

· 指南解读 ·

2020年美国内分泌协会《临床实践指南：内分泌疾病患者的血脂管理》解读



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

邓臣前^{1, 2}, 陈树春^{2*}

【摘要】 近年来,包括中国在内的多个国家相继发布了内分泌疾病患者血脂管理相关指南,体现出血脂管理是内分泌疾病患者治疗中一个相当重要的“版块”,但多数指南只是针对单一内分泌疾病,并没有针对内分泌疾病患者血脂异常进行综合阐述。2020年美国内分泌协会发布的《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》首次针对内分泌疾病患者血脂异常进行了详细阐述,对我国内分泌疾病合并血脂异常患者的管理具有重要指导意义,本文对该指南主要内容进行了解读。

【关键词】 内分泌系统疾病;血脂异常;心血管疾病;动脉粥样硬化;指南;高甘油三酯血症;糖尿病;肥胖管理;甲状腺疾病;库欣综合征;生长激素;多囊卵巢综合征;激素类

【中图分类号】 R 725.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.508

邓臣前,陈树春. 2020年美国内分泌协会《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2646-2654. [www.chinagp.net]

DENG C Q, CHEN S C. Interpretation of *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* issued by The Endocrine Society in 2020 [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(21): 2646-2654.

Interpretation of *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* Issued by The Endocrine Society in 2020 DENG Chenqian^{1, 2}, CHEN Shuchun^{2*}

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

*Corresponding author: CHEN Shuchun, Chief physician, Professor; E-mail: guang6701@sina.com

【Abstract】 In recent years, China and many other countries have issued guidelines on lipid management for endocrine disease patients, indicating that lipid management is a very important section in endocrine disease treatment. However, most of previous guidelines only focused on managing lipids in patients with only one endocrine disease, with no systematic elaboration of lipid management in patients with multiple endocrine diseases. The *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* issued by The Endocrine Society in 2020, is a guideline detailedly elaborates lipid management in patients with endocrine diseases for the first time, which will significantly contribute to lipid management in Chinese patients with endocrine diseases. For this reason, we interpreted the main points of this guideline.

【Key words】 Endocrine system diseases; Dyslipidemias; Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Guidebook; Hypertriglyceridemia; Diabetes mellitus; Obesity management; Thyroid diseases; Cushing syndrome; Growth hormone; Polycystic ovary syndrome; Hormones

脂蛋白受体表达、载脂蛋白产生、血浆脂蛋白修饰酶活性及用于三酰甘油(TG)合成的脂肪酸和葡萄糖等底物循环水平等参与脂蛋白代谢的途径均受激素调节,而内分泌疾病可能导致脂质谱改变及动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease,

ASCVD)发生风险升高,但除2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)外,多数内分泌疾病管理指南并未提及或详细描述血脂管理。

2020年,美国内分泌协会(The Endocrine Society, TES)发布的《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》^[1]主要针对内分泌疾病患者血脂异常的诊断和管理提供了指导建议,旨在预防内分泌疾病患者心血管事件及TG诱导的急性胰腺炎的发生,笔者对该指南主要内容进行了解读,以期对临床有效评估和治疗内分泌疾病患者血脂异常提供参考。

1.075000 河北省张家口市,河北北方学院研究生学院

2.050051 河北省石家庄市,河北省人民医院

*通信作者:陈树春,主任医师,教授;

E-mail: guang6701@sina.com

本文数字出版日期:2021-04-19

专家点评:

甲状腺功能减退症、肥胖、糖尿病等内分泌疾病患者常存在血脂异常,但目前仍有相当一部分临床医生仅关注内分泌疾病的诊断、治疗而忽视血脂异常的管理,因此内分泌疾病患者血脂管理现状不容乐观。由于血脂异常可导致动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生风险明显升高,因此针对内分泌疾病患者血脂异常进行规范化管理具有重要意义。

2020年美国内分泌协会发布的《临床实践指南:内分泌疾病患者的血脂管理》强调内分泌疾病患者血脂管理的要点是评估并降低心血管疾病发生风险,这对内分泌疾病合并血脂异常患者的规范化管理具有重要指导意义。本文对该临床实践指南中的建议进行了较详细的分析、阐释,并加入了我国相关临床研究数据,对我国内分泌疾病患者的血脂管理具有重要借鉴意义!

(上海市第六人民医院内分泌与代谢科 李连喜)

1 筛查和心血管疾病风险评估

建议1:对于成年内分泌失调患者,建议检测多个血脂指标以评估TG和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;对于初次筛查患者,可选择非空腹血脂指标检测,TG水平升高或疑似有遗传性血脂异常者应重复检测空腹血脂指标;可检测空腹或非空腹脂蛋白(a)水平。

临床常用的血脂指标包括血浆或血清总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C及脂蛋白(a)水平。热那提·肉孜等^[2]研究表明,脂蛋白(a)可作为诊断冠状动脉疾病及判断冠状动脉病变严重程度的生物标志物,且与LDL-C联合使用时其诊断或判断价值进一步升高。

近几十年来,不断有学者提倡检测非空腹血脂指标以提高血脂指标对心血管疾病发生风险的预测价值^[3]。有研究表明,非空腹TG水平为175 mg/dl(2.0 mmol/L)可作为识别心血管疾病发生风险的临界值,但即使非空腹TG水平维持在89~176 mg/dl(1.0~2.0 mmol/L)的受检者心血管疾病发生风险也会升高^[4]。此外,几乎所有关于降脂药物的临床试验使用了空腹血脂指标。因此,有限的证据表明空腹和非空腹血脂指标对同一个体心血管疾病发生风险的预测价值相似,但由于尚无以非空腹TG水平作为关键生物标志物的随机试验,因此,临床上多采用空腹血脂指标检测血脂指标。

建议2:对于内分泌异常的成年患者,建议评估传统危险因素(包括年龄、性别、种族、收缩压、高血压治疗、TC、HDL-C、吸烟、糖尿病)以评估其心血管疾病发生风险,并计算10年ASCVD发生风险。

研究表明,血脂异常是导致ASCVD发生、发展

的核心危险因素,血脂指标升高者ASCVD发生风险明显升高,降低LDL-C水平可有效减少ASCVD的发生及ASCVD患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生^[5]。一项针对上海市徐汇区45~55岁居民进行的调查结果显示,年龄 ≥ 50 岁、TG ≥ 1.5 mmol/L、空腹血糖(FBG) ≥ 6.1 mmol/L、男性是ASCVD的危险因素,而服用调脂药物史是ASCVD的保护因素($P<0.05$),同时TG、FBG异常是主要可控危险因素,年龄、性别是不可控危险因素^[6]。

建议3:对于内分泌失调处于临界或中等风险(10年ASCVD发生风险为5.0%~19.9%)的患者,尤其是伴有其他风险增强因素[包括家族史、早发性冠状动脉疾病、代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、慢性炎症性疾病(如风湿性关节炎)、早期绝经史或先兆子痫、高风险种族/民族(包括南亚血统)]的患者,他汀类药物或其他预防性干预措施的效果尚不确定,建议检测冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)情况以指导医患共同决策。

CAC检测是评估亚临床动脉粥样硬化的首选方法,无CAC者ASCVD发生风险非常低,CAC低危者5~7年、CAC中低危者3~4年、CAC高危者或糖尿病患者3年内应重复检测CAC。对于无糖尿病或ASCVD、低密度脂蛋白(LDL) >70 mg/dl(1.8 mmol/L)、10年ASCVD发生风险 $>7.5\%$ 或介于5.0%~7.5%并伴有1或多个风险增强因素者,应在饮食和运动干预基础上与患者讨论治疗风险/获益,并建议其开始使用他汀类药物以达到更低的LDL-C水平^[7]。

建议4:对于有ASCVD家族史或个人疾病史的成年患者,建议检测脂蛋白(a)水平以评估ASCVD发生风险及是否接受治疗以降低LDL-C水平;脂蛋白(a)水平 ≥ 50 mg/dl(125 nmol/L)会增加ASCVD发生风险,但目前尚不清楚降低脂蛋白(a)水平能否降低ASCVD发生风险;对于以往已检测过脂蛋白(a)水平者,无须重复检测(包括儿童或成年人早期)。

血脂异常的管理是防治ASCVD的重点,2018年美国国家心肺血液研究所(National Heart Lung Blood Institute, NHLBI)特别工作组基于现有的关于脂蛋白(a)水平与心血管疾病和瓣膜性疾病关系的证据,发布了《关于降低脂蛋白(a)水平介导的心血管疾病和主动脉(瓣)狭窄风险的科学建议》^[8]。此外,脂蛋白(a)还是一种用于评估心血管疾病遗传风险的因子^[9]:家族性高胆固醇血症与心血管疾病终生患病风险升高有关,而脂蛋白(a)水平升高可进一步增加家族性高胆固醇血症患者心血管疾病终生患病风险^[10]。因此,检测脂蛋白

(a)水平与检测血脂指标具有同等参考价值,脂蛋白(a)水平对预测 ASCVD 发生风险具有重要意义。

2 高三酰甘油血症

建议 1: 对于空腹 TG 水平 >500 mg/dl (5.6 mmol/L) 的患者,建议在饮食和运动干预基础上进行药物治疗以预防急性胰腺炎的发生,但空腹 TG 水平 $>1\,000$ mg/dl (11.3 mmol/L) 的患者通常对药物治疗无反应,因此控制糖尿病、改变饮食和减轻体质量至关重要:

(1) 对于有明显临床症状的高三酰甘油血症患者,对治疗药物进行评估是很重要的,如有可能则应停止使用雌激素和胆汁酸螯合剂等导致 TG 水平升高的药物;(2) 作为生活方式改变的辅助药物,他汀类、贝特类和 omega-3 脂肪酸等药物可使患者 TG 水平有效降低 500~1 000 mg/dl (5.6~11.3 mmol/L),进而降低急性胰腺炎发生风险;(3) 对于空腹 TG 水平严重升高 [$>1\,000$ mg/dl (11.3 mmol/L)] 的患者,他汀类、贝特类和 omega-3 脂肪酸等药物可能并不能充分降低 TG 水平,因此,糖尿病患者可能需要通过极低脂肪饮食、减轻体质量、避免饮酒和控制血糖来预防急性胰腺炎的发生。

一项回顾性队列研究结果显示, TG 水平每升高 100 mg/dl (1.13 mmol/L) 则急性胰腺炎发生风险升高 4%^[11];血清 TG 水平 $>1\,000$ mg/dl (11.3 mmol/L) 即可引发急性胰腺炎,但引发急性胰腺炎的确切血清 TG 水平阈值尚未确定。临床上发现 TG 水平 >500 mg/dl (5.6 mmol/L) 且无其他可能病因的患者时,应高度怀疑高三酰甘油血症性急性胰腺炎 (hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)^[12]。近年来,我国 HTG-AP 发病率呈逐年升高趋势,但目前关于 HTG-AP 的最佳治疗方案尚未达成共识。此外,虽然目前对于无临床症状的高三酰甘油血症患者采用降脂治疗以预防急性胰腺炎尚存在争议,但当 TG 水平 >500 mg/dl (5.6 mmol/L) 尤其是 $>1\,000$ mg/dl (11.3 mmol/L) 时,主要的治疗策略仍是使用降脂药物降低 TG 水平及急性胰腺炎发生风险^[13]。因此,对于急性期 HTG-AP 患者,可以通过饮食控制、运动计划、使用降脂药物及血浆置换等方法降低 TG 水平,以预防急性胰腺炎复发。

建议 2: 对于 TG 诱导的急性胰腺炎患者,不建议将血浆置换作为降低 TG 水平的一线治疗方案。

研究表明,血浆置换对 TG 诱导的急性胰腺炎有效^[14],而床边血浆置换可快速、有效地降低轻中型 HTG-AP 患者及 HTG-AP 并糖尿病患者血清 TG 水平^[15]。此外,血浆置换还可用于对常规降低 TG 水平疗法无反应的患者,如 TG 水平异常升高 [$>10\,000$ mg/dl (112.9 mmol/L)] 或具有极高风险(如妊娠)者。然而,对于多数 TG 诱导的急性胰腺炎患者,尚无证据表明血浆置换效果优于停止口服脂肪摄入(若无额外的乳糜微粒进

入循环则 TG 水平会迅速下降),同时,血浆置换只能暂时改善 TG 水平,不能解决根本原因^[16]。一项单中心研究表明,血浆置换对 TG 诱导的急性胰腺炎患者预后并没有改善作用^[17]。

建议 3: 对于 TG 诱导的急性胰腺炎患者,如未合并糖尿病则不建议常规使用胰岛素治疗,但当糖尿病无法控制时,应使用胰岛素治疗以维持血糖正常。

目前,还没有研究证据支持 TG 诱导的急性胰腺炎患者使用胰岛素治疗,且使用高剂量胰岛素〔如用于糖尿病酮症酸中毒的剂量 (>0.1 U/kg)〕会导致急性低血糖发生风险升高;同时,输注葡萄糖以预防低血糖可能会导致糖诱导的 TG 生成增多,进而产生相反的效果。

建议 4: 对于已使用他汀类药物但 TG 水平仍略高于 150 mg/dl (1.7 mmol/L) 的患者、ASCVD 或伴有 2 种其他心血管危险因素的患者,建议加用二十碳五烯酸乙酯 (4 g/d) 以降低心血管疾病发生风险,如无法使用二十碳五烯酸乙酯则应考虑贝特类药物。

ACCORD 研究结果显示, T2DM 患者经他汀类药物治疗后心血管疾病发生风险并没有明显降低,但 TG 水平 >200 mg/dl (2.3 mmol/L) 和高密度脂蛋白 (HDL) 水平 <40 mg/dl (1.0 mmol/L) 者心血管疾病发生风险有所降低。一项双盲随机对照试验结果显示,二十碳五烯酸乙酯 (4 g/d) 可使采用他汀类药物的高风险 [LDL-C >100 mg/dl (2.6 mmol/L)、空腹 TG 水平 ≥ 500 mg/dl (5.6 mmol/L)] 患者心血管疾病相对发生风险降低 25%^[18]。

建议 5: 对于 TG 水平升高 [150~499 mg/dl (1.7~5.6 mmol/L)] 的患者,建议在使用胆汁酸螯合剂治疗前后检测 TG 水平。

胆汁酸螯合剂因能降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平而偶尔用于糖尿病患者^[19],但目前很少用于治疗高胆固醇血症,且胆汁酸螯合剂可导致血浆 TG 水平增加,基线 TG 水平较高 [>500 mg/dl (5.6 mmol/L)] 者使用胆汁酸螯合剂治疗后 TG 可达到非常高的水平。因此,高三酰甘油血症是胆汁酸螯合剂的相对禁忌证, TG 水平 >500 mg/dl (5.6 mmol/L) 者应禁用胆汁酸螯合剂。

3 T2DM

建议 1: 对于伴有其他心血管危险因素的患者,除应改变生活方式外,还应采用他汀类药物以降低心血管疾病发生风险;对于 ASCVD 患者或伴有 ASCVD 危险因素或风险增强因素的患者,应选择高强度他汀类药物,但他汀类药物不适用于妊娠期或备孕女性;对于 >75 岁的患者,开始或继续他汀类药物治疗取决于 ASCVD 发生风险、预后及潜在的药物相互作用等。

研究表明,与非糖尿病患者相比, T2DM 患者 ASCVD 发生风险升高 2~4 倍,且转变为心血管疾病高

风险的年龄更小，而强化他汀类药物治疗可使 T2DM 患者心肌梗死发风险降低 16%。

建议 2: 对于伴有其他心血管危险因素 T2DM 患者，建议将 LDL-C 水平 <70 mg/dl (1.8 mmol/L) 作为控制目标以降低心血管疾病发生风险；LDL-C 水平 >70 mg/dl (1.8 mmol/L) 者应加用他汀类药物；患有心血管疾病或伴有多种心血管危险因素者 LDL-C 水平控制目标为 <55 mg/dl (1.4 mmol/L)；对于经他汀类药物治疗后 LDL-C 水平未能达到控制目标者，可能需要使用依折麦布、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型 (PCSK9) 抑制剂等以降低 LDL 水平。

研究表明，他汀类药物联合依折麦布可使急性冠脉综合征并 T2DM 患者 LDL-C 水平及心血管疾病发生风险逐步降低，而他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 水平的效果优于单用他汀类药物或他汀类药物联合依折麦布^[20]。由于他汀类药物联合依折麦布或 PCSK9 抑制剂、他汀类药物联合依折麦布均可使 LDL-C 降到极低水平，因此对于伴有其他心血管危险因素的 T2DM 患者，在单药降脂疗效不佳时可考虑联合降脂或加用 PCSK9 抑制剂以使血脂指标维持在一个稳定的水平。

建议 3: 对于经他汀类药物治疗后 TG 水平仍 >150 mg/dl (1.7 mmol/L) 的 T2DM 患者，建议加用二十碳五烯酸乙酯(4 g/d)以降低 TG 水平及心血管疾病发生风险，无法使用二十碳五烯酸乙酯者可以考虑使用非诺贝特等贝特类药物。

建议 4: 对于合并 1~4 期 CKD 或肾移植术后 T2DM 患者，无论其心血管疾病发生风险如何，均建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险，但在选择他汀类药物时应考虑他汀类药物的肾脏清除率：匹伐他汀、普伐他汀和罗伐他汀部分通过肾脏清除，而阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀则通过肝脏清除；CKD 患者应用阿托伐他汀和氟伐他汀以外的他汀类药物治疗时均需调整剂量。

SHARP 研究表明，他汀类药物辛伐他汀联合依折麦布可有效降低中重度 CKD 患者 MACE 发生风险，且 MACE 发生风险的降低与 LDL-C 水平降低相关，尤其是在基线 LDL-C 水平较高的患者中。AURORA 试验表明，他汀类药物虽可降低行血液透析的终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者 TC 水平，但并不能降低心血管疾病发生风险；ALERT 试验表明，他汀类药物可有效降低肾移植术后患者心源性死亡和非致死性心肌梗死发生风险，但主要心血管疾病发生风险并未明显降低。因此，对于需行血液透析的 CKD 患者，需根据临床医生的经验来判断是否继续使用他汀类药物。

建议 5: 对于并发糖尿病视网膜病变的 T2DM 患者，

无论 TG 水平如何，均应在他汀类药物基础上加用贝特类药物以延缓视网膜病变进展，首选非诺贝特。

虽然关于非诺贝特治疗 T2DM 患者的安慰剂对照现场研究并未发现主要研究终点心血管疾病发生率存在统计学差异，但与使用安慰剂者相比，采用非诺贝特治疗的患者中需行激光治疗的视网膜病变明显减少^[21]。另有研究表明，贝特类药物（主要是苯扎贝特和非诺贝特，还涉及环丙贝特、吉非贝特和氯贝特）与糖尿病视网膜病变进展延缓独立相关^[22]。

4 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)

建议 1: 无论心血管疾病发生风险如何，出现以下情况的 T1DM 患者均应启动他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险，且 LDL-C 水平应成为降脂治疗的主要靶标 [即 LDL-C 水平 >70 mg/dl (1.8 mmol/L) 时应考虑启动他汀类药物治疗]，但不应将他汀类药物用于妊娠期或备孕女性：(1) 年龄 ≥ 40 岁或 T1DM 病程 >20 年，或已出现微血管并发症；(2) 合并 1~4 期 CKD；(3) 伴有肥胖或高三酰甘油血症和 HDL-C 水平偏低；(4) 合并糖尿病视网膜病变。

建议 2: 对于合并 1~4 期 CKD 的成年 T1DM 患者，无论心血管疾病发生风险如何，均应采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

建议 3: 对于伴有肥胖或 TG 水平升高但 HDL-C 水平降低的成年 T1DM 患者，建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

建议 4: 对于成年 T1DM 和糖尿病视网膜病变患者，建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

RAWSHANI 等^[23] 研究表明，T1DM 发病年龄对心血管疾病发生风险有明显影响，T1DM 发病年龄 <10 岁者心血管疾病发生风险最大。鉴于他汀类药物对 T1DM、T2DM 患者及非糖尿病患者的降脂效果相同，因此，对于 T1DM 患者，应启用他汀类药物治疗以降低 ASCVD 发生风险。

尚无研究证据表明他汀类药物或其他降脂药物能改善肾脏结局，因此，降脂治疗是为了降低心血管疾病发生风险，而不是降低 CKD 发生风险。

一项包含 4 438 例 T1DM 患者和 14 896 例 T2DM 患者的 Meta 分析结果显示，与无糖尿病视网膜病变者相比，任何程度的糖尿病视网膜病变均会导致全因死亡率和心血管病疾病发生风险升高^[24]。因此，对于 T1DM 患者、合并 1~4 期 CKD 的 T1DM 患者、伴有肥胖或 TG 水平升高但 HDL-C 水平降低的 T1DM 患者及并发糖尿病视网膜病变的 T1DM 患者，均建议启用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险。

5 肥胖

建议 1: 对于肥胖患者，建议评估 MetS 的多项组

分和体脂分布以确定心血管疾病发生风险。

MetS 的诊断需满足以下 3 个条件: (1) TG 水平 ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L) 或正在使用降低 TG 水平的药物; (2) 女性 HDL-C 水平 < 50 mg/dl (1.3 mmol/L), 男性 HDL-C 水平 < 40 mg/dl (1.0 mmol/L); (3) 收缩压 ≥ 130 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 或舒张压 ≥ 85 mm Hg, 或正在使用降压药物。

建议 2: 对于肥胖患者, 建议将生活方式干预作为降低 TG 水平及急性胰腺炎和心血管疾病发生风险的一线治疗方案。

与降低 LDL-C 水平和增加 HDL-C 水平的干预措施相比, 降低 TG 水平的生活方式干预效果是相当的, 但生活方式干预引起的肥胖患者血脂指标变化并未被证实能降低心血管疾病发生风险。

建议 3: 对于肥胖患者, 建议评估 10 年 ASCVD 发生风险以指导降脂治疗方案的制定, 而 10 年 ASCVD 发生风险的计算可使用合并队列方程来完成。

由于 LDL-C 水平升高可预测心血管疾病发生风险, 因此多数血脂管理指南将 LDL-C 水平作为主要靶标并推荐他汀类药物作为首选药物^[25]。建议评估肥胖者 10 年 ASCVD 发生风险, 以决定是否启动他汀类药物治疗作为饮食和运动干预的辅助治疗。

建议 4: 对于正在接受减肥药物治疗的肥胖患者, 建议在完成治疗后重新评估血脂指标以判断其急性胰腺炎和心血管疾病发生风险, 但由于目前尚无关于减肥后血脂指标测量时间的数据, 因此建议患者在减重 5% 或体质量稳定后定期评估血脂指标。

建议 5: 对于接受减重手术的肥胖 (体质指数 > 40 kg/m² 或 > 35 kg/m² 并出现并发症) 患者, 建议术后重新评估血脂指标以判断其心血管疾病发生风险; 吸收不良性减重手术 (如 Roux-en-Y 胃分流术) 和限制性减重手术 (如束带、袖胃切除术) 均可降低 TG 水平, 但在降低 LDL-C 水平方面, 吸收不良性减重手术较限制性减重手术更有效; 减重手术后 1~3 个月且体质量稳定时应重新评估血脂指标, 之后应定期进行评估。

6 甲状腺疾病

建议 1: 对于高脂血症患者, 建议在使用降脂药物前排除甲状腺功能减退症。甲状腺功能减退症可导致 TC 和 TG 水平同时升高, 但会随着治疗而改善。

建议 2: 对于甲状腺功能亢进症患者, 建议在甲状腺功能正常后重新评估血脂指标。

建议 3: 对于有明显临床症状的甲状腺功能减退症患者, 不建议治疗高脂血症, 且应在甲状腺功能恢复正常后评估血脂指标以提高评估准确性。

建议 4: 对于亚临床甲状腺功能减退症 (促甲状腺激素水平 < 10 mU/L) 合并高脂血症患者, 建议将甲状

腺素治疗作为降低 LDL 水平的方法。

甲状腺功能障碍对脂蛋白代谢有重要影响。研究表明, 甲状腺功能减退症患者 HDL-C 水平升高、LDL 氧化增加但胆固醇流出减少^[26], 并常伴有脂蛋白 (a) 和载脂蛋白 B (ApoB) 水平升高, 可能会导致动脉粥样硬化发生风险升高^[27]。甲状腺功能亢进症不仅会导致 TC 和 LDL-C 水平降低, 还会导致 HDL-C、脂蛋白 (a)、载脂蛋白 A1 (ApoA-1) 及 ApoB 水平降低^[28], 但控制甲状腺功能亢进症可能会导致患者体质指数超过发病前水平。因此, 对于甲状腺疾病患者, 谨慎的做法是: 不仅要重新评估血脂指标, 还要评估其他可能导致心血管疾病发生风险升高的因素^[29-30]。

7 过量糖皮质激素

建议 1: 对于成年库欣综合征患者, 建议在诊断时检测其血脂指标, 并在诊断后根据治疗医生的判断定期监测血脂指标以指导降脂治疗。

建议 2: 对于成年持续性内源性库欣综合征患者, 除应改变生活方式外, 还应使用他汀类药物以降低心血管疾病发生风险。

LDL-C 水平是库欣综合征患者降脂治疗的主要靶标, LDL-C 水平 > 70 mg/dl (1.8 mmol/L) 时应考虑启动降脂治疗, 但降脂治疗可能并不适用于预期寿命不长者 (如恶性肿瘤患者)。此外, 接受米托坦治疗的库欣综合征患者通常会出现继发性血脂异常, 在诊断时需注意排除。

建议 3: 对于治愈性成年库欣综合征患者, 建议采用与普通人群相同的心血管疾病风险评估和治疗方法。

建议 4: 由于接受超过替代水平的糖皮质激素治疗的患者心血管疾病发生风险升高, 因此建议评估和治疗血脂异常及其他心血管危险因素, 且剂量、治疗持续时间和潜在疾病/适应证不同, 糖皮质激素治疗对血脂指标和心血管疾病发生风险的影响也有所不同。

研究表明, 经治疗后缓解的库欣综合征患者血脂异常和其他心血管危险因素 (如肥胖、高血压和糖尿病) 均有所改善^[31], 但仍有部分患者治愈后还存在上述危险因素。因此, 对于治疗后生化指标缓解的库欣综合征患者, 可能需要监测和治疗血脂异常。此外, 由于目前还没有针对持续性库欣综合征或治愈性库欣综合征患者他汀类药物或其他降脂疗法治疗后心血管疾病发生情况的随机对照试验结果, 因此, 对于一般心血管危险因素的干预, 谨慎的做法是: 进行个体化风险评估和医患共同决策以为患者制定最合适的治疗方案。

8 生长激素分泌紊乱

建议 1: 对于生长激素缺乏 (growth hormone deficiency, GHD) 患者, 建议在诊断同时评估血脂指标。

建议 2: 对于伴有垂体功能低下的 GHD 患者, 建

议评估和治疗血脂指标以外的其他心血管危险因素，并将 LDL-C 水平作用主要靶标，即 LDL-C 水平 >70 mg/dl (1.8 mmol/L) 时启动降脂治疗。

建议 3: 对于 GHD 患者，不建议使用生长激素替代治疗以进一步降低 LDL-C 水平。

建议 4: 对于肢端肥大症患者，针对生长激素过多治疗前后应检测血脂指标。

研究表明，GHD 可导致患者身体成分改变、瘦体重减少、内脏脂肪增加，与胰岛素抵抗和血脂异常发生风险升高有关^[32]，并对脂代谢有负面影响；生长激素替代治疗可通过增加 LDL、载脂蛋白 B100 (ApoB-100)^[33] 及 VLDL 清除率而降低成年 GHD 患者血浆 LDL-C 水平。

有证据表明，与年龄和性别匹配的对照者相比，垂体功能低下者过早死亡风险升高；成年 GHD 患者心血管疾病发生风险和死亡风险升高；缺乏生长激素及其他垂体激素的垂体功能低下患者预期寿命缩短，心血管疾病死亡风险与健康个体相比升高 2 倍^[34]。此外，采用常规激素替代疗法治的垂体功能低下患者心肌梗死和心血管疾病致死率明显升高。

虽然 GHD 被认为是导致垂体功能低下患者心血管疾病致死率过高的原因之一，但其确切作用机制尚不清楚，也没有随机对照试验证实 GHD 和垂体功能低下患者 ASCVD 的发生减少，而 ASCVD 的获益主要基于 LDL-C 绝对减少量和患者基线发病风险，采用他汀类药物联合依折麦布或 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 水平对 ASCVD 高风险患者有益。

此外，与他汀类药物治疗相比，生长激素替代治疗所致 LDL-C 水平降低幅度较小，且没有足够的证据表明生长激素替代治疗对 ASCVD 有益。因此，不建议仅是为了降低 GHD 患者 LDL-C 水平或 ASCVD 发生风险而改用生长激素替代治疗，且 ASCVD 发生风险的评估和治疗应基于其危险因素。

9 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)

建议 1: 对于 PCOS 患者，建议在诊断时进行空腹血脂指标筛查以评估其心血管疾病发生风险；PCOS 与心血管危险因素有关，在使用激素替代治疗之前和期间应进行血脂指标筛查；在 PCOS 患者中，高三酰甘油血症是最常见的血脂异常类型。

建议 2: 对于 PCOS 患者，建议启动降脂治疗来治疗高雄激素血症或不孕症。

PCOS 患者通常伴有 ASCVD 的危险因素 (如腹部肥胖) 及潜在的胰岛素抵抗、MetS 组分异常，且胰岛素抵抗可独立于肥胖而存在，并通常在伴有高雄激素血症和慢性无排卵女性中较严重。早期研究表明，PCOS 患者心血管疾病发生风险可能会升高，但这一点在随后

的小型研究中并未得到证实^[35]。

目前，还没有评估 PCOS 患者心血管疾病发生风险的长期随访研究，因此导致 PCOS 患者心血管疾病发病率和死亡率升高的原因仍不确定。基于现有研究证据，建议所有 PCOS 患者在诊断时进行血脂指标筛查及其他心血管危险因素筛查以确定 ASCVD 风险分层，包括家族史、过早或早期心血管疾病、吸烟、糖耐量受损/T2DM、高血压或阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等^[36]。

研究表明，他汀类药物对降低 PCOS 患者 TC、LDL-C 尤其是 TG 水平有效，对 HDL-C 水平也有一定影响^[37]，但目前尚无关于他汀类药物对 PCOS 患者心血管预后影响的长期研究。虽有少量证据表明他汀类药物可改善 PCOS 患者睾酮水平、阿托伐他汀治疗可降低 PCOS 患者高雄激素血症生化指标^[38]，但尚不足以推荐使用他汀类药物来降低雄激素水平。此外，关于他汀类药物对 PCOS 患者胰岛素敏感性和葡萄糖耐量影响的数据是相互矛盾的，部分研究表明 PCOS 患者经他汀药物治疗后胰岛素抵抗出现恶化^[39]。鉴于 PCOS 还是糖尿病的危险因素之一，因此，在获得明确的证据之前，并不建议使用他汀类药物来降低 PCOS 患者雄激素水平。

10 更年期和激素替代治疗

建议 1: 对于绝经后女性，建议使用他汀类药物治疗血脂异常，而非激素替代治疗。

建议 2: 对于接受激素替代治疗并伴有其他心血管危险因素绝经后女性，建议采用他汀类药物治疗以降低心血管疾病发生风险；更年期可能与 LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平降低有关，危险因素既可以是传统危险因素，也可以是风险增强因素。

建议 3: 对于较早 (<40~45 岁) 绝经女性，建议对其血脂指标和其他心血管危险因素进行评估和治疗；更年期过早会增加心血管疾病发生风险；对于绝经后女性，应评估 ASCVD 发生风险并进行随访。

雌激素可通过多种机制参与肝脏 TG、胆固醇和脂肪酸代谢，并可增加极低密度脂蛋白合成、上调 LDL 受体的表达、改善肝脏胰岛素敏感性^[40]。虽有研究表明现在或以前使用过雌激素或联合使用雌激素/黄体酮的患者急性胰腺炎发生风险并未明显升高^[41]，但近年来关于雌激素诱导的高三酰甘油血症和急性胰腺炎病例报道较多^[42-43]，其作用机制可能为：雌激素导致高三酰甘油血症易感患者 TG 水平升高，进而引发急性胰腺炎。

有研究表明，激素替代治疗可导致心血管疾病 (包括冠心病、非致死性心肌梗死、静脉血栓栓塞) 及卒中发生风险升高，尤其是在老年 (绝经 10 年以上) 女性患者中^[44]。一项 Meta 分析结果显示，激素替代治疗能有效降低年轻女性心血管疾病发生风险，但在老年女性中则无这一作用^[45]。由上述研究结果可知，激素替

代治疗是心血管疾病的危险因素之一，因此，激素替代治疗虽可缓解更年期症状，但不建议用以治疗血脂异常。

研究表明，无论是否采用激素替代治疗，他汀类药物对降低绝经后女性心血管疾病发生风险均有益；基于HERS试验的事后分析发现，使用他汀类药物与较低的心血管事件发生率相关；他汀类药物可减轻采用激素替代治疗的绝经期女性血栓栓塞风险^[46]。需要指出的是，很大一部分刚绝经的女性有较高的心血管疾病发生风险，需认真考虑他汀药物治疗。此外，在开始雌激素治疗之前或同时开始他汀药物治疗似乎可抑制甚至消除雌激素治疗后心血管疾病发生风险的升高趋势，并增强激素替代治疗相关心血管疾病获益^[47]。因此，在使用激素替代治疗的女性中，建议使用他汀类药物进行降脂治疗以降低心血管疾病发生风险。

11 性腺功能减退症和睾酮的替代与滥用

建议1：对于睾酮水平降低的患者，建议根据临床症状进行对症治疗，而不是作为改善血脂异常或降低心血管疾病发生风险的方法。

建议2：对于HDL水平较低 [<30 mg/dl (0.8 mmol/L)] 尤其是无高三酰甘油血症的患者，建议对滥用合成代谢类固醇情况进行筛查。

有研究表明，男性性腺功能减退症患者血脂异常可能表现为LDL-C和TG水平升高、HDL-C水平降低；睾酮替代治疗对低睾酮水平男性循环脂质有轻微影响；男性性腺功能减退症患者心血管疾病发生风险升高，而睾酮替代治疗可改善其胰岛素敏感性^[48]。另有研究表明，睾酮替代治疗对血脂指标的影响很小（降低LDL-C和TG水平，或降低HDL-C水平）或没有影响，且不同睾酮替代治疗形式对循环脂质无影响^[49]。一项长期研究发现，睾酮替代治疗对老年男性有益，但对性功能和情绪的调节作用有限^[50]。因此，对于性腺功能减退症患者，临床医生应更积极地控制其他心血管危险因素，并考虑LDL-C水平降低目标。

生理剂量雄激素会在一定程度上降低HDL-C水平，但大量使用雄激素（通常用于运动增强）则可使HDL降低50% [平均为23 mg/dl (0.6 mmol/L)]、LDL升高50% [平均为188 mg/dl (4.9 mmol/L)]，且这些作用会在停用雄激素几个月后才会被逆转。雄激素及合成代谢类固醇的其他作用主要为升高载脂蛋白水平、降低脂蛋白(a)水平。此外，雄激素特别是睾酮还是肝脂肪酶的激活物，而肝脂肪酶可水解HDL中的磷脂并帮助肝脏清除小VLDL、将LDL转化为小而密低密度脂蛋白(sdLDL)，因此，雄激素、睾酮或合成代谢类固醇虽能有效降低HDL-C水平，但有时也会升高TG水平。

12 性别确认激素疗法

建议1：对于已接受或正在接受性激素治疗的跨性

别者的心血管疾病发生风险评估，建议参考非跨性别成年人相关指南。

目前，关于变性人血脂指标变化的研究很有限，变性人心血管疾病发生风险相关数据缺乏。部分针对变性男性的研究结果显示，采用睾酮治疗可使其HDL水平降低、TG水平升高^[51]。一项Meta分析结果显示，接受激素替代治疗的变性人TG水平和LDL-C水平明显升高，HDL-C水平明显降低，而TC水平则无明显变化，但由于发生心血管疾病者例数较少，因此其心血管疾病发生风险无法评估^[52]。

与一般人群相比，采用性别确认激素疗法的个体死亡率似乎有所升高，但死亡率的升高部分是由于自杀、获得性免疫缺陷综合征和药物滥用导致的，且因心血管疾病死亡率仅在当前使用炔雌醇者中升高，以往使用过炔雌醇者因心血管疾病死亡率并未升高。因此，在缺乏进一步研究数据及生物标志物未知的情况下，建议参照现有指南评估变性人ASCVD发生风险。

13 小结

综上所述，2020年TES《临床实践指南：内分泌疾病患者的血脂管理》首次针对内分泌疾病患者血脂异常进行了详细阐述，分析了内分泌疾病患者血脂异常和心血管疾病发生风险，评估了潜在在内分泌疾病治疗方案能否改善血脂异常和/或降低ASCVD发生风险，总结了内分泌疾病患者将降脂药物治疗作为饮食和运动干预的辅助治疗的研究证据，对我国内分泌疾病合并血脂异常患者的管理具有重要指导意义，但由于该指南参考的研究证据主要来源于西方人群、与我国内分泌疾病患者临床特点和临床诊疗习惯还有诸多差异，因此国内医生应在此基础上进一步参考国内相关专家共识和/或治疗规范，以制定最适合此类患者的个体化诊疗方案。

作者贡献：邓臣前负责文章的构思与设计、论文撰写及修订；陈树春负责文章的可行性分析、质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NEWMAN C B, BLAHA M J, BOORD J B, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (12): dgaa674. DOI: 10.1210/clinem/dgaa674.
- [2] 热那提·肉孜, 吴娜琼, 孙荻, 等. 脂蛋白 α 水平与冠心病发生及严重程度的相关性探究[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18 (3): 206-211. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2020.03.004.
- [3] DORAN B, GUO Y, XU J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III) [J]. Circulation, 2014, 130 (7): 546-553. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010001.
- [4] Emerging Risk Factors Collaboration, ANGELANTONIO E D,

- SARWAR N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*, 2009, 302 (18): 1993–2000. DOI: 10.1001/jama.2009.1619.
- [5] LIU H H, LI J J. Ageing and dyslipidemia: a review of the potential mechanisms [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 19 (1): 43–52. DOI: 10.1016/j.arr.2014.12.001.
- [6] 沈德蕾, 陈浩, 赵超, 等. 上海市徐汇区45–55岁居民动脉粥样硬化性心血管疾病风险的影响因素分析 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (6): 716–720. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.099.
- [7] BUDOFF M J, YOUNG R, BURKE G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (25): 2401–2408. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy217.
- [8] TSIMIKAS S, FAZIO S, FERDINAND K C, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein (a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (2): 177–192. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
- [9] SCHMIDT K, NOUREEN A, KRONENBERG F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57 (8): 1339–1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
- [10] CAO Y X, LIU H H, SUN D, et al. The different relations of PCSK9 and Lp (a) to the presence and severity of atherosclerotic lesions in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 7–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.030.
- [11] MURPHY M J, SHENG X, MACDONALD T M, et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (2): 162–164. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.477.
- [12] ZHANG X L, LI F, ZHEN Y M, et al. Clinical study of 224 patients with hypertriglyceridemia pancreatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (15): 2045–2049. DOI: 10.4103/0366-6999.161361.
- [13] KARALIS D G. A review of clinical practice guidelines for the management of hypertriglyceridemia: a focus on high dose omega-3 fatty acids [J]. *Adv Ther* 2017, 34 (2): 300–323. DOI: 10.1007/s12325-016-0462-y.
- [14] KIDO K, EVANS R A, GOPINATH A, et al. Severe hypertriglyceridemia induced by sirolimus treated with medical management without plasmapheresis: a case report [J]. *J Pharm Pract*, 2018, 31 (1): 104–106. DOI: 10.1177/0897190017692920.
- [15] 廖丽芳, 杨柏炜, 何志云. 血浆置换在糖尿病合并轻中型急性高脂血症型胰腺炎中治疗的作用 [J]. *中外医学研究*, 2015, 13 (26): 44–45. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.26.022.
- [16] BRAHM A J, HEGELE R A. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 (6): 352–362. DOI: 10.1038/nrendo.2015.26.
- [17] CHEN J H, YEH J H, LAI H W, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (15): 2272–2274. DOI: 10.3748/wjg.v10.i15.2272.
- [18] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
- [19] HANSEN M, SONNE D P, MIKKELSEN K H, et al. Bile acid sequestrants for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31 (5): 918–927. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.011.
- [20] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [21] KEECH A, SIMES R J, BARTER P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9500): 1849–1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- [22] MORGAN C L, OWENS D R, AUBONNET P, et al. Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study [J]. *BMJ Open*, 2013, 3 (12): e004025. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004025.
- [23] RAWSHANI A, SATTAR N, FRANZÉN S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10146): 477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
- [24] KRAMER C K, RODRIGUES T C, CANANI L H, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (5): 1238–1244. DOI: 10.2337/dc11-0079.
- [25] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [26] JUNG K Y, AHN H Y, HAN S K, et al. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11 (6): 1347–1353. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.08.015.
- [27] RAZVI S, JABBAR A, PINGITORE A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (16): 1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- [28] HEIMBERG M, OLUBADEWO J O, WILCOX H G. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states [J]. *Endocr Rev*, 1985, 6 (4): 590–607. DOI: 10.1210/edrv-6-4-590.
- [29] KYRIACOU A, KYRIACOU A, MAKRIS K C, et al. Weight gain following treatment of hyperthyroidism—a forgotten tale [J]. *Clin Obes*, 2019, 9 (5): e12328. DOI:

- 10.1111/cob.12328.
- [30] TORLINSKA B, NICHOLS L, MOHAMMED M A, et al. Patients treated for hyperthyroidism are at increased risk of becoming obese: findings from a large prospective secondary care cohort [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (10): 1380–1389. DOI: 10.1089/thy.2018.0731.
- [31] GIORDANO R, PICU A, MARINAZZO E, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75 (3): 354–360. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04055.x.
- [32] CHRIST E R, CUMMINGS M H, JACKSON N, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on low-density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in adult patients with GH deficiency: a stable isotope study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (4): 1801–1807. DOI: 10.1210/jc.2003-031474.
- [33] DI SOMMA C, SCARANO E, SAVASTANO S, et al. Cardiovascular alterations in adult GH deficiency [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31 (1): 25–34. DOI: 10.1016/j.beem.2017.03.005.
- [34] SHERLOCK M, AYUK J, TOMLINSON J W, et al. Mortality in patients with pituitary disease [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31 (3): 301–342. DOI: 10.1210/er.2009-0033.
- [35] SCHMIDT J, LANDIN-WILHELMSEN K, BRÄNNSTRÖM M, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (12): 3794–3803. DOI: 10.1210/jc.2011-1677.
- [36] LEGRO R S, ARSLANIAN S A, EHRMANN D A, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): 4565–4592. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.
- [37] PUURUNEN J, PILTONEN T, PUUKKA K, et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): 4798–4807. DOI: 10.1210/jc.2013-2674.
- [38] SATHYAPALAN T, SMITH K A, COADY A M, et al. Atorvastatin therapy decreases androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: randomized controlled study [J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49 (Pt 1): 80–85. DOI: 10.1258/acb.2011.011071.
- [39] GHAZEERI G, ABBAS H A, SKAFF B, et al. Inadequacy of initiating rosuvastatin then metformin on biochemical profile of polycystic ovarian syndrome patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38 (6): 643–651. DOI: 10.1007/s40618-015-0237-3.
- [40] PALMISANO B T, ZHU L, STAFFORD J M. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 227–256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_12.
- [41] TETSCHKE M S, JACOBSEN J, NØRGAARD M, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (2): 275–278. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00924.x.
- [42] ALJENEDIL S, HEGELE R A, GENEST J, et al. Estrogen-associated severe hypertriglyceridemia with pancreatitis [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11 (1): 297–300. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.12.006.
- [43] GOLDENBERG N M, WANG P, GLUECK C J. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 332 (1/2): 11–19. DOI: 10.1016/s0009-8981(03)00129-3.
- [44] MANSON J E, CHLEBOWSKI R T, STEFANICK M L, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials [J]. *JAMA*, 2013, 310 (13): 1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.
- [45] SALPETER S R, WALSH J M, GREYBER E, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis [J]. *J Gen Intern Med*, 2006, 21 (4): 363–366. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
- [46] FOURNIER J P, DUIJNHOFEN R G, RENOUX C, et al. Concurrent use of statins and hormone therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: a population-based case-control study [J]. *Menopause*, 2014, 21 (9): 1023–1026. DOI: 10.1097/GME.0000000000000279.
- [47] DANAEI G, TAVAKKOLI M, HERNÁN M A. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175 (4): 250–262. DOI: 10.1093/aje/kwr301.
- [48] JONES T H, ARVER S, BEHRE H M, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (4): 828–837. DOI: 10.2337/dc10-1233.
- [49] PASTUSZAK A W, GOMEZ L P, SCOVELL J M, et al. Comparison of the effects of testosterone gels, injections, and pellets on serum hormones, erythrocytosis, lipids, and prostate-specific antigen [J]. *Sex Med*, 2015, 3 (3): 165–173. DOI: 10.1002/sm2.76.
- [50] SNYDER P J, BHASIN S, CUNNINGHAM G R, et al. Effects of testosterone treatment in older men [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (7): 611–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119.
- [51] IRWIG M S. Testosterone therapy for transgender men [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (4): 301–311. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00036-X.
- [52] MARAKA S, SINGH OSPINA N, RODRIGUEZ-GUTIERREZ R, et al. Sex steroids and cardiovascular outcomes in transgender individuals: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (11): 3914–3923. DOI: 10.1210/jc.2017-01643.

(收稿日期: 2021-01-29; 修回日期: 2021-03-20)

(本文编辑: 鹿飞飞)