1.01 mmol/L, 血压≥140/90 mmHg, 空腹血糖≥6.1 mmol/L、餐后 2 h 血糖 7.8 mmol/L 或有糖尿病史

表 5 血脂异常受者开始调节血脂治疗的检验值及目标值

Table 5 Test value and target value of dyslipidemia recipients beginning to lipid adjusting treatment (mmol/L)

危险等级	TLC 开始	药物治疗开始	治疗目标值
低危: 10 年危险性 <5%	TC ≥ 6.22	TC ≥ 6.99	TC < 6.22
	LDL-C ≥ 4.41	LDL-C ≥ 4.92	LDL-C < 4.41
中危: 10 年危险性 5%~10%	TC ≥ 5.18	TC ≥ 6.22	TC < 5.18
	LDL-C ≥ 3.37	LDL-C ≥ 4.41	LDL-C < 3.37
高危: 冠心病等危险因素, 或 10 年危险性 11%~15%	TC ≥ 4.14	TC ≥ 4.14	TC < 4.14
	LDL-C ≥ 2.59	LDL-C ≥ 2.59	LDL-C < 2.59
极高危: 急性冠状动脉综合征或缺血性心血管病合并糖尿病	TC ≥ 3.11	TC ≥ 4.14	TC < 3.11
	LDL-C ≥ 2.07	LDL-C ≥ 2.07	LDL-C < 2.07

TLC 为以治疗为目的改变生活方式; TC 为总胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

LDL “越低越好”，但随着调节血脂药的广泛使用，他汀类药物的安全性得到重视。2013 年美国 ACC/AHA 指南不再提倡设定特定的治疗目标。而是总结了 4 类能从他汀类药物治疗中获益的人群，包括：（1）明确 CVD 病史者；（2）LDL-C \geq 4.94 mmol/L（190 mg/dL）；（3）年龄 40~75 岁合并糖尿病；（4）年龄 40~75 岁，10 年 CVD 风险 \geq 7.5%（发病风险可通过 ACC/AHA 网站在线计算）。上述具有患病风险的患者早期使用他汀类药物可获益，并平衡药物安全性^[30]。

其他药物总体安全性不如他汀类药物，或者缺乏相应的证据支持其取代他汀类的治疗地位。仅在患者无法耐受他汀类药物时考虑使用^[1,17,30]。虽然联合使用依折麦布等减少肠道胆固醇吸收的药物在普通人群中能进一步降低 ASCVD 的风险，但在器官移植患者中的效果和安全性仍缺乏证据支持。

器官移植受者的调节血脂药首选他汀类药物。移植前已经接受他汀类治疗者，术后发生脂代谢异常应继续药物治疗。他汀类药物主要通过 CYP3A4 和 CYP2C9 途径代谢，现有的他汀类药物中，普伐他汀

和氟伐他汀的代谢不经该途径。联合使用通过相同途径代谢的药物时，需密切关注药物不良反应。如非必要，应避免此类药物的联合使用（表 7）^[1]。

不提倡器官移植患者常规联合使用调节血脂药。当患者不能使用他汀类药物时，或者血脂水平显著升高、ASCVD 高危的患者，他汀类药物治疗效果不佳时，可考虑换用或者联合使用依折麦布、贝特类或烟酸类药物。

吉非罗齐无降低 LDL-C 的效果，与他汀类合用时可能出现横纹肌溶解或肌病的并发症。非诺贝特在使用环孢素的患者中可出现肾毒性。胆汁酸螯合剂（消胆胺、考来替泊、考来维仑）可降低 MPA 的血药浓度达 35%，应尽量避免使用。

4 器官移植受者的血脂管理

4.1 肾移植受者的血脂管理

肾移植受者 10 年的冠心病死亡或非致命性心肌梗死的风险高达 21.5%。他汀类药物能有效降低血脂，并减少 ASCVD 风险。因此，对存在高血脂及其相关心血管风险的肾移植受者应启动他汀类药物治

表 6 他汀类药物的作用效度分类

Table 6 Classification of statins validity (mg)

强效 ^a	中效 ^b	弱效 ^c
阿托伐他汀 40~80	阿托伐他汀 10~20	辛伐他汀 10
瑞舒伐他汀 20~40	瑞舒伐他汀 5~10	普伐他汀 10~20
	辛伐他汀 20~40	洛伐他汀 20
	普伐他汀 40~80	氟伐他汀 20~40
	洛伐他汀 40	匹伐他汀 1
	氟伐他汀 80 或 40，每日 2 次	
	匹伐他汀 2~4	

强效^a 为日剂量平均降低 LDL-C \geq 50%；中效^b 为日剂量平均降低 LDL-C 30%~49%；弱效^c 为日剂量平均降低 LDL-C<30%

表 7 与他汀类药物代谢具有药物相互作用的主要诱导剂和抑制剂

Table 7 The main inducers and inhibitors with drug interaction in statins drug metabolism

他汀类药物	诱导剂（降低血药浓度）	抑制剂（升高血药浓度）
经 CYP3A4 途径代谢： 阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀	苯妥英、苯巴比妥、巴比妥类、利福平、地塞米松、环磷酰胺、金丝桃、卡马西平、曲格列酮	环孢素、他克莫司、三唑类抗真菌药、大环内酯类、三环类抗抑郁药、奈法唑酮、文拉法辛、氟苯氧丙胺、氟西汀、硫氮唑酮、维拉帕米、胺碘酮、咪达唑仑、糖皮质激素、他莫昔芬、蛋白酶抑制剂、西柚汁
经 CYP2C9 途径代谢： 氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀（极少部分）	利福平、苯巴比妥、苯妥英、曲格列酮	三唑类抗真菌药、磺胺苯吡唑

疗。对于肾移植受者，启动他汀类药物治疗有助于减少 CVD 风险，但他汀类药物治疗不能降低移植肾功能丧失的发生率^[31]。此外，没有证据支持某一特定他汀类药物的优越性、以及特定的治疗目标^[32]。他汀类药物在肾移植受者中的推荐剂量调整见表 8。调节血脂药选用时，必须考虑其与免疫抑制剂以及其他药物的相互作用和对移植肾功能的影响。若存在肝肾功能不全，则尽量选用对肾功能影响较小或没有影响的药物。必要时应通过计算受者的肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）调整调节血脂药的剂量（表 9）^[28]。

表 8 他汀类药物在肾移植受者中的推荐剂量

Table 8 The recommended dose of statins in renal transplant recipients (mg)

他汀类药物	GFR 水平 [mL/(min·1.73m ²)]		合并使用环孢素
	≥30	<30 或透析	
阿托伐他汀	10~80	10~80	10~40
氟伐他汀	20~80	10~40	10~40
洛伐他汀	20~80	10~40	10~40
普伐他汀	20~40	20~40	20~40
辛伐他汀	20~80	10~40	10~40

表 9 调节血脂药对肾功能的影响和调整

Table 9 Effect and adjustment of lipid-adjusting drugs on renal function

药物	根据 GFR[mL/(min·1.73m ²)] 调整			注意事项
	60~90	15~59	<15	
阿托伐他汀	不调整	不调整	不调整	退出
瑞舒伐他汀	不调整	降低 50%	降低 50%	退出
氟伐他汀	未知	未知	未知	
洛伐他汀	不调整	降低 50%	降低 50%	
普伐他汀	不调整	不调整	不调整	
辛伐他汀	未知	未知	未知	
烟酸	不调整	不调整	降低 50%	34% 经肾代谢
考来替泊	不调整	不调整	不调整	不吸收
考来烯胺	不调整	不调整	不调整	不吸收
考来维仑	不调整	不调整	不调整	不吸收
苯扎贝特	降低 50%	降低 25%	避免使用	可能升高 Scr
氯贝丁酯	降低 50%	降低 25%	避免使用	可能升高 Scr
环丙贝特	未知	未知	未知	可能升高 Scr
菲诺贝特	降低 50%	降低 25%	避免使用	可能升高 Scr
吉非贝齐	不调整	不调整	不调整	可能升高 Scr
依折麦布	不调整	不调整	不调整	

4.2 心脏移植受者的血脂管理

现有明确的证据显示，心脏移植患者应常规启动他汀类药物治疗^[33]。随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）研究显示，心脏移植后 1~2 周内服用普伐他汀能有效降低胆固醇水平、减少血流动力学损害、CAV 的发生率和进展等排斥事件，同时降低病死率^[34]。血管腔内超声（intravascular ultrasound, IVUS）检查显示，普伐他汀能缓解 CAV 进展。另一项比较移植术后 4 d 使用辛伐他汀与饮食治疗的 RCT 研究得出了类似的结果^[35]。此外，这些后续的扩展研究进一步显示，降低病死率和 CAV 的效果最长可延续至术后 10 年^[36]，但临床获益与胆固醇的降低不成比例。因此，他汀类药物可能通过降低炎症介质、减少淋巴细胞增生和降低其活性而发挥作用。考虑到他汀类药物与 CNI 类药物的相互作用，及其相关肌炎风险，他汀类药物在心脏移植受者中的起始剂量应低于一般人群调节血脂治疗的推荐剂量（表 10）^[33]。

4.3 肺脏移植受者的血脂管理

肺移植受者的血脂管理研究报道较少。免疫抑制剂应用可引起肺移植患者术后高脂血症，术后 1 年患者中高脂血症发生率为 20.5%，而存活 5 年患者中发生率为 52.2%^[36]。糖皮质激素和 CNI 类药物引起的高脂血症可引起动脉粥样硬化，需要积极处理。术后 1 年内开始使用他汀类药物可以有效降低胆固醇水平，同时也有少数报告表明该类药物治疗可以减少急性排斥反应发作和预防闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS）^[37]，他汀类药物改善肺功能和减少病死率的机制可能与其抗炎机制有关^[38-39]。然而，该药对于 BOS 的预防或治疗目前尚缺乏充分的依据。他汀类药物治疗的目标是 TC 水平 <5.18 mmol/L（200 mg/dL）^[31]。因此，所有肺移植

表 10 心脏移植受者的他汀类药物推荐剂量

Table 10 The recommended dose of statins in heart transplant recipients (mg)

药物	推荐剂量
普伐他汀	20~40
辛伐他汀	5~20
阿托伐他汀	10~20
氟伐他汀	40~80
洛伐他汀	20
瑞舒伐他汀	5~20

患者都需要积极预防高脂血症。一般预防包括建立健康生活方式和处理其他心血管疾病危险因素等,其目的在于降低并发心血管疾病和肾功能不全的风险。高脂血症的一级预防一般开始于术后 3 个月。对于合并有冠状动脉疾病或动脉粥样硬化的患者,应该在术后生命体征稳定即着手高胆固醇血症二级预防,早期治疗目标 LDL-C $<$ 2 mmol/L,同时加阿司匹林 100 mg/d。药物和开始剂量(最大推荐量)见表 11。

表 11 肺移植受者的他汀类药物推荐剂量

Table 11 The recommended dose of statins in lung transplant recipients (mg/d)

药物	推荐剂量		备注
	开始剂量	最大量	
阿托伐他汀	10 (睡前)	80	
氟伐他汀	20 (睡前)	80	首选
普伐他汀	10 (睡前)	40	

患者治疗前后应常规检查肝酶并规律随访,若肝酶 $>$ 3倍正常上限,应减少他汀类药物量。针对肌肉不良反应,治疗前还应检查肌酸激酶(creatinase, CK),如果出现肌病症状则需要复查。若停用阿托伐他汀后肌病消退,可谨慎试用其他他汀类药物如氟伐他汀或普伐他汀。改变调节血脂药治疗后,应该重新随诊血脂水平 3 个月。如果治疗不能达标,可增加他汀类药物到治疗剂量或可耐受的最大剂量。严重肌病的风险包括联用他汀类药物和 CNI 类药物发生横纹肌溶解症。联合应用最大剂量他汀类药物和环孢素时风险最高,因此必须谨慎使用高剂量他汀类药物,特别合并使用环孢素时。

4.4 肝脏移植受者的血脂管理

现有研究结果表明,肝移植术后死亡受者中,63%的死亡原因并非与移植肝功能直接相关,而是与心血管疾病、肾病、感染和新生肿瘤等相关,而肝移植术后高脂血症是受者罹患心血管疾病的重要危险因素之一^[40]。研究结果显示,肝移植术后 1 年高脂血症的发生率为 40%~66%^[41]。而肝移植术后高脂血症与免疫抑制剂密切相关,MPA 类对血脂的影响较小^[42]。由于他汀类药物具有肝毒性,肝移植术后高脂血症的治疗至关重要。肝移植术后高脂血症的非药物治疗,包括改变生活方式和饮食习惯。目标 LDL-C $<$ 2.59 mmol/L (100 mg/dL)。肝移植术前已存在高脂血症或术后发生高脂血症的受者,需谨慎使用

mTORi,并严密监测血脂指标,对于难治性高脂血症,或确定由免疫抑制剂导致的高脂血症,治疗上应考虑调整免疫抑制方案,可考虑停用 mTORi,或将环孢素更换为他克莫司,或采用联合 MMF 的 CNI 减量方案^[41]。高胆固醇血症药物治疗首选他汀类,而由调节血脂药导致的肝损伤占 7%~10%^[43-44],因而该药的使用应从低剂量开始,逐步调整药物剂量,且用药前后需密切监测肝功能变化,明确肝功能异常病因,必要时停用调节血脂药。他汀类(除普伐他汀)药物和 CNI 类药物均经过 CYP450 代谢,因而在他汀类药物的使用过程中,需监测免疫抑制剂血药浓度,及时调整免疫抑制剂^[45]。依折麦布在肝移植术后应用的安全性尚待进一步证实,暂不推荐此药^[46]。单纯高 TG 血症的治疗,首选鱼油治疗,如果效果不理想,可以加用二甲苯氧庚酸或非诺贝特^[41,46-47]。

肝移植术后肝功能异常伴高脂血症的管理,目前仍面临挑战。对于肝功能正常的患者,可继续应用调节血脂药,而对于肝酶升高超过正常 3 倍的患者,需停用该药,监测肝功能指标,明确肝功能异常病因,再决定是否使用他汀类药物(低剂量)。对于肝酶升高不超过正常 3 倍的患者,先观察肝功能指标,如肝酶继续升高,则需停用该药,并明确肝功能异常原因^[45]。肝移植受者需要重视代谢病的监测,根据情况及时进行免疫抑制方案的调整,应至少每 6 个月评价 1 次,以减少药物长期毒性,并重视可能继发的心血管事件及肾功能损害,即使尚未发生。肝移植术后需将血糖、血压和血脂等代谢指标作为常规随访监测的项目^[47]。药物推荐剂量见表 12^[44-46,48-56]。

5 总结

随着移植技术的成熟和免疫抑制剂的研发发展,器官移植的受益人群将不断扩大。随之而来的并发症

表 12 肝移植受者术后的他汀类药物推荐剂量

Table 12 The recommended dose of statins in liver transplant recipients (mg/d)

药物	正常人群推荐剂量	肝移植受体推荐剂量
阿托伐他汀	10~80	10~40 ^[44,46,48-49]
瑞舒伐他汀	5~40	5~20 ^[50-51,56]
洛伐他汀	40~80	20~40 ^[44,52]
辛伐他汀	20~40	20~40 ^[48,53]
普伐他汀	40~80	20~40 ^[48,56]
氟伐他汀	80	40 ^[54-55]

也逐渐增多。血脂异常及其相关的动脉粥样硬化性疾病在很长一段时期内仍将是移植受者管理的重要内容。目前大多数基于人群的血脂治疗研究仍然将移植受者排除在外,因此在这一治疗领域仍然存在大量的问题尚待明确,包括血脂的合理治疗目标、药物的联合使用、新型药物的影响等。

执笔作者: 马麟麟

主审专家: 石炳毅

审稿专家:

敖建华 中国人民解放军总医院第一医学中心

蔡明 中国人民解放军总医院第八医学中心

陈刚 华中科技大学附属同济医院

陈正 广州医科大学附属第二医院

陈静瑜 无锡市人民医院

陈忠华 华中科技大学附属同济医院

丰贵文 郑州大学第一附属医院

付绍杰 南方医科大学南方医院

傅耀文 吉林大学第一医院

宫念樵 华中科技大学附属同济医院

郭晖 华中科技大学附属同济医院

黄洁 中国医学科学院阜外医院

黄赤兵 陆军军医大学新桥医院

霍枫 中国人民解放军南部战区总医院

鞠卫强 中山大学附属第一医院

巨春蓉 广州医科大学附属第一医院

李钢 中国人民解放军总医院第八医学中心

李宁 山西省第二人民医院

李新长 江西省人民医院

林涛 四川大学华西医院

刘龙 中国人民解放军北部战区总医院

马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院

门同义 山东大学附属千佛山医院

明长生 华中科技大学附属同济医院

彭龙开 中南大学湘雅二医院

齐海智 中南大学湘雅二医院

曲青山 郑州市人民医院

石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

眭维国 中国人民解放军第181医院

孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院

孙启全 中山大学附属第三医院

孙煦勇 中国人民解放军第303医院

田普训 西安交通大学第一附属医院

王钢 吉林大学第一医院

王莉 四川大学华西医院

王毅 南华大学附属第二医院

王洪伟 山东大学第二医院

王彦峰 武汉大学中南医院

王长希 中山大学附属第一医院

吴建永 浙江大学医学院附属第一医院

武小桐 山西省第二人民医院

薛武军 西安交通大学第一附属医院

张伟杰 华中科技大学附属同济医院

药晨 中国人民解放军总医院第八医学中心

张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院

赵明 南方医科大学珠江医院

郑瑾 西安交通大学第一附属医院

周江桥 武汉大学人民医院

参考文献:

- [1] 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]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
Revision Joint Committee on Guidelines for the Prevention and Treatment of Adult Dyslipidemia in China. Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults (2016 revised edition) [J]. Chin Circul J, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 2014 中国卫生和计划生育统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014.
- [3] 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人群缺血性心血管病事件的预测作用 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7): 643-647. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2004.07.018.
LI Y, CHEN ZH, ZHOU BF, et al. The predictive effects of lipids and lipoproteins on the incidence of ischemic cardiovascular disease in middle aged Chinese population [J]. Chin J Cardiol, 2004, 32(7): 643-647. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2004.07.018.
- [4] 刘静, 赵冬, 秦兰萍, 等. 低密度脂蛋白胆固醇与心血管病发病关系的前瞻性研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(9): 561-565. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2001.09.015.
LIU J, ZHAO D, QIN LP, et al. Association of low density lipoprotein cholesterol with cardiovascular disease in a prospective study [J]. Chin J Cardiol, 2001, 29(9): 561-565.

- DOI:10.3760/j:issn:0253-3758.2001.09.015.
- [5] LENTINE KL, COSTA SP, WEIR MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation[J]. *Circulation*, 2012, 126(5):617-663.
- [6] STOUIMPOS S, JARDINE AG, MARK PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(1):10-21. DOI: 10.1111/tri.12413.
- [7] OJO AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention[J]. *Transplantation*, 2006, 82(5):603-611.
- [8] RAO NN, COATES PT. Cardiovascular disease after kidney transplant[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3):291-297. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.008.
- [9] DOPAZO C, BILBAO I, CASTELLS LL, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(3):461-470. DOI: 10.1007/s12072-014-9577-x.
- [10] LARYEA M, WATT KD, MOLINARI M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(8):1109-1114.
- [11] ISSA DH, ALKHOURI N. Long-term management of liver transplant recipients: a review for the internist[J]. *Cleve Clin J Med*, 2015, 82(6):361-372. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14072.
- [12] HÜSING A, KABAR I, SCHMIDT HH. Lipids in liver transplant recipients[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12):3315-3324. DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3315.
- [13] LUND LH, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report--2013; focus theme: age[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(10):951-964. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
- [14] CLARKE BKK. Cardiac allograft vasculopathy: an ongoing challenge in the care of heart transplant recipients[M]// MOFFATT BRUCE S. *Cardiac transplantation*. Rijeka: InTech, 2012.
- [15] HOLLIS IB, REED BN, MORANVILLE MP. Medication management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(5):489-501. DOI: 10.1002/phar.1580.
- [16] ECKEL RH, JAKICIC JM, ARD JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B):2960-2984. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.003.
- [17] CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 281-344. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
- [18] PENCINA MJ, D'AGOSTINO RB SR, LARSON MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study[J]. *Circulation*, 2009, 119(24):3078-3084. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694.
- [19] KNIGHT SR, MORRIS PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. a Meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2010, 89(1):1-14. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c518cc.
- [20] MILLER LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(9):807-818.
- [21] VANRENTERGHEM Y, BRESNAHAN B, CAMPISTOL J, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies)[J]. *Transplantation*, 2011, 91(9):976-983. DOI: 10.1097/TP.0b013e31820c10eb.
- [22] KOCKX M, GLAROS E, LEUNG B, et al. Low-density lipoprotein receptor-dependent and low-density lipoprotein receptor-independent mechanisms of cyclosporin A-induced dyslipidemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(7):1338-1349. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.307030.
- [23] CHAN DT, IRISH AB, DOGRA GK, et al. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(2):823-834.
- [24] KASISKE BL, DE MATTOS A, FLECHNER SM, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(7):1384-1392. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02272.x.
- [25] KOBASHIGAWA JA, KASISKE BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 1997, 63(3):331-338.
- [26] JACOBSON TA, ITO MK, MAKI KC, 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. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.07.007.
- [27] TONELLI M, WANNER C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(3):182. DOI: 10.7326/M13-2453.
- [28] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 器官移植受者血脂管理指南 [M]// 石炳毅, 郑树森, 刘永锋. 中国器官移植临床诊疗指南(2017版). 北京: 人民卫生出版社, 2017:230-245.
- [29] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [30] ROSTAMI Z, MOTESHAKER ARANI M, SALESI M, et al. Effect of statins on patients and graft survival in kidney transplant recipients: a survival Meta-analysis[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11(5):329-338.
- [31] STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- [32] PALMER SC, NAVANEETHAN SD, CRAIG JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1):CD005019. DOI: 10.1002/14651858.CD005019.pub4.
- [33] COSTANZO MR, DIPCHAND A, STARLING R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(8):914-956. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
- [34] SZYGUŁA-JURKIEWICZ B, SZCZUREK W, ZEMBALA M. The role of statins in patients after heart transplantation[J]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2015, 12(1):42-47. DOI: 10.5114/kitp.2015.50567.
- [35] KOBASHIGAWA JA, MORIGUCHI JD, LAKS H, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(11):1736-1740.
- [36] TRULOCK EP, CHRISTIE JD, EDWARDS LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(8):782-795.
- [37] JOHNSON BA, IACONO AT, ZEEVI A, et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(9):1271-1278.
- [38] FESSLER MB, YOUNG SK, JEYASEELAN S, et al. A role for hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(6):606-615.
- [39] MORIMOTO K, JANSSEN WJ, FESSLER MB, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Immunol*, 2006, 176(12):7657-7665.
- [40] WATT KD, PEDERSEN RA, KREMERS WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(6):1420-1427.
- [41] CHHATRALA R, SIDDIQUI MB, STRAVITZ RT, et al. Evolution of serum atherogenic risk in liver transplant recipients: role of lipoproteins and metabolic and inflammatory markers[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(5):623-630. DOI: 10.1002/lt.24100.
- [42] ORLANDO G, BAIOCCHI L, CARDILLO A, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNi-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(1):46-54.
- [43] SEMBERA S, LAMMERT C, TALWALKAR JA, et al. Frequency, clinical presentation, and outcomes of drug-induced liver injury after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(7):803-810.
- [44] PERDICES EV, MEDINA-CÁLIZ I, HERNANDO S, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2014, 106(4):246-254.
- [45] CALDERON RM, CUBEDDU LX, GOLDBERG RB, et al. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(4):349-356.
- [46] WATT KD, CHARLTON MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1):199-206.
- [47] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会外科学分会器官移植学组, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组, 等. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2015版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(9):577-581. Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Organ Transplantation Group

- in Branch of Surgery of Chinese Medical Association, Liver Transplantation Group in Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on management of metabolic diseases in Chinese liver transplant recipients (2015 edition)[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*,2015,21(9):577-581.
- [48] NEWMAN C, TSAI J, SZAREK M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients[J]. *Am J Cardiol*,2006,97(1):61-67.
- [49] JOSE MA, ANANDKUMAR S, NARMADHA MP, et al. A comparative effect of atorvastatin with other statins in patients of hyperlipidemia[J]. *Indian J Pharmacol*,2012,44(2):261-263.
- [50] RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*,2008,359(21):2195-2207.
- [51] BARGE-CABALLERO G, BARGE-CABALLERO E, MARZOA-RIVAS R, et al. Clinical evaluation of rosuvastatin in heart transplant patients with hypercholesterolemia and therapeutic failure of other statin regimens: short-term and long-term efficacy and safety results[J]. *Transpl Int*,2015,28(9):1034-1041.
- [52] BRADFORD RH, SHEAR CL, CHREMOS AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up[J]. *Am J Cardiol*,1994,74(7):667-673.
- [53] PEK SL, TAVINTHARAN S, WOON K, et al. MicroRNAs as biomarkers of hepatotoxicity in a randomized placebo-controlled study of simvastatin and ubiquinol supplementation[J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(3):317-330.
- [54] CHEN YW, LAI HW, WANG TD. Marked elevation of liver transaminases after high-dose fluvastatin unmasks chronic hepatitis C: safety and re-challenge[J]. *Acta Neurol Taiwan*,2007,16(3):163-167.
- [55] RUSSO MW, HOOFNAGLE JH, GU J, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network[J]. *Hepatology*,2014,60(2):679-686.
- [56] DOWNS JR, O'MALLEY PG. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*,2015,163(4):291-297.

(收稿日期: 2018-11-30)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)