



2016ESC/EAS 血脂异常管理指南

欧洲心血管学会（ESC）和欧洲动脉粥样硬化学会 EAS) 血脂异常管理工作组

受欧洲心血管预防与康复协会（EACPR）支持

作者/工作组成员: Alberico L. Catapano* (主席) (意大利), Ian Graham* (主席) (爱尔兰), Guy De Backer (比利时), Olov Wiklund (瑞典), M. John Chapman (法国), Heinz Drexel (奥地利), Arno W. Hoes (荷兰), Catriona S. Jennings (英国), Ulf Landmesser (德国), Terje R. Pedersen (挪威), Zˇeljko Reiner (克罗地亚), Gabriele Riccardi (意大利), Marja-Riita Taskinen (芬兰), Lale Tokgozoglu (土耳其), W. M. Monique Verschuren (荷兰), Charalambos Vlachopoulos (希腊), David A. Wood (英国), Jose Luis Zamorano (西班牙)

其他贡献者: Marie-Therese Cooney (爱尔兰)

文件审查成员: Lina Badimon (CPG 审查协调员)(西班牙), Christian Funck-Brentano (CPG 审查协调员) (法国), Stefan Agewall (挪威), Gonzalo Baro ´n-Esquivias (西班牙), Jan Bore ´n (瑞典), Eric Bruckert (法国), Alberto Cordero (西班牙), Alberto Corsini (意大利), Pantaleo Giannuzzi (意大利), Francis Gueyffier (法国), Goran Krstac ´ic ´ (克罗地亚), Maddalena Lettino (意大利), Christos Lionis (法国), Gregory Y. H. Lip (英国), Pedro Marques-Vidal (瑞士), Davor Milicic (克罗地亚), Juan Pedro-Botet (西班牙), Massimo F. Piepoli (意大利), Angelos G. Rigopoulos (德国), Frank Ruschitzka (瑞士), Jose ´ Tun ´o ´n (西班牙), Arnold von Eckardstein (瑞士), Michal Vrablik (捷克共和国), Thomas W. Weiss (奥地利), Bryan Williams (英国), Stephan Windecker (瑞士), and Reuven Zimlichman (以色列)

作者和审查者的公开信息可登陆 ESC 网站 www.escardio.org/guidelines 查阅。

关键词 血脂异常 • 胆固醇 • 甘油三酯 • 低密度脂蛋白 • 高密度脂蛋白 • 载脂蛋白 B • 脂蛋白残粒 • 总体心血管风险 • 治疗 • 生活方式 • 治疗 • 药物治疗 • 依从性

目录

缩略语表	4
1.前言	7
1.什么是心血管疾病预防?	8
1.1 定义与基本原理	8
1.2 联合工作组指南的制定	8
1.3 预防措施的成本-效益	9
2.总体心血管风险	11
2.1 总体心血管风险评估	11
2.1.1 评估总体心血管病风险的基本原理.....	11
2.1.2 如何使用风险评估图表.....	17
2.2 风险水平	21
2.2.1 基于风险的干预策略.....	22
3.实验室血脂和载脂蛋白参数评估	22

3.1 空腹还是非空腹？	24
3.2 个体内差异	24
3.3 脂质和脂蛋白的分析	24
3.3.1 总胆固醇	25
3.3.2 低密度脂蛋白胆固醇	25
3.3.3 非高密度脂蛋白胆固醇（非-HDL-C）	25
3.3.4 高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）	26
3.3.5 甘油三酯（TG）	26
3.3.6 载脂蛋白	26
3.3.7 脂蛋白（a）	27
3.3.8 脂蛋白颗粒大小	27
3.3.9 基因分型	27
4. 治疗靶点	29
5. 改善血浆脂质谱的生活方式改变	31
5.1 生活方式对总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的影响	33
5.2 生活方式对甘油三酯水平的影响	35
5.3 生活方式对高密度脂蛋白胆固醇水平的影响	35
5.4 改善血浆血脂谱的生活方式推荐	35
5.4.1 体重和体力活动	36
5.4.2 膳食脂肪	36
5.4.3 膳食碳水化合物和纤维素	37
5.4.4 酒精	37
5.4.5 吸烟	37
5.5 膳食补充剂和功能食品治疗血脂异常	37
5.5.1 植物固醇	37
5.5.2 莫纳可林和红曲米	37
5.5.3 膳食纤维	38
5.5.4 大豆蛋白	38
5.5.5 普利醇和小檗碱	38
5.5.6 n-3 不饱和脂肪酸	38
5.6 有助于预防心血管病的健康饮食的其他特征	38
6. 治疗高胆固醇血症的药物	39
6.1 他汀类药物	39
6.1.1 作用机制	39
6.1.2 临床研究中心血管病预防的效果	40
6.1.3 他汀类药物的不良反应	41
6.1.4 药物相互作用	42
6.2 胆酸螯合剂	43
6.2.1 作用机制	43
6.2.2 临床研究中的效果	43
6.2.3 不良反应和药物相互作用	43
6.3 胆固醇吸收抑制剂	44
6.3.1 作用机制	44
6.3.2 临床研究中的效果	44

6.3.3 不良反应和药物相互作用.....	44
6.4 前蛋白酶枯草溶菌素 9 型抑制剂（PCSK9 抑制剂）.....	44
6.4.1 作用机制	44
6.4.2 临床研究中的效果	45
6.4.3 不良反应和药物相互作用.....	45
6.5 烟酸	45
6.6 药物联合使用	45
6.6.1 他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂.....	45
6.6.2 他汀类药物与胆酸螯合剂.....	45
6.6.3 其他联合治疗	46
7. 治疗高 TG 血症的药物	47
7.1 TG 与心血管病风险	47
7.2 高 TG 血症的定义	47
7.3 控制血浆 TG 的策略	47
7.4 他汀类药物	48
7.5 纤维酸类	48
7.5.1 作用机制	48
7.5.2 临床试验中的效果	48
7.5.3 不良反应和药物相互反应.....	49
7.6 烟酸	49
7.6.1 作用机制	49
7.6.2 在临床试验中的效果.....	49
7.7 n-3 脂肪酸	50
7.7.1 作用机制	50
7.7.2 临床试验中的效果	50
7.7.3 安全性和药物相互作用.....	50
8. 影响高密度脂蛋白的药物（表 20）	50
8.1 他汀类药物	51
8.2 纤维酸类	51
8.3 烟酸	51
8.4 胆固醇酯转运蛋白抑制剂	51
8.5 未来展望	52
9. 不同临床情况下血脂异常的管理	52
9.1 家族性血脂异常	52
9.1.1 家族性混合型高脂血症(FCH).....	52
9.1.2 家族性高胆固醇血症.....	53
9.1.3 家族性异常 β 脂蛋白血症.....	56
9.1.4 高 TG 血症的遗传原因	56
9.1.5 脂蛋白代谢的其他遗传性疾病（表 23）	56
9.2 儿童	57
9.3 女性	58
9.3.1 一级预防	58
9.3.2 二级预防	58
9.3.3 非他汀类降脂药物	58

9.3.4 激素治疗	58
9.4 老年人	59
9.4.1 一级预防	59
9.4.2 二级预防	59
9.4.3 不良反应、药物相互作用和依从性.....	60
9.5 DM 和代谢综合征	60
9.5.1 胰岛素抵抗和 2 型 DM 血脂异常的具体特征（表 25）	61
9.5.2 降脂治疗证据	61
9.5.3 2 型 DM 和代谢综合征患者的治疗策略	62
9.5.4 1 型 DM.....	62
9.6 急性冠脉综合征患者和进行经皮冠脉介入治疗的患者.....	62
9.6.1 急性冠脉综合征特定的血脂管理问题.....	62
9.6.2 拟行经皮冠脉介入治疗患者的血脂管理问题.....	63
9.7 心力衰竭和心瓣膜病变	64
9.7.1 冠心病患者心力衰竭的预防.....	64
9.7.2 慢性心衰	64
9.7.3 心瓣膜病变	64
9.8 自身免疫性疾病	65
9.9 慢性肾病	65
9.9.1 慢性肾病的脂蛋白谱.....	66
9.9.2 对于慢性肾病患者血脂管理的证据.....	66
9.9.3 慢性肾病患者血脂管理的安全性.....	66
9.9.4 对慢性肾病患者血脂管理的推荐.....	67
9.10 移植（表 31）	67
9.11 外周动脉病变（PAD）	68
9.11.1 下肢动脉疾病(LEAD)	68
9.11.2 颈动脉疾病.....	69
9.11.3 视网膜血管病变.....	69
9.11.4 腹主动脉瘤的二级预防.....	69
9.11.5 肾血管动脉粥样硬化.....	69
9.12 卒中	70
9.12.1 卒中中的一级预防	70
9.12.2 卒中的二级预防	70
9.13 人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者	71
9.14 精神障碍/精神疾病	71
10.对接受降脂治疗患者血脂和酶类的监测（表 36）	74
11.鼓励采用健康生活方式改变和坚持调脂治疗的策略.....	74
11.1 达到和依从健康生活方式改变.....	74
11.2 药物治疗的依从性.....	75
12. 2016ESC 血脂管理指南的核心信息	82
14 参考文献	85

ABI	踝-臂指数	DASH	预防高血压的饮食方法
ACC	美国心脏病学会	DGAT-2	二酰基甘油酰基转移酶
ACCELERATE	胆固醇酯转运蛋白抑制剂 Evacetrapib 治疗存在血管 结局高风险患者临床效果 评估	DHA	二十二碳六烯酸
		DLCN	荷兰血脂临床网络
		EAS	欧洲动脉粥样硬化协会
		EMA	欧洲药品管理局
ACCORD	控制糖尿病心血管病风险 行动	EPA	二十碳五烯酸
		ER	延长释放
ACS	急性冠脉综合征	ESC	欧洲心脏病学会
AFCAPS/TEXCAPS	空军/德克萨斯冠状动脉粥 样硬化预防研究	ESRD	终末期肾病
		EU	欧洲联盟
AHA	美国心脏协会	FACE-BD	双相情感障碍基础学术中 心
AMI-HIGH	对于伴低高密度脂蛋白/高甘 油三酯血症的代谢综合征 的动脉粥样硬化血栓形成 干预:对整体健康结局的影 响	FATS	家族性动脉粥样硬化治疗 研究
		FCH	家族性混合性高脂血症
		FDA	美国食品药品监督管理局
ALT	丙氨酸转氨酶	FDC	固定剂量联合治疗
Apo	载脂蛋白	FH	家族性高胆固醇血症
ART	抗逆转录病毒治疗	FIELD	非诺贝特干预与降低糖尿 病事件
ASSIGN	苏格兰校际指南网络心血 管风险评估模型		心血管病二级预防的固定 剂量联合用药
ASTRONOMER	主动脉瓣狭窄进展观察:测 量瑞舒伐他汀的效果	FOCUS	肾小球滤过率
		GFR	全科医生
AURORA	评估用瑞舒伐他汀治疗定 期血透患者的研究:生存率 和心血管事件评估	GP	全基因组关联研究
		GWAS	高活性的抗逆转录病毒治 疗
BIP	苯扎贝特心肌梗死预防研 究	HAART	HDL-动脉粥样硬化治疗研 究
		HATS	糖基化血红蛋白
BMI	体质指数	HbA1C	杂合子家族性高胆固醇血 症
CABG	冠状动脉旁路移植术	HeFH	高密度脂蛋白胆固醇
CAC	冠状动脉钙化		心力衰竭
CAD	冠心病	HDL-C	赫尔辛基心脏研究
CARE	胆固醇与复发事件	HF	人类免疫缺陷病毒
CETP	胆固醇酯转运蛋白	HHS	羟甲戊二酰辅酶 A
CHD	冠心病	HIV	心脏保护研究
CIMT	颈动脉内中膜厚度	HMG-CoA	心脏保护研究 2——治疗 高密度脂蛋白降低血管事 件发生率
CK	肌酸激酶	HPS	纯合子家族性高胆固醇血 症
CKD	慢性肾病	HPS2-THRIVE	
CTT	胆固醇治疗试验		
CV	心血管		
CVD	心血管病		
CYP	细胞色素 P450	HoFH	
4D	德国糖尿病透析死亡率		

HTG	高甘油三酯血症		老年人群前瞻性研究
HR	风险比	PUFA	多不饱和脂肪酸
hs-CRP	高敏 C-反应蛋白	RAAS	肾素-血管紧张素-醛固酮系统
ICD	国际疾病分类		
IDEAL	通过积极降脂试验以降低终点增幅	RCT	随机对照试验
		REACH	减少动脉粥样硬化血栓形成持续健康
IDL	中密度脂蛋白		
ILLUMINATE	血脂水平管理以了解其对动脉粥样硬化事件影响的研究	REDUCE-IT	用二十碳五烯酸干预降低心血管事件试验
		REVEAL	随机评估 Anacetrapib 的调脂效果
IMPROVE-IT	终点降低改善: 维多灵有效性国际试验	RR	相对风险
JUPITER	他汀类用于预防的理由: 评估瑞舒伐他汀的一项干预试验	RYP	红曲米
		4S	斯堪的纳维亚辛伐他汀生存率研究
KDIGO	肾病: 改善总体预后	SALTIRE	苏格兰主动脉瓣狭窄和降脂试验: 对消退的影响
LAL	溶酶体酸性脂肪酶		
LCAT	卵磷脂胆固醇酰基转移酶	SAGE	评估老年人目标值的研究
LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	SCORE	系统性冠心病风险评估
LDLR	低密度脂蛋白受体	AEAS	辛伐他汀和依折麦布治疗主动脉瓣狭窄
LEAD	下肢动脉疾病		
LIPID	用普伐他汀长期干预治疗缺血性疾病	SFA	饱和脂肪酸
		SHARP	心脏和肾脏保护研究
LPL	脂蛋白脂酶	SLE	系统性红斑狼疮
Lp	脂蛋白	SPARCL	积极降低胆固醇水平预防卒中
MetS	代谢综合征		
MI	心肌梗死	STEMI	ST 段抬高的心肌梗死
MTP	微粒体甘油三酯转移蛋白	STRENGTH	用 EpaNova 治疗有高甘油三酯血症的心血管高风险患者, 评估他汀类降低残余风险的预后研究
MUFA	单不饱和脂肪酸		
NICE	国家健康临床优化研究所		
NNRTI	非核苷逆转录酶抑制剂		
NNT	需要治疗的数量	TIA	短暂性脑缺血发作
NPC1L1	尼曼匹克 C1 样蛋白 1	TC	总胆固醇
NSTE-ACS	非 ST 段抬高型急性冠脉综合征	T2DM	2 型糖尿病
		TG	甘油三酯
NYHA	纽约心脏协会	TNT	治疗达新目标试验
PAD	外周动脉病变	TRL	富含甘油三酯的脂蛋白
PCI	经皮冠脉介入治疗	ULN	正常范围上限
PCSK9	前蛋白转换酶枯草溶菌素 9 型	UMPIRE	使用多种药物降低心血管事件
PPAR-a	过氧化物酶增殖体激活受体-a	VA-HIT	退伍军人管理局高密度脂蛋白干预试验
PROCAM	前瞻性心血管明斯特研究	VLDL-C	极低密度脂蛋白
PROSPER	普伐他汀治疗存在风险的	WHO	世界卫生组织

1.前言

在指南的编写过程中，编委们就一个指定的问题，总结和评价了所有可用的证据，旨在帮助医师对有特定情况的每个患者，考虑对预后的影响以及特殊诊断或治疗方法的风险-获益比，选择最佳的管理对策。指南和建议应有助于医师在其日常实践中做决策；然而，对于某个具体患者的最终诊疗方案，必须由其主治医师与患者及其看护人适当商量来决定。

最近几年，欧洲心脏学会（ESC）和欧洲动脉粥样硬化学会（EAS）及其它学会和组织已经发布了大量指南。由于其对临床实践的影响，ESC 已经建立了指南开发的质量标准，以便所有决策让使用者明了。可在 ESC 网站上浏览制定和发布 ESC 指南的建议：<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>）。ESC 指南代表对指定主题的 ESC 官方立场，并定期更新。

这个工作组的成员由 ESC 挑选，包括来自欧洲心血管病预防和康复协会（EACPR）和 EAS 的代表，代表了与诊疗本病患者相关的专业人员。所选的本领域的专家，按照 ESC 临床实践指南委员会（CPG）的方针，全面回顾了已发表且获得 EAS 批准的指定范围（包括诊断、治疗、预防和康复）管理证据。对诊断和治疗程序进行了严格的评估，包括风险-获益比的评估；还包括有数据记录的，对较大人群的预期健康预后的评估。**表 1** 和 **表 2** 权衡了特定管理选择的推荐强度和证据水平，并根据预先设定的等级分级。

表 1 推荐类别

推荐类别	定义	推荐所用措词
I 类	特定治疗或操作的证据和/或一般意见是有益、有用、有效的	给予推荐/是适应证
II 类	特定治疗或操作有用/有效，其证据存在矛盾和/或意见不一致	
II a	证据/意见的权衡支持有用/有效	应当考虑
II b	有用/有效未经证据/意见充分明确	可以考虑
III 类	特定治疗或操作的证据或一般意见是无用/无效的，在某些情况下可能是有害的	不推荐

撰写和审查小组的专家要填写可能被视为有现实或潜在利益冲突来源的、所有关系的利益声明表格。这些表格被编辑成一个文件，并能在 ESC 网站(<http://www.escardio.org/guidelines>)上查阅。在撰写期间出现利益声明的任何变化，必须通知 ESC 和 EAS 并进行更新。工作组得到的财政支持均全额来源于 ESC 和 EAS，与医疗保健产业没有任何牵连。

表 2 证据水平

证据水平 A	数据来源于多个随机临床试验或汇总分析
证据水平 B	数据来源于单个随机临床试验或大型非随机研究
证据水平 C	专家意见共识和/或小型研究、回顾性和注册研究

ESC 临床实践指南委员会监督和协调由工作组、专家组或共识小组撰写新指南的准备工作。委员会还负责这些指南的认证。ESC 指南要由临床实践指南委员会和外部专家，以及 EAS 为上述指南而任命的专家进行广泛的复审。经适当地修正后，指南要经工作组的全部专家同意。定稿的文件须经临床实践指南委员会和 EAS 批准才能在《欧洲心脏杂志》和在《动脉粥样硬化》杂志发表。本指南是在仔细考虑了科学和医学知识和在其更新时可用的证据后研发出来的。

研发 ESC 和 EAS 指南的工作不仅涵盖了最近研究的汇总，而且也包含了教育工具和推荐实施方案的创新。为了实施这些指南，制作了袖珍指南版本、简易的幻灯片、基本信息的小册子，供非专业人员使用的摘要卡和数码应用（智能手机等）的电子版本。这些版本较为简略，因此，如果需要的话读者应参考 ESC 网站提供的免费的全文版本。鼓励 ESC 成员各国学会支持、翻译并执行 ESC 指南。应制定一些实施方案，因为事实证明，疾病的预后受到彻底贯彻临床推荐的有利影响。

还需要调查和登记，以确保现实生活中的日常实践与指南推荐的要求保持一致，从而完成临床研究、撰写与传播指南及在临床实践中实施指南之间的循环。

鼓励卫生专业人士在锻炼其临床判断能力，以及确定和执行预防、诊断或治疗医疗策略过程中充分考虑 ESC 和 EAS 指南，然而，在卫生专业人士考虑每个患者健康情况、在适当及/或必要时与患者及其看护者磋商，从而作出适当决定，在此过程中，ESC 和 EAS 指南并没有以任何方式凌驾于任何医师的个人责任。在开处方时，验证适用于药物和装置的规章制度也是卫生专业人士的责任。

1. 什么是心血管疾病预防？

1.1 定义与基本原理

在欧洲，每年死于心血管疾病(CVD)的人超过 4 百万。尽管在小于 65 岁的人心血管 (CV) 死亡人数中男性多于女性（49 万 vs 19.3 万），但总的死于心血管疾病的女性（220 万，占 55%）仍然多于男性（180 万，占 45%）¹。预防定义是：在人群水平或针对一个个体采取的一组协调的行动，旨在根除、消除或减轻 CVD 及其相关残疾的影响。尽管 CVD 的结局已有所改善，但其依然是发病率和死亡率的首要原因。更多的患者在其首次 CVD 事件后得以幸存，但他们仍存在复发的高风险。此外，一些危险因素，特别是糖尿病（DM）和肥胖症的患病率正在增加。CVD 预防的重要性是无可争议的，且应当在不同层面来推行：（i）对一般人群通过改善健康生活方式的行为²及（ii）在个体层面，对于有 CVD 高风险因素的患者或明确的 CVD 患者，则建议摆脱不健康的生活方式（例如质量差的饮食、缺乏运动、吸烟）及降低 CV 危险因素的水平（例如高血脂或高血压）。预防对减轻 CVD 的影响是有效的；消除健康风险行为可能防止至少 80% CVD 及 40% 癌症的发生，还可预防其他的慢性疾病^{3,4}

1.2 联合工作组指南的制定

本指南代表欧洲工作组包括欧洲心脏学会（ESC）及欧洲动脉粥样硬化学会（EAS）在内达成的循证共识。

工作组通过评价现有证据，并识别在预防血脂异常管理方面尚存的知识差距，制定了指导行动的一些推荐，以便在临床实践中通过控制过高的血脂水平，来预防 CVD。工作组遵循指南开发的质量标准，相关内容可登录 <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines> 查询。根据指南类别（参见表 1）和证据水平（参加表 2）对其分级。

本指南专为医疗专业人员而开发，帮助医务人员就患者的心血管危险因素、采取和坚持健康的生活方式和及早改变心血管危险因素带来的益处，与患者进行知情交流。此外，指南也可可为医务人员提供一些工

具，促进干预策略的更新，并将这些策略纳入国家或地区的预防框架内，并将其应用于当地的医疗服务，这与 2010 世界卫生组织（WHO）非传染性疾病全球状况报告所述建议一致。⁵

血管风险应考虑终生策略⁶。这就意味着，除了已确诊 CVD 的患者和存在 CVD 风险增高的人群，须改善生活习惯和降低危险因素的水平外，应当鼓励各年龄段的健康人群，采取或保持健康的生活方式。医务人员在其临床实践中发挥着重要作用。

1.3 预防措施的成本-效益比

2009 年，在欧洲，与 CVD 相关的医疗费用高达 1 060 亿欧元，占欧盟总医疗支出的 9%⁸。在美国，预计 2010-2030 年间，CVD 直接费用将增加二倍⁹。因此，CVD 给社会带来了巨大的经济负担，因而需要采取有效的 CVD 预防措施。目前，就采取联合策略从童年开始改善群体的心血管健康，并采取行动改善 CVD 高风险患者或确诊 CVD 患者的心血管健康等方面已达成共识。

框 1 关键信息

- 许多情况下，通过生活方式改变或药物预防心血管病均具有成本-效益，包括基于人群的方法和针对高危个体采取的措施。
- 成本-效益取决于多方面因素，包括基线心血管风险、药物或其他干预治疗的成本、报销程序和预防策略的应用。

评估 CVD 预防成本-效益的大多数研究结合临床研究 with 模拟方法的证据，而来自随机对照试验（RCTs）的数据相对较少^{7,10,11}。成本-效益的结果，在很大程度上取决于目标人群的年龄、总体人群 CVD 风险和干预治疗成本等因素。因此，一个国家研究所得结果并非一定适用于另一个国家。此外，诸如引进仿制药等措施可以显著地改变成本-效益¹²。总体而言，从群体水平看来，与药物治疗相比，生活方式调整更具有成本-效益（表 3）。

表 3 实施健康生活方式的建议

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
在群体层面上，实施健康生活方式的措施比药物干预更具成本-效益。	IIa	B	7

近三十年来，心血管死亡率降低一半，，这归因于群体水平的心血管危险因素改变，主要是胆固醇和血压水平降低及吸烟减少¹³⁻¹⁶。这种有利趋势在一定程度上为涌现的其他主要危险因素所抵消，如肥胖和 2 型糖尿病等¹³⁻¹⁶。人口老龄化也可促使 CVD 事件绝对数量增加¹⁷。

多项群体水平干预策略已证实可有效改变个体的生活方式，进而成功达到下述目标：认识和了解数十年来生活方式相关的风险因素如何导致 CVD 增高，无疑有助于减少吸烟和降低胆固醇水平，从而导致干预成功。另外，促进健康生活方式的立法，如低盐摄入与禁烟，对于预防 CVD 也具有成本-效益¹⁸⁻²²。

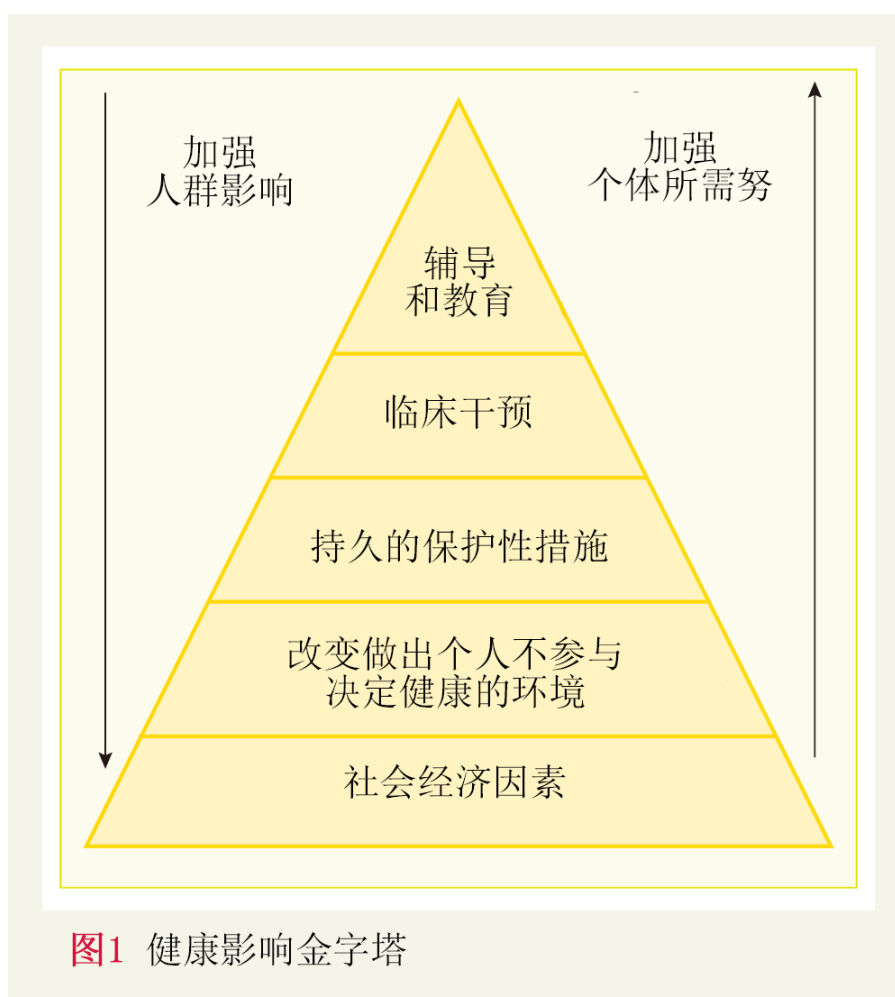
使用他汀类药物降低血胆固醇^{10,11,23-25}和改善血压控制也具有成本-效益^{26,27}。重要的是，接受降脂药和降压药治疗的患者中，有相当一部分未能充分治疗或未达到治疗目标^{28,29}造成临床与经济不良后果³⁰。旨在提高治疗依从性的强化措施也符合成本效益^{31,32}。

研究表明，对 55 岁以上的人群，给予含多种心血管药物的单片复方制剂(polypill)，可预防高达 80% 的心血管事件³³，且具有成本-效益³⁴。单片复方制剂的成本-效益部分原因是由于治疗依从性的改善，但对何种目标人群、使用何种药物联合最具成本-效益，仍有待评估³⁵。

大量的证据量化了与健康影响相关的努力和成本。这种努力可用健康影响金字塔来描述（图1），对人群有最广泛影响的干预位于底部，而需要大量个体付出的干预位于金字塔的顶部³⁶。

已在不同的环境下计算过 CVD 预防的成本-效益。WHO 表示，政策和环境改变可降低 CVD 风险，相应成本<1 美元/人-年，而在个人层面的干预则成本较高³⁶。

英国国家健康临床优化研究院（NICE）的报告估计，英国国家项目每使人群心血管风险降低 1%，可预防 25 000 例 CVD 患者，每年可节省 4 千万欧元。³⁸仅适度降低危险因素，就能使冠心病（CAD）死亡率减半³⁹，而且研究表明，单单 8 种膳食优先策略，即可使 CVD 死亡率减半。⁴⁰



健康金字塔的各个层面都应该有针对性，但重点应放在第二层面，这已成为共识。最近数十年来，尽管 CVD 的治疗已取得显著进步，但 CV 健康的社会经济差距并未减少，针对健康影响金字塔的较低层面也将解决这样的差距^{9,10}。

框 2 证据的差距

- 大多数成本-效益研究依赖模拟。需要更多的、特别是来自随机对照试验的数据。
- 多效药片在一级预防中的有效性有待进一步研究。

2. 总体心血管风险

2.1 总体心血管风险评估

本指南正文中提到的心血管风险，是指个体在特定时间内发生致死性或非致死性动脉粥样硬化性心血管事件的概率。

2.1.1 评估总体心血管病风险的基本原理

当前所有关于临床实践中 CVD 预防指南均建议评估总体 CAD 或心血管风险，因为动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）通常都是许多危险因素的产生，因而特定个体的 CVD 预防策略应当与其总体心血管风险相适应：风险越高，干预行动强度越大。

目前已有许多风险评估的系统可供使用，并已得到综合审查，包括不同的弗雷明汉模型（Framingham models）、⁴¹ 系统性冠状动脉风险评估（Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE）、⁴² ASSIGN（苏格兰校际指南网络心血管风险评估模型）⁴³ Q 风险评估（Q-Risk）、⁴⁴ 前瞻性心血管明斯特研究（PROCAM）、⁴⁵ 雷诺兹评分（Reynolds）、^{46,47} CUORE 评分、⁴⁸ 汇集队列风险方程（the Pooled Cohort equations）⁴⁹ 和 Globorisk 评分。⁵⁰ 绝大多数指南使用了其中的一套风险评估系统。⁵⁰⁻⁵²

SCORE 系统的优势之一在于，可通过对 CVD 死亡率和危险因素流行的长期变化进行重新校准，以期应用于不同人群。下列国家存在相应的特定国家校准版本：比利时、塞浦路斯、捷克共和国、德国、希腊、波兰、斯洛伐克、西班牙、瑞士和瑞典等；下列国家存在相应的特定国家电子版本：波斯尼亚和黑塞哥维那、克罗地亚、爱沙尼亚、法国、罗马尼亚、俄罗斯联邦和土耳其（可登录 <http://www.heartscore.org> 查询）。其它风险评估系统也可以重新校准，但校准过程死亡率要比总体事件容易。欧洲 CVD 预防临床实践指南（2012 年版）⁶ 建议使用 SCORE 评分系统，因为该评分系统是基于大宗、有代表性的欧洲队列数据集。

SCORE 等风险图拟用于帮助表面健康、未确诊 CVD 的人群的风险评估。急性冠脉综合征（ACS）或卒中等临床事件的患者复发事件风险极高，满足风险因素评估及管理的条件（表 6）。

这些指南提出的风险评估的简要原则定义如下：

符合下列条件的人群

- 患有实证性 CVD
- 患有 I 型或 II 型糖尿病
- 具有极高水平的个人危险因素
- 患有慢性肾病（CKD）（参考 9.9 节）

均被自动识别为总体心血管极高风险或高风险。此类患者无需使用风险评估模型；但均需要积极管理所有危险因素。

（2）对于所有其他人群，推荐使用风险评估系统如 SCORE，以评估总体心血管风险，因为许多个体存在多种危险因素，这些风险因素整合后可引起出乎意料的高水平的总体心血管风险。

SCORE 系统评估了首发致死性动脉粥样硬化事件的 10 年累积风险，无论是心肌梗死、卒中，还是心源性猝死在内的其他闭塞性动脉疾病。对于欧洲高危和低危地区，已制成几种相应风险评估图型（图 2 及

图3)。所有由动脉粥样硬化引起的、与血管原因相关的国际疾病分类（ICD）编码均包括在内。另一些系统仅评估 CAD 风险。

保留评估致死性系统 vs 致死性+非致死性总体事件系统的原因在于，非致死事件取决于定义、诊断性测试的发展和确证方法，所有这些都可能变化，进而导致将致死性事件转变为总体事件是转变倍数变化极大。此外，与基于死亡率的图相比，总体事件图，不易校准以适应不同的人群。

当然，致命性和非致命性总体事件的风险较高，临床医生经常要求对此量化。SCORE 数据显示，男性总体 CVD 事件风险约为致命性 CVD 事件风险的 3 倍，也就是说，SCORE 风险 5%可转换成总体（致死性+非致死性）有害 CVD 终点风险的 15%；对于女性转换的倍数是 4 倍，对老年人群倍数则较低。

临床医生通常搜寻触发干预治疗的阈值。但这却是个难题，因为事件风险是一个连续体，而有时并不存在具体阈值，例如在何种阈值时一种药物便自动成为适应症。对所有连续的危险因素例如血浆胆固醇或收缩压都是如此。因此，本指南中提出的目标就反映了该概念。

与有高水平风险因素的年轻人相关的一个特定问题，绝对低风险可能隐藏一种极高的相对风险，需建议强化生活方式干预。为了激励年轻人立即改变不健康的生活方式，评估其相对风险，并说明生活方式改变可显著降低相对风险，可能会有所帮助（图4）。

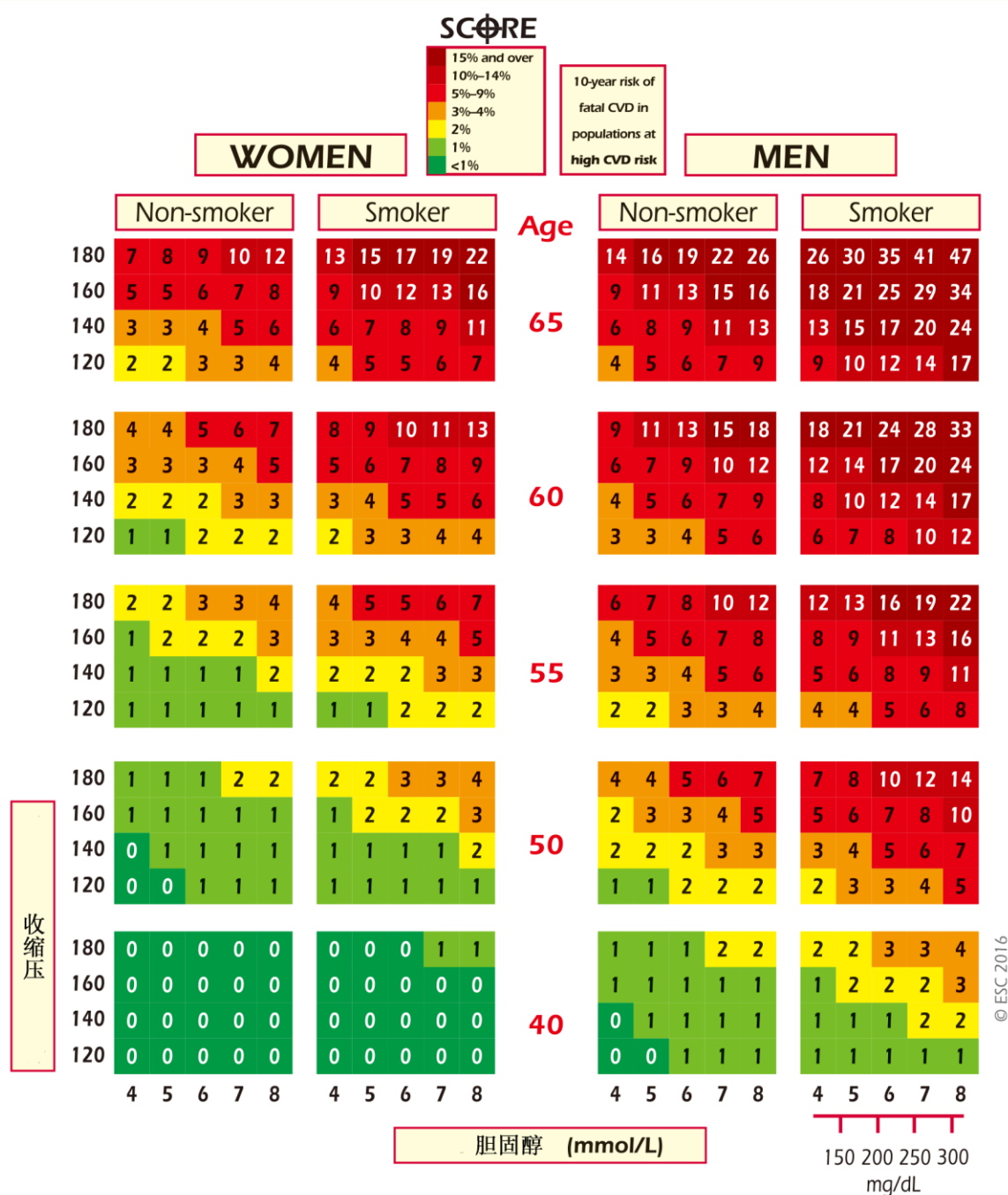


图2 SCORE评分图：CVD高风险人群中，致命性CVD的10年风险基于如下风险因素：年龄、性别、吸烟、血压和总胆固醇。为将致命性CVD风险转换成总体硬性CVD（致命性+非致命性）风险，男性乘以3，女性乘以4，老年人乘数略小。注意：本SCORE评分图用于无显性CVD，糖尿病、慢性肾病、家族性高胆固醇血症或风险因素水平极高的群体，因为上述人群已被视为高危人群，需接受强化危险因素干预的建议。

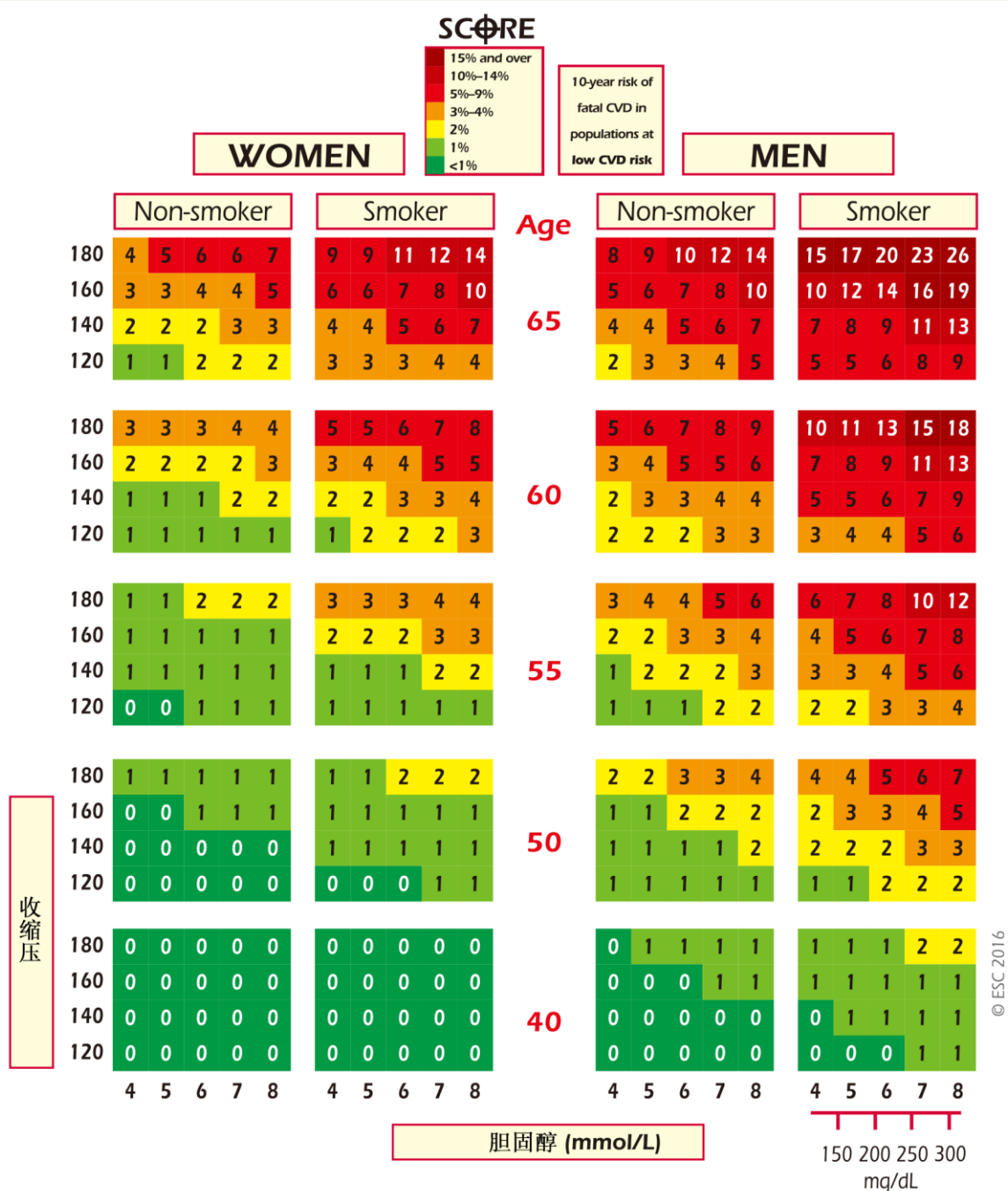
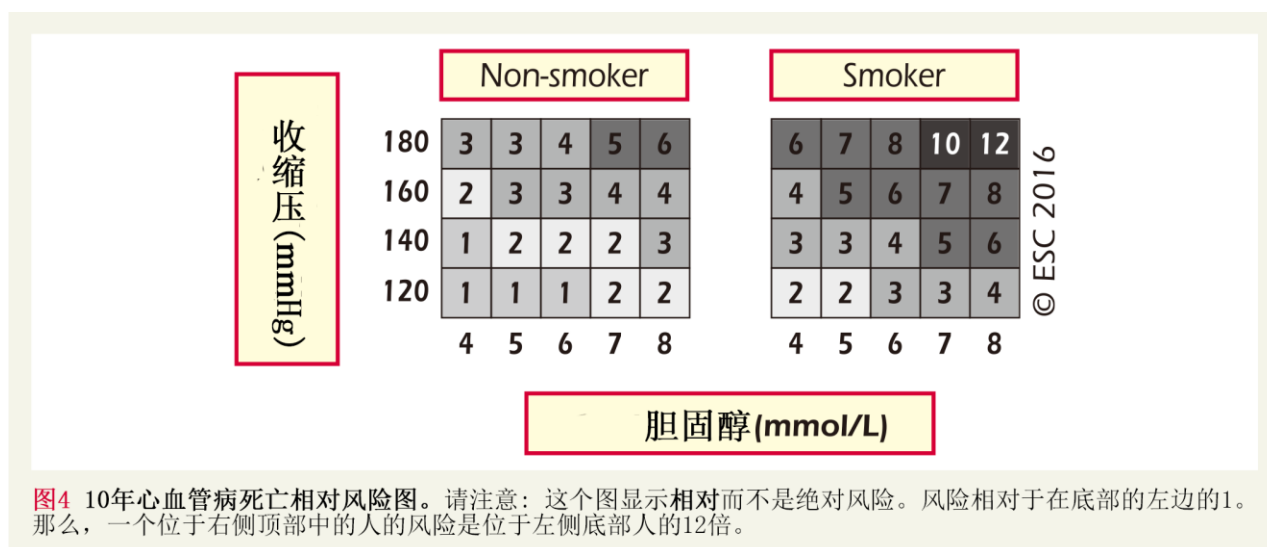


图3 SCORE评分图：CVD高风险人群中，致命性CVD的10年风险基于如下风险因素：年龄、性别、吸烟、血压和总胆固醇。为将致命性CVD风险转换成总体硬性CVD（致命性+非致命性）风险，男性乘以3，女性乘以4，老年人乘数略小。注意：本SCORE评分图用于无显性CVD，糖尿病、慢性肾病、家族性高胆固醇血症或风险因素水平极高的群体，因为此类人群已被视为高危人群，需接受强化危险因素干预的建议。



解决年轻人这个问题的另一种方法，是应用心血管风险年龄。一个有多种心血管危险因素者的风险年龄，是指有同样风险水平但危险因素处于理想水平的年龄。那么，40岁高危患者，其风险年龄可能 ≥ 60 岁。风险年龄以一种直观且易于理解的方式说明，绝对风险低但CVD相对风险高的年轻人，若未采取干预措施，其预期寿命可能缩短。通过看SCORE图（图5）可直观地评估风险年龄。在这个图中，通过比较风险因素与理想危险因素水平即不吸烟、总胆固醇4 mmol/L (155 mg/dL)及收缩压120 mmHg，计算得出危险年龄。风险年龄亦可由最新版本的HeartScore自动计算得出。（<http://www.HeartScore.org>）。

根据 SCORE 胆固醇图所示, HDL-C 可修正所有风险水平的风险。⁵⁵ 此外, 这种作用见于两性和所有年龄组, 包括老年女性。在稍低于 5% 的域值水平的强化风险修正尤为重要; 许多受试者如果其 HDL-C 较低, 则符合进行强化建议标准。包含 HDL-C 的图在 ESC 网站可查询(<http://www.escardio.org/guidelines>)。HDL-C 对风险评估的额外影响如 [图 6](#) 和 [图 7](#) 所示。在这些图都直截了当地使用 HDL-C。已持续修正 SCORE 的电子版本、HeartScore (<http://www.heartscore.org>), 并纳入 HDL-C, 此版本效果更好; 我们推荐在评估时使用该版本, 以提高风险评估的准确性。总之, HDL-C 对于精细化风险评估方面适度且有效,⁵⁶ 但这可能并不通用, 因为其作用在一些低危人群, 尤其是在平均 HDL-C 水平较高的群体中, 无法观察到。⁵⁷

2.1.2 如何使用风险评估图表

对于欧洲国家及心脏病协会隶属于 ESC 的国家, 下列国家应考虑使用低风险评估图: 奥地利、比利时、塞浦路斯、捷克共和国、丹麦、芬兰、法国、德国、希腊、冰岛、爱尔兰、以色列、意大利、卢森堡、马耳他、荷兰、挪威、葡萄牙、圣马力诺、斯洛文尼亚、西班牙、瑞典、瑞士和英国。虽然风险高低的任何的切点任意并可以公开讨论, 但在这些指南中, 认定一个国家为“低风险”的切点是根据年龄调整后的 20 12 CVD 死亡率 (男性死亡率 < 225/100 000, 女性死亡率 < 175/100 000) ([http:// apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR? lang=en](http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en))。

对所有其他国家可考虑用高风险评估图。其中, 部分国家存在极高风险, 高风险评估图可能低估这些国家的人群风险。根据 2012 年 WHO 统计([http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR? lang=en](http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en)), 高风险国家的 CVD 死亡率比低风险国家的切点高 2 倍: 男性 $\geq 450/100\ 000$, 女性 $\geq 350/100\ 000$ (阿尔巴尼亚、阿尔及利亚、亚美尼亚、阿塞拜疆、白俄罗斯、保加利亚、埃及、格鲁吉亚、哈萨克斯坦、吉尔吉斯斯坦、拉脱维亚、马其顿、摩尔多瓦共和国、俄罗斯联邦、阿拉伯叙利亚共和国、塔吉克斯坦、土库曼斯坦、乌克兰和乌兹别克斯坦)。其余高风险国家包括波斯尼亚和黑塞哥维那、克罗地亚、爱沙尼亚、匈牙利、立陶宛、黑山、摩洛哥、波兰、罗马尼亚、塞尔维亚、斯洛伐克、突尼斯和土耳其。请注意, 部分国家考虑到死亡率及危险因素分布的时间趋势, 已经着手进行全国性重新校准。此类图表可能更好地代表当前的风险水平。

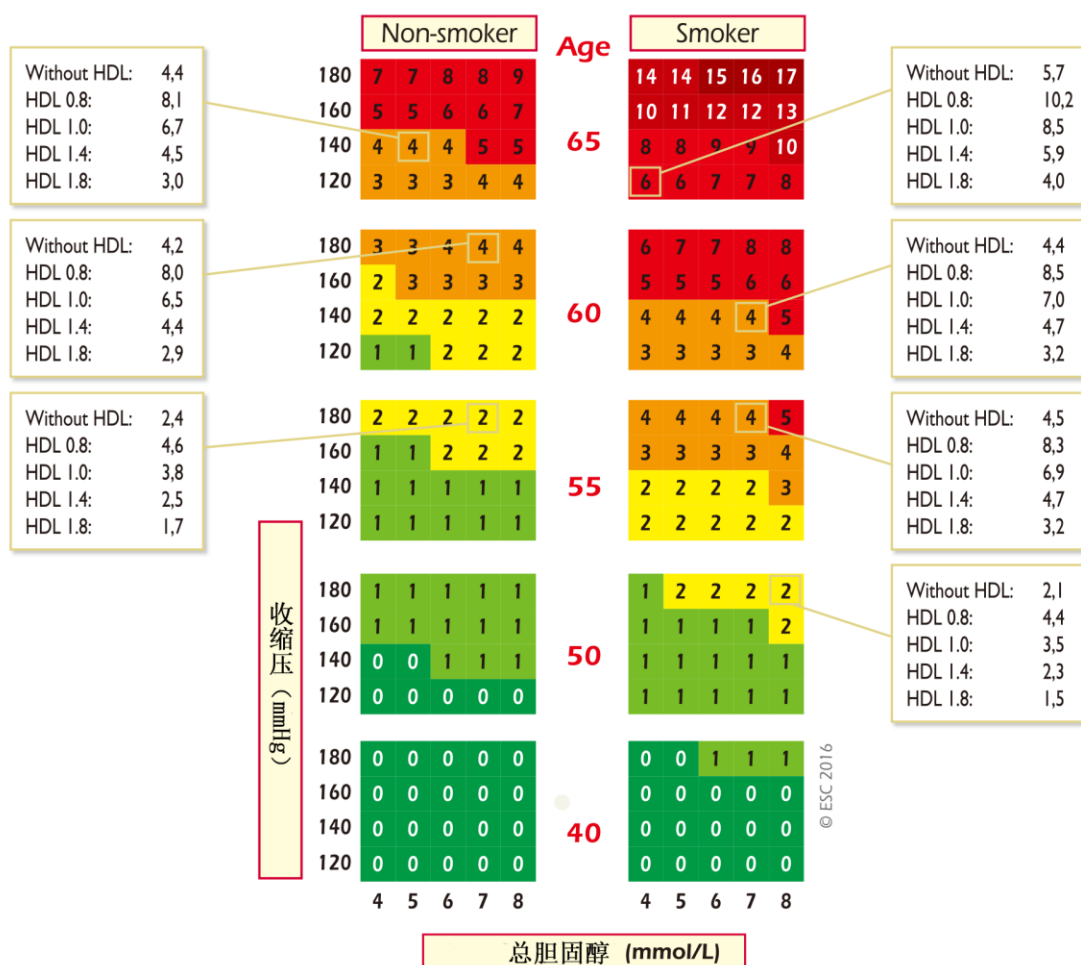


图6 存在心血管病高风险人群中的女性的风险函数（未纳入高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）），举例：当纳入不同水平HDL-C时，相应评估的风险。

框 3 如何使用风险评估图表

为评估个体 10 年心血管病死亡风险，请通过下表查找到他/她的性别、吸烟状态和年龄。在表内找到最接近这个人的血压和 TC 的条框。当这个人进入下一年龄类别时，需将风险评估结果上调一个级别。

如果已知，治疗前，首先根据 TC 和收缩压水平进行风险评估，治疗时间越长治疗越有效，风险降低幅度越大，但风险降低幅度一般不会超过基线风险的 1/3。例如，对于一个治疗前血压情况不明、在用降压药物治疗的人，如果 SCORE 总体心血管风险为 6%，那么，治疗前总体心血管风险可能达到 9%。

对于低风险的人群，应建议维持其低风险状态。由于无普遍适用的阈值，但建议强度应随着风险升高而增加。

鉴于风险降低前会有一个时间差，随机对照试验的结果一般得到更好的获益评估，这些图可用来表明降低风险因素的效果。一般来说，戒烟的人可迅速使其累积风险减半。

框 4 限定词

这些图可以协助风险评估和管理,但必须根据医生的知识和经验以及患者心血管病的验前概率来解读。

在心血管病死亡率正在降低的国家,其风险可能会被高估,而在死亡率正在增高的国家则被低估。这需要重新校准 (www.heartscore.org)。

女性的风险估计似乎低于男性。然而,女性的风险只是被推迟;60岁女性的风险与50岁男性的风险相似。最终死于CVD的女性多于男性。

在年轻人中,即使绝对风险较低,但相对风险却出乎意料偏高。相对风险图(图4)和估计风险年龄(图5)可能有助于识别此类患者,并给予咨询指导。

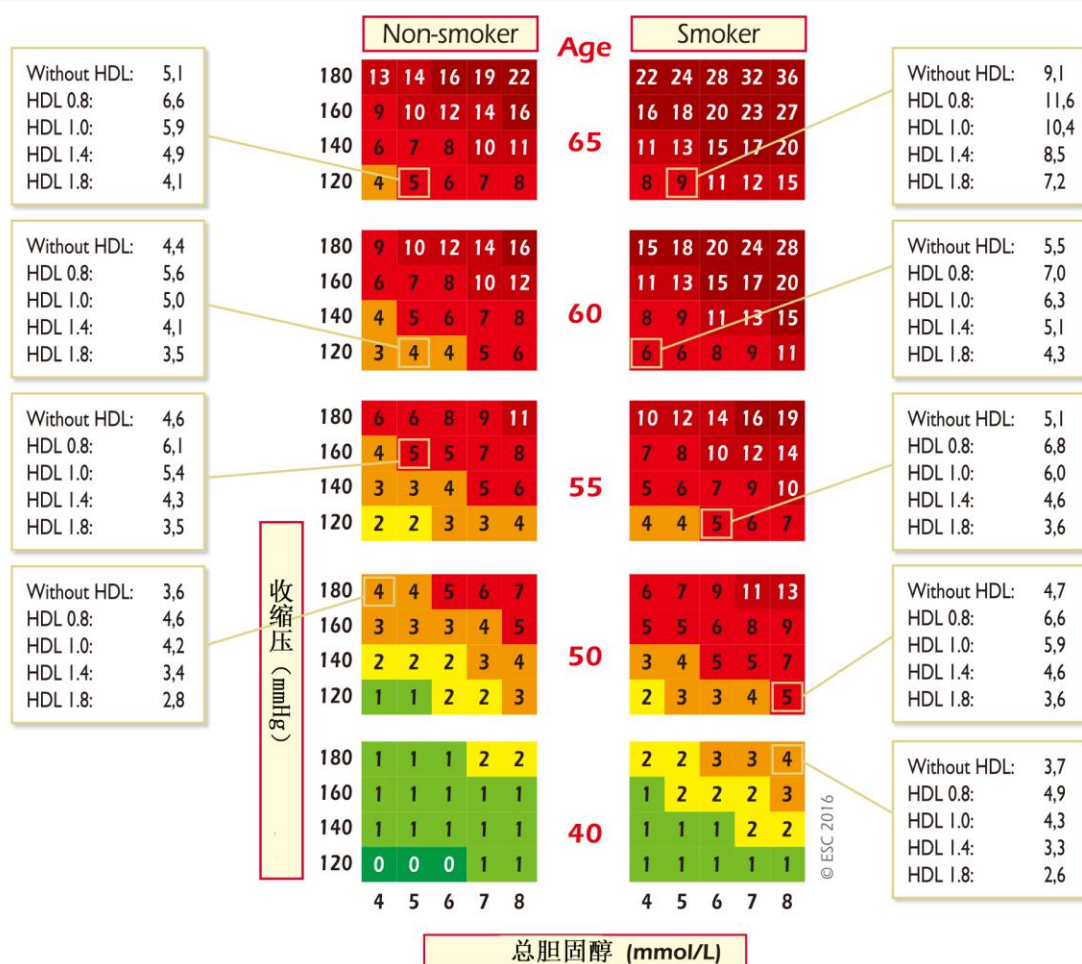


图7 心血管病高风险人群中男性的风险函数(未纳入高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C))。举例:当纳入不同水平HDL-C时,相应评估的风险。

框 5 改善 SCORE 评估风险的因素

社会剥夺——多种心血管病原因的根源。
肥胖和中心型肥胖（通过体质指数和腰围分别测量）。
身体缺乏活动。
心理社会应激（包括精力枯竭）。
早发心血管病家族史（男性<55岁；女性<60岁）。
自身免疫和其他炎症性疾病。
重大精神疾病。
人类免疫缺陷病毒（HIV）感染的治疗。
心房颤动。
左心室肥厚。
慢性肾病。
阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

社会福利短缺及心理应激常导致风险增加。⁵⁷ 对于存在中度风险的人，其他因素，包括代谢因素，如载脂蛋白 B（apoB）、脂蛋白（a）[[Lp(a)]、甘油三酯（TGs）或高敏 C 反应蛋白（hs-CRP）增高、或出现蛋白尿，可能会改善风险分级。许多其他的生物标记物也与 CVD 风险增高相关，尽管其中仅有少数已被证明与重新分级相关。在存在亚临床动脉粥样硬化性血管损伤，经冠状动脉钙化（CAC），踝臂指数（ABI），脉搏波传导速度或颈动脉超声检出异常标志物的无症状患者中，总体 CVD 风险也高于 SCORE 图所指示的风险。在比较这些标志物的研究表明，CAC 重新分级能力最好。⁵⁸⁻⁶⁰

框 6 关键信息

对于表面健康的人，心血管风险是最常见的多种风险因素相互作用的结果。这是总体心血管风险评估和管理的基础。
对于>40岁的男性、>50岁或绝经后的女性，应当考虑包括血脂谱在内的风险因素筛查。
风险评估系统如 SCORE 可以帮助做出符合逻辑的管理决策，并有助于避免治疗不足或过度治疗。
声明自己存在心血管病高风险或极高风险的人群，无需进行风险评分，并应立即观察其所有的风险因素。
对于确诊的心血管病、糖尿病或慢性肾病都是如此。
所有风险评估系统均相对粗糙，并需要注意其资格说明。
其他影响风险的因素可在电子风险评估系统如 HeartScore (www.heartscore.org) 进行调整。
总体风险方法则有灵活性——如果用一项危险因素未能实现完美效果，仍可通过努力尝试其他风险因素的方法来降低风险。

需要重新分级的受试者为中度心血管风险组的患者。因此，针对这一人群应采取某些措施检出这些标志物（IIa 类推荐，B 级证据）。在考虑这些标志物作为总体心血管风险的修正指标时，应当使用的切点值是：CAC 评分>400 盖斯顿单位（Agatston units）、ABI<0.9 或>1.40、主动脉脉搏速度 10 米/秒和颈动脉超声指示存在斑块。某些因素例如高 HDL-C 或 apoA1、长寿家族史也能降低风险。

2.2 风险水平

一次总体 CV 风险评估只是连续评估的一部分。用于确定高风险的切点在某种程度上较为任意，并且基于临床试验中获益明显的风险水平。在临床实践中，应结合当地的医疗和健康保险系统考虑相关的实际问题。不仅要识别和管理存在高风险的人群，中度风险的人群也应当接受改变生活方式的专业指导；在某些情况下，则需要药物治疗来控制其血脂。

对于上述受试者，我们能够：

- 预防总体心血管风险进一步增高；
- 提高改变心血管风险的意识；
- 改善风险沟通；
- 促进一级预防工作。

对于低危人群，应建议其维持该低危状态。因此，预防措施强度应根据患者的总体 CV 风险制定。总体心血管风险的最强驱动因子是年龄，年龄可被视为对危险因素的“暴露时间”。这就提出了一个问题：高危风险国家中大多数吸烟的老年人，将成为降脂药物治疗的对象，即使他们的血压水平仍处于理想范围内。强烈推荐临床医生使用临床判断来制定老年人的治疗策略，这包括坚定地实施生活方式改变策略，例如戒烟。

基于以上考虑，个体总 CV 风险水平可分类如下（表4）。

表 4 风险分级

极高危	符合如下任何一项的受试者： ● 临床或影像确诊的 CVD 病史。包括既往心肌梗死、急性冠脉综合征（ACS）、冠脉血运重建[经皮冠脉介入治疗（PCI）、冠状动脉旁路移植术（CABG）]和其他动脉血运重建术、卒中和短暂性脑缺血发作（TIA）、外周动脉疾病（PAD）。 ● 影像明确证实的 CVD，已被证明很容易发生临床事件，如冠脉造影或颈动脉超声显示有明显的斑块。 ● 并有靶器官损害的 DM，如蛋白尿或有一个主要危险因素如吸烟、高血压或血脂异常。 ● 严重的慢性肾病（CKD）（GFR<30 mL/min/1.73 m²）。 ● 计算的 SCORE 10 年致命性 CVD 风险 ≥10%。
高危	符合如下情况的受试者： ● 单一危险因素显著升高，特别是胆固醇>8 mmol/L (>310 mg/dL)（即家族高胆固醇血症）或血压 ≥180/110 mmHg。 ● 大多数其他 DM 患者（一些年轻的 1 型 DM 患者可能处于低危或中危）。 ● 中度 CKD(GFR 30–59 mL/min/1.73 m²)。 ● 计算的 SCORE10 年致命性 CVD 风险 ≥5%和<10%。
中危	SCORE10 年致命性 CVD 风险 ≥1%和<5%。
低危	SCORE10 年致命性 CVD 风险<1%。

ACS=急性冠脉综合征；AMI=急性心肌梗死；CKD=慢性肾病；DM=糖尿病；GFR=肾小球滤过率；PAD=外周动脉疾病；SCORE=系统性冠脉风险评分；TIA=短暂性脑缺血发作

2.2.1 基于风险的干预策略

表5列出了基于总体心血管风险和 LDL-C 水平提出的干预策略。这种分级方法是基于来自多篇荟萃分析和个体 RCT 的证据：降低 TC 及 LDL-C 水平后，CVD 风险分级出现一致性降低。⁶¹⁻⁷¹ 这些临床试验一致显示，初始 LDL-C 水平越高，风险绝对降幅越大；相对风险降低在任何特定基线 LDL-C 水平保持恒定。个体药物治疗建议见第 6 节。

表 5 基于总体心血管风险和 LDL-C 水平的干预策略

总体 CV 风险 (SCORE) %	LDL-C 水平				
	<70mg/dL <1.8mmol/L	70~<100mg/dL 1.8~<2.6mmol/L	100~<155mg/dL 2.6~<4.0mmol/L	155~<190mg/dL 4.0~<4.9mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	无降脂干预	无降脂干预	无降脂干预	无降脂干预	生活方式干预，如不能控制，则考虑药物干预
类别/水平	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	无降脂干预	无降脂干预	生活方式干预，如不能控制，则考虑药物干预	生活方式干预，如不能控制，则考虑药物干预	生活方式干预，如不能控制，则考虑药物干预
类别/水平 ^a	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5~<10 或高危	无降脂干预	生活方式干预，如不能控制，则考虑药物干预	生活方式干预，同时药物干预	生活方式干预，同时药物干预	生活方式干预，同时药物干预
类别/水平	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 或 极高危	生活方式干预 考虑药物治疗 干预	生活方式干预，同时药物干预	生活方式干预，同时药物干预	生活方式干预，同时药物干预	生活方式干预，同时药物干预
类别/水平	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV=心血管；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；SCORE = 系统性冠脉风险评分。

^a类别/^b水平=推荐类别/证据水平。

^c对于心肌梗死患者，无论总胆固醇水平如何，都应考虑用他汀类治疗。

3. 实验室血脂和载脂蛋白参数评估

血脂异常通常适用于有 CVD 临床表现的患者，伴有 CVD 风险增高的临床情况，以及任何考虑进行危险因素筛查的情况。在某些情况下，血脂异常可以导致发生 CVD 的风险增高。自身免疫性慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE）和牛皮癣与心血管风险增高和血脂异常相关。此外，女性妊娠糖尿病或妊娠高血压及男性的勃起功能障碍，都是风险指标。慢性肾病患者也存在 CVD 事件风险增高，故应筛查是否存在血脂异常。应观察是否存在遗传性血脂异常的临床表现，包括黄色瘤，黄斑病变和早发角膜环（<45 岁），因为这些症状提示存在重度脂蛋白障碍，尤其是家族性高胆固醇血症（FH），而后者是

最常见的与早发 CVD 相关的单基因遗传疾病。抗逆转录病毒治疗可能与加速动脉粥样硬化相关。血脂异常筛查也适用于外周动脉疾病（PAD）或存在颈动脉内膜中层厚度（CIMT）增加或颈动脉斑块的患者。

对所有年龄 ≥ 40 岁的成年男性和年龄 ≥ 50 岁或绝经后的女性，都应考虑血脂异常筛查，特别是存在其他危险因素的情况下（参见 2.2 节）。其也适用于重症血脂异常患者后代的筛查，如果受到遗传影响，应在专业诊所中对其进行随访。同样，建议对早发 CVD 患者家庭成员进行显著脂蛋白障碍筛查（见第 10 节）（表 7）。

表 6 风险评估的推荐

推荐	推荐类别	证据水平
对于无 CVD、DM、CKD 或家族性高胆固醇血症的证据的 40 岁以上无症状性成人，建议使用风险评估系统如 SCORE 行总体风险评估。	I	C
高危和极危患者可根据实证性 CVD、DM、中到重度肾病、极高水平的个人危险因素、家族性高胆固醇血症或高 SCORE 风险进行检测，对其所有的危险因素的强化干预建议应给予高优先级。	I	C

VD=心血管病；DM=糖尿病；CKD=慢性肾病；SCORE=系统性冠脉风险评估。

表 7 心血管病风险评估的脂质分析推荐

推荐	推荐类别	证据水平
通过 SCORE 系统，使用 TC 评估总体心血管风险。	I	C
推荐 LDL-C 用作筛查、风险评估、诊断和管理的主要脂质分析。HDL-C 是一项强有力的独立危险因素，推荐用于 HeartScore 算法中。	I	C
TG 增加风险信息并适用于风险评估。	I	C
非-HDL-C 是一项强有力的独立危险因素，并应作为一种风险指标，尤其是高 TG 患者。	I	C
只要可用，应当考虑 ApoB 作为一项替代风险指标，特别是在高 TG 患者。	IIa	C
对于选择的高风险病例、有早发 CVD 家族史的患者和对临界风险患者的重新分级，应当考虑用 Lp(a)。	IIa	C
可以考虑 apoB/apoA1 比值作为风险评估的一种替代分析。	IIb	C
可以考虑非-HDL-C/HDL-C 比值作为一种替代，但 HDL-C 用于 HeartScore 可给予更好的风险评估。	IIb	C

Apo=载脂蛋白；CKD=慢性肾病；CVD=心血管病；HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；Lp=脂蛋白；SCORE=系统性冠脉风险评估；TC=总胆固醇；TG=甘油三酯。

建议用于基线脂质评估的分析参数包括：TC、TGs、HDL-C、LDL-C（用 Friedewald 公式计算，除非 TGs 升高 >4.5 mmol/L or >400 mg/dL，或用直接方法检出）和非-HDL-C。可用时，ApoB 可被视为非-HDL-C 的同等指标。可考虑的附加血脂分析包括 Lp(a)、apoB/apoA1 比值和非-HDL-C/HDL-C 是比值（表 7 和 8）。

目前广泛使用的是直接 HDL-C 和 LDL-C 分析方法，并且对于血脂水平正常的人是可靠的。⁷²但是，在高甘油三酯血症（HTG）患者中，该方法不可靠，结果各异，且商业可用的方法之间也有差异。因此，在这些情况下，用直接测量法获得的数值可能高估或低估 LDL-C 和 HDL-C 水平。使用非-HDL-C 可克服一些这样的问题，但它仍有赖于准确的 HDL-C 分析。apoB 的分析可用作非-HDL-C 的一种替代方法。ApoB 的分析是很准确的，变异程度小，故当可用时被推荐为一种替代方法。使用干化学方法还可实现快速诊断。这些方法可以提出一个粗略的估计值，但应当具备相关资质的实验室对分析结果进行验证。

表 8 心血管病风险评估的脂质分析推荐

推荐	推荐类别	证据水平
LDL-C 必须用作一级脂质分析。	I	C
建议在治疗前分析 HDL-C。	I	C
TG 增加关于风险的信息，适用于诊断和治疗选择。	I	C
建议计算非-HDL-C，特别是在高 TG 血症患者。	I	C
当可用时，apoB 应作为非-HDL-C 的替代指标。	IIa	C
对于选择的高风险病例、有早发 CVD 家族史的患者和对临界风险患者的重新分级，应当考虑用 Lp(a)。（见框 7）	IIa	C
在治疗前可以考虑 TC 分析，但它对于描述血脂异常特征通常是不够的。	IIb	C

Apo=载脂蛋白；CKD=慢性肾病；CVD=心血管病；HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；Lp=脂蛋白；SCORE=系统性冠脉风险评估；TC=总胆固醇；TG=甘油三酯。

3.1 空腹还是非空腹？

传统上脂质分析所用血液样本是在空腹状态抽取的。但近期研究显示，空腹和非空腹取样检测 TC，LDL-C 和 HDL-C 的结果相似。TG 受食物影响，依最后一餐的进食时间和食物成分而定，可致平均血浆水平约升高 0.3mmol/L (27 mg/dL)。对于风险评估，非空腹预测效果与空腹相似，非空腹血脂水平可用于筛查和一般的风险评估。⁷³⁻⁷⁶然而，应当强调的是，在糖尿病患者中风险可能被低估，因为在一项研究中，糖尿病患者的非空腹标本 LDL-C 低了 0.6 mmol/L。⁷⁷此外，为进一步描述严重血脂异常以及对于 HTG 患者的随访，则推荐用空腹样本。

3.2 个体内差异

血脂存在显著的个体内差异。据报道 TC 差异为 5-10%，而 TG 差异>20%。尤其是 HTG 患者。这在一定程度上是由分析差异所致，但也受环境因素如饮食和身体活动以及季节变化的影响，在冬季 TC 和 HDL-C 的水平较高。⁷⁸

3.3 脂质和脂蛋白的分析

本章中，应当注意大多数风险评估系统和几乎所有药物试验是基于 TC 和 LDL-C；同时还应注意使用其他参数，包括 apoB、非-HDL-C 和各种比值在内的临床获益，虽然有时符合逻辑，但在很大程度上是基于事后分析。最近一些区域制定的指南已提出非-HDL-C，例如 NICE 就使用 QRISK2 风险计算器。^{79,80}虽然正在确立替代分析方法的作用，但诸如 TC，LDL-C 和 HDL-C 等传统检测仍然地位坚挺并获得了重大证据的支持。此外，多项临床试验结果已毋庸置疑：至少在高风险个体，TC 或 LDL-C 的降低与心血管事件和

死亡率在统计学上和临床上均显著降低相关。因此，TC 和 LDL-C 仍然是这些指南中推荐的一级干预靶点。然而，由于种种原因，非-HDL-C 和 apoB 被推荐为二级干预靶点。对于 TG 水平高的患者，应考虑富含 TG 的脂蛋白所带来的额外风险。此外，使用 HDL-C 和 LDL-C 直接方法检测可减少方法学问题。

3.3.1 总胆固醇

建议通过 SCORE 评分系统，使用 TC 来估算总体心血管风险。然而，在个别情况下，TC 可能会产生误导。这在女性（HDL-C 水平一般偏高）、DM 患者或 HDL-C 水平通常低、TC 偏高的个体，尤其是如此。为了进行适当的风险分析，至少应该分析 LDL-C 和 HDL-C。注意，对于家族性高脂血症（包括 FH）患者或 TC > 7.5 mmol/L (290 mg/dL) 的患者，不需要进行总体风险评估。因为这些患者始终处于高风险，并应给予特殊关注。

3.3.2 低密度脂蛋白胆固醇

在大多数临床研究中，LDL-C 一直是用 Friedewald 公式算出来的。Friedewald 公式如下： $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/2.2)$ （单位为 mmol/L）； $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/5)$ 单位为 mg/dL。

LDL-C 的计算值是基于若干假设：

- 由于该公式需进行 TC、TG 和 HDL-C 的三项单独分析，故方法上的错误可能会积累。
- 假设在极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL）中胆固醇：TG 比值恒定。若 TG 值偏高（>4.5 毫摩尔/升或 >400 毫克/分升），则不能使用该公式。
- 若血样是在非空腹条件下采集的，那么使用 Friedewald 公式可能不可靠。在这些情况下，可确定非-HDL-C。

尽管其具有局限性，计算出的 LDL-C 值仍被广泛使用。LDL-C 极低时或在 TG 偏高的患者中，Friedewald 公式可能低估 LDL-C，甚至得出负值。已有直接测定 LDL-C 的方法，且现已广泛使用。一般来说，Friedewald 公式计算出来的和直接测出的 LDL-C 值，两者比较显示良好的一致性。⁸¹ Friedewald 公式的一些局限可通过直接测量法来克服。然而，有关数据已经证实，直接测量法用于 HTG 患者时缺乏可靠性，故在这些患者中应当慎用该方法⁷²；此外，直接测定法可能会低估极低值的 LDL-C。在这种情况下，应考虑非-HDL-C 或 apoB 作为一种替代指标。

3.3.3 非高密度脂蛋白胆固醇（非-HDL-C）

非-HDL-C 可用于估计血浆中致动脉粥样硬化脂蛋白的总量（VLDL、VLDL 残粒、中密度脂蛋白（IDL）、LDL, Lp(a)），与 apoB 水平的相关性良好。非-HDL-C 容易计算得出，即 TC 减去 HDL-C。近期发布的一些指南表示，非-HDL-C 是比 LDL-C 更为理想的一项风险指标。⁸²

已有多项在风险计算中比较这些变量的分析，但分析数据并不可靠。一些报道称非-HDL-C 为优，还有报道表示，LDL-C 和非-HDL-C 所得结果类似。⁸³⁻⁸⁵

非-HDL-C 已显示出较强的预测价值，尽管随机试验的证据还较弱，但在某些情况下使用非-HDL-C 取代 LDL-C 是有实用价值的。非-HDL-C 计算简单，且无需额外分析。Friedewald 公式法和直接 LDL-C 测量法，在高 TG 血症患者和 LDL-C 非常低的个体均有局限性。非-HDL-C 还包括致动脉粥样硬化性富 TG 脂蛋白（VLDL、IDL 和残粒），全基因组关联分析（GWASs）和孟德尔随机原则的最新信息^{76,86-89}，报道 TGs 和残粒颗粒是动脉粥样硬化致病因素，非-HDL-C 是至关重要的。

因为所有试验都使用 LDL-C 这一指标，我们仍然推荐 LDL-C 作为一级治疗靶点。然而，当 LDL-C 目标已达到时，应考虑将非-HDL-C 的作为二级靶点。非-HDL-C 目标值很容易计算出来，即 LDL-C 目标值 +0.8mmol/L (30 mg/dL)。

3.3.4 高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）

多项研究结果已表明，HDL-C 降低是一项独立的强劲危险因素，并且已纳入大多数可用的风险评估工具中（包括 HeartScore）。研究结果未能一致表明极高水平的 HDL-C 与抗动脉粥样硬化有关。⁹⁰ 根据流行病学数据，与风险增高相关的 HDL-C 的水平是，男性<1.0 mmol/L (40 mg/dL)，女性<1.2 mmol/L (48 mg/dL)。几项应用孟德尔随机原则的研究，对 HDL-C 预防 CVD 的作用提出了质疑。⁸⁷⁻⁸⁹⁻⁹¹⁻⁹² 最近的研究表明，HDL-C 在动脉粥样硬化形成中扮演着复杂的角色，HDL 功能存在障碍要比 HDL-C 水平与发生动脉硬化的关系更为密切。⁹³⁻⁹⁵ 大多数可用的测定方法均具有高质量，但应将其与可用的参考方法进行对比评估，并控制在国际质量方案之内。还应当考虑高 TC 血症可能干扰 HDL-C 的直接测定。⁷²

3.3.5 甘油三酯（TG）

TG 通过精确的酶技术测定，但在高 TG 血症患者会发生一种罕见的错误，可检出极高 TG 虚值。高水平 TG 通常伴有低 HDL-C 和高水平微小致密的 LDL 颗粒。一系里荟萃分析结果已表明，TG 是一项独立的危险因素。^{96,97} 而且，近期基因数据也支持 TG 水平升高是心血管病的直接原因。^{76,88}

近期研究表明，非空腹 TG 可能携带关于残粒脂蛋白与风险增高相关的信息。^{76,86,98,99} 对于一般筛查和风险评估，可使用非空腹 TG。

3.3.6 载脂蛋白

从技术角度来看，apoB 和 apoA1 的测定具有优势。已有良好的免疫化学方法可供选择，很容易在传统自动分析仪上运行。这些分析参数的分析性能良好，无空腹要求，对显著升高的 TG 水平不敏感。

载脂蛋白 B。 ApoB 是致动脉粥样硬化性脂蛋白家族（VLDL，IDL 和 LDL）中的主要载脂蛋白。ApoB 是血浆中此类颗粒的良好评估参数。在微小致密的 LDL 高浓度的情况下，ApoB 可能显得特别重要。几项前瞻性研究表明，ApoB 在风险预测方面与 LDL-C 和非-HDL-C 相当。尚无临床试验将 ApoB 作为一级治疗靶点进行评估，但几项临床试验的事后分析显示，apoB 可能不仅是一项风险指标，而且也是一个治疗靶点。¹⁰⁰ ApoB 的主要缺点是，尚未纳入总体风险计算的算法，并且在对照试验中它尚未被预设为一个治疗靶点。最近 meta 分析的数据⁸³⁻⁹⁰ 表明，与非-HDL-C 或传统脂质比值相比，apoB 并未提供任何额外益处。¹⁰¹ 同样，在非诺贝特干预和降低糖尿病事件（FIELD）研究中，apoB 也并未提供超越传统的血脂指标的优势。¹⁰² 相比之下，在另一项关于 LDL-C、非-HDL-C 和 apoB 的荟萃分析中，作为心血管风险的标志物，后者优于前两者。¹⁰³ 当 ApoB 分析可用时，ApoB 可用作一个二级靶点(与非 HDL-C 一样)。

载脂蛋白 A1。 ApoA1 是 HDL-C 的主要蛋白，对 HDL-C 的浓度能提供理想的估测。然而，每个 HDL 颗粒可以携带 1 — 5 个 apoA1 分子。血浆 apoA1 水平，男性<120mg/dL，女性<140mg/dL，大致相当于 HDL-C 降低水平。

ApoB/ApoA1 比值、TC/HDL-C 比值和非-HDL-C/HDL-C 比值。

致动脉粥样硬化性脂蛋白与 HDL-C 或 apoA1（TC/HDL-C，非-HDL-C/HDL-C，apoB/apoA1）之间的比值，对风险评估非常重要，但不能用于诊断或作为治疗靶点。比值的各个成分必须进行单独考量。

载脂蛋白 CIII。ApoCIII 已被认定为一项潜在重要的新风险因素。¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ ApoCIII 是 TGs 代谢的关键调节因子，血浆高 ApoCIII 水平与血浆高 VLDL 和高 TGs 相关。此外，功能缺失突变与低 TG 以及 CVD 风险降低相关。¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ ApoCIII 已被认定为一个新的潜在治疗靶点，目前正在对此进行研究，但其在临床实践中是否发挥作用尚不清楚，因而不鼓励常规检测 ApoCIII。¹⁰⁸

3.3.7 脂蛋白 (a)

多项研究发现 Lp (a) 是另一项独立的风险标志物；其实，基因数据显示 Lp (a) 在 ASCVD 和主动脉瓣狭窄的病理生理方面起到致病作用。¹⁰⁹⁻¹¹¹ Lp (a) 与 LDL 有共同的属性，但包含一个独特蛋白，即载脂蛋白 (a) [apo (a)]，在结构上与纤维蛋白溶酶原同源。Lp (a) 的血浆水平很大程度上是由基因决定的。测定 Lp (a) 的方法有多种，但各种测定方法之间需要进行标准化。¹¹² Lp (a) 的测量特别稳定，其测量值不会随着时间而变化。不推荐血浆 Lp (a) 用于普通人群的风险筛查；然而，对于有高 CVD 风险或有早发动脉粥样硬化血栓形成疾病家族史的人群，应考虑进行系统 Lp (a) 检测（见框 7）。¹⁰⁹ 当 Lp (a) 大于第 80 百分位数（50 毫克/分升）时，认为风险有显著统计学意义。¹⁰⁹ 有研究表明，将 Lp (a) 纳入风险评估证明，可给予正确的重新分类，¹¹³⁻¹¹⁴ 对于介于高风险与中风险临界线的患者，应当考虑筛查 Lp (a)。

框 7 应考虑行脂蛋白(a)筛查的个体

有下列情况的个体：

- 早发 CVD
- 家族性高胆固醇血症
- 早发 CVD 和/或 Lp(a)升高家族史
- 给予最佳降脂方案后仍复发 CVD
- 根据 SCORE 评分，致命性 CVD 10 年风险 $\geq 5\%$

已证实新型降脂药物可降低 Lp (a)。前蛋白转换酶枯草溶菌素 9 型 (PCSK9) 抑制剂和烟酸可降低 Lp (a) 达 30%。¹¹⁵⁻¹¹⁷ 尚未证实以 Lp (a) 为治疗靶点对 CVD 事件的影响。针对 Lp (a) 基因的抗转录治疗药物可降低 Lp (a) 循环水平高达 80%。对于高 Lp (a) 升高的高风险患者，其合理的治疗策略是对可改变的危险因素进行强化治疗，包括 LDL-C。

3.3.8 脂蛋白颗粒大小

脂蛋白存在较大的个体差异，有证据表明，LDL 和 HDL 的亚型对 CVD 的风险评估贡献有所不同。¹¹⁸ 然而，各种亚型与动脉粥样硬化的因果关系目前还不清楚。微小致密 LDL 的测定可视为一种新型的危险因素，在将来可能用于风险评估，但目前并不推荐。¹¹⁹

3.3.9 基因分型

多个基因与 CVD 相关。大型全基因组关联分析 (GWAS) 已经发表，可用于冠心病 (CHD) 以及相关的生物标志物和危险因素。目前，不推荐基因检测用于风险评估，因为已知的风险位点所引发的风险只占一小部分。¹²⁰ 对于特定的遗传性高脂血症的诊断，应当考虑载脂蛋白 E (apoE) 的基因分型和与家族性高胆固醇血症 (FH) 相关的基因 [低密度脂蛋白受体 (LDLRs)、apoB 和 PCSK9] 的基因分型。对于 FH，基因诊断对家系筛查、LDL-C 临界升高患者的诊断以及改善患者对治疗的依从性都十分重要。¹²¹

ApoE 存在三种亚型（apoE2、 apoE3 和 apoE4）。ApoE 基因分型主要用于异常 β 脂蛋白血症（apoE2 纯合子）的诊断，并且是重度混合型高脂血症患者的检测指征。随着有关常见多态性与脂蛋白的知识增加，强调了家族性高脂血症多基因背景的重要性。^{67, 122}

表 7 列出了在 CVD 风险评估中血脂分析的推荐；表 8 列出了在治疗前对血脂异常特征进行血脂分析的推荐；表 9 列出了血脂分析作为预防 CVD 治疗靶点的推荐。

表 9 血脂分析作为预防心血管病治疗靶点的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐 LDL-C 作为一级治疗靶点。	I	A	64,68
如果其他分析不可用, 应当考虑 TC 作为一个治疗靶点。	IIa	A	64,123
应当考虑非-HDL-C 作为一个二级治疗靶点。	IIa	B	103
当可用时, 应当考虑 ApoB 作为一个二级治疗靶点。	IIa	B	103,124
不推荐 HDL-C 作为一个治疗靶点。	III	A	92,93
不推荐 apoB/apoA1 和非-HDL-C/HDL-C 作为治疗靶点。	III	B	103

Apo=载脂蛋白; HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇; TC=总胆固醇。

4. 治疗靶点

在 2011 EAS/ESC 血脂异常管理指南¹²⁵和 AHA/ACC 治疗成人血胆固醇以降低动脉粥样硬化心血管风险指南⁷¹中, 均极力强调了 LDL-C 降低在预防 CVD 中的重要性, 但所提出的降低 LDL-C 的方法则不同。2016ESC/EAS 血脂异常更新指南开发工作组, 深入地研究了这个问题。认为美国专家组只是将 RCT 结果作为简单的硬性证据来源。尽管如此, AHA/ACC 推荐对所有高风险的人群(无论基线 LDL-C 水平如何), 都使用大剂量他汀类药物, 却没有得到一项 RCT 的支持。欧洲工作组认为, 当前心血管预防知识局限于 RCT 的结果, 会降低可用于 CVD 预防的可能性方法。只有从多种方法(从基础科学、临床观察、遗传学、流行病学、RCT, 等等)得出一致结论, 才能有助于了解 CVD 的原因和预防的潜力。工作组意识到, 一些证据来源存在局限性, 并承认 RCT 没有对不同 LDL-C 目标值进行系统性地考察, 而认为着眼于全部证据。事实上, 考虑到 LDL-C 降低与风险降低之间关系的连续性, 工作组表示, 可以公开讨论选择任何既定 LDL-C 目标值的选取。系统评价的结果证实, 随着 LDL-C 降低, CVD 呈剂量依赖性的降低; LDL-C 降低越多, 心血管风险降低越大。^{65, 66}与 LDL-C 降低相关的获益, 非他汀治疗所特有⁶³。LDL-C 低于何种水平获益便终止或发生危害, 尚未明确。

LDL-C 对饮食和药物治疗的反应, 存在相当大的个体差异,⁶¹这是传统上采取支持因人而异的管理方法的依据。总体心血管风险降低应当个体化, 如果目标值明确, 个体化程度可能更高。使用目标值还有助于患者-医生间的沟通。一种目标值方法应该能提高治疗的依从性, 虽然这种共识意见尚未得到充分检验。根据所有这些原因, 欧洲工作组保留采用目标值的方法进行血脂管理, 并根据总体心血管风险水平, 确定了治疗目标。还有证据表明, LDL-C 降低超过既往 EAS/ESC 指南设定的目标值, 与 CVD 事件率减少相关。¹²⁶因此, 至少对极高危的患者而言, 尽可能降低 LDL-C 看来是明智之举。

脂质目标是综合性心血管风险降低策略的一部分, 总结于表 10。非-脂质靶点的基本原理在 2016ESC 联合预防指南中论述。⁴⁸⁵

表 10 心血管病预防的治疗目标和目标值

吸烟	不要暴露于任何形式的烟草。
饮食	低饱和脂肪的健康饮食，主要为吃全谷物产品、蔬菜、水果和鱼。
身体活动	每周进行 2.5-5 小时、或几乎每天进行 30–60 分钟中等强度的身体活动。
体重	BMI 20–25 kg/m ² ；腰围：男性<94cm、女性<80cm。
血压	<140/90mmHg。
血脂 LDL-C 是 主要目标	极高危： <1.8 mmol/L (70 mg/dL)，如果基线 ^b 在 1.8-3.5 mmol/L (70-135 mg/dL) 之间，至少降低 50%。
	高危： LDL-C<2.6 mmol/L (100 mg/dL)，如果基线在 2.6-5.2 mmol/L (100-200 mg/dL) 之间，至少降低 50% ^b 。
	低危到中危： LDL-C<3.0 mmol/L (115 mg/dL)。
	对于极高危、高危、中危患者，非-HDL-C 二级目标：分别为：<2.6、3.4 和 3.8 mmol/L (100、130 和 145 mg/dL)。
	HDL-C：不是干预靶点，但男性>1.0 mmol/L (40 mg/dL)、女性>1.2 mmol/L (48 mg/dL) 表明风险较低。
糖尿病	TG：不是干预靶点，但<1.7 mmol/L (150 mg/dL) 表明风险较低，而较高水平表明需要寻找其他风险因素。
	HbA1c:< 7% (< 53 mmol/mol)。

BMI=体质指数；HbA1C=糖基化血红蛋白；HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；TG=甘油三酯。

^a 在一些 2 型糖尿病患者 127 和一些无糖尿病且能耐受多种降压药物的高风险患者中，BP 目标值可为更低。⁷⁰

^b “基线 LDL-C”是指患者没有服用任何降脂药物情况下的水平。

目标值血脂管理方法主要目的是降低 LDL-C。对于总体心血管风险极高的患者，LDL-C 的目标值应<1.8 mmol/L (70 mg/dL)。如果>1.8 mmol/L，还应当达到从基线降低至少 50%。对于总体心血管风险高的患者，LDL-C 的目标值应<2.6 mmol/L (100 mg/dL)。如果>2.6 mmol/L，则应当达到从基线降低至少 50%。对于总体心血管风险为中度的患者，LDL-C 的目标值应<3mmol/L (115 mg/dL)（表 11）。

当使用次要目标时，推荐则是：

——对于存在极高和高总体心血管风险的人，非-HDL-C 分别<2.6 mmol/L (100 mg/dL) 和<3.4 mmol/L (130 mg/dL)（IIa 类推荐，B 级证据）。^{100· 130}

——对于存在极高和高总体心血管风险的人，apoB 分别<80 mg/dL 和<100 mg/dL（IIa 类推荐，B 级证据）。^{100· 131}

框 8 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)治疗目标值的推荐——举例

患者 A	极高危，在用他汀 LDL-C>1.8mmol/L：目标仍然<1.8mmol/L。
患者 B	高危，在用他汀 LDL-C>2.6mmol/L：目标仍然<2.6mmol/L。
患者 C	极高危，未用药物治疗，LDL-C 为 1.8-3.5mmol/L：目标至少降低 50%。
患者 D	高危，未用药物治疗，LDL-C 为 2.6-5.2mmol/L：目标至少降低 50%。
患者 E	极高危，未用药物治疗，LDL-C>3.5mmol/L：目标<1.8mmol/L。
患者 F	高危，未用药物治疗，LDL-C>5.2mmol/L：目标<1.8mmol/L。

表 11 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)治疗目标值的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对于 CV 极高危的患者，目标 LDL-C<1.8mmol/L (70 mg/dL)；如果基线 LDL-C 在 1.8-3.5 mmol/L (70-135 mg/dL)之间，至少降低 50%。	I	B	61,62, 65,68, 69,128
推荐对于 CV 高危患者，目标 LDL-C<2.6 mmol/L (100 mg/dL)；如果基线 LDL-C 在 2.6-5.2 mmol/L (100-200 mg/dL)之间，至少降低 50%。	I	B	65,129
应当考虑低危或中危者 LDL-C 目标<3.0 mmol/L (<115 mg/dL)。	IIa	C	

“基线 LDL-C”是指患者没有服用任何降脂药物情况下的水平

5. 改善血浆脂质谱的生活方式改变

营养在 CVD 预防中的作用已得到广泛评价。¹³²⁻¹³⁴ 有充分证据显示，饮食因素可直接或通过作用于传统危险因素（如血脂、血压或血糖水平等），而影响动脉粥样硬化的形成。

表 12 特定生活方式改变对血脂水平的影响

	有效幅度	证据水平	参考文献
降低 TC 和 LDL-C 水平的生活方式干预			
减少膳食反式脂肪酸	+++	A	136, 139
减少膳食饱和脂肪酸	+++	A	136,137
增加膳食纤维素	++	A	140,141
使用富含植物甾醇的功能食品	++	A	142,143
使用红曲米补充剂	++	A	144-146
减轻过多的体重	++	A	147,148
减少膳食胆固醇	+	B	149
增加习惯性身体活动	+	B	150
使用大豆蛋白制品	+/-	B	151
降低富含 TG 脂蛋白水平的生活方式干预			
减轻过多的体重	+++	A	147,148
减少酒精摄入	+++	A	152,153
增加习惯性身体活动	++	A	150,154
减少膳食碳水化合物总量	++	A	148,155
使用 n-3 多不饱和脂肪酸补充剂	++	A	156,157
减少单糖和双糖摄入	++	B	158,159
用单或多不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸	+	B	136,137
升高 HDL-C 水平的生活方式干预			
减少膳食反式脂肪酸	+++	A	136,160
增加习惯性身体活动	+++	A	150,161
减轻过多的体重	++	A	147,148
减少膳食碳水化合物并用不饱和脂肪酸替代	++	A	148,162
适度饮酒，原来饮酒者可继续	++	B	152
戒烟	+	B	163
在富含碳水化合物的食物中，首选低糖指数和高纤维素含量食物	+/-	C	164
减少单糖和双糖摄入	+/-	C	158,159

HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；TC=总胆固醇；TG=甘油三酯；有效的幅度（+++ = 显效、++ = 不显著的效果、+ = 较小的效果 - = 无效）。

已对 RCT（关于 CVD 的膳食模式）结果进行审查。¹³² 结果显示，有些干预可显著预防 CVD，而另一些则无效。为了总体估算饮食调整对心血管风险的影响，开展了不同的荟萃分析，有时结果不一致。^{135· 136} 这不仅是由于方法学上的问题（特别是样本量不足或者纳入系统复习的很多试验持续时间较短），而且因为评价膳食调整中单一饮食因素的影响相当困难。这些研究很难确定单一饮食成分在心血管风险降低中的作用。

这些限制表明，在解释 RCT 荟萃分析结果中单一饮食改变对 CVD 影响时必须谨慎，特别是当其结果与现有的全球研究（包括对危险因素的临床研究和流行病学观察研究）相冲突时。在这方面，一项荟萃

分析研究了血浆脂蛋白改善与心血管事件率之间的关联，表明非-HDL-C 降低可转换成风险降低，独立于所涉及的降脂机制（他汀、树脂、饮食和回肠旁路术）。¹³¹

总之，RCT 旨在调整饮食习惯以预防 CVD，现有的 RCT 证据表明，已得到广泛评估的饮食类型是：“终止高血压膳食疗法(DASH)”（尤其与血压控制相关），和地中海饮食；这两种饮食均已被证明能有效降低心血管危险因素，并可能有效预防 CVD¹³³。它们的特点是大量摄入水果、蔬菜和全谷物产品；经常摄入豆类、坚果、鱼、家禽和低脂奶制品，并限制摄入含糖制品、含糖饮料和红肉类。DASH 饮食和地中海饮食的大部分膳食脂肪酸来自非热带植物油而非动物油；两种饮食之间最大的差别是，地中海饮食强调用优质初榨橄榄油。地中海饮食模式在降低心血管病的一级和二级预防中是有效的，这已在随机对照试验中得以证明。^{137,138} 特别是 PREDIMED 试验中，一项在西班牙进行的多中心随机干预研究，评估了添加特级初榨橄榄油或混合坚果的地中海饮食，对存在心血管高风险但在入组时无 CVD 的个体中主要心血管事件（心梗、卒中或心血管死亡）率的影响。添加了特级初榨橄榄油或坚果的地中海饮食，显著降低了主要心血管事件发生率，约降低 30%。¹³⁷ 然而，尽管 PREDIMED 和其他以 CVD 终点的干预研究均强力支持生活方式干预预防 CVD，但大多数营养与 CVD 相关的证据，是基于观察性研究和饮食改变对心血管危险因素影响的研究。

表 12 评估和总结了生活方式改变和功能食品对脂蛋白的影响；该表中，影响程度和证据的水平是指饮食改变对特定脂蛋白类而不是对 CVD 终点的影响。

5.1 生活方式对总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的影响

饱和脂肪酸（SFA）是对 LDL-C 水平影响最大的饮食因素（来自饱和脂肪酸的能量每增加 1%，LDL-C 增高 0.02-0.04 mmol/L 或 0.8-1.6 mg/dL）。¹⁶⁵ 与其他饱和脂肪酸（月桂酸、肉豆蔻酸和棕榈酸）不同，硬脂酸并不会使 TC 水平升高。在乳制品和反刍动物肉类中也含少量反式不饱和脂肪酸（通常小于总脂肪的 5%）。工业来源的“部分氢化脂肪酸”是饮食中反式脂肪酸的主要来源；不同人群中反式脂肪酸的平均摄入量占摄入总能量的 0.2%-6.5%。¹⁶⁶ 在量上讲，饮食反式脂肪酸升高 LDL-C 的幅度与饱和脂肪酸相似；虽然饱和脂肪酸升高 HDL-C 水平，反式脂肪酸则降低 HDL-C。¹³⁷ 如果由 n-6 多不饱和脂肪酸(PUFAs)取代来自饱和脂肪酸的饮食能量 1%，LDL-C 可降低 0.051 mmol/L (2.0 mg/dL)；如果由单不饱和脂肪酸(MUFAs)取代，LDL-C 降低 0.041 mmol/L (1.6 mg/dL)；如果由碳水化合物取代，LDL-C 降低 0.032 mmol/L (1.2 mg/dL)。n-3 系列的 PUFAs 没有降低胆固醇作用；相反，当使用高剂量(>3 g/天)时，其对 LDL-C 的影响不变或轻度升高[（特别是用二十二碳六烯酸（DHA）），同时降低 TG。¹⁶⁵

表 13 降低低密度脂蛋白胆固醇和改善总体脂蛋白的膳食推荐

	首选	适度使用	有时限量选择
谷类	全谷物	精致的面包、米饭、面条、饼干、玉米片	甜点、松饼、馅饼、牛角面包
蔬菜	生的和煮熟的蔬菜	土豆	加黄油或奶油制作的蔬菜
豆类	扁豆、大豆、蚕豆、碗豆、鸡豆、黄豆		
水果	新鲜或冷冻水果	干果、果冻、果酱、罐头水果、冰沙、冰棒、果汁	
糖和甜味剂	无卡路里的甜味剂	蔗糖、蜂蜜、巧克力、糖果	蛋糕、冰激凌、果糖、软饮料
肉类和鱼	瘦肉、油性鱼、无皮的家禽	牛肉块、羊肉、猪肉或牛肉、海鲜、贝类	香肠、腊肠、熏肉、排骨、热狗、下水
乳制品和鸡蛋	脱脂牛奶和酸奶、	低脂牛奶、低脂奶酪和其他乳制品、蛋	普通奶酪、奶油、全脂牛奶和酸奶
烹调脂肪和调味品	醋、芥末、无脂调味品	橄榄油、非热带植物油、软人造黄油、沙拉酱、蛋黄酱、番茄酱	反式脂肪和人造黄油（最好避免）、棕榈油、椰子油、黄油、猪油、熏肉脂肪
坚果和种子		全部（椰子除外），无盐	椰子
烹饪过程	烧烤、煮、蒸	炒、烘焙	油炸

饮食胆固醇和 CAD 死亡率之间存在正相关关系，这在一定程度上独立于 TC 水平。在人群进行的一些实验研究评估了摄入胆固醇对胆固醇吸收和血脂代谢的影响，结果显示个体间存在显著的差异。^{167, 168} 饮食碳水化合物对 LDL-C 呈“中性”，因此，碳水化合物饮食是取代饮食中的饱和脂肪酸的一种可能的选择。然而，碳水化合物过度摄入的主要缺点是对血浆 TG 和 HDL-C 水平造成不利影响^[165]。豆类、水果、蔬菜和全谷物（燕麦、大麦）中的膳食纤维（特别是可溶型），有直接降低胆固醇血症作用。因此，为了最大限度地降低饮食对 LDL-C 水平的影响，并尽可能降低高碳水化合物饮食对其他脂蛋白的不良影响，可采用富含纤维素的碳水化合物食品取代饱和脂肪。¹⁴⁰ 相反，不推荐用精制碳水化合物食品和饮料取代饱和脂肪酸，因为其可能导致血浆 TG 水平升高和 HDL-C 水平降低。

减轻体重也影响 TC 和 LDL-C，但影响的幅度较小；重度肥胖的个体体重每减轻 10kg，LDL-C 浓度降低 0.2 mmol/L (8 mg/dL)；如果通过低脂饮食达到体重减轻，LDL-C 降低的幅度则更大。^{147,148} 规律的体育锻炼引起的 LDL-C 降幅甚至更小。^{150,169} 然而，减肥和体育锻炼对心血管风险方面的有益影响超过对 LDL-C 降低作用，不仅涉及到其他脂蛋白类，而且涉及到其他危险因素。

表 13 汇总了生活方式干预降低 TC 和 LDL-C。鉴于欧洲人的文化多样性，考虑当地的习惯和社会经济

因素，应将生活方式干预转化成实际行为。

5.2 生活方式对甘油三酯水平的影响

与高饱和脂肪酸饮食相比，高单不饱和脂肪酸高的饮食显著改善胰岛素抵抗。¹⁷⁰这与 TG 水平降低相平行，主要是在餐后阶段。¹⁷¹当饱和脂肪酸由 n-6 PUFA 取代时，可观察到降低 TG 的作用更强。用大剂量长链 n-3 PUFAs 可显著降低地 TG；然而，单纯基于天然食物的饮食方法极少会达到获得显著临床效果所需的摄入量。为达到这一目标，可采用药物补充或富含 n-3 PUFAs 的人工食品。¹⁷²对于空腹状态同样存在乳糜微粒的严重高 TG 血症患者，可尽量减少膳食脂肪的总量(<30 g/天)。对这些患者，可考虑使用避免乳糜微粒形成的中链 TG（从 C6-C12），因为它们经门静脉运输后，直接在肝内运输和代谢。

葡萄糖和脂类代谢密切相关，由高碳水化合物饮食引起的任何碳水化合物代谢紊乱也会引起 TG 浓度的升高。^{148, 165}这种紊乱越大、发生越快，代谢后果越显著。如果碳水化合物消化吸收减慢，高碳水化合物饮食最不利的影响可能随之减轻。在富含碳水化合物的食物中，血糖指数能够区别吸收“快”和“慢”的食物。特别是高碳水化合物对 TG 的不利影响主要见于摄入富含精制碳水化合物的食物时，如果主要摄入富含纤维素的饮食、血糖指数较低的食物，TG 升高则不太突出。这尤其适用于 DM 或代谢综合征患者。^{173,174}

日常摄入大量果糖(>10%的能量)可促进 TG 水平升高，特别是高 TG 血症患者。这些影响呈剂量依赖性；若日常果糖摄入占总能量摄入的 15-20%，则血浆 TG 升高达 30-40%。蔗糖，一种含葡萄糖和果糖的双糖，是饮食中果糖的一种重要来源。^{158,175}

减轻体重可改善胰岛素敏感性和降低 TG 水平。在很多研究中，由于体重减轻使得 TG 降低为 20-30%；只要体重不再增加这种效果通常可以保持。规律的体育锻炼降低 TG 水平超越体重减轻的作用。^{150,169,176}

酒精摄入对 TG 水平存在重要的影响。高 TG 血症个体即使少量饮酒也能引起 TG 水平进一步升高，但在普通人群中，仅在酒精摄入过度时，才对 TG 水平产生不利影响。^{152, 177}

5.3 生活方式对高密度脂蛋白胆固醇水平的影响

饱和脂肪酸可使得 HDL-C 水平升高，伴 LDL-C 水平平行升高，反式脂肪酸则正好相反。¹³⁷MUFA 替代饱和脂肪酸对 HDL-C 没有影响，但 n-6 PUFAs 可使之轻度降低。一般而言，n-3 脂肪酸对 HDL-C 的影响有限(<5%)或没有影响。^{156,172}

作为脂肪的一种等热量替代，增加碳水化合物摄入，与 HDL-C 显著降低相关[每替代 1%能量，HDL-C 降低 0.01 mmol/L (0.4 mg/dL)]。在这方面，血糖指数和纤维素含量似乎不起相关作用。^{178,179}果糖或蔗糖摄入对 HDL-C 的影响与其他精制碳水化合物对 HDL-C 的影响似乎无明显差异。^{158,159}与戒酒者相比，适度饮酒与 HDL-C 水平升高相关，且呈剂量反应关系。减肥对 HDL-C 水平存在有利的影响；当体重减轻稳定时，体重每减轻 1kg，可见 HDL-C 升高 0.01 mmol/L (0.4 mg/dL)。对应有氧运动总能量消耗 1500-2000kcal /周，如每周快走（或任何等量的活动）25-30km，可升高 HDL-C 水平 0.08-0.15 mmol/L (3.1-6 mg/dL)。¹⁷⁶只要能预防体重增加，戒烟也可使 HDL-C 水平升高；这通常在戒烟后不久即可观察到。¹⁶³

5.4 改善血浆血脂谱的生活方式推荐

LDL-C 是降低心血管风险的一级脂蛋白靶点，因此，在评估对 CVD 预防有用的生活方式干预措施时，应特别强调该指标。然而，对普通人群，特别是对心血管风险增高的人，推荐的饮食不仅应能降低 LDL-C，而且还应改善血浆 TG 和 HDL-C 水平（表 12）。本节重点介绍影响脂质的饮食和其他生活方式因素。必须谨记饮食成分、其他生活方式因素和减肥，通过其对其他危险因素如高血压、亚临床炎症或胰岛素敏感性降低的影响，也有助于降低总体心血管风险。

5.4.1 体重和体力活动

因为超重、肥胖和腹部肥胖常常导致血脂异常，故超重和/或腹部型肥胖者，热量摄入应当减少而能量消耗应增加。超重的定义是：体重指数（BMI） ≥ 25 -30 kg/m²，肥胖定义为 BMI ≥ 30 kg/m²。

腹部型肥胖可通过测量腰围得出；对于超重、血脂异常或存在心血管高风险的所有个体都应进行此项检查。任何种族的女性腰围 >80 cm、欧洲血统的男性腰围 >94 cm 或亚裔男性腰围 >90 cm，都表示存在腹部型肥胖，即使体重正常（表 14）。¹⁸⁰ 体重减轻，即使适度（达基础体重的 5-10%），也能改善血脂异常，并对血脂异常个体常有的其它心血管风险因素产生有利的影响。¹⁴⁷ 当体重明显减轻时，降脂效果更显著。这一点在接受减肥手术的重度肥胖患者中可观察到。这种治疗看来不仅对总体危险因素方面，而且对心血管事件，都会带来有益的影响。¹⁸¹

通过减少高热量食物的摄入，使热量每天负平衡 300-500 kcal/天，能减轻体重。为了长期有效，应将这一建议纳入结构化、强化的生活方式教育项目。为维持目标体重，建议血脂异常的人进行适当强度有规律的体育锻炼。¹⁵⁰

适度减肥和常规适当强度的体育锻炼可有效预防 2 型 DM 和改善代谢异常和伴胰岛素抵抗的心血管危险因素聚集，而这些异常和危险因素通常与腹部型肥胖相关联。应当鼓励体育锻炼，达到每天至少 30 分钟有规律的体育锻炼的目标。¹⁶⁹

表 14 中心性肥胖的定义

	腰围
高加索人	男性 ≥ 94 cm，女性 ≥ 80 cm
南亚人、中国人、日本人	男性 ≥ 90 cm，女性 ≥ 80 cm
南美洲人和中美洲人	使用南亚人的推荐直到有更特异的数据可用
撒哈拉以南非洲人	使用欧洲的数据直到有更特异的数据可用
东地中海和中东人（阿拉伯语）	使用欧洲的数据直到有更特异的数据可用

5.4.2 膳食脂肪

尽可能限制反式脂肪酸的摄入是饮食预防 CVD 的关键措施。尽量避免食用含加工脂肪酸的食物，是降低反式脂肪酸摄入，达到 $<1\%$ 能量目标的最有效方式。因为植物油部分氢化所产生的反式脂肪酸，占总摄入量的 80%，故食品工业在降低食品中反式脂肪酸含量方面发挥重要的作用。至于饱和脂肪酸，它的消耗量应小于总摄入热量的 10%，若存在高胆固醇血症时，则进一步减少摄入量（ $<$ 摄入能量的 7%）。对大多数人来说，总脂肪摄入量存在较大差异，这可以接受，因为其取决于个体偏好和特性。然而，脂肪摄入量 $>$ 热量的 35%，一般伴有饱和脂肪和热量摄入增多。相反，脂肪和油脂摄入少，可增高维生素 E 和必需脂肪酸的摄入不足的风险，并可能引起 HDL-C 不利的改变。¹⁶⁵

脂肪摄入应主要来源于 MUFAs、n-6 和 n-3 PUFAs。然而，n-6 PUFAs 的摄入量应限制到 $<$ 能量摄入的 10%，以降低血浆脂蛋白脂质过氧化风险和避免任何临床相关的 HDL-C 降低。¹⁸² 关于最佳的 n-3: n-6 脂肪酸比值，没有足够的数据来提出建议。^{182,183} 应当减少饮食中胆固醇的摄入量（ <300 mg/天），特别是在血浆胆固醇水平高的个体。

5.4.3 膳食碳水化合物和纤维素

碳水化合物的摄入量应占总能量摄入的 45-55%。应特别鼓励摄入蔬菜、豆类、水果、坚果和全麦谷物，及其他富含膳食纤维和/或低糖指数的食物。可提供 25-40g 总膳食纤维、包括至少 7-13g 可溶性纤维素的调脂饮食可有效控制血脂，良好耐受，推荐用于血脂控制；相反，没有理由推荐极低碳水化合物饮食。¹⁶⁴

糖的摄入量不应超过总能量的 10%（存在于天然食物如水果和乳制品中的除外）；对于需要减肥或血浆 TG 水平高、代谢综合征或 DM 患者，应给予更严的限糖建议。普通人群应适度饮用软饮料，而血浆 TG 值升高的人群应严格限制软饮料饮用。^{158,159}

5.4.4 酒精

对于喝酒精饮料的个体，在保证其 TG 水平不升高的前提下，可适度饮酒[男性 20 g/天 (2 个单位)、女性 10 g/天 (1 个单位)]。

5.4.5 吸烟

戒烟对总体心血管风险，特别是对 HDL-C 有明显的益处，应特别注意预防其体重增加。¹⁶³

5.5 膳食补充剂和功能食品治疗血脂异常

为了改善血脂异常已经开发出创新的营养策略。创新的营养策略是基于改变一些“高风险”膳食成分或鼓励摄入特别针对“健康”功能食品和/或膳食补充剂；这些所谓的保健品能用作降脂药的替代或补充剂。¹⁸⁴ 功能食品的营养评价，不仅要寻找与改善健康或降低疾病风险相关的有益作用的证据，而且还要证实其良好的耐受性和没有重大的不良反应。与每种食品相关的健康要求的证据应当基于在人体进行的、与提出的要求相一致的干预研究结果。总之，到目前为止，在这个领域中功能食品可用的证据尚不完整；主要差距是缺乏以饮食为基础的、持续时间足够长的、与血脂异常和 CVD 的自然史相关联的干预试验。

5.5.1 植物固醇

主要的植物甾醇是谷甾醇、菜油甾醇和豆甾醇；它们存在于天然植物油和少量存在于蔬菜、新鲜水果、栗子、谷物和豆类中。植物甾醇的摄入量为平均 250 mg/天（北欧）到约 500 mg/天（地中海国家）不等。肠道吸收植物甾醇与胆固醇属于竞争关系，从而调节 TC 水平。

植物甾醇一直被添加到涂抹酱、植物油（功能性人造奶油、黄油和食用油）、酸奶和其他食物中；但是，食品基质并不显著影响等效剂量植物甾醇的降胆固醇作用。¹⁴² 每天食用 2 g 植物甾醇能有效降低人体 TC 和 LDL-C 达 7-10%（存在某种程度上的个体间差异），但它对 HDL-C 和 TG 水平很少或根本没有影响。¹⁴³ 虽然食用植物甾醇对 TC 水平的影响已得到明确证实，但至今尚未进行其对 CVD 后续影响的研究。然而，Robinson 等的汇总分析¹³¹表明，LDL-C 降低可转化为心血管获益，独立于所涉及到的机制。为保证使用富含植物甾醇产品的安全性，还需进行长期监测。由甾醇类/甾烷醇引起的类胡萝卜素和脂溶性维生素的降低，可用富含这些营养素的平衡膳食来预防。¹⁸⁵ 基于它能降低 LDL-C 且无不良反应，如下情况可以考虑使用有植物甾醇/甾烷醇的功能食品（与主餐一起，至少 2 g/天）：(i) 存在中度或低度整体心血管风险、胆固醇水平高、不适合药物治疗的个体；(ii) 使用他汀类未能达到 LDL-C 目标值或不耐受他汀的高危和极高危患者，作为药物治疗的一种辅助；(iii) 符合当前指南的、家族性高胆固醇血症的成人和儿童（>6 岁）。¹⁴²

5.5.2 莫纳可林和红曲米

红曲米（RYR）源于一种发酵的色素，在中国数百年来被用作一种食品着色剂和香味增强剂。红曲米

的降胆固醇作用与一种他汀类作用机制相关，代表其生物活性成分的莫纳可林，能抑制羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶。不同的红曲米商业制剂有不同浓度的莫纳可林，可降低 TC 和 LDL-C 的程度也不尽相同，¹⁴⁵ 但经常使用这些产品的长期安全性尚未得到充分证实。然而，据报道在用这些保健品的某些人群中，观察到的副作用与用他汀产生的副作用类似。此外，其质量可能差异较大。

在 1 项针对中国 CAD 患者的 RCT 中，红曲米的部分纯化提取物可使复发事件降低 45%。¹⁴⁴ 未进行其他试验来证实这一发现。用红曲米制剂 2.5-10 mg/天、莫纳可林 K，观察到临床相关的降胆固醇效果（降低达到 20%）。¹⁴⁶

对于血浆胆固醇水平升高、不符合用他汀类治疗的患者，鉴于其总体心血管风险，可以考虑使用含有纯化红曲米的营养保健品。

5.5.3 膳食纤维素

现有证据一致表明，燕麦和大麦 β -葡聚糖的水溶性纤维素可产生降低 TC 和 LDL-C 的效果。富含这些纤维素的食物可良好耐受，是有效的，推荐日剂量至少 3g/天。^{186,187}

5.5.4 大豆蛋白

已经表明，大豆蛋白取代动物蛋白可适度降低 LDL-C。¹⁵¹ 然而，当考虑到其他饮食成分改变因素时，尚未证实这一点。

5.5.5 普利醇和小檗碱

普利醇是主要从甘蔗蜡提取的长链脂肪醇天然混合物。¹⁸⁸ 研究表明甘蔗、大米和小麦胚芽中的普利醇，对 LDL-C、HDL-C、TG、apoB、Lp(a)、同型半胱氨酸、hs-CRP、纤维蛋白原或凝血因子均无显著影响。¹⁸⁹

至于小檗碱，最近一项汇总分析评估了其对人体血脂的影响；共 6 项试验以此为目的：小檗碱组 229 例，对照组 222 例。¹⁹⁰ 研究均纳入中国对亚洲族群的受试者，统计学上显示有明显的异质性。小檗碱和生活方式干预或安慰剂的对比评价表明，与安慰剂组相比，小檗碱组中的血浆 LDL-C 和 TG 水平降低更有效。然而，由于缺乏高质量的随机临床试验，需要进一步确认小檗碱治疗血脂异常的效果。

5.5.6 n-3 不饱和脂肪酸

观察性证据支持推荐摄入鱼类（一周至少 2 次）和小剂量长链 n-3 脂肪酸补充剂作为一级预防降低心血管死亡和卒中风险，但对血浆脂蛋白代谢没有显著影响。¹⁸³ n-3 脂肪酸的药理剂量（2-3 g/天）可使 TG 水平降低 30%，但大剂量可升高 LDL-C。 α -亚麻酸（一种存在于栗子、某些蔬菜和某些种子油中的中链 n-3 脂肪酸）对 TG 水平是不太有效的。长链 n-3 PUFAs 还降低餐后的脂质反应。^{156,172}

5.6 有助于预防心血管病的健康饮食的其他特征

PREDIMED 试验的结果显然支持传统的地中海饮食作为生活方式预防 CVD 的一种有效方法。这种类型的饮食特点是经常摄入特级纯橄榄油、水果、坚果、蔬菜和谷物；适度摄入鱼和家禽；少摄入奶制品、红肉、加工肉类和甜食；餐时适度饮酒。¹³⁷ 应当推荐此模式的膳食来进行 CVD 的一级预防和二级预防。

这种饮食的一个重要特征是，多吃不同类型的水果和蔬菜，以补充足量的各种矿物质、维生素和抗氧化剂，特别是多酚。这些化合物也存在于橄榄油、红酒、咖啡、茶和可可中，可能对亚临床炎症和内分泌功能具有有益的影响，关于其对空腹，特别是餐后时段血浆 TG 的有益影响，相关新证据正不断增加。

至于鱼类摄入，对普通人群推荐每周至少吃 2 次，同时经常摄入其他食物来源（坚果、大豆和亚麻油）的 n-3 PUFA，以预防 CVD。对于 CVD 的二级预防，鉴于最近的证据显示，对于在已经发生心血管事件的个体补充 n-3 PUFA 补充剂无获益，故不再推荐使用这种补充剂。既往 RCT 认为 n-3 PUFA 有益，但其并非双盲研究，而且当时标准心血管药物（如他汀类）使用率很低。

盐摄入量应限于 <5 g/天，不仅要减少食物调味所用的盐量，尤其要减少含盐加工食品的摄入；推荐对于高血压或代谢综合征患者应当更严格限制其摄盐量。¹³²⁻¹³⁴

降低 TC 和 LDL-C 的食物选择总结于表 13。框 9 列出了管理总体心血管风险的生活方式措施和健康食物选择。建议所有个体都应采用一种降低 CVD 风险的生活方式。高风险者（特别是有血脂异常的个体），如果可行，应接受专家的饮食建议。

框 9 生活方式措施和健康食物选择以管理总体心血管风险的总结

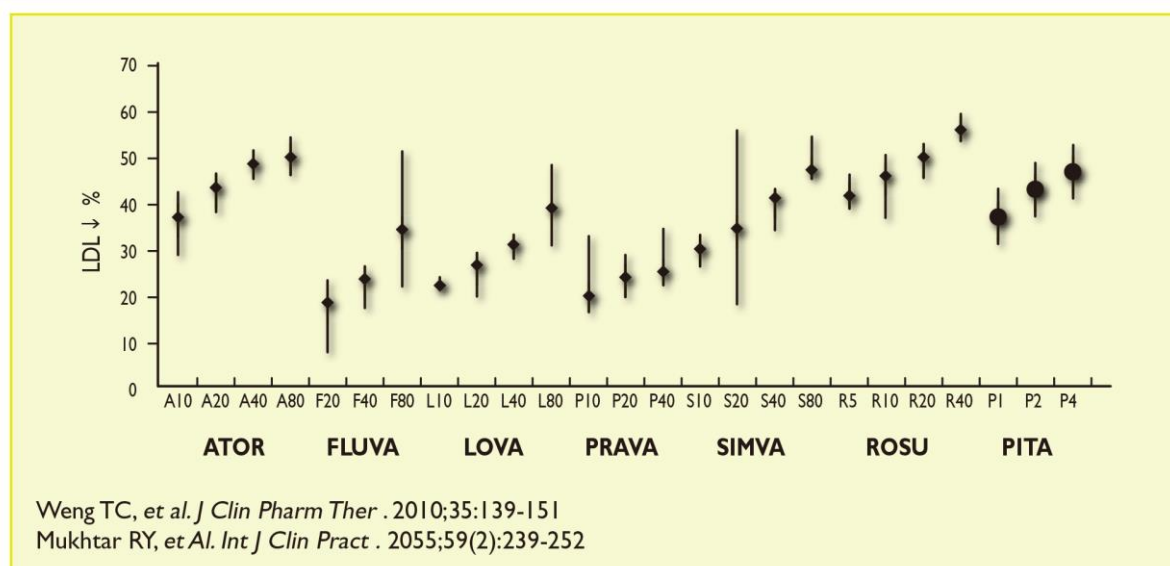
膳食建议应当考虑当地饮食习惯；然而，应当推广来自其他文化的健康食物选择兴趣。
应当吃各种各样的食物。应调整能量摄入以预防超重和肥胖。
应当鼓励吃水果、蔬菜、豆类、坚果、全谷物食物和鱼（特别是油性鱼）。
应当用上述食物、单不饱和脂肪酸（特级初榨橄榄油）和多不饱和脂肪酸（非热带植物油）替代富含反式脂肪或饱和脂肪的食物（人造黄油、热带油脂、脂肪多的或加工肉类、糖果、奶油、黄油、普通奶酪），以保持反式脂肪酸小于总能量的 1% 和饱和脂肪酸 <10%（血浆胆固醇值高时 <7%）。
通过避免餐桌上加盐和烹饪用盐、选择新鲜或冰冻无盐食品，盐摄入量应当减至 <5g/天；许多加工食品和方便食品（包括面包）含盐量高。
应当建议饮酒的人要适度（女性 <10g/天，男性 <20g/天），高 TG 血症患者应戒酒。
应当限制含糖饮料和食品的摄入，尤其是超重、有高 TG 血症、代谢综合征和 DM 的患者。
应当鼓励体育活动，目标为有规律的体育锻炼至少 30 分钟/天。
应当避免使用 and 接触烟草产品。

6. 治疗高胆固醇血症的药物

6.1 他汀类药物

6.1.1 作用机制

他汀类药物竞争性抑制羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶活性，减少肝内胆固醇的合成。细胞内胆固醇浓度的降低，可诱导肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (LDLR) 表达增多，从而从血液中摄取 LDL-C 增加，使 LDL-C 和其他含载脂蛋白 B 的脂蛋白，包括富含 TG 的颗粒血浆浓度降低。



补充图A 他汀类治疗等效性系统评价和汇总分析。ATOR=阿托伐他汀；FLUVA=氟伐他汀；LOVA=洛伐他汀；PRAVA=普伐他汀；SIMVA=辛伐他汀；ROSU=瑞舒伐他汀；PITA=匹伐他汀。

补充表 A1 根据 LDL-C 初始值达到 LDL-C 目标值需要降低的百分数

LDL-C 初始值		达到 LDL-C 目标值要降低的百分数 (%)		
mmol/L	~mg/dL	<1.8mmol/L (~70mg/dL)	<2.6mmol/L (~100mg/dL)	<3mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2–6.2	200–240	65–70	50–60	40–55
4.4–5.2	170–200	60–65	40–50	30–45
3.9–4.4	150–170	55–60	35–40	25–30
3.4–3.9	130–150	45–55	25–35	10–25
2.9–3.4	110–130	35–45	10–25	<10
2.3–2.9	90–110	22–35	<10	-

LDL-C 降低程度呈剂量依赖性，在不同的他汀类药物引起的下降程度存在差异（[补充图A](#)和[补充表A](#)）。¹⁹¹ 相同用药剂量时，LDL-C 的降低程度也存在较大的个体间差异。⁶¹ 在临床研究中，对他汀类药物治疗反应不佳，一定程度上是由于依从性差所致，但也可能是由于遗传背景，这涉及到胆固醇代谢和肝内他汀类药物摄取和代谢的基因变异。^{192,193} 此外，还应当考虑引起胆固醇升高的情况（如甲状腺功能减低）。事实上，他汀类药物治疗反应存在个体间变异，应在启动治疗时监测个体反应。

6.1.2 临床研究中心血管病预防的效果

在 CVD 预防中，他汀类是 CVD 预防领域研究中使用最多的药物，而单一研究超出了本指南的范畴。很多大规模的试验已经证实，在一级预防和二级预防、在男女两性和所有年龄组中，他汀类药物均可显著降低心血管发病率和死亡率。他汀类药物还被证明可减慢冠脉粥样硬化的进展甚或促进其消退。

荟萃分析。目前已有大量的荟萃分析分析了他汀类药物在较大人群和亚组中的效果。^{64, 66, 68, 129, 194-200}在大型胆固醇治疗试验（CTT）分析数据中，纳入了>170 000 位参与者和 26 项用他汀类药物的 RCT。⁶⁴该试验显示，LDL-C 每降低 1.0 mmol/L(40 mg/dL)，全因死亡率降低 10%、CAD 死亡率降低 20%、主要冠脉事件风险降低 23%、卒中风险降低 17%。在受试的所有亚组中获益相似。获益在第一年内就已明显，而在其后几年获益更大。在接受他汀类药物治疗的个体中，未观察到包括癌症在内的任何非心血管原因的死亡风险增高。其他荟萃分析已经证实了上述结果，得出了基本相同的结论。大多数荟萃分析纳入了一级和二级预防的研究。在通常风险较低的一级预防的患者中，他汀类药物治疗的绝对获益可能相对不明显。数项荟萃分析专门研究了他汀类用于一级预防。^{66,68,199}其中规模最大的研究结果于 2013 年作为 Cochrane 综述发表。²⁰⁰该研究分析包括了用不同他汀类药物和纳入标准稍有不同的 19 项研究。分析发现，LDL-C 每降低 1 mmol/L (40 mg/dL)，全因死亡率降低 14%、CVD 事件降低 27%、致命性和非致命性冠脉事件降低 7%、卒中降低 22%。在一级预防中的相对风险降低程度与在二级预防中基本一致。在他汀类药物治疗血管疾病低危患者的分析中观察到相似的结果。⁶⁶然而，应当强调的是，在低危患者中，绝对风险降低程度较小。

现有的荟萃分析的证据提示，临床获益在很大程度上与他汀类药物的类型无关，而是取决于 LDL-C 降低的幅度，因此，对于一个特定的患者，所用的他汀类型应当反映在 LDL-C 的目标值。

可提出如下方案：

- 评估患者总体心血管风险；
- 让患者参与心血管风险管理的决策；
- 识别风险水平的 LDL-C 目标值；
- 计算达到目标值需要降低 LDL-C 的百分率；
- 选择一种能达到降低幅度的他汀类药物和平均剂量；
- 个体对他汀类药物治疗的反应不同，因此，可能需要上调剂量；
- 如果最大可耐受剂量的他汀类药物不能达到目标值，则考虑药物联用；
- 此外，对于极高危和高危患者，应当达到 LDL-C 降低 $\geq 50\%$ 。

当然，选择药物有通用的标准。诸如患者的临床情况、并用的药物、药物耐受性、当地用药传统、和药品价格等因素，在决定药物和剂量的最后选择时将起主要的作用。

他汀类药物的其他作用。虽然他汀类药物的主要作用是降低 LDL-C，但也提出了许多其他潜在的重要作用（他汀类的多效性作用）。^{201,202}在这些作用中，可能与 CVD 预防相关的为他汀的抗炎症和抗氧化作用。这些作用在体外和实验动物已经得到证明，但其临床意义仍然存在争议。²⁰³

此外，已有研究分析了他汀类药物对很多其他临床情况的影响，包括痴呆、²⁰⁴、肝脂肪变性、²⁰⁵癌症、^{206,207} 静脉血栓栓塞 ²⁰⁸ 和多囊卵巢综合征。²⁰⁹现有数据存在争议，因此尚未证实对这些情况的临床意义。他汀类药物还使得 TG 降低 30-50%，使 HDL-C 升高 5-10%。他汀类药物治疗高 TG 血症的适应证见 7.4 节。

最近一篇 Cochrane 综述分析了他汀类药物对阿尔茨海默氏病可能的影响，报告没有结论性的阳性影响。此外，关于他汀类药物有神经识别功能副作用的个案报道，在较大患者群体分析或汇总分析中没有得到证实。²¹⁰

6.1.3 他汀类药物的不良反应

他汀类药物在其吸收、生物利用度、血浆蛋白结合力、排泄和溶解度等方面存在差异。洛伐他汀和辛

伐他汀属于前体药，而其他可用的他汀类使用时都属于活性型。其吸收率在 20-98% 不等。除了普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀外，很多他汀类药物通过细胞色素 P450 同工酶(CYPs)进行明显的肝脏代谢。这些酶主要在肝脏和肠壁表达。虽然他汀类药物一般能良好耐受，但处方他汀类药物时，要考虑其存在不良反应。

肌肉。肌肉症状是用他汀最常见的不良反应⁵⁷ 横纹肌溶解症是他汀引起的最严重的肌病类型，其特征是严重的肌肉疼痛、肌肉坏死和肌红蛋白尿，可导致肾功能衰竭和死亡。在横纹肌溶解时，肌酸激酶(CK)水平升高至少达到正常值上限的 10 倍，通常达到 40 倍²¹¹ 横纹肌溶解的发生率估计为 1-3 例/10 万病人-年。²¹² 更常见的他汀类药物不良反应类型是肌肉疼痛和压痛(肌痛)，不伴 CK 升高或主要的功能丧失。然而，这种不良反应的实际发生率尚不清楚，不同的报告间差别较大。在 RCT 的荟萃分析中，未显示他汀类治疗组该不良反应发生率增高。^{213,214} 另一方面，观察性研究表明，^{215, 216} 其发生率在 10-15% 不等。1 项专门设计研究他汀类药物对肌肉症状影响的研究表明，肌肉相关主诉的频率为 5%。²¹⁷ 肌痛的诊断是根据临床观察和停用他汀后症状是否消失及再用他汀症状是否复发。症状通常较为模糊，很难确定其与他汀类药物治疗的关联。对于有 CVD 高风险的患者出现肌痛时，必须明确诊断才停用他汀，以免患者失去他汀类治疗的获益。一些肌肉不良反应的危险因素已被识别出来。其中，应特别考虑与共用的治疗药物的相互作用(见下文)。在补充材料中给出了已提出的肌肉症状实践管理。对于 CVD 高危或极高危患者，应当考虑用他汀类药物最大可耐受剂量治疗、与胆固醇吸收抑制剂联用、如有条件也可考虑用 PCSK9 抑制剂。^{218,219} 几项研究已经显示，用阿托伐他汀或瑞舒伐他汀隔天 1 次或 1 周 2 次的替代剂量，也有相当大的 LDL-C 降低效果。^{57,220} 虽然目前尚无临床终点试验，对于不能耐受每天用他汀治疗的高风险患者，应当考虑采用这种治疗方案。

肝脏。血浆中的谷丙转氨酶(ALT)通常用于评估肝细胞损伤。ALT 轻度升高见于 0.5-2.0% 的他汀治疗的患者，用强效他汀或大剂量更为常见。临床相关的 ALT 升高的常见定义是 2 次升高到正常值上限(ULN)的 3 倍。尚未证明 ALT 轻度升高与真正的肝毒性或肝功能改变相关。发展为肝衰竭极为罕见，因此，不再推荐在他汀治疗期间常规监测 ALT。²²¹ 对于在他汀类药物治疗期间因脂肪变性导致轻度 ALT 升高的患者已进行研究，未发现他汀可引起肝病恶化。²²²⁻²²⁴

糖尿病。已经证明用他汀类药物治疗的患者，发生血糖异常和发展成 2 型 DM 的风险增高。在一篇纳入了 91 140 例患者的荟萃分析中，与安慰剂组相比，相对风险增高了 9%，绝对风险只增高 0.2%。

还观察到糖基化血红蛋白轻微升高(无临床意义)。4 年内，约 255 例患者中有 1 例 DM。²²⁵ 然而，大剂量用强效他汀类药物风险较高，²²⁶ 在老年人和存在 DM 其他危险因素(如超重或胰岛素抵抗)时，DM 的风险更高。²²⁷ 总之，在极高危患者中，CVD 风险的绝对降低胜过 DM 发生率的小幅增加引起的不良反应。

肾脏。他汀类药物治疗对肾功能的影响仍有争议。最近一篇 Cochrane 分析，根据有肌酐清除率数据可用的研究，没有发现对肾功能有益的影响，也没有观察到有害影响。²²⁸ 据报道所有他汀类药物都会引起蛋白尿发生率增高，但对瑞舒伐他汀更详细的分析表明，可能是由于用大剂量(80 mg)观察到致蛋白尿高发。据报道用 80 mg，发生率为 12%，用批准的剂量 40 mg，发生率明显降低，与用其他他汀的发生率一样。他汀类引起的蛋白尿由肾小管产生，推测是由于肾小管重吸收减少，而不是肾小球功能障碍所致。²²⁹ 在动物实验中，已经证明肾细胞的胞饮作用减弱。他汀类药物引起的这种胞饮作用减弱与胆固醇合成的抑制直接相关。²³⁰ 在临床试验中，蛋白尿的发生率一般较低，在多数情况下治疗组的发生率并不高于安慰剂组。²³¹

6.1.4 药物相互作用

业已报道许多重要药物与他汀类的相互作用可能增加不良反应的风险。涉及他汀类药物代谢的酶通路抑制剂和诱导剂总结于表 15。除了普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀外，现有的他汀类都主要通过 CYPs 经肝脏代谢。这些同工酶主要在肝脏和肠道表达。普伐他汀不通过 CYP 系统代谢，而是通过硫酸盐化作用和结合作用进行代谢。CYP3A 同工酶表达量最丰富，而其他同工酶如 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和

CYP2D6 通常涉及到他汀类药物的代谢。因此，这些 CYPs 的其他药理底物可能干扰他汀类药物代谢。反之，他汀类药物可能干扰通过相同酶系统代谢的其他药物的分解代谢。

表 15 通过 CYP3A4 代谢可能与他汀类相互作用导致肌病和横纹肌溶解风险增高的药物

抗感染药物	钙拮抗剂	其他
伊曲康唑	维拉帕米	环孢霉素
酮康唑	地尔硫卓	达那唑
泊沙康唑	氨氯地平	胺碘酮
红霉素		雷诺秦
克拉霉素		葡萄柚汁
泰利霉素		奈法唑酮
HIV 蛋白酶抑制剂		吉非罗齐

摘自 Egan 和 Colman²³² 和 Wiklund et al²³³

他汀类药物与纤维酸类的联用可能增高肌病的风险。与吉非罗齐合用时风险最高，故应避免吉非罗齐与他汀类联用。当他汀类与其他纤维酸类如非诺贝特、苯扎贝特或环丙贝特联用时，肌病风险增加看来较小。^{234,235}

用烟酸是否增高肌病风险一直存在争议，但在最近一篇综述中，并没有发现用烟酸肌病风险增高。^{236,237}

6.2 胆酸螯合剂

6.2.1 作用机制

胆酸是在肝内由胆固醇合成并释放入肠腔，但大多数胆酸自回肠末端通过主动吸收回到肝脏。两种老的胆酸螯合剂，消胆胺和降胆宁都是胆酸结合交换树脂。最近，合成的药物考来维伦被引入临床。胆酸螯合剂是不会被全身吸收的，也不会被消化酶改变结构，因此，这些药物有益的临床效果是间接效应，通过结合胆酸，防止胆酸进入血液，从而自肝肠循环去除大部分胆酸。胆汁耗竭时，肝脏须动用自身的胆固醇合成更多的胆酸。回到肝脏的胆酸减少，导致负责自胆固醇合成胆酸的关键酶（特别是 CYP7A1）上调。胆固醇分解代谢成胆酸增多，导致肝脏的 LDLR 活性代偿性增高，从循环中清除 LDL-C，从而降低 LDL-C 水平。这些药物还降低高血糖患者的葡萄糖水平。一篇最近的 Cochrane 综述发现，考来维伦加到其他降糖药物中，对血糖控制有显著效果；然而，其对心血管风险的影响尚需要更多的研究来评估。²³⁸

6.2.2 临床研究中的效果

已经观察到用最大剂量消胆胺 24g、降胆宁 20g、或考来维伦 4.5g，可使 LDL-C 降低 18-25%。据报道其对 HDL-C 没有明显的影响，而在一些有诱因的患者，TG 可能升高。

在临床试验中，胆酸螯合剂曾有助于证实，降低 LDL-C 对于降低高胆固醇血症患者心血管事件的效果，所产生的获益与 LDL-C 降低程度成正比。然而，进行此研究时许多现代治疗药物尚未开发出来²³⁹⁻²⁴¹

6.2.3 不良反应和药物相互作用

这些药物即使用小剂量也常引发胃肠道的不良反应（最常见的是腹胀、便秘、消化不良和恶心），因而限制了其实际使用。这些不良反应通过以小剂量开始治疗和随药物摄入大量液体可以减轻，应逐渐增大剂量。据报道此类药可致脂溶性维生素吸收减少。此外，在某些患者此类药可升高循环 TG 水平。

胆酸螯合剂与很多常用的处方药存在重要的药物相互作用，故应在服用其他药物之前 4 小时或之后 1 小时使用。考来维伦是胆酸螯合剂的一种新配方，其耐受性优于消胆胺。考来维伦与其他药物的相互作用较少，能够与他汀类药物和几种其他药物一起服用。²⁴²

6.3 胆固醇吸收抑制剂

6.3.1 作用机制

依折麦布是第一个抑制肠道摄取饮食和胆汁中胆固醇，而不影响脂溶性营养素吸收的降脂药。在肠道的刷状缘水平，通过抑制胆固醇吸收[通过与尼曼-匹克 C1 样蛋白相互作用(NPC1L1)]，依折麦布降低运送到肝脏的胆固醇数量。胆固醇来源减少时，肝脏通过上调 LDLR 表达作出反应，又导致从血液中清除 LDL-C 增多。

6.3.2 临床研究中的效果

在临床研究中，依折麦布单药治疗可使高胆固醇血症患者的 LDL-C 降低 15-22%。依折麦布与他汀类联合治疗可使 LDL-C 水平降幅增高 15-20%。在辛伐他汀和依折麦布治疗主动脉瓣狭窄(SEAS)研究²⁴³及在心脏和肾脏保护研究(SHARP)(见 9.7.3 和 9.9.2 节)中，依折麦布与辛伐他汀联合治疗主动脉瓣狭窄患者和治疗 CKD 患者的效果已获得答案。在 SEAS 和 SHARP 试验中，证实辛伐他汀-依折麦布组与安慰剂组相比，心血管事件率降低。^{243,244}

终点降低改善：维多灵疗效国际试验(IMPROVE-IT)中，将依折麦布加到辛伐他汀(40 mg)方案治疗 ACS 后的患者。⁶³对 18 144 例患者进行随机分配，随访 7 年，5 314 例患者发生了 CVD 事件；在服辛伐他汀加依折麦布组中记录的事件比对照组少 170 例(32.7%vs34.7%，P=0.016)。在研究期间，辛伐他汀组平均 LDL-C 水平为 1.8 mmol/L，依折麦布加辛伐他汀组为 1.4 mmol/L。此外，在本研究中，缺血性卒中降低 21% (P=0.008)。没有证据表明因 LDL-C 进一步降低引起危害。在已经用他汀类治疗达到目标值的患者组中，加用依折麦布的绝对获益较小(组间差异有统计意义)。然而，这项研究表明，通过非他汀类药物以降低 LDL-C 是有益的，且没有不良反应。NPC1L1 突变遗传研究也支持依折麦布的有益作用。已经发现自然发生的灭活蛋白的突变与血浆 LDL-C 降低和 CAD 风险降低相关。²⁴⁵

与其他研究如 PRECISE-IVUS²⁴⁶等综合考虑，IMPROVE-IT 支持下列提议，即当用他汀类最大可耐受剂量仍未达标、或对于他汀类不耐受的患者、或对这些药物有禁忌的患者，依折麦布应作为二线治疗使用，也可与他汀类药物联用。

6.3.3 不良反应和药物相互作用

依折麦布能被人体迅速吸收并被代谢成有药理活性的依折麦布葡萄糖苷酸。依折麦布的推荐剂量为 10 mg/天，在早晨或傍晚服用，空腹或餐后均可。年龄、性别或种族对依折麦布的药代动力学的影响没有临床意义。在轻度肝功能损害或轻到重度肾功能不全患者，不需要调整剂量。依折麦布可与任何种类、剂量的他汀类药物同时使用。没有报道重大的不良反应；最常见的不良反应是肝酶中度升高和肌痛。

6.4 前蛋白酶枯草溶菌素 9 型抑制剂 (PCSK9 抑制剂)

6.4.1 作用机制

最近一类新药 PCSK9 抑制剂已经上市。该药作用对象为一种涉及 LDLR 控制的蛋白质(PCSK9)。²⁴⁷血浆中此类蛋白的水平/功能升高，通过与 LDLR 结合，促进 LDLR 溶酶体的分解代谢，降低 LDLR 的表达和升高血浆 LDL-C 浓度，而 PCSK9 的水平/功能降低则与较低的血浆 LDL-C 水平相关。²⁴⁸已经开发出治疗

策略，主要是不考虑是否进行降脂治疗的情况下使用单克隆抗体，使 LDL-C 水平降低约 60%。其作用机制与血浆 PCSK9 水平降低相关，进而不能与 LDLR 结合。因为这种相互作用可触发细胞内 LDLR 的降解，循环中 PCSK9 水平降低会引起 LDLR 在细胞表面表达升高，从而降低循环中 LDL-C 水平。²⁴⁸

6.4.2 临床研究中的效果

最近，欧洲药品管理局（EMA）和美国食品药品监督管理局（FDA）已经批准了 2 种单克隆抗体(Mabs)用于控制升高的血浆 LDL-C。在不考虑背景治疗（他汀类药物、依折麦布等等）的情况下，其降低 LDL-C 的疗效为 50-70%；3 期临床试验的初步数据显示，心血管事件降低与达到的 LDL-C 降幅一致。^{115,116} 近期一篇荟萃分析证实了这些发现。²⁴⁹ 据报道其对 HDL-C 或血浆 TG 没有重要影响。然而，必须要在开始有较高血浆 TG 水平的人群中重新证实其对 TG 的影响。

从作用机制看来，这些药物能有效降低肝内有 LDLR 表达能力的患者的 LDL-C 水平。因此，这种药理学的方法对绝大多数患者均有效，包括杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)，和仍有少量残余 LDLR 表达的纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)患者。受体有缺陷的 HoFH 患者对治疗反应较差。

存在极高总体心血管风险、使用最大可耐受剂量的一线 and 二线疗法和/或血浆分离置换疗法的 HeFH（和某些 HoFH）患者、和他汀类药物“不耐受”的患者，持续存在高水平 LDL-C 时，适合使用 PCSK9 抑制剂。

6.4.3 不良反应和药物相互作用

抗-PCSK9 Mabs 经皮下注射给药，通常隔一周注射一次，剂量达到 150mg。因为其不干扰口服药物的药代动力学或药效动力学，所以不会与口服吸收的药物相互反应。抗-PCSK9 Mabs 不调节参与生物转化或药物从细胞摄取/排出的通路。最常报道的副作用是注射部位的瘙痒和流感样症状。在有些研究中，病人报告的神经识别功能影响的病例增多。这一结果有待进一步监测。

6.5 烟酸

烟酸有广谱调脂作用，2g/天的剂量，呈剂量依赖方式使得 HDL-C 升高 25%、LDL-C 降低 15-18%、TG 降低 20-40%。烟酸可在这一剂量下将载脂蛋白(a)[Lp(a)]降低 30%。2 项关于烟酸的大型研究，1 项缓释烟酸研究，²⁵¹ 以及 1 项烟酸加拉罗皮兰研究，²⁵² 表明烟酸没有有益的影响，而严重不良反应发生率增高。目前在欧洲没有批准含烟酸的药物。烟酸治疗甘油三酯血症的作用见 7.6 节。

6.6 药物联合使用

虽然很多患者用单药治疗可达到 LDL-C 目标值，但很大一部分高危患者或 LDL-C 水平极高的患者需要额外的治疗。还有一些患者不耐受他汀、或不能耐受较大剂量他汀。在这些情况下，应当考虑联合治疗（表 19），关于他汀类药物不耐受的更多信息见 [补充图 C](#)。

6.6.1 他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂

上文已讨论他汀类药物与依折麦布的联合使用（见 6.3.2 节）。

6.6.2 他汀类药物与胆酸螯合剂

他汀类药物与消胆胺、降胆宁或考来维伦的联合使用可能有助于 LDL-C 达标。一种他汀类药物加胆酸螯合剂可使 LDL-C 进一步降低 10-20%。然而，目前发表的临床预后试验均没有常规将胆酸螯合剂或考来维伦与其他药物联用。有研究根据冠脉造影评估发现这一组合可减轻动脉粥样硬化。²⁵³

6.6.3 其他联合治疗

FH或对他汀类药物不耐受的高风险患者可以考虑其他的联合治疗。与单用稳定的胆酸螯合剂方案相比，依折麦布与胆酸螯合剂（考来维伦、降胆宁或消胆胺）同时使用可进一步降低 LDL-C 水平，而没有任何额外的不良反应。²⁵⁴ 针对这些联合治疗的临床预后研究尚未进行。

对于服用一种稳定剂量他汀类药物的患者，使用含植物甾醇的功能食品以及含植物固醇的片剂，可 LDL-C 进一步降低 5-10%，这种联合耐受良好并且安全。^{142,255} 植物甾醇和植物固醇应当饭后服用。然而，还不知道这样是否能降低 CVD 风险，由于目前尚无植物甾醇或甾烷醇联合其他降脂药物与 CVD 结局关系的试验，因此尚不清楚该组合能否降低 CVD 风险。不推荐红酵母与他汀类药物的联合治疗。

尽管用了最大剂量他汀类药物与依折麦布联合治疗，LDL-C 仍持续增高，或对于他汀类药物不耐受的极高危患者，可以考虑用 PCSK9 抑制剂。

高胆固醇血症的治疗推荐见表 16。

表 16 高胆固醇血症药物治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
处方他汀类达到最大推荐剂量或最大可耐受的剂量以达到目标值。	I	A	62,64,68
在他汀类不耐受的情况下，应当考虑用依折麦布或胆酸螯合剂或这些药联合使用。	IIa	C	239,256, 257
如果没有达标，应当考虑他汀与胆固醇吸收抑制剂联合治疗。	IIa	B	63
如果没有达标，可以考虑他汀与一种胆酸螯合剂联合治疗。	IIb	C	
对于存在极高危的患者，尽管用了最大可耐的他汀治疗、与依折麦布联合治疗，LDL-C 仍持续增高，或对于他汀不耐受的患者，可以考虑用 PCSK9 抑制剂治疗。	IIb	C	115,116

LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；PCSK9=前蛋白酶枯草溶菌素 9 型。

7. 治疗高 TG 血症的药物

7. 1.TG 与心血管病风险

虽然 TG 作为 CVD 危险因素的作用一直存在激烈争议,但最近的数据认为富含 TG 的脂蛋白是 CVD 危险因素的作用。⁸⁷ 大型前瞻性研究已经表明,非空腹 TG 预测 CAD 的风险比空腹 TG 更强。⁹⁸⁻⁹⁹ 近期使用孟德尔随机设计的遗传研究数据表明,非空腹 TG 水平和残余胆固醇始终与 CVD 事件和全因死亡率风险增高相关。^{86,107} 在这些研究中,残余胆固醇是一种计算出的参数,计算公式为 TC-(HDL-C+LDL-C)。这些遗传数据支持残余胆固醇作为一种驱动动脉粥样硬化和 CVD 事件的致病因素。⁷⁵ 最近,已经证明剩余胆固醇是 TG 和残粒的一项良好的替代标志物。⁹⁰ 如下事实强调了高 TG 负荷作为一种 CVD 危险因素:即约 1/3 的成人个体 TG 水平 $\geq 1.7\text{mmol/L}$ (150 mg/dL)。²⁵⁸ 高 TG 可能有不同的原因(表 17),其中它的多基因性在 CVD 预防领域是最重要的。

表 17 高甘油三酯血症可能的原因

遗传易感性
肥胖
2 型糖尿病
饮酒
饮食中简单碳水化合物高
肾病
甲状腺功能减退
妊娠(在第三阶段生理性甘油三酯升高 1 倍)
病变蛋白尿和自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮
多种药物包括: • 皮质激素 • 雌激素,尤其是口服的 • 他莫昔酚 • 降压药: 肾上腺能β受体阻滞剂(到不同程度), 噻嗪类 • 异维甲酸 • 胆酸结合树脂 • 环孢霉素 • 抗逆转录病毒疗法(蛋白酶抑制剂) • 精神药物: 吩噻嗪类, 第二代抗精神病药物

7.2 高 TG 血症的定义

不同的指南和推荐对空腹 TG 水平升高有不同的定义。^{67,259} 根据 EAS 共识文件,轻到中度高 TG 血症被定义为 TG $>1.7\text{ mmol/L}$ (150 mg/dL 且 $<10\text{ mmol/L}$; TG $>10\text{ mmol/L}$ 被定义为重度高 TG 血症。²⁶⁰ 对于人群水平的血清 TG 来讲,年龄/性别、种族/人种和生活方式是调控因素。在哥本哈根约 27% 人群 TG $>1.7\text{ mmol/L}$ 。⁷⁵ 重度高 TG 血症较为罕见,通常与单基因突变相关。重度高 TG 血症与胰腺炎风险增高相关。

7.3 控制血浆 TG 的策略

理想的空腹 TG 水平 $\leq 1.7\text{ mmol/L}$ 。第一步是考虑高 TG 血症可能的原因并评估总体 CV 风险。一级目

标是达到根据总体 CV 风险水平推荐的 LDL-C 水平。与降低 LDL-C 带来获益的大量证据相比，降低高 TG 血症水平获益仍缺乏证据支持，主要是源自亚组或事后分析。然而，最近有证据表明 TG 作为病因性危险因素，可能为降低 TG 提供支持（表 18）。

表 18 高甘油三酯药物治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于 TG>2.3 mmol/L (200 mg/dL) 的高危患者，应当考虑药物治疗。	IIa	B	261,262
对于有高 TG 血症的高危个体，为降低 CVD 风险，可以考虑他汀作为首选的药物治疗。	IIb	B	263,264
对于尽管用了他汀治疗，TG 仍>2.3 mmol/L (200 mg/dL) 的高危患者，可以考虑非诺贝特与他汀联合治疗。	IIb	C	261-264

TG=甘油三酯；CVD=心血管病。

虽然空腹 TG >1.7 mmol/L 时会增加 CVD 风险，⁸⁷ 但只有当高风险患者在 TG>2.3 mmol/L、改变生活方式无法降低其 TG 的情况下才考虑药物治疗。可用的药物干预包括他汀类药物、纤维酸类、PCSK9 抑制剂和 n-3 PUFAs。

生活方式管理的信息请参考第 5 节。

7.4 他汀类药物

因为他汀类药物对死亡率以及大多数预后参数有显著影响，故此类药物是降低总体 CVD 风险和中度高 TG 血症水平的首选。更强效的他汀类药物（阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀）显示可大幅度降低 TG 水平，特别是以大剂量治疗和在高 TG 升高的患者。他汀类药物试验的亚组分析发现，高 TG 血症的患者风险降低与正常 TG 的患者是一样的。

7.5 纤维酸类

7.5.1 作用机制

纤维酸类是过氧化物酶增殖体激活受体- α (PPAR- α)的激动剂，通过转录因子调节血脂和脂蛋白代谢的各个步骤而起作用。通过与 PPAR- α 相互作用，纤维酸类集合不同的辅因子并调节基因表达。因此，纤维酸类对降低空腹 TG 水平及餐后 TG 和富含 TG 的脂蛋白（TRL）残粒有良好的效果。纤维酸类提高 HDL-C 的效果中等。²⁶³

7.5.2 临床试验中的效果

纤维酸类的临床效果主要由以下 5 项前瞻性的 RCT 阐明：赫尔辛基研究(HHS)、退伍军人管理局高密度脂蛋白干预试验（VA-HIT）、苯扎贝特心肌梗死预防（BIP）研究、非诺贝特干预与 DM 事件降低（FIELD）和控制 DM 心血管风险行动（ACCORD）研究（在他汀类药物治疗基础上加用非诺贝特）。^{261,262,265-267}

虽然赫尔辛基心脏研究报道，用吉非罗齐治疗 CVD 预后显著改善，但 FIELD 和 ACCORD 研究均未能显示总体 CVD 预后改善。报道非致命性 MI 率降低，但通常根据事后分析所得。在 TG 增高/HDL-C 水平降低的患者中效果最为明显。然而，有关其他预后参数的数据仍存在争议。仅有 ACCORD 这一项研究分析了纤维酸类加上他汀类药物治疗的效果。在最近的 2 项荟萃分析中^{268,269} 报道没有总体获益。其他荟萃分析的

结果提示,在纤维酸类治疗的患者中,高 TG 和低 HDL-C 患者的主要 CVD 事件降低,但 CVD 和全因死亡率没有降低。²⁷⁰⁻²⁷² 因此,纤维酸类 CVD 预后的总体效果较他汀类药物弱。总之,纤维酸类是否能带来获益还有待证实。

7.5.3 不良反应和药物相互作用

通常纤维酸类耐受性良好,不良反应轻,据报道<5%的患者出现胃肠道不适,2%的患者出现皮疹。²⁷³ 一般来说,肌病、肝酶增高和胆石病代表了纤维酸类治疗相关的常见的不良反应。²⁷³ 在 FIELD 研究发现,与安慰剂相比,服用非诺贝特的患者,胰腺炎(0.8% vs. 0.5%)和肺栓塞 (1.1% vs. 0.7%)的发生率有微小而明显的增加,而深静脉血栓形成有不明显的升高趋势;这与其他纤维酸类研究的数据相符。²⁶¹ 据报道,CK (>ULN 5 倍)和 ALT (>ULN 3 倍)升高,在用非诺贝特的患者比用安慰剂的患者更常见,但在两个治疗组中这些异常的发生率仍然<1%。在 FIELD 研究中,安慰剂组和非诺贝特组分别有 1 例和 3 例横纹肌溶解症。²⁶¹ 据报道纤维酸类单药治疗发生肌病的风险是用他汀类药物的 5.5 倍。在 CKD 患者发生肌病的风险更大,不同纤维酸类和他汀类药物联用带来的风险也不同。这可由不同的纤维酸类与他汀类药物的葡萄糖醛酸化作用之间的药物相互作用来解释。吉非罗齐通过葡萄糖醛酸化通路抑制他汀类药物的代谢,从而导致他汀类药物血浆浓度显著升高。因为非诺贝特与吉非罗齐的药代动力学通路不同,故用这一联合治疗引起肌病的风险大幅降低。²⁷³

有报道称,纤维酸类在短期和长期研究中可升高血清肌酐和同型半胱氨酸。纤维酸类治疗引起的血清肌酐升高停药后可完全恢复。荟萃分析的数据表明,计算出的肾小球滤过率(GFR)的降低并不反映对肾功能的任何不良影响。²⁷⁴ 纤维酸类引起的同型半胱氨酸升高,一直认为与 CVD 风险相关性不大。然而,纤维酸类引起的同型半胱氨酸升高可削弱 HDL-C 和 apoA1 的升高幅度,这就可能造成纤维酸类在预后参数方面带来的获益可能小于预期。²⁷⁵ 同型半胱氨酸水平高还促进血栓形成,FIELD 研究发现深部静脉血栓形成倾向增高与基线同型半胱氨酸水平相关,但在纤维酸类引起的同型半胱氨酸升高与静脉血栓形成事件之间没有观察到相互作用。²⁷⁶

7.6 烟酸

7.6.1 作用机制

曾报道烟酸可减少脂肪酸流入肝脏,并减少肝脏的 VLDL 分泌。这种作用似乎部分是由脂肪组织中激素敏感的脂酶作用介导的。烟酸在肝脏和脂肪组织中有关键作用位点。烟酸抑制肝脏中二酰甘油氨基转移酶-2 (DGAT-2),导致肝脏分泌 VLDL 颗粒减少,同时 IDL 和 LDL 颗粒的降低。²⁷⁷ 烟酸主要通过刺激肝脏产生 apoA1 来升高 HDL-C 和 apoA1。²⁷⁷ 烟酸对脂肪细胞的脂解作用和脂肪酸代谢的影响已经完全明确。

7.6.2 在临床试验中的效果

烟酸对血脂和脂蛋白有多重功效。²⁷⁷ 烟酸不仅有效地降低 TG,而且还降低 LDL-C,这反映出其对所有含 apoB 蛋白都有类似作用。烟酸能使含 apoA1 的脂蛋白水平升高,表现为 HDL-C 和 apoA1 水平升高。烟酸 2g/天可使 TG 降低 20-40%, LDL-C 降低 15-18%, HDL-C 升高 15-35%。^{257,277,278} 家族性动脉粥样硬化化治疗研究(FATS)和 HDL-动脉粥样硬化治疗研究(HATS)报道了烟酸对血管造影测量的有利影响。²⁷⁹

两项大型随机临床试验[对低 HDL/高 TG 的代谢综合征患者的动脉硬化血栓形成进行干预:对整体健康预后的影响(AIM-HIGH)和心脏保护研究 2——治疗 HDL 降低血管事件发生率(HPS2-THRIVE)]分别在辛伐他汀基础上添加缓释烟酸与安慰剂,以及给接受辛伐他汀(某些指定患者同时使用依折麦布的患者,用缓释烟酸/拉罗皮兰与安慰剂,治疗对 CV 预后没有阳性获益,这为烟酸在血脂管理中的地位和获益带来了挑战。^{251,252} 而且,在烟酸组中严重副作用的发生率增高。自从欧洲药品管理局废除了缓释烟酸/拉罗皮兰以

来，在欧洲已无法将该药作为治疗选项。

7.7 n-3 脂肪酸

7.7.1 作用机制

n-3 脂肪酸[二十碳 5 烯酸 (EPA) 和 (DHA) 药理学剂量可用于降低 TG。n-3 脂肪酸 (2-4g/天)可影响血脂和脂蛋白，特别是 VLDL 浓度。潜在的机制尚不明确，虽然它可能在某种程度上与 PPARs 和与 apoB 分泌降低相关。

7.7.2 临床试验中的效果

n-3 脂肪酸降低 TG，但其对其他脂蛋白的影响较小。n-3 脂肪酸处方的临床应用仍需要有更详细的关于临床预后的数据。²⁸⁰ 推荐降低 TG 的 EPA 和 DHA 总剂量为 2-4g/天。最近高 TG 血症患者使用 EPA 的 3 项研究报告，以剂量依赖的方式，血清 TG 水平显著降至 45%。²⁸¹⁻²⁸³ 在荟萃分析中也报道了 ω -3 脂肪酸降低血清 TG 的效果。²⁸⁴ 篇纳入 20 项试验共 63 030 例患者的荟萃分析表示， ω -3 脂肪酸对复合 CV 事件[RR0.96 (95% CI 0.90, 1.02); P = 0.24]或总死亡率 [RR 0.95 (95% CI 0.86, 1.04); P = 0.28]总体没有效果。主要副作用是胃肠道不适。²⁸⁵ FDA 已经批准了如果 TG > 5.6 mmol/L (496 mg/dL)，可使用 n-3 脂肪酸作为饮食的一种辅助（处方产品）。虽然最近日本 1 项对高胆固醇血症患者展开的研究表示，CVD 预后降低 19%，²⁸⁶ 但数据仍具不确定性，而其临床效果似乎与非脂作用相关。^{287,288} 2 项随机安慰剂对照的试验[用 EPA 干预降低心血管事件试验 (REDUCE-IT) 和对于有高 TG 血症的高 CV 风险患者，用 ω -3 羧酸治疗评估他汀类药物剩余风险降低预后研究 (STRENGTH)]正在研究 EPA 对血清 TG 升高受试者的 CVD 结局的影响。REDUCE-IT 招募 8 000 例受试者，STRENGTH 招募 13 000 例受试者。

7.7.3 安全性和药物相互作用

n-3 脂肪酸安全性良好，临床上没有明显的药物相互作用。然而，其抗血栓作用可能增高出血倾向，特别是与阿司匹林/氯吡格雷合用时。最近，1 项研究数据显示，饮食中大量摄入 n-3 PUFA 与前列腺癌风险相关。²⁸⁹

表 19 管理混合型血脂异常药物联合治疗效果的总结

当监测肌病时，也可考虑他汀类药物与非诺贝特联用，但应避免与吉非罗齐联用。
如果用他汀类或贝特类 TG 没得到控制，可以考虑开处 n-3 脂肪酸以进一步降低 TG，这些联合是安全的且能良好耐受。

TG = 甘油三酯。

8. 影响高密度脂蛋白的药物（表 20）

低水平的 HDL-C 是早发动脉粥样硬化风险的一项独立而强劲的预测指标。⁸³ 而且，HDL-C 水平为 0.65-1.17 mmol/L (25-45 mg/dL) 时引发的 CV 风险加剧尤其严重。²⁶⁰ 使用血管内超声评估冠脉斑块容积变化的 4 项干预试验荟萃的分析，结果表明 HDL-C 升高 $\geq 7.5\%$ ，LDL-C 降至目标值 2.0 mmol/L，这表示达到斑块消退这一最低要求。²⁹⁰

表 20 低 HDL-C 是否考虑药物治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
他汀类和纤维酸提高 HDL-C 的幅度相似，可以考虑用这些药物。	IIb	B	262,292
在 2 型 DM 患者，纤维酸提高 HDL-C 的效果可能被减弱。	IIb	B	261,262

HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇。

2 型 DM 患者或患有混合性或合并性血脂异常、肝肾功能不全或自身免疫性疾病的患者，通常表现为血浆 HDL-C 水平偏低。除了低 HDL-C 外，这些疾病以中重度高 TG 血症为特征。富含 TG 的脂蛋白（特别是 VLDL）的血管内代谢与 HDL 的代谢密切相关。药物引起的 HDL-C 升高可导致 VLDL 和 LDL 中胆固醇含量减少。在这些情况下，VLDL-C 和 LDL-C 降低的幅度，根据相关药物特定的作用机制、所用的剂量和基线血脂表型，往往显著的不同。而且，治疗后 HDL-C 升高的百分率，在基线水平最低的患者中往往更大。

升高低 HDL-C 水平可选方案较少。虽然通过改变生活方式，包括减肥、运动、戒烟和适度饮酒，HDL-C 水平可升高 10%，但如求 HDL-C 升高，很多患者还需要药物干预。然而，至今还没有明确的直接证据，升高 HDL-C 确实能预防 CVD。最近，旨在检验该假设的研究：[ILLUMINATE (托彻普)、达塞曲匹预后 (dal-OUTCOMES)、ACCELERATE (evacetrapib)、HPS2-THRIVE (烟酸加他汀类药物)、AIM-HIGH (他汀类药物基础上用烟酸)]，没有显示任何有益作用，但是在后 2 项研究中人群选择可能不是最理想的。正在进行的用一种胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂的研究，即通过脂质修饰 (REVAL) 随机评估 Anacetrapib 效果的研究，将提供更多的信息。

8.1 他汀类药物

他汀类药物适度升高 HDL-C。在一篇纳入几项针对血脂异常患者的干预研究的荟萃分析中，²⁹¹HDL-C 的升高因各自用他汀类药物的剂量而异，这样的升高幅度通常为 5-10%。由于他汀类药物显著降低致动脉粥样硬化的含 apoB 的脂蛋白，所以很难评估对 HDL-C 水平变化对 CV 风险降低的影响程度，在他汀类药物干预试验已一致证明他汀类药物可以降低 CV 风险。然而，尽管他汀类药物有这样一种作用，但是在治疗达新目标 (TNT) 试验中，他汀类药物只能部分纠正 HDL-C 低水平相关的 CV 风险升高。²⁹²

8.2 纤维酸类

纤维酸类作为一大类药物，在调节致动脉粥样硬化脂质方面，其降低 TG 水平（降幅达 50%）和升高 HDL-C 水平（在短期研究中达到 10-15%）的幅度有所不同。然而，在对 2 型 DM 的长期干预试验中，纤维酸类升高 HDL-C 的作用不太显著（约 5%）；^{261,262} 该差异似乎反映了其对 PPARs，特别是 PPAR-α 相对结合亲和力的差异。²⁹³

8.3 烟酸

烟酸通过降低 HDL 的分解代谢，主要通过肝脏提高 apoA1 合成，以升高 HDL-C 水平。后者被认为与 HDL 功能最为相关。²⁶³ 其在临床试验中的效果、不良反应和药物相互作用见 7.6 节。

8.4 胆固醇酯转运蛋白抑制剂

至今为止, 升高低水平 HDL-C 最有效的药理方法包括直接小分子抑制的 CETP 干预, 该药物在剂量依赖的基础上, 可诱导 HDL-C 升高 $\geq 100\%$ 。在最初开发的 3 种 CETP 抑制剂(托彻普、达塞曲匹和 tanacetrapib), 其中, 管理血脂水平以了解其对动脉粥样硬化事件影响研究 (ILLUMINATE) 显示, 托彻普组中随访死亡率过多, 故托彻普撤市。²⁹⁴ 用 Evacetrapib 治疗血管预后高风险患者评估胆固醇酯转运蛋白抑制剂临床效果试验 (ACCELERATE), Evacetrapib 治疗 ACS 患者由于无效而终止。

回顾性分析显示, 托彻普的恶化作用主要与 RAAS 系统激活导致的脱靶毒性相关。达塞曲匹试验 (Dal-OUTCOMES) 的结果显示, 该药物对 ACS 患者无效。anacetrapib III 期临床试验 (REVEAL) 正在进行。

8.5 未来展望

有效的提高 HDL-C 和 apoA1 水平, 同时对动脉粥样硬化和 CV 事件方面获益的药物研究即将出现突破性进展。其中, 主要研究方向集中在 apoA1 模拟肽, 它不仅激活细胞内胆固醇流出, 而且可发挥一系列的生物活性作用, 包括抗炎和免疫调节作用。然而, 遗传研究表明 HDL-C 低不是 CVD 的原因, 这一发现对这些治疗选择的可能性带来了不确定性。

9. 不同临床情况下血脂异常的管理

9.1 家族性血脂异常

血脂水平在很大程度上由遗传因素决定。其更极端的形式表现为家族性高脂血症 (FH)。已经识别出了很多单基因脂质疾病; 其中 FH 是最为常见, 并与 CVD 密切相关。一般来说, 在血脂异常的患者中, 最常见的遗传类型并不能表明存在一种造成疾病的单基因混乱, 而在于它来源于一种以上脂蛋白基因变异的遗传, 就其本身而言, 可能作用较小, 但与另一个或几个基因联合就对 TC、TG 或 HDL-C 有较大影响, 该遗传类型是多基因遗传。²⁹⁵ 常见几个家庭成员出现高 LDL-C 水平、高 TG 水平或低 HDL-C 水平。

9.1.1 家族性混合型高脂血症(FCH)

FCH 是一种高发性脂质紊乱疾病 (1:100) 为早发 CAD 的一种重要原因。FCH 的特征是 LDL-C 或 TG 水平升高或两者都升高。同一家族的成员中表型可能不同。FCH 与 2 型 DM 和代谢综合征共享相当多的表型交叉。FCH 是一复杂的疾病, 而表型由多种易感基因和环境相互作用决定。根据血脂 (TG、LDL-C、HDL-C 和 apoB) 水平的数值可见, 同一家族内, 表型可显示高度的个体间和个体内差异。因此, 在临床实践中通常出现漏诊; 对伴有早发 CVD 家族史的患者, 可借助 apoB >120 mg/dL + TG >1.5 mmol/L (133 mg/dL) 联合指标来确诊最可能有 FCH 的患者。²⁹⁶ 当前, 为了明确遗传基因标志物的研究正在进行; 这种方法将有望促进多发性遗传性血脂异常的诊断。

FCH 这一概念在临床上 CV 风险评估方面也有重要价值。它强调在决定如何强有力地治疗血脂异常时应考虑家族史的重要性, 还强调当存在高 TG 血症时, LDL-C 升高更加危险。对于高 TG 血症和非高 TG 血症患, 他汀类药物治疗等同程度地降低其 CV 风险。因为高 TG 血症患者绝对风险更大, 故该类患者可能从降胆固醇治疗获益更大。

表 21 荷兰家族性高胆固醇血症血脂临床网络诊断标准³⁰¹

标准	分值
1) 家族史	
第一代亲属已知有早发（男性<55 岁，女性<60 岁）冠心病或血管疾病，或	1
第一代亲属已知 LDL-C 超过第 95 百分位	
第一代亲属有肌腱黄色瘤和/或角膜弓或	2
儿童<18 岁 LDL-C 超过第 95 百分位（见 9.1.2.3）	
2) 临床史	
早发（男性<55 岁，女性<60 岁）冠心病的患者	2
早发（男性<55 岁，女性<60 岁）脑血管或外周血管疾病的患者	1
3) 体格检查^a	
肌腱黄色瘤	6
45 岁前出现角膜弓	4
4) LDL-C 水平	
LDL-C ≥8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) DNA 分析	
在 LDL 受体、apoB 或 PCSK9 基因发生功能突变	8
每组仅选择 1 次记分，适用最高的分数	
诊断（诊断是根据获得的总分数）	
“明确的” FH 诊断需要 >8 分	
“很可能的” FH 诊断需要 6–8 分	
“可能的” FH 诊断需要 3–5 分	

FH=家族性高胆固醇血症

^a 互相排斥(即如果两者均出现最大得分为 6 分)。

9.1.2 家族性高胆固醇血症

9.1.2.1 杂合子型家族性高胆固醇血症

FH 是一种常见的单基因血脂异常疾病，可因长期血浆 LDL-C 水平升高引起早发 CVD。如果不及时治疗，有杂合子型 FH(HeFH)的男性和女性通常分别在 55 岁和 60 岁前发生 CAD。相反，如果及早诊断和适当治疗，CAD 的风险可显著降低，一些研究甚至提示可达到正常的寿命。

早期统计显示，人群中 HeFH 的发生率为 1/500；然而，最近全人群的研究提示其发生频率更高，在某些人群高达 1/137。²⁹⁷ 根据已有的数据推算，HeFH 发生频率估计在 1/200–1/250，全球有 1400 万–3400 万例。^{121,298} 其中仅有少部分患者得到确诊并进行适当治疗。在明确的或可能的 HeFH 个体中，其 CHD 的风险至少

增高 10 倍。

FH 是一种由于低密度脂蛋白受体 (*LDLR*) 或 *apoB* 基因功能突变缺失或 *PCSK9* 基因功能获得性突变引起的单基因疾病；由 *LDLR* 突变引起的 FH 占比达 95%。已发现 1000 多种 *LDLR* 突变可引起 FH。各种突变可引起基因功能降低或完全缺失。受体功能的完全缺失可导致更严重的疾病。4-5% 的 FH 是由引起 *LDLR* 结合减少的 *apoB* 突变所致，而约 1% 是由引起 *LDLR* 分解代谢增高的 *PCSK9* 突变所致。

大多数情况下可根据临床表现诊断 FH。已开发出不同的诊断标准。常用的荷兰血脂临床网络 (DLCN) 标准见表 21。其他标准是西蒙布鲁姆标准或 WHO 标准。^{299,300}

HeFH 的临床诊断依据高胆固醇血症或早发 CHD 的家族史、相关 CVD 和临床症状。最后，可根据检查 3 种致病基因的因果突变进行确诊。然而，在多数研究中，在临床上明确的或可能的 HeFH 患者可检出的突变频率仅为 60-70%。这就表明相当多的 FH 患者有多个疾病基因或涉及到其他基因（目前尚未识别）。

基因检测和级联筛查。应根据如下标准识别先证者：

- 成人或家庭成年成员的血浆胆固醇 ≥ 8 mmol/L（或根据全国年龄、性别 $>$ 第 95 百分位）。
- 受试者或一个家庭成员中有早发 CHD。
- 在受试者或一个家庭成员中有腱黄色瘤，或
- 家庭成员中有早发心源性猝死。

检出新病例最有效的方式是对已知先证者的家庭成员进行级联筛查。级联筛查最好由受过培训的血脂临床护士和医生进行。大多数家庭病例可通过 TC 或 LDL-C 分析进行确诊。然而，当已知存在致病突变基因时，推荐基因筛查，因为受影响的个体可能存在低于临床诊断标准的 TC。

在做出诊断后，应尽快启动降胆固醇治疗。为了改善风险评估，推荐使用成像技术检测无症状的动脉粥样硬化。累积胆固醇负担的概念阐明了早期治疗的重要性(针对患儿方面的介绍见下文)。应当启动高强度他汀类药物治疗，多数情况下应联合依折麦布进行治疗。LDL-C 目标值是 <2.6 mmol/L (100 mg/dL)，如果存在 CVD，则 LDL-C 目标值 <1.8 mmol/L (70 mg/dL)。

最近 *PCSK9* 抗体已经注册用于 FH 患者。该药物可有效降低 LDL-C 水平，降幅达 60%，优于他汀类药物。随机对照研究尚未报道临床终点，因此应当限制这类药物的使用。对于存在 CVD、有 CAD 家族史的年轻患者，或最大限度其他疗法治疗后 LDL-C 仍高于目标值的极高危 FH 患者，应当考虑用 *PCSK9* 抑制剂。对于不能耐受他汀类药物的 HeFH 患者和 Lp(a) 高的 FH 患者也应当考虑用 *PCSK9* 抑制剂。

HeFH 患者检查和治疗推荐见表 22。

表 22 杂合子型家族性高胆固醇血症（HeFH）患者的检查和治疗推荐

推荐	推荐类别	证据水平
男性 55 岁前，女性 60 岁前有 CHD 的患者、亲属中有早发致命性或非致命性 CVD 的人、亲属中有肌腱黄色瘤的人、LDL-C 重度升高[成人>5 mmol/L (190 mg/dL)、儿童>4 mmol/L (150 mg/dL)]的人，推荐应怀疑 FH。	I	C
推荐用临床标准，如有条件用 DNA 分析来证实诊断。	I	C
当 FH 的先证者被诊断时，推荐做家族级联筛查。	I	C
推荐用强化剂量他汀类，通常与依折麦布联用治疗 FH 患者。	I	C
应当考虑治疗旨在达到 LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL)，如存在 CVD 时<1.8 mmol/L (70 mg/dL)。如未能达标，应当考虑用适当的药物联合达到最大程度降低 LDL-C。	IIa	C
对于有 CVD 或有使之处于 CHD 极高风险的其他 CV 危险因素、家族史、高 Lp(a)的患者，或他汀类不耐受的患者，应当考虑用 PCSK9 抑制剂治疗。	IIa	C
对于儿童，推荐从 5 岁开始检测，如怀疑纯合子 FH 甚至更早一些。	I	C
应当教育 FH 患儿采用适当的饮食并从 8-10 岁开始用他汀类药物治疗。治疗目标在>10 岁时应使 LDL-C <3.5 mmol/L (135 mg/dL)。	IIa	C

CHD=冠心病；CVD=心血管病；FH=家族性高胆固醇血症；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；Lp(a)=脂蛋白(a)。

9.1.2.2 纯合子型家族性高胆固醇血症

纯合子型 FH (HoFH)是一种罕见疾病，可威胁生命。临床表现以大量黄色瘤、显著早发且进展性的 CVD 和 TC>13 mmol/L 为特征。多数患者在 20 岁前发生 CAD 和主动脉瓣狭窄，且在 30 岁前死亡。HoFH 的频率约为 1/160000-1/300000。早期确诊患病儿童并及时转至专门的诊所极为重要。该类患者应用可用的降胆固醇药物治疗，如有条件，可行血浆分离置换治疗。关于 HoFH 的讨论，包括 PCSK9 抑制剂和微粒体 TG 转移蛋白(MTP)抑制剂 lomitapide 的作用，详见 EAS 关于 HoFH 的共识文件。

9.1.2.3 儿童的家族性高胆固醇血症

根据儿童的表型标准包括 LDL-C 升高加上 LDL-C 升高的家族史、早发 CAD 的家族史和/或基因检查阳性，对儿童 FH 患者进行诊断。³⁰³ 儿童期检查使用 LDL-C 区别 FH 与非-FH 最为理想。LDL-C≥5 mmol/L (190mg/dL) 提示很可能是 FH。对于高胆固醇或早发 CHD 家族史的患儿，FH 诊断临界点可放在≥4.0 mmol/L。如果父母一方已知有遗传缺陷，儿童的诊断水平为≥3.5 mmol/L (130mg/dL)。

虽然缺乏针对儿童的安慰剂对照试验，但已有观察性研究提示，早期治疗可减轻 LDL-C 负担，改善内皮功能，显著地减弱动脉粥样硬化进展和改善冠脉预后。³⁰³ FH 儿童的治疗包括健康生活方式和他汀类药物治疗。早期应采取有助于心脏健康的饮食，8-10 岁时应考虑他汀类药物治疗。他汀类药物治疗应以小剂量开始，逐渐加量直到达标。>10 岁的儿童患者 LDL-C 目标值<3.5 mmol/L，而在年轻人 LDL-C 应至少降低 50%。

9.1.3 家族性异常 β 脂蛋白血症

家族性异常 β 脂蛋白血症(即III型高脂蛋白血症; 残粒移去障碍病)较为罕见, 通常为一种常染色体隐性遗传, 带有不同的外显率。该病罕见于绝经前女性。大多数病例是 apoE 的 E2 同种型的纯合子。apoE 对肝脏清除乳糜微粒残粒和 IDL 十分重要。与 E3 或 E4 相比, ApoE2 实际上与肝脏受体的结合较弱。然而, 如果没有某种血脂异常巧合的原因, apoE2 纯合子一般不引起家族性异常 β 脂蛋白血症。该病的发生一般伴随血脂异常, 并发高 TG 血症、DM、肥胖或甲状腺功能减退。

家族性异常 β 脂蛋白血症临床症状的特点包括治疗前 TC 和 TG 均升高, 通常两者均为 7-10mmol/L。病情严重的患者可发生疣状黄色瘤, 特别是在肘部和膝部, 手腕部皮肤皱褶处常见掌部黄色瘤。CAD 的风险极高, 股动脉和胫动脉加速粥样硬化也较为普遍。

目前多数临床实验室均可进行 apoE2 纯合性检测, 以确诊血脂异常患者, 并分析 apoE 亚型。对于类似家族性异常 β 脂蛋白血症的黄色瘤的老年患者, 若已证实 apoE2 非纯合, 则应确定病变蛋白。应在专科医院治疗家族性异常 β 脂蛋白血症。治疗手段包括他汀类药物, 如果症状以 TG 增高为主, 则使用纤维酸类治疗; 常需要他汀类药物与纤维酸类联合治疗, 大多数患者对上述治疗反应良好。

9.1.4 高 TG 血症的遗传原因

高 TG 血症的遗传病原学看来非常复杂, 伴有常见的和罕见的遗传变异的影响。^{67, 304} TG 水平中度升高 (2.0-10.0 mmol/L 之间)是影响 VLDL 产生和清除的多种基因的多基因效应所致。CVD 的预防要考虑多基因性导致的中度 TG 升高。单基因重度高 TG 血症可引起胰腺炎和脂质沉着。迄今为止, 研究已确认有单基因效应的 6 个基因突变(LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1 和 GPD1), 因乳糜微粒清除通路断裂而引起血清 TG 显著升高。这些突变为常染色体隐性遗传, 较为罕见。乳糜微粒和 VLDL 分解代谢的深刻缺陷会引起乳糜微粒血症和 TG 水平 >11.2 mmol/L, 血清混浊呈乳状。重度高 TG 血症见于属纯合子或混合杂合子的患者, 其脂蛋白脂酶 (LPL) 和连锁到富含 TG 的脂蛋白分解代谢的基因发生突变。最近, 已经开发出 LPL 缺陷的基因疗法, 目前正在进行临床试验,³⁰⁵ 而阿利泼金在 2013 年已由欧洲药品管理局批准。apoC3 功能获得性突变引起 apoC3 水平升高, 通过 LPL 活性的抑制也能引起严重的高 TG 血症, 而功能缺失的突变与有利的脂质谱相关 (TG 水平较低)。³⁰⁶ 这些研究发现已经表明, apoC3 有望作为一种新的血脂药物靶点。总之, 研发针对此类罕见疾病的新型治疗选择, 需要这些患者提高警觉性和进行筛查。

9.1.4.1 对重度高 TG 血症预防急性胰腺炎的措施

如果患者 TG 超过 10mmol/L (880 mg/dL), 则其胰腺炎的风险具有临床意义, 应采取措施预防急性胰腺炎。显然, 高 TG 血症占约全部胰腺炎病因的 10%, 甚至当 TG 浓度为 5-10 mmol/L 时(440-880 mg/dL), 患者也能发生胰腺炎。最近一项前瞻性队列研究(n=33 346) 数据显示, 血清 TG 水平超过四分位时, 急性胰腺炎的风险显著升高, 这指出先前可能低估了血清 TG 作为一种危险因素的作用。³⁰⁷ 任何增加 VLDL 产生的因素都能加重胰腺炎风险, 酒精摄入是最常见的风险因素。如果患者出现症状, 应当住院治疗, 或者应当仔细而密切随访患者的 TG 值。必须限制饮食中的热量和脂肪含量 (推荐占 10-15%), 节制酒精摄入。应当启动纤维酸类 (非诺贝特) 治疗, 用 n-3 脂肪酸(2-4 g/day)作为辅助治疗或联用烟酸。病情严重者可考虑用洛美他哌。⁶⁷ DM 患者应启动胰岛素治疗以达到良好的血糖控制。一般来说, 在 2-5 天内可见 TG 值急剧降低。在急性情况下, 血浆置换疗法能迅速降低 TG 水平。³⁰⁸

9.1.5 脂蛋白代谢的其他遗传性疾病 (表 23)

表 23 脂蛋白代谢的遗传性疾病

疾病	频率	基因	对脂蛋白的影响
HeFH	1/ 200–250	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑ LDL-C
HoFH	1 / 160 000–320 000	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑ ↑ LDL-C
FCH	1/100/200	<i>USF1</i> + 修饰基因	↑ LDL-C ↑ VLDL-C ↑ apoB
家族性异常 β 脂蛋白血症	1/5000	<i>APO E</i>	↑ ↑ IDL 和乳糜微粒残粒 (βVLDL)
家族性脂蛋白脂酶缺乏	1/ 百万分	<i>LPL</i> <i>APO C2</i>	↑ ↑ 乳糜微粒和 LDL-C
丹吉尔疾病 (一种 α-脂蛋白血症)	1/ 百万分	<i>ABCA1</i>	↓ ↓ HDL-C
家族性 LCAT 缺乏	1/ 百万分	<i>LCAT</i>	↓ HDL-C

Apo=载脂蛋白；FCH =家族性混合型高脂血症；HeFH=杂合子家族性高胆固醇血症；HoFH= 纯合子家族性高胆固醇血症；LDLR=低密度脂蛋白胆固醇受体；APO B=载脂蛋白 B；PCSK9=前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型；HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；IDL=中密度脂蛋白胆固醇；LCAT=卵磷脂胆固醇酰基转移酶；LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇；VLDL=极低密度脂蛋白胆固醇

患者有时会出现 LDL-C 或 HDL-C 水平极低。最常见的遗传性低脂血症是低 β 脂蛋白血症，患者主要通过遗传患该病，通常由于 apoB 截断所致。血清 LDL-C 水平通常处于 0.5-1.5 mmol/L 之间。通常无医学意义。当无 β 脂蛋白血症患者的 apoB 缺乏更为严重时，脂肪痢和神经学上或其他并发症需要专家治疗。丹吉尔病（HDL 缺乏症）患者几乎缺乏 HDL-C，卵磷脂胆固醇酰基转移酶（LCAL）缺失患者的 HDL-C 水平极低。上述两种情况均有明显的临床综合征，需要专家研究。CETP 缺失患者的 HDL-C 水平较高。杂合子型患者 HDL-C 水平通常为 2.0-2.4 mmol/L，而在纯合子型患者 HDL-C 水平可达到 ≥5 mmol/L。这与动脉粥样硬化无关而可能与风险降低相关。

溶酶体酸性脂肪酶（LAL）缺乏症或胆固醇酯累积病（沃尔曼病儿童）是一种罕见的、诱导 LDL-C 水平升高而 HDL-C 水平降低、伴有肝大和微血管性肝脂肪变性的因素（隐性遗传）。他汀类药物治疗确能降低 LDL-C 水平，因此能预防此类患者的 CVD，但他汀类药物不能终止肝损害的进展。在不远的将来，sebelipase alfa 酶替代治疗可能提供一种治疗解决方案。³⁰⁹

9.2 儿童

只有 FH 患儿才应当考虑用降脂药物治疗。儿童存在其他血脂异常的时，重点应当是饮食和潜在代谢性疾病的治疗。HoFH 患者应尽早用降脂药物治疗，同样，有极高 LDL-C 即 10.3 mmol/L 的 HeFH 患者也是如此。³¹⁰ 其他 HeFH 儿童患者，一般在 8-10 岁时开始他汀类药物治疗。根据颈动脉超声检测，与在 6 岁前

没有检出遗传性 HeFH 的儿童相比, HeFH 儿童颈动脉内中膜厚度 (CIMT) 增加, 而 CIMT 增加的进展可用他汀类药物和/或血浆置换治疗来减缓。³¹¹ 然而, 启动他汀类药物治疗的确切年龄仍需临床判断。

9.3 女性

在针对降脂治疗进行 CAD 一级和二级预防的几项研究中, 只有少数研究纳入了女性受试者, 且基数较少, 而结果往往并未按照性别报道。³¹² 然而, 最近 CTT 荟萃分析表明男性和女性相对获益相似。⁶⁵

9.3.1 一级预防

相较于男性受试者, 女性在一级预防中的他汀类药物获益报道不尽明确。这可能是由于其基线风险较低和其在试验中代表性不足, 表明在将来的试验中需要考虑性别平衡和纳入足够的受试者以检出适度的绝对治疗效果。

2013 年的 Cochrane 分析显示, 在一级预防中用他汀类药物可降低全因死亡率、血管事件和血运重建率, 疗效与性别差异无关联。²⁰⁰ 女性绝经后, 发现斑块破裂是比斑块侵蚀更常见的 ACS 原因, 前者与 TC 水平相关。³¹³

最近对 CTT 数据库中他汀类药物试验的荟萃分析比较了他汀类药物疗效的性别差异。⁶⁵ 主要冠脉事件、血运重建和卒中成比例 (相对风险) 的降低, 性别间没有显著差异。男女受试者均可见全因死亡率降低, 表明他汀类药物治疗有效且无性别差异。在一级预防中, 在女性和男性均可见血管事件的显著降低。因此, 在一级预防中, 对于存在 CV 高危适应症的女性患者, 应当考虑他汀类药物, 具有男性同样的适应征。

9.3.2 二级预防

对于女性二级预防的大型 RCT 的数据较为充足。这些试验的结果一致显示降脂治疗显著地降低这些患者的 CV 事件, 但是可以证明总死亡率风险降低未得到证实。Walsh 和 Pignone³¹⁴ 的荟萃分析显示, 在 1 个有既往 CVD 主要用他汀类药物治疗的 8272 例女性队列中, CV 死亡率降低 26%、MI 降低 29%, CAD 事件降低 20%。CTT 汇总分析也表明在男性和女性获益在总体相似。⁶⁵ 因此, 女性 CV 事件的二级预防应常规包括一个基于他汀类药物的降脂方案, 其推荐和治疗目标与男性相同。

9.3.3 非他汀类降脂药物

截至目前, 非他汀类降脂药物尚无明确的心脏保护作用的证据可用。IMPROVE-IT 研究⁶³ 纳入了年龄至少 50 岁、在前 10 天因 ACS 住院的患者 (女性占 24%)。与单用辛伐他汀治疗比较, 辛伐他汀与依折麦布联合治疗使 CV 死亡、MI 和卒中的复合终点率显著低降了 1.8%, 联合治疗女性与男性的获益是一致的。

63

ACCORD 血脂研究显示, 联合治疗对女性一级事件降幅较小, 但最近 FIELD 研究分析显示在女性和男性 CV 事件发生率降低无性别差异。³¹⁵ 可根据血脂异常的类型和不良反应情况, 单用依折麦布、纤维酸类或与他汀类药物联用。最近关于 PCSK9 抑制剂的数据表明, 其降低 LDL-C 效果无性别差异。^{115,116}

9.3.4 激素治疗

当前所用的第 3 代小剂量雌-孕激素口服避孕药, 看来并不增高不良冠脉事件,³¹⁶ 对于 TC 水平处于可接受范围的女性, 在评估了基线血脂情况后, 就能够使用此类避孕药。而对于有高胆固醇 [LDL-C > 4 mmol/L (160 mg/dL)]、或有多种危险因素和存在血栓事件高风险的女性患者, 应推荐其他避孕措施。³¹⁷ 雌激素替代治疗虽然可改善血脂水平, 但其能否降低 CV 风险还未得到证实, 故不能推荐其用于女性的 CVD 预防。³¹⁸

在妊娠期和哺乳期不应使用降脂药物，因为缺乏潜在不良反应的数据。然而，可以考虑用胆酸螯合剂。

框 10 列举了管理女性血脂异常的主要措施。

框 10 女性血脂异常患者的治疗

推荐对高危女性用他汀类治疗进行 CAD 一级预防。
推荐女性按男性同样的适应证和靶点用他汀类进行二级预防。
当计划妊娠时、妊娠期和哺乳期不应给予降脂药物，但可以考虑用不吸收的胆酸螯合剂。

9.4 老年人

当今社会老年人的比例正在增高，因此，>80%死于 CVD 的个体年龄超过 65 岁。年龄超过 85 岁心梗（MI）患者比例已增加几倍。³¹⁹ 对老年人的冠心病监护已得到改善，首次心梗后的预后也在改善。³²⁰ 因为 CVD 或亚临床动脉粥样硬化较为常见，而血脂异常发生率较高，针对老年群体降低其发病风险具有重要意义。

一项关于血胆固醇和血管死亡率的荟萃分析结果表明，对于所有年龄层的患者，高 TC 是其 CAD 死亡的一项显著危险因素，但对老年患者而言，这种关联减弱；TC 水平每降低 1mmol/L(38.7 mg/dL)，40-49 岁的患者 CAD 死亡率降低一半（HR 为 0.44）相关，而在 80-89 岁患者组 HR 为 0.85。^{321,322} 然而，虽然年龄最大患者组相对风险降低，但 CAD 发生率增高意味着在该年龄群体中，与胆固醇增高相关的绝对数量最高。该年龄群体（尤其是年龄>80-85 岁）的治疗证据有限，故对极老的患者，应根据临床判断指导决策。

9.4.1 一级预防

预防老年群体 CVD 最有效的方式是提倡健康的生活方式，并尽早减少危险因素。几项研究已显示，在早期健康生活方式可预防老年 CVD 和降低终生 CVD 风险。^{53,323-325} 终生预防包括不吸烟、控制血压、健康的饮食习惯、有规律的运动和控制体重。还未开展专门针对老年人群的一级预防研究。³²⁶ 可用的数据是基于对照研究的亚组分析。在一篇最近的荟萃分析中，纳入了 8 项研究共 24674 例年龄超过 65 岁的受试者。³²⁷ 他汀类药物治疗可降低心梗(RR 0.61)和卒中(RR 0.76)。全因死亡率降低不明显(RR 0.94)。在美国空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防(AFCAPS-TEPCAP)研究中，高于或低于平均年龄（男性 57 岁，女性 62 岁）风险降幅相似。³²⁸ 使用他汀类药物预防的理由：一项评价瑞舒伐他汀的干预试验(JUPITER)对大于 70 岁和小于 70 岁患者的事后分析显示，CVD 复合终点在两组的风险降低情况相似。需治疗 4 年以预防 1 种主要事件的数量，在老年组为 24 例，而在青年组为 36 例。³²⁹

9.4.2 二级预防

同样在二级预防中，极少研究针对老年人群。普伐他汀治疗存在风险的老年人的前瞻性研究(PROSPER)纳入了 70-83 岁有 CVD 或存在 CVD 高危的患者。³³⁰ 受试患者接受普伐他汀 40 mg/天或安慰剂治疗。CAD 复合终点相对风险降低 15%，而卒中风险没有降低。在评估老年群体治疗目标研究(SAGE)试验中，征集了 893 例 65-83 岁的稳定性 CAD 患者，用阿托伐汀 80 mg 或普伐他汀 40 mg 治疗。³³¹ 阿托伐他汀治疗组全因死亡率较低(HR 0.33)，而未观察到明显的主要 CAD 事件的降低。

已经开展了几项随机试验亚组分析。在斯堪的纳维亚辛伐他汀生存率研究(4S)试验中，年龄>65 岁的患者相对风险降低与年轻患者相似。³³² 在心脏保护研究(HPS)中，将 20536 例个体分为辛伐他汀组或安慰剂组。5 年后，冠心病死亡 RRR 为 18%，冠脉事件 RRR 为 25%。在年龄<65 岁、65-70 岁和>70 岁的年龄组中，风险降低相似。³³³ 普伐他汀长期治疗缺血性疾病试验(LIPID)、³³⁴ 胆固醇与复发性事件(CARE)³³⁵ 和

治疗达新目标（TNT）试验³³⁶的亚组分析发现结果与之相似。据 LIPID 试验的数据，作者计算得出，6 年内每治疗 1000 位患者，老年组可预防 45 例死亡和 47 次主要冠脉事件；年轻患者组可预防 22 例死亡和 32 次主要冠脉事件。

在 CTT 荟萃分析中，在年龄<65 岁、65-75 岁 和>75 岁的患者，他汀类药物对主要血管事件影响的比值比分别为 0.78、0.78 和 0.84。⁶⁴瑞碘典一项心梗注册研究的结果证实，他汀类药物治疗可降低年龄较大 MI 后期患者 CV 死亡率（对应激十分重要），且不增加癌症风险。³³⁷

9.4.3 不良反应、药物相互作用和依从性

因为老年患者通常并发其他疾病、服用多种药物、从而改变了其药代动力学和药效动力学，所以应特别关注他汀类药物在老年患者中的安全性和不良反应。他汀类药物相互作用是一个主要的担心，因为其增高肌肉相关的他汀类药物不良反应的可能性，如不伴 CK 升高的肌痛、伴有 CK 增高的肌病、及罕见而严重的横纹肌溶解症。初次使用他汀类药物应该保证首剂量较低，以避免不良事件，然后逐步增加至合适的剂量滴定达到最优的 LDL-C 水平。

与年轻或中年受试者相比，老年患者使用或遵从他汀类药物治疗的可能性较小。药物价格、不良反应、用降脂药期间仍发生冠脉事件，误认为药物没有疗效等都是患者不依从治疗的原因。增进患者对 CV 风险、药物方案和坚持用他汀类药物治疗潜在获益的认识可以提高其依从性。

表 24 老年人血脂异常的治疗推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对于有明确 CVD 的老年人，采取与年轻患者同样的方式用他汀类治疗。	I	A	334,337
因为老年人通常有共病，且其药代动力学已经发生改变，故降脂药物应以小剂量开始，然后小心滴定达到像年轻人一样的目标血脂水平。	IIa	C	
对于没有 CVD 的老年人，特别是存在高血压、吸烟、DM 和血脂异常时，应当考虑他汀治疗。	IIa	B	62,64,65

CVD=心血管疾病

9.5 DM 和代谢综合征

DM 似乎是世界上发病率增长最迅速的一类疾病，目前 DM 患者的数量为 3.5 亿，据估计，2030 年将增至 5.5 亿。³³⁸ 尽管降低 CVD 危险因素的管理策略有了显著进步，但 CVD 仍然是 2 型 DM 患者发病率和死亡率的首位原因。据估计，50 岁的 DM 患者寿命平均减少 6 年，而 58% 的原因归咎于血管疾病所致。³³⁹ DM 本身是 CVD 的一项独立危险因素，与较高的 CVD 风险相关，在女性更甚。在过去几十年间，虽然 DM 与非 DM 患者个体间 CVD 风险的差异已经显著缩小，但 DM 与血管预后之间存在强烈的关系。^{340,341} 最近的数据表明，DM 实际上平均使得 CVD 风险增高约 2 倍，但该风险在不同群体间变异较大。³⁴² 重要的是，DM 合并 CAD 的患者将来发生 CVD 事件风险升高。高血压、血脂异常和腹部肥胖常与 DM 并存，进一步加重这种风险，在有 2 型 DM 和代谢综合征的患者，风险最高。^{343,344} 重要的是，现代治疗无法避免 DM 引起死亡率风险过高（仅次于 ACS），突显出 2 型 DM 合并冠心病的患者预后差，故需要强化治疗。³⁴⁵

甚至更常见的是诱发 DM 的情况，如所谓的代谢综合征。代谢综合征这一术语指的是各种心脏代谢危险因素的聚集：中心性肥胖、血 TG 升高、HDL-C 降低、葡萄糖不耐受和高血压。^{346,347} 对分这些变量的评

分系统可能漏掉某些相关的风险；一种实用的方法是，如果一种成分被检出，应对其他成分做系统检查。

代谢综合征可识别 CVD 风险比一般人群更高的患者。最近荟萃分析的数据表明，代谢综合征患者 CV 结局增加 2 倍，全因死亡率增加 1.5 倍。³⁴⁸ 在临床实践中，如何捕捉超越传统危险因素的额外风险仍备受争议。总体风险评估中，腰围增大结合 TG 升高是一个简便而便宜的筛查工具，可筛查出存在 CVD 高风险的代谢综合征患者。¹⁸⁰

9.5.1 胰岛素抵抗和 2 型 DM 血脂异常的具体特征（表 25）

DM 性血脂异常是一系列代谢相关的血浆脂质和脂蛋白异常。2 型 DM 患者 VLDL 大颗粒增多启动一系列事件，产生致动脉粥样硬化残粒、小而致密的 LDL 和小的富含 TG 的致密 HDL 颗粒。³⁴⁹ 这些成分之间紧密相连，而非孤立的异常症状。LDL 和 HDL 颗粒都显示出不同组成改变，这一点由其功能反映。在 2 型 DM 患者中，apoCIII 水平显著升高。³⁵⁰ 富含 TG 的脂蛋白（TRL）、小而致密的 LDL、小而致密的 HDL 共同组成了致动脉粥样硬化谱，由于含 apoB 的颗粒增多，故它仍以 apoB 水平增高为特征。重要的是，TRL，包括乳糜微粒、VLDL 及其残粒，也像 LDL 颗粒一样，携带单一 apoB 分子。因此，DM 血脂异常的恶性本质并非总是由临床实践中所用的血脂检测显示出来，因为 LDL-C 可以仍在正常范围内。可能通过非 HDL-C 更好地显示疾病的变化。TG 的升高和 HDL-C 降低见于约一半 2 型 DM 患者。³⁵¹ 发病前几年可见脂质水平异常，常见于中心性肥胖、代谢综合征和 2 型 DM 患者。

表 25 代谢综合征和 2 型 DM 患者血脂异常的总结

代谢综合征的血脂异常代表一种脂质和脂蛋白异常包括空腹和餐后 TG、apoB 和小而致密的 LDL 增高和 HDL-C 和 apoB1 降低的聚集。
非 HDL-C 或 apoB 是 TRL 和残粒的良好替代指标，是治疗的二级靶点。对于高危个体，非 HDL-C 3.4 mmol/L (<130 mg/dL) 或 apoB <100 mg/dL 是理想的；对于极高危患者，则分别 <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) 和 <80 mg/dL。
腰围增粗和 TG 升高看来是捕捉代谢综合征高危个体的一种简单工具。
对于 2 型 DM 患者，致动脉粥样硬化性血脂异常是 CVD 的一项主要危险因素。

apoB=载脂蛋白 B；CVD=心血管病；HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；MetS=代谢综合征；TG=甘油三酯；TRLs=富含甘油三酯的脂蛋白。

9.5.2 降脂治疗证据

9.5.2.1 低密度脂蛋白胆固醇

LDL-C 被规定为 DM 降脂治疗的一级靶点。专门对 2 型 DM 患者进行的试验以及在主要用他汀的试验中，DM 个体亚组已经一致证实，他汀治疗 2 型 DM 患者对 CVD 事件显著获益。⁶⁴ 根据汇总分析，无论起始 LDL-C 或其他基线特征如何，他汀类药物治疗时，LDL-C 每降低 1mmol/L，5 年主要 CVD 事件发生率降低 23%。⁶⁴ CTT 荟萃分析进一步表明，2 型 DM 患者相对风险降低与非 DM 患者相当，但 DM 患者存在更高的绝对风险，故绝对获益更大，从而减少需要治疗的数量（NNT）。最近研究表明在用他汀类药物治疗的患者中 DM 的发生率增高。²²⁵ 这一作用不应使我们对患者治疗的关注减少，因为仍有 CV 事件降低的总获益。

9.5.2.2 甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇

致动脉粥样硬化血脂异常（高 TG 和低 HDL-C）治疗的临床获益仍是一个讨论的问题。虽然赫尔辛基心脏研究报道，用吉非罗齐治疗 CVD 预后终点显著降低，但 FIELD 和 ACCORD 研究都未显示总体 CVD 预

后终点降低。^{261,262,265}FIELD 试验未能明显降低 CAD 事件（CAD 死亡或非致命 MI）的一级终点。CVD 事件明显降低 11%。在 FIELD 研究的一篇事后分析中，非诺贝特治疗可使 TG 升高（>2.3 mmol/L）和 HDL-C 降低的患者的 CVD 事件降低 27%（NNT=23）。³⁵¹ACCORD 试验证实了这点：TG 水平在高 3 分位（≥2.3 mmol/L）和 LDL-C 水平在低 3 分位（≤0.88 mmol/L）的患者（全部参与者的 17%），看来可从在辛伐他汀基础上加用非诺贝特获益。²⁶²

对 4S 试验中对低 HDL-C（<1 mmol/L）和高 TG（>1.80 mmol/L）患者进行事后分析表明，用辛伐他汀的主要冠脉事件相对风险为 0.48。各自总死亡率的相对风险为 0.44。³⁵²对 11 590 例 2 型 DM 患者开展的纤维酸类预防 CVD 的荟萃分析显示，纤维酸类显著降低非致命性心梗风险 21%，但对总死亡率或冠心病死亡率的风险没有影响，该结论与上文结论一致。³⁵³

基于观察性研究，低 HDL-C 与 CVD 风险增高之间的关系密切，提高 HDL-C 水平的概念，这一想法似乎很有吸引力。但提高 HDL-C 的临床效益缺乏证据，而调整生活方式影响的方面比较多，已作为临床的第一选择。

9.5.3 2 型 DM 和代谢综合征患者的治疗策略

对所有 2 型 DM 和代谢综合征患者，应推荐生活方式治疗以改善致动脉粥样硬化脂质谱（见第 5 节）。根据个体需要饮食建议应因人而异。如果使用最大可耐受剂量的他汀类药物仍不能达到 LDL-C 目标值，药物联合可额外降低 LDL-C，但预后研究的证据有限。³⁵⁴年龄<40 岁、治疗的时间短、没有其他危险因素、没有并发症和 LDL-C<2.6 mmol/L (100 mg/dL) 的 2 型 DM 患者可能不需要用降脂药物。

9.5.4 1 型 DM

1 型 DM 与 CVD 风险增高相关，特别是有微量白蛋白尿和肾病的患者。³⁵⁵已有确凿的证据证实高血糖加速动脉粥样硬化。新的证据强调代谢综合征与 1 型 DM 常为并发疾病，导致这种所谓的双重 DM，从而增高 CVD 风险。³⁵⁶

血糖控制良好的 1 型 DM 患者的血脂谱是“超乎寻常的”，其特征是 TG 和 LDL-C 低于正常水平，而 HDL-C 通常在正常范围的上限或轻微增高。皮下注射胰岛素可增强脂肪组织和骨骼肌中的脂蛋白脂酶活性，从而加快了 VLDL 颗粒的周转，该机制可以解释上文现象。然而，HDL-C 和 LDL-C 颗粒的组成存在潜在的致动脉粥样硬化性改变。对于所有的 1 型 DM 并存在微量白蛋白尿和肾病的患者，无论基线 LDL-C 如何，都推荐首选用他汀类药物降低 LDL-C（降幅至少 30%，必要时可考虑药物联用）。

DM 患者血脂异常的治疗推荐见表 26。

9.6 急性冠脉综合征患者和进行经皮冠脉介入治疗的患者

最近表现为 ACS 的患者发生进一步 CV 事件的风险更高。在这些患者中，血脂管理应当在采取综合整体风险管理策略的情况下进行，包括生活方式改善、危险因素管理和对某些亚组使用心血管药物。理想状态下，通过参与一项多学科的心脏康复方案，这就能很好地协调。

9.6.1 急性冠脉综合征特定的血脂管理问题

来自特定试验³⁵⁸⁻³⁶⁰和荟萃分析的数据支持常规及时早用、高强度和长时间他汀类药物治疗。因此，我们推荐应在 ACS 住院前 1-4 天内启动高强度他汀类药物治疗；剂量要求达到 LDL-C 目标<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)，或按表 11 治疗目标的适应征，LDL-C 降低 50%。对于用高强度他汀类药物不良反应风险增高（如老年人、肝损害、肾损害、或与必需伴随治疗的药物有潜在相互反应）的患者，应当考虑低强度他汀。依

折麦布联合辛伐他汀治疗 ACS 后患者进一步降低 LDL-C，并提供额外获益（临床复合终点 RRR6.4%）。⁶³ 用 PCSK9 抑制剂研究（包括 ACS 后/极高风险患者，获得了非常有前景的效果^{115,116}），正在等候最后的研究结果。

在 ACS 后 4-6 周应重新评估血脂，以明确血脂是否达标，及是否存在安全问题；治疗方案可相应调整。

在 1 项研究（GISSI）中，补充高度纯化的 n-3PUFA 可降低心梗幸存者的死亡率，但在最近的 2 项使用现代循证预防治疗（大多数用他汀类药物）的试验中，未能影响临床预后，因此，不推荐常规使用。³⁶¹ 此外，在近期发生过 ACS 的患者中，CETP 抑制剂达塞匹曲不能降低复发性 CV 事件风险。³⁶²

表 26 糖尿病血脂异常的治疗推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对于所有 1 型 DM 伴有微量白蛋白尿和/或肾病的患者，无论基线 LDL-C 水平如何，作为首选用他汀类降低 LDL-C（至少 50%）。	I	C	64,375
对于 2 型 DM 合并 CVD 或 CKD 的患者、没有 CVD 而年龄>40 岁有 1 项及以上其他 CVD 危险因素或靶器官损害的患者，推荐的目标 LDL-C <1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) 和二级目标非 HDL-C<2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) 和 apoB <80 mg/dL。	I	B	62,64
对于没有额外危险因素和/或靶器官损害证据的所有 2 型 DM 患者，LDL-C<2.6 mmol/L(<100 mg/dL)作为一级目标。非 HDL-C<3.4 mmol/L (<130 mg/dL) 和 apoB<100 mg/dL 作为二级目标。	I	B	62,64

apoB=载脂蛋白 B；CKD=慢性肾病；CVD= 心血管病；HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；MetS= 代谢综合征；TG=甘油三酯。

9.6.2 拟行经皮冠脉介入治疗患者的血脂管理问题

1 篇荟萃分析纳入了 13 项随机研究共 3341 例患者，其结果显示，对未使用他汀治疗的患者（11 项研究）用大剂量他汀（范围从>2 周到单次剂量），或对接受了长期他汀治疗的患者，用大剂量他汀负荷剂量预处理，可降低 PCI 患者的围术期心梗和 30 天不良事件。³⁶³⁻³⁶⁵ 除了 1 项研究外，所有研究的 PCI 在稳定性心绞痛或在非 ST 段抬高 ACS（NSTE-ACS）的情况下完成。在该荟萃分析中包含的一项直接 PCI 背景下的研究中，冠脉血流有所改善。³⁶⁶ 因此，PCI 前使用大剂量他汀短期术前用药、或负荷用药(在长期治疗的基础上)可考虑用于择期 PCI 或 NSTE-ACS(IIa 类，证据水平 A 级)患者。³⁶³⁻³⁶⁵ 对 STEMI 在直接或延迟 PCI 前，大剂量他汀预处理或负荷剂量需要进一步研究。在冠脉造影或介入治疗后，他汀类药物预处理对降低对比剂引起的急性肾损伤效果显著。³⁶⁷

对于 ACS 患者和拟行 PCI 的患者降脂治疗的推荐见表 27。

表 27 ACS 患者和拟行 PCI 的患者降脂治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对于所有没有他汀类禁忌证或不耐受史的 ACS 患者，无论初始 LDL-C 值如何，入院后早期启动或继续大剂量他汀类治疗。	I	A	64 , 358-360
如果用了最大可耐受的他汀类剂量，LDL-C 仍未达标，应当考虑用依折麦布与他汀类联合治疗 ACS 后的患者。	IIa	B	63
如果用了最大可耐受的他汀类剂量和/或依折麦布，LDL-C 仍未达标，可以考虑用 PCSK9 降脂治疗；或单独使用，或对于不耐受他汀类或对他汀有禁忌的患者，与依折麦布联合治疗。	IIb	C	115,116
在 ACS 后 4-6 周应重新评估血脂，以明确 LDL-C 水平是否达到<1.8 mmol/L (<70 mg/dL)的目标；或基线值在 1.8-3.5 mmol/L (70 -135 mg/dL)之间是否至少降低了 50%；是否有安全性问题。然后应予相应的处理。	IIa	C	
对于选择的 PCI 或 NSTEMI-ACS 患者，应考虑常规用大剂量他汀短期预处理或加量（在长期治疗的基础上）。	IIa	A	363-366

ACS= 急性冠脉综合征；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；NSTEMI-ACS=非-ST 抬高型急性冠脉综合征；PCI=经皮冠脉介入治疗；PCSK9=前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型。

9.7 心力衰竭和心瓣膜病变

9.7.1 冠心病患者心力衰竭的预防

与无心衰患者相比，心力衰竭的死亡率和发病率增高 3-4 倍。综合 RCT 结果表明，用他汀类药物降低胆固醇，可使 CAD 患者心衰发生率降低 9%-14%。³⁶⁸⁻³⁷² 4 项关键的前瞻性 RCT 比较了较强与较弱的药物治疗方案。对于没有既往心衰的急性和稳定性 CAD 患者，较强的治疗可使心衰住院率平均降低 27%。^{358,370-372} 然而，没有证据表明，他汀类药物能预防非缺血起源的心衰。

9.7.2 慢性心衰

心衰患者的 TC 和 LDL-C 水平低于没有心衰的患者。与没有心衰的患者相比，低 TC 预示着心衰预后不良。不推荐对心衰患者常规使用他汀类药物。在 2 项大型 RCT 中，^{373,374} 尽管在主要为收缩性心衰的患者中，住院率降低、LDL-C 和 hs-CRP 显著降低，但硬指标如 CV 死亡率和非致命性心梗和卒中中没有获益。^{373, 375} 在所有病例中，无证据表明在发生心衰后用他汀治疗会对患者造成损害，因此，如果患者已经在用这种药物则无需停药。n-3 PUFAs 可能有小的获益。GISSI-HF RCT 试验发现对 NYHA II-IV 级心衰患者的一级终点（全因死亡和心衰住院）有显著的影响。³⁷⁶

9.7.3 心瓣膜病变

主动脉瓣狭窄增高 CV 事件风险和死亡率。主动脉瓣狭窄、LDL-C 和 LP (a) 之间，以及胆固醇与生物瓣钙化风险增高之间存在一种关系与早期观察性非对照试验结果一致，即积极降脂能有效减慢主动脉狭

窄进展。然而，这在 RCT 中未能证实。^{243,377,378} 苏格兰主动脉狭窄和降脂试验、对症状消退的影响 (SALTIRE; 155 例患者，80 mg 阿托伐他汀或安慰剂)、SEAS (1873 例患者，辛伐他汀 40 mg 加依折麦布 10 mg 或安慰剂) 和主动脉瓣狭窄进展观察：检测瑞舒伐他汀的效果 (ASTRONOMER: 269 例患者，瑞舒伐他汀 40mg 或安慰剂) 试验，均未显示轻到中度主动脉狭窄的进展减慢和降低相关的事件。在 SEAS 试验缺血事件显著降低 21%。而且，通过积极降脂终点增量减少试验 (IDEAL)，和积极降低胆固醇水平预防卒中 (SPARCL) 试验，这 2 项 RCT 的事后分析发现，大剂量与常规剂量他汀类或安慰剂治疗，均未能影响无已知主狭患者的主狭发生率。³⁷⁹ 主动脉瓣硬化 (不伴瓣叶偏移或明显跨瓣压差的主动脉瓣叶钙化)，即使没有危险因素增高，也与 CAD 风险增高相关。对于此类患者，他汀类药物在病程早期可用于治疗主动脉病变和 CAD 进展；但是，这需要进一步研究。³⁸⁰ 关于风湿性二尖瓣狭窄和生物瓣膜，小型观察性研究表明他汀类药物治疗可获益。^{381,382}

对于心衰和瓣膜病变患者降脂治疗的推荐见表 28。

表 28 心力衰竭或心瓣膜病变患者血脂异常的治疗推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
不推荐对于心力衰竭患者，在没有其他使用指征的情况下，用他汀类降胆固醇治疗（但也无害）。	III	A	373,374
对于心衰患者除了优化治疗外，可考虑加用 n-3 PUFAs 1 g/天。	IIb	B	376
不推荐对于没有 CAD 的主动脉瓣狭窄患者，在没有其他使用指征的情况下，进行降胆固醇治疗。	III	A	243,377, 378

CAD = 冠心病；PUFAs = 多不饱和脂肪酸。

9.8 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、牛皮癣和抗磷脂综合征等，以动脉粥样硬化增强为特征，因此，与普通人群相比，其 CV 发病率和死亡率更高。³⁸³⁻³⁸⁵ 免疫系统被认为涉及动脉粥样硬化的发病机制。免疫反应的炎症成分以及自身免疫成分（如自身抗体、自身抗原和自身反应的淋巴细胞）参与这些过程。这些疾病的特点是炎症性血管炎和内皮功能障碍。因此，对这些患者应特别注意包括血脂异常在内的传统 CVD 危险因素的治疗。在这种情况下，他汀类药物可有效地降低疾病活动性、CV 事件和死亡率（特别是在一级预防中），而停药可增高心梗和死亡率风险。³⁸⁶ 然而，仅在发病的基础上并没有确切的降脂治疗的指征（表 29）。而且，没有为这些患者设定的降低个体总风险的 LDL-C 目标。

表 29 自身免疫性疾病中血脂异常的治疗推荐

推荐	推荐类别	证据水平
不推荐普遍使用降脂药物。	III	C

9.9 慢性肾病

CKD 的定义是肾脏结构和功能的异常持续 >3 个月，对健康造成影响。根据 GFR 可将 CKD 分成 5 期。

³⁸⁷ 在成年人中，GFR 降低与 CVD 风险增高相关，独立于其他 CV 危险因素。³⁸⁸⁻³⁹¹ 3 期和 4 期 CKD 患者的 CV 死亡率分别为肾功能正常的患者 2 倍和 3 倍。³⁹¹ 与肾功能正常的 CVD 患者相比，CKD 合并明确 CVD 的患者死亡率高得多。³⁹² 因此，CKD 患者被认为是高危（3 期 CKD）或极高危（4-5 期 CKD 或在透析治疗）患者，对这些患者不需要使用风险评估模型。

9.9.1 慢性肾病的脂蛋白谱

血脂谱/脂蛋白谱显示定量和定性异常，且随 GFR 下降而恶化，而在终末期肾病（ESRD）患者最显著。在 CKD 的初始阶段，TG 明显升高而 HDL-C 降低；TG 的升高是由于调节酶和蛋白的改变，导致富含 TG 的脂蛋白产生增多和清除受损所致。因此，非 HDL-C 和 apoB 水平就明显升高。LDL 亚类显示转向小而致密的 LDL 颗粒过多。在 ESRD 患者中，LDL 的分解代谢速率显著延长，引起 TC 和 LDL-C 水平明显升高。血浆 Lp(a) 水平由于这些颗粒在循环中停留时间延长而在早期也开始升高。总之，大多数 3-5 期的 CKD 患者有混合性血脂异常，而血脂谱有高度致动脉粥样硬化能力，所有脂蛋白都有不良变化。

9.9.2 对于慢性肾病患者血脂管理的证据

在 1 篇纳入 50 项研究共 45 285 例参与者的系统综述中，对基线无 CVD 的 CKD 成年患者，予安慰剂或不治疗（47 项研究）或其他他汀类药物（3 项研究）进行了比较，评估了他汀类药物的获益和危害。³⁹³

他汀类药物使死亡率和主要冠脉事件降低 20%；尚未确定他汀类药物对卒中和肾功能的影响。这些结果与 11 项 RCT 的荟萃分析（纳入了 21 293 例患者，其中 6857 例正在接受血透治疗）的结果³⁹⁴ 相符合。对于未行透析的患者，用他汀类药物治疗可使全因死亡率降低 34%、CV 死亡率降低 31%、CV 事件降低 45% 和卒中降低 34%。对于在接受透析的患者，用他汀类药物治疗对全因死亡率和卒中没有获益，但可使 CV 死亡率降低 21% 和 CV 事件降低 19%。5 期 CKD（或透析）的确表示极高危，有各种因素影响预后；对于这些患者，来自调脂治疗 RCT 的结果没有提供有说服力的降低 CVD 事件的证据。

在纳入了 1 200 例在血透的 DM 患者的 4 D（德国糖尿病透析治疗死亡率研究）试验中，阿托伐他汀对 CVD 一期复合终点没有阳性效果/无积极效果。³⁹⁵ AURORA（评估使用瑞舒伐他汀治疗规律血透患者的研究：生存率和心血管事件评估）纳入了 2776 例血透患者，其结果显示瑞舒伐他汀可预期降低 LDL-C，但对 CVD 复合终点没有明显影响。³⁹⁶ 这些中性结果引发了以下质疑：对于预后不良且极高危的患者，他汀类药物治疗能否获益？

在 SHARP 研究中，³⁹⁷ 对于 3A-5 期 CKD 患者，与安慰剂比较，辛伐他汀与依折麦布联合治疗能降低主要动脉粥样硬化性事件（冠心病死亡、心梗、非出血性卒中或任何血运重建）风险。这项试验没有足够的效力以分别评估对透析和非透析患者评估对一级终点的影响，但没有良好的统计证据表明，对透析患者成比例的影响/比例效应不同于非透析患者所见；一般来说，在 SHARP 试验的患者中的 CV 风险明显低于 AURORA 和 4D 试验中的患者风险，反映在事件率和死亡率较低。

他汀类药物治疗 CKD 患者对 CVD 一级预防的成本-效益分析³⁹⁸ 显示，他汀类药物能够降低 CKD 患者的 CVD 绝对风险，但增高横纹肌溶解的风险，以及与进展性 CKD 相关的竞争风险，部分抵消了其获益。1 篇关于他汀类药物治疗功能性肾移植患者获益和有害的系统综述纳入了 22 项研究共 3465 例患者。作者得出的结论是：他汀类药物可降低 CV 事件，虽然治疗效果尚不够精确；由于存在异质性，不同的他汀类药物方案无法进行比较，建议实施更多研究。²²⁸

9.9.3 慢性肾病患者血脂管理的安全性

对于晚期 CKD（3-5 期）的安全性问题和剂量调整非常重要，因为不良事件通常与剂量相关且由于血

药浓度增高所致。在专门针对此类患者进行的 RCT 中证明，优选治疗方案和剂量对患者有益。³⁹⁹ 已经证明：用氟伐他汀 80 mg、阿托伐他汀 20 mg、瑞舒伐他汀 10 mg、辛伐他汀/依折麦布 20/10 mg、普伐他汀 40 mg 和辛伐他汀 40 mg 可预防冠脉事件。对于亚洲国家的患者、以及用多种药物和有合并症的患者，用药剂量应该低于试验中所用的剂量。此外，可首选主要经肝脏途径清除的他汀类药物（氟伐他汀、阿托伐他汀和匹伐他汀）。经 CYP3A4 代谢的他汀类药物，由于药物-药物相互作用可引起不良反应，故需要特别注意。

9.9.4 对慢性肾病患者血脂管理的推荐

根据对 CKD 患者血脂管理的证据，肾脏疾病：改善全球预后组织（KDIGO）开发了一部 CKD 血脂管理临床实践更新指南。³⁹⁹ 与此一致，但重点针对发生 CVD 的高危或极高危患者，推荐总结于表 30。

表 30 对于中重度慢性肾病（CKD）患者血脂管理的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
必须考虑 3-5 期 CKD 的患者存在 CV 高危或极高危。	I	A	388-392
对于非透析依赖的 CKD 使用他汀类或他汀/依折麦布联合治疗是适应证。	I	A	393,394, 397
对于透析依赖的 CKD、没有动脉粥样硬化性 CVD 的患者，不应启动他汀类治疗。	III	A	395,396
对于在用他汀类的患者，在透析开始时，依折麦布或他汀/依折麦布联合治疗，应继续用这些药物，尤其是有 CVD 的患者。	IIa	C	
对于成人肾移植受者应考虑用他汀类治疗。	IIb	C	

9.10 移植（表 31）

血脂异常在进行了实体器官移植的患者中很常见，可促使患者发生动脉粥样硬化疾病和移植动脉血管病变，引起主要的血管事件。在这些患者中血脂异常的常见原因是 DM、肥胖、代谢综合征和 CKD。

免疫抑制药物方案对脂代谢也有重要的不良影响。糖皮质激素治疗引起体重增加和加重胰岛素抵抗，导致 TC、VLDL、TG 水平升高，以及 LDL 颗粒的大小和密度增加。钙调磷酸酶抑制剂增强肝脂酶活性/降低 LPL 并结合于 LDLR，引起致动脉粥样硬化的脂蛋白清除降低。环孢霉素比他克莫司对血脂谱的影响更大。西罗莫司是他克莫司的一种结构类似物，在接收其治疗的患者中，几乎半数可出现血脂异常。与对存在 CVD 高风险的患者推荐一样，患者应接受健康生活方式推荐。

表 31 移植患者血脂异常的管理推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
必须开发针对移植患者的整体心血管风险管理策略。	I	C	
对于移植患者，应当考虑作为一线药物使用他汀类。应以小剂量启动，小心滴定，谨慎对待潜在的药物-药物间的相互作用，尤其是环孢霉素的作用。	IIa	B	402
对于不耐受他汀类的患者、或尽管用了最大可耐受的他汀剂量，仍有显著血脂异常和高剩余风险的患者，可以考虑用下述药物替换或额外治疗：对于主要异常是 LDL-C 的患者用依折麦布；对于主要异常是高 TG 血症和/或低 HDL-C 的患者用纤维酸。	IIb	C	

CV 心血管病； HDL=高密度脂蛋白胆固醇； LDL =低密度脂蛋白胆固醇。

对于移植受者像在一般人一样，他汀类药物对血脂有相似的影响。他汀类药物在接受器官移植受体中的作用与在普通人群中的相似。虽然随机试验的数据显示，他汀类药物存在改善心脏移植患者⁴⁰⁰⁻⁴⁰²和肾脏移植患者⁴⁰³预后，但预后数据不够充足。1 篇最近的系统综述表明，用他汀类药物治疗肾移植患者，CVD 事件和死亡率有明显的降低趋势。⁴⁰³还必须考虑几种可能的药物相互作用，特别是用通过 CYP3A4 代谢的环孢霉素，可能增高全身他汀类药物暴露和肌病风险。氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀和瑞舒伐他汀间药物相互作用较小。⁴⁰²他克莫司也通过 CYP3A4 代谢，但与环孢霉素相比，与他汀类药物产生的有害相互作用相对较小。应尽可能避免影响 CYP3A4 活性的其他药物，对于接受了钙调磷酸酶抑制剂和他汀类药物的患者，应当慎用。对于移植患者，推荐他汀类药物作为一线降脂药物。应以小剂量启动，仔细上调并注意有关的潜在药物-药物相互作用。对用环孢霉素的患者，推荐用小剂量普伐他汀或氟伐他汀启动治疗。对无法用他汀类药物的血脂异常患者，LDL-C 高的患者中应考虑用依折麦布作为一种替代治疗。⁴⁰⁴该药还没有预后数据可用，故一般应保留作二线使用。应谨慎使用纤维酸类药物，因为其能降低环孢霉素水平且可引起肌病。如果打算用纤维酸类与他汀类药物联合治疗，则需格外谨慎。对于心脏移植的患者，考来烯胺作为单药治疗无效，且可减少免疫抑制药物吸收，分别给药可最大程度降低药物间相互作用。

9.11 外周动脉病变（PAD）

PAD 这一术语涵盖了所有的血管部位，包括颈动脉、椎动脉、上肢动脉、肠系膜动脉、肾动脉和下肢动脉。主动脉通常包含在这一术语中。⁴⁰⁵PAD 是一种常见的动脉粥样硬化表现，此类患者存在冠脉事件风险增高，PAD 是心梗和 CV 死亡的一种独立危险因素。^{405,406}PAD 患者 CV 风险增高，使 PAD 被列为“等危症”疾病之列，故应执行二级预防的治疗策略。当前，尽管其发病率和死亡率风险较高，但 PAD 患者与 CAD 患者相比，通常未得到充分的管理。⁴⁰⁶

9.11.1 下肢动脉疾病(LEAD)

踝臂指数（ABI）降低(<0.90)可诊断为 LEAD。ABI 低(<0.90)或高(>1.40，与动脉僵硬度相关)是 CV 发病率和死亡率的预测指标。降胆固醇治疗可降低缺血性 CV 事件的风险和间歇性跛行的加重，同时还提高行走能力。关于心脏事件，1 篇纳入了 18 项试验>10 000 例患者（其胆固醇水平从正常到增高不等）的荟萃分析报道，对下肢动脉粥样硬化患者，降脂治疗使总体 CV 事件降低 20%，伴有非显著的全因死亡率降低，降幅达 14%。⁴⁰⁷关于肢体预后，在降低动脉粥样硬化血栓形成（REACH）保持健康注册研究中，他汀类药

物应用使不良肢体预后降低 18%，⁴⁰⁸ 即使在疾病的最晚期（严重的肢体缺血），他汀类药物治疗也可改善 1 年死亡率和主要不良 CV 事件率，并提高无截肢生存率。⁴⁰⁹

表 32 外周动脉病变（包括颈动脉病变）患者降脂药物的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
外周动脉病变是一种极高危的情况，推荐对这些患者降脂（主要用他汀类）治疗。	I	A	407, 421
应当考虑用他汀类治疗以预防腹主动脉瘤的进展。	IIa	B	419

9.11.2 颈动脉疾病

虽然目前没有随机研究评估颈动脉粥样硬化病变和无既往 CV 事件患者降脂治疗，是否能降低 CV 事件发生率，但在很多研究中，降脂治疗可降低卒中发生率。在 1 篇纳入了 >90 000 例患者的 RCT 荟萃分析中，Amarenco 等⁴¹⁰ 报道，他汀类药物治疗使不同的人群所有卒中降低 21%，而这种效果主要由 LDL-C 降低的程度决定。在 RCT 中，⁴¹⁰⁻⁴¹¹ 用他汀类药物可减轻颈动脉内中膜厚度（CIMT），然而，根据最近的数据。⁶⁰ CIMT 这种生物标志物（但不是颈动脉斑块）的预测作用并不强。在大多数（并非全部）影像研究中，用烟酸治疗颈动脉粥样硬化发生的适度消退，并没有得到 AIM-HIGH 和 HPS2-THRIVE 试验临床获益的支持。^{251,252}

9.11.3 视网膜血管病变

视网膜动脉的粥样硬化改变与 TC、LDL-C、TG 和 apoB 水平相关，还与 CAD 相关。⁴¹² 非诺贝特治疗可降低 DM 视网膜病变的进展。^{413,414}

9.11.4 腹主动脉瘤的二级预防

出现腹主动脉瘤表示一种等危情况，且与年龄、男性、动脉粥样硬化性 CVD 的个人史、吸烟、高血压和血脂异常相关。⁴¹⁵ 然而，相比之下，DM 患者危险较低。

当前，尚无在这一疾病的患者中验证降脂治疗降低 CV 风险的临床试验。大多数基于回顾性非随机研究的系统综述⁴¹⁶ 报道，仍有非结论性的证据表明，他汀类药物治疗可降低围术期 CV 发病率和死亡率。在 1 项比较阿托伐他汀 20 mg 与安慰剂的 RCT 中，在 100 例进行了血管非心脏手术包括腹主动脉瘤修复的患者中，心脏死亡、心梗、卒中和不稳定性心绞痛显著降低。⁴¹⁷ 在另 1 项双盲安慰剂对照的试验中，围术期用氟伐他汀(80 mg/day)治疗 497 例进行血管手术的患者，伴有术后心脏预后的改善。⁴¹⁸

根据最近的一项荟萃分析，他汀类药物治疗可能有效预防小(直径<55 mm)腹主动脉瘤的生长。⁴¹⁹

9.11.5 肾血管动脉粥样硬化

尽管目前尚无 RCT 研究肾血管动脉粥样硬化患者降脂治疗的效果，但最近 1 项基于人群的研究显示，在年龄>65 岁的动脉粥样硬化性肾血管病变的患者中，主要心肾复合终点（心梗、卒中、心衰、急性肾衰、透析和死亡）的风险在他汀类药物使用者显著低于非使用者。⁴²⁰

降脂药物治疗 PAD 患者的推荐见表 32。

9.12 卒中

卒中病因多样，包括心源性血栓栓塞（通常与房颤相关）、颈动脉和主动脉近端的动脉粥样硬化和血栓栓塞、脑的小血管病变和颅内出血（包括脑内和蛛网膜下腔出血）。根据特定病因，血脂异常在卒中的发病机制中，可能起着不同的作用。血脂异常与动脉粥样硬化事件之间的关系已经明确，包括缺血性卒中和 TIA，而血脂异常与其他类型卒中的关系尚不确定。然而，同时控制其他的病因因素如高血压具有极端的重要性。

9.12.1 卒中中的一级预防

对于因 LDL-C 或包括动脉高血压在内的其他 CV 危险因素所致、存在 CVD 高风险、以及明确 CVD 的成年患者，使用他汀类药物治疗可降低缺血性卒中或 TIA 的风险。^{64,69,128,330,422-426} LDL-C 每降低 1.0 mmol/L，首次缺血性卒中风险降低 21%，⁶⁴ 男女两性降幅相似。⁶⁵ 长期随访发现有益作用仍然保持。⁴²⁷ 最近，1 篇针对年龄>65 岁、存在 CV 高风险没有明确 CV 疾病患者的 RCT 荟萃分析显示，他汀类药物显著降低心梗和卒中的发生率，但是短期内没有明显延长生存率。³²⁷ 与不太强的降脂方案相比，用更强效的他汀类降脂与卒中风险更低相关。^{64,65,128,422} 关于用他汀类药物治疗会增高出血性卒中的风险，这一担心似乎站不住脚。⁴²³ 对于 ACS 后的患者，加用依折麦布到他汀类药物方案，对缺血性卒中或所有卒中，可增加疗效（对后者有临界性统计学意义）。⁶³ 在 AIM-HIGH 和 HPS2-THRIVE 试验中，^{251,252} 长期随访过程中烟酸治疗 CVD 不能降低其卒中率。事实上，在 AIM-HIGH 试验中，缺血性卒中率升高，而在 HPS2-THRIVE 试验中，出血性卒中有增高倾向(P=0.08)，已引起关注，并导致 AIM-HIGH 试验在其计划结论前终止。按照表 33 给出的推荐，对于全部有明确动脉粥样硬化性疾病，和存在发生 CVD 高风险的患者，卒中中的一级预防有助于启动他汀类药物治疗的总指征。

表 33 卒中一级和二级预防降脂药物的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对于存在 CV 高危或极高危的患者，用他汀类治疗达到确定的治疗目标，进行卒中中的一级预防。	I	A	64,65, 422,426
推荐对于有其他 CVD 表现的患者给予降脂治疗，进行卒中中的一级预防。	I	A	63-65, 422,426
推荐对于有非心源性血栓致缺血性卒中或 TIA 史的患者，强化他汀类治疗，进行卒中二级预防。	I	A	426 , 428

CVD=心血管病； TIA=短暂性脑缺血发作。

9.12.2 卒中的二级预防

卒中或 TIA 发作后，患者不仅存在复发性脑血管事件风险，而且存在其他主要包括心梗在内的 CV 事件风险。用他汀类药物二级预防治疗，可降低复发性卒中发生率（12%）、心梗和血管死亡风险。^{422,428} 在 1 项累计数据分析中，对于颈动脉狭窄患者，在 TIA 发作时，用他汀类药物预处理能够降低早期复发性卒中风险，支持在卒中后尽早启动他汀类药物。⁴²⁹ 然而，卒中的病因可能影响对他汀类药物的效果，那些在动脉粥样硬化血栓形成基础上，发生脑血管事件的患者获益最大，而出血性卒中的患者可能不获益。⁴²²

9.13 人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者

HIV-感染的患者 TC 和 LDL-C 水平通常较低，HDL-C 降低和 TG 水平升高。^{430,431} 抗逆转录病毒治疗（ART）或高活性的抗逆转录病毒治疗（HAART；当药物联用时）可引起 TC、LDL-C 和 TG 显著的增高，且以小而致密的颗粒占优势，而 HDL-C 仍然较低。在非同类或者同类抗逆转录病毒药物之间，血脂改变的程度不同。新蛋白酶抑制剂，非核苷酸逆转录酶抑制剂（NNRTIs）或整合酶抑制剂，影响脂蛋白代谢的程度较轻。ART 还降低胰岛素敏感性和促进高血压和体脂重新分布（涉及脂肪萎缩的脂肪代谢障碍：指面部、臀部和四肢脂肪减少和/或脂肪增生，在胸部、颈部、背部或上腹部脂肪堆积），额外增高 CVD 风险。HIV-感染的患者与非感染者相比，CVD 风险更高 [RR 1.61 (95% CI 1.43, 1.83)]，而 ART（和特别是老的蛋白酶抑制剂）进一步增高风险达到 2 倍 [RR 2.00 (95% CI 1.70, 2.37)]。⁴³¹⁻⁴³³ 即使在调整了传统危险因素后，CVD 风险仍然较高。⁴³⁴ 在重度吸烟伴血脂异常的男青年中，ART 可能尤其加速其 CAD 相关事件的发作。然而，伴随 ART 的绝对 CVD 风险增高是相对适中，故应将焦点放在 HIV 治疗的获益上。

改变饮食和有规律的运动以及转换到另一种 ART 药物，可能对血脂异常有利，但大多数患者仍需药物治疗方能达到血脂目标。他汀类药物有效，但需要考虑其与 ART 的药物相互作用。在肝脏中通过 CYP3A4 或 CYP2C9 代谢的他汀类药物容易与蛋白酶抑制剂和 NNRTI 依法韦伦发生药物相互作用。普伐他汀显然不通过 CYP 酶系代谢，因此，成为 HIV 感染患者的首选他汀类药物。首选他汀类药物包括阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和瑞舒伐他汀，但应谨慎用药。不推荐辛伐他汀或洛伐他汀与任何蛋白酶抑制剂或依法韦伦联合使用。利物浦大学 HIV 药物相互作用数据库(<http://www.hiv-druginteractions.org>)是核查药物相互作用的非常有用的工具。对于不能耐受他汀类药物治疗的患者，可选择依折麦布。⁴³⁵ 当高 TG 血症为主时，可用纤维酸类和鱼油。⁴³⁶ 不推荐用胆酸螯合剂，因为其升高 TG 水平，且其对抗逆转录病毒药物吸收的影响尚未得到研究。

在血脂异常的 HIV-感染患者中，关于他汀类药物、依折麦布或纤维酸类对其 CV 事件的影响，目前尚无数据。

对于 HIV 患者降脂药物的推荐见表 34。

表 34 对于人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者降脂药物的推荐

推荐	推荐类别	证据水平
对于有血脂异常的 HIV 感染患者，应作为高危个体考虑降脂（主要用他汀类）治疗。	IIa	C

9.14 精神障碍/精神疾病

一种主要的精神疾病如精神分裂症和躁郁症，对发生 CVD 的风险有不良影响。这与大多数患者不健康的生活方式（久坐不动的行为、膳食不均衡和吸烟）相关，但也与药物治疗相关。一些抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药和心境稳定剂，与体重增加和代谢紊乱包括血脂异常和血糖异常相关。

在首发精神分裂症谱系障碍患者中，在疾病的早期就存在心血管代谢危险因素；这与相互作用的潜在障碍、不健康的生活方式和抗精神病药物相关。⁴³⁷ 所有这些可解释精神病患者肥胖、代谢综合征、DM 和血脂异常的发生率更高的原因。⁴³⁸ 其还引起患有这些障碍的精神病患者 CVD 发生率和 CV 死亡率更高。

补充图 B 利物浦大学的艾滋病药物相互作用数据库

在芬兰的一个精神分裂症患者队列中，患者寿命约比普通人群的同龄人少 20 年。⁴³⁹ 躁郁症患者寿命减少 12-14 年。⁴⁴⁰ 在基础双相情感障碍专业知识高级中心（FACE-BD）的队列中共包含 654 例双相情感障碍的患者，其中 18.5% 满足代谢综合征的标准；仅有 11% 和 28% 分别有高胆固醇血症和空腹高血糖的患者，对这些情况进行治疗。⁴⁴¹ 上述精神病患者一般对长期药物治疗依从性较差，因此，其 CV 危险因素控制效果不佳。

CVD 是精神病患者死亡率升高的一大原因。⁴⁴² 双相情感障碍患者 CVD 发生比对照组早 10 年以上。⁴⁴³ 因此，推荐对这些患者要尽早开始一级预防。在得到欧洲 DM 研究协会和 ESC 支持的欧洲精神病协会意见书中，对此作了充分总结。⁴⁴⁴

对于用第二代抗精神药物治疗的精神病患者，他汀类药物可等效降低 LDL-C 水平；⁴⁴⁵ 然而，只有少数患者采取了改善生活方式和使用心血管保护药物的预防措施。精神病患者他汀类药物的用药比例约为对照组的一半。⁴⁴⁶

遗憾的是，到目前为止，尚无对于这些主要的精神病患者采用 CV “硬” 终点措施的 RCT。以下为合理的预期：已经被证明在代谢方面有疗效可长期预防 CV 事件。然而，对于这些主要的精神病患者，关于他汀类药物与也会诱发 DM 的抗精神病药物联合使用的长期安全性和预防早发 CV 死亡率和发病率，在将来的研究中仍需要解决。

降脂治疗选择器																				
2013年8月修改图。完整信息可在 www.hiv-druginteractions.org 和 www.hiv-druginteractionslite.org																				
		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
他汀类	阿托伐他汀	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	氟伐他汀	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	洛伐他汀	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	普伐他汀	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	瑞舒伐他汀	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	辛伐他汀	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
贝特类	苯扎贝特	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	氯贝丁酯	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔
	非诺贝特	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	吉非罗齐	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	依折麦布	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

色彩图例

- 预期临床上无明显的相互作用
- 这些药物不应同时使用
- 可能需要这剂量调整或密切监测的潜在药
- 物相互作用

文本图例

- ↑ 潜在提高降脂药物暴露
- ↓ 潜在降低降脂药物暴露
- ↔ 没有明显影响
- ↑ 潜在提高HIV药物暴露
- ↓ 潜在降低HIV药物暴露

^a无推助的阿扎那非

数字指在药物-药物相互作用研究中观察到的降脂药物曲线下面积（AUC）的升高或降低。

补充图B 利物浦大学的艾滋病药物相互作用数据库

表35 列举了精神病患者降脂药物治疗的推荐。

表 35 精神病患者降脂药物治疗的推荐

推荐	推荐类别	证据水平
主要的精神疾病可改变估计的总体 CV 风险。	I	C
对于精神疾病患者总体 CV 风险的管理，与存在高危/极高危风险的患者所推荐的管理是不同的。	I	C
精神疾病患者必须特别注意依从生活方式改变和遵守药物治疗。	I	C

10. 对接受降脂治疗患者血脂和酶类的监测（表 36）

试验中关于接受治疗的患者为监测降脂治疗需采取哪些检验的依据有限。应用于可能的毒性如 ALT 和 CK 检查的证据也有限。推荐来源于专家共识而不是循证医学。

自启动治疗后 6-8 周可评估治疗反应，但对生活方式的反应可能需要更长的时间。标准实践中后续随访的监测间期是 6-12 个月，但这样的监测间期较任意。至少应尽可能随时评估 LDL-C，如果能检测全血脂谱包括 HDL-C 和 TG，则管理决策可能效果更好。非 HDL-C 或 apoB 也应当分析，并用作二级靶点/次要治疗目标。一系列研究也已发现，还有个问题：规律的血脂监测，可促进患者依从于对其健康有积极影响的生活方式改变或药物方案。目前尚不清楚实现这一目标的关键，是只有监测的过程还是需要教育、定期联系和依从性评估联合进行。

建议任何情境下进行降脂治疗时都要行安全性血液化验，包括基线 ALT 和 CK，以识别少数治疗有禁忌的患者。对于存在肌毒性高风险如有合并症的年龄非常大的患者、之前有肌肉症状的患者或正在使用有相互作用药物的患者，应当检查 CK。一项系统回顾发现，服用他汀类药物的患者中药物诱导的肝脏毒性发生率是未知的，在大规模的 RCT 中发生过的病例甚少。^{212,214} 关于长期他汀类药物治疗的安全性，最近的综述结果较乐观。^{221,222} 推荐在启动降脂治疗或剂量改变后 8-12 周复查 ALT 一次，但不推荐在治疗过程中常规监测 ALT；且应根据临床观察在必要时进行复查。对于肝功能检测指标高于 ULN3 倍的患者，应当寻求诸如酒精性或非酒精性脂肪肝的解释并进行 ALT 水平监测。如果 ALT 水平居高不下，那么应停止降脂治疗，但在 ALT 水平回到正常后，在监测下可谨慎地重新启动他汀类药物治疗。

常规反复 CK 检测对横纹肌溶解症没有预测价值，因为很多原因包括肌肉损伤或过度肌肉运动，都可使 CK 水平增高。然而，对于有肌痛或虚弱表现的患者，特别是老年人，必须及时评估 CK，如果 >ULN10 倍，必须停止治疗。CK 增高的处理策略见表 35 和补充资料。由于在他汀类药物治疗期间 DM 的发生率增高，故对存在发生 DM 高风险如老年人或代谢综合征、肥胖或有胰岛素抵抗征象的患者，应当考虑定期检查 HbA1C。

11. 鼓励采用健康生活方式改变和坚持调脂治疗的策略

多年来，描述患者遵从其治疗方案和保持行为改变的术语不断演化，包括顺从性、依从性和一致性。顺从性(<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>)的定义是“愿意遵从给定的治疗进程”，但也有以屈从的方式服从命令的含意。依从性(<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>)的定义是“一个人的行为——服药、遵守一种饮食和/或执行生活方式改变——与医务人员约定的推荐的一致程度”，照字面定义就是对某件事的坚持。一致性(<http://www.drugs.com/dict/Concordance.html>)的定义是“临床医生和患者之间关于治疗方案、结局和行为方面协商的共享的一致意见，与基于顺从和不顺从的问题相比，合作关系更强。”

虽然当今依从性和一致性这两个术语比顺从性更为接受，就本指南目的来说，采用依从性这一术语，因为其在当今的实践和研究中最常使用。

11.1 达到和依从健康生活方式改变

在本节中简要讨论促进采用健康生活方式习惯的行为策略，但是，更多详细内容需参见 ESC 心血管病预防临床实践指南。⁶

不吸烟、健康饮食和体育锻炼是预防心脏病的基础，因为其对 CV 风险存在有利的影响，包括血脂谱的改善。健康生活方式习惯还提高效率并减少药物治疗的需求。

正式的预防保健计划是帮助患者转变到健康生活方式习惯的最有效的方法，可能是因为其可提供密切

的随访和多学科的专业知识。⁴⁴⁷ 然而，在日常护理中，对健康生活方式转变和治疗方案的依从性，对专业人员和患者都是一个挑战。

推荐在同一医疗保健位点，开展综合的以患者和家庭为中心的方法，而不是在不同的地点以一种以上的干预来解决单一危险因素。求助于戒烟、饮食、体育锻炼、运动和健康心理学等来自不同学科的专家也必不可少，不论这些专家是作为一个团队的专有成员与患者直接接触，还是通过对保健的医生和护士提供培训来发挥作用。⁴⁴⁷

随着行为转变策略分层分类的开发，现在采用有效的策略帮助患者转变行为已变得更加容易。⁴⁴⁸ 分类法开发了一个行为策略标准化标签系统，能够明确描述研究报告中的复杂干预措施并在之后转化为临床实践方案。⁴⁴⁹

框 11 当建议患者行为改变时的实用技巧

此外，重要的是注意如下行为改变障碍：

- 健康选择并非总是容易的选择。
- 社会经济状态、文化和环境因素影响行为改变。
- 卫生专业人员的建议可能与受帮助者的设想存在冲突。
- 帮助人们改变需要卫生专业人员致力于提供支持和随访。
- 人们面对改变行为可能有矛盾心理，需要探索。

框 11 有助于生活方式改变的提示

1. 探索动机和识别矛盾心理。权衡改变的利弊，评估并建立自我效能和信心，避免封闭式讨论。
2. 提供支持，并与患者及其家人建立一种合作。
3. 涉及到可能影响患者生活方式的配偶、其他家庭成员或看护人。
4. 当讨论行为改变时，使用 **OARS** 方法（**O** 开放式讨论、**A** 肯定、**R** 反应式倾听、**S** 总结。<http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>）。
5. 根据患者个体的文化、习惯和情况，给予因人而异的建议。
6. 采用 **SMART** 目标设定——商讨具体的、可测量的、可达到的、现实的和适时的变化目标。在共享的记录上随访目标和记录进展。

11.2 药物治疗的依从性

尽管有大量证据证明了他汀类药物在一级预防和二级预防中的疗效，但其依从性仍然是一个持续存在的障碍，在几项研究中证实依从率<50%。随着治疗的持续时间延长依从性降低⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴；然而，与 CVD 的二级预防相比，一级预防治疗的患者也是如此，据报道，77%的人在 2 年内停用他汀类药物。与现实生活中治疗的患者相比，临床试验中招募的患者依从性较好。^{455,456} 这种非依从性对保健费用、发病率、再住院率和死亡率均有影响，这不足为奇。⁴⁵⁷⁻⁴⁶¹ 正如一篇系统综述和汇总分析所证实的，依从率较低不只局限于他汀类药物，其他降脂药物和所有用于预防 CVD 的药物的依从性同样较低。⁴⁶²

非依从的原因较为复杂，包括患者和专业人员同样对耐受性有误解。这些障碍使患者无法从其治疗得

到最大获益。

2014 年在英国，关于 NICE 最近更新的推荐，对于用 QRISK2 评估工具 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>) 估计 10 年内发生 CVD 绝对风险 $\geq 10\%$ 的人，提供阿托伐他汀 20mg，进行 CVD 一级预防，在全科医师 (GPs) 和其他内科医师当中爆发了争论。⁴⁶³ 与由 Abramson 等^{464,465} 提出的关于他汀类药物不良反应的分析（随后已纠正）的其他争论一并考虑，特别是全科医师在一定程度上不愿继续 NICE 的策略，这是不足为奇的。如果在一级预防中处方他汀类药物缺乏当地共识，那么全科医师可能不太愿意开处他汀类药物，更别说鼓励患者依从其他汀类药物治疗，即使用药不良反应较少。

健康行为和行为改变的各种经验模型，包括计划行为的理论⁴⁶⁶ 和健康信念模型⁴⁶⁷，已经显示可预测依从性。调查在长期情况下对治疗依从性的研究识别了多种因素，例如高敏感性、疾病严重程度、强烈的意图和高度自我效能感，与良好的依从性相关，而不良的生活习惯和较低的行为控制与较差的依从性相关。^{468,469} 然而，这些理论模型存在局限性，未考虑重要的社会、经济、健康系统和治疗相关的因素。最近，由 Michie 等⁴⁷¹ 开发的 COM-B（能力、机会和动机）理论模型，⁴⁷⁰ 更广泛地着眼于影响依从性的因素，提出了评估和解决依从性的框架，考虑能力（定义为一个人参与一种行为的心理和生理能力）、机会（定义为个体控制之外的各种因素）和动机之间的相互作用。

研究已发现他汀类药物不依从的预测因素，^{450,472-474} 包括其在一级预防个体中的使用，与在有疾病或有多种危险因素患者中的使用相比较：低收入、老年人、复杂的多重用药、费用和由于缺乏症状和心理共病的健忘患者作比较。此外，加州一项 RCT 的横断面电话调查中，⁴⁷⁵ 调查了不愿收集他汀类药物首次药物处方的原因。最常见的原因包括关于药物的普遍担心、想先尝试生活方式措施、害怕出现不良反应；然而，相当多的报告显示经济困难、不理解服这种药物的原因和药物的目的（这表明需改善患者-专业人员的关系和较差的健康认知能力）。健康认知能力被定义为：“个人具有获取、处理和理解基本健康信息和服务需要做出适当健康决定的能力” (<http://nnlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>)。

健康认知能力差在药物治疗的依从性方面是个较严重的问题。⁴⁷⁵ 老年患者、社会经济地位低和有慢性病的患者可能依从性更差。这些患者可能感到困惑，特别是当他们的治疗方案较复杂和包含许多药物（多重用药），每天需要多次服药时。让患者能从健康干预更多获益的重要步骤如下：

1. 运用良好的人际交往技巧（良好的眼神交流，温暖的方式）和富于同情心，非批判的态度。
2. 提供简洁的药物方案说明，且备有书面说明，让其配偶或护理人员也能看到。
3. 言语直白徐缓，说明时避免使用医学术语。
4. 限制要说明的问题数不超过 3 个关键点——“需要知道”的原则（图 8）。

5. 采用“反馈教学”来确认患者理解程度；如“我想确保我已将此事解释清楚。让我们回顾一下之前讨论的内容。哪 3 项策略会有助于降低您的胆固醇？”

6. 使用补充材料，如图片、视频和音频源，以加深记忆（图 9）。

7. 鼓励提问和讨论——争取家人或其他重要的人参与。

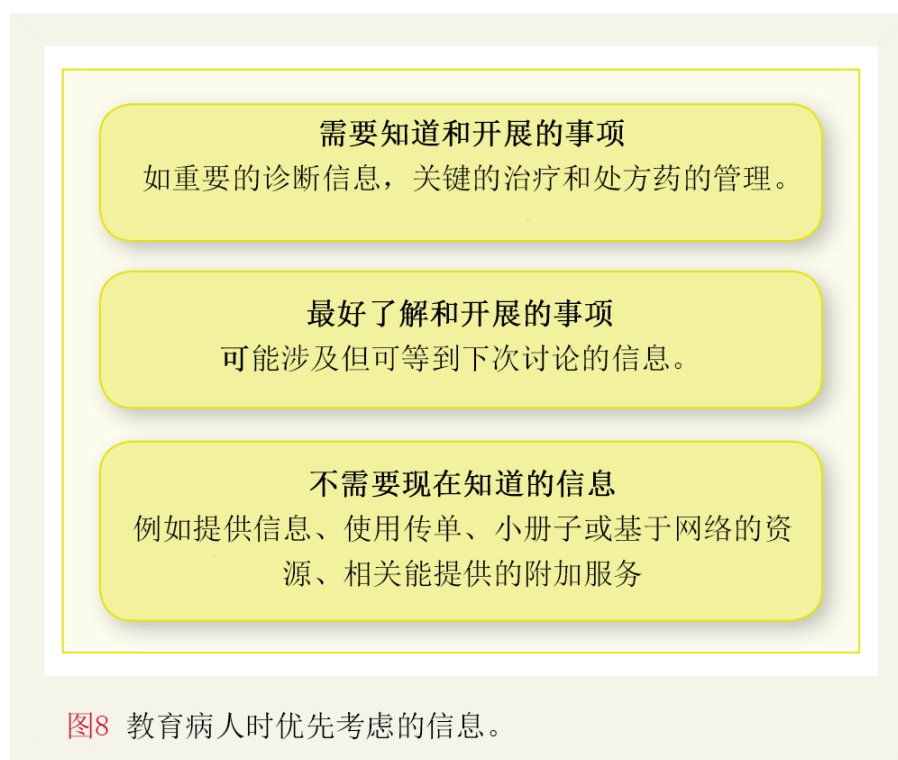
8. 激励性面谈技巧，可能有助于与存在心理矛盾或似乎反对开始/继续药物治疗的患者沟通。^{37, 477}

（a）建议使用 OARS 方法劝告患者（框 11）。

（b）使用“引发-提供-引发”模型定制你给予的信息（引发患者想知道什么，提供这些信息，引发患者如何使用这种新知识让自己获益）。

- (c) 承认和反映你的病人的抵抗力/抵触。
- (d) 支持你的病人对其健康和治疗做自己决定的自主权。
- (e) 探索你的病人依从其治疗的矛盾心理。
- (f) 一起制定行动计划和共享决策。

9. 借助于社会学习理论，建立自我效能感和信心。⁴⁷⁸



能够识别健康认知能力低的患者是很重要的。指标包括当一种病恶化时才寻求帮助、解释问题时口齿不清、找借口像“我忘带眼镜了”来掩盖无知相关的羞耻、被动或有攻击性和失约。

自 2010 年以来，一篇 Cochrane 综述⁴⁷⁹回顾了提高依从性的干预措施，寻找一切形式的降脂治疗都要注重提高依从性的干预，包括提醒、简化药物方案、提供信息和教育。最有效的方式是提醒，如设置闹钟、将服药与其他任务联系在一起以触发记忆，以及护理人员电话提醒。借助于技术创新，提醒系统具有开发潜力，如使用手机短信、互联网、使用移动电话或平板电脑，来帮助自我监测和管理。依从性研究在这个领域较薄弱，主要是因为它没有保持与快速发展的技术同步；⁴⁸⁰然而，将来这些方法会以一个强大的知识库而完善。

他汀类药物的处方应包括一个共享决策的方法，⁴⁸¹在启动治疗前让患者参与讨论，尤其是当它被作为 CVD 的一级预防时。这种讨论应基于风险评估，并就这种风险与患者充分沟通。以这种方式使患者参与进来很可能提高信任和激励依从性。这种讨论不限于管理血脂处方的他汀类药物；而是一种解决导致 CV 风险的所有生活方式和其他生物医学因素的综合性方式。

药物名称	适应症	 早晨/早餐	 中午/午餐	 晚上/晚餐	 夜间/睡前
赖诺普利 20mg 每日1片	高血压 				
辛伐他汀 40mg 睡前1片	高胆固醇血症 				
二甲双胍 500mg 每日两次 每次2片	糖尿病 				
加巴喷丁 300mg 每8小时1片	神经痛 				
阿司匹林肠溶片 81mg 每日1次 每次1片	心脏病 				

图9 加深记忆力的图片。

一旦开了治疗处方，沟通应着重于传达需达标的要求、评估依从和不依从的可能原因如不良反应。关于降脂药物，尤其是他汀类药物，有许多误解和误导性的媒体报道。很多患者向其全科医师报告他汀类药物的不良反应，这可能是由于预期不良反应的可能性增高。然而，最近一篇对 RCT 的大型综述²¹³发现，在 83 880 例接受了双盲安慰剂对照的他汀类药物治疗的患者中，实际上由于药物引起的不良反应较少。该研究计算了 PSN（定义为不归于其药理作用的症状所占比例），以向全科医师提供明确的指标，用以建议其病人报告的症状是否由他汀类药物的药理学作用引起的。

最近，在一级和二级预防中，使用一种固定剂量的药物联合（FDC）或“多效药片”，已证实在改善患者依从性方面存在较好的结果。使用多效药片降低心血管事件（UMPIRE）RCT，⁴⁸²在一级和二级预防中，比较了印度和欧洲 2004 例随机分组患者接受含阿司匹林、他汀类药物和 2 种降压药的 FDC 与常规治疗。在 15 个月时，干预组和常规治疗组自我报告的依从性和收缩压和 LDL-C 可见统计学显著的差异。

表 36 对于正在降脂治疗的患者监测血脂和酶类的推荐总结

检测血脂

应多久检测一次血脂？

- 在开始降脂药物治疗前，应至少检测 2 次，间隔 1-12 周，除了提示伴随药物治疗的情况如 ACS 和极高危患者。

在开始降脂药物治疗后，应多久检测一次患者的血脂？

- 开始治疗后 8 (±4) 周。
- 调整治疗直到达目标值内之后 8 (±4) 周。

一旦患者已经达标或优化了血脂水平，应多久检测一次？

- 每年（除非存在依从性问题或其他需要更频繁复查的特定原因）。

监测肝酶和肌酶

对于在用降脂药物的患者，应多久常规检测肝酶（ALT）一次？

- 治疗前
- 一旦启动药物治疗后或加量后 8-12 周。
- 不推荐此后在降脂治疗期间常规检测 ALT。

对于在用降脂药物的患者，肝酶升高怎么办？

如果 ALT < 3x ULN:

- 继续治疗。
- 4-6 周后复查肝酶。

如果 ALT 升高到 ≥ 3xULN:

- 停用降脂治疗或减量并在 4-6 周内复查肝酶。
- 在 ALT 已回到正常后可以考虑谨慎地恢复治疗。
- 如果 ALT 仍然升高要寻找其他的原因。

对于在用降脂药物的患者，应多久检测 CK？

治疗前

- 开始治疗前。
- 如果基线 CK 达 4xULN，不要启动药物治疗；复查。

监测：

- 常规监测 CK 不必要。
- 如果患者发生肌痛检查 CK。

关于肌病和 CK 增高要警惕存在风险的患者，如老年人、伴随的干预治疗、多种药物、肝病或肾病或体育运动员。

对于在用降脂药物的患者，如果 CK 升高怎么办？

- 重新评估他汀类治疗的适应症。

如果 ≥ 4 x ULN:

- 如果 CK > 10xULN: 停止治疗，检查肾功能，每 2 周监测 CK。
- 如果 < 10xULN: 如果无症状，继续降脂治疗，监测 CK。
- 如果 < 10xULN: 如果出现症状，停止他汀并监测 CK 到正常，再用小剂量他汀类治疗。
- 考虑其他原因如运动引起短暂性 CK 升高的可能性。
- 如果 CK 仍然升高要考虑肌病。
- 考虑联合治疗或换药。

如果 < 4 x ULN:

- 如果没有肌肉症状，继续用他汀类（应提醒患者报告症状；检查 CK）。
- 如果有症状，定期监测症状和 CK。
- 如果症状持续存在，停用他汀类，在 6 周后重新评估症状；重新评估他汀类治疗的适应症。
- 考虑用同一种或另一种他汀重新治疗。
- 考虑用小剂量他汀、隔天 1 次或每周 1 次或 2 次的剂量方案或联合治疗。

在他汀类治疗期间，CK 升高和肌肉症状的治疗，详细介绍见 [补充图 C](#) 中的流程。

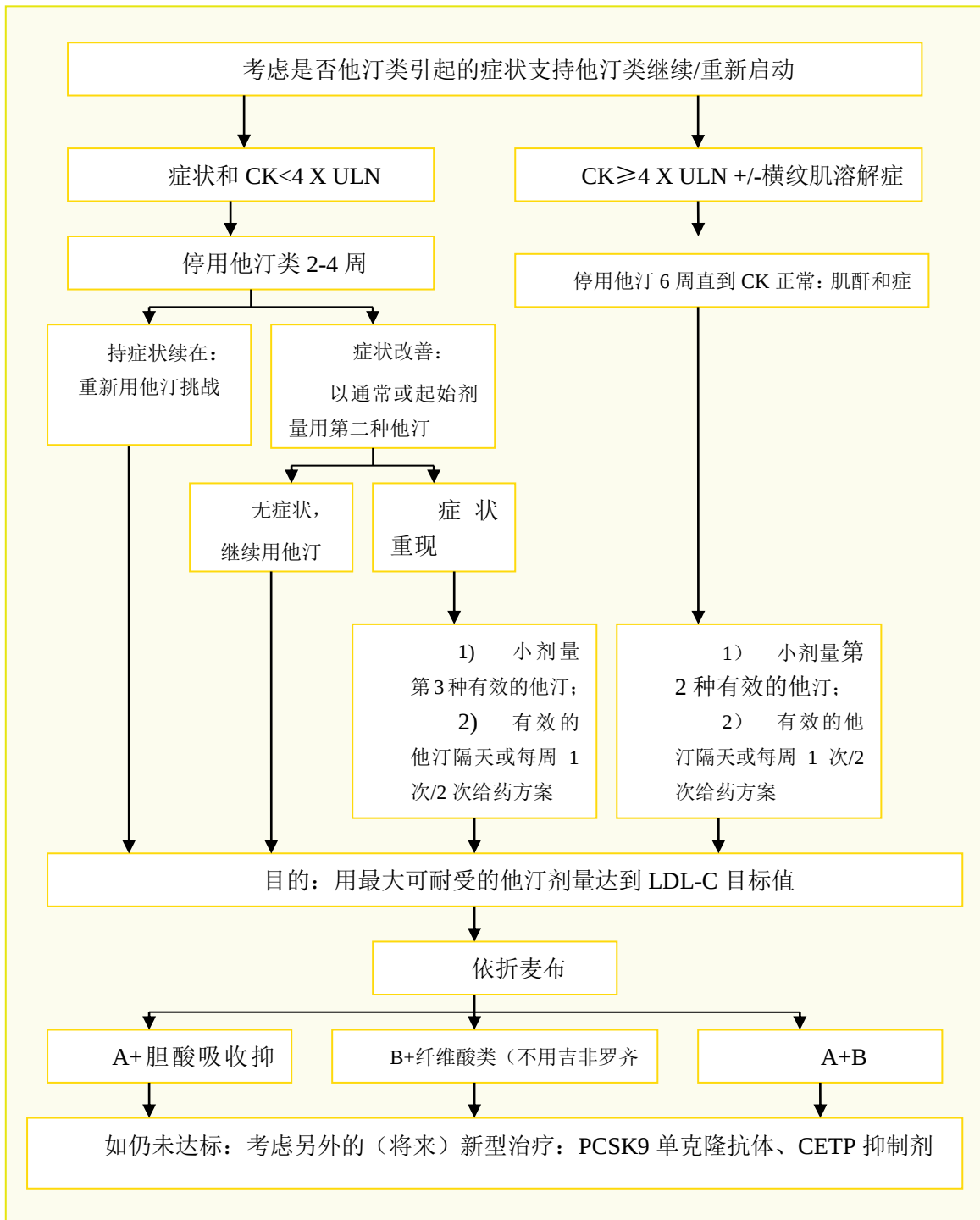
ACS=急性冠脉综合征；ALT=丙氨酸转氨酶；CK=磷酸肌酸；ULN=正常上限。

固定剂量药物联合进行二级心血管病预防（FOCUS）研究⁴⁸³在交叉研究 1 期时，确定了来自南美和欧洲 5 个国家的 2118 例心梗后患者出现不依从的一些因素。在研究 2 期中，695 例研究 1 期的患者被随机分

配为接受含有不同剂量阿司匹林、他汀类药物和雷米普利的多效药片组或单独服用 3 种药。依从性采用自我报告的 Morisky–Green 依从性量表问卷和药片数来测定，在 9 个月时，干预组依从性优于常规治疗组，有统计学显著意义。在研究 1 期，与非依从性相关的因素包括年龄较小、抑郁、复杂的用药方案、健康保险覆盖差和社会支持较低。

在 1 篇关于干预提高消费者用药安全性和有效性的 Cochrane 综述中，⁴⁸⁴ 鉴于用简化剂量报告能提高依从性，则在一片药中含有多种药物的药片将提高依从性。该综述还发现采用自我管理和自我监测的方案，以及对正规药店处方药的审查以剔出不必要的药物，十分重要。

通过干预提高药物依从性的 Cochrane 综述所含的许多研究中，⁴⁸⁰ 借助合作的专业人员如护士与药剂师的支持，以进行综合干预，可能包括电话随访、中期预约访视和检测重复处方。所综述的干预由于成本和人员问题在日常临床医疗中可能难以应用。借助患者社会关系中非专业人员的支持，如配偶、其他家庭成员、看护人或其他关键人物，以及社区设立的组织，或可提供一种提高依从性且具有成本效益的方式。



CETP=胆固醇酯转运蛋白；CK=肌酸激酶； LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇；PCSK9=前蛋白转化酶枯草溶菌酶 9 型； ULN=正常范围上限； 有效的他汀如阿托伐他汀和瑞舒伐他汀

网络图 C 他汀类药物治疗期间肌肉症状的治疗流程²¹¹。

框 12 列举了一些对患者开处多种药物时提高其依从性的技巧。

框 12 有助于坚持多种药物治疗的提示

1. “同意”而不是“规定”患者的药物方案，对其生活方式和需求要因人而异。
2. 口头说明并给予清晰的书面指导。
3. 简化给药方案，如有条件考虑固定剂量的联合用药。
4. 定期进行药物审查以减少多重用药（或寻求药剂师的帮助）。
5. 鼓励自我监测和使用线索和技术作为提醒。
6. 提供常见副作用的信息并讨论管理策略。
7. 对患者的治疗，涉及到其配偶、其他家庭成员或看护人。

12. 2016ESC 血脂管理指南做和不做的信息

推荐	推荐类别	证据水平
风险评估的推荐		
推荐对于年龄>40岁、没有CVD、DM、CKD、或家族性高胆固醇血症的证据、无症状的成人，使用一种风险评估系统如SCORE进行总体风险评估。	I	C
根据证实的CVD、DM、中重度肾病、极高水平的个体风险因素、家族性高胆固醇血症或SCORE评分高风险，可检出高危和极高危个体，对其所有危险因素应给予高优先级的强化干预建议。	I	C
对心血管病风险评估，血脂分析的推荐		
借助于SCORE评分系统，TC被用作总体CV风险的估计。	I	C
推荐LDL-C用作筛查、风险评估、诊断和管理的一级血脂分析。HDL-C是一项很强的独立危险因素，推荐用作心脏评分系统的计分。	I	C
非HDL-C是一项很强的独立危险因素，应当考虑作为一种风险标志物，尤其是在有高TG血症的个体。	I	C
治疗前为明确血脂异常特征行血脂分析的推荐		
LDL-C必须用作一级血脂分析。	I	C
推荐治疗前要分析HDL-C。	I	C
TG增加风险信息，并且是诊断和治疗选择的指标。	I	C

推荐计算非 HDL-C，尤其是在高 TG 血症的个体。	I	C
为预防心血管病，治疗靶点血脂分析的推荐		
推荐 LDL-C 作为一级治疗靶点。	I	A
不推荐 HDL-C 作为治疗靶点。	III	A
不推荐 apoB/apoA1 和非 HDL-C/HDL-C 作为治疗靶点。	III	B
LDL-C 治疗目标的推荐		
推荐对于 CV 极高危的患者，目标 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL)；如果基线 LDL-C 在 1.8-3.5 mmol/L (70-135 mg/dL) 之间，至少降低 50%。	I	B
推荐对于 CV 高危患者，目标 LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dL)；如果基线 LDL-C 在 2.6-5.2 mmol/L (100-200 mg/dL) 之间，至少降低 50%。	I	B
高胆固醇血症药物治疗的推荐		
为了达标开处他汀类药物达到最大推荐的剂量或最大可耐受的剂量。	I	A
检出和治疗杂合子家族性高胆固醇血症（FH）患者的推荐		
对于男性 55 岁前、女性 60 岁前有 CHD 的患者、亲属中有早发致命性或非致命性 CVD 的个体、亲属中有黄色瘤的个体、LDL-C 严重增高[成人 > 5 mmol/L (190 mg/dL)、儿童 > 4 mmol/L (150 mg/dL)] 的个体，推荐要怀疑 FH。	I	C
当 FH 的先证者被诊断时，推荐行家族的级联筛查。	I	C
推荐 FH 患者用大剂量他汀类，通常与依折麦布联合治疗。	I	C
对于儿童，推荐从 5 岁开始检查，如怀疑纯合子 FH 可更早检查。	I	C
对于老年人血脂异常的治疗推荐		
推荐对于有明确 CVD 的老年人，采取与年轻患者同样的方式用他汀类治疗。	I	A
对于糖尿病患者血脂异常的治疗推荐		
推荐对于所有 1 型 DM 伴有微量白蛋白尿和/或肾病的患者，无论基线 LDL-C 水平如何，作为首选用他汀类降低 LDL-C (至少 50%)。	I	C

对于 2 型 DM 合并 CVD 或 CKD 的患者、没有 CVD 而年龄>40 岁有 1 项及以上其他 CVD 危险因素或靶器官损害的患者，推荐的目标 LDL-C <1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) 和二级目标非 HDL-C<2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) 和 apoB <80 mg/dL。	I	B
对于没有额外危险因素和/或靶器官损害证据的所有 2 型 DM 患者，LDL-C<2.6 mmol/L(<100 mg/dL) 作为一级目标。非 HDL-C<3.4 mmol/L (<130 mg/dL) 和 apoB<100 mg/dL 作为二级目标。	I	B
对于 ACS 患者和拟行 PCI 的患者降脂治疗的推荐		
推荐对于所有没有禁忌证或不耐受史的 ACS 患者，无论初始 LDL-C 值如何，入院后早期启动或继续大剂量他汀类治疗。	I	A
对于心力衰竭或瓣膜性心脏病患者血脂异常的治疗推荐		
不推荐对于心力衰竭患者，在没有其他使用指征的情况下，用他汀类降胆固醇治疗（但也不是有害的）。	III	A
不推荐对于没有 CAD 的主动脉瓣狭窄患者，在没有其他使用指征的情况下，进行降胆固醇治疗。	III	A
对于自身免疫性疾病患者血脂异常的治疗推荐		
不推荐普遍使用降脂药物。	III	C
对于中到重度慢性肾病（CKD）患者血脂管理的推荐		
必须考虑 3-5 期 CKD 的患者存在 CV 高危或极高危。	I	A
对于非透析依赖的 CKD 使用他汀类或他汀/依折麦布联合治疗是适应证。	I	A
对于透析依赖的 CKD、没有动脉粥样硬化性 CVD 的患者，不应启动他汀类治疗。	III	A
对于外周动脉病变（包括颈动脉病变）患者，降脂药物的推荐		
外周动脉病变是一种极高危情况，推荐对这些患者降脂治疗（主要是用他汀类）。	I	A
对于卒中一级和二级预防降脂药物的推荐		
推荐对于存在 CV 高危或极高危的患者，用他汀类治疗达到确定的治疗目标，进行卒中中的一级预防。	I	A
推荐对于有其他 CVD 表现的患者给予降脂治疗，进行卒中中的一级预防。	I	A
推荐对于有非心源性血栓致缺血性卒中或 TIA 史的患者，强化他汀类治疗，进行卒中二级预防。	I	A

14 参考文献

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696 – 705.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njøstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541 – 549.
3. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125: 996 – 1004.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syva ñne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635 – 1701.
7. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012 Oct 11;2. pii: e001029.
8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
9. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933 – 944.
10. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;35:290 – 298.
11. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1– 160, iii – iv.
12. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10: 369– 382.
13. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;30:1046 – 1056.
14. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O’Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25 – 74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;5:e13957.
15. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O’Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:634 – 642.
16. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O “, Bennett K, O’Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;13:1135.

17. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333 – 1341.
18. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;7:e41842.
19. Collins M, Mason H, O’Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;17:517 – 524.
20. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O’Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, So ¨zmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;9: e84445.
21. O’Keeffe C, Kabir Z, O’Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;3. pii: e002837.
22. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O’Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;10:e0118353.
23. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;64:1 – 10.
24. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823 – 1832.
25. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:33 – 44.
26. Stevanovic J, O’Prinsen AC, Verheggen BG, Schuiling-Veninga N, Postma MJ, Pechlivanoglou P. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther* 2014;36:368 – 384.e5.
27. Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:26.
28. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso ´-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodri ´guez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143 – 2152.
29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530 – 540.
30. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489 – 497.
31. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;217:479 – 485.
32. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;48:418 – 425.
33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
34. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679 – 686.
35. van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;1:e000363.
36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;100:590–595.

37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86:304–314.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org* 2010;88:120–130.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011;343:d5747.
41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
42. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetie`re P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–2251.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segar R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;34:413–421.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanksa V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodríguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339–355.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1209–1227.
52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791–798.
54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njølstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23: 1093–1103.
55. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T,

- Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438–444.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–795.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksas A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O’Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485–494.
62. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
64. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
65. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
66. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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. *Lancet* 2012;380:581–590.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia:

- implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:655–666.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45.
72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borein J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83–90.
73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258–270.
74. Mihai C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271–280.
75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384:626–635.
76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34:1826–1833.
77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;57:482–489.
78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, Clays E, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Elosua R, Ferrieres J, Guessous I, Igland J, Jorgensen T, Nikitin Y, O'Doherty MG, Palmieri L, Ramos R, Simons J, Sulo G, Vanuzzo D, Vila J, Barros H, Borglykke A, Conen D, De Bacquer D, Donfrancesco C, Gaspoz JM, Giampaoli S, Giles GG, Iacoviello L, Kee F, Kubinova R, Malyutina S, Marrugat J, Prescott E, Ruidavets JB, Scragg R, Simons LA, Tamosiunas A, Tell GS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;100:1517–1523.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
81. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014; 2014:261878.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of

blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–2506.
84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–1309.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468–1476.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436.
87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimaä T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruukonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tietz L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kaakinen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J,

- Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Altshuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JJ, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345–1352.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almoguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E500–510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Koenig W, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schaefer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisson D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1696–1705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland JJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383–2393.
96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density

- lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213–219.
98. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309–316.
99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
100. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776–785.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53: 1846–1855.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–345.
104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81–89.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102: 1886–1892.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardisson D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altshuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;371:22–31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;112:1479–1490.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 470–477.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.

113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–860.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1146–1156.
115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;727:1500–1509.
117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101:61–68.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
119. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev* 2014;35:15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Bore ´ n J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A. 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. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defesche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Walus ´-Miarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJ, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015;61: 231– 238.
123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2975–2983.
124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769– 1818.
126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol ,50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1666–1675.
127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.

128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1425–1435.
129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957– 2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364 –369.
133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S76–S99.
134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398–406.
136. 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. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado ´ J, Covas MI, Corella D, Aro ´ s F, Go ´mez-Gracia E, Ruiz-Gutie ´rez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto ´ X, Basora J, Mun˜oz MA, Sorli ´ JV, Marti ´nez JA, Marti ´nez-Gonzalez MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2): S5–S21.
140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30 –42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:556– 572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellega ´rd L, Jessup W, Jones PJ, Lu ´tjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Bore ´n J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgo ´zoglul, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346–360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28.
144. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101: 1689–1693.
145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice

- products: buyer beware. *Arch Intern Med* 2010;170:1722–1727.
146. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wand L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611.
147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40: 351–359.
150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772–780.
152. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–1528.
153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremeaer N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:147.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632–646.
155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;13:1048–1066.
156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;167:149–158.
157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1645S–1654S.
158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119: 1322–1334.
159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503–510.
160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigney JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;112:1914– 1922.
161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473–475.
162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299–1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La

- Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S1–S16.
165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146–1155.
166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;2:274–282.
168. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S–1517S.
169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117–124.
170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Na'ise C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312–319.
171. Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;27:133–141.
172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;6:5–18.
173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–566.
174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:2168–2173.
175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144–1154.
176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483–1492.
177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342:d636.
178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1–10.
179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:94–103.
180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.

181. Puzziferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014; 312:934–942.
182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907.
183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515–525.
184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;44: 1213–1222.
186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. b-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;64: 1472–1480.
187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Lamarche B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:723–732.
188. Ma's R, Castan'õ G, Illnait J, Ferna'ndez L, Ferna'ndez J, Alema'n C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439–447.
189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707.
190. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161:69–81.
191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–151.
192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257–264.
193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24: 1057–1066.
194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;91:2274–2282.
195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946–952.
196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
197. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393–404.
198. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109–124.
199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:

1024–1031.

200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1):III-39–III-43.
202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;74:818–826.
203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(Suppl 1):10–17.
204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD007514.
205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623.
206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802.
208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008203.
209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10: CD008565.
210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)* 2015;148:150–155.
211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A): 52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1328–1330.
214. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390–399.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Beugnot B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C–43C.
217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554–561.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–2548.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy.

- Ann Pharmacother 2013;47: 398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62–65.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705–712.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148–152.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:351–357.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2258–2265.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–557.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285–287.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101: 95–97.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99(6A):22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):61C–68C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251: 351–364.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis*

- 1983;36:467–479.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;152:1399–1410.
 242. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104:401–409.
 243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesa-niemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
 244. Sharp Collaborative Group. 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. *Am Heart J* 2010;160:785–794 e10.
 245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Könnig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JJ, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardisson D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072–2082.
 246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
 247. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
 248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273–293.
 249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;164:600–607.
 250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752–763.
 251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
 252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203–212.
 253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment

- Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104: 1457–1464.
254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:315–323.
 255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
 256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
 257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
 258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–2989.
 260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
 261. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
 262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
 263. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
 264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:319–335.
 265. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
 266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. 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. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
 267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992; 86:839–848.
 268. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.
 269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*

- 2015;191:138–148.
270. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–498.
272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–272.
273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C.
274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061–2071.
275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2213–2219.
277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101(8A):20B–26B.
278. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):58B–62B.
280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682–690.
283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474–483.
285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–818.
286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760.
288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP,

- Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
289. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–1141.
290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297: 499–508.
291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546–1553.
292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.
294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doering A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stanca Ńkova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kaakinen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Maiz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njørdstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Ordovas JM,

- Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JJ, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274–1283.
296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274–282.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–3964.
298. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133:1067–1072.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–896.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Bore in J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. 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. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Bore in J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elosua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallinga-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Cao H, Hegele RA. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1916–1926.
305. Gaudet D, Me thot J, De íry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and longterm safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;20:361–369.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;112:1405–1408.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol* 2012;12:317–324.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, C ´oric ´M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235:21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in

- children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213–S256.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114:233–235.
312. Jonsdottir LS, Sigfu sson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67–76.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291:2243–2252.
315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;57:2296–2303.
316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002;17: 2307–2314.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562–563.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;33:630–639.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–1839.
322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.
324. Giang KW, Bj rck L, Novak M, Lappas G, Wilhelmsen L, Tor n K, Rosengren A. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:1068–1074.
325. Wilhelmsen L, Sv rdsudd K, Eriksson H, Rosengren A, Hansson PO, Welin C, Ode n A, Welin L. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011;269:441–451.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090–2099.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. 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. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488–496, W174.

330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700–707.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–4218.
333. 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. *Lancet* 2002;360:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1–9.
337. Grahnbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenestrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362–1369.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
340. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514–1523.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686–695.
343. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552–558.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301–1313.
345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298:765–775.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
347. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Goëgele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaløy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw

- MM, Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
350. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483–495.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–3051.
353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157–166.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Haanala J, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805–807.
355. Laing SP, Sverdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;63:181–187.
357. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024–1033.
362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367: 2089–2099.
363. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.
364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H,

- Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622–1632.
365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–2163.
366. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332–339.
367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014;127:987–1000.
368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
369. 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. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115:576–583.
373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
375. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 1223–1230.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389–2397.
378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306–314.
379. Arsenaault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarenco P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease

- (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;113:1378–1382.
380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001111.
 381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, Leiballi E, Pavan D, Piazza R, Popescu BA, Ginghina C, Nicolosi GL, Rajamannan NM. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2010;121:2130–2136.
 382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479–1482.
 383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibanez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2454–2461.
 384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:326–332.
 385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.
 386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1020–1024.
 387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015;131:221–226.
 388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45: 1605–1612.
 389. Franczyk-Skórka B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polonski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758–767.
 390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352.
 391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
 392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:554–562.
 393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
 394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72: 35–44.
 395. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238–248.
 396. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Groth-Cajander C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sirtori CR, Suyleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuhrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
 397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L,

- Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstro ¨m B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gro ¨nhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. 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. *Lancet* 2011; 377:2181–2192.
398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, ChertowGM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1250–1258.
399. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
401. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, ReichartB. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–229.
403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;87:771–775.
405. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Cle ¨ment D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Ro ¨tther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
406. McDermott MM, MandapatAL, MoatesA, AlbayM, Chiou E, Celic L, GreenlandP. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163: 2157–2162.
407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000123.
408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, ElbezY, SritaraP, Baumgartner I, BanerjeeS, CreagerMA, BhattDL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864–2872.
409. WestinGG, Armstrong EJ, Bang H, YeoKK, Anderson D, DawsonDL, PevecWC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.
410. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
411. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20: 108–121.
412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary

- artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–1697.
414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–244.
415. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 2605–2613.
416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286–293.
417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leaño P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–975; discussion 975–976.
418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361: 980–989.
419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:287–292.
420. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:598–610.
421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:317–325.
422. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8: 453–463.
423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–2156.
424. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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. *Lancet* 2003;361: 1149–1158.
425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378: 2013–2020.
428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
429. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsivgoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44: 2814–2820.
430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection

- and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978–2982.
431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1373–1381.
 432. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13: 453–468.
 433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e59551.
 434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–2512.
 435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1105–1108.
 436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17: 851–859.
 437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350–1363.
 438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;15:813–823.
 439. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–627.
 440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101–104.
 441. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, Passerieux C, Azorin JM, Kahn JP, Gard S, Costagliola D, Leboyer M. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1078–1085; quiz 1085.
 442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;55:752–760.
 443. Goldstein BI, Fagioli A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009;11:657–662.
 444. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412–424.
 445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol* 2008;22:33–38.
 446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010; 24(4 Suppl):69–80.
 447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
 448. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, Eccles MP, Cane J, Wood CE. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;46: 81–95.
 449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013;50:587–592.

450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288:455–461.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30:2167–2179.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288: 462–467.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care* 2009;15: 689–695.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;22:163–171.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, Daniel JG, Ekman I, Ho M, Johnson M, Kimmel SE, Liu LZ, Musaus J, Shrank WH, Whalley Buono E, Weiss K, Granger CB. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;162:412–424.
456. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;21:485–488.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;88:229–233.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;32:300–310.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;16: 459–466.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43: 521–530.
462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–887.e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014; 348:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;348:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991; 50:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr* 1974;2:324–508.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015;38:673–688.
469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:922–927.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014;16:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011; 6:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44: 1410–1421.

473. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffignal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;11:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013;165:665–678.e1.
475. Harrison TN, Derosé SF, Cheetham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;19:e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook* 2011;59:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004371.
480. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1361–1368.
482. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Pen˜alvo JL, Bansilal S, Fern˜andez-Ortiz A, Alvarez L, Guzm˜an L, Linares JC, Garc˜ıa F, D'Aniello F, Arna˜iz JA, Varea S, Martı˜nez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sa˜nchez-Go˜mez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–2082.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, CorraˆU, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lˆoˆchen ML, Lˆoˆllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/ Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37: 2315–2381.

本文由柳州市人民医院心内科 胡世红 郭予洁翻译
医脉通杨蕊审核，医脉通屈胜胜排版，医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译、审核专家，

报名请戳下面链接：

<http://dy.medlive.cn/view.php?id=395034>