

中国血脂管理指南(2023 年)

中国血脂管理指南修订联合专家委员会

通信作者: 李建军, Email: lijianjun938@126.com; 赵水平, Email: zhaosp1009@163.com;

高润霖, Email: gaorunlin@citmd.com

【摘要】 以动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)为主的心血管疾病(CVD)是我国城乡居民第 1 位死因,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是 ASCVD 的致病性危险因素。面对我国 ASCVD 疾病负担不断上升的趋势,血脂管理刻不容缓。近几年世界范围内血脂领域的研究取得了突破性进展,我国血脂指南的修订势在必行。由于人群血脂合适水平随 ASCVD 危险分层的级别不同而异,在没有危险因素的人群中,所谓“正常”的 LDL-C 水平对 ASCVD 超(极)高危患者而言则属明显升高。因此,指南修订专家委员会经认真讨论后,决定将“血脂异常防治指南”修改为“血脂管理指南”(以下简称新指南)。新指南仍推荐 LDL-C 作为血脂干预的首要靶点,以危险分层确定其目标值。推荐在生活方式干预的基础上,以中等强度他汀类药物作为起始药物治疗,必要时联用胆固醇吸收抑制剂和/或前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂的达标策略。新指南涵盖了从儿童到老年全生命周期的血脂管理。旨在通过本指南指导临床实践,全面提升我国血脂管理水平,推进 ASCVD 防治。

【关键词】 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 血脂; 管理; 他汀类药物; 联合治疗; 指南

Chinese guidelines for lipid management (2023)

Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management

Corresponding authors: Li Jianjun, Email: lijianjun938@126.com; Zhao Shuiping, Email: zhaosp1009@163.com; Gao Runlin, Email: gaorunlin@citmd.com

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球范围内威胁人类生命健康的最主要的慢性非传染性疾病。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)为主的 CVD(如缺血性心脏病和缺血性脑卒中等)是我国城乡居民第 1 位死亡原因,占死因构成的 40% 以上^[1]。近年来,我国 ASCVD 的疾病负担仍继续增加^[2],防控工作形势严峻。

流行病学、遗传学和临床干预研究证据充分证实,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是 ASCVD 的致病性危险因素^[3]。新近研究还提示,其他含有载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)的脂蛋白,包

括富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)及其残粒,以及脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)],也参与 ASCVD 的病理生理过程^[3]。

20 世纪美国年龄标化冠心病死亡率自 1968 年呈现下降拐点,1980—2000 年下降 40% 以上,其中控制危险因素的贡献占 44%,贡献率最大的为总胆固醇(total cholesterol, TC)水平的降低,权重占 24%^[4]。然而,资料显示我国居民 TC、LDL-C、甘油三酯(triglyceride, TG)水平 2012 年较 2002 年有明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)明显降低;≥18 岁人群血脂异常患病率明显升高^[5],而居民对血脂异常

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038

收稿日期 2023-01-19 本文编辑 付晓霞

引用本文:中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023 年)[J].中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.



的知晓率、治疗率和控制率均处于较低水平。因此,我国面临 ASCVD 疾病负担持续上升趋势,血脂管理刻不容缓。

2007 年在原国家卫生部疾控局支持下,中华医学会心血管病学分会组织多学科专家组成的联合委员会在 1997 年《血脂异常防治建议》^[6]的基础上制订了《中国成人血脂异常防治指南》^[7]。2016 年在原国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制中心的支持下,由国家心血管病中心国家心血管病专家委员会组织多学科专家,综合国内外血脂领域研究的最新进展,尤其是国内的流行病学和临床研究证据,结合国际血脂指南对其进行了全面更新,制订了《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[8],提出了更适合国人的血脂管理建议,对包括基层在内的血脂异常防治起到了重要指导作用^[9]。

《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》发布后,世界范围内血脂领域的研究又取得了突破性进展,进一步明确了 LDL-C 与动脉粥样硬化的因果关系;降脂药物的联合应用和降脂新药如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (preprotein converting enzyme subtilisin kexin 9, PCSK9) 抑制剂的应用,可使 LDL-C 水平降低 50%~70%,在他汀类药物治疗基础上进一步减少主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),再度证实了更大幅度降低 LDL-C 可带来更多的心血管保护作用^[10-11]。这些新的临床试验结果促使诸多国外血脂指南进行了更新和修订^[12-13],趋于达到更严格的 LDL-C 控制目标,尤其对于 ASCVD 超高危患者;另外,与血脂相关的剩余风险研究也取得较大进展。

基于上述背景,国家心血管病专家委员会联合中华医学会心血管病学分会、内分泌学分会、糖尿病学分会、检验医学分会及中国卒中学会,由多学科专家组成联合专家委员会,对《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》进行更新,旨在指导临床实践,全面提升我国血脂管理水平,推进 ASCVD 防治。

考虑到人群血脂合适水平随 ASCVD 危险分层的级别不同而不同,在没有危险因素的人群中,可视为“正常”的 LDL-C 水平,对 ASCVD 超(极)高危患者而言则属明显升高。因此,指南修订专家委员会经认真讨论后,决定将“血脂异常防治指南”修改为“血脂管理指南”。另外,血脂异常和动脉粥样硬化开始于儿童,血

脂需从儿童时期开始管理,本指南包含了儿童血脂管理的内容,覆盖从儿童到老年全生命周期的血脂管理。因此,专家委员会一致同意将新修订的指南更名为《中国血脂管理指南(2023 年)》。

本指南修订过程遵循世界卫生组织和中华医学会制订/修订指南的基本方法及程序^[14]。首先在专家委员会成员中广泛征集新指南需要更新的主要内容和核心问题,经研究梳理后确定了 6 个方面(指南修订的总体原则、更新的主要内容、ASCVD 总体风险评估、降脂治疗的目标、降脂治疗的药物和非药物治疗措施、儿童及特殊人群的血脂管理)共 15 个核心问题。指南修订工作组根据核心问题制定了文献检索和评价策略,在中英文文献数据库全面检索后提供给专家进行系统综述和评价,特别注意收集和采用国内临床研究及人群队列研究的成果和数据。在编写过程中,专家委员会召开了 7 次专题研讨会,对核心问题进行学术讨论。在文献系统评价的基础上,专家委员会经反复研究讨论形成共识,提出推荐建议及证据水平,当专家意见经反复讨论仍有分歧时,接受大多数专家的共识意见。

本指南对推荐类别及证据等级的定义表述借鉴欧美相关血脂指南^[12-13]。

本指南对推荐类别的定义表述如下:

I 类:已证实和/或一致公认有益、有用或有效的治疗或操作,推荐使用。

II 类:有用和/或有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的治疗或操作。

II a 类:有关证据、观点倾向于有用和/或有效,应用这些治疗或操作是合理的。

II b 类:有关证据、观点尚不能充分证明有用和/或有效,可考虑应用。

III 类,已证实和/或一致公认无用和/或无效,并对一些病例可能有有害的治疗或操作,不推荐使用。

本指南对证据等级水平的定义表述如下:

证据水平 A:证据基于多项随机临床试验(randomized clinical trial, RCT)或荟萃分析。

证据水平 B:证据基于单项 RCT 或多项非随机对照研究。

证据水平 C:仅为专家共识意见和/或基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

一、血脂异常流行特征

要点提示

1. 近几十年来,中国人群的血脂水平、血脂异常患病率明显增加,以高胆固醇血症的增加最为明显。

2. 动脉粥样硬化性心血管疾病超(极)高危人群的降脂治疗率和达标率较低,亟需改善。

20 世纪 80 年代以来,我国人群,包括儿童和青少年,血脂水平变化显著,血脂异常患病率明显增加^[15-20]。

血脂成分的平均水平是评价人群血脂变化趋势的重要指标。2018 年全国调查数据显示,我国≥18 岁成人血清 TC 平均为 4.8 mmol/L, LDL-C 为 2.9 mmol/L, TG 为 1.7 mmol/L^[20],与 2002、2010、2015 年进行的全国性调查获得的数据相比,各项血脂成分的平均水平均明显升高^[15-16]。一项近期发表的覆盖全球 200 个国家的研究报告显示^[18],1980 年,中国成人 TC 和非 HDL-C 的平均水平处于全球较低的分级之列,明显低于西方国家;而 2018 年,中国成人的 TC 和非 HDL-C 的平均水平则达到或超过了一些西方国家的平均水平。同时,儿童和青少年血脂水平也呈升高趋势。北京儿童和青少年代谢综合征研究调查显示^[19],2014 年 6~18 岁儿童青少年的血清 TC、LDL-C 和非 HDL-C 平均水平分别为 4.3、2.4 和 2.8 mmol/L,较 10 年前明显上升。人群血清胆固醇水平的升高预计可导致 2010—2030 年我国心血管事件增加约 920 万例^[21]。遏制人群血清胆固醇平均水平的继续升高是我国 ASCVD 预防的重要目标。

中国成人血脂异常患病率近年来一直维持在较高水平^[15, 20, 22]。2018 年全国调查结果显示,≥18 岁成人血脂异常总患病率为 35.6%^[20],与 2015 年全国调查的血脂异常患病率相比依然有所上升^[15];其中高 TC 血症(TC≥6.2 mmol/L)患病率的增加最为明显^[20]。与 2015 年的数据相比,2018 年高 TC 血症年龄标化患病率增高近 1 倍(从 4.9% 增至 8.2%)。高 LDL-C 血症患病率也持续上升,2018 年≥18 岁成人 LDL-C≥4.1 mmol/L 的比例为 8.0%,而 2010 年和 2015 年≥18 岁成人 LDL-C≥4.1 mmol/L 的比例分别为 5.6% 和 7.2%^[15, 20]。我国儿童和青少年的高 TC 血症患病率也明显升高^[23]。2012 年全国 7 个省、自治区、直辖市 6~17 岁儿童和

青少年调查显示^[24],5.4% 的儿童和青少年有高 TC 血症(TC>5.2 mmol/L),较 10 年前升高约 1.5 倍,儿童中高 TG 和低 HDL-C 血症则更为常见。

提高公众或 ASCVD 患者对血脂异常的知晓率、治疗率和控制率则是 ASCVD 一级预防、二级预防的核心策略。2012—2015 年进行的调查显示,中国≥35 岁成人对血脂异常的知晓率仅为 16.1%^[25]。对于 ASCVD 高危人群和患者,防治重点是提高降胆固醇药物的治疗率和 LDL-C 的达标率。在一级预防的 ASCVD 高危人群中,降脂药物的治疗率仅为 5.5%;在已患 ASCVD 人群中,降脂药物的治疗率为 14.5%,LDL-C 达标率仅为 6.8%^[17]。此外,在全国 246 家医院的 104 516 例急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)住院患者中,采用《超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识》^[26]的标准进行分析显示^[27],75.1% 患者为超高危患者,入院时 LDL-C 达标率(<1.4 mmol/L)仅为 6.6%;在具有出院处方信息的患者中,95.1% 的患者出院时仅接受他汀类药物单药治疗。最新一项 9 944 例包括慢性冠心病、缺血性脑卒中和周围血管疾病的 ASCVD 患者的随访研究提示^[28],中国 ASCVD 患者中 26% 为超高危患者,LDL-C 达标率仅为 13%。由此可见,我国人群的血脂管理工作亟待加强。

二、血脂与脂蛋白

要点提示

1. 与临床密切相关的血脂成分主要包括胆固醇和甘油三酯。

2. 血液中胆固醇和甘油三酯主要存在于脂蛋白中,包括乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和脂蛋白(a)。

血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂(如磷脂)等的总称,与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。血脂不溶于水,必须与特殊的蛋白质,即载脂蛋白(apoprotein, Apo),结合形成脂蛋白才能溶于血液,被运输至组织进行代谢。

脂蛋白分为乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)。

此外,还有一种脂蛋白称为Lp(a)。脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和功能见表1。

(一)CM

CM由小肠合成,是血液中颗粒最大的脂蛋白,密度最低,主要成分是TG。正常人空腹12h后采血时,血清中无CM。餐后以及某些病理状态下血液中含有大量CM时,血液外观白色混浊,称为“乳糜血”。

(二)VLDL

VLDL由肝脏合成,其TG含量约占50%~65%,与CM一起统称为TRL。由于VLDL分子比CM小,TG正常时,空腹12h的血清清亮透明,当空腹血清TG水平>3.4 mmol/L时,血清呈乳状光泽直至混浊。

(三)LDL

LDL由VLDL转化而来,LDL颗粒中约含50%的胆固醇,是血液中胆固醇含量最多的脂蛋白,故称为富含胆固醇的脂蛋白。由于LDL颗粒小,即使LDL-C的浓度很高,血清也不会混浊。

LDL中的Apo 95%以上为ApoB100。LDL将胆固醇运送到外周组织,大多数LDL是通过肝细胞和肝外组织的LDL受体(LDL receptor, LDLR)行分解代谢。LDL在动脉粥样硬化的发生和发展中起着关键作用。此外,由于不同的理化、代谢和功能的差异导致LDL颗粒间存在一定的异质性。根据颗粒大小和密度高低不同,可将LDL分为不同的亚组

分,包括大而轻、中间型及小而密的LDL(small dense low-density lipoprotein, sdLDL),后者可能具有更强的致动脉粥样硬化的作用^[29]。

(四)HDL

HDL主要由肝脏和小肠合成,为颗粒最小的脂蛋白,其中脂质和蛋白质部分几乎各占一半。HDL中的Apo以ApoA1为主。HDL也是一类异质性脂蛋白,可分为不同亚组分。这些HDL亚组分在形状、密度、颗粒大小、电荷和抗动脉粥样硬化特性等方面均不相同。

(五)Lp(a)

Lp(a)由LDL样颗粒和Apo(a)组成,两者以二硫键共价结合。Lp(a)具有显著的多态性,源于Apo(a)肽链长度不一。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。

目前,绝大多数研究支持Lp(a)是ASCVD和钙化性主动脉瓣狭窄的独立危险因素^[30-32]。

(六)TRL

TRL包含CM与VLDL,TG含量丰富。ApoB是TRL最主要的结构蛋白。含有ApoB100的VLDL由肝脏合成后,可被代谢成VLDL残粒、IDL和LDL。含有ApoB48的CM由小肠合成,直径较大,可代谢为CM残粒。

TRL及其残粒与ASCVD风险相关。在使用他

表1 脂蛋白的物理及生物学特性和功能

分类	密度(g/ml)	直径(nm)	主要脂质成分(%)				载脂蛋白		主要来源	功能
			TG	胆固醇酯	磷脂	胆固醇	主要	其他		
CM	<0.950	80~100	90~95	2~4	2~6	1	B48	A1, A2, A4, A5	小肠合成	将食物中的TG和胆固醇从小肠转运至其他组织
VLDL	0.950~1.006	30~80	50~65	8~14	12~16	4~7	B100	A1, C2, C3, E, A5	肝脏合成	转运内源性TG至外周组织,经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	1.006~1.019	25~30	25~40	20~35	16~24	7~11	B100	C2, C3, E	VLDL中TG经脂酶水解后形成	属LDL前体,部分经肝脏代谢
LDL	1.019~1.063	20~25	4~6	34~35	22~26	6~15	B100		VLDL和IDL中TG经脂酶水解后形成	胆固醇的主要载体,经LDL受体介导而被外周组织摄取和利用
HDL	1.063~1.210	8~13	7	10~20	55	5	A1	A2, C3, E, M	主要是肝脏和小肠合成	促进胆固醇从外周组织移去,转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布
Lp(a)	1.055~1.085	25~30	4~8	35~46	17~24	6~9	Apo(a)	B100	在肝脏或肝外Apo(a)通过二硫键与LDL形成的复合物	功能尚不完全清楚

注:CM为乳糜微粒,VLDL为极低密度脂蛋白,IDL为中间密度脂蛋白,LDL为低密度脂蛋白,HDL为高密度脂蛋白,Lp(a)为脂蛋白(a),TG为甘油三酯,Apo(a)为载脂蛋白(a)



汀类药物治疗的人群中,TRL 仍是除 LDL-C 以外的脂质相关心血管残余风险的因素之一,特别是部分特殊人群如糖尿病患者等^[12, 33-36]。

三、血脂检测项目

要点提示

1. 临床血脂检测的常规项目包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇;载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、脂蛋白(a)等已被越来越多临床实验室作为血脂检测项目。

2. 非高密度脂蛋白胆固醇可通过计算获得,是降脂治疗的次要干预靶点。

临床上血脂检测的常规项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。利用 TC 减去 HDL-C,即可获得非 HDL-C,非常简便实用。国内诸多大型医院也开展了 ApoA1、ApoB、Lp(a)检测^[37-38]。此外,部分有条件的单位可进行 sdLDL-C、脂蛋白颗粒或亚组分等检测,其临床应用价值也日益受到关注^[38-40]。

(一)TC

TC 是指血液中各脂蛋白所含胆固醇之总和。影响 TC 水平的主要因素如下。

1. 年龄与性别:TC 水平常随增龄而增高,但到 70 岁后不再上升甚或有所下降,中青年女性低于男性,女性绝经后 TC 水平较同年龄男性高。

2. 饮食习惯:长期高胆固醇、高饱和脂肪酸摄入可造成 TC 升高。

3. 遗传因素:与脂蛋白代谢相关酶或受体基因发生突变,是 TC 显著升高的主要原因。

空腹或非空腹血标本均可用于 TC 检测,结果无明显差别^[38]。

(二)TG

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、性别以及生活习惯(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^[37-38]。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 4.52 mmol/L,则需采集空腹标本进行血脂检测以评估 TG 浓度^[39-40]。

(三)LDL-C

LDL 颗粒中胆固醇占比约为 50%,LDL-C 浓度

基本能反映血液 LDL 颗粒水平。影响 TC 的因素同样也可影响 LDL-C 水平。利用 Friedewald 公式(LDL-C=TC-HDL-C-TG/2.2)可直接计算 LDL-C,曾是国际上最普遍的 LDL-C 测定方法,目前仍在许多国家使用^[37-38]。但对 TG \geq 4.52 mmol/L 或某些异常脂蛋白血症的标本,宜使用直接测定法检测血清 LDL-C 水平^[41-42]。匀相法是我国目前测定 LDL-C 的主要方法^[37-38, 42]。

(四)HDL-C

HDL-C 高低明显受遗传因素的影响。严重营养不良者,伴随血清 TC 明显降低,HDL-C 也低下。肥胖者 HDL-C 也多偏低。吸烟可使 HDL-C 下降。糖尿病、肝炎和肝硬化等疾病状态可伴有低 HDL-C。高 TG 血症患者往往伴有低 HDL-C。而运动可使 HDL-C 轻度升高。

HDL 中胆固醇含量比较稳定,故目前多通过检测其所含胆固醇的量,间接了解血中 HDL 水平。通常情况下血清 HDL-C 水平与 ASCVD 发病风险呈负相关^[37-38, 43]。

(五)非 HDL-C

非 HDL-C 是指血液中除 HDL 以外其他脂蛋白所含胆固醇的总和,包括 VLDL、IDL、LDL 和 Lp(a)中的胆固醇。非 HDL-C 代表了含有 ApoB 脂蛋白颗粒中胆固醇的总量,计算公式如下:非 HDL-C=TC-HDL-C。国际上部分血脂指南建议将非 HDL-C 作为 ASCVD 一级预防和二级预防的首要目标^[29, 41]。

(六)ApoA1

正常人群 ApoA1 水平多在 1.20~1.60 g/L 范围内,女性略高于男性。ApoA1 是 HDL 颗粒的主要蛋白质成分(约占 65%~75%),而其他脂蛋白中 ApoA1 极少,所以血清 ApoA1 可以反映 HDL 颗粒水平,与 HDL-C 呈明显正相关,其临床意义也大体相似^[37-38]。少数情况如家族性高 TG 血症患者 HDL-C 往往偏低,但 ApoA1 不一定低,同时测定 ApoA1 与 HDL-C 有助于临床诊断。

(七)ApoB

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、IDL、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^[37-38]。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。

(八)Lp(a)

血清 Lp(a) 浓度主要与遗传有关,正常人群中 Lp(a) 水平呈明显偏态分布,且有地域和种族差异。通常以 300 mg/L 为切点,高于此水平者 ASCVD 风险增加^[37-38]。Lp(a) 升高是冠心病、缺血性脑卒中、外周血管疾病、冠状动脉钙化及钙化性主动脉瓣狭窄等的独立危险因素。此外,Lp(a) 增高还可见于多种炎症反应、肾病综合征、糖尿病肾病、妊娠和服用生长激素等^[38, 44-45]。

因 Apo(a) 具有明显多态性,不同 Apo(a) 异构体分子量不同,导致不同 Lp(a) 检测方法得到结果并不完全一致,检测结果单位有 nmol/L 与 mg/L 两种,但二者不可以直接换算或转换^[38, 44-45]。

(九)sdLDL 与脂蛋白颗粒及亚组分

sdLDL 被认为是促进动脉粥样硬化发生、发展的主要亚型。正常人群中血清 sdLDL-C 多在 0.2~1.4 mmol/L 范围内,sdLDL-C 测定有助于 ASCVD 风险评估及相关疾病严重程度的判断^[38, 46]。

此外,采用新型垂直自动密度梯度超速离心、磁共振波谱等新技术,可检测各种脂蛋白亚组分胆固醇含量与颗粒浓度,可能是评估 ASCVD 的脂质相关剩余风险的辅助手段^[38, 42, 47-48]。

各血脂项目测定数值的表达单位按国家标准为 mmol/L (或 g/L),国际上部分国家用 mg/dl,其相互转换系数如下:

TC、HDL-C、LDL-C: 1.0 mmol/L=38.6 mg/dl;

TG: 1.0 mmol/L=88.5 mg/dl;

ApoA1、ApoB: 0.01 g/L=1 mg/dl。

血脂检测结果的准确性受多种因素影响,建议按《临床血脂检测》要求进行临床检测工作(附件)。

四、ASCVD 总体风险评估

要点提示

1. 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)总体风险评估是血脂干预决策的基础。
2. 推荐采用基于我国人群长期队列研究建立的“中国成人 ASCVD 总体发病风险评估流程图”进行风险评估。
3. 对 <55 岁且 ASCVD 10 年风险为中危者进一步进行余生风险评估。
4. ASCVD 10 年风险为中危且余生风险不属于高危的个体,应考虑结合风险增强因素决定干预措施。

大量观察性研究和临床试验证实 LDL-C 是 ASCVD 的致病性危险因素^[49-50]。然而,个体发生 ASCVD 风险的高低不仅取决于 LDL-C 水平高低,还取决于同时存在的疾病状态及其他 ASCVD 危险因素的数目和水平^[51-53]。即使对于 LDL-C 水平相同的个体,其他情况不同也会导致 ASCVD 总体风险存在明显差异,多个疾病状态或危险因素共存可显著增加 ASCVD 的总体风险。此外,对于已经发生 ASCVD 的患者,其心血管事件复发的风险亦有较大差别。即使按超(极)高危的标准控制血脂、血压和血糖等危险因素后,仍可能具有较高的剩余风险^[54]。RCT 已经证实风险较高的 ASCVD 患者从强化降 LDL-C 治疗中获益更显著^[55-56]。因此,对于已经患有 ASCVD 的患者也应进一步进行风险评估,从而不断完善干预措施,降低复发风险,改善患者预后。无论是对于预防 ASCVD 发生的一级预防,还是改善 ASCVD 预后的二级预防,全面评价 ASCVD 总体风险不仅有助于确定血脂异常患者降脂治疗的决策,也有助于临床医生针对患者风险水平制定个体化的综合治疗决策,从而最大程度降低患者 ASCVD 总体风险,同时避免过度治疗造成的潜在危害。

目前,国内外发布的血脂异常防治相关指南的核心内容均包括 ASCVD 发病总体风险的评估方法和危险分层的标准^[8, 12-13, 57]。《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》也强调:依据 ASCVD 发病风险采取不同强度干预措施是血脂异常防治的核心策略,ASCVD 总体风险评估是血脂异常治疗决策的基础,推荐采用基于我国人群长期队列研究建立的“ASCVD 总体发病风险评估流程图”进行风险评估和分层^[8]。本次修订在《中国成人血脂异常防

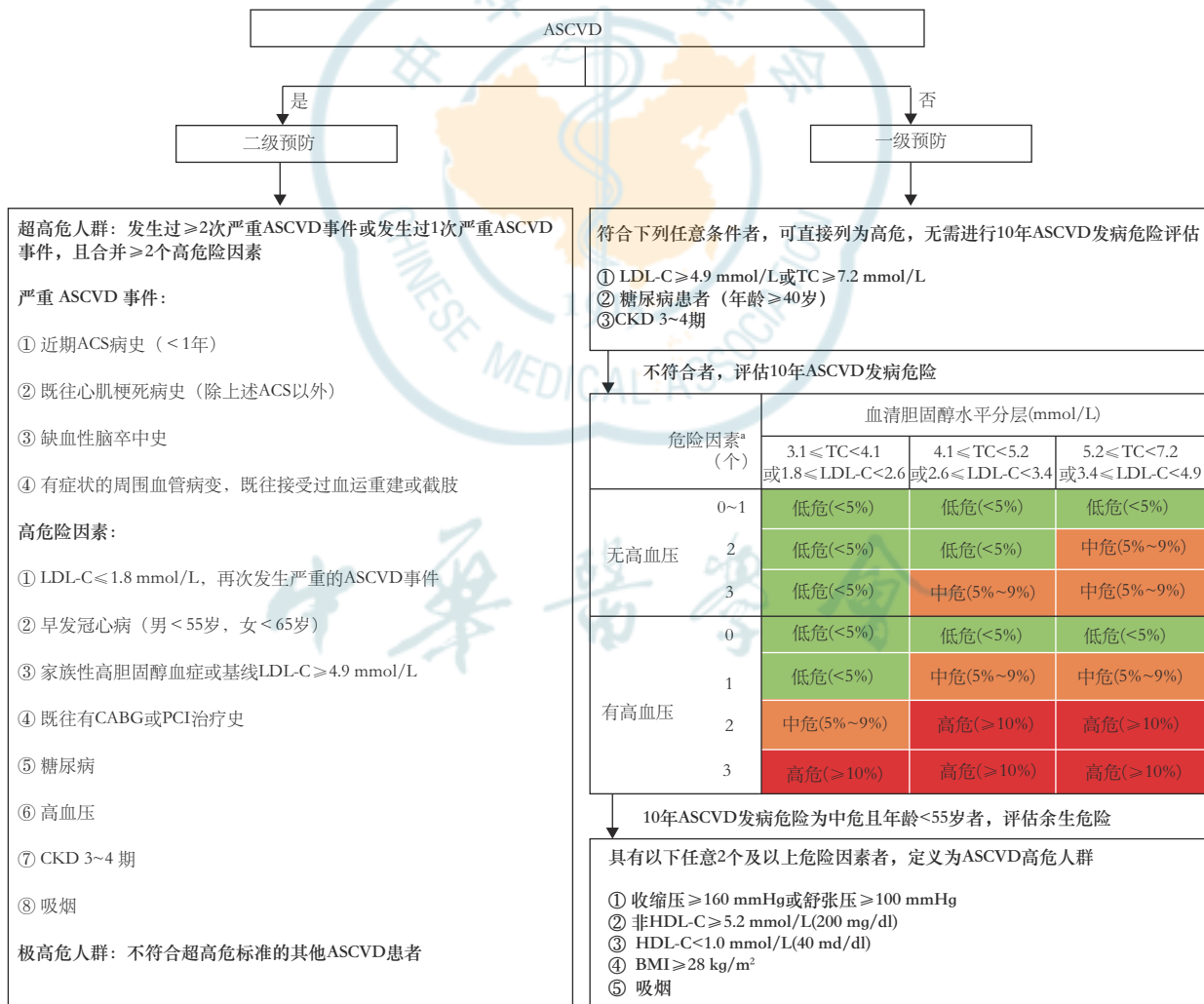


治指南(2016年修订版)》对ASCVD风险评估推荐建议的基础上,结合最新研究证据和国内外指南与共识,对2016版指南的风险评估流程进行了更新:(1)按是否患有ASCVD分为二级预防和一级预防两类情况;(2)在已患有ASCVD的二级预防人群中进一步划分出超(极)高危的危险分层^[26, 28, 55-56]; (3)在尚无ASCVD的一级预防人群中,增加慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3~4期作为直接列为高危的3种情况之一^[57]。

ASCVD总体风险评估流程如图1所示。

首先,按照是否患有ASCVD划分为二级预防和一级预防两类情况。在已诊断ASCVD的人群中,将发生过≥2次严重ASCVD事件或发生过1次严重ASCVD事件且合并≥

2个危险因素者列为超高危人群,其他ASCVD患者列为极高危人群。在尚无ASCVD的人群中,符合如下3个条件之一者,直接列为高危人群,不需要再进行ASCVD 10年发病风险评估:(1)LDL-C≥4.9 mmol/L或TC≥7.2 mmol/L;(2)年龄≥40岁的糖尿病患者;(3)CKD 3~4期。不具有以上3种情况的个体(包括<40岁的糖尿病患者),在考虑是否需要降脂治疗时,应进行未来10年间ASCVD总体发病风险的评估:按照LDL-C、有无高血压及其他ASCVD危险因素个数分成21种组合,10年发病平均风险<5%,5%~9%和≥10%分别定义为低危、中危和高危。对于ASCVD 10年发病风险为中危的人群,



ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;ACS:急性冠脉综合征;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;CABG:冠状动脉旁路移植术;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;TC:总胆固醇;CKD:慢性肾脏病;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;BMI:体重指数。1 mmHg=0.133 kPa。危险因素的水平均为干预前水平。^a危险因素包括吸烟、低HDL-C、年龄≥45/55岁(男性/女性);<40岁的糖尿病患者危险分层参见特殊人群糖尿病部分

图1 中国成人ASCVD总体发病风险评估流程图

如果年龄 <55 岁, 则需进行 ASCVD 余生风险的评估。具有以下任意 2 个或以上危险因素者 ASCVD 余生风险为高危: (1) 收缩压 ≥160 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或舒张压 ≥100 mmHg; (2) 非 HDL-C ≥5.2 mmol/L; (3) HDL-C <1.0 mmol/L; (4) 体重指数 ≥28 kg/m²; (5) 吸烟。

需要说明的是, 在临床实践中, 每位患者的实际情况可能较为复杂, 特别是对于风险评估结果为中危的人群, 是否启动他汀类药物有时难以确定。这种情况下可考虑结合 ASCVD 风险增强因素 (表 2)^[58-73], 患者合并有多个风险增强因素时更倾向按高危处理。此外, 医患双方也可参考基于我国人群队列研究研发的数字化心脑血管病风险评估工具^[53, 58], 对风险进行充分讨论, 在考虑患者意愿的前提下进一步确定是否启动干预措施。

五、血脂合适水平的参考标准

在常用的血脂指标中, 与 ASCVD 发病风险呈因

表 2 动脉粥样硬化性心血管疾病风险增强因素

项目	内容
靶器官损害	冠状动脉钙化 ≥100 AU ^[59-60] 超声示颈动脉内膜中层厚度 ≥0.9 mm 或存在颈动脉粥样斑块 ^[60-62] 踝/臂血压指数 <0.9 ^[59-60] 左心室肥厚: 心电图 Sv ₁ +Rv ₅ (Rv ₆) 电压 >3.8 mV, 或超声心动图示左心室质量指数 >109/105 g/m ² (男性/女性), 或室间隔厚度 ≥11 mm ^[63-65]
血清生物标志物	非 HDL-C ≥4.9 mmol/L ^[66-68] ApoB ≥1.3 g/L ^[66-67] Lp(a) ≥500 mg/L ^[66-69] TG ≥2.3 mmol/L ^[70-72] 高敏 C 反应蛋白 ≥2.0 mg/L ^[59-60]
其他因素	肥胖或腹部肥胖 ^[73] 、早发心血管疾病家族史 [发病年龄 <55/65 岁 (男性/女性)] ^[53, 60] 等

注: 非 HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇, ApoB 为载脂蛋白 B, Lp(a) 为脂蛋白(a), TG 为甘油三酯

表 3 中国 ASCVD 一级预防低危人群主要血脂指标的参考标准^a

分类	TC	LDL-C	HDL-C	TG	非 HDL-C	Lp(a)
理想水平	-	<2.6	-	-	<3.4	-
合适水平	<5.2	<3.4	-	<1.7	<4.1	<300
边缘升高	≥5.2 且 <6.2	≥3.4 且 <4.1	-	≥1.7 且 <2.3	≥4.1 且 <4.9	-
升高	≥6.2	≥4.1	-	≥2.3	≥4.9	≥300
降低	-	-	<1.0	-	-	-

注: ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病, TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, TG 为甘油三酯, Lp(a) 为脂蛋白(a)。^a参考标准仅针对 ASCVD 一级预防低危人群。表中所列数值是干预前空腹 12 h 测定的血脂水平。-: 无。Lp(a) 单位为 mg/L, 余均为 mmol/L

要点提示

1. 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的参考水平仅适用于动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 总体风险为低危的人群。
2. 在临床实践中判断患者 LDL-C 控制水平时应参照 ASCVD 总体发病风险。

果关系且作为临床首要治疗靶点的血脂指标是 LDL-C。对于 ASCVD 风险不同人群, LDL-C 的合适水平和升高的判断标准不同, 启动降脂药物治疗的 LDL-C 水平和 LDL-C 的治疗目标也有所不同^[12, 29]。由于中国 ≥18 岁成人大部分为 ASCVD 低危人群^[17], 因此, 表 3 列出了适用于 ASCVD 低危人群的主要血脂指标的参考标准, 有助于医务人员和公众对血脂水平有基本认知。因非 HDL-C 和 Lp(a) 在临床实践中的应用不断增加, 其合适水平参考值也列于表 3 中。

六、血脂异常分类

要点提示

血脂异常分类比较复杂, 常用的有病因分类和临床分类 2 种, 最实用的是临床分类。

血脂异常通常指血清中胆固醇和/或 TG 水平升高, 俗称高脂血症。实际上血脂异常也泛指包括低 HDL-C 血症在内的各种血脂异常。分类较繁杂, 常用的有病因分类和临床分类 2 种, 最实用的是临床分类^[41, 74-75]。

(一) 血脂异常病因分类

1. 原发性 (遗传性) 血脂异常: 原发性血脂异常是指无明确可引起血脂异常的继发因素, 如疾病、药物等, 所致的血脂异常。原发性血脂异常大多是由于单一基因或多个基因突变所致, 具有家族聚集性, 有明显的遗传倾向, 特别是单一基因突变者, 故临床上又称为遗传性或家族性高脂血症。

家族性高胆固醇血症 (familial

hypercholesterolemia, FH)属于单基因、常染色体遗传性胆固醇代谢异常,多为显性遗传,隐性遗传罕见。目前公认的FH致病基因包括3个显性遗传基因:LDLR、ApoB、PCSK9;1个隐性遗传基因:LDLR衔接蛋白1(LDL receptor adaptor protein 1, LDLRAP1)。≥90%的FH患者为LDLR致病性突变所致,其次为ApoB致病性突变,后者在中国FH患者中比例较高^[76]。随着基因测序技术的发展,越来越多的基因,如信号转导衔接蛋白1、溶酶体酸脂脂肪酶、马铃薯块茎储藏蛋白样磷脂酶结构域-5、ApoE等被认为可能与FH的发病相关^[77]。

FH基因型可分为杂合子型FH(heterozygous FH, HeFH)、纯合子型FH(homozygous FH, HoFH)、复合杂合子型和双重杂合子型FH 4种类型,以HeFH为多见。估测HeFH患病率1/250~1/200, HoFH为1/(16万~32万)。由于FH患者从出生就处于高血清LDL-C水平暴露状态,所以ASCVD风险明显增高^[78-79]。

家族性高TG血症是由一基因突变所致,通常是参与TG代谢的脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)或ApoC2或ApoA5基因突变导致^[80],表现为重度高TG血症(TG>10 mmol/L),其发病率约为1/100万。轻中度高TG血症通常具有多个基因突变特性^[81](表4)。

2.继发性(获得性)血脂异常:继发性血脂异常通常是指由导致血清脂质和脂蛋白代谢改变的潜在的系统性疾病、代谢状态改变、不健康饮食以及某些药物引起的血脂异常。继发性血脂异常与原发性血脂异常可能产生相似的后果。

如摄取富含饱和脂肪酸和胆固醇的饮食可引起胆固醇水平升高,酒精过量可导致高TG血症。药物可引起继发性血脂异常,如糖皮质激素、雌激素、维甲酸、环孢素、抗抑郁药物、血管内皮生长因

子抑制剂、芳香化酶抑制剂等。

引起血脂异常的疾病主要有肥胖、糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾功能衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等。

(二)血脂异常临床分类

从实用角度出发,血脂异常可进行简易的临床分类(表5)^[82]。

七、血脂筛查

要点提示

- 1.血脂检测是发现血脂异常、评估动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险和确定干预策略的基础。
- 2.血脂筛查是提高血脂异常早期检出率和知晓率的有效方式。
- 3.血脂检测的频率应依据年龄、ASCVD风险及治疗措施监测的需要而定。

血脂异常的检出主要依靠常规医疗服务和健康体检。早期检出血脂异常并监测血脂水平变化是评估ASCVD风险并有效实施ASCVD防治措施的重要基础。虽然我国绝大部分医疗机构均具备血脂常规检测的条件,但成人血脂异常的检出率和知晓率均较低。提高血脂异常的检出率和知晓率的主要策略是:(1)提高大众对血脂定期检测重要性的认识;(2)增加常规医疗服务中为就诊者提供的血脂检测机会;(3)鼓励健康体检服务将血脂检测作为常规检查项目;(4)将儿童和青少年血脂检测列入小学、初中和高中入学体检的常规项目。

血脂筛查的频率和检测指标建议如下。

1.<40岁成年人每2~5年进行1次血脂检测(包

表4 原发性(遗传性)脂蛋白代谢相关疾病

疾病名称	估测患病率	致病基因	对脂蛋白的影响
HeFH	1/250~1/200	LDLR、ApoB、PCSK9	LDL-C ↑
HoFH	1/320 000~1/160 000	LDLR、ApoB、PCSK9、LDLRAP1	LDL-C ↑ ↑
混合型家族性高脂血症	1/200~1/100	上游转录因子1+修饰基因	LDL-C ↑, VLDL-C ↑, ApoB ↑
家族性异常β-脂蛋白血症	1/5 000	ApoE	IDL和VLDL残粒(βVLDL) ↑ ↑
家族性脂蛋白脂酶缺乏症(家族性乳糜微粒综合征)	2/1 000 000	LPL、ApoC2、ApoA5、GPIIIBP1、LMF1	乳糜微粒和VLDL-C ↑ ↑
丹吉尔病(无α脂蛋白血症)	1/1 000 000	ABCA1	HDL-C ↓ ↓
家族性LCAT缺乏症	1/1 000 000	LCAT	HDL-C ↓

注:HeFH为杂合子型家族性高胆固醇血症, HoFH为纯合子型家族性高胆固醇血症, LCAT为卵磷脂胆固醇酰基转移酶, LDLR为低密度脂蛋白受体, Apo为载脂蛋白, PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9, LDLRAP1为低密度脂蛋白受体衔接蛋白1, LPL为脂蛋白酯酶, GPIIIBP1为甘油磷酸肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1, LMF1为脂肪酶成熟因子1, ABCA1为三磷酸腺苷结合盒转运体A1, LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇, VLDL-C为极低密度脂蛋白胆固醇, IDL为中间密度脂蛋白, VLDL为极低密度脂蛋白, βVLDL为β极低密度脂蛋白, HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇

表5 血脂异常的临床分类

分型	TC	TG	HDL-C	相当于WHO表型 ^[82]
高胆固醇血症	增高	-	-	II a
高甘油三酯血症	-	增高	-	IV、I
混合型高脂血症	增高	增高	-	II b、III、IV、V
低高密度脂蛋白胆固醇血症	-	-	降低	-

注:TC为总胆固醇,TG为甘油三酯,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,WHO为世界卫生组织;-:无

括TC、LDL-C、HDL-C和TG),≥40岁成年人每年至少应进行1次^[83]。

2. ASCVD高危人群(参见ASCVD风险评估部分)应根据个体化防治的需求进行血脂检测。

3. 在上述人群接受的血脂检测中,应至少包括1次Lp(a)的检测^[12, 45]。

4. 血脂检测应列入小学、初中和高中体检的常规项目。

5. FH先证者的一级和二级亲属均应进行血脂筛查,增加FH的早期检出率。

血脂检查的重点对象为:(1)有ASCVD病史者。(2)存在多项ASCVD危险因素(如高血压、糖尿病、肥胖、吸烟)的人群。(3)有早发ASCVD家族史者(指男性一级直系亲属在55岁前或女性一级直系亲属在65岁前患ASCVD),或有家族性高脂血症患者。(4)皮肤或肌腱黄色瘤及跟腱增厚者。

八、血脂异常治疗原则

要点提示

1. 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是防治动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的首要干预靶点,非高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)为次要干预靶点。

2. 根据个体的ASCVD风险确定相应的LDL-C及非HDL-C目标值。

3. 健康的生活方式是降低LDL-C及非HDL-C的基础。

4. 降LDL-C治疗以中等剂量他汀类药物为初始治疗。

5. 他汀类药物治疗后LDL-C未达标时应考虑联合胆固醇吸收抑制剂和/或前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂。

6. 他汀类药物治疗后甘油三酯仍升高的高危ASCVD患者可联合高纯度二十碳五烯酸或高纯度ω-3脂肪酸或贝特类药物以降低ASCVD风险。

(一)血脂干预靶点及管理

临床上,需要综合血脂基础、流行病学、遗传学和临床干预等研究证据,提出血脂管理的首要干预靶点、次要干预靶点及管理建议(表6)^[49-50, 84-89]。

表6 血脂干预靶点及管理建议

推荐建议	推荐类别	证据等级
LDL-C作为ASCVD风险干预的首要靶点 ^[49-50, 84]	I	A
非HDL-C作为糖尿病、代谢综合征、高TG、极低LDL-C患者ASCVD风险干预的靶点 ^[85-86]	I	B
ApoB作为糖尿病、代谢综合征、高TG、极低LDL-C患者ASCVD风险干预的次要靶点 ^[85-86]	II a	C
高TG作为LDL-C达标后ASCVD高危患者管理指标 ^[11, 87-88]	II a	B
高Lp(a)作为ASCVD高危患者的管理指标 ^[69, 89]	II a	C
不推荐HDL-C作为干预靶点	III	A

注:LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,TG为甘油三酯,ApoB为载脂蛋白B,Lp(a)为脂蛋白(a)

1. LDL-C: LDL-C是首要降脂靶点。评估ASCVD风险的常规血脂指标包括TC、LDL-C、HDL-C和TG。在绝大多数降脂干预研究中,均采用LDL-C作为观察降脂效果与ASCVD风险下降关系的指标。荟萃分析显示LDL-C每降低1 mmol/L,ASCVD事件降低20%~23%^[49-50, 84]。因此,绝大多数国家或地区的血脂管理指南均推荐LDL-C作为降脂治疗的首要目标。

2. 非HDL-C:非HDL-C是次要降脂靶点。所有含ApoB的脂蛋白颗粒都具有潜在致动脉粥样硬化作用。在TRL比例增加的情况下,如高TG血症、糖尿病、代谢综合征、肥胖、极低LDL-C等,LDL-C作为首要目标存在一定的局限性,而非HDL-C代表全部致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇。有研究证实,不论是否接受他汀类药物治疗,非HDL-C较LDL-C能更好地预测ASCVD风险^[85-86]。虽然他汀类药物研究中关注的降脂目标是LDL-C,他汀类药物可轻度降低TG和升高HDL-C,在他汀类药物研究的荟萃分析中发现,ASCVD降低幅度与非HDL-C降低幅度的相关性较与LDL-C降低的相关性更好。此外,非HDL-C计算简单,且结果稳定,受TG波动和进餐后影响较小。非HDL-C适合作为TG轻或中度升高、糖尿病、代谢综合征、肥胖和极低LDL-C等特殊人群的降脂目标。

3. 其他干预及管理指标:(1)ApoB:不论颗粒大



小,所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒均含 1 个分子 ApoB。因此,理论上而言,ApoB 检测能更准确反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的数量。也有研究提示,ApoB 较 LDL-C 或非 HDL-C 可更好预测 ASCVD 风险^[85-86]。但目前 ApoB 测量尚未推广,检测成本相对较高,且相关临床干预研究的证据缺乏,主要作为糖尿病、代谢综合征、高 TG、极低 LDL-C 患者 ASCVD 风险干预的次要靶点。

(2)TG:是 ASCVD 的危险因素,危险分层时也作为 ASCVD 风险增强的危险因素。LDL-C 达标后,TG 仍高的患者,为进一步降低 ASCVD 风险,应同时降 TG 治疗。此外,严重高 TG 的患者,降低 TG 可减少胰腺炎发生风险。

(3)Lp(a):大量流行病学和遗传学研究显示,Lp(a)与 ASCVD 及主动脉瓣钙化密切相关^[69, 89],目前 Lp(a)主要作为 ASCVD 风险增强因素降低 Lp(a)的心血管结局大型临床研究正在进行中。

(4)HDL-C:低 HDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素,但通过药物治疗升高 HDL-C 并未能降低 ASCVD 风险,因此目前认为 HDL-C 不是血脂干预靶点。

(二)血脂干预靶点目标值

基于大规模临床研究的结果,为了有效降低 ASCVD 风险,提出了不同风险等级个体 LDL-C 和非 HDL-C 的目标值(表 7)^[10, 50, 90-97]。

表 7 降脂靶点的目标值

风险等级	LDL-C 推荐目标值(mmol/L)	推荐类别	证据等级
低危	<3.4 ^[90]	II a	B
中、高危 ^a	<2.6 ^[50, 91-93]	I	A
极高危	<1.8 且较基线降低幅度>50% ^[10, 93-97]	I	A
超高危	<1.4 且较基线降低幅度>50% ^[10, 93-97]	I	A

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇。^a合并糖尿病的动脉粥样硬化性心血管疾病高危患者血脂目标参见特殊人群中糖尿病章节。非 HDL-C 目标水平=LDL-C+0.8 mmol/L

设定 ASCVD 防治中血脂目标值的依据,主要来源于大规模 RCT 和荟萃分析的研究结果,也参考了来自于孟德尔随机化研究和观察性研究的数据。尽管这些研究没有系统探索 LDL-C 的具体目标值,但这些研究的荟萃分析结果一致显示 LDL-C 降幅越大、持续时间越长,ASCVD 风险下降越多。

多项他汀类药物一级预防临床研究显示,不论中危还是高危患者,与安慰剂相比,中等强度他汀类药物将 LDL-C 降至 2.6 mmol/L 以下可显著降低

ASCVD 风险或全因死亡^[50, 91, 93]。极高危患者的二级预防临床研究结果表明,LDL-C 降至 1.8 mmol/L 以下,能进一步显著降低 ASCVD 风险^[93]。二级预防研究的荟萃分析显示,对于大剂量他汀类药物治疗后 LDL-C 达到 1.8 mmol/L 以下的患者,LDL-C 下降>50% 进一步降低 ASCVD 风险,提示 LDL-C 下降>50% 可作为强化降脂的目标^[94-95]。他汀类药物联合依折麦布或 PCSK9 单克隆抗体(PCSK9 单抗)的研究显示,LDL-C 降至 1.4 mmol/L 以下可进一步降低 ASCVD 风险,且基线风险越高,绝对 ASCVD 风险下降越多^[10, 96-97]。RCT 的事后分析显示,即使 LDL-C 低于 1 mmol/L,ASCVD 事件降低仍与 LDL-C 水平呈线性负相关^[10]。

确定 LDL-C 治疗目标时,应考虑降脂的成本效益。一是治疗后 LDL-C 的绝对下降值,二是治疗对象的基线风险。根据患者不同的基线 ASCVD 风险制定不同的 LDL-C 目标,即基线风险越高,LDL-C 目标值则应越低。

(三)降脂达标的策略

降脂治疗的策略包括生活方式干预和药物治疗(表 8)^[10, 92, 96-111]。

表 8 降脂达标策略推荐

推荐建议	推荐类别	证据等级
生活方式干预是降脂治疗的基础	I	B
中等强度他汀类药物作为降脂达标的起始治疗 ^[92, 98-107]	I	A
中等强度他汀类药物联合治疗 LDL-C 不能达标者,联合胆固醇吸收抑制剂治疗 ^[96, 108]	I	A
中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂 LDL-C 仍不能达标者,联合 PCSK9 抑制剂 ^[10, 97]	I	A
基线 LDL-C 水平较高 ^a 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 ^[10, 97]	II a	A
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 ^[109-111]	II a	C

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。^a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

降脂治疗中首先推荐健康生活方式,包括合理膳食、适度增加身体活动、控制体重、戒烟和限制饮酒等,其中合理膳食对血脂影响较大(表 9)。关于 ASCVD 预防中的膳食推荐,较为一致的认识是要限制饱和脂肪酸及反式脂肪的摄入,增加水果、蔬菜、全谷薯类、膳食纤维及鱼类的摄入(表 10)^[112-119]。

尽管国外指南推荐的健康膳食模式主要是 DASH(dietary approaches to stop hypertension)膳食

表 9 生活方式对血脂的影响

生活方式对血脂影响	推荐级别	证据等级
降低 TC 和 LDL-C		
控制体重	I	A
增加身体活动	II a	B
降低 TG		
减少饮酒	I	A
增加身体活动	I	A
控制体重	I	A
升高 HDL-C		
增加身体活动	I	A
控制体重	I	A
戒烟	II a	B

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

表 10 降脂膳食治疗推荐

推荐建议	推荐类别	证据等级
应限制油脂摄入量,每日 20~25g。采用不饱和脂肪酸(植物油)替代饱和脂肪酸(动物油、棕榈油等) ^[112-114]	II a	A
避免摄入反式脂肪(氢化植物油等) ^[112, 114]	III	A
动脉粥样硬化性心血管疾病中危以上人群或合并高胆固醇血症患者应该考虑降低食物胆固醇摄入量 ^[115-119]	II a	B

(美国)和地中海膳食(欧洲),但中国居民的膳食习惯有其独特性。最近中国学者提出了中国心脏健康膳食模式,与传统膳食比较,经随机双盲平行对照饮食试验,结果显示中国心脏健康膳食显著降低血压^[115]。这为今后中国人群血脂管理膳食模式的制定提供了参考。虽然研究显示饮食中的胆固醇摄入显著影响血清胆固醇水平^[115],但关于膳食胆固醇与心血管事件之间的关系,由于受多种混杂因素影响,未能取得一致性的结论。但从血清胆固醇是 ASCVD 的致病性危险因素角度而论,任何原因引起的血清胆固醇水平升高均可增加 ASCVD 风险。因此,在推荐中国心脏健康膳食模式基础上,对 ASCVD 中高危人群和高胆固醇血症患者应特别强调减少膳食胆固醇的摄入,每天膳食胆固醇摄入量应在 300 mg 以下^[116-120]。

当生活方式干预不能达到降脂目标时,应考虑加用降脂药物。他汀类药物是降胆固醇治疗的基础,但其剂量增倍,LDL-C 降低效果只增加 6%,而且有潜在的副作用,如肝功能损害、肌病及新发糖尿病等。我国急性冠脉综合征强化降脂研究(China intensive lipid lowering with statins in acute coronary syndrome, CHILLAS)提示他汀类药物增加

1~2 倍剂量并未进一步减少心血管事件^[107]。结合我国人群对大剂量他汀类药物的耐受性较欧美人群差,不建议使用高强度大剂量他汀类药物,推荐起始使用常规剂量或中等强度他汀类药物。

对于他汀类药物不耐受者可使用天然降脂药血脂康作为起始降脂治疗,血脂康具有较好的安全性,在中国人群二级预防研究中显示临床获益^[121-124]。当他汀类药物或血脂康不能使 LDL-C 达标时,可联合使用非他汀类降脂药物,如胆固醇吸收抑制剂^[108]或 PCSK9 抑制剂^[10, 97]。最近亚洲人群研究显示,在 ASCVD 患者中,与使用高强度他汀类药物比较,中等强度他汀类药物联合依折麦布有更高的 LDL-C 达标率和更好的耐受性,且 ASCVD 事件有降低趋势^[108]。提示中等强度他汀类药物联合非他汀类药物可替代高强度他汀类药物,疗效和安全性更好。对于超高危患者,当基线 LDL-C 较高(未使用他汀类药物患者,LDL-C \geq 4.9 mmol/L;或服用他汀类药物患者,LDL-C \geq 2.6 mmol/L),预计他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂不能使 LDL-C 达标时,可考虑直接采用他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂,以保证患者 LDL-C 早期快速达标。有研究显示,提早使用 PCSK9 单抗可更早和更显著降低 ASCVD 风险,且长时间使用(\geq 7 年)具有良好的安全性^[125]。

(四)其他血脂指标的干预

大量流行病学研究提示 TG 升高与 ASCVD 风险增加有关。此外,孟德尔随机化研究也支持 TG 与冠心病呈因果关联。近期一项孟德尔随机化研究发现,当促进 TG 水解的 LPL 与参与 LDL 代谢的 LDLR 都出现基因变异,导致同样幅度 ApoB 变化时,其对 ASCVD 风险产生同样影响^[126]。这一结果提示 TRL 及其残粒与 ASCVD 的因果关联是由 ApoB 脂蛋白颗粒多少决定的。

TG 升高与不良生活方式及饮食密切相关,运动和控制饮食可减少肥胖及胰岛素抵抗,从而有效降低 TG。饮酒是 TG 升高的非常重要的因素,TG 升高的个体更需要严格限制酒精摄入。饮食成分中除限制脂肪酸的摄入外,要特别注意减少精制碳水化合物摄入,增加纤维含量丰富的低糖饮食如全谷类的粗粮摄入。

降低 TG 的药物主要包括烟酸类药物、贝特类药物及高纯度 ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 脂肪酸)。这三类药物均可用于严重高 TG 血症患者,减少胰腺炎发生(表 11)^[11, 87, 125, 127-131]。但三类药物对

表 11 高 TG 的管理

推荐建议	推荐类别	证据等级
TG>5.6 mmol/L 时,可采用贝特类药物、高纯度 ω-3 脂肪酸或烟酸类药物治疗,减少胰腺炎风险 ^[131]	I	C
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,每日 2 次) ^[111, 129] 以降低 ASCVD 风险	II a	B
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,可给予高纯度 ω-3 脂肪酸 ^[11, 125] 或非诺贝特、苯扎贝特进一步降低 ASCVD 风险 ^[87, 127]	II b	C

注: TG 为甘油三酯, ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病, IPE 为二十碳五烯酸乙酯

ASCVD 预防的临床试验结果并不一致。烟酸类药物的临床研究结果均为阴性,已不推荐作为预防 ASCVD 的降 TG 药物。贝特类药物干预研究的一级终点为中性结果,但单项研究或荟萃的分层分析结果提示,对于基线 TG>2.3 mmol/L 的人群,贝特类药物组 ASCVD 风险下降接近统计学显著意义 ($P=0.057$)^[87, 127]。高选择性过氧化物酶增殖物激活受体 α (peroxidase proliferator activated receptor α, PPARα) 激动剂 pemafibrate 显示出强效降低 TG 作用,其相关的临床终点研究 (pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes, PROMINENT) 纳入他汀类药物治疗后 LDL-C 达标且基线 TG 轻中度升高 (200~499 mg/dl) 和 HDL-C≤40 mg/dl 的糖尿病患者,随机接受安慰剂和 pemafibrate 治疗,结果未显示两组临床事件差异,这为贝特类药物降低 TG 是否降低 ASCVD 风险提出挑战^[128]。

ω-3 脂肪酸指主要含二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和/或二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 的鱼油制剂。二十碳五烯酸乙酯 (icosapent Ethyl, IPE) 为乙酯化的 EPA。高纯度 ω-3 脂肪酸降低 TG 的临床终点研究结果存在较大差异。IPE 降低心血管事件干预试验 (reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial, REDUCE-IT) 和日本二十碳五烯酸脂质干预研究 (Japan eicosapentaenoic acid lipid intervention study, JELIS) 显示在他汀类药物基础上联合高纯度 IPE 或 EPA 可显著降低 ASCVD 风险^[111, 129], 而他汀类药物联合高纯度 ω-3 脂肪酸 (EPA+DHA) 的研究只有在荟萃分析中显示出降低 ASCVD 趋势^[130]。

(五) 治疗过程的监测

降脂治疗中监测的目的:(1)观察是否达到降

脂目标值;(2)了解药物的潜在不良反应。对采取饮食控制等非药物治疗者,开始的 3~6 个月应复查血脂水平,如血脂控制达到建议目标值,则继续非药物治疗,但仍需每 6 个月至 1 年复查 1 次,长期达标者可每年复查 1 次。首次服用降脂药物者,应在用药 4~6 周内复查血脂、肝酶和肌酸激酶 (creatinine kinase, CK)。如血脂参数能达到目标值,且无药物不良反应,逐步改为每 3~6 个月复查 1 次。如治疗 1~3 个月后,血脂仍未达到目标值,需及时调整降脂药物剂量或种类或联合应用不同作用机制的降脂药物。每当调整降脂药物种类或剂量时,都应在治疗 4~6 周内复查。治疗性生活方式改变和降脂药物治疗必须长期坚持,才能有更佳临床获益。

九、降脂药物治疗

要点提示

1. 他汀类药物是血脂异常降脂药物治疗的基石。
2. 中等强度的他汀类药物是中国人群降脂治疗的首选策略。
3. 降脂药物联合应用是血脂异常治疗策略的基本趋势。
4. 降脂治疗应定期随访观察疗效与不良反应并调整治疗方案,认真贯彻长期达标理念。

临床上可供选用的降脂药物有许多种类,降脂药通常既能降低胆固醇,又能改变其他血脂组分。但根据其作用分为主要降低胆固醇的药物和主要降低 TG 的药物。其中部分降脂药既能显著降低胆固醇,又能明显降低 TG。临床实践中通常根据血脂异常类型、基线水平以及需要达到的目标值决定是否启动降脂药物的联合应用。

(一) 主要降胆固醇药物

这类药物的主要作用机制是抑制肝细胞内胆固醇的合成和/或增加肝细胞 LDLR,或减少肠道内胆固醇吸收,或加速 LDL 分解代谢,包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、PCSK9 抑制剂、普罗布考、胆酸螯合剂及其他降脂药 (脂必泰、多廿烷醇) 等。

1. 他汀类药物:他汀类药物亦称 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,能够抑制胆固醇合成限速酶,即 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,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。因此,他汀类药物能显著降低血清 TC、LDL-C 和 ApoB 水平,也能轻度降低血清 TG 水



平和升高 HDL-C 水平。

他汀类药物问世在人类 ASCVD 防治史上具有里程碑式的意义。大量循证证据均证实他汀类药物可显著降低 ASCVD 患者的心血管事件^[93, 104, 132-141], 而且在 ASCVD 高危人群的一级预防中也具有降低心血管事件的作用^[98-100]。最新荟萃分析发现他汀类药物可降低全因死亡 9%, 心肌梗死 29%, 脑卒中 14%^[142]。此外, 最新研究发现针对 ASCVD 人群应用中等剂量他汀类药物(瑞舒伐他汀 10 mg/d)联合依折麦布在降低心血管事件方面不劣于高剂量他汀组(瑞舒伐他汀 20 mg/d), 且不良反应发生率低于高剂量他汀组^[108], 提示联合治疗的优势。

他汀类药物适用于高胆固醇血症、混合型高脂血症和 ASCVD 的防治。目前国内临床上有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。不同种类与剂量的他汀类药物降胆固醇幅度有一定差别, 但任何一种他汀类药物剂量倍增时, LDL-C 进一步降低幅度仅约 6%, 即所谓“他汀类药物疗效 6% 效应”。他汀类药物尚可使 TG 水平降低 7%~30%, HDL-C 水平升高 5%~15%。

他汀类药物治疗的临床益处主要来自于 LDL-C 水平的降低。需要首先进行个体 ASCVD 总体风险的评估并确定治疗目标, 鼓励患者参与 ASCVD 风险管理决策, 为患者选择预计可使 LDL-C 达标的他汀类药物治疗方案。如在应用中等强度他汀类药物基础上仍不达标, 则考虑联合治疗(联合胆固醇吸收抑制剂和/或 PCSK9 抑制剂)。同时, 需要在决定他汀类药物种类和剂量时还应综合考虑患者的临床状况、合并用药、药物耐受性及药物成本等因素。

他汀类药物可在任何时间段每天服用 1 次, 但晚上服用时 LDL-C 降幅可稍有增加。他汀类药物应用取得预期疗效后应继续长期应用, 如能耐受应避免停用, 其目的是减少患者 LDL-C 的终身暴露量。有研究提示, 停用他汀类药物增加心血管事件^[143]。如应用他汀类药物后发生肝酶增高等不良反应, 可换用另外一种代谢途径的他汀类药物、减少剂量、隔日服用^[144]或换用非他汀类药物或小剂量他汀类药物与非他汀类药物联合应用等方法处理。

胆固醇治疗研究者协作组分析结果表明, 在 ASCVD 危险分层不同的人群中, 他汀类药物治疗

后, LDL-C 每降低 1 mmol/L, MACE 相对风险减少 20%~23%, 全因死亡率降低 10%, 而非心血管原因引起的死亡未见增加^[93]。现有研究反复证明, 他汀类药物降低 ASCVD 事件的临床获益大小与其降低 LDL-C 幅度呈线性正相关。不同种类与剂量的他汀类药物降低 LDL-C 的幅度见表 12。

表 12 他汀类药物降胆固醇强度

降胆固醇强度	药物及其剂量
高强度(每日剂量可降低 LDL-C ≥ 50%)	阿托伐他汀 40~80 mg ^a 瑞舒伐他汀 20 mg
中等强度(每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%)	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

注: LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇。^a阿托伐他汀 80 mg 国人使用经验不足, 请谨慎使用

血脂康虽被归入降脂中药, 但其降脂机制与他汀类药物类似, 系按照现代药品生产质量管理规范标准工艺, 由特制红曲加入稻米生物发酵精制而成, 主要成分为 13 种天然复合他汀, 系无晶型结构的洛伐他汀及其同类物, 并含有麦角甾醇以及多种微量元素和黄酮类物质。常用剂量为 0.6 g, 2 次/d。中国冠心病二级预防研究(China coronary heart disease secondary prevention study, CCSPS)及其他临床研究证实, 血脂康能够降低 LDL-C, 并显著降低冠心病患者总死亡率、冠心病死亡率以及心血管事件发生率, 不良反应少^[121-122, 124, 145]。

他汀类药物的不良反应是临床应用中常常受到关注的问题。目前报道的主要包括肝功能异常、他汀类药物相关肌肉并发症, 新发糖尿病以及其他不良反应等。

肝酶异常主要表现为转氨酶升高, 发生率约 0.5%~3.0%, 呈剂量依赖性^[146]。服用他汀类药物期间出现肝酶异常, 首先需查明并纠正引起肝酶异常的其他原因, 如考虑确由他汀类药物引起的肝酶异常, 临床处理中需采取个体化原则, 如血清谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶升高达正常值上限(upper limit of normal, ULN) ≥ 3 倍及合并总胆红素升高患者, 应酌情减量或停药。对于转氨酶升高在 3 倍 ULN 以内者, 可在原剂量或减量的基础上进行观



察,也可换用另外一种代谢途径的他汀类药物,部分患者经此处理转氨酶可恢复正常。失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物应用禁忌证。

他汀类药物相关肌肉并发症包括肌痛、肌炎、肌病以及横纹肌溶解^[147-148],发生率1%~5%(RCT结果)或5%~10%(观察性研究结果),横纹肌溶解罕见。当服用他汀类药物期间出现肌肉不适和/或无力伴或不伴CK升高,均需首先查明并纠正导致上述情形的其他原因,如临床考虑确为他汀类药物相关肌肉症状,且连续检测CK呈进行性升高时,应减少他汀类药物剂量或停药,并定期监测症状及CK水平。当CK<4×ULN,如没有症状,可考虑继续他汀类药物治疗并密切监测;如伴有症状,则停用他汀类药物,监测症状和CK水平,待症状消失且CK恢复正常后可考虑重启他汀类药物,建议换用另外一种代谢途径的他汀类药物。当CK>4×ULN,建议停用他汀,并密切监测症状及CK水平;如CK>10×ULN,则需警惕横纹肌溶解可能,需检测有无血红蛋白尿及肾功能损伤,并立即停用他汀类药物并给予水化治疗,连续监测CK至正常水平。对于这类患者建议联合用药或换用非他汀类药物。

长期服用他汀类药物有增加新发糖尿病的风险,属他汀类效应。使用高强度他汀类药物时,新发糖尿病发生率高于常规剂量他汀类药物(9%比12%)^[149]。有研究显示匹伐他汀引起新发糖尿病的概率较低^[150]。他汀类药物对ASCVD的总体益处远大于新增糖尿病风险,无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者,有他汀类药物治疗适应证者都应坚持服用此类药物。

胆固醇治疗研究者协作组荟萃分析指出,当纳入强化降低胆固醇预防脑卒中研究(stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels, SPARCL)及瑞舒伐他汀在心衰患者作用多国对照试验(controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure, CORONA)进行荟萃分析,结果显示LDL-C每降低1 mmol/L,出血性脑卒中风险增加21%^[93]。其他荟萃分析提示LDL-C下降均未显著增加出血性脑卒中风险^[151-152]。他汀类药物对其他脑卒中亚型的总体益处大大超过风险^[90, 93],但仍需探究哪些人群在他汀类药物治疗过程中容易发生出血性脑卒中。

他汀类药物的其他不良反应还包括头痛、失眠、抑郁以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。另外,荟萃分析结果显示他汀类药物对肾功

能无不良影响^[153]。

在应用他汀类药物期间,需关注与其他药物间的相互作用。因他汀类药物多通过肝脏主要代谢酶系细胞色素(cytochrome, CY)P450代谢(包括CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C6)。当通过CYP3A4途径代谢的他汀类药物与抗排异药物(如环孢菌素等)、抗真菌药物、大环内酯类药物、钙拮抗剂、其他药物(包括胺碘酮、吉非罗齐等)以及西柚汁^[154]等联用时,可能增加肌病或肌溶解的风险,故应避免使用大剂量他汀类药物并监测不良反应。

他汀类药物不耐受是指他汀类药物应用后出现与他汀类药物相关的临床不良反应和/或实验室检测指标异常,一般是指同时满足以下4个条件:(1)临床表现:主观症状和/或客观血液检查不正常;(2)不能耐受≥2种他汀类药物,其中一种他汀类药物的使用剂量为最小剂量;(3)存在因果关系;(4)排除其他原因^[155]。

2. 胆固醇吸收抑制剂:胆固醇吸收抑制剂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,包括依折麦布和海博麦布。研究证实依折麦布与他汀类药物联合时,相较于安慰剂,LDL-C水平可进一步降低18%~20%。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)表明,ACS患者在辛伐他汀基础上加用依折麦布能够进一步降低心血管事件^[96]。心脏和肾脏保护的研究(study of heart and renal protection, SHARP)显示,依折麦布和辛伐他汀联合治疗可改善CKD患者的心血管预后^[156]。依折麦布的推荐剂量为10 mg/d,可晨服或晚上服用,其安全性和耐受性良好。轻度肝功能不全或轻至重度肾功能不全患者均无须调整剂量,危及生命的肝功能衰竭极为罕见^[157]。不良反应轻微,且多为一过性,主要表现为头痛和消化道症状。与他汀类药物联用也可发生转氨酶增高和肌痛等不良反应,禁用于妊娠期和哺乳期。

另一种胆固醇吸收抑制剂海博麦布是近期上市的国产一类新药,其作用机制、用法和降脂疗效等与依折麦布相似^[158-160]。

3. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂:PCSK9是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶,可与LDLR结合并使其降解,从而减少LDLR对血清



LDL-C 的清除。通过抑制 PCSK9,可阻止 LDLR 降解,促进 LDL-C 的清除。已上市的 PCSK9 抑制剂主要有 PCSK9 单抗,而 PCSK9 小干扰 RNA,即 inclisiran,在欧美已批准上市。

PCSK9 单抗的作用机制系靶向作用于 PCSK9 蛋白^[161]。PCSK9 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^[162]。目前获批上市的有 2 种全人源单抗,分别是依洛尤单抗(evolocumab)和阿利西尤单抗(alirocumab)。

研究证实依洛尤单抗和阿利西尤单抗可显著降低平均 LDL-C 水平达 50%~70%。主要在中国等东亚国家完成的阿利西尤单抗治疗急性冠脉综合征心血管结局评估研究(alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand, ODYSSEY EAST)对 615 例心血管高危伴有高脂血症患者随机给予阿利西尤单抗或依折麦布治疗 6 个月,其 LDL-C 分别降低 56% 和 20.3% ($P < 0.000 1$)^[163]。ODYSSEY EAST 中国亚组分析显示第 24 周,阿利西尤单抗组达到 LDL-C < 1.81 mmol/L (85.3% 比 42.2%) 和 < 1.42 mmol/L (70.5% 比 17.0%) 的患者比例显著高于依折麦布组 (P 均 < 0.001)^[164]。在中国完成的研究中,发现接受阿托伐他汀背景治疗的 2 型糖尿病合并高脂血症或混合性血脂异常患者中,依洛尤单抗可显著降低 LDL-C 和其他致动脉粥样硬化脂质成分,耐受性良好,对血糖指标无显著影响^[165]。依洛尤单抗和阿利西尤单抗对绝大多数患者包括 HeFH 以及具有残留 LDLR 功能的 HoFH 患者均有效,受体缺陷型 HoFH 者对治疗反应不佳^[166]。依洛尤单抗还可降低 TG 水平 26%,升高 HDL-C 水平 9%,阿利西尤单抗也有类似效果^[167-168]。依洛尤单抗和阿利西尤单抗均可降低 Lp(a) 水平 30% 左右^[169-170]。“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)”及“阿利西尤单抗治疗期间急性冠脉综合征后心血管结果的评估(evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab, ODYSSEY outcomes) 试验”2 项结果提示,PCSK9 单抗与安慰剂相比,MACE 复合终点的相对风险均下降 15%^[97, 171]。

依洛尤单抗 140 mg 或阿利西尤单抗 75 mg,每两周 1 次皮下注射,安全性和耐受性好,最常见的副作用包括注射部位发痒和流感样症状^[172]。PCSK9 结合抗体对心血管高危人群认知健康影响的评估(evaluating PCSK9 binding antibody influence on cognitive health in high cardiovascular risk subjects, EBBINGHAUS) 试验^[173] 未发现 PCSK9 单抗对于神经认知功能的影响。

应用 PCSK9 单抗后常常可将患者的 LDL-C 降至较低水平,有关 PCSK9 单抗的应用时长是临床关注的问题。最新的 FOURIER 开放标签扩展研究(FOURIER-open label extension, FOURIER-OLE)提示 ASCVD 患者应用依洛尤单抗最长达 8.4 年(中位 5 年),中位 LDL-C 达 0.78 mmol/L 水平,其严重不良事件、肌肉相关事件、新发糖尿病、出血性脑卒中和神经认知事件等不良反应发生率与安慰剂组相似^[125]。

Inclisiran 是 PCSK9 小干扰 RNA,研究表明,其 LDL-C 降幅与 PCSK9 单抗相当而作用更持久,注射一剂疗效可维持半年^[174],属超长效 PCSK9 抑制剂。增加患者治疗的依从性为其主要优势。在欧美已被批准用于原发性高胆固醇血症患者。目前 Inclisiran 大规模国际多中心 RCT 以心血管结局为主要终点的 3 期临床试验 ORION-4 正在进行中。

4. 普罗布考: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。常用剂量为 0.5 g/次,2 次/d。主要适用于 FH 患者,尤其是 HoFH 及黄色瘤患者,有减轻皮肤黄色瘤的作用^[175]。常见不良反应为胃肠道反应,也可引起头晕、头痛、失眠、皮疹等,极为严重的不良反应为 QT 间期延长。室性心律失常、QT 间期延长、血钾过低者禁用。目前主要联合其他降脂药物用于治疗 FH 患者,以减轻皮肤黄色瘤发生及严重程度。

5. 胆酸螯合剂: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^[176]。临床用法:考来烯胺 5 g/次,3 次/d;考来替泊 5 g/次,3 次/d;考来维仑 1.875 g/次,2 次/d。与他汀类药物联用,可明显提高降脂疗效。常见不良反应有胃肠道不适、便秘、影响某些药物的吸收。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。

6. 其他降脂药:脂必泰是一种红曲与中药(山楂、泽泻、白术)的复合制剂。常用剂量为 0.24~

0.48 g/次, 2 次/d, 具有降低胆固醇的作用^[177-178]。该药的不良反应少见。多甘烷醇是从甘蔗蜡中提纯的一种含有 8 种高级脂肪伯醇的混合物, 常用剂量为 10~20 mg/d, 降脂作用起效较弱且慢, 不良反应少见^[179-180]。

(二) 主要降甘油三酯药物

1. 贝特类药物: 贝特类药物通过激活 PPAR α 和激活 LPL 而降低血清 TG 水平和升高 HDL-C 水平^[87-88, 127, 181-182]。常用的贝特类药物有(含缓释剂型): 非诺贝特片 0.1 g/次, 3 次/d; 微粒化非诺贝特 0.2 g/次, 1 次/d; 苯扎贝特 0.2 g/次, 3 次/d; 苯扎贝特缓释片 0.4 g/次, 1 次/d; 吉非贝齐 0.6 g/次, 2 次/d。常见不良反应与他汀类药物相似, 包括肝脏、肌肉和肾毒性等, 血清 CK 和谷丙转氨酶水平升高的发生率均 <1%。临床试验结果及荟萃分析提示, 贝特类药物可显著降低 TG 和升高 HDL-C, 但心血管获益尚不肯定, 仅有亚组特殊人群分析如 TG 升高合并低 HDL-C 血症患者提示其可改善心血管预后^[87-88, 127]。

Pemafibrate 是一种新型 PPAR α 激动剂, 该药通过选择性结合 PPAR α 受体调控 PPAR α 的表达, 从而降低血清 TG 水平^[183]。用于治疗成人高 TG 血症。推荐剂量为每次 0.1~0.2 mg, 2 次/d。Pemafibrate 的大规模国际多中心 RCT 以心血管结局为主要终点的 3 期临床试验 PROMINENT 研究因未获得预期结果提前终止, 推测可能与其同时升高 LDL-C (12.3%) 和 ApoB (4.8%) 有关^[128]。

2. 高纯度 ω -3 脂肪酸: ω -3 脂肪酸通过减少 TG 合成与分泌及 TG 掺入 VLDL、和增强 TG 从 VLDL 颗粒中清除来降低血清 TG 浓度^[184]。研究显示, ω -3 脂肪酸 (4 g/d) 可使 TG 为 2.3~5.6 mmol/L 和 \geq 5.6 mmol/L 的患者的 TG 水平分别降低约 20%~30% 和 \geq 30%^[185], 且不同成分的 ω -3 脂肪酸产品降低 TG 的疗效相似^[186], 临床主要用于治疗高 TG 血症^[187-188]。 ω -3 脂肪酸羧酸制剂(含 DHA 和 EPA), ω -3 脂肪酸乙酯化制剂(含 DHA 和 EPA, 及只含 EPA 的 IPE), 均被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准用于严重高 TG 血症(\geq 5.6 mmol/L) 成人患者。

REDUCE-IT 研究结果显示, IPE 4 g/d 可在他汀类药物基础上进一步降低 MACE 相对风险达 25%^[11]。美国 FDA 已批准 IPE 用于降低 ASCVD 的适应证, 目前申请在中国上市。一项荟萃分析提示, 包含 EPA 以及 DHA 的 ω -3 脂肪酸也可降低心

血管事件, 但获益程度不如 IPE^[189]。最新他汀类药物联合 EPA 二级预防疗效评价随机试验 (randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy-statin and EPA, RESPECT-EPA) 提示, 对于慢性稳定型冠心病患者, 他汀类药物联合高度纯化 EPA (1.8 g/d) 降低主要终点 MACE 的作用差异接近具有统计学意义 ($P=0.055$), 但对次要终点冠状动脉事件复合风险的降低作用差异具有统计学意义 ($P=0.031$), 提示 EPA 具有一定的冠状动脉血管保护作用^[190]。

3. 烟酸类药物: 烟酸类药物大剂量时具有降低 TC、LDL-C 和 TG 以及升高 HDL-C 的作用。降脂作用与抑制脂肪组织中激素敏感酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏和降低 VLDL 分泌有关。最常见的不良反应是颜面潮红, 其他有皮肤瘙痒、皮疹、肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症和消化道不适等, 慢性活动性肝病、活动性消化性溃疡和严重痛风者禁用。2 项关于烟酸类药物的大型 RCT^[191-192] (一项是用缓释烟酸类药物, 另一项是用烟酸类药物加拉罗皮兰) 均未显示心血管获益, 且不良反应增加。

(三) 新型降脂药物

作用于新靶点的降脂药物不断问世, 其中微粒体 TG 转移蛋白抑制剂 lomitapide 和 ApoB100 合成抑制剂 mipomersen 早在 2012 和 2013 年即被美国 FDA 批准用于治疗 HoFH^[193-194], 但 lomitapide 已于 2019 年撤市, 而 mipomersen 还未在我国上市。近年来又有多种新型降脂药物在国外先后获批或拟获批于临床使用, 均未在我国上市(表 13)。

1. 三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶抑制剂: 三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶抑制剂 bempedoic acid 也属于胆固醇合成抑制剂。临床试验数据显示, bempedoic acid 口服单用时 LDL-C 降幅约 30%, 联合他汀 LDL-C 进一步降幅 17%~22%, 联合依折麦布 LDL-C 进一步降幅 28.5%、总降幅 48%, 总体安全性、耐受性好^[195-196]。Bempedoic acid 单药及 bempedoic acid/依折麦布的固定复方片剂 (180/10 mg) 已在国外上市, 用于治疗 LDL-C 不达标的 HeFH 或 ASCVD 患者^[197]。

2. 血管生成素样蛋白 3 抑制剂: 血管生成素样蛋白 3 是通过抑制 LPL 活性而调控 VLDL 代谢的关键蛋白。血管生成素样蛋白 3 全人源单抗 evinacumab 的 2、3 期临床试验纳入 HoFH 患者, 结果显示, 在现有的降脂治疗基础上, evinacumab 仍

表 13 新型降脂药物

新药名称	降脂靶点	主要降脂机制	适应证(或拟批)
Bempedoic acid	ATP 柠檬酸裂解酶	抑制胆固醇合成	HeFH, ASCVD
Evinacumab	血管生成素样蛋白 3	促进 VLDL 和 LDL 代谢	≥12 岁 HoFH
Volanesorsen	ApoC3	促进 CM 与 VLDL 代谢	≥18 岁 FCS
Pelacarsen	Apo(a)	减少 Lp(a) 生成	伴 Lp(a) 升高的 ASCVD

注: ATP 为三磷酸腺苷, Apo 为载脂蛋白, VLDL 为极低密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, CM 为乳糜微粒, Lp(a) 为脂蛋白(a), HeFH 为杂合子型家族性高胆固醇血症, ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病, HoFH 为纯合子型家族性高胆固醇血症, FCS 为家族性乳糜微粒综合征

可进一步降低 HoFH 患者 LDL-C 近 50%^[198]。美国批准其用于≥12 岁儿童或成人 HoFH, 推荐剂量为 15 mg/kg 静脉输注, 每 4 周 1 次。

3. ApoC3 抑制剂: ApoC3 是通过抑制 LPL 和肝脂酶活性而调控 CM 与 VLDL 代谢的关键 Apo。ApoC3 第 2 代反义寡核苷酸 volanesorsen 的 3 期临床试验数据显示其降 TG 幅度可达 77%, 但因血小板计数减少者(<10 万/ml)比例高达 48.5%, 未获美国 FDA 批准, 获欧洲药品管理局批准上市, 但仅限于治疗饮食和其他降脂药物疗效不佳的成年家族性 CM 综合征患者^[199]。

4. 降低 Lp(a) 新药: 降低 Lp(a) 新药包括 Apo(a) 反义寡核苷酸(pelacarsen)和 Apo(a) 小干扰 RNA(SLN360), 二者 1 期临床试验均显示了显著降低 Lp(a) 的作用、最大降幅可达 98%^[200]。Pelacarsen 的 2 期临床试验纳入 Lp(a) ≥60 mg/d 的 ASCVD 患者 286 例, 证实了其明确的降 Lp(a) 疗效和良好的安全性^[201]。目前, 其大规模、国际多中心、心血管硬终点的临床研究 Horizon 正在进行中。

(四) 降脂药物的联合应用

降脂药物联合应用是血脂异常干预策略的基本趋势, 主要目的是提高血脂达标率, 进一步降低 ASCVD 风险, 减少降脂药物的不良反应发生率。目前可选择的主要联合应用方案如下(表 14)。

1. 降低 ASCVD 风险的降脂药物联合应用:

(1) 他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂联合应用: 两类药物分别影响胆固醇的合成和吸收, 可产生良好协同作用。RCT 荟萃分析显示, 较之于他汀类药物单用, 依折麦布与不同种类他汀类药物联用可使 LDL-C 进一步下降 15%~23%, 依折麦布与中高强度他汀类药物联用 LDL-C 降幅可 >50%, 且不增加他汀类药物的不良反应^[202-203]。IMPROVE-IT 和 SHARP 研究分别显示 ACS 和 CKD 患者采用他汀类药物与依折麦布联用可显著降低心血管事件^[96, 156]。海博麦布为我国研发的胆固醇吸收抑制剂, 国人数据显示, 海博麦布 10 mg/d 单用 LDL-C 降幅约 15% (较安慰剂)^[204], 20 mg/d 联合他汀类药物较单用他汀类药物 LDL-C 进一步降低约 16%, 安全性和耐受性良好^[205]。

(2) 他汀类药物与 PCSK9 抑制剂联合应用: PCSK9 抑制剂通过减少 LDLR 降解、增加 LDLR 数量而增加血浆 LDL 清除, 在降脂机制上与他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂互补协同。FOURIER 研究和 ODYSSEY Outcomes 研究结果显示, 在他汀类药物(+/- 依折麦布)基础上联用依洛尤单抗可进一步降低 LDL-C 达 59%、联用阿利西尤单抗可进一步降低 LDL-C 达 55%, 均可显著降低 MACE 相对风险 15%^[10, 97]。该联合策略可实现 LDL-C 快速达标、总

表 14 降脂药物的联合应用

联合策略*	适用情况	血脂降幅或 MACE	安全性关注点
他汀类药物+胆固醇吸收抑制剂	单药 LDL-C 不达标	LDL-C 50%~60%	常规监测
他汀类药物+PCSK9 单抗	单药 LDL-C 不达标	LDL-C ≈75%	常规监测
他汀类药物+胆固醇吸收抑制剂+PCSK9 单抗	双联 LDL-C 不达标	LDL-C ≈85%	常规监测
他汀类药物+高纯度 IPE 4 g/d	LDL-C 达标, TG 2.3~5.7 mmol/L	MACE 风险降低 25%	心房颤动、出血
他汀类药物+非诺贝特或 ω-3 脂肪酸	LDL-C 达标, TG 2.3~5.7 mmol/L	MACE 风险降低	肾功能、心房颤动、出血
贝特类药物+ω-3 脂肪酸	单药 TG ≥5.7 mmol/L	TG 60.8%~71.3%	常规监测
贝特类药物+烟酸类药物	单药 TG ≥5.7 mmol/L	缺乏数据	常规监测
ω-3 脂肪酸+烟酸类药物	贝特类药物不耐受, 且单药 TG ≥5.7 mmol/L	TG >33%	常规监测

注: *联合策略中的他汀类药物均指中等强度他汀类药物(具体种类和剂量见表 12), ω-3 脂肪酸均指医用处方级, 剂量 4 g/d。PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9, IPE 为二十碳五烯酸乙酯, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, TG 为甘油三酯, MACE 为主要不良心血管事件



体安全及耐受性良好,且心血管获益证据充分。

(3)他汀类药物与高纯度 IPE 联合应用: REDUCE-IT 研究结果显示,对于已接受他汀类药物治疗 LDL-C 基本达标但 TG 轻中度升高的 ASCVD 患者或合并至少 1 项 ASCVD 危险因素糖尿病患者,联合高纯度 IPE 4 g/d 可进一步显著降低 MACE 相对风险达 25%^[11]。因此,该联合可用于他汀药物治疗后 LDL-C<2.6 mmol/L 但存在 TG 轻中度升高的患者以进一步降低 ASCVD 风险,其方案总体上不增加各自的不良反应。然而,EPA 4 g/d 存在一定程度的出血和新发心房颤动风险,也增加糖尿病和肥胖患者的热卡摄入,选择该方案时应予以个体化权衡考虑。

(4)其他:降脂中成药联合他汀类药物或依折麦布:我国单、多中心 RCT 及 RCT 荟萃分析显示,他汀类药物联合脂必泰的降 LDL-C 疗效与大剂量他汀类药物单用相当、安全性更优^[206-208];我国小规模临床试验证实血脂康与依折麦布联用降 LDL-C 有效、安全性良好^[209]。

他汀类药物联合贝特类药物或高纯度 ω -3 脂肪酸:他汀类药物联合贝特类药物或高纯度 ω -3 脂肪酸(含 EPA 和 DHA)的心血管获益存在争议。控制糖尿病心血管风险行动(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)亚组研究提示,糖尿病患者接受他汀治疗后 LDL-C 基本达标但 TG>2.3 mmol/L 且 HDL-C<0.9 mmol/L 者,联合非诺贝特治疗可能进一步降低 ASCVD 风险($P=0.057$)^[127, 210];但最新公布的 PROMINENT 研究未能证实相似人群中他汀类药物联合 pemafibrate 可进一步获益^[128]。此外,国人联用他汀类药物与非诺贝特的安全性尚可,但更长期联用的安全性尚有待进一步验证^[211-212]。吉非贝齐与他汀类药物联用发生肌病风险相对较高,建议尽量避免二者联用。

2. 严重高甘油三酯血症的降脂药物联合应用: TG 严重升高(≥ 5.6 mmol/L),生活方式及单一降脂药物不能良好控制 TG 水平时,可采用贝特类药物、大剂量(2~4 g/d)高纯度 ω -3 脂肪酸、烟酸类药物之间的两两或以上联合^[213-214]。联合高纯度 ω -3 脂肪酸和烟酸类药物基本不进一步增加贝特类药物单用的肝肾安全性风险,常见不良反应有胃肠道反应、出血、房颤(与 ω -3 脂肪酸应用剂量正相关)以及颜面潮红(与烟酸类药物相关)等。

十、降脂治疗的其他措施

要点提示

脂蛋白分离、肝移植、部分回肠旁路手术和门腔静脉分流术,作为辅助治疗措施用于家族性高胆固醇血症患者。脂蛋白血浆置换效果肯定。

(一)脂蛋白分离

脂蛋白分离(lipoprotein apheresis, LA)是 FH,尤其是 HoFH 患者重要的辅助治疗措施,可使 LDL-C 水平降低 55%~70%^[215-216]。英国和德国指南推荐 Lp(a)>150 nmol/L 的进展性冠心病患者进行 LA^[217-218]。长期治疗可使皮肤黄色瘤消退。最佳的治疗频率是每周 1 次,但多采用每 2 周 1 次。妊娠期间 LA 仍可应用。但因该治疗措施价格昂贵、耗时及存在感染风险而限制了该治疗在临床的广泛应用,尤其是在中国。不良反应包括低血压、腹痛、恶心、低钙血症、缺铁性贫血和过敏性反应,但发生率较低。

(二)肝移植和外科手术

肝移植可使 LDL-C 水平明显改善,为避免心血管并发症发生,主张在心血管受累前进行。单纯肝移植或与心脏联合移植,虽然是一种成功的治疗策略,但因移植术后并发症多和死亡率高、供体缺乏、需终生服用免疫抑制剂等,临床极少应用。既往报道部分回肠旁路手术和门腔静脉分流术也可应用于极严重 HoFH 患者的治疗,现有指南或共识几无推荐^[219]。

十一、特定人群的血脂管理

要点提示

特定人群是指具有某些共存疾病(如高血压、糖尿病、慢性肾脏病、脑卒中)、特殊生理状态(妊娠)、儿童、高龄老年人及特殊血脂代谢异常(家族性高胆固醇血症)的患者。其血脂代谢状态及对药物治疗的反应具有一定的特殊性,所以需要采取更为个体化的血脂管理策略。

(一)高血压

高血压是动脉粥样硬化的重要危险因素,高血压患者动脉内皮细胞功能障碍及内膜增厚均可加速动脉粥样硬化发生发展。专门针对高血压一级预防的降脂研究有 3 项。盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏结果试验-降脂组(anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm, ASCOT-LLA)纳入具有高冠心病风险的高血压患者,与安慰剂比较,



阿托伐他汀使 ASCVD 终点事件降低 35%，治疗组的 LDL-C 平均值降到 2.2 mmol/L^[101]。心脏结果预防评价 (Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE)-3 研究纳入 ASCVD 中度风险的高血压患者，与安慰剂比较，瑞舒伐他汀使 ASCVD 终点事件降低 24%，治疗组 LDL-C 平均值降到 2.4 mmol/L^[92, 220]。高血压患者降脂治疗预防心脏病发作试验——降脂试验 (lipid-lowering trial component of the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial, ALLHAT-LLT) 纳入中度高血压合并高胆固醇血症的患者，与安慰剂比较，普伐他汀未能显著降低 ASCVD 风险，治疗组 LDL-C 降低幅度 17%，平均值为 3.1 mmol/L^[221]。多数单用他汀类或联合非他汀类降脂药物的二级预防研究人群中，均含有不同比例的高血压患者，并均能从强化降脂中显著获益。因此，在进行人群 ASCVD 风险评估时 (图 1)，将有无高血压特别列出，强调对高血压患者血脂管理的重要性。应根据危险分层，确定高血压个体相应的 LDL-C 目标值，予以积极降胆固醇治疗^[222]。

(二) 糖尿病

糖尿病是 ASCVD 的重要独立危险因素，有研究提示血脂异常对糖尿病患者 ASCVD 风险影响最大。糖尿病患者的血脂异常特点为 TG 升高，HDL-C 降低，LDL-C 正常或轻度升高。但其 LDL 颗粒具有小而密的特点，有更强的致动脉粥样硬化作用。糖尿病合并高 TG，提示 TRL 胆固醇比例升高，此时采用 LDL-C 作为降脂目标可能低估患者 ASCVD 风险，而非 HDL-C 包含 LDL-C 和 TRL 胆固醇，能更好反映患者致动脉粥样硬化脂蛋白特征。所以，糖尿病患者推荐采用 LDL-C 和非 HDL-C 同时作为降脂目标。 ≥ 40 岁的糖尿病患者均为高危，1 型糖尿病病程 ≥ 20 年可作为高危。而 < 40 岁的糖尿病患者，应结合 ASCVD 其他因素 (高血压、吸烟、HDL-C) 和/或靶器官损害确定 ASCVD 风险；如患者有 ≥ 3 个危险因素或合并靶器官损害，也应视为 ASCVD 高危。对于 ASCVD 风险为中、低危的糖尿病患者，均应将 LDL-C 控制在 2.6 mmol/L 以下 (表 15)^[10-11, 96-97, 223]。

大量一级与二级降脂干预预防研究显示他汀类药物显著降低糖尿病患者 ASCVD 风险。他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂和/或 PCSK9 单抗的研究显示，合并糖尿病的 ASCVD 患者可从强化降脂中获益更多。他汀类药物基础上联合贝特类药物

表 15 糖尿病患者血脂目标值推荐

推荐建议	推荐类别	证据等级
糖尿病合并 ASCVD 患者: LDL-C < 1.4 mmol/L ^[10, 96-97]	I	A
ASCVD 风险为高危的糖尿病患者 ^a : LDL-C < 1.8 mmol/L ^[223]	I	A
ASCVD 风险为低、中危的糖尿病患者: LDL-C < 2.6 mmol/L ^[11]	II a	C
糖尿病患者以非 HDL-C 为次要目标, 目标值为相应的 LDL-C 目标值 $+0.8$ mmol/L	I	C

注: ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇。^aASCVD 高危的患者指年龄 ≥ 40 岁的糖尿病患者, 20~39 岁糖尿病有 ≥ 3 种危险因素或合并靶器官损害, 或 1 型糖尿病病程 ≥ 20 年可作为 ASCVD 高危; 主要危险因素包括高血压、血脂异常、吸烟、肥胖、早发冠心病家族史; 靶器官损害包括蛋白尿、肾功能损害、左心室肥厚, 或视网膜病变 (参照危险分层部分)

的研究结果总体为中性, 但合并 TG 升高和 HDL-C 降低的亚组能从非诺贝特治疗中获益。他汀类药物联合高纯度 ω -3 脂肪酸对糖尿病患者 ASCVD 风险的干预研究结果不一致, 每日 4 g IPE 可显著降低 ASCVD 风险^[11]。因此, 建议糖尿病高危患者选择他汀类药物作为基础降脂治疗, 如果 LDL-C 不达标, 需联合胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂^[10, 96]。如果 LDL-C 达标后仍有 TG 增高或非 HDL-C 不达标, 考虑联合高纯度 IPE、 ω -3 脂肪酸或贝特类药物^[11, 87, 127]。

(三) CKD

合并 CKD 的 CVD 患者死亡风险显著增高。CKD 3~4 期患者直接归于 ASCVD 高危人群。CKD 患者的血脂特点为 TG 升高明显而 HDL-C 降低及 sdLDL 颗粒明显增加。CKD 因影响 Lp(a) 代谢而使患者 Lp(a) 水平明显升高。但他汀类药物对 ASCVD 风险的降低受患者肾功能状态的影响, 在轻中度肾功能不全患者中, 他汀类药物能显著降低其 ASCVD 风险^[224-225]。但在重度肾功能不全患者中, 两项针对接受透析治疗的重度 CKD 患者的他汀类药物干预研究未能显示效果 (表 16)^[226-227]。

CKD 患者是他汀类药物引起肌病的高危人群, 尤其是在肾功能进行性减退或估算肾小球滤过率 (eGFR) < 30 ml/(min \cdot 1.73 m²) 时, 并且发病风险与他汀类药物剂量密切相关, 故应避免大剂量应用。贝特类药物可升高肌酐水平, 中重度 CKD 患者他汀类药物联用时, 可能增加肌病风险。

(四) 脑卒中



表 16 CKD 3~5 期患者降脂治疗

推荐建议	推荐类别	证据等级
对于非透析依赖的 CKD 3~5 期患者,建议使用他汀类药物或他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂降低 LDL-C ^[224-225]	I	A
对于已接受他汀类药物或他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂的 ASCVD 合并 CKD 3~5 期患者,开始接受透析治疗时可考虑继续使用这些药物 ^[224-225]	II a	C
对于依赖透析的非 ASCVD 患者,不建议使用他汀类药物 ^[226-227]	III	A

注:CKD 为慢性肾脏病,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病

在缺血性脑卒中二级预防中,他汀类药物每降低 1 mmol/L 的 LDL-C,脑卒中复发风险降低 12%,同时降低心肌梗死和心血管死亡风险^[228]。他汀类药物荟萃分析显示,每降低 1 mmol/L 的 LDL-C,脑卒中的风险降低 21.1%^[229]。IMPROVE-IT 研究分层分析显示,在合并脑卒中病史的 ACS 患者中,他汀类药物基础上联合胆固醇吸收抑制剂较单用他汀类药物相比,显著降低缺血性脑卒中再发风险 48%,降低所有类型脑卒中再发风险 40%^[230]。在 FOURIER 研究和 ODYSSEYOUTCOMES 研究中,与对照组比较,依洛尤单抗和阿利西尤单抗分别降低 ASCVD 患者脑卒中风险 25% 和 27%^[10, 97]。

关于降脂治疗与出血性脑卒中的关系存在分歧,在以缺血性脑卒中患者为对象的 SPARCL 研究中,80 mg 阿托伐他汀治疗显著降低致死或非致死性脑卒中 16%,但出血性脑卒中风险轻度增高。总体说来,降低 LDL-C 的获益远大于潜在出血性脑卒中的危害(表 17)^[228-229]。

(五)75 岁及以上老年人

表 17 脑卒中患者的降脂治疗

推荐建议	推荐类别	证据等级
对于动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA 合并明确 CAD 或 PAD 患者,建议 LDL-C<1.4 mmol/L; 非 HDL-C<2.2 mmol/L ^[10, 96-97]	I	A
对于单纯动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA 患者,建议 LDL-C<1.8 mmol/L; 非 HDL-C<2.6 mmol/L ^[228-229]	I	A
对于动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA,推荐他汀类药物作为首选治疗 ^[228-229]	I	A
对于动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA,他汀类药物治疗 LDL-C 不达标者可加用胆固醇吸收抑制剂 ^[96]	II a	B
对于动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA,他汀类药物+胆固醇吸收抑制剂治疗 LDL-C 不达标者可加用 PCSK9 抑制剂 ^[10, 97]	II a	B

注:TIA 为短暂性脑缺血发作,CAD 为冠状动脉疾病,PAD 为外周血管疾病,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

≥75 岁老年人他汀类药物的证据较少,普伐他汀在高危老年人中的前瞻性研究(prospective study of pravastatin in the elderly at risk, PROSPER)的对象为 70~82 岁的老年患者,其中 50% 是 ASCVD 高危人群,50% 患有 ASCVD。结果显示普伐他汀 40 mg 组较安慰剂显著降低 MACE 发生率 15%,为老年患者他汀类药物一级预防提供了部分证据^[231]。近期的一项包含 28 项他汀类药物研究的荟萃分析显示,≥75 岁组与<75 岁的年龄组都能从他汀类药物治疗中获益,但在没有基础 ASCVD 的老年组(70~75 岁,≥75 岁)的获益有下降趋势^[232]。IMPROVE-IT 研究分层分析显示,75 岁及以上的老年 ACS 患者,他汀类药物联合依折麦布者较单用他汀类药物者心血管病事件发生风险下降 20%^[233]。两项 PCSK9 抑制剂的二级预防研究中,入选患者的年龄范围分别为 40~80 岁^[10]和 ≥18 岁^[97],均包含了 ≥75 岁的人群,且在 FOURIER 研究中的分层分析显示,≥69 岁的人群从 PCSK9 抑制剂降脂治疗中的获益与<69 岁的人群一致^[234]。综合以上证据提示 ≥75 岁的 ASCVD 患者可与<75 岁患者采取同样的降脂原则。

一项依折麦布在 ≥75 岁老年人的一级预防研究(ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older, EWTOPIA 75)显示,≥75 岁的无冠心病患者服用 10 mg 依折麦布可显著降低心脏猝死、心肌梗死、冠状动脉血运重建和脑卒中风险 34%。支持依折麦布作为老年人安全有效的 ASCVD 一级预防措施^[235]。

特别注意 ≥75 岁老年人常患有多种慢性疾病,需服用多种药物,要注意药物间的相互作用和不良反应;高龄患者大多有不同程度的肝肾功能减退,降脂药物剂量的选择需要个体化,起始剂量不宜太大,应根据治疗效果调整降脂药物剂量并监测肝肾功能和 CK。对 ≥75 岁老人的 ASCVD 一级预防,除考虑 ASCVD 发病风险外,还需要评估生理功能状态、认知状态、多病共患、多重用药等老年综合征特点,更需个体化选择,以实现延长健康预期寿命并缩短残疾寿命的终身获益目标。因尚无高龄老年患者他汀类药物治疗靶目标的 RCT,对高龄老年人他汀类药物治疗的靶目标不作特别推荐(表 18)。

新近一项中国老老年(≥80 岁)急性心肌梗死的多中心观察性研究^[236]结果显示,与 LDL-C>

70 mg/dl 患者相比,基线 LDL-C 水平 <70 mg/dl 的患者并未带来进一步的心血管获益,随访期间主要终点事件有增加趋势,提示老老年患者的 LDL-C 的最佳干预切点尚需要进一步研究。

表 18 ≥75 岁老年人降脂方案选择

推荐建议	推荐类别	证据等级
对于≥75岁合并 ASCVD 的患者建议进行降脂治疗 ^[10, 97, 222, 231-232]	II a	B
对于≥75岁 ASCVD 高危人群,需考虑共病、衰弱、预期寿命及患者意愿,如获益超过风险,建议启动他汀类药物进行治疗进行一级预防 ^[231-232]	II b	B
对于≥75岁高危 ASCVD 人群,需考虑共病、衰弱、预期寿命以及患者意愿,建议启动胆固醇吸收抑制剂治疗进行一级预防 ^[231-233]	II a	B
对于≥75岁人群,如存在潜在药物相互作用或肾功能损害,建议从低剂量他汀类药物开始,中等剂量不能达标者可考虑联合胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂治疗 ^[234]	II b	C

注:ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病,PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

(六)妊娠

妊娠会导致生理性的血脂升高,健康妊娠女性 LDL-C 可升高 40%~50%,TG 在妊娠 14 周左右有升高趋势。高脂血症对妊娠的影响与血脂升高的成分和严重程度有关。高胆固醇血症相关的危害产生缓慢,但严重的高 TG 血症可导致急性胰腺炎和妊娠女性死亡率高达 20%^[237-238]。

对于妊娠的血脂管理重点是筛查,药物选择非常有限,高胆固醇血症患者通常不建议使用他汀类药物,胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂也没有证据。对于妊娠合并 ACS 患者可考虑使用胆酸螯合剂,家族性高胆固醇血症合并 ASCVD 可考虑使用 LA 治疗。对于严重高 TG 血症 (>5.6 mmol/L) 患者可考虑使用高纯度 ω-3 脂肪酸。严重高 TG,可谨慎使用贝特类药物。对合并胰腺炎患者可考虑 LA 治疗^[237-238]。

关于他汀类药物导致胎儿畸形的数据主要来自动物研究和病例报道,其中病例报道多为服用脂溶性他汀类药物。近期 2 项普伐他汀的随机对照研究及队列研究均未发现他汀类药物治疗增加出生缺陷的发生风险^[239-241]。荟萃分析提示他汀类药物不会增加出生缺陷的风险,但是与自发性流产的风险增加相关^[242-243]。因此,2021 年 7 月 20 日,美国 FDA 根据妊娠期他汀类药物安全性的新研究数据,要求取消他汀类药物的“妊娠 X 类”标签(X 类标签为禁止使用)^[244]。但是,妊娠伴 ASCVD 高危或极高危特征,如 FH 或既往发生急性冠状动脉事件的

患者,可在多学科协商、充分评估利弊的基础上谨慎选择他汀类药物。

(七)儿童及青少年

由于经济和社会发展所带来的膳食模式转变、身体活动减少以及不良生活方式等,我国儿童青少年脂质异常血症发生率呈上升趋势,检出率高达 20.3%~28.5%。儿童及青少年血脂异常缺乏统一标准,根据美国儿童血脂异常标准^[245],国内提出了我国儿童及青少年血脂筛查及血脂异常定义标准^[246-247]。

1. 血脂筛查:对下列情况的儿童及青少年建议进行血脂筛查:(1)一级或二级亲属中女性 <65 岁或男性 <55 岁有心肌梗死、心绞痛、脑卒中、CABG、支架置入、血管成形术、猝死;(2)父母 TC ≥ 6.2 mmol/L 或有已知的脂质异常病史;(3)有皮肤黄瘤或腱黄瘤或脂性角膜弓;(4)有糖尿病、高血压、肥胖(2~8 岁)或超重(12~16 岁)或有吸烟行为;对于怀疑 FH 的对象应进行血脂异常基因筛查。

2. 血脂异常定义标准^[247]:我国儿童及青少年血脂异常参考标准见表 19。

表 19 儿童及青少年血脂异常参考标准(mmol/L)

血脂	合适	临界升高/降低	异常
TC	<4.4	4.4~<5.2	≥5.2
LDL-C	<2.8	2.8~<3.4	≥3.4
TG			
<10 岁	<0.8	0.8~<1.1	≥1.1
≥10 岁	<1.0	1.0~<1.5	≥1.5
HDL-C	≥1.2	1.0~<1.2	<1.0
非 HDL-C	<3.1	3.1~<3.7	≥3.7

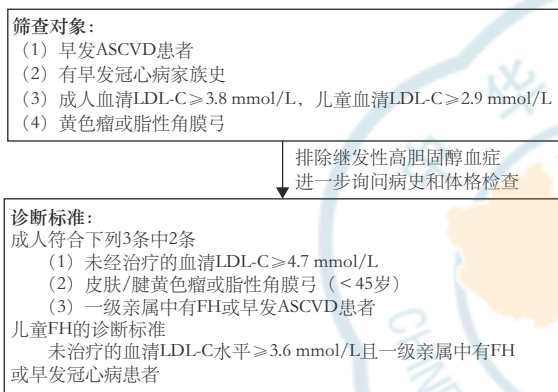
注:TC 为总胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,TG 为甘油三酯,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇

3. 血脂异常干预:对于儿童血脂异常,生活方式包括运动和饮食是血脂异常治疗的基础。建议每天进行不少于 1 h 中等至高强度的运动并且每天静坐时间不超过 2 h。膳食治疗作为治疗儿童青少年血脂异常的基础,轻中度血脂异常可恢复正常,即使是 HoFH,饮食治疗也具有重要作用。膳食干预既要改善血脂异常,也要保证足够的营养摄入,不影响生长发育;药物治疗可参照相关共识^[247]。疑诊 FH 者参照 FH 部分。

(八)FH

FH 的主要临床特征为血浆 LDL-C 水平显著升高、早发冠心病,且二者均具有家族聚集性。国际上较为常用的成人 HeFH 临床诊断标准包括荷兰

脂质临床网络标准、英国 Simon Broome 标准等。我国 FH 筛查与诊断可采用中国 FH 专家共识标准(图 2)^[248],或源自国人 FH 队列的中国 FH 简化标准,该标准与 Simon Broome 标准、荷兰脂质临床网络标准均有相似的敏感度和特异度^[249]。尽早发现和确诊以尽早启动和终身坚持降胆固醇治疗是 FH 患者预防心血管并发症的根本治疗措施(表 20)^[248, 250-261]。值得指出的是, FH 的基因诊断除常规 LDLR、ApoB、PCSK9 和 LDLRAP1 基因检测外,还可扩大进行溶酶体酸脂肪酶、信号转导衔接蛋白 1、ApoE、ABCG5 和 ABCG8 等基因检测,有助于诊断和鉴别诊断^[77, 250]。



ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FH: 家族性高胆固醇血症。“早发”指确诊年龄男性 < 55 岁, 女性 < 65 岁

图 2 FH 的筛查与临床诊断流程

中国血脂管理指南修订联合专家委员会

指南修订组织机构 国家心血管病专家委员会 中华医学会心血管病学分会 中华医学会内分泌学分会 中华医学会糖尿病学分会 中华医学会检验医学分会 中国卒中学会

指南修订指导委员会(按姓氏笔画排序): 王成彬(解放军总医院全军医学检验质量控制中心 中华医学会检验学分会主任委员), 王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院 中国卒中学会会长), 宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院 中华医学会糖尿病学分会主任委员), 张运(山东大学齐鲁医院), 赵家军(山东省立医院 中华医学会内分泌学分会主任委员), 胡大一(北京大学人民医院), 贾伟平(上海市第六人民医院), 顾东风(中国医学科学院阜外医院), 葛均波(复旦大学附属中山医院), 韩雅玲(北部战区总医院 中华医学会心血管病学分会主任委员)

指南修订专家组组长

协调人: 高润霖(中国医学科学院阜外医院)

成员(按姓氏笔画排序): 李建军(中国医学科学院阜外医

表 20 FH 诊断与治疗推荐

推荐建议	推荐类别	证据等级
临床表型诊断和基因诊断均可用于FH筛查与诊断,前者是后者的基础;基因诊断有助于FH确诊和家系筛查,但未发现致病性突变不能除外FH ^[248, 251-253]	I	B
成人FH患者LDL-C目标值 ^[253] :不伴ASCVD应 < 2.6 mmol/L;伴亚临床ASCVD应 < 1.8 mmol/L;伴临床ASCVD应 < 1.4 mmol/L	II a	B
儿童及青少年FH患者(< 18 岁)LDL-C目标值 ^[253-256] :不伴ASCVD应 < 3.5 mmol/L或较基线降幅 $\geq 50\%$;伴亚临床ASCVD应 < 2.6 mmol/L且较基线降幅 $\geq 50\%$;伴临床ASCVD应 < 1.8 mmol/L且较基线降幅 $\geq 50\%$	II a	C
根据LDL-C达标需求和个体耐受情况选择单药或联合降LDL-C药物,包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、PCSK9抑制剂等	I	A
HoFH患者可联合应用lomitapide、evinacumab(国外均已获批)	I	B
最大耐受量药物治疗LDL-C不达标的HoFH或严重表型HeFH患者,建议联合脂蛋白分离治疗,至少每2周1次	I	C
疑似HeFH儿童应尽早确诊(不应晚于10岁);确诊者经生活方式干预后2次LDL-C ≥ 4.7 mmol/L,建议启动他汀类药物(≥8岁);他汀类药物治疗后仍 ≥ 4.0 mmol/L可联合胆固醇吸收抑制剂(≥10岁) ^[253-257]	I	B
疑似HoFH儿童应尽早确诊(最好2岁前);确诊者应尽早启动他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗(最好2岁前);尽早启动脂蛋白分离(最好5岁前,不应晚于8岁)、每1~2周1次;≥12岁可联合PCSK9单抗或evinacumab ^[253-254, 256-258]	I	B
药物治疗不佳且无法接受规律脂蛋白分离治疗的严重表型的年轻HoFH患者,可考虑在心血管受累之前进行肝脏移植治疗;已出现快速进展性ASCVD或严重主动脉瓣狭窄者应考虑心肝联合移植治疗 ^[253, 259-261]	II b	C

注: FH为家族性高胆固醇血症, LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇, ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病, PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9, HoFH为纯合子型家族性高胆固醇血症, HeFH为杂合子型家族性高胆固醇血症

院), 陆国平(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院), 赵水平(中南大学湘雅二医院)

指南修订专家组(按姓氏笔画排序): 于波(哈尔滨医科大学附属二院), 马长生(首都医科大学附属北京安贞医院), 马依彤(新疆医科大学第一附属医院), 王文志(首都医科大学附属北京天坛医院), 王增武(中国医学科学院阜外医院), 叶平(解放军总医院), 史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院), 向伟(海南省妇幼保健院), 刘梅林(北京大学第一医院), 孙艺红(中日友好医院), 纪立农(北京大学人民医院), 严晓伟(中国医学科学院北京协和医院), 李勇(上海复旦大学附属华山医院), 李静(中国医学科学院阜外医院), 李小鹰(解放军总医院), 李光伟(中国医学科学院阜外医院), 吴娜琼(中国医学科学院阜外医院), 邹大进(上海长海医院), 张坚(中国疾病预防控制中心营养与健康所), 张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈红(北京大学人民医院), 陈桢玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈韵岱

(解放军总医院), 武阳丰(北京大学医学部公共卫生学院), 周洲(中国医学科学院阜外医院), 赵文华(中国疾病预防控制中心营养与健康所), 祝焯(四川大学华西医院), 祝之明(陆军军医大学大坪医院), 袁祖贻(西安交通大学附属第一医院), 高炜(北京大学第三医院), 高传玉(阜外华中中心血管病医院), 郭艺芳(河北省人民医院), 郭远林(中国医学科学院阜外医院), 唐熠达(北京大学第三医院), 梁春(上海长征医院), 彭道泉(中南大学湘雅二医院), 董吁钢(中山大学附属第一医院), 程翔(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 曾正陪(北京协和医院), 鄢盛恺(遵义医科大学附属医院 遵义医科大学检验医学院), 詹思延(北京大学医学部公共卫生学院), 窦克非(中国医学科学院阜外医院), 廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 霍勇(北京大学第一医院)

指南修订执笔专家(按姓氏笔画排序):王增武(中国医学科学院阜外医院), 刘静(首都医科大学附属北京安贞医院), 李建军(中国医学科学院阜外医院), 吴娜琼(中国医学科学院阜外医院), 陆国平(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈桢玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院), 赵水平(中南大学湘雅二医院), 高润霖(中国医学科学院阜外医院), 郭远林(中国医学科学院阜外医院), 彭道泉(中南大学湘雅二医院), 鄢盛恺(遵义医科大学附属医院 遵义医科大学检验医学院)

指南修订秘书组

组长:王增武(中国医学科学院阜外医院)

成员:马丽媛(中国医学科学院阜外医院), 高莹(中国医学科学院阜外医院)

利益冲突 所有参与指南修订者声明无利益冲突

参 考 文 献

- 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2021[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- 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.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2388-2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
- 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告 2015[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- 方圻, 王钟林, 宁田海, 等. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3):169-172.
- 中国人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.05.003.
- 中国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.
- 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. 基层血脂管理适宜技术中国专家建议(2022版)[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(12): 1181-1185. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.12.002.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4):250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- Song PK, Man QQ, Li H, et al. Trends in lipids level and dyslipidemia among Chinese adults, 2002-2015[J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(8):559-570. DOI: 10.3967/bes2019.074.
- Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women[J]. *Circulation*, 2012, 125(18): 2212-2221. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065904.
- Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163, 641 adults[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260:196-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol[J]. *Nature*, 2020, 582(7810): 73-77. DOI: 10.1038/s41586-020-2338-1.
- Ding W, Cheng H, Yan Y, et al. 10-Year Trends in serum lipid levels and dyslipidemia among children and adolescents from several schools in Beijing, China[J]. *J Epidemiol*, 2016, 26(12): 637-645. DOI: 10.2188/jea.JE20140252.
- 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243-252. DOI:



- 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.910711.
- [22] Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248:2-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.006.
- [23] 丁文清,董虹宇,米杰.中国儿童青少年血脂异常流行现状 Meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(1):71-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.01.017.
- [24] 王政和,邹志勇,阳益德,等.2012 年中国 7 省份 6~17 岁儿童青少年血脂异常流行情况及相关因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(8):798-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.08.005.
- [25] 李苏宁,张林峰,王馨,等.2012-2015 年我国≥35 岁人群血脂异常状况调查[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(7):681-687. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.07.011.
- [26] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(4):280-286. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200121-00036.
- [27] 曾雨虹,刘静,刘军,等.超高危 ASCVD 患者的界定标准对住院 ACS 患者降脂治疗需求的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12):1039-1046. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200710-00549.
- [28] Li S, Liu HH, Guo YL, et al. Improvement of evaluation in Chinese patients with atherosclerotic cardiovascular disease using the very-high-risk refinement: a population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 17:100286. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100286.
- [29] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2313-2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- [30] Li JJ, Ma CS, Zhao D, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in Chinese population: a Beijing Heart Society Expert Scientific Statement[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(6):653-665. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.08.015.
- [31] Ong KL, McClelland RL, Allison MA, et al. Lipoprotein (a) and coronary artery calcification: prospective study assessing interactions with other risk factors[J]. *Metabolism*, 2021, 116:154706. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154706.
- [32] Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, et al. Independent Association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(8):757-768. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.058.
- [33] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11):1345-1361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr112.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(24):3031-3041. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.059.
- [37] 鄢盛恺.关于临床血脂测定的建议[J]. *中华检验医学杂志*, 2003, 26(3):182-184. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2003.03.019.
- [38] 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.
- [39] 鄢盛恺.应进一步加强血脂检验与临床的联系[J]. *临床检验杂志*, 2008, 26(4):243-245.
- [40] 刘玲,赵水平.非空腹血脂检测与临床应用建议[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(5):400-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200429-00436.
- [41] 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.
- [42] 何紫云,鄢盛恺.LDL-C 的测定:现状与发展[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(6):1327-1332. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2021.06.001.
- [43] Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5):717-724. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.061.
- [44] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(3):374-392. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
- [45] 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.
- [46] 吴嘉,汪俊军.小而密低密度脂蛋白检测方法及应用进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(6):417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.06.003.
- [47] 张晶梅,彭红兵,李国锋,等.基于 VAP 技术检测脂蛋白残粒和低密度脂蛋白颗粒浓度对颈动脉斑块的诊断价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(7):704-710. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220109-00020.
- [48] Xu RX, Li S, Li XL, et al. High-density lipoprotein subfractions in relation with the severity of coronary artery disease: A Gensini score assessment[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(1):26-34. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.11.003.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Liu J, Hong Y, Sr DRB, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study[J]. *JAMA*, 2004, 291(21): 2591-2599. DOI: 10.1001/jama.291.21.2591.
- [52] Wu Y, Liu X, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults[J]. *Circulation*, 2006, 114(21): 2217-2225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607499.
- [53] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-Year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1430-1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.
- [54] Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population[J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1419-1429. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
- [55] Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(8): 911-921. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.070.
- [56] Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER[J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 756-766. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309.
- [57] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12): 1000-1038. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201009-00796
- [58] 国家心血管病中心, 中国医学科学院阜外医院. 心脑血管病风险评估[EB/OL]. [2023-01-07]. <https://www.cvdrisk.com.cn/ASCVD/Eval>.
- [59] Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 139-147. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.058.
- [60] Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation*, 2016, 133(9): 849-858. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524.
- [61] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 459-467. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
- [62] Xie W, Liang L, Zhao L, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events[J]. *Heart*, 2011, 97(16):1326-1331. DOI: 10.1136/hrt.2011.223032.
- [63] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国成年人超声心动图检查测量指南[J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(8): 645-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2016.08.001.
- [64] Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(2): 254-260. DOI: 10.1111/jch.13795.
- [65] Sheng Y, Li M, Xu M, et al. Left ventricular and atrial remodelling in hypertensive patients using thresholds from international guidelines and EMINCA data[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(2): 166-174. DOI: 10.1093/ehjci/jeab216.
- [66] Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2499-2506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571.
- [67] Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(3): 337-345. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247.
- [68] Cao Y, Yan L, Guo N, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 147:1-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.002.
- [69] Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein (a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9):851-860. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.061.
- [70] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
- [71] Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):547-563. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- [72] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(7): 610-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx659.
- [73] Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2010, 4(3): e171-e181. DOI: 10.1016/j.orcp.2010.01.001.
- [74] 赵水平. 血脂第4讲 高脂血症的临床表现及分型[J]. *中国临床医生*, 2003, 31(12): 23-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1089.2003.12.013.
- [75] Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(6): 561-565. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.001.
- [76] Sun D, Zhou BY, Li S, et al. Genetic basis of index patients with familial hypercholesterolemia in Chinese population: mutation spectrum and genotype-phenotype

- correlation[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 252. DOI: 10.1186/s12944-018-0900-8.
- [77] Cao YX, Sun D, Liu HH, et al. Improvement of definite diagnosis of familial hypercholesterolemia using an expanding genetic analysis[J]. *JACC Asia*, 2021, 1(1): 82-89. DOI: 10.1016/j.jacasi.2021.04.001.
- [78] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(45): 3478-3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273.
- [79] Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, et al. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia[J]. *Heart*, 2016, 102(13): 1003-1008. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308845.
- [80] Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(11):1274-1283. DOI: 10.1038/ng.2797.
- [81] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(8):655-666. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- [82] Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias[J]. *Bull World Health Organ*, 1970, 43(6):891-915.
- [83] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030). (2019-07-09) [2023-02-07]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm.
- [84] 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.
- [85] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307(12):1302-1309. DOI: 10.1001/jama.2012.366.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063.
- [90] 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.
- [91] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] Ridker PM, Mora S, Rose L. 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.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301-1307. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001.
- [99] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study[J]. *JAMA*, 1998, 279(20): 1615-1622. DOI: 10.1001/jama.279.20.1615.
- [100] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9435): 685-696. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
- [101] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.



- [102] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2005-2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13636-7.
- [103] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9542): 1155-1163. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69472-5.
- [104] 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.
- [105] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14): 1001-1009. DOI: 10.1056/NEJM199610033351401.
- [106] Diaz R, Li QH, Bhatt DL, et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(1):33-43. DOI: 10.1177/2047487320941987.
- [107] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 707-712. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.003.
- [108] Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 380-390. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
- [109] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(6):758-769. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
- [110] Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(15): 1580-1590. DOI: 10.1001/jama.2016.3608.
- [111] Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(13): 1538-1548. DOI: 10.2174/0929867324666170616111647.
- [112] Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(3): e1000252. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000252.
- [113] Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(12): 1060-1080. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.010.
- [114] Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63 Suppl 2:S5-21. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602973.
- [115] Wang Y, Feng L, Zeng G, et al. Effects of cuisine-based Chinese heart-healthy diet in lowering blood pressure among adults in China: multicenter, single-blind, randomized, parallel controlled feeding trial[J]. *Circulation*, 2022, 146(4): 303-315. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059045.
- [116] Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, et al. A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men[J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(4): 576-586. DOI: 10.1161/01.atv.14.4.576.
- [117] Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(2): 169-178. DOI: 10.1161/01.atv.15.2.169.
- [118] Tanasescu M, Cho E, Manson JE, et al. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(6):999-1005. DOI: 10.1093/ajcn/79.6.999.
- [119] Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 295-300. DOI: 10.2337/dc08-1271.
- [120] Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality[J]. *JAMA*, 2019, 321(11):1081-1095. DOI: 10.1001/jama.2019.1572.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] Venero CV, Venero JV, Wortham DC, et al. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(5): 664-666. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.045.
- [124] 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.
- [125] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2022, 146(15): 1109-1119. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
- [126] Ference BA, Kastelein J, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease[J]. *JAMA*, 2019, 321(4): 364-373. DOI: 10.1001/jama.2018.20045.
- [127] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, 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.
- [128] 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.
- [129] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-1098. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
- [130] Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19):e013543. DOI: 10.1161/JAHA.119.013543.
- [131] Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(5): 450-461. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.08.007.
- [132] Willerson JT. Effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels[J]. *Circulation*, 1996, 94(12):3054. DOI: 10.1161/01.cir.94.12.3054.
- [133] Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(19): 1349-1357. DOI: 10.1056/NEJM199811053391902.
- [134] 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.
- [135] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9326):7-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- [136] 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.
- [137] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial [J]. *JAMA*, 2004, 292(11): 1307-1316. DOI: 10.1001/jama.292.11.1307.
- [138] 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.
- [139] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 285(13):1711-1718. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
- [140] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(19): 2437-2445. DOI: 10.1001/jama.294.19.2437.
- [141] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1556-1565. DOI: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
- [142] Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(5): 474-481. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0134.
- [143] 陈红, 任景怡, 武蓓, 等. 停用辛伐他汀对冠心病及冠心病危险因素患者血管内皮功能的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(6): 531-535. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.06.009.
- [144] Li JJ, Yang P, Liu J, et al. Impact of 10 mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1-2):139-142. DOI: 10.1016/j.cca.2011.09.006.
- [145] Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2004, 110(8): 915-920. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139985.81163.CE.
- [146] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 89C-94C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.030.
- [147] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(17): 1012-1022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- [148] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S17-29. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.012.
- [149] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
- [150] Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 409-418. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.
- [151] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2149-2156. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655894.
- [152] Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic



- review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2233-2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055269.
- [153] Geng Q, Ren J, Song J, et al. Meta-analysis of the effect of statins on renal function[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(4): 562-570. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.05.033.
- [154] Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(21):e468-e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456.
- [155] Li JJ, Liu HH, Wu NQ, et al. Statin intolerance: an updated, narrative review mainly focusing on muscle adverse effects[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(9): 837-851. DOI: 10.1080/17425255.2020.1802426.
- [156] Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(5): 785-794. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.012.
- [157] Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 415-427. DOI: 10.2147/VHRM.S33664.
- [158] Ruan Z, Jiang B, Chen J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of hyzetimibe (HS-25) in healthy Chinese subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(10):1144-1152. DOI: 10.1002/jcph.310.
- [159] Chen J, Lou H, Jiang B, et al. Simultaneous determination of hyzetimibe and its main active metabolite in plasma by LC-MS/MS and its application in PK study[J]. *Bioanalysis*, 2015, 7(15):1857-1867. DOI: 10.4155/bio.15.114.
- [160] Liao J, Wang X, Li Z, et al. Pharmacokinetic study of oral (14)C-radiolabeled hyzetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665372. DOI: 10.3389/fphar.2021.665372.
- [161] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2):154-156. DOI: 10.1038/ng1161.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] 韩雅玲, 马颖艳, 苏国海, 等. 阿利西尤单抗与依折麦布治疗高胆固醇血症合并心血管高危患者的疗效及安全性比较: ODYSSEY EAST 研究中国地区亚组分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(7): 593-599. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20191216-00755.
- [165] Chen Y, Yuan Z, Lu J, et al. Randomized study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Pre-specified analysis of the Chinese population from the BERSON clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1464-1473. DOI: 10.1111/dom.13700.
- [166] Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3):592-598. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310217.
- [167] 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.
- [168] Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(7): 491-494. DOI: 10.1080/14779072.2017.1348231.
- [169] Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(5):711-715. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.05.060.
- [170] Cao YX, Liu HH, Li S, et al. A meta-analysis of the effect of PCSK9-monoclonal antibodies on circulating lipoprotein (a) levels[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(1): 87-97. DOI: 10.1007/s40256-018-0303-2.
- [171] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
- [172] Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(8): 1023-1030. DOI: 10.1517/14740338.2014.932348.
- [173] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):633-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131.
- [174] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1):41-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609243.
- [175] Yamashita S, Bujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(6):292-303. DOI: 10.5551/jat.e610.
- [176] 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.
- [177] 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.
- [178] 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.
- [179] 刘顺, 谭茗月, 赵水平, 等. 多甘烷醇对高脂血症患者血脂谱和血红素氧合酶 1 的作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(10): 840-843. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.10.008.
- [180] 多甘烷醇临床应用专家共识组. 新型调脂植物药——多甘



- 烷醇临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(11): 961-963. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.11.032.
- [181] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6):410-418. DOI: 10.1056/NEJM199908053410604.
- [182] 诸骏仁, 叶平, 寇文镛, 等. 微粒化非诺贝特治疗血脂异常的疗效与耐受性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(3): 152-155. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2002.03.007.
- [183] Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):124. DOI: 10.1186/s12933-017-0602-y.
- [184] Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(9): 549-557. DOI: 10.1056/NEJM198803033180905.
- [185] 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.
- [186] Kelley DS, Adkins Y. Similarities and differences between the effects of EPA and DHA on markers of atherosclerosis in human subjects[J]. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71(2): 322-331. DOI: 10.1017/S0029665112000080.
- [187] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(5 Suppl): 1645S-1654S. DOI: 10.1093/ajcn/65.5.1645S.
- [188] Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies[J]. *Lipids*, 1996, 31(3):243-252. DOI: 10.1007/BF02529870.
- [189] Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 38: 100997. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
- [190] Nishizaki Y, Miyauchi K, Iwata H, et al. Study protocol and baseline characteristics of randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statin and Eicosapentaenoic Acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study[J]. *Am Heart J*, 2022, 257:1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.11.008.
- [191] Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 440-446. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.030.
- [192] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, 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.
- [193] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9860): 40-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
- [194] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 998-1006. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60284-X.
- [195] Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(11): 1022-1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
- [196] Goldberg AC, Leiter LA, Stroes E, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR wisdom randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(18): 1780-1788. DOI: 10.1001/jama.2019.16585.
- [197] Ballantyne CM, Banach M, Mancini G, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 195-203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
- [198] 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.
- [199] 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.
- [200] Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels[J]. *JAMA*, 2022, 327(17): 1679-1687. DOI: 10.1001/jama.2022.5050.
- [201] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 244-255. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
- [202] Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21, 000 subjects from 27 clinical trials[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 251-261. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
- [203] Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 161-162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002.
- [204] Qi L, Zhao S, Chen J, et al. Efficacy and safety of hybutimibe on primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blinded, placebo and positive-controlled, parallel phase II study[J]. *Cardiol Plus*, 2022, 7(2): 77-84. DOI: 10.1097/CP9.0000000000000012.
- [205] Qi L, Chen J, Li X, et al. Efficacy and safety of hybutimibe in combination with atorvastatin for treatment of hypercholesterolemia 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/fcvm.2022.888604.
- [206] Zhao Y, Peng R, Zhao W, et al. Zhibitai and low-dose



- atorvastatin reduce blood lipids and inflammation in patients with coronary artery disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(7): e6104. DOI: 10.1097/MD.0000000000006104.
- [207] Xu D, Hu J, Wu Q, et al. Efficacy and safety of Zhibitai in combination with atorvastatin for lipid lowering in patients with coronary heart disease[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9489-9497. DOI: 10.18632/oncotarget.18329.
- [208] 黎美欢, 李颖, 陈铭泰, 等. 脂必泰胶囊联合他汀调节冠心病患者血脂水平的 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12): 2966-2974. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200211.502.
- [209] Guo L, Zhao S, Zhao W. The clinical effect of Xuezhikang combined with ezetimibe in the treatment of coronary heart disease in lipid-lowering treatment and its influence on blood lipid level[J]. *Panminerva Med*, 2021. DOI: 10.23736/S0031-0808.21.04624-3. Online ahead of print.
- [210] Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(4): 370-380. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4828.
- [211] 任景怡, 陈红, 罗宇. 联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(2): 122-126. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2005.02.005.
- [212] Zhao S, Wang F, Dai Y, et al. Efficacy and safety of fenofibrate as an add-on in patients with elevated triglyceride despite receiving statin treatment[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 832-836. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.234.
- [213] Roth EM, Bays HE, Forker AD, et al. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 54(3): 196-203. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181b0cf71.
- [214] Shearer GC, Pottala JV, Hansen SN, et al. Effects of prescription niacin and omega-3 fatty acids on lipids and vascular function in metabolic syndrome: a randomized controlled trial[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(11): 2429-2435. DOI: 10.1194/jlr.P022392.
- [215] 赵量, 高莹, 刘庚, 等. 血脂净化治疗家族性高胆固醇血症的单中心研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(6): 585-590. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210715-00591.
- [216] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2146-2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
- [217] Cegla J, Neely R, France M, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 291: 62-70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
- [218] Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL-or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 18: 154-162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
- [219] Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 751-770. DOI: 10.5551/jat.CR003.
- [220] Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2032-2043. DOI: 10.1056/NEJMoa1600177.
- [221] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) [J]. *JAMA*, 2002, 288(23): 2998-3007. DOI: 10.1001/jama.288.23.2998.
- [222] 中华医学会心血管病学分会高血压学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(6): 554-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210202-00128.
- [223] Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18, 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 117-125. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
- [224] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- [225] Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 829-839. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
- [226] Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(3): 238-248. DOI: 10.1056/NEJMoa043545.
- [227] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177.
- [228] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
- [229] Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 453-463. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4.
- [230] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2440-2450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
- [231] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER):



- a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1623-1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
- [232] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10170): 407-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
- [233] Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(9): 846-854. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2306.
- [234] Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, et al. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(8):805-812. DOI: 10.1177/2047487320902750.
- [235] Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(12): 992-1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
- [236] Liu HH, Zhang M, Chen RZ, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in oldest old with acute myocardial infarction: Is lower the better? [J]. *Age Ageing*, 2022, 51(9): afac202. DOI: 10.1093/ageing/afac202.
- [237] Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(6 Suppl):S1-122.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.002.
- [238] Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(23): e884-e903. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000772.
- [239] 杨亚柳, 李佳慧, 孙艺红. 如何看待 FDA 撤销“妊娠期不要使用降胆固醇的他汀类药物的最强烈警告” [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(9): 851-852. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20220402-00235.
- [240] Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia [J]. *Circulation*, 2021, 144(9): 670-679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963.
- [241] Costantine MM, West H, Wisner KL, et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(6): 666. e1-666. e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
- [242] Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, et al. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327: 59-67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006.
- [243] Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 336:1-11. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.010.
- [244] Mauricio R, Khera A. Statin use in pregnancy: is it time for a paradigm shift? [J]. *Circulation*, 2022, 145(7): 496-498. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058983.
- [245] Elkins C, Fruh S, Jones L, et al. Clinical practice recommendations for pediatric dyslipidemia[J]. *J Pediatr Health Care*, 2019, 33(4): 494-504. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.009.
- [246] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 等. 儿童青少年血脂异常防治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(6): 426-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.06.007.
- [247] 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 等. 儿童脂质异常血症诊治专家共识(2022)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 633-639. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211108-00936.
- [248] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2): 99-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.006.
- [249] Cao YX, Sun D, Liu HH, et al. A novel modified system of simplified chinese criteria for familial hypercholesterolemia (SCCFH) [J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23(4):547-553. DOI: 10.1007/s40291-019-00405-1.
- [250] Cao YX, Wu NQ, Sun D, et al. Application of expanded genetic analysis in the diagnosis of familial hypercholesterolemia in patients with very early-onset coronary artery disease[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):345. DOI: 10.1186/s12967-018-1737-7.
- [251] Lee S, Akioyamen LE, Aljenedil S, et al. Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(12): 1262-1270. DOI: 10.1177/2047487319829746.
- [252] Di Taranto MD, Giacobbe C, Palma D, et al. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement[J]. *Clin Genet*, 2021, 100(5): 529-541. DOI: 10.1111/cge.14036.
- [253] Watts GF, Sullivan DR, Hare DL, et al. Integrated guidance for enhancing the care of familial hypercholesterolemia in Australia[J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(3): 324-349. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.09.943.
- [254] Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023. DOI: 10.5551/jat.CR006. Epub ahead of print.
- [255] Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolemia-HEART UK statement of care[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290:1-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005.
- [256] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub5.
- [257] Luijck IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1547-1556. DOI: 10.1056/NEJMoa1816454.
- [258] Evinacumab (Evkeza) for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2021, 63(1623):66-67.
- [259] Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 277: 483-492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859.

- [260] Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(2):121-127. DOI: 10.5551/jat.RV17029.
- [261] 赵量, 温军, 郭远林. 肝脏移植治疗纯合型家族性高胆固醇血症的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(4): 353-358. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.04.015.

附件: 临床血脂检测

临床血脂检测是血脂管理的重要组成部分, 检测结果准确性是有效开展临床血脂异常管理工作的基本需要。现将《中国临床血脂检测指南》(中华检验医学杂志, 2022, 45(10):1017-1033)中有关临床血脂检测的要点摘录修改作为本指南附件, 供参考。

一、检验前阶段

血脂检测前的影响因素主要包括生物学因素、行为因素、临床因素及样品因素。研究发现, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白(apolipoprotein, Apo) A1、ApoB 和脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 的平均生物学变异分别为 6.1%~11%, 23%~40%, 7%~12%, 9.5%, 7%~8%, 6.5%~10% 和 8.6%。推荐采用空腹血清样品进行临床血脂检测以减少对结果的影响。若初次测定血脂结果异常, 建议间隔 1~2 周再测 1 次, 2 次的差异若 <15%, 可取平均数值作为个体基线水平。

建议采取以下措施减少检验前阶段因素对血脂检测结果的影响。

1. 采集样品前受试者处于稳定代谢状态, 至少 2 周内保持日常饮食习惯和稳定体重。
2. 采集样品前受试者 24 h 内不进行剧烈身体活动。
3. 采集样品前受试者禁食 8~12 h (非空腹血脂测定除外)。
4. 用静脉血作血脂测定样品, 抽血前受试者坐位休息至少 5 min, 除特殊情况外, 受试者取坐位接受抽血(坐位的血脂水平高于卧位)。
5. 静脉穿刺时止血带使用不超过 1 min。
6. 血液样品保持密封, 尽量避免震荡。
7. 用血清作血脂分析样品, 血液样品在 1~2 h 内离心, 分离血清。
8. 及时分析血清样品, 尽量避免样品存放, 若必须贮存, 需保持样品密封, 短期(3 d 内)可存于 4 °C, 长期需存于 -70 °C 以下。

二、检验阶段

(一) 检测方法选择

1. 血清 TC 测定: 测定方法包括显色法、色谱法和酶法等, 其中酶法最为简便。建议采用酶法(如胆固醇氧化

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 TC 的常规方法。

2. 血清 TG 测定: 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, 一般可使用总甘油测定方法, 必要时应考虑使用可去除游离甘油的测定方法如两步酶法。

3. 血清 HDL-C 测定: 测定方法可分为超速离心法、电泳法、色谱法、沉淀法、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、免疫分离法等。建议采用匀相法常规测定血清 HDL-C。

4. 血清 LDL-C 测定: 测定方法包括超速离心法、电泳法、色谱法、公式计算法、沉淀法、匀相法等, 常规采用的主要方法为匀相法、沉淀法和公式计算法。公式计算法在 TG < 2.82 mmol/L 的情况下有一定的可靠性, 但不能用于 TG ≥ 4.52 mmol/L 或某些异常脂蛋白血症的样品。此法较常用的公式是 Friedewald 公式, 即 $LDL-C = TC - HDL-C - TG / 2.2$ (单位为 mmol/L) 或 $LDL-C = TC - HDL-C - TG / 5$ (单位为 mg/dl)。匀相法是我国目前测定 LDL-C 的主要方法, 包括清除法、杯芳烃法、可溶性反应法和保护性试剂法等。建议采用匀相法常规测定血清 LDL-C。

5. 血清 ApoA1、Apo B 和 Lp(a) 测定: 血清 ApoA1、ApoB 和 Lp(a) 测定基本上基于免疫化学原理。目前主要采用免疫比浊法, 包括透射比浊法和散射比浊法。建议采用免疫比浊法常规测定血清 ApoA1、Apo B 和 Lp(a)。

基于校准物可溯源到 WHO/IFCC SRM 2B 参考物质的 Lp(a) 检测方法, 以 nmol/L 为结果报告单位。传统免疫比浊法检测系统, 以 mg/L 为结果报告单位。需要注意的是, nmol/L 结果与 mg/L 结果之间不可直接换算或进行转换。

(二) 检测系统选择

1. 检测系统类型: 推荐尽可能采用全自动检测系统进行血脂常规测定。

2. 检测系统质量指标: (1) 精密性、正确度和准确度: 三者(尤其是准确度)均是检测系统的主要分析质量指标, 应符合规定的质量技术指标。目前我国绝大多数血脂检测系统精密性良好, 部分检测系统可能存在正确度和准确度不佳的问题。

(2) 特异性: 特异性是影响准确度的重要因素。检测系统应具备只作用于目标血脂指标、不受其他血清成分影响的能力。目前我国 TC 和 TG 检测系统特异性良好, 部分脂蛋白和 Apo 检测系统可能存在特异性问题。

(3) 测量区间: 检测系统测量范围应至少覆盖下列血脂范围: TC 2.00~10.00 mmol/L, TG 0.30~10.00 mmol/L, HDL-C 0.30~2.50 mmol/L, LDL-C 0.50~7.00 mmol/L, ApoA1 0.50~2.00 g/L, ApoB 0.50~2.00 g/L, Lp(a) 5~800 mg/L 或 7~

240 nmol/L。

3. 检测系统性能验证:任何新选用的检测系统,在用于临床样品检验前,均应进行性能验证,以保证检测系统性能符合上述质量技术指标。具体验证方法参阅有关行业标准或文献。

4. 血脂检测:使用经过验证的检测系统进行临床样品血脂分析,按检测系统或试剂说明书规定的程序进行分析操作。校准是正确度的关键因素。检测系统校准物的定值应使临床样品测定结果可溯源到已有的参考系统,若非封闭系统,组合系统的校准物在该系统中要具有互换性。

(三)质量保证

临床实验室应建立完善的全面质量管理体系,规定血脂测定各主要环节的工作条件和程序。对血脂检测准确度、精密度等指标进行定期评估与日常监控。

临床实验室应根据工作经验、行业交流、科学文献等选用性能可靠的血脂测定方法和检测系统(主要是试剂和校准物)。应尽量保持使用同种检测系统,不宜随意、频繁更换。如需更换系统,在用于临床检测前,应对新的检测系统进行方法验证,并与原检测系统进行比对。

临床实验室应进行内部质量控制,质控品应适宜血脂分析,足够均匀、稳定,浓度在主要医学决定水平附近,至少 2 个水平;应尽量长期使用同种质控品,不宜频繁更换;每批检验分析至少分析 1 次质控品。

临床实验室应定期参加国家或地区认可的室间质量评价计划,尤其是基于参考方法定值的标准化计划室间质评(正确度验证计划)以提高血脂检测的正确度。

(四)量值溯源及标准化

血脂测定的标准化的核心是量值溯源,主要包括建立血脂测定的参考系统及实施血脂测定的标准化计划两方面工作。我国现已建立较完整的 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 测定的参考系统。有条件的单位亦可参加我国卫生健康委员会临床检验中心的血脂正确度验证计划。

三、检验后阶段

(一)结果报告

血脂检验结果受遗传、生理及药物等影响较大,因此,

在检验报告中除了要向医生或患者提供准确、及时和可靠的检测数据外,还应包括检验方法及解释结果所必需的信息等。应满足国家医疗管理部门及医学实验室质量和能力认可(ISO 15189)对检验结果报告的所有要求。

1. 血脂检验结果报告格式:(1)检验信息:①医嘱信息,如患者姓名、性别、年龄、民族、住院/门诊号、联系方式等,以及其他人口学资料(包括体重指数、身高等),危险因素(冠心病史、糖尿病史、高血压史和吸烟史),用药情况等。②样本信息,注明为空腹静脉血,或者非空腹静脉血。③其他,包括申请医生、申请科室,临床诊断,申请检验的具体项目和申请时间等。

(2)检测信息:①检测实验室名称、联系电话等;②样本编号、采样时间、接收时间、检测时间和报告时间;③原始样本类型;④检测方法:如酶法、免疫比浊法等;⑤用 SI 单位或可溯源至 SI 单位报告的检测结果;⑥生物参考区间(临床危险性分层值)等;⑦以文字形式对检测结果进行解释,必要时可用图或表格形式表达;⑧其他警示性或解释性注释(如可能影响检验结果的原始样品质量或量等);⑨检验者、报告(审核)者姓名。

现阶段限于实际条件,各医疗机构血脂检验结果报告中要求包含上述所有信息可能暂时比较困难。可基于自身情况创造条件逐步加以改进。

2. 检测结果的表达形式:临床实验室可规定血脂检验的报告格式和介质(电子或纸质)以及从实验室发出的方式。必要时可增加检验诊断/结论等。

(二)血脂合适水平和异常切点

近些年以来国内外主张以显著增高动脉粥样硬化性心血管疾病危险的水平作为血脂水平异常划分标准,同时也根据危险水平进行干预及制定治疗目标。

值得注意的是,对血脂测定结果的解释,需考虑生物学变异和临床指征。血脂水平在心血管整体危险评估、生活方式干预及调脂治疗疗效判断时,需根据多次血脂测定结果作出医学决策决定。

