

高血脂易忽略！小心是家族性高膽固醇血症

葉宏一¹⁻³、曾欽元^{4,5}

¹ 馬偕紀念醫院心臟內科，台北，台灣

² 馬偕醫學院醫學系教授，新北，台灣

³ 中華民國血脂及動脈硬化學會，台北，台灣

⁴ 國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

⁵ 社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

心血管疾病的發生與三高脫不了關係，高血壓和高血糖，坊間有許多的自我檢驗設備可協助民眾快速瞭解自身狀況，唯有高血脂的檢查方式相對較不普及，即便現代人養生意識抬頭，開始注重飲食內容，但，淺藏在基因中的變異，卻使膽固醇成為危害心血管的不定時炸彈，就讓中華民國血脂及動脈硬化學會理事長暨馬偕醫院總院副院長心臟內科葉宏一教授，和國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部主任曾欽元醫師來和各位讀者說明。

膽固醇是血液中的一種脂質，除了是構成細胞膜的成份之一外，也是體內賀爾蒙例如性荷爾蒙、腎上腺素，或是維他命D的原料。膽固醇也可分為好的跟壞的膽固醇，其中壞的膽固醇就是低密度脂蛋白膽固醇，出生時濃度不高，大約每 100cc 的血液中 30-40 毫克左右，會隨著年紀漸長而增加。血中濃度太高就會引起動脈粥狀硬化，動脈粥狀硬化時間久了就會造成腦血管病變，心臟血管病變，統稱為心血管病變。心血管病變包括心肌梗塞，腦中風，週邊血管疾病。所以只要能好好地控制血脂，

才能預防心血管疾病的發生。

低密度脂蛋白膽固醇大概在成年的時候就會到每 100cc 的血液中 100 毫克，甚至到了 40-50 歲，如果不注意飲食，可能會高達 150-200 毫克。研究顯示，低密度脂蛋白膽固醇在血液中的濃度越高，就越容易造成動脈血管病變，膽固醇沈積在血管壁，使血管變得狹窄，血流通過就不順暢，而減少對器官或組織的血



通訊作者：葉宏一副院長

電話：(02) 2543-3535

地址：104 台北市中山區中山北路二段 92 號 馬偕醫院 心臟內科

E-mail：yehmmc@mmc.edu.tw

液灌流，若是冠狀動脈阻塞，那就會造成心肌梗塞，如果是通往腦部的血管阻塞，就會發生腦中風。

國人的心血管疾病發生率很高，尤其是在特定的年齡層，譬如說從 2009-2013 年，國內數據顯示 40-50 歲的人心肌梗塞就增加了 30%，心血管疾病的危險因子就是三高，高血壓，高血脂，高血糖；由於血液中的膽固醇高低，必須藉由抽血測量才能得知；相較於高血壓，透過血壓計量測就可以得知，糖尿病要量血糖，血糖機目前也很容易取得，但測量膽固醇就只有到醫院空腹抽血檢查，才會知道血液中的膽固醇值。因為很多人第一次抽血大概都是在大學入學時的新生健檢，所以建議體檢時，要特別注意膽固醇，因低密度脂蛋白膽固醇佔總膽固醇大約 60-70%，如果每 100cc 血中總膽固醇超過 300 毫克以上，或是低密度脂蛋白膽固醇超過 190 毫克以上，可能是遺傳性造成，叫做家族性高膽固醇血症。

富含膽固醇的飲食，譬如說牛排、羊排，或是內臟類如豬腦、肝臟，魚以外的海鮮，蝦子、螃蟹、魚卵，或是全脂牛奶，這些食品食用過多都會造成膽固醇高。有些人是因為飲食造成膽固醇超標，但是如果特別高就要小心，如果飲食中膽固醇比重少，但血中膽固醇居高不下，很可能就與遺傳因素有關。如果家族成員有早發性心血管疾病，譬如說家中長輩，四十幾歲就發生過心肌梗塞、腦中風，再加上血液中的膽固醇偏高，這種就要懷疑家族性高膽固醇血症的可能性，如果發現二等親內的親

族膽固醇也高的話，就有極高的可能性是家族性高膽固醇血症。

成年人低密度脂蛋白膽固醇正常值約為 100mg/dL，一般來說膽固醇過高，但低密度脂蛋白膽固醇在 190mg/dL 以下，大都是後天飲食因素居多，但 190mg/dL 以上，遺傳因素佔的比重會越來越高。因為膽固醇由身體製造的佔 2/3，而飲食攝取佔 1/3，基本上飲食因素造成低密度脂蛋白膽固醇大概增加 40-50mg/dL，即便每天吃的很油膩，大量攝取高膽固醇飲食，可能會增加 50-60 mg/dL，這種情形透過良好控制飲食，就會使總膽固醇下降，低密度脂蛋白膽固醇藉由飲食控制可下降 30-40mg/dL，但若高到 190mg/dL 以上，且飲食控制也是降不下來，這時就要懷疑是遺傳因素造成。

家族性高膽固醇血症主要是受顯性遺傳影響，由於基因一半來自於父系，一半來自於母系，在子系身上兩者其中之一帶有致病性突變時就稱為異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia; HeFH)，如果說雙親都是家族性高膽固醇血症患者，而子女遺傳到雙親的突變基因，則稱為同合子家族性高膽固醇血症 (Homozygous Familial Hypercholesterolemia, HoFH)。家族性高膽固醇血症並不少見，根據國外研究顯示，異合子家族性高膽固醇血症每 200-500 人中就有 1 人，因此在台灣至少有 50,000 位患者，。至於同合子比例就比較低，每 1,000,000 人會有 1 個，這些患者的低密度脂蛋白膽固醇高達 400-

表格一、建議治療目標

家族性高膽固醇血症患者族群	低密度脂蛋白膽固醇治療目標值
未成年患者	135mg/dl 以下
成年患者	100mg/dl 以下
已發生心血管疾病或糖尿病患者	70mg/dl 以下
已發生心血管疾病及糖尿病患者	55mg/dl 以下

600mg/dL 以上，而且過量的膽固醇會沉積在身體表面，譬如說眼睛的上面靠近眼皮的部位，或是在手肘、膝蓋、腳後跟會長出脂肪瘤，這是膽固醇過高所造成的。

一般來講心血管疾病都與年紀或生活習慣有關，大部分發病年齡都是在 50-60 歲以後，所以年輕時發生心血管疾病要小心，根據統計同合子患者，20 歲左右有一半機率會發生心肌梗塞；而異合子患者，有一半機率在 40 歲左右發生心肌梗塞。因此最重要的是有早發性心血管疾病的家族，要注意遺傳問題，目前臨床診斷標準是根據血中膽固醇數值、家族史，在手肘、膝蓋、腳後是否有脂肪斑瘤，或是角膜周圍出現白環，來作為診斷依據。此外，基因檢

測也可作為確診依據，目前所知與家族性高膽固醇血症相關的基因都是與膽固醇代謝有關，包括表面脂蛋白基因 *ApoB*，低密度脂蛋白受體基因 *LDLR*，或是 *PCSK9* 基因有關，這三個主要基因這都是顯性遺傳，另外有非常少數的隱性遺傳的，如低密度脂蛋白受體配合蛋白 *LDLAP1* 或是與植物固醇或是豆固醇代謝有關的基因。國內目前在台北榮總可透過基因晶片，同時檢驗 69 個常見突變的單核苷酸多態性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 位點，可協助國內患者檢驗。

目前的對於家族性高膽固醇血症患者過高的膽固醇，第一步是採取飲食控制及生活型態調整，第二步就是接受藥物治療，目前藥物治

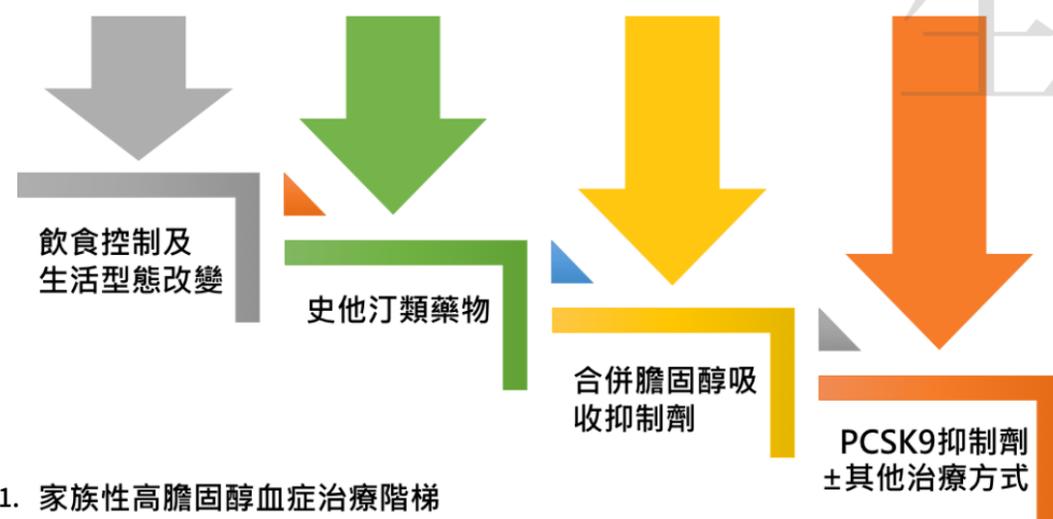


圖 1. 家族性高膽固醇血症治療階梯

療是以史他汀類藥物作為第一線，這類藥物機轉會減少膽固醇在肝臟的生合成，以降低血中膽固醇，藉由高效價 (Potency) 史他汀類藥物可以降低血中膽固醇濃度 50%，治療若未達標，就必須要加上口服膽固醇吸收抑制劑，可以使膽固醇濃度額外再下降 10-15%。倘若這樣還達不到治療目標，則可注射 PCSK9 抑制劑或其他藥物和透析。

目前看來新一代的降膽固醇藥物中，最有潛力的就是 PCSK9 抑制劑，目前就像癌症標靶治療一樣是種單株抗體，可以讓血中膽固醇大幅下降，給藥頻率每兩個禮拜或四個禮拜注射一次即可，目前全世界這方面的臨床實驗進展很快，初步治療顯示降低膽固醇效果相當好，也可減少心血管疾病發生機率。目前國內已有兩個藥物取得適應症。但因單價較口服藥物高，故會建議在口服藥物治療無法達標或無法耐受時，再行使用。

表格二、PCSK9 抑制劑比較表

藥物名稱	Evolocumab	Alirocumab
同合子家族性高膽固醇血症 (HoFH)	已獲得罕藥認列 同合子家族性高膽固醇血症，適用於飲食及其他降血脂療法（如：史他汀類藥物、膽固醇吸收抑制劑、低密度脂蛋白血漿析離術）之輔助療法，用以進一步降低低密度脂蛋白膽固醇，但無低密度脂蛋白受體之病人除外。	無
異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH)	對於已接受最高耐受劑量史他汀類藥物，但低密度脂蛋白膽固醇仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症或動脈粥狀硬化心血管疾病之成人患者，作為飲食外的輔助治療。 對史他汀類藥物不耐受或禁用史他汀類藥物之原發性高膽固醇血症（異合子家族性及非家族性）或混合型血脂異常之成人患者，可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。	對於已接受最高耐受劑量史他汀類藥物，但低密度脂蛋白膽固醇仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症或動脈粥狀硬化心血管疾病之成人患者，作為飲食外的輔助治療。 對史他汀類藥物不耐受或禁用史他汀類藥物之原發性高膽固醇血症（異合子家族性及非家族性）或混合型血脂異常之成人患者，可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。
常用治療劑量	每 2 週注射一次 140 毫克 或每月注射一次 420 毫克	建議起始劑量為 75 毫克，每 2 週皮下注射一次，若低密度脂蛋白膽固醇反應不如預期，則可增加至最高劑量 150 毫克，每 2 週皮下注射一次。