

全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025)

全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025)制订专家组
苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院



霍勇



彭道泉

陈桢玥

● 引言

以动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)为主导的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是我国城乡居民第一位死因^[1]。血脂异常与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关,是导致冠心病、卒中等心脑血管疾病的主要危险因素。近几十年来,中国人群的血脂水平和血脂异常患病率在逐年增加,但知晓率、治疗率和控制率均不理想,亟待进一步改善^[1]。低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)被公认为是与ASCVD具有因果关系的致病因素,因而在国内外众多指南中被确立为降低ASCVD风险的首要血脂干预靶点。然而,研究显示^[2],即使LDL-C水平达标,仍有60%~80%的心血管事件发生,提示存在明显的心血管残留风险。近些年来,脂质相关残留风险逐渐引起人们的广泛关注,其范围不仅包括残留LDL-C,还涵盖了富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)及残粒胆固醇(residual cholesterol, RC)、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]等风险指标。有证据显示,若能针对性地干预或管理这些残留风险因素,患者ASCVD风险有望得到进一步降低^[3-4]。因此,全面管理血脂相关心血管风险不仅局限于单一的LDL-C降脂治疗,而是对与心血管风险相关的全部脂质参数及其他共存危险因素进行整体、综合地评估与干预。具体而言,这种管理策略包括但不限于:(1)多层次血脂干预:除LDL-C外,同时关注残余LDL-C、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、TRL及RC、Lp(a)等指标,通过药物与非药物手段协同调控,力求全方位降低脂质介导的心血管风险。(2)综合危险因素管理:不仅重视血脂控制,还兼顾高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等其他心血管风险因素,构建个体化的风险评估体系,实施多维度的联合干预。(3)动态调整与长期随访:建立基于循证医学的动态风险评估和干预方案,根据患者病情及反应,及时调整治疗策略,确保长期防控效果。

虽然目前国内外已经出台了多项关于血脂管理和ASCVD风险预防的指南和共识,但在全面管理方面仍存在不足,往往碍于篇幅或仅围绕某个血脂参数为本体,对血脂相关心血管风险的管理缺乏系统性的指导。本共识旨在弥补现有指南在全面管理血脂相关心血管风险方面的不足,通过系统整理当前与心血管风险相关的所有脂质参数及其他关键危险因素,结合最新研究成果和多学科专家共识,提供基于最新证据的综合管理策略,为血脂管理和临床实践提供有针对性的指导。

通信作者:霍勇,北京大学第一医院心血管内科,Email: huoyong@263.net.cn;彭道泉,中南大学湘雅二医院心内科,Email: pengdq@csu.edu.cn;陈桢玥,上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科,Email: zhenyue1224@163.com

基金项目:无

引用格式:全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025)制订专家组,苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院.全面管理血脂相关心血管风险专家共识(2025)[J/OL].中华心血管病杂志(网络版),2025,8:e1000192(2025-09-30).http://www.cvjce.org.cn/index.php/Column/columncon/article_id/371.DOI:10.3760/cma.j.cn116031.2025.1000192.

本文编辑:常青云,史红

收稿日期:2025-06-01

录用日期:2025-09-01

DOI:10.3760/cma.j.cn116031.2025.1000192

● 共识制订流程

一、共识发起机构与专家组成

本共识由心血管病学领域的27名资深专家共同发起并组建共识工作组。共识制订工作于2024年10月正式启动,经过多轮讨论与修改,于2025年3月定稿。

二、共识使用者与适用人群

本共识适用于各级医疗机构和管理机构在开展血脂相关心血管风险的筛查与规范化管理中的实践指导。目标使用者包括但不限于各级医疗机构中从事CVD及血脂异常诊疗工作的临床医务人员。共识推荐意见所面向的应用人群为需进行血脂管理及心血管风险干预的患者,特别是高危心血管人群及存在血脂异常风险的个体。

三、关键问题遴选与确定

共识工作组通过系统检索既往关于血脂管理与CVD风险管理领域的指南、共识及综述类文献,结合我国CVD和血脂异常管理中的核心临床问题,初步搭建共识框架。此后,工作组通过多轮专家咨询与讨论,广泛听取反馈意见,进一步明确本共识的核心方向,确保推荐意见的科学性和可操作性。

四、证据检索与评价

共识工作组下设证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键问题,按照PICO[人群(Population)、干预(Intervention)、对照(Comparison)和结局(Outcome)]原则进行文献检索,文献数据库包括PubMed、Embase、Web of Science、万方知识服务平台、中国知网和中国生物医学文献数据库。此外,工作组还对血脂相关心血管风险管理的相关综述或指南进行检索,参考了2023年中国血脂管理指南修订联合专家委员会发布的《中国血脂管理指南(2023年)》^[1]、2024年美国国家脂质协会(National Lipid Association, NLA)发布的《载脂蛋白B在成人心血管风险临床管理中的作用:国家脂质协会专家临床共识》^[5]和《2019年国家脂质协会科学声明的聚焦更新:Lp(a)在临床实践中的应用》^[6]、2019年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)/欧洲动脉粥样硬化学会(European Atherosclerosis Society, EAS)发布的《血脂管理指南:通过血脂调整减少心血管风险》^[7]及相关国际最新指南或共识。文献检索截止日期为2025年3月25日。

五、推荐意见的形成过程

专家组基于证据评价小组提供的国内外证据,结合我国CVD与血脂异常管理方面的临床现况,并综合考虑各项干预措施的效益与风险,初步拟定了关键问题的推荐意见。在2024年10月至2025年3月期间,共组织开展了3轮集中讨论与交流,27名专家就相关推荐内容进行评议与修订,并就有争议的推荐意见进行充分讨论,最终达成一致结论。

本共识旨在为血脂管理及心血管风险干预的临床工作提供实用指导,不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定的法律依据,仅供相关医务人员参考与使用。

● 低密度脂蛋白与LDL-C

临床实践中,血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平一般不直接测量,而是根据其胆固醇含量来估算,LDL-C是一种衡量LDL颗粒中所含胆固醇总量的指标。大多数情况下,LDL-C浓度与LDL颗粒数量高度相关;但在某些情况下,如高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)、代谢综合征和糖尿病等,血浆LDL-C并不能准确反映LDL颗粒浓度。随着研究的深入,人们在关注LDL-C的同时,也关注与其相关的残留LDL-C、LDL颗粒水平和亚型、氧化型LDL(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)水平、LDL-C累积暴露量及LDL-C变异性与心血管风险的相关性和管理策略。

一、LDL-C是ASCVD防治的首要干预靶点

1. LDL-C检测和数据解读要点:匀相法是我国目前测定LDL-C的主要方法^[1,8]。利用Friedewald公式也可直接计算LDL-C:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2.2$$

式中TC为总胆固醇(total cholesterol),HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol),TG为甘油三酯(triglyceride)。该公式曾是国际上最普遍的LDL-C计算方法,目前仍在许多国家使用。当TG≥4.52 mmol/L时,不能采用Friedewald公式进行计算,但直接测定法如匀相法也会受TG水平升高的影响造成数值偏差。因此,在TG明显升高的人群中,化验单上LDL-C的数值并不能反映其真实水平,此时的LDL-C水平通常会低于实际水平,解读报告时应避免误判,在制定治疗方案时需要纳入考虑。

2. 以LDL-C为核心的ASCVD防治靶点:LDL-C

是ASCVD的致病性危险因素,是防治ASCVD的首要干预靶点。遗传学、流行病学及临床干预研究等均已证实,LDL-C每降低1 mmol/L,心血管事件的风险可降低20%~23%^[9-11]。LDL-C管理需基于《中国血脂管理指南(2023年)》^[1]推荐,根据心血管危险分层来确定LDL-C靶目标值,即ASCVD低危人群,LDL-C<3.4 mmol/L;ASCVD中、高危人群,LDL-C<2.6 mmol/L;极高危人群,LDL-C<1.8 mmol/L且较基线降幅>50%;超高危人群,LDL-C<1.4 mmol/L且较基线降幅>50%。

二、LDL相关ASCVD残留风险

1. 残留LDL-C风险:残留LDL-C风险一般定义为将LDL-C降至较低水平或已达标时,仍然有心血管事件发生。在他汀类药物治疗时代,ASCVD患者即便经过最优化的他汀类药物治疗来降低LDL-C水平,仍存在60%~80%的残留风险^[2];他汀类药物联合依折麦布和/或前蛋白转化酶枯草溶菌素9(preprotein converting enzyme subtilisin kexin 9, PCSK9)抑制剂可大幅降低LDL-C水平。进一步降低终点事件的依折麦布联合辛伐他汀疗效国际试验(Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT)显示,LDL-C降至1.4 mmol/L可进一步降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)风险6.4%^[12];而对风险升高的受试者进行PCSK9单抗的进一步心血管结果研究(further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk, FOURIER)中LDL-C降至0.78 mmol/L可进一步降低MACE风险15%^[13]。这些研究提示,进一步降低LDL-C水平可减少LDL-C相关残留风险。值得注意的是,随着LDL-C水平的降低,其绝对获益会相应减少;因此目前的国内外指南或共识均推荐,对一些ASCVD超高风险人群可进一步降低LDL-C水平,以更为有效地降低相关残留风险。2019年ESC/EAS发布的《血脂管理指南:通过血脂调整减少心血管风险》推荐^[7],2年内反复发生心血管事件的患者可考虑将LDL-C降至1.0 mmol/L以下,即在已达标但仍有事件发生或事件复发高风险人群中进一步降低LDL-C(残留LDL-C风险)以使患者进一步获益。

2. LDL颗粒水平和亚型与ASCVD风险:LDL包含一系列具有不同理化性质、代谢和功能的颗

粒^[1, 14]。一般来说,通过测定LDL-C水平可间接反映LDL颗粒水平;但在HTG、糖尿病等特殊人群中,两者的水平并不一致。在TG水平正常的人群中通常会出现3个常见的亚型:大而轻、中间型和小而致密LDL(small dense low-density lipoprotein, sdLDL)^[15-16]。随着血浆TG水平升高,成分由大颗粒占主导转变为更多的sdLDL^[14]。sdLDL具有较强的氧化能力,能够诱导炎症反应,不易被低密度脂蛋白受体(LDL receptor, LDLR)清除,更容易被吞噬形成泡沫细胞,被认为比其他亚型具有更强的致动脉粥样硬化的作用。多项大型前瞻性队列研究发现,sdLDL可独立于LDL-C来预测冠心病事件^[17-19]。在同等的LDL-C水平下,LDL颗粒数多且小而致密的患者,其心血管风险高于颗粒少且大而轻的患者^[20]。在HTG、糖尿病、代谢综合征等人群中,常见sdLDL颗粒水平升高^[21]。但由于临床不常规检测LDL颗粒亚型,从而可能对这些患者的风险评估和治疗策略的制定造成偏差。因此,如果合并有上述临床情况,医师在关注LDL-C的同时需结合载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)来进一步评估患者风险和制定管理策略。

3. ox-LDL水平与ASCVD风险:ox-LDL被认为是动脉粥样硬化发生的独立危险因素。由于内皮下基质的局部微环境,LDL颗粒易受酶促和非酶促机制作用发生氧化,生成ox-LDL^[22-24]。ox-LDL可通过触发内皮功能障碍、增加炎症反应等进一步促进动脉粥样硬化病变的发生发展。临床并不常规检测ox-LDL水平,然而在同等LDL-C水平下,不同的LDL氧化水平可能导致不同病变进展和疾病风险。在LDL-C已经达标并已有有效管理其他危险因素的同时,动脉粥样硬化病变仍在进展,ox-LDL可作为残留风险管理的考虑因素之一。

4. LDL-C累积暴露量与ASCVD风险:随着循证证据的积累,LDL-C的残留风险已不仅指单次或实时测定的LDL-C水平,还与胆固醇的暴露时间有关,即ASCVD的绝对风险取决于胆固醇累积暴露量(粗略估算为LDL-C水平×年龄),其与事件的相关性强于LDL-C水平^[25-27]。胆固醇累积暴露量与斑块负荷阈值和急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)风险显著相关,提示尽早启动降脂治疗并长期坚持是控制胆固醇累积暴露

量、降低斑块负荷及事件风险的有效策略^[26]。

5. LDL-C 变异性与 ASCVD 风险:新靶标治疗(treating to new targets, TNT)研究事后分析发现, LDL-C 变异性是心血管事件的独立危险因素, LDL-C 变异每增加一个标准差,冠状动脉事件风险显著增加 16%,与他汀类药物疗效及 LDL-C 水平无关^[28]。中国社区人群的开滦队列研究同样表明, LDL-C 变异性的最高四分位数与最低四分位数相比,心肌梗死(myocardial infarction, MI)和全因死亡风险分别显著增加 34%和 19%^[29]。2021 年日本一项观察性病例对照研究还发现,在 LDL-C 水平相似的基础上,较高的 LDL-C 变异性与斑块破裂显著相关^[30]。LDL-C 变异性作为心血管剩留风险的一部分在临床实践中需进一步关注,提高患者依从性、坚持长期稳定达标,避免 LDL-C 水平波动才能使患者更多获益。

三、管理策略

(一)LDL-C

1. 不同危险分层患者 LDL-C 的目标值及干预方式:LDL-C 是 ASCVD 防治的首要干预靶标,需按《中国血脂管理指南(2023 年)》分层达标^[1, 10, 12, 31-37](表 1)。生活方式干预是基础,推荐中等强度他汀类药物起始治疗,4~6 周不达标可联合非他汀类药物:(1)中等强度他汀类药物治疗 LDL-C 不达标者,联合胆固醇吸收抑制剂治疗或他汀类药物和依折麦布的固定剂量复方制剂(fix-dose combination, FDC);(2)中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂或 FDC 治疗后 LDL-C 仍不达标者,联合 PCSK9 抑制剂;(3)基线 LDL-C 水平较高(服用他汀类药物者 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L,未服用他汀类药物者 LDL-C ≥ 4.9 mmol/L),且预计他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂难以达标的超高危患者可直接启动他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂治疗;(4)不能耐受他汀类药物的患者应考虑使用胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9

抑制剂。

2. 降 LDL-C 药物的选择:(1)他汀类药物:即 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,能抑制胆固醇合成限速酶,减少胆固醇合成,同时上调细胞表面 LDLR,加速血清 LDL 分解代谢。大量证据显示,他汀类药物可显著降低 ASCVD 患者的心血管事件^[27, 34, 38-41]。《中国血脂管理指南(2023 年)》^[1]推荐中等强度他汀治疗(即每日剂量可降低 LDL-C 幅度 25%~50%)是中国人降胆固醇的首选起始治疗。(2)胆固醇吸收抑制剂^[1]:在肠道刷状缘水平通过与尼曼匹克 C1 相互作用从而抑制饮食和胆汁胆固醇在肠道的吸收,而不影响脂溶性营养素的吸收。研究证实,在他汀类药物的基础上加用胆固醇吸收抑制剂(依折麦布或海博麦布)可使 LDL-C 水平进一步降低 15%~20%。IMPROVE-IT 研究表明,ACS 患者在他汀类药物基础上加用依折麦布能够进一步降低心血管事件^[12]。他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗,机制互补且安全性较好,是最为常用的联合治疗方案之一。(3)PCSK9 抑制剂^[1]:主要是通过抑制 PCSK9,阻止 LDLR 降解及改善 LDLR 的循环再利用,促进 LDL-C 的清除。PCSK9 抑制剂主要有 PCSK9 单抗(如依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗、瑞卡西单抗、昂戈瑞西单抗和伊努西单抗)和 PCSK9 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA),即英克司兰。PCSK9 单抗的作用机制为靶向作用于 PCSK9 蛋白,通过抗体结合血浆 PCSK9,减少细胞表面的 LDLR 分解代谢,从而降低循环 LDL-C 水平^[42]。PCSK9 siRNA 是一种双链 siRNA,通过引起肝脏中 PCSK9 信使 RNA (message RNA, mRNA)降解,阻断 PCSK9 蛋白的合成,增加了 LDL-C 受体的再循环和肝细胞表面的表达,增加了肝脏对 LDL-C 的摄取,从而降低循环中的 LDL-C^[43]。在他汀类药物加或不加依折麦布的基础上,PCSK9 单抗可进一步降低 LDL-C 水平 50%~70%^[13, 37, 44-49],且有多项研究证实单抗类制剂能稳定和逆转动脉粥样硬化斑块,显著降低 MACE 事件,PCSK9 siRNA(英克司兰)的 LDL-C 平均降幅为 50%^[50],在中国大陆人群中降幅可达 61%^[51],且作用持久^[1],属超长效 PCSK9 抑制剂,增加患者治疗的依从性为其主要优势,心血管结局临床多中心研究正在进行中^[1, 50]。(4)天然调脂药:①血脂康是红曲菌菌株以粳米为原料发酵而成的,主要降脂成

表 1 心血管危险分层确定相应 LDL-C 目标值

风险等级	LDL-C 推荐目标值
低危	<3.4 mmol/L ^[31]
中、高危	<2.6 mmol/L ^[10, 32-34]
极高危	<1.8 mmol/L 且较基线降幅>50% ^[12-13, 34-37]
超高危	<1.4 mmol/L 且较基线降幅>50% ^[12-13, 34-37]

注:危险分层详见《中国血脂管理指南(2023 年)》^[1];LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇

分为洛伐他汀及同系物,还含有不饱和脂肪酸、麦角甾醇等物质。常规剂量血脂康可降低LDL-C水平25%~28%,并可显著降低TG水平,中国冠心病二级预防研究(China Coronary Heart Disease Secondary Prevention Study, CCSPS)证实可降低冠心病患者心血管事件和全因死亡^[52-54]。(2)脂必泰是一种红曲与中药(山楂、泽泻、白术)的复合制剂,具有降低胆固醇的作用,不良反应少见^[55-56]。(5)胆酸螯合剂:为碱性阴离子交换树脂,可阻断肠道内胆汁酸中胆固醇的重吸收^[57]。与他汀类药物联用,可明显提高降脂疗效。对于妊娠患者的降脂药物选择非常有限,如妊娠合并ACS患者可考虑使用胆酸螯合剂。此类药物的绝对禁忌证为异常 β 脂蛋白血症和血清TG>4.5 mmol/L^[1](附表1)。

(二)降低LDL-C残留风险

对LDL-C已达标的特定人群,仍可考虑进一步降脂以降低残留心血管风险:(1)2年内反复发生ASCVD事件或近期ACS伴高复发事件风险的,建议可将LDL-C降至<1.0 mmol/L^[7]。(2)LDL-C已达标但仍有动脉粥样硬化进展或事件发生的(其他危险因素已控制),建议个体化评估,必要时可进一步降低LDL-C水平^[1]。

(三)降低LDL颗粒水平和改善亚型

所有降低LDL-C水平的药物均能有效降低LDL颗粒水平。有研究提示,贝特类及高纯度 ω -3脂肪酸可改善LDL颗粒亚型^[58-62],但尚无直接相关心血管获益证据。

(四)抑制ox-LDL形成

抑制ox-LDL形成的药物:(1)普罗布考通过掺入LDL颗粒核心中,影响脂蛋白代谢,使LDL易通过非受体途径被清除;同时可以抑制LDL的氧化,减缓动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的形成^[63]。(2)高纯度 ω -3脂肪酸:有研究显示,二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)均有抗氧化作用^[64],但EPA的作用更为持久^[65]。近期的研究提示,EPA可能通过抑制Lp(a)和LDL氧化增强心血管保护作用^[66],但目前尚无高纯度 ω -3脂肪酸通过抗氧化作用获得心血管事件降低的直接或量化证据。

(五)减少LDL-C累积暴露量和变异性

提高公众或患者对血脂异常的知晓率、治疗率和控制率是ASCVD一级预防、二级预防的核心策

略^[1]。尽早将LDL-C控制在理想水平,可以减少或延缓心血管事件的发生^[67]。同时,降脂治疗时间越长,获益越大^[68]。目前,LDL-C变异性被认为是CVD的独立危险因素,与动脉粥样硬化斑块的进展和破裂风险密切相关^[30,69]。提高患者降脂治疗的依从性、确保血脂水平长期稳定和达标,是患者最终获益及获益最大化的保障。倡导“早筛、早诊、早治”的理念,正是推动血脂长期控制、实现ASCVD预防目标的重要路径。

推荐意见

- LDL-C是ASCVD防治首要干预靶标,为降低胆固醇累积暴露量、减少LDL-C变异性,需认真贯彻长期达标理念,提高患者依从性
- 对于ASCVD事件复发高风险人群或LDL-C已达标但仍有病变进展或心血管不良事件发生的患者,可在综合管理危险因素的同时,进一步降低LDL-C水平以减少LDL-C残留风险
- 在相同的LDL-C水平下,不同的LDL颗粒水平、亚型和ox-LDL水平对ASCVD风险的影响不同;在特殊人群中,如糖尿病、高甘油三酯血症、代谢综合征、肥胖及极低LDL-C水平的高风险人群中,需引起关注
- LDL-C的检测受TG水平的影响,在TG水平明显升高的人群中,LDL-C水平通常会低于实际水平,解读报告时应避免误判

● TG与非HDL-C

一、TG和TRLs及RC

1. 血清TG测定及注意事项: TG除受遗传因素影响外,后天因素也有明显影响,并与种族、年龄、性别及生活习惯(如饮食、运动等)有关。TG水平个体内与个体间变异均较大,同一个体的TG水平受饮食和不同时间等因素的影响,故同一个体在多次测定时,TG值可能有较大差异^[8]。人群中血清TG水平呈明显的偏态分布。无论血脂有无异常,餐后TG水平都可增高(约0.3 mmol/L);若非空腹血清TG $\geq$ 4.5 mmol/L,则需采集空腹标本进行血脂检测以评估TG浓度^[1,8]。TG测定方法包括显色法、色谱法和酶法等。建议采用酶法(如甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法)作为临床实验室测定血清TG的常规方法^[8]。

2. TG与TRLs及残粒: TG的主要作用是供给和储存能量,TRLs是指TG含量丰富($\geq$ 50%)的脂

蛋白,包括乳糜微粒(chylomicron, CM)与VLDL。TG与TRLs及残粒水平呈线性相关,TG水平越高,TRLs及残粒水平越高。TRLs及其残粒与ASCVD风险相关,因此,HTG是致动脉粥样硬化的TRLs颗粒增多的标志,提示动脉粥样硬化风险显著增加^[70]。但目前尚缺乏心血管结局研究证实降低TG可显著降低MACE事件风险,因此TG仅作为ASCVD防治的管理目标。

3. TRLs及RC与ASCVD风险:TRLs包含CM与VLDL,ApoB是其最主要的结构蛋白^[1]。TRLs主要通过脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)的作用,逐渐水解去除大量TG、磷脂和载脂蛋白C,并经胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)作用,摄取胆固醇酯与载脂蛋白E,形成比其新生颗粒体积更小更致密、但富含载脂蛋白E与胆固醇(酯)的CM残粒与VLDL残粒,即脂蛋白残粒(remnant lipoprotein particle, RLP)。TRLs残粒中的胆固醇成分被统称为RC^[71]。TRLs及RC与ASCVD风险相关,在使用他汀类等药物治疗的人群中,TRLs及RC仍是除LDL-C以外的脂质相关心血管残留风险的因素之一,特别是部分特殊人群如糖尿病患者等^[7, 71-73]。目前尚未对TRLs及RC进行临床常规检测,其方法学有待验证和统一,故以TG水平反映TRLs及RC相关的心血管风险。

4. TG的管理:TG升高与不良的生活方式及饮食密切相关,因此生活方式干预包括运动和饮食控制等是HTG治疗的基础。降低TG的药物主要包括贝特类药物、高纯度 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3脂肪酸)和烟酸类药物^[70],均可用于严重高TG血症患者,减少胰腺炎发生(附表2)。

《中国血脂管理指南(2023年)》建议,ASCVD患者及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后,如TG>2.3 mmol/L,应考虑给予大剂量二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl, IPE)(2 g, 2次/d)(Ⅱa B级推荐)或使用贝特类药物、高纯度 ω -3脂肪酸(EPA+DHA)(Ⅱb C级推荐)以降低ASCVD风险^[1]。

二、非HDL-C与TRLs/RC的关系及相关ASCVD风险

1. 非HDL-C的计算和数据解读要点:非HDL-C可以通过TC和HDL-C水平计算获得,计算公式为:

$$\text{非HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C}^{[74-76]}$$

TC采用酶法测定可获得较为稳定的结果,HDL-C

采用化学沉淀法也较为可靠^[77]。其准确度不受高TG和低LDL-C水平的影响,也无须空腹^[75]。因此,与直接测定或计算LDL-C相比,在TG水平正常和升高的个体中,非HDL-C预测CVD风险准确度更高^[70]。

2. 非HDL-C与TRLs及RC的关系:由于TRLs及RC无法直接进行高通量检测,而非HDL-C=TC-HDL-C,在空腹状态下主要是LDL-C和VLDL-C,覆盖了所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇^[70, 77]。非HDL-C计算简单,结果稳定,不需要空腹测定,也不增加额外费用。在特殊人群中,如糖尿病、高TG血症、代谢综合征、肥胖和VLDL-C的高风险人群中,非HDL-C达标较单一LDL-C达标能进一步降低心血管风险,国内外指南推荐非HDL-C在上述人群中作为ASCVD防治的次要干预靶标^[7, 78-81]。

3. 非HDL-C管理策略:当LDL-C达标,而非HDL-C未达标时,实际上是VLDL-C未达标(在空腹状态)。《中国血脂管理指南(2023年)》建议,ASCVD患者及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如TG>2.3 mmol/L,应考虑给予大剂量IPE(2 g, 2次/d)(Ⅱa B级推荐)或使用贝特类药物、高纯度 ω -3脂肪酸(EPA+DHA)(Ⅱb C级推荐)以降低ASCVD风险^[1]。非HDL-C达标治疗的目标值是在LDL-C基础上加0.8 mmol/L。

推荐意见

- 高TG血症是致动脉粥样硬化的TRLs颗粒增多的标志,但目前尚缺乏降低TG可显著降低MACE风险的直接证据,因此TG为ASCVD防治的管理目标
- 非HDL-C在空腹状态下主要是LDL-C和VLDL-C,覆盖了TG升高相关的TRLs水平增加所带来的心血管残留风险。在糖尿病、高TG血症等特殊人群中,非HDL-C可作为ASCVD防治的次要干预靶标以进一步降低心血管风险
- ASCVD患者及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后,如TG>2.3 mmol/L,应考虑给予高纯度 ω -3脂肪酸(IPE或EPA+DHA)或贝特类药物以降低ASCVD风险。分层达标应以非HDL-C为靶目标,即在相应LDL-C目标值上加0.8 mmol/L
- TG水平受饮食等因素的影响,同一个体不同时间也可能有较大差异。无论血脂有无异常,餐后TG水平都可增高(约0.3 mmol/L);若非空腹血清TG $\geq$ 4.5 mmol/L,则需采集空腹标本以评估TG浓度

● ApoB

一、ApoB检测

ApoB的检测基于免疫比浊法或免疫浊度法,采用的抗体可识别ApoB100和ApoB48^[82]。目前ApoB的诊断分析对于常规诊断测试来说足够准确,这一指标的准确性与其他脂质和脂蛋白检测相当,实际上较某些直接LDL-C检测方法更好^[82]。ApoB的校准参考是通过测量超速离心纯化LDL颗粒中总蛋白含量,该方法由国际临床化学联合会和世界卫生组织制定^[83-84]。但目前ApoB测量尚未推广,检测成本相对较高^[1]。

二、ApoB在ASCVD风险管理中的优势

正常人群中血清ApoB在0.80~1.10 g/L范围内。正常情况下,每个LDL、VLDL和Lp(a)颗粒中均含有1分子ApoB。ApoB有ApoB48和ApoB100两种亚类,前者主要存在于CM中,后者主要存在于LDL中。除特殊说明外,临床常规测定的ApoB通常指的是ApoB100。血清ApoB主要反映LDL颗粒水平,与血清LDL-C水平呈明显正相关,两者的临床意义相似^[1, 85]。在某些情况下,如高TG血症时,由于TRL及残粒、sdLDL颗粒增多,此时ApoB含量高而胆固醇含量相对较少,故可出现LDL-C水平虽然不高,但血清ApoB水平增高的所谓“高ApoB血症”。因此,ApoB与LDL-C同时测定有利于临床ASCVD风险判断^[86]。ApoB作为识别位点能够与动脉内皮下细胞外蛋白聚糖结合,介导脂蛋白滞留动脉壁,并从始至终参与动脉粥样硬化进程。LDL-C代表LDL颗粒中胆固醇的质量,非HDL-C代表所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇质量。由于一分子致动脉粥样硬化脂蛋白内仅含一分子ApoB,且不能在各脂蛋白颗粒间自由交换,因此理论上讲,ApoB具有比LDL-C和非HDL-C更能精确反映血液中致动脉粥样硬化脂蛋白的颗粒数的能力^[87]。同时,也有研究提示,ApoB较LDL-C或非HDL-C可更好地预测ASCVD风险^[88-90]。

ApoB存在局限性^[83]。下列情况下,不能用ApoB充分反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒相关ASCVD风险:(1)高乳糜微粒血症导致的严重HTG,此时的一级治疗目标是降低乳糜微粒/TG以减少胰腺炎的风险^[91]。(2)异常 β 脂蛋白血症(Ⅲ型

高脂蛋白血症),此时尽管ApoB水平通常正常或偏低,但乳糜微粒残粒和VLDL残粒胆固醇增加可导致ASCVD风险增加^[92]。(3)Lp(a)升高时并不总是伴有ApoB升高^[93]。(4)某些脂质异常,如出现脂蛋白-X或极低HDL-C时^[1]。

三、ApoB是ASCVD防治的次要干预目标

一般来说,LDL-C、非HDL-C和ApoB的浓度高度相关。因此,在大多数情况下,它们提供的有关ASCVD风险的信息非常相似^[94]。但是,在TG水平升高、糖尿病、肥胖或LDL-C水平非常低的人群中,计算或直接测量的LDL-C水平均可能会低估LDL所携带的胆固醇总浓度,更重要的是,可能会低估含ApoB脂蛋白的总浓度,从而低估了发生ASCVD的风险^[7]。考虑到LDL-C在血脂异常中的潜在误差,在糖尿病或TG水平较高的患者中,以及在LDL-C水平极低的患者中,指南推荐同时测量ApoB和非HDL-C作为常规血脂分析的一部分,以便对血浆TG升高的患者进行风险评估。由于ApoB能提供致动脉粥样硬化颗粒总浓度的准确估计值,因此可用于进一步评估经降脂治疗后的ASCVD风险^[7]。

与LDL-C和非HDL-C不同,目前尚未明确起始或进行强化药物治疗的ApoB阈值。有随机临床试验证据认为,ASCVD超高危、极高危和高危患者的ApoB阈值分别为60、70与90 mg/dl,对应的LDL-C和非HDL-C治疗阈值见表2^[1, 83]。

四、ApoB的管理策略

1. 检测ApoB水平:探讨降脂治疗和心血管预后的随机对照研究通常根据心血管风险水平和LDL-C阈值水平招募患者。在这些试验中,仅部分试验测量或报告了ApoB。此外,在随访期间,ApoB的测量往往不像LDL-C测量那样频繁,或仅针对整个试验人群的一部分。因此,与LDL-C相比,支持ApoB为目标的随机对照研究可用数据非常有限^[83]。在临床试验中,很少根据预设的LDL-C目标调整降脂治疗方案,更未根据ApoB的目标调整降脂治疗方案,所以缺乏ApoB干预目标的直接证据。但ApoB作为重要的血脂检测指标,有助于识别各种脂质和脂蛋白综合征,能提供与预后、治疗效果及家族级联筛查需求相关的重要信息^[80, 83, 93, 95-97](表3)。

2. 通过降低LDL-C降低ApoB:降低ApoB水平

表2 LDL-C、非 HDL-C 及 ApoB 治疗阈值推荐				
ASCVD 风险	定义	治疗阈值		
		LDL-C	非 HDL-C	ApoB
超高危	≥2 次严重 ASCVD 事件或 1 次严重 ASCVD 事件合并≥2 个高风险因素 ^a ；心肌梗死史（12 个月以上）；缺血性卒中史；有症状的周围血管病变，既往接受过血运重建或截肢；有高风险因素：LDL-C≤1.8 mmol/L，再次发生严重 ASCVD 事件；早发冠心病（男<55 岁、女<65 岁）；家族性高胆固醇血症或基线 LDL-C>4.9 mmol/L；既往有 CABG 或 PCI 治疗史；糖尿病；高血压；CKD（3/4 期）；吸烟	1.4 mmol/L（55 mg/dl）	2.2 mmol/L（85 mg/dl）	60 mg/dl
极高危	不符合超高危标准的其他 ASCVD 患者	1.8 mmol/L（70 mg/dl）	2.6 mmol/L（100 mg/dl）	70 mg/dl
高危	LDL-C≥4.9 mmol/L 或 TC≥7.2 mmol/L；糖尿病（年龄≥40 岁）；CKD 3~4 期；经评估 10 年 ASCVD 发病风险≥10%；经评估 10 年 ASCVD 发病风险为中危但年龄<55 岁。同时具备以下 2 种及 2 种以上危险因素者，定义为 ASCVD 高危人群：（1）收缩压≥160 mmHg 或舒张压≥100 mmHg；（2）非 HDL-C≥5.2 mmol/L（200 mg/dl）；（3）BMI≥28 kg/m ² ；（4）吸烟	2.6 mmol/L（100 mg/dl）	3.4 mmol/L（130 mg/dl）	90 mg/dl

注：^a严重 ASCVD 事件：近期发生过 ACS（在既往 12 个月内）。10 年 ASCVD 发病风险评估详见《中国血脂管理指南（2023 年）》^[1]。ApoB，载脂蛋白 B；ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；BMI，身体质量指数；CABG，冠状动脉旁路移植术；CKD，慢性肾脏病；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；PCI，经皮冠状动脉介入治疗；TC，总胆固醇

表3 推荐检测 ApoB 水平的临床情况 ^[81]	
临床情况	检测意义
初始评估	• 评估 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 之间的不一致情况； • 将 ApoB 水平升高确定为潜在风险增强因素或严重高脂蛋白血症的标志 ^[93, 95-96]
降脂治疗变更（启动、升级或降级）后 4~12 周	• 确定 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 水平是否高于治疗阈值
临床或代谢状况改变	• 明确 ApoB 水平对新出现健康状况（如体重明显改变），新诊断疾病（如肾脏、肝脏、甲状腺疾病、糖尿病），或疾病恶化（如糖尿病恶化、内分泌紊乱或炎症性疾病发展）的影响； • 明确影响脂质代谢的药物治疗（如性激素治疗、噻嗪类利尿剂、抗逆转录病毒药物和免疫抑制剂）对 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 水平是否存在影响 ^[80]
家族级联筛查	• 明确 ApoB 水平升高患者的家庭成员是否有潜在的遗传性脂蛋白紊乱 ^[97]

注：ApoB，载脂蛋白 B；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇

以生活方式干预为基础。在药物治疗方面，由于在大多数情况下，90% 的循环 ApoB 颗粒是存在于 LDL 颗粒中^[98]。因此，他汀类药物是降低 ApoB 的首选降脂治疗。如果需要强化降脂，同时 TG 水平不高时，可以通过联合其他药物，如 PCSK9 抑制剂或依折麦布进一步减少 LDL 颗粒来强化 ApoB 的降低。相反，对于某些 TG 明显升高而 LDL-C 水平较低患者，富含 TG 的 VLDL 残留颗粒在循环载脂蛋白颗粒中所占的比例可能大于 LDL 颗粒。此时，可采用降低 TG 的药物来进一步降低 ApoB^[99]。

微粒体 TG 转运蛋白抑制剂洛美他派可减少肝脏和肠道中 VLDL 和 CM 的形成而降低 ApoB，已被批准用于纯合子家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia，HoFH），不良反应是

可能会引起转氨酶升高^[100]；第二代反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）药物米泊美生为 ApoB100 抑制剂，可降低 ApoB>50%，但因轻、中度红斑或疼痛发生率与流感样症状发生率较高，目前仅在美国获批用于 HoFH 的治疗^[7, 101]。

3. 通过降低 TG 降低 ApoB：目前针对降低 TG 新靶点的药物在不断开发，如血管生成素样蛋白 3（angiopoietin-like protein 3，ANGPTL3）抑制剂^[102]。ANGPTL3 抑制剂不仅显著降低 TG，还可降低 LDL-C 及 ApoB。人源 IgG 单克隆 ANGPTL3 抗体（Evinacumab）显著降低 HoFH 及顽固性高胆固醇血症患者 LDL-C 及 ApoB 达 45%~50%，同时降低 TG 50%~60%，其降胆固醇作用似乎不依赖 LDL 受体，但具体机制尚未明确^[103-104]。目前仅在美国获批上

市,用于12岁及以上儿童或成人HoFH患者治疗。该药物可提高含ApoB脂蛋白的清除率,从而降低ApoB水平^[105-106]。针对ANGPTL3的siRNA也显示出显著降低TG>60%和ApoB>20%的效果^[107]。另一靶点是载脂蛋白C3(apolipoprotein C3, ApoC3)抑制剂,抑制ApoC3可提高脂蛋白酯酶活性,促进TG降解,此外还可促进VLDL颗粒的清除。多项ApoC3的siRNA制剂研究显示,ApoC3抑制剂可显著降低TG,同时降低ApoB 20%左右^[108-109]。

推荐意见

- ApoB水平是致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒循环负荷的直接指标
- ApoB比非HDL-C和LDL-C更准确地对ASCVD风险进行分层,特别是TG升高时ApoB的优势更明显
- 对于ASCVD超高危、极高危及中高危患者,ApoB目标值分别为60、70和90 mg/dl
- 降低ApoB措施包括生活方式干预和药物治疗,药物包括降低LDL-C的药物及某些降低TG药物

● Lp(a)

一、Lp(a)检测和数据解读要点提示

Lp(a)具有高度的异质结构,存在许多不同大小的亚型。血浆Lp(a)水平的分布为偏态分布,在不同民族间差异较大。Lp(a)颗粒的多态性,给其定量检测带来了巨大挑战。临床上,Lp(a)常用实验室检测方法分为“质量浓度法(mg/dl)”和“摩尔浓度法(nmol/L)”。由于原始标准物质来源于纯化的天然Lp(a),而大多数个体携带两种不同的Lp(a)颗粒(父源与母源),这两种颗粒的Apo(a)大小、Lp(a)质量和组分上存在差异,因此“质量浓度法”有局限性,无法实现对含有差异蛋白、脂质与糖类等组分的Lp(a)进行准确定量,而表示Lp(a)颗粒浓度的“摩尔浓度法”可消除这一误差,因此提倡使用经认证可追溯至世界卫生组织(World Health Organization, WHO)/国际临床化学和实验室医学联合会(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)参考物质的Lp(a)校准品;检测结果对Apo(a)异构体的影响较小,以Lp(a)颗粒的nmol/L表示^[110],而IFCC提倡采用“nmol/L”作为Lp(a)报告单位。需要注意的是,“摩尔浓度法”也应选择识别Kringle IV-2结构域

(kringle IV type 2, KIV-2)可变区以外且不与纤溶酶原交叉的特异性单克隆抗体,以减少结果变异^[111]。目前Lp(a)报告结果以质量浓度(mg/dl)或摩尔浓度(nmol/L)表示均可^[111]。2019年欧洲血脂异常指南指出“在每个成年人的一生中至少应考虑检测一次”,并建议在以下人群进行Lp(a)检测:(1)ASCVD极高危人群;(2)有早发ASCVD家族史(男性<55岁或女性<65岁);(3)直系亲属血清Lp(a)水平升高>90 mg/dl(200 nmol/L);(4)FH或其他遗传性血脂异常;(5)钙化性主动脉瓣狭窄患者^[111]。

二、Lp(a)与ASCVD风险

Lp(a)是一种LDL样颗粒,LDL样颗粒包含胆固醇、ApoB100和氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPL),其中ApoB100通过二硫键与单个Apo(a)共价连接^[112]。Apo(a)是一种高度糖化的亲水蛋白质,几乎完全在肝细胞内合成,Apo(a)的kringle IV结构有10型,其中KIV-2段含有不同数量的拷贝,使其肽链长度不一,使Lp(a)具有显著多态性。Lp(a)的相对分子质量大小及血浆Lp(a)水平在不同个体间差异较大,水平范围从<1 mg/dl至≥100 mg/dl(<1 nmol/L至≥250 nmol/L)不等。循环Lp(a)水平主要取决于LPA基因点位,几乎不受饮食和运动的影响^[113]。Lp(a)与LDL不同,不能由VLDL转化而来,也不能转化为其他脂蛋白,是一类独立的由肝脏合成的脂蛋白^[111]。目前认为大部分Lp(a)在肝脏中经LDL受体清除,小部分也可经肾脏和其他途径清除^[114]。但也有研究显示清道夫受体B型I(scavenger receptor class b type I, SR-B I)、纤溶酶原受体、LDL受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LDLRP1)及其他受体也参与了肝脏介导的Lp(a)清除^[111]。

Lp(a)致动脉粥样硬化的机制尚未完全阐明,其相关的CVD风险可能通过其不同组分介导^[112]。从生物学结构上看,Lp(a)具有LDL颗粒的所有致动脉粥样硬化风险,包括进入血管壁后发生氧化,产生高度免疫原性和促炎性ox-LDL。然而,在等摩尔基础上,Lp(a)可能比LDL更容易导致AS,因为Lp(a)不仅含有LDL的所有致AS成分,还含有Apo(a)。Apo(a)与纤溶酶原具有同源性,通过抑制纤溶酶原激活,产生潜在的抗纤溶、促血栓作用。此外,Lp(a)-OxPL也是重要的促炎、促AS因子。OxPL可诱导内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的

促炎信号传导,诱发动脉管壁炎症。因此,Lp(a)可同时通过促AS,促血栓形成和促炎症反应导致ASCVD的发生和发展^[113]。

Lp(a)水平由基因决定,几乎不受环境或生活方式因素的影响,但诸多研究表明,炎症、妊娠、甲状腺功能减退、接受生长激素治疗及肾脏疾病Lp(a)水平会升高。Lp(a)是ASCVD的一个公认的独立危险因素,孟德尔随机化试验、流行病学研究和大量前瞻性研究都证明了这一点^[111]。JAMA发表了3项来自丹麦哥本哈根的研究,其中在横断面一般人群研究(Copenhagen General Population Study, CGPS)及一项为期16年的前瞻性哥本哈根城市心脏研究(Copenhagen City Heart Study, CCHS)中,Lp(a) 67~89分位的个体冠心病的MI风险更高。Lp(a)水平高于95分位(>117 mg/dl)的患者,MI的比值比(odds ratio, OR)为2.6(95%CI 1.6~4.1)。同时,结果还表明Lp(a)基因中KIV-2的拷贝数和冠心病MI风险成反比^[115]。早发性冠状动脉疾病研究(Precocious Coronary Artery Disease Study, PROCARDIS)队列数据全基因组关联分析表明,LPA的两个变异型等位基因rs10455872和rs3798220,与Lp(a)水平升高及冠心病风险增加密切相关^[116]。中国人群的全基因组关联研究(Genome-wide Association Studies, GWAS)研究显示,LPA基因中的rs7770628和rs73596816与冠心病严重程度显著相关^[117]。一项国际meta分析纳入来自7个随机、安慰剂对照及他汀类药物临床研究的29 069例受试者,根据Lp(a)浓度4分位组(<15、15~30、30~50、≥50 mg/dl)分析显示,LDL-C较低情况下依然存在较高的CVD风险^[118]。最近有研究表明,高敏C反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)和Lp(a)水平之间存在密切联系,是MACE的联合预测因子^[119]。

三、Lp(a)作为ASCVD风险管理目标及管理策略

关于Lp(a)风险阈值尚无普遍共识,>30 mg/dl(或>100 nmol/L)是我国指南推荐的Lp(a)风险增高切点^[1]。孟德尔随机化试验提示,Lp(a)降低要达到足够降幅(65.7~100.0 mg/dl),才可能产生临床上有意义的心血管风险降低^[120-121]。Lp(a)水平不能通过饮食和运动直接降低。但控制其他心血管风险因素对于降低Lp(a)水平增高患者总体心血

管风险是至关重要的^[111]。

在药物治疗方面,尽管他汀类药物会轻度增加Lp(a)的水平,但Lp(a)水平>30 mg/dl的ASCVD人群,仍然需要首选他汀类药物进行积极的降LDL-C治疗,且需要降低LDL-C水平至55 mg/dl(1.4 mmol/L)以下。Lp(a)水平增高的患者可以从积极的降LDL-C治疗中获益^[111];烟酸虽然可以一定程度地降低Lp(a)水平,但在低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)/高甘油三酯代谢综合征中的动脉粥样硬化干预及其对全球健康结果的影响(Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL / High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes, AIM-HIGH)研究和心脏保护研究2-治疗HDL以减少血管事件的发生率(Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events, HPS2-THRIVE)研究中均未显示ASCVD风险降低,因此不推荐烟酸用于Lp(a)水平增高的患者^[122-123]。PCSK9单抗和siRNA具有降低Lp(a)的效果,阿利西尤单抗和依洛尤单抗可降低Lp(a)水平达23%~27%^[124-125]。近几年来国内自主研发的2种PCSK9单抗中,托莱西单抗Ⅲ期临床研究结果表明,Lp(a)水平最大降幅可达47.6%^[45-47],瑞卡西单抗对Lp(a)最大降幅可达36.9%^[48-49]。siRNA类药物可使Lp(a)水平降低20%~41%^[124, 126]。但对于Lp(a)≥30 mg/dl的ASCVD患者,仍然以中等强度他汀为基础,必要时联合胆固醇吸收抑制剂或PCSK9抑制剂以降低LDL-C为第一目标。基于现有证据,不推荐以降Lp(a)为首要目标而直接使用PCSK9抑制剂^[111]。

脂蛋白清除术(lipoprotein apheresis, LA)是目前有效降低Lp(a)的方法。脂蛋白清除术可清除含ApoB的脂蛋白以及相关的氧化磷脂水平^[127-128]。根据国外的经验和推荐,在充分的LDL-C降低治疗并控制了其他风险因素后,对于Lp(a)>60 mg/dl伴有动脉粥样硬化进行性加重的患者,可考虑LA^[111]。

目前已有特异降低Lp(a)药物在研究中,正在进行临床试验的降低Lp(a)疗法主要有siRNA和ASO^[129]。siRNA和ASO药物都可以通过与N-乙酰半乳糖胺(n-acetylgalactosamine, GalNAc)结合,特异性输送到肝脏。Pelacarsen是一种针对Apo(a)

mRNA的GalNAc结合型ASO^[129]。Olpasiran是一种与GalNAc连接的siRNA,可通过降解Lp(a) mRNA来抑制Lp(a)基因的表达^[130]。siRNA和ASO可显著降低Lp(a),最高达98%^[131]。降低Lp(a)是否能降低ASCVD风险有待2项临床终点研究结果^[132-133]。

推荐意见

- 建议成人至少测试一次Lp(a)浓度
- Lp(a)与ASCVD存在显著相关;Lp(a)升高的阈值为>30 mg/dl
- 建议通过控制其他ASCVD危险因素来降低高Lp(a)相关的ASCVD风险
- PCSK9抑制剂在降低LDL-C的同时可降低Lp(a)
- 特异性降低Lp(a)临床研究将明确降低Lp(a)对心血管疾病的价值

● HDL-C

一、HDL-C的检测

血清HDL-C测定方法可分为超速离心法、电泳法、色谱法、沉淀法及匀相法等。目前采用的主要方法为匀相法,包括清除法、聚乙二醇修饰酶法、选择性抑制法及免疫分离法等。建议采用匀相法常规测定血清HDL-C^[8]。

二、HDL-C与ASCVD风险

早期流行病学研究证实,HDL-C与冠心病呈负相关,且基础研究提示HDL具有抗动脉粥样硬化作用,其作用机制与其介导胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)有关。此外,HDL还具有抗氧化特性,可调节血管炎症、血管运动功能和血栓形成。但孟德尔随机化数据表明,导致HDL-C缺乏的基因与心血管风险增加无关,而与HDL-C增加有关的基因也没有保护作用,这使人们对HDL-C水平和心血管风险的因果关系产生了怀疑^[134]。

近期多项研究的证据表明,HDL-C水平与心血管病风险呈U型曲线关系,HDL-C过高的人群冠心病发病率及卒中发生率呈增高趋势^[135-136]。但U型曲线现象的机制尚不明确,HDL的水平与功能属于不同的概念,其与心血管事件风险之间的关系不可简单地用血循环中HDL-C的水平来阐述^[135-136]。目前越来越多的研究提示,HDL功能[胆固醇流出功

能(cholesterol efflux capacity, CEC)]较HDL-C水平能更好地预测ASCVD风险^[137]。HDL由大量不同大小、电荷、形状、脂质成分(甘油磷脂、TG、鞘脂、胆固醇和胆固醇酯)和生理功能的异质颗粒组成^[138]。HDL是指一大类异质的小颗粒(5~70 nm),其中含有不同的脂质和蛋白质^[139-140],它们的功能可能不同^[141],尤其是在治疗干预的情况下,基于质量的静态HDL-C测量并不能代表HDL功能状态^[142]。HDL对CVD的保护作用通常归因于它既能接受细胞中的胆固醇,又能在RCT途径中充当胆固醇载体,包括向肝脏输送胆固醇^[143]。

尽管HDL的CEC很重要,但临床上采用何种检测方法仍存在疑问^[144]。目前多数研究采用鼠标记法在体外检测患者血清将胆固醇移出巨噬细胞的能力^[144]。血清CEC被视为RCT过程中反映HDL-C亚类整体功能活性的指标,较单独HDL-C水平更有实际意义^[145]。多项证据表明,HDL颗粒增强泡沫细胞胆固醇外流是RCT的第一步,被认为是一种很有前景的抗动脉粥样硬化策略^[137, 143]。近期的研究发现,输注人源载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I)重组HDL(CSL112)可通过改善LDL-C基线较高心肌梗死患者的CEC而改善预后^[146]。

三、HDL-C的管理

1. 改善生活方式:吸烟可降低HDL-C,有氧运动可升高HDL-C,但如果没有体重降低,其升高HDL-C的作用有限。减重可不同程度地升高HDL-C^[1, 147]。

饮食成分本身对HDL-C的影响是复杂的,高饱和脂肪饮食升高HDL-C,高不饱和脂肪饮食降低HDL-C,单不饱和脂肪对HDL-C的作用是中性的。饮酒对HDL-C有剂量依赖性升高作用,但并不作推荐^[147]。

2. 升高HDL-C:可升高HDL-C的药物包括贝特类、烟酸及CETP抑制剂,但因缺乏明确降低ASCVD风险证据而不建议推荐用于ASCVD风险预防。

3. 改善HDL胆固醇流出功能:HDL模拟物,如CSL112,在多种动物模型中显示,单次输注HDL模拟物,即可以显著降低炎症标志物和AS斑块中的脂质含量。但近期大规模临床研究未能证实其降低心肌梗死患者MACE事件^[148]。

四、目前尚存在的问题

胆固醇外流能力与不良心血管事件预后呈负相关,因此促进或改善胆固醇外流可能成为降低心血管剩留风险的新目标,“HDL假说”正逐步向“HDL外流能力假说”转变。胆固醇外流是一个复杂的过程,HDL-C逆转运胆固醇是外周细胞胆固醇代谢的主要途径。事实上胆固醇还可以通过被动扩散的方法在细胞膜与血浆中转运。在HDL-C主动转运胆固醇的同时,血浆中的胆固醇还可以通过被动转运到细胞膜上,通过这种双向扩散最终达到一种平衡^[149]。CEC检测系统使用的氚标(³H)胆固醇,该实验有放射性,是否可以通过其他标记,如荧光标记胆固醇代替,尚需进一步研究。若能明确CEC降低或者升高在冠心病发生及发展中的价值,CEC有可能成为冠心病患者预后观察的重要指标,也可能成为ASCVD防治的新的靶点^[142]。

推荐意见

- HDL-C水平与ASCVD风险呈负相关
- HDL胆固醇流出功能较HDL-C能更好预测ASCVD风险
- HDL-C目前不作为血脂干预靶点

● 总结与展望

本共识将血脂相关的心血管风险及目前已知的证据和管理手段进行了相应的介绍和推荐,旨在引起业内及广大病患的关注,即在LDL-C控制良好的情况下,心血管相关的风险仍然存在。在有限的证据和干预手段下,尽可能控制除LDL-C水平以外的脂质相关风险,以进一步降低心血管风险。同时,血脂管理应强调长期、持久、稳定,提高达标率和依从性,降低胆固醇累积暴露量和波动,方可显著改善预后。随着临床证据的积累和药物研发的推进,血脂相关心血管风险的全面管理会逐渐完善,使患者的心血管获益最大化,降低心血管事件的发生,减轻疾病负担。

参与共识制定的专家(按姓氏拼音排序):

柏勇平(中南大学湘雅医院心内科);陈桢玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科);郭晓纲(浙江大学医学院附属第一医院心内科);胡敏(中南大学湘雅二医院检验科);霍勇(北京大学第一医院心内科);蒋峻(浙江大

学医学院附属第二医院心内科);黎励文(广东省人民医院心内科);李建军(中国医学科学院阜外医院心内科);梁春(海军军医大学第二附属医院心内科);林金秀(福建医科大学附属第一医院心内科);陆远(徐州医科大学附属医院心内科);毛威(浙江医院心内科);彭道泉(中南大学湘雅二医院心内科);钱菊英(复旦大学附属中山医院心内科);史冬梅(首都医科大学附属北京安贞医院老年心血管病中心);孙燕依(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);王帅(中南大学湘雅二医院心内科);王箴(复旦大学附属中山医院心内科);徐标(南京鼓楼医院心内科);杨靖(上海市徐汇区中心医院心内科);姚启恒(香港大学深圳医院心内科);叶平(中国人民解放军总医院心内科);袁祖贻(西安交通大学附属第一医院心内科);张大庆(中国医科大学附属盛京医院心内科);张岩(北京大学第一医院心内科);赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院北京心肺血管疾病研究所)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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]. 中国循环杂志, 2023, 38(3):237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [2] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Atherogenic lipoproteins for the statin residual cardiovascular disease risk [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13499. DOI: 10.3390/ijms232113499.
- [3] Hagström E, Steg PG, Szarek M, et al. Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab[J]. Circulation, 2022, 146(9): 657-672. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057807.
- [4] Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, et al. Atherogenic lipoprotein determinants of cardiovascular disease and residual risk among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(7): e005549. DOI: 10.1161/JAHA.117.005549.
- [5] Soffer DE, Marston NA, Maki KC, et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: an expert clinical consensus from the National Lipid Association[J]. J Clin Lipidol, 2024, 18(5):e647-e663. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.08.013.
- [6] Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice[J]. J Clin Lipidol, 2024, 18(3):e308-e319. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.03.001.
- [7] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [8] 中华医学会检验医学分会, 中国医师协会检验医师分会, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会, 等. 中国临床血脂检测指南[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(10): 1017-1033. DOI: 10.3760 / cma. j.

- cn114452-20220829-00497.
- [9] Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2018, 319(15): 1566-1579. DOI: 10.1001/jama.2018.2525.
- [10] Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials [J]. Lancet, 2015, 385(9976): 1397-1405. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61368-4.
- [11] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2016, 316(12): 1289-1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- [12] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056 / NEJMoa1410489.
- [13] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [14] Lin J. Low-density lipoprotein: biochemical and metabolic characteristics and its pathogenic mechanism [M]. IntechOpen, 2020.
- [15] Chancharme L, Thérond P, Nigon F, et al. LDL particle subclasses in hypercholesterolemia. Molecular determinants of reduced lipid hydroperoxide stability[J]. J Lipid Res, 2002, 43(3):453-462.
- [16] Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL[J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(3): 221-226. DOI: 10.1097 / MOL.0000000000000067.
- [17] Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(5): 1069-1077. DOI: 10.1161 / ATVB.AHA.114.303284.
- [18] Tsai MY, Steffen BT, Guan W, et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(1):196-201. DOI: 10.1161/ATVB.AHA.113.302401.
- [19] Schaefer EJ, Ikezaki H, Diffenderfer MR, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk and small dense low-density lipoprotein cholesterol in men, women, African Americans and non-African Americans: The pooling project [J]. Atherosclerosis, 2023, 367: 15-23. DOI: 10.1016 / j. atherosclerosis.2023.01.015.
- [20] Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis[J]. Front Physiol, 2022, 13: 931931. DOI: 10.3389/fphys.2022.931931.
- [21] Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches[J]. Nutrients, 2013, 5(3):928-948. DOI: 10.3390/nu5030928.
- [22] 郑铁生, 鄢盛恺. 临床生物化学检验(第4版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [23] Zhao X, Zhang HW, Xu RX, et al. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes[J]. Per Med, 2018, 15(6): 521-529. DOI: 10.2217/pme-2018-0046.
- [24] Wang A, Zhang X, Li S, et al. Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(8):1082-1090. DOI: 10.1111/ene.13943.
- [25] Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(13): 1507-1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.059.
- [26] Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, et al. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(10): 1141-1156. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
- [27] Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(25):2631-2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
- [28] Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, et al. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(15):1539-1548. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.017.
- [29] Liu X, Wu S, Song Q, et al. Visit-to-visit variability of lipid measurements and the risk of myocardial infarction and all-cause mortality: A prospective cohort study[J]. Atherosclerosis, 2020, 312: 110-116. DOI: 10.1016 / j. atherosclerosis.2020.09.003.
- [30] Nakano S, Otake H, Kawamori H, et al. Association between visit-to-visit variability in low-density lipoprotein cholesterol and plaque rupture that leads to acute coronary syndrome [J]. Circulation reports, 2021, 3(9): 540-549. DOI: 10.1253 / circrep.CR-21-0080.
- [31] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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 [J]. Lancet, 2012, 380(9841): 581-590. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60367-5.
- [32] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- [33] 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. DOI: 10.1056 / NEJMoa1600176.
- [34] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61350-5.
- [35] Ridker PM, Mora S, Rose L, et al. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of

- emerging lipid-lowering agents[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(17): 1373-1379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.
- [36] Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al. 2013 cholesterol guidelines revisited: percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis?[J]. *Am J Med*, 2016, 129(4): 384-391. DOI: 10.1016 / j. amjmed.2015.10.024.
- [37] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056 / NEJMoa1801174.
- [38] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344(8934): 1383-1389.
- [39] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(24): 3215-3222. DOI: 10.1001 / jama.287.24.3215.
- [40] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
- [41] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
- [42] Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 273-293. DOI: 10.1146 / annurev-pharmtox-011613-140025.
- [43] 英克司兰临床应用中国专家建议制定组,苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院. 英克司兰临床应用中国专家建议[J/OL]. 中华心血管病杂志(网络版),2024,7:e1000161. (2024-04-30) [2025-03-25]. http://www.cvjc.org.cn/index.php/Column/columncon/article_id/341. DOI:10.3760/cma.j.cn116031.2024.1000161.
- [44] Han Y, Chen J, Chopra VK, et al. ODYSSEY EAST: Alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(1): 98-108. DOI: 10.1016 / j. jacl.2019.10.015.
- [45] Huo Y, Chen B, Lian Q, et al. Tofolecimab in Chinese patients with non-familial hypercholesterolemia (CREDIT-1): a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023,41:100907. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100907.
- [46] Chai M, He Y, Zhao W, et al. Efficacy and safety of tofolecimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CREDIT-2)[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):77. DOI: 10.1186/s12916-023-02797-8.
- [47] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tofolecimab in chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645. DOI: 10.1016 / j. jacasi.2023.04.011.
- [48] Xu M, Wang Z, Zhang Y, et al. Recaticimab monotherapy for nonfamilial hypercholesterolemia and mixed hyperlipemia: the phase 3 REMAIN-1 randomized trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(20): 2026-2036. DOI: 10.1016 / j. jacc.2024.07.035.
- [49] Sun Y, Lv Q, Guo Y, et al. Recaticimab as add-on therapy to statins for nonfamilial hypercholesterolemia: the randomized, phase 3 REMAIN-2 Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(20): 2037-2047. DOI: 10.1016 / j. jacc.2024.09.012.
- [50] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(9): 1182-1193. DOI: 10.1016 / j. jacc.2020.12.058.
- [51] 霍勇, 李勇, 韩雅君, 等. 英克司兰钠注射液在中国大陆 ASCVD 或 ASCVD 高危受试者中的有效性和安全性: ORION-18 研究亚组分析[R]. 北京:第34届长城心脏病学大会,2023.
- [52] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12): 1689-1693. DOI: 10.1016 / j. amjcard.2008.02.056.
- [53] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Impact of Xuezhikang on coronary events in hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) [J]. *Ann Med*, 2010, 42(3): 231-240. DOI: 10.3109/07853891003652534.
- [54] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2005,33(2): 109-115. DOI:10.3760/j.issn:0253-3758.2005.02.003.
- [55] Xu DY, Shu J, Huang QY, et al. Evaluation of the lipid lowering ability, anti-inflammatory effects and clinical safety of intensive therapy with Zhibitai, a Chinese traditional medicine[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 237-241. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.044.
- [56] 许丹焰, 舒君, 黄全跃, 等. 脂必泰与阿托伐他汀疗效及安全性对比研究[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 392-395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.05.008.
- [57] Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia[J]. *Am J Med*, 2001, 110(5): 352-360. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00638-6.
- [58] Superko HR, Berneis KK, Williams PT, et al. Gemfibrozil reduces small low-density lipoprotein more in normolipemic subjects classified as low-density lipoprotein pattern B compared with pattern A[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(9): 1266-1272. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.069.
- [59] Keech A, Simes RJ, 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.
- [60] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1875-1884. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3.
- [61] Masuda D, Miyata Y, Matsui S, et al. Omega-3 fatty acid



- ethyl esters improve low-density lipoprotein subclasses without increasing low-density lipoprotein-cholesterol levels: A phase 4, randomized study[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292: 163-170. DOI: 10.1016 / j. atherosclerosis.2019.11.014.
- [62] Li JJ, Dou KF, Zhou ZG, et al. Role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of cardiovascular diseases: a consensus statement from the Experts' Committee Of National Society Of Cardiometabolic Medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1069992. DOI: 10.3389 / fphar.2022.1069992.
- [63] Radomska-Leśniewska DM, Hevelke A, Skopiński P, et al. Reactive oxygen species and synthetic antioxidants as angiogenesis modulators: Clinical implications[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(2): 462-471. DOI: 10.1016 / j. pharep.2015.10.002.
- [64] Mason RP, Eckel RH. Mechanistic Insights from REDUCE-IT STRENGTH: The Case Against Triglyceride Lowering as a Strategy for Cardiovascular Disease Risk Reduction[J]. *Am J Med*, 2021, 134(9): 1085-1090. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.03.014.
- [65] Sherratt SC, Libby P, Bhatt DL, et al. Comparative effects of mineral oil, corn oil, eicosapentaenoic acid, and docosahexaenoic acid in an in vitro atherosclerosis model [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(7): e029109. DOI: 10.1161/ jaha.122.029109.
- [66] Sherratt S, Libby P, Dunbar RL, et al. High glucose enhanced lipoprotein(a) [Lp(a)] oxidation in a manner inhibited by eicosapentaenoic acid (EPA) in vitro [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(Supplement_1). DOI: 10.1093/eurheartj/ ehae666.3886.
- [67] Packard CJ, Weintraub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long-term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 71: 37-39. DOI: 10.1016/j.vph.2015.03.008.
- [68] Mhaimeed O, Burney ZA, Schott SL, et al. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better[J]. *Am J Prev Cardiol*, 2024, 18: 100649. DOI: 10.1016/j.ajpc.2024.100649.
- [69] Bangalore S, Fayyad R, Messerli FH, et al. Relation of variability of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure to events in patients with previous myocardial infarction from the IDEAL Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 119(3): 379-387. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.10.037.
- [70] 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识工作组. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 621-633. DOI: 10.3969 / j. issn.1000-3614.2023.06.003.
- [71] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
- [72] Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 508-516. DOI: 10.2337/ dbi19-0007.
- [73] Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT Trial [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 770-781. DOI: 10.1161/circulationaha.117.032318.
- [74] Virani SS. Implementation strategies to improve non-HDL-cholesterol goal attainment: current evidence and a conceptual framework for future directions[J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(2): 228-230.
- [75] Kilgore M, Muntner P, Woolley JM, et al. Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 86-93. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.11.001.
- [76] Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 134. DOI: 10.1186/s12944-019-1080-x.
- [77] 杨阳, 彭道泉. 非高密度脂蛋白胆固醇作为降脂治疗目标的意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(7): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210407-00219.
- [78] van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(3): 490-501. DOI: 10.1373/clinchem.2010.154773.
- [79] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 29-60. DOI: 10.1016/j. jacl.2013.12.005.
- [80] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169. DOI: 10.1016 / j. jacl.2015.02.003.
- [81] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ ehw272.
- [82] Wilson P, Jacobson TA, Martin SS, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(5): 629-648. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.09.046.
- [83] Soffer DE, Marston NA, Maki KC, et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association[J]. *J Clin Lipidol*, 2024, 18(5): e647-e663. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.08.013.
- [84] Contois JH, Langlois MR, Cobbaert C, et al. Standardization of apolipoprotein b, LDL-cholesterol, and non-HDL-cholesterol [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(15): e030405. DOI: 10.1161/JAHA.123.030405.
- [85] 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. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0253-3758.2016.10.005.
- [86] Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a



- narrative review [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(12): 1287-1295. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3780.
- [87] Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000759. DOI: 10.1161/JAHA.113.000759.
- [88] Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, et al. Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(27): 2410-2418. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae258.
- [89] Johannesen C, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1439-1450. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.027.
- [90] Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 193-201. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.055.
- [91] Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(9): 626-634. DOI: 10.7326/M19-0203.
- [92] Paquette M, Bernard S, Baass A. Dysbetalipoproteinemia is associated with increased risk of coronary and peripheral vascular disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 108(1): 184-190. DOI: 10.1210/clinem/dgac503.
- [93] 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- [94] Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2019, 140(7): 542-552. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149.
- [95] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- [96] Grundy SM, Stone NJ. Elevated apolipoprotein B as a risk-enhancing factor in 2018 cholesterol guidelines [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(3): 356-359. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.05.009.
- [97] Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(4): 398-413. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.011.
- [98] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [99] Ference BA, Kastelein JJ, Catapano AL. Lipids and lipoproteins in 2020 [J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 595-596. DOI: 10.1001/jama.2020.5685.
- [100] Committee W, Lloyd-Jones DM, Morris PB, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(14): 1366-1418. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.006.
- [101] Bell DA, Hooper A J, Burnett J R. Mipomersen, an antisense apolipoprotein B synthesis inhibitor [J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2011, 20(2): 265-272. DOI: 10.1517/13543784.2011.547471.
- [102] Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiopoietin-like proteins inhibitors: New horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia [J]. *Cardiol J*, 2023, 30(1): 131-142. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0006.
- [103] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 711-720. DOI: 10.1056/NEJMoa2004215.
- [104] Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2307-2319. DOI: 10.1056/NEJMoa2031049.
- [105] Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(8): 739-751. DOI: 10.1080/14779072.2021.1955349.
- [106] Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target [J]. *Metabolites*, 2021, 11(10): 690. DOI: 10.3390/metabo11100690.
- [107] Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, et al. Zodasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10): 913-925. DOI: 10.1056/NEJMoa2404147.
- [108] Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, et al. Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10): 899-912. DOI: 10.1056/NEJMoa2404143.
- [109] Stitzel NO. Reducing the risk of pancreatitis by inhibiting APOC3 [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2): 197-199. DOI: 10.1056/NEJMe2411605.
- [110] Marcovina SM, Moriarty PM, Koschinsky ML, et al. JCL roundtable-Lipoprotein(a): The emerging risk factor [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(6): 1335-1345. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.11.003.
- [111] 北京心脏学会. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12): 1158-1167. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- [112] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.



- [113] 陈桢玥, 孙燕依. Lp(a)离成为下一个干预靶点还有多远[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(9): 664-666. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.003.
- [114] Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Strokes ES. Lp(a): a new pathway to target? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(11): 831-838. DOI: 10.1007/s11883-022-01060-4.
- [115] Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region [J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2019, 14(Suppl 1): 5-12. DOI: 10.1007/s11789-019-00093-5.
- [116] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26): 2518-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa0902604.
- [117] Liu Y, Ma H, Zhu Q, et al. A genome-wide association study on lipoprotein (a) levels and coronary artery disease severity in a Chinese population [J]. *Journal of lipid research*, 2019, 60(8): 1440-1448. DOI: 10.1194/jlr.P091009.
- [118] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials [J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1311-1320. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
- [119] Hoogeveen RC, Diffenderfer M R, Lim E, et al. Lipoprotein (a) and risk of incident atherosclerotic cardiovascular disease: impact of high-sensitivity C-reactive protein and risk variability among human clinical subgroups [J]. *Nutrients*, 2025, 17(8):1324.. DOI: 10.3390/nu17081324.
- [120] Lamina C. Mendelian randomization: principles and its usage in Lp(a) research [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 36-41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.013.
- [121] Lamina C, Kronenberg F, Lp GC. Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a mendelian randomization analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(6): 575-579. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1041.
- [122] Group HC, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955.
- [123] Investigators A, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267. DOI: 10.1056/NEJMoa1107579.
- [124] Wright RS, Ray KK, Landmesser U, et al. Effects of inclisiran in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 randomized trials [J]. *Mayo Clin Proc*, 2024. DOI: 10.1016/j.mayocp.2024.03.025.
- [125] Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 143-153. DOI: 10.1093 / clinchem/hvaa252.
- [126] Kim JA, Kim NH. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk in Asian populations: a comprehensive review [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2025, 14(2): 174-187. DOI: 10.12997 / jla.2025.14.2.174.
- [127] Nugent AK, Gray JV, Gorby LK, et al. Lipoprotein apheresis: first FDA indicated treatment for elevated lipoprotein(a) [J]. *J Clin Cardiol*, 2020, 1(1): 16-21.
- [128] Arai K, Orsoni A, Mallat Z, et al. Acute impact of apheresis on oxidized phospholipids in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(8): 1670-1678. DOI: 10.1194/jlr.P027235.
- [129] Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, et al. LP(a): structure, genetics, associated cardiovascular risk, and emerging therapeutics[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64: 135-157. DOI: 10.1146 / annurev-pharmtox-031023-100609.
- [130] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855-1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.
- [131] Nissen SE, Wolski K, Watts GF, et al. Single ascending and multiple-dose trial of Zetrasiran, a short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 331(18): 1534-1543. DOI: 10.1001 / jama.2024.4504.
- [132] Malick WA, Goonewardena SN, Koenig W, et al. Clinical trial design for lipoprotein(a)-lowering therapies: JACC focus seminar 2 / 3 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(16): 1633-1645. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.033.
- [133] O'Donoghue ML, G López JA, Knusel B, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE)[J]. *Am Heart J*, 2022, 251: 61-69. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
- [134] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 572-580. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
- [135] Li H, Qian F, Zuo Y, et al. U-shaped relationship of high-density lipoprotein cholesterol and incidence of total, ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective cohort study [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1624-1632. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.121.034393.
- [136] Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7): 672-680. DOI: 10.1001 / jamacardio.2022.0912.
- [137] Schoch L, Alcover S, Padro T, et al. Update of HDL in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Clin Invest Arterioscler*, 2023, 35(6): 297-314. DOI: 10.1016 / j.arteri.2023.10.002.
- [138] Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(10): 594-603. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.013.
- [139] Ganjali S, Momtazi-Borojeni AA, Banach M, et al. HDL functionality in familial hypercholesterolemia: effects of treatment modalities and pharmacological interventions[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(1): 171-180. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.09.014.
- [140] Heinecke JW. The HDL proteome: a marker--and perhaps mediator--of coronary artery disease[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl:S167-171. DOI: 10.1194/jlr.R800097-JLR200.
- [141] 张雅玲, 郑瑰琼, 罗仕钰, 等. 基于高密度脂蛋白代谢与重



- 塑的抗动脉粥样硬化研究及相关药物 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(3): 448-462. DOI: 10.16476/j.pibb、2022. 0172.
- [142] Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events [J]. Clin Chem, 2011, 57(3): 392-410. DOI: 10.1373 / clinchem.2010.155333.
- [143] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport [J]. Circ Res, 2019, 124(10): 1505-1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
- [144] 张建华, 马礼坤, 汪家财, 等. 胆固醇流出力与冠心病相关性研究进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 255-258. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20190603-00311.
- [145] Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5): 777-782. DOI: 10.1161/atvbaha.116.307024.
- [146] Gibson CM, Duffy D, Korjian S, et al. Apolipoprotein A1 infusions and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2024, 390(17): 1560-1571. DOI: 10.1056/NEJMoa2400969.
- [147] Khera AV, Plutzky J. Management of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol [J]. Circulation, 2013, 128(1): 72-78. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.112.000443.
- [148] Gibson CM, Duffy D, Bahit MC, et al. Apolipoprotein A-I infusions and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction according to baseline LDL-cholesterol levels: the AEGIS-II trial [J]. Eur Heart J, 2024, 45(47): 5023-5038. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae614.
- [149] Phillips MC. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux[J]. J Biol Chem, 2014, 289(35): 24020-24029. DOI: 10.1074/jbc.R114.583658.



附录

药物类别	作用靶点	药物化学名	用法用量	LDL-C 降幅	ApoB 降幅	对 I _p (a) 的影响	心血管获益证据 (有或无)
他汀类药物	抑制 HMG-CoA 还原酶, 减少胆固醇合成 ^[1]		中等强度治疗 (单日剂量) ^[1]	中等强度 25%~50% ^[1]	中等强度 28%~39%	升高 10%~20% ^[2,3]	有 ^[4]
		阿托伐他汀	10~20 mg				
		瑞舒伐他汀	5~10 mg				
		氟伐他汀	80 mg				
		洛伐他汀	40 mg				
		匹伐他汀	1~4 mg				
		普伐他汀	40 mg				
		辛伐他汀	20~40 mg				
		血脂康	1.2 g				
胆固醇吸收抑制剂	通过与 NPC1L1 相互作用, 抑制胆固醇吸收 ^[1]	依折麦布 ^[5] 海博麦布	10 mg/d 10 mg/d	15%~20% ^[1] 12%~17% ^[5,6] 约 12% ^[7,8]		无影响 无影响	有 ^[5] 无
PCSK9 抑制剂	靶向 PCSK9, 减少 LDLR 降解, 促进 LDL-C 的清除 单抗; 结合血浆 PCSK9 蛋白 siRNA; 阻断 PCSK9 mRNA 翻译合成 PCSK9 蛋白, 减少肝脏合成和分泌 PCSK9	阿利西尤单抗 ^[9-10] 依洛尤单抗 ^[11,22] 托莱西单抗 ^[13-15,26]	75 mg q2w; 150 mg q2w; 140 mg q2w; 420 mg q4w 150 mg q2w; 450 mg q4w 600 mg q6w	50%~70% ^[9,11,20] (表中 所列 PCSK9 抑制剂 降幅范围) 40%~63% ^[10-17,20-23] (表中 所列 PCSK9 抑制剂 降幅范围)		降低 23%~29% ^[10,24] 降低约 27% ^[25]	有 ^[12] 有 ^[11]
		瑞卡西单抗 ^[16,17]	150 mg q4w; 300 mg q8w 150 mg q2w; 300 mg q4w 150 mg q2w; 450 mg q4w			降低 26%~48% ^[13-15] 降低 32%~37% ^[16-17] 降低约 46%	Empact 研究正在进行中 ^[26] 无 无
		昂戈瑞希单抗 ^[18-19,27-28] 伊努西单抗 ^[19,29]				降低 31%~40%	无
		英 克 司 兰 RNA) ^[20,23,30,32]	(si 首次 284 mg, 3 个月时 给第2次药, 第3次起 每隔6个月给药1次			降低 20%~41% ^[23,33]	V-2PV-IPORION-4 研究正在进行中 ^[31-32,34]
红曲与中药混 合制剂	抑制 CoA 还原酶, 抑制胆固醇合成 ^[35]	脂必泰 ^[1,35]	0.24~0.48 g, 每日2次	35% ^[35]	无相关数据	无相关数据	无

注:LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;ApoB,载脂蛋白B;I_p(a),脂蛋白(a);HMG-CoA,3-羟甲基-3-甲戊二酰辅酶A;NPC1L1,尼曼匹克c1样蛋白1;PCSK9,前蛋白转化酶枯草溶菌素9;LDLR,低密度脂蛋白受体;sRNA,小干扰RNA;mRNA,信使RNA;q2w,每2周一次;q4w,每4周一次;q6w,每6周一次;q8w,每8周一次;V-2P,VictORION-2 PREVENT研究;V-1P,VictORION-1 PREVENT研究;CoA,辅酶A。表中提及的心血管获益指RCT研究直接证据

附表 2 降低 TG 水平及非 HDL-C 的药物

药物类别	作用靶点	药物化学名	用法用量	TG/非 HDL-C 降幅	对 ApoB 的影响	心血管获益证据 (有或无)
贝特类	激活 PPAR α 和 LPL ^[1]	非诺贝特、非诺贝特酸、非诺贝特胆碱缓释胶囊	160 mg、200 mg、135 mg/d	TG 降低 20%~45% ^[36-37] 非 HDL-C 降低约 9% ^[38]	降低约 20% ^[39]	无
		苯扎贝特	200~400 mg, 每日 3 次	TG 降低 21%~30% ^[40-41] 非 HDL-C 降低约 7% ^[42]	降低约 11% ^[43]	无
	减少 TG 的合成与分泌, 促进 TG 的清除 ^[48]	佩玛贝特	0.1~0.2 mg, 每日 2 次	TG 降低约 26% ^[44] 非 HDL-C 降低约 2% ^[44]	升高 3.2% ^[44]	无
		EPA 乙酯 ^[45]	4 g/d	TG 降低 19%~32.1% 非 HDL-C 降低约 4% ^[46-47]	降低约 3% ^[46-47]	有 ^[46]
ω -3 脂肪酸	减少 TG 的合成与分泌, 促进 TG 的清除 ^[48]	EPA+DHA	4 g/d	TG 降低 25%~30% ^[48] 非 HDL-C 降低约 6% ^[49]	降低 2% ^[49]	有 ^[50]
血管生成素样蛋白 3 抑制剂	靶点是 ANGPTL3, 即调控 VLDL 代谢的关键蛋白, ANGPTL3 抑制剂为单抗, 小干扰 RNA 和反义寡核苷酸 ^[51]	ARO-ANG3 (ANGPTL3-siRNA) ^[52]	II 期研究 (50 mg, 100 mg, 200 mg, 第 1 周和第 12 周给药)	TG 降低 51%~63% 非 HDL-C 降低 29%~36% ^[53]	降低 19%~22% ^[53]	无
		Volanesorsen (第 2 代 ApoC3-ASO)	300 mg qw ^[54]	较基线降低 TG 77%; 降低非 HDL-C 45.9% ^[54]	降低约 20% ^[54]	无
ApoC3 抑制剂	上调 LPL 活性 ^[51]	Olezarsen (第 3 代 ApoC3-ASO) ^[55]	II 期研究 (50 mg q4w; 80 mg q4w)	TG 49.3%~53.1% ($P<0.001$); 较安慰剂降低非 HDL-C 23.1%~25.4% ^[55]	降低约 19% ^[55]	无
		Plozasiran (ARO-ApoC3) (ApoC3 siRNA) ^[56]	II 期研究 (10 mg, 25 mg 或 50 mg i.v.) ^[56]	TG 57%~77% ($P<0.001$); 较安慰剂降低非 HDL-C 23.1%~25.4% ^[56]	无影响	无

注: TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; ApoB, 载脂蛋白 B; PPARG α , 过氧化物酶体增殖物激活受体- α ; LPL, 脂蛋白脂肪酶; EPA, 二十碳五烯酸; DHA, 二十二碳六烯酸; ASO, 反义寡核苷酸; ANGPTL3, 血管生成素样蛋白 3; siRNA, 小干扰 RNA; VLDL, 极低密度脂蛋白; ApoC3, 载脂蛋白 C3; i.v., 静脉注射; qw, 每周一次; q4w, 每 4 周一次。表中提及的心血管获益指 RCT 研究直接证据

参 考 文 献

- [1] 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]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [2] Zhu L, Fang Y, Gao B, et al. Effect of an increase in Lp(a) following statin therapy on cardiovascular prognosis in secondary prevention population of coronary artery disease [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 474. DOI: 10.1186/s12872-022-02932-y.
- [3] Tsimikas S, Gordts P, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels [J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2275-2284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
- [4] Taylor F, Huffman MD, Macedo A F, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- [5] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056 / NEJMoa1410489.
- [6] Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(4): 447-470. DOI: 10.1586/14779072.6.4.447.
- [7] Qi L, Chen J, Li X, et al. Efficacy and safety of hybutimibe in combination with atorvastatin for treatment of hypercholesteremia among patients with atherosclerotic cardiovascular disease risk equivalent: A multicenter, randomized, double-blinded phase III study [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 888604. DOI: 10.3389 / fcv.2022.888604.
- [8] 蔡思宇, 顾翔, 刘培晶, 等. 海博麦布单药或联合阿托伐他汀治疗原发性高胆固醇血症的疗效及安全性: 多中心随机双盲双模拟平行对照III期临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(2): 180-187. DOI: 10.3760 / cma. j. cn112148-20230105-00009.
- [9] Han Y, Chen J, Chopra VK, et al. ODYSSEY EAST: Alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand [J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(1): 98-108.e8. DOI: 10.1016/j. jacl.2019.10.015.
- [10] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- [11] Sabatine MS, 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.
- [12] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056 / NEJMoa1801174.
- [13] Huo Y, Chen B, Lian Q, et al. Tafolecimab in Chinese patients with non-familial hypercholesterolemia (CREDIT-1): a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 41:100907. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100907.
- [14] Chai M, He Y, Zhao W, et al. Efficacy and safety of tafolecimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CREDIT-2)[J]. BMC Med, 2023, 21(1):77. DOI: 10.1186/s12916-023-02797-8.
- [15] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafolecimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. JACC Asia, 2023, 3(4): 636-645. DOI: 10.1016 / j. jacasi.2023.04.011.
- [16] Xu M, Wang Z, Zhang Y, et al. Recaticimab monotherapy for nonfamilial hypercholesterolemia and mixed hyperlipemia: the phase 3 REMAIN-1 randomized trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 84(20): 2026-2036. DOI: 10.1016 / j. jacc.2024.07.035.
- [17] Sun Y, Lv Q, Guo Y, et al. Recaticimab as Add-On Therapy to Statins for Nonfamilial Hypercholesterolemia: The Randomized, Phase 3 REMAIN-2 Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 84(20): 2037-2047. DOI: 10.1016 / j. jacc.2024.09.012.
- [18] Wang X, Qiu M, Cheng Z, et al. Efficacy and safety of ongericimab in chinese patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia [J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(11): e033669. DOI: 10.1161 / jaha.123.033669.
- [19] Zhang Y, Pei Z, Chen B, et al. Ebronucimab in Chinese patients with hypercholesterolemia---A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of ebronucimab [J]. Pharmacol Res, 2024, 207: 107340. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107340.
- [20] Huo Y, Lesogor A, Lee C W, et al. Efficacy and safety of inclisiran in Asian patients: results from ORION-18 [J]. JACC Asia, 2024, 4(2): 123-134. DOI: 10.1016 / j. jacasi.2023.09.006.
- [21] 英克司兰临床应用中国专家建议制定组, 苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院. 英克司兰临床应用中国专家建议[J/OL]. 中华心血管病杂志(网络版), 2024, 7: e1000161. (2024-04-03)[2025-03-25].http://www.cvjcn.org.cn/index.php/Column/columncon/article_id/341. DOI: 10.3760 / cma. j. cn116031.2024.1000161.
- [22] Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, et al. Effect of evolocumab on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein b, and lipoprotein(a): a pooled analysis of phase 2 and phase 3 studies [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9 (5): e014129. DOI: 10.1161/jaha.119.014129.
- [23] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1507-1519. DOI: 10.1056 / NEJMoa1912387.
- [24] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (2): 133-144. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.
- [25] Choi SW, Kim J, Jang GW, et al. Acute effect of evolocumab on lipoprotein(a) level and inflammation in patients with coronary artery disease [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9 (4). DOI: 10.3390/jcdd9040101.
- [26] Early initiation of tafolecimab for patients with acute



- coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in Chinese population [DB/OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US). (2023-10-24) [2025-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06096909?term=Trials%20%7C%20NCT06096909&rank=1>.
- [27] Zhao W, Cheng Z, Ji X, et al. Efficacy and safety of ongericimab given by prefilled syringe or autoinjector in primary hypercholesterolemia and mixed hyperlipidemia [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2024, 34(9): 2217-2225. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.04.011.
- [28] Lin J, Ji Y, Wang G, et al. Efficacy and safety of ongericimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Atherosclerosis*, 2025, 403: 119120. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119120.
- [29] Chen R, Tian Z, Tang X, et al. The safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of ebronicimab in healthy volunteers: result from a phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose-escalation study [abstract no. 9318] [J]. *Circulation*, 2022, 146(Suppl_1): A9318. DOI: [org/10.1161/circ.146.suppl_1.9318](https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.9318).
- [30] A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) [DB / OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US). (2024-12-05) [2025-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234>.
- [31] Study of inclisiran to prevent cardiovascular(CV)events in participants with established cardiovascular disease (VICTORION-2P) [DB / OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US). (2025-03-07) [2025-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030428?cond=NCT05030428&rank=1>.
- [32] A study of inclisiran to prevent cardiovascular events in high-risk primary prevention patients [DB / OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US). (2025-02-14) [2025-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05739383?term=NCT05739383&rank=1>.
- [33] Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13): 1507-1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.059.
- [34] A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) [DB / OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US). (2024-12-05) [2025-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234?cond=NCT03705234&rank=1>.
- [35] 中国心脏联盟, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会. 脂必泰胶囊临床应用中国专家共识组. 脂必泰胶囊临床应用中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(8): 628-632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.08.016.
- [36] Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1563-1574. DOI: 10.1056 / NEJMoA1001282.
- [37] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3):493-498. DOI: 10.2337/dc08-1543.
- [38] Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(4):462-468. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.10.012.
- [39] Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate versus fenofibrate in patients with high triglyceride and low HDL cholesterol levels: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized trial [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(6): 521-538. DOI: 10.5551 / jat.44412.
- [40] Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 21-27. DOI: 10.1161 / 01.cir.102.1.21.
- [41] Nakamura A, Kagaya Y, Saito H, et al. Efficacy and safety of pemafibrate versus bezafibrate to treat patients with hypertriglyceridemia: a randomized crossover study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(5): 443-454. DOI: 10.5551 / jat.63659.
- [42] Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10):1154-1160. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1154.
- [43] Waysbort J, Schwartz S, Brunner D. Effect of bezafibrate on lipids, lipoproteins, apolipoproteins and platelet aggregation in hypertriglyceridemic patients [J]. *Arzneimittelforschung*, 1994, 44(11):1217-1222.
- [44] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923-1934. DOI: 10.1056 / NEJMoA2210645.
- [45] Sherratt S, Libby P, Dunbar R L, et al. High glucose enhanced lipoprotein(a) [Lp(a)] oxidation in a manner inhibited by eicosapentaenoic acid (EPA) in vitro [J]. *European Heart Journal*, 2024, 45(Supplement_1). DOI: 10.1093/eurheartj/ehae666.3886.
- [46] Bhatt DL, Steg PG, 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.
- [47] 中华医学会老年医学分会. ω -3脂肪酸处方药物在老年疾病中的应用专家共识(2024版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(9): 635-649. DOI: 10.3760 / cma. j. cn112137-20231018-00809.
- [48] 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识工作组. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 621-633. DOI: 10.3969 / j. issn.1000-3614.2023.06.003.
- [49] Skulas-Ray AC, Wilson P, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 140(12): e673-e691. DOI: 10.1161 / CIR.0000000000000709.
- [50] Alexander DD, Miller PE, Van Elsland ME, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and



- docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(1): 15-29. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.018.
- [51] 郭远林. 新型降脂药物的临床应用前景展望 [J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(6): 657-662. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20230319-00230.
- [52] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
- [53] Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, et al. Zolasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10): 913-925. DOI: 10.1056/NEJMoa2404147.
- [54] Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6): 531-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944.
- [55] Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19): 1770-1780. DOI: 10.1056/NEJMoa2402309.
- [56] Gaudet D, Pall D, Watts GF, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for severe hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(7): 620-630. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.0959.



中华医学会