

中国心血管病一级预防指南

中华医学会心血管病学分会 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会 中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会

通信作者:胡大一,Email:dayiboai@163.com;韩雅玲,Email:hanyaling@263.net;宁光,Email:gning@sibs.ac.cn;马长生,Email:chshma@vip.sina.com

【摘要】 心血管病是我国人群的首位死亡原因。实践证明,以生活方式干预和危险因素防控为核心的心血管病一级预防可有效延缓或避免心血管事件的发生。为全面推广健康生活方式并进一步规范高血压、血脂异常和糖尿病等心血管病危险因素的检出、诊断和治疗,提高心血管病一级预防的整体水平,由中华医学会心血管病学分会牵头组织国内多学科专家,遵循国内外指南撰写规范,汇总评价最新研究证据并参考相关指南,最终形成适合我国人群的心血管病一级预防的推荐意见。该指南包括前言、指南制定的方法学、心血管病流行病学现状、一级预防的总体建议、心血管病风险评估、生活方式干预、血脂管理、血压管理、2型糖尿病管理以及阿司匹林的使用10部分内容。该指南的颁布和实施将为推进我国心血管病预防实践发挥积极作用。

【关键词】 心血管疾病; 一级预防; 指南

Chinese guideline on the primary prevention of cardiovascular diseases

Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Cardiovascular Disease Committee of Chinese Association of Gerontology and Geriatrics, Thrombosis Prevention and Treatment Committee of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Hu Dayi, Email: dayiboai@163.com; Han Yaling, Email: hanyaling@263.net; Ning Guang, Email: gning@sibs.ac.cn; Ma Changsheng, Email: chshma@vip.sina.com

随着我国人口老龄化和居民生活方式的改变,心血管病已成为威胁我国人民生命和健康的重大公共卫生问题^[1-2]。为应对不断增长的心血管病负担,我国已颁布了针对高血压、血脂异常和糖尿病等心血管病危险因素的防治指南^[3-5]。2011年中华医学会心血管病学分会(CSC)颁布了我国第一部《中国心血管病预防指南》^[6],并于2017年进行了修订^[7]。这些指南的制定和实施对我国心血管病的防治工作起到了积极的作用。但我国迄今尚无专门指导心血管病危险因素综合防控的一级预防指南。2016年欧洲心脏病学会(ESC)颁布了

《2016欧洲心血管病预防临床实践指南》^[8],2019年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)颁布了《2019 ACC/AHA 心血管病一级预防指南》^[9]。但是由于我国人群心血管病及其危险因素的流行特征与西方人群有较大差异^[10],欧美指南中的一些建议并不完全适用我国人群。为了从整体上提高我国心血管病预防能力,努力实现“健康中国2030”规划纲要的战略目标,达到2030年时4类重大慢性非传染性疾病(包括心血管病、肿瘤、糖尿病和慢性呼吸系统疾病)导致的过早死亡率较2015年降低30%的目标,落实预防为主的慢病防

DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20201009-00796

收稿日期 2020-10-09 本文编辑 徐静

引用本文:中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会,中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会,等.中国心血管病一级预防指南[J].中华心血管病杂志,2020,48(12):1000-1038. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201009-00796.



控工作方针,由 CSC 牵头,联合中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会、中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会和中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,共同制定了《中国心血管病一级预防指南》(以下简称《指南》)。《指南》参考了国内外最新研究结果和相关指南,遵循《中华医学会心血管病学分会关于心血管疾病指南或专家共识制定及文件撰写规范的建议》,坚持科学、公正的原则,形成基于最新临床研究证据的建议文件,用以指导我国心血管病预防实践。

《指南》制定的方法学

一、组织结构

本《指南》的制定过程严格遵循《中华医学会心血管病学分会关于心血管疾病指南或专家共识制定及文件撰写规范的建议》。在 CSC 指南制定工作组的组织下成立指南制定联合委员会和指南制定工作组,并提名通信作者、主要执笔人及专家委员会成员。专家委员会包括从事临床医学(心内科、内分泌)和公共卫生/预防医学(流行病学、营养学、运动医学等)的专业成员,具有广泛代表性。

二、内容和目标人群

指南编写组一致决定本《指南》的目标人群为尚未发生心血管病临床事件的 18 岁及以上人群。《指南》内容主要聚焦动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)的一级预防。ASCVD 指临床明确诊断的动脉粥样硬化性疾病,包括急性冠状动脉综合征、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化疾病等。同时,鉴于我国人群出血性卒中高发的流行病学特征,在血压管理方面也应特别强调评估和控制包括出血性卒中在内的总心血管病风险。其他类型的心血管病,如心力衰竭、心房颤动(房颤)、心脏瓣膜病等不作为本《指南》的主要内容。

三、证据检索和系统评价

在广泛征集专家意见和多轮讨论后,专家委员会凝练了六大类核心问题,即风险评估、生活方式干预、血脂管理、血压管理、2 型糖尿病管理和阿司匹林的使用。主要执笔人首先对这些核心问题进行系统文献检索。如有近期发表的系统综述可直接借鉴,同时注重补充国内研究证据;如无近期发表的系统综述,则需制定检索策略进行系统文献检索,并采用 Newcastle-Ottawa 量表和 Cochrane 协作

网偏倚风险评价工具分别对观察性研究和随机对照试验(RCT)进行研究质量评价。针对尚无发表文献的一些核心问题,指南执笔人直接分析我国人群长期队列研究数据,提供第一手证据。基于上述文献复习和数据分析,同时参考最新国外指南的相关推荐意见,由主要执笔人形成对各核心问题的推荐意见。最后,执笔人和核心专家对有意见分歧的核心问题及其推荐类别(表 1)和证据级别(表 2)进行讨论,形成共识,以此确定本《指南》各项推荐意见。

表 1 《中国心血管病一级预防指南》中的推荐类别

推荐类别	定义	意见中的描述方法
I	已证实和/或一致公认该治疗或方法有益、有用或有效	推荐、有指征
II	关于该治疗或方法的用途、疗效证据不一致和/或观点有分歧	
II a	证据和/或观点倾向于有用、有效	应该考虑
II b	证据和/或观点不足以确立有用、有效	可以考虑
III	已证实和/或一致公认该治疗或方法无用、无效,在某些情况下可能有害	不推荐

表 2 《中国心血管病一级预防指南》中的证据级别

证据级别	定义
A	证据来自多项随机对照试验或随机对照试验的荟萃分析
B	证据来自单项随机对照试验或多个大型非随机研究
C	资料来自专家共识和/或小规模研究、回顾性研究或注册研究

四、撰写和审校

指南制定工作组指定的执笔人负责《指南》中心血管病风险评估、生活方式干预、血脂管理、血压管理、2 型糖尿病管理和阿司匹林的使用 6 部分主要内容的撰写。每部分又经过核心专家审校。经执笔人修改后的稿件由专家委员会成员审核通过,然后由通信作者审核通过后正式定稿。

五、其他

《指南》全文和简化版将以书籍、期刊文章、多媒体资料等形式发布,供广大临床医师、公共卫生执业医师和科研人员学习和实践。虽然编写人员付出了极大努力,《指南》可能仍存在不足之处,例如有些推荐意见尚缺乏高级别证据,多数临床试验证据来自国外人群等。

我国心血管病流行病学现状
及一级预防面临的挑战

一、我国人群心血管病流行病学现状
心血管病是威胁我国居民生命和健康的重大

公共卫生问题,每年导致死亡人数达 400 万,占总死亡的 40% 以上,也是伤残和寿命损失的重要原因。卒中和缺血性心脏病是主要的心血管系统疾病,分列我国单病种死亡的第一位和第二位^[2]。随着我国人口老龄化和心血管病危险因素水平上升,心血管病的发病率和死亡率持续升高,以缺血性心脏病和缺血性卒中为主的 ASCVD 死亡率升高更为明显。ASCVD 死亡在总心血管病死亡中所占比例从 1990 年的 40% 上升至 2016 年的 61%,同期年均死亡人数从 100 万增至 240 万,防治形势日益严峻^[10]。相比之下,我国出血性卒中发病率上升趋势已基本控制,死亡率明显下降,在总心血管病死亡中的占比从 1990 年的 39% 下降至 2016 年的 27%。但我国仍是出血性卒中负担最重的国家,出血性卒中占总心血管事件的 15%~20%,约占所有卒中事件的 30%^[11-12],是欧美白人的 2~3 倍^[13-14]。可见,我国人群心血管病的流行病学特征有别于欧美人群,需要基于国人的研究证据制定适用于我国人群的心血管病防治策略。

二、我国心血管病一级预防的现状面临的挑战

1. 心血管病一级预防:心血管病的一级预防是指在心血管事件发生之前,通过控制吸烟、高血压、血脂异常和糖尿病等心血管病的主要危险因素,降低心血管临床事件发生风险的预防措施^[15]。实践证明,一级预防措施可有效延缓或避免心血管事件发生,从而降低心血管病的发病率和死亡率。研究显示,西方国家心血管病死亡率下降,其中 40%~70% 归因于危险因素控制^[16]。

2. 生活方式:健康生活方式是预防心血管病危险因素发生发展和临床事件的上游措施,是心血管病预防的基石。根据《中国心血管健康与疾病报告 2019》^[1],自 20 世纪 90 年代以来,我国人群的一些生活方式指标已有改善,但食盐摄入量仍为 14.5 g/d,是我国相关指南推荐摄入量的 2 倍以上;20 岁及以上人群经常锻炼率为 14.7%,30~39 岁人群只有 12.4%;男性吸烟率高达 50.5%,仍属于全球吸烟率最高的人群之一。此外,调查显示有 52.7% 的 20~34 岁吸烟者在 20 岁以前即每日吸烟。数据提示在我国不良生活方式仍普遍存在,特别是在青壮年人群中广泛流行,需大力加强生活方式干预以预防心血管病。

3. 心血管病的危险因素:随着人口老龄化和不良生活方式的流行,具有高血压、血脂异常和糖尿

病等危险因素的患者人数快速增加。除需进行生活方式干预外,此类患者大部分需进行药物治疗,增加其对心血管病危险因素的知晓率、治疗率和控制率是心血管病一级预防的关键。

高血压是导致我国居民心血管病发病和死亡增加的首要且可改变的危险因素,约 50% 的心血管病发病和 20% 的心血管病死亡归因于高血压^[17]。虽然我国高血压防治已取得长足进步,但最新数据仍显示我国 ≥18 岁成人高血压加权患病率为 23.2%,估计现患人数 2.45 亿,而其中仅 46.9% 的人知晓,40.7% 的人服用降压药,15.3% 的人血压得到控制。特别是 35~44 岁人群高血压患病率已达到 15.0%,但知晓率、治疗率和控制率分别仅为 31.7%、24.5% 和 9.9%^[18]。此外,在我国有高达 23.2% 的成年人血压处于 130~139/80~89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 水平,此类中青年人群 15 年内将有 2/3 发展为高血压,其心血管病发病风险是血压 <130/80 mmHg 人群的 3.01 倍^[19]。可见高血压的防控力度仍需提高,值得注意的是中青年高血压人群的早期防治对降低心血管病的长期风险至关重要。

2000 年以来,我国成人的血脂异常患病率和患病人数明显增加。2010 至 2013 年的中国居民营养与健康状况监测研究显示,我国 ≥18 岁人群血脂异常患病率高达 40.4%^[20]。研究显示,在我国人群中与 ASCVD 关系最为密切的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平显著升高,≥4.14 mmol/L 者达 8.1%,≥3.4 mmol/L 者达 26.3%,仅 39% 的人 LDL-C 处于理想水平 (≤2.6 mmol/L)^[21]。然而,目前我国 ≥18 岁人群血脂异常知晓率、治疗率和控制率仅为 31%、19.5% 和 8.9%^[22]。

糖尿病不仅是心血管病的独立危险因素,而且因糖尿病患者一旦发生 ASCVD,其病变弥漫复杂、预后差,遂近期国内外指南均将糖尿病患者列为心血管病的高危人群^[3,5-9]。2013 年我国 ≥18 岁成人糖尿病患病率为 10.9%,估计患病人数 1.03 亿,是 1980 年的 5 倍,而糖尿病的知晓率和治疗率仅为 36.5% 和 32.2%,在接受治疗的患者中血糖控制率仅为 49.2%^[23]。

即使在心血管病高危人群中一级预防的现状也不容乐观。2014 至 2016 年开展的全国七大区域 39 个社区的横断面调查显示,在 10 年心血管病风险 ≥10% 的 ≥45 岁女性中,降压和调脂治疗率分别为 44.4% 和 10.2%,男性则更低,分别为 36.3% 和

6.3%。虽然女性治疗率略优于男性,但控制率却低于男性^[24]。

综上所述,目前我国心血管病发病率和死亡率持续上升。虽然一些不良生活方式的流行和危险因素防控有所改善,但距离健康中国的目标仍有较大差距,心血管病一级预防面临巨大挑战。倡导全民健康生活方式是预防心血管病的基本策略,同时需进一步规范高血压、血脂异常和糖尿病等危险因素的检出、诊断和治疗,提升其知晓率、治疗率和控制率。生活方式干预和危险因素防控是心血管病一级预防的核心,也是心血管病防控体系的关键。

心血管病一级预防的总体建议

推荐意见	推荐类别	证据级别
通过多学科合作控制心血管病危险因素 ^[25-26]	I	A
通过医患沟通确定适当的干预策略 ^[27]	I	B
评估与患者健康相关的社会相关因素,保证心血管病预防干预措施能够执行 ^[28-30]	I	B

一、概述

《指南》强调对心血管病危险因素的防控应以团队合作为基础,以患者为中心,以医患沟通为手段,充分评估患者的社会相关因素,结合患者意愿,制定合理、有效、可行的个体化干预策略。

二、支持证据

1.通过多学科合作控制心血管病危险因素:以团队为基础的防治实践是指通过多学科专业人员的努力以及与患者和家属的合作共同提高心血管病预防的质量。这种多方合作的实践模式可促进临床决策制定。既往研究证实,与常规模式相比,以团队为基础的模式可更好地降低高血压、糖尿病和血脂异常患者的心血管病风险^[25-26]。

2.通过医患沟通确定适当的干预策略:只有通过充分的医患沟通才能获得最佳的干预策略。医师应邀请患者参与针对其本人的个体风险评估,与患者一起讨论治疗目标及各种干预措施的获益和风险。患者直接参与临床决策的制定有利于避免治疗过程中可能遇到的障碍^[27]。

3.评估与患者健康相关的社会相关因素:社会经济状况对危险因素的发生发展和治疗的依从性都有较大影响,是心血管病发病和死亡风险的重要决定因素^[28]。已有大量观察性研究结果显示,低收入

人^[28]、低教育程度^[28]、失业^[29]、社区生活环境差^[30]等因素均显著增加心血管病发病风险。因此,临床医师应通过医患沟通,根据患者的经济状况、教育程度、文化背景、工作和生活环境等因素来制定最适合患者的干预措施。

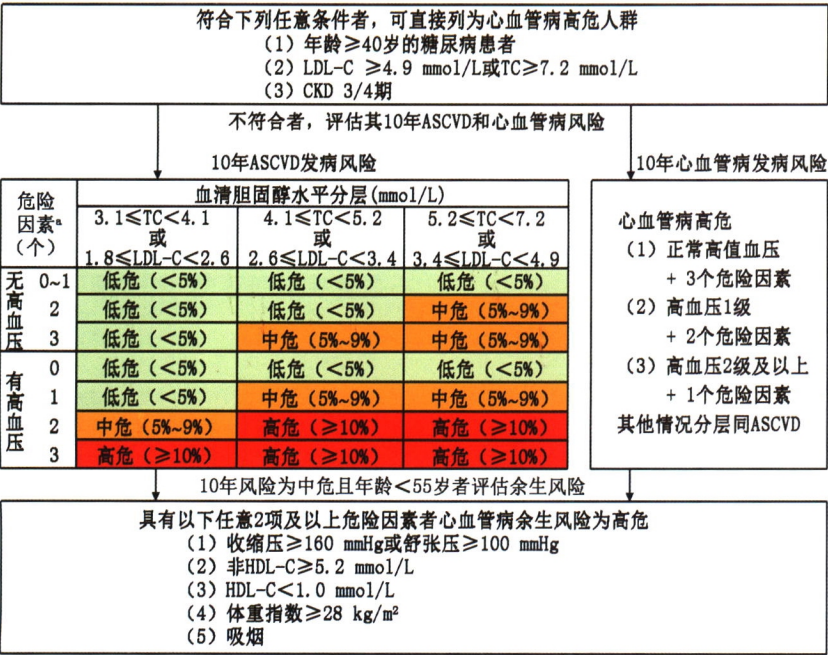
心血管病风险评估

推荐意见	推荐类别	证据级别
总体风险评估是心血管病一级预防决策的基础 ^[3, 7-9, 31-34]	I	B
对 18~75 岁的成人,推荐采用基于我国人群长期队列研究建立的“中国成人心血管病一级预防风险评估流程”进行风险评估和危险分层:糖尿病(年龄≥40 岁)或 LDL-C≥4.9 mmol/L 或总胆固醇(TC)≥7.2 mmol/L 或慢性肾脏病(CKD)3/4 期直接列为高危 ^[35-47] ;不符合上述高危条件者评估 ASCVD 和总心血管病 10 年发病风险 ^[3, 7, 9, 48] ; <55 岁且 10 年风险为中危者应关注其心血管病余生风险 ^[3, 7, 49-51]	I	B
对 10 年风险为中危的个体,应考虑结合风险增强因素决定干预措施 ^[52-66]	II a	B

一、概述

总体风险评估是心血管病一级预防决策的基础。风险评估应在启动干预措施之前进行,依据总体风险评估和危险分层采取不同强度的干预措施是危险因素防控的核心策略(I, B)。本《指南》推荐采用基于我国人群长期队列研究数据建立的“中国成人心血管病一级预防风险评估流程(图 1)”评估心血管病风险(I, B)。

评估流程分为 3 步:第一步检出直接列为高危的个体。糖尿病(≥40 岁)或 LDL-C≥4.9 mmol/L (或 TC≥7.2 mmol/L)或 CKD 3/4 期的患者直接列为心血管病高危人群,无需进行 10 年和余生风险评估。第二步评估 10 年风险。对于不符合直接列为高危条件的个体,建议按流程分别评估 ASCVD 和总心血管病的 10 年发病风险(I, B)。10 年 ASCVD 风险评估沿用《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[3, 48]的方案。该方案将 LDL-C 或 TC 水平和高血压作为危险分层的重要参数,同时结合吸烟、低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及年龄≥45/55 岁(男性/女性)3 个 ASCVD 危险因素的个数分成 21 种组合,并按照不同组合的 10 年 ASCVD 发病平均风险按<5%、5%~9%和≥10%分别定义为低危、中危和高危。<40 岁的糖尿病患者较为年轻、病程较短、糖尿病本身相关的 ASCVD 风险不高,应结合其他危险因素评估其 10 年 ASCVD 风险和余生风险。10 年 ASCVD 风险分层主要用于指导调



LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇, TC: 总胆固醇, CKD: 慢性肾脏病, ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管病, HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; *危险因素包括吸烟、低 HDL-C 及年龄≥45/55 岁(男性/女性); 危险因素的均为干预前水平; 1 mmHg=0.133 kPa

图1 中国成人心血管病一级预防风险评估流程图

脂、降糖治疗以及阿司匹林的使用(阿司匹林的使用需结合表3中的风险增强因素,详见“阿司匹林的使用”部分),而在决定降压治疗策略时,还需考虑包括 ASCVD 和出血性卒中在内的总心血管病风险(详见“血压管理”部分)。血压为正常高值[130~139/85~89 mmHg]且合并吸烟、低 HDL-C 及年龄≥45/55 岁(男性/女性)3 个危险因素,高血压 1 级合并上述危险因素中的 2 个,或高血压 2 级合并上述危险因素中 1 个时,总心血管病的 10 年发病风险≥10%,为高危。其他情况下总心血管病风险分层与 ASCVD 的风险分层一致。第三步评估余生风险。10 年心血管病发病风险为中危且年龄<55 岁的人群应进行心血管病余生(终生)风险的评估,以识别中青年群体中心血管病余生风险高危的个体。具有以下任意 2 个或以上危险因素者心血管病余生风险为高危:(1)收缩压≥160 mmHg 或舒张压≥100 mmHg;(2)非 HDL-C≥5.2 mmol/L (200 mg/dl);(3) HDL-C<1.0 mmol/L (40 mg/dl);(4)体重指数(BMI)≥28 kg/m²;(5)吸烟。

需指出,上述危险分层仅考虑了主要伴随疾病的状况和危险因素,而在临床实践中每位患者的实际情况可能更为复杂,医患双方往往需针对风险充分讨论。如对于风险评估为中危的人群,是否启动他汀类药物治疗有时难以确定。此外,考虑一级预防时是否使用阿司匹林,仅依据 ASCVD10 年风险≥

10% 尚不足以识别获益显著大于风险的人群^[67]。上述情况下可考虑结合心血管病风险增强因素(表 3)^[52-57, 65-66, 68-74],在充分考虑患者意愿的前提下进一步确定是否启动干预措施(Ⅱa, B)。

二、支持证据

1. 总体风险评估是心血管病一级预防决策的基础:心血管病是多个危险因素共同作用的结果,心血管病风险不仅取决于某一危险因素水平,还取决于多个危险因素的相互作用^[37],而多重危险因素共同干预可能具有协同作用,有助于进一步降低心血管病风险^[75]。因此,孤立控制单一危险因素是不够的,应重视对心血管病总体风险的综合评估。心血管病总体风险评估指根据心血管病多种危险因素的水平和组

合判断或预测一个人或一群人未来(5 年、10 年或余生)发生心血管病急性事件的概率^[76]。总体风险评估是心血管病一级预防决策的基础(Ⅰ, B)。国内外多部心血管病预防和危险因素防控指南推荐根据个体的心血管病总体危险分层决定干预的起始和目标水平,对不同的风险等级给予相应强度的干预,从而最大程度提高预期效益,避免过度治疗可能造成的危害,同时优化医疗资源配置、节约医疗费用^[3, 7-9, 31-34]。

表3 心血管病风险增强因素

项目	内容
靶器官损害	冠状动脉钙化积分≥100 AU ^[53-54, 68]
	超声示颈动脉内膜中层厚度≥0.9 mm 或存在颈动脉粥样斑块 ^[65-66, 68-69]
	踝/臂血压指数<0.9 ^[54, 68]
血清生物标志物	左心室肥厚:心电图 Sokolow-Lyon 电压>3.8 mV 或 Cornell 乘积>244 mV·ms,或超声心动图示左心室质量指数≥115/95 g/m ² (男性/女性),或室间隔厚度≥11 mm ^[70-71]
	非 HDL-C≥4.9 mmol/L (190 mg/dl) ^[52, 55-56]
	载脂蛋白 B≥130 mg/dl ^[55-56]
	脂蛋白 a≥125 nmol/L 或 50 mg/dl ^[55, 57]
其他因素	甘油三酯≥2.3 mmol/L (200 mg/dl) ^[72-74]
	高敏 C 反应蛋白≥2.0 mg/L ^[54, 68]
	早发心血管疾病家族史[发病年龄<55/65 岁(男性/女性)] ^[54, 68] 等

注: HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; Sokolow-Lyon 电压为 Sv₁+Rv₅或 Rv₆电压; Cornell 乘积为(Rav₁+Sv₃)×QRS 间期

2. 风险评估的流程: 心血管病风险评估需基于由长期随访数据的队列研究建立的数学模型。国际上广泛使用的预测模型包括美国弗莱明翰心脏研究模型、欧洲的 SCORE 模型和美国的汇总队列模型等^[76]。然而, 既往研究显示上述基于欧美人群数据建立的预测模型并不适用于我国人群^[77-79]。为此, 我国学者基于国内心血管病队列研究的长期随访数据建立了冠心病^[77]、卒中^[80]、缺血性心血管病^[11, 78]、ASCVD^[48]和总心血管病^[79]的 10 年发病风险预测模型。为保持风险评估方案的延续性, 本指南采纳《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[3, 48]的 10 年 ASCVD 发病风险评估方案作为调脂治疗、降糖治疗和阿司匹林干预的决策依据; 同时评估包括 ASCVD 和出血性卒中的总心血管病风险, 以便检出总心血管病高危个体, 更好地指导与出血性卒中密切相关的降压治疗决策。

风险评估的第一步是检出心血管病高危个体, 包括≥40 岁的糖尿病患者或 LDL-C(或 TC)水平极高或 CKD 3/4 期的患者。大量观察性研究及荟萃分析显示糖尿病患者心血管病发病风险显著升高^[35-36]。虽然也有研究显示糖尿病患者的心血管病风险不足以等同于已患有心血管病的患者^[81], 但糖尿病患者常合并多种心血管病危险因素^[37], 其 ASCVD 病变更为严重^[82], 长期心血管病风险较高^[38], 且一旦发生心血管事件预后更差^[39]。此外, 多项 RCT 及荟萃分析结果显示他汀类药物可降低 40~75 岁糖尿病患者 ASCVD 风险^[40]。LDL-C≥4.9 mmol/L(或 TC≥7.2 mmol/L)的严重高胆固醇血症患者 ASCVD 发病风险显著升高, 可能存在家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)等遗传异常及高胆固醇水平的长期暴露, 从而导致极高的早发 ASCVD 风险^[41-43]。越来越多的证据显示强化降胆固醇治疗可显著降低此类患者 ASCVD 风险^[44-45]。此外, 还有大量队列研究及荟萃分析显示估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)降低者心血管病风险增加, eGFR<15 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²者心血管病风险增加 2 倍以上, 且独立于传统危险因素^[46-47]。因此, 参考国内外相关指南^[3, 7-9], 建议将糖尿病(年龄≥40 岁)或 LDL-C≥4.9 mmol/L(或 TC≥7.2 mmol/L)或 CKD 3/4 期的患者直接列为心血管病高危人群, 并积极进行干预, 无需再进行 10 年和余生风险评估。

风险评估的第二步是对于不符合上述高危条件人群, 按本《指南》建议的流程评估 ASCVD 和总

心血管病 10 年发病风险。10 年 ASCVD 发病风险评估沿用《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》的方案^[3]。该方案以中国多省市心血管病队列研究长期随访建立的预测模型为基础。经验证, 该模型具有较好的判别和校准能力^[48]。此外, 虽然 ASCVD 已成为我国人群的主要心血管病类型, 但出血性卒中仍占心血管病发病的近 20% 和心血管病死亡的近 30%^[10-12]。因此, 我国人群心血管病一级预防需同时考虑 ASCVD 的风险和包括出血性卒中在内的总心血管病风险。

风险评估的第三步是对<55 岁且 10 年心血管病发病风险为中危的人群进行余生风险评估。年龄是预测 10 年心血管病发病风险最重要的危险因素, 中青年人群即使合并 3 种心血管病危险因素, 其 10 年心血管病风险仍可能达不到高危, 而危险因素的累积暴露可能增加长期心血管病风险。如仅依据 10 年风险评估结果, 可能错失早期预防的契机, 因此提出了心血管病余生风险的概念^[83]。余生风险也被称为终生风险, 指被观察个体在其平均期望寿命内发生目标事件的绝对累积风险。目前, 美国、日本等已有心血管病余生风险的研究报道^[84-85], 我国队列研究也相继发布了中国人群心血管病余生风险的研究结果^[49-50]。经模型预测, 对于余生风险高危个体进行早期干预, 可避免或延迟心血管病的发生, 获得更长的无事件预期寿命, 终生获益更多^[51]。近年来, 心血管病余生风险评估陆续被引入到欧美及中国的心血管病防治指南, 作为心血管病 10 年风险评估的补充。本《指南》沿用《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[3]的余生风险评估方案。心血管病余生风险评估为中青年人群的风险管理提供了依据, 对于激励个体改善生活方式和提高治疗依从性意义重大。

3. 心血管病风险增强因素: 对于高危个体应积极进行干预, 通常需在生活方式干预的基础上启动药物治疗。对于低危个体则建议保持健康生活方式, 定期进行危险因素筛查。对于 10 年风险为中危的个体, 预防干预的利弊不明确, 是否需启动药物治疗有时难以决断。风险评估为中危, 即传统危险因素某种组合下的平均预测风险处于 5%~<10%, 而实际情况下各种危险因素水平的高低及合并的其他因素可能使个体风险高于或低于预测水平。除传统心血管病危险因素外, 大量研究发现还有很多靶器官损害的指标^[53-54, 58-60, 65-66]、血清生物标志物^[52, 54-57]以及心血管病家族史、先兆子痫、

风湿性关节炎^[9,61]等因素与心血管病密切相关。但研究显示在加入预测模型后,踝/臂血压指数(ABI)^[54]、颈总动脉内膜中层厚度(IMT)^[62]、FH^[54]、高敏 C 反应蛋白(hsCRP)^[54]以及非 HDL-C、甘油三酯(TG)和载脂蛋白 B(ApoB)^[55]等指标未能在传统危险因素的基础上改善模型的预测能力或危险分层。冠状动脉钙化(CAC)、颈动脉 IMT 和斑块、ABI、ApoB、脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp(a)] 和 hsCRP 等指标尚不能普遍在基层医疗机构进行检测且费效比还有待评价。因此,目前国内外心血管病风险评估模型纳入的因素均以传统心血管病危险因素为主^[76]。那些与心血管病密切相关但尚不宜纳入预测模型的因素可作为心血管病风险增强因素,当 10 年风险评估为中危的个体难以权衡治疗的风险与获益时,建议考虑结合上述风险增强因素确定是否启动干预措施(Ⅱa,B)。所具有的风险增强因素越多越倾向于高危,反之亦然。值得注意的是 CAC 积分为 0 时,绝大多数患者 10 年 ASCVD 风险<5%^[63],可暂不考虑药物干预^[64]。

生活方式干预

一、合理膳食

推荐意见	推荐类别	证据级别
强调新鲜蔬菜、水果、豆类、坚果、全谷物和鱼类的摄入以减少心血管病风险 ^[86-96]	I	B
限制过高胆固醇摄入有助于降低 ASCVD 风险 ^[94]	Ⅱa	B
用不饱和脂肪代替饱和脂肪有助于降低 ASCVD 风险 ^[97-98]	Ⅱa	B
应避免摄入反式脂肪(酸),以减少 ASCVD 风险 ^[97, 99-102]	Ⅲ	B
限制过多钠摄入(每日食盐不超过 5 g)有助于降低心血管病风险 ^[103-105]	Ⅱa	B
碳水化合物摄入供给每日能量的 50%~55%,有助于降低 ASCVD 风险 ^[99, 106-112]	Ⅱa	B

(一)概述

合理膳食包括增加新鲜蔬菜、全谷物、粗杂粮等纤维摄入,减少饱和脂肪,减少烹饪、调味品用盐(包括食盐、酱油及酱制品),控制胆固醇、碳水化合物摄入、避免摄入反式脂肪等措施,有助于逆转或减轻肥胖、高胆固醇血症、糖尿病和高血压以及心血管病预防。但既往包含心血管结局的 RCT 有限,证据多来自观察性研究。多项研究关注了饮食模式与心血管病死亡率的关系,特别是糖、低热量甜

味剂、高碳水化合物饮食、低碳水化合物饮食、精制谷物、反式脂肪、饱和脂肪、钠(盐)、红肉(通常指猪、牛、羊肉等)和加工红肉制品(如培根、腊肠、火腿等)方面的研究^[86-99, 106-108, 110-117]。

中国营养学会建议的“中国居民平衡膳食”模式强调食物多样化,并注意能量平衡,每日摄入大米、小麦、玉米、马铃薯等谷薯类食物 250~400 g(其中全谷物和杂豆类 50~150 g、薯类 50~100 g),蔬菜 300~500 g,水果 200~350 g,鱼、禽、蛋、瘦肉 120~200 g(其中蛋类 40~50 g,相当于 1 个鸡蛋),奶类 300 g。合理膳食可增加纤维素、维生素、钾等摄入量,降低血脂、改善心血管健康^[118]。膳食结构及主要食物来源见表 4。

表 4 膳食结构及主要食物来源

名称	主要食物来源举例
饱和脂肪	动物脂肪(牛油、猪油、黄油等)及部分植物脂肪(椰子油、棕榈油等)
不饱和脂肪	橄榄油、菜籽油、葵花籽油、大豆油、花生油、玉米油、茶油、红花籽油等植物油及鱼油
反式脂肪	氢化植物油(人造黄油、人造奶油、咖啡伴侣等及精炼植物油等)
碳水化合物	糖类,水稻、小麦、玉米、燕麦、高粱等谷物,西瓜、香蕉、葡萄等水果,干果类,干豆类及胡萝卜、番薯等根茎蔬菜类
蛋白质	肉、蛋、奶和豆类

(二)支持证据

1. 健康膳食结构有助于降低心血管病风险:观察性研究结果显示,摄入以植物为基础的素食加之水果、坚果、蔬菜、豆类、低脂的植物或动物蛋白(最好是鱼类)、固有可溶性和不溶性植物纤维以及地中海饮食(主要由全谷物、坚果、蔬菜和水果组成并辅以橄榄油、鱼类和红酒等,包括较少的家禽和奶制品、红肉和肉制品)的人群全因死亡率较低^[86-89, 91-92, 94, 119-120]。PREDIMED 研究结果显示地中海饮食加之特级初榨橄榄油或坚果可降低人群复合终点事件(心肌梗死、卒中或心血管病死亡)的发生率,其中以减少卒中为主^[86]。进一步分析显示,植物源性食物占比最高的“超素食”饮食模式可显著降低人群死亡率^[96]。CARDIVEG 研究将超重的受试者分为低卡路里素食组和地中海饮食组,并进行交叉研究,结果发现 2 种饮食模式均能有效降低体重、BMI 和脂肪量,其中素食降低 LDL-C 更为有效,而地中海饮食降低 TG 水平更为有效^[113]。Adventist Health Study-2 队列研究表明,动物蛋白高摄入者较低摄入者死亡率增加 61%;而用坚果和种子类食物代替肉类作为蛋白质来源,其高摄入者

较低摄入者死亡率降低 40%^[95]。芬兰的一项男性队列研究结果显示饮食中动物蛋白比例高、肉类摄入量较大者死亡风险高^[114]。一项针对美国医疗保健专业人员的前瞻性队列研究结果显示用植物蛋白替代动物蛋白可减少心血管病死亡率,与植物蛋白相比,摄入家禽和鱼类、乳制品、未加工红肉、鸡蛋、加工红肉者死亡率分别增加 6%、8%、12%、19%、34%。总体而言,植物蛋白每增加 3% 的能量替代动物蛋白死亡率降低 10%^[94]。关于摄入乳制品以减少 ASCVD 风险因素有效性的证据不一。包括低脂乳制品的 DASH [dietary approaches to stop hypertension(膳食途径终止高血压)]饮食可降低血压^[103]。PURE 研究结果显示,与无乳制品摄入者比较,每日摄入乳制品 2 份(约 500 ml)心血管死亡率降低 23%^[121]。但上述美国医疗保健人员的队列研究结果显示,与摄入植物蛋白相比,摄入乳制品心血管死亡率增加 11%^[94]。

2. 胆固醇与 ASCVD 风险:膳食中胆固醇的来源包括肉类、鸡蛋等。其中肉类(包括家禽、红肉、加工肉制品及海鲜)对胆固醇贡献约占 42%,鸡蛋约占 25%,其他约占 1/3。目前膳食胆固醇摄入与心血管病及死亡之间的关系仍具有争议。由于混杂因素较多,观察性研究的结果不一,通常不支持饮食中胆固醇与心血管病风险存在关联;但干预研究及荟萃分析的结果提示高胆固醇摄入可导致血 TC、LDL-C 水平升高^[122]。20 多年来,我国居民膳食胆固醇摄入量上升 34%,目前成人平均摄入量已达 266.3 mg/d,与美国相当,且其中 1/3 每日胆固醇摄入量已经超过既往推荐的 300 mg 的界限^[123]。尽管目前多数指南因证据不足取消这一界限,但过高的胆固醇摄入导致血胆固醇水平升高带来的潜在风险仍不容忽视。2019 年美国 AHA 给出如下建议(供参考):在遵循当前健康膳食模式的基础上,普通人每日食用 1 个鸡蛋(585 mg 胆固醇/100 g 鸡蛋)或等量胆固醇;素食者如无其他胆固醇来源,可适当增加奶制品及蛋摄入量;高脂血症的患者,尤其是 2 型糖尿病或心力衰竭高风险人群摄食高胆固醇食物需谨慎;非高胆固醇血症的老年人可适当增加鸡蛋摄入,不超过每日 2 个^[124]。

3. 饱和脂肪、不饱和脂肪与 ASCVD 风险:反式脂肪和饱和脂肪与总死亡风险增加及特定原因的死亡相关,用不饱和脂肪酸等效替代 5% 的饱和脂肪总死亡率可降低 27%^[97]。而 PURE 研究的结果显示,使用饱和脂肪和不饱和脂肪替代精制碳水化

合物可减少卒中发生、降低死亡率^[98]。

4. 反式脂肪(酸)与 ASCVD 风险:摄入反式脂肪(酸)可增加 ASCVD 风险。研究表明反式脂肪与高全因死亡率有关^[97, 99]。一些食品添加剂含部分(未完全)氢化油,是反式脂肪酸的来源^[102]。研究发现在食品工业中禁止使用反式脂肪的法规与卒中和心肌梗死的减少有关^[100]。反式脂肪对脂质和脂蛋白有不利影响,并可加剧内皮功能障碍、胰岛素抵抗、炎症和心律失常^[125]。

5. 盐与心血管病风险:DASH 研究和 TOHP 研究结果显示减少日常钠摄入量可降低血压和心血管事件发生率^[103, 115-116]。国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES)的数据表明,摄入过多钠[>2 g/d(相当于 5 g 食盐)]与心血管死亡相关^[105]。一项关于山东省多区县钠摄入量与心血管病死亡的调查分析显示,2011 年山东省 25~69 岁人群中近 20% 的心血管死亡可归因于高钠摄入(>2 g/d)引起的收缩压升高^[126]。世界卫生组织(WHO)全球慢病防控目标为到 2025 年人群钠摄入量应较 2010 年减少 30%^[127]。2012 年我国居民膳食钠摄入量(5 702 mg/每标准人日,折合成食盐的量为 14.5 g)仍然远高于推荐的摄入量(中国推荐<6 g/d,WHO 推荐<5 g/d)^[1]。通过减少烹调用盐以及避免高盐食物等措施有助于降低血压、减少 ASCVD 发生风险。而 PURE 研究对限盐提出了挑战,研究显示 WHO 推荐的低钠摄入(<2 g/d)和高钾摄入(>3.5 g/d)在其研究人群中非常罕见(仅为 0.002%),适量的钠摄入(3~5 g/d)与高钾摄入相结合,死亡和心血管事件的风险最低^[117]。这一结果有待更多证据支持。此外,我国成人钾摄入量普遍低于 WHO 和中国营养学会推荐的水平。因此鼓励增加蔬菜、水果等天然富含钾的食物的摄入,可能有助于预防心血管病。

6. 碳水化合物与 ASCVD 风险:高碳水化合物(糖)摄入可能增加 ASCVD 风险。每日饮用 1 份含糖饮料可使患糖尿病的几率增加 20%^[106]。研究显示每日摄入的添加糖的能量超过全天能量的 10% 与死亡率增加有关^[107]。习惯摄入高糖饮料的成人可采用低卡路里甜味饮料作为替代,提供甜味的同时减少热量摄入,并有能利于向纯水过渡^[108]。REGARDS 研究显示,美国南方饮食模式(包括较多的油炸食品、内脏、加工肉类及甜味饮料)显著增加健康风险,其中冠心病风险增加 56%,卒中风险增加 30%^[109]。食用果汁、含糖饮料、精制谷物、

土豆/薯条和甜食会增加冠状动脉事件发生率,甚至比食用动物制品的风险还高^[89]。此外,长期低碳水化合物但高动物脂肪、蛋白质摄入的饮食模式与心脏和非心脏死亡率增加相关^[110-112]。ARIC 研究显示,含动物源性蛋白质和脂肪(如羊肉、牛肉、猪肉、鸡肉)的低碳水化合物饮食与死亡率增加相关,而植物源性(如蔬菜、坚果、花生酱、全麦面包)与死亡率降低相关;包含 ARIC 的队列研究的荟萃分析结果显示,高碳水化合物摄入(供能>70%)及低碳水化合物摄入(供能<40%)均增加死亡风险,供能占 50%~55% 定义为适度的碳水化合物摄入^[110]。中国健康与营养调查的数据表明,高碳水化合物饮食可能与心血管病的危险因素有关,建议每天摄入适量的碳水化合物^[128]。此外,饮用添加人工甜味剂的饮料增加卒中、冠心病及全因死亡风险^[129],应避免饮用。

二、身体活动

推荐意见	推荐类别	证据级别
成人每周应进行至少 150 min 中等强度身体活动或 75 min 高强度身体活动(或等效的中等强度与高强度身体活动组合),以降低心血管病风险 ^[130-135]	I	B
对于因疾病或身体状态等无法达到上述推荐活动量的成人,低于推荐量的中等或高强度身体活动也有助于降低心血管病风险 ^[132-133]	II a	B
减少静态生活方式可能有助于降低心血管病风险 ^[130, 136-138]	II a	B

(一)概述

规律身体活动是维持和改善心血管健康的基石^[133]。2014 年国民体质监测结果显示 20~59 岁人群身体活动达标率仅为 22.8%^[139],仅为同期美国人群身体活动达标率的一半^[140]。而中国健康与营养调查显示,1991 至 2011 年中国居民身体活动量呈下降趋势^[1]。因此,需大力提倡增加身体活动^[141-142]。

观察性研究的荟萃分析和系统综述支持加强有氧运动以降低 ASCVD 风险的建议^[130-135, 143]。有氧运动通常是安全的^[144],可以采用快走、慢跑、游泳、骑自行车、广场舞等形式。但习惯于久坐不动的人开始进行身体活动时应从低强度、短时间开始,循序渐进^[145]。目前尚不明确长期达到活动量或强度上限是否会对心血管产生不良后果^[146]。需与患者进行沟通,高强度的身体活动仅适用于小部分人群^[140]。老年人也可选择瑜伽、太极拳、广场舞等形式进行活动,以增加心肺适应性。对于已存在

明显功能障碍的患者,身体活动的形式、强度和时需结合患者情况给与个体化指导。

抗阻运动(如健身器械、弹力带等)可改善身体机能^[143]、有助于糖尿病患者的血糖控制^[147-148]并降低血压^[149]。但尚不清楚抗阻运动能否降低心血管病风险^[140]。

静态生活方式对健康有害。尽量减少久坐时间,可能有助于降低心血管病风险^[130, 136-138]。

关于身体活动的强度有多种评价方式。以代谢当量(metabolic equivalent, MET)为例, MET 指相对于安静休息时身体活动的能量代谢水平,表现为单位时间能量消耗量。1 MET 相当于每公斤体重每分钟消耗 3.5 ml 氧,或每公斤体重每小时消耗 1 kcal(1 kcal=4.184 kJ)能量的活动强度。低、中、高强度身体活动对应的通常为 1~<3、3~<6、≥6 MET。

(二)支持证据

1. 中高强度身体活动降低心血管病风险:众多研究一致显示中至高强度身体活动与心血管事件和死亡减少相关^[130-135]。我国一项大型前瞻性队列研究表明,无论是职业性还是非职业性身体活动均与心血管病风险呈负相关,即活动量越大心血管病风险越低。每日 4 MET 或更高强度的身体活动可使各种心血管病风险降低 5%~12%^[150]。建议成人每周应进行至少 150 min 中等强度身体活动或 75 min 高强度身体活动两种方式结合。有证据显示更高强度的身体活动,如每周累计进行 300 min 以上的中等或 150 min 以上的高强度身体活动,心血管病风险进一步下降;进一步增加身体活动达到极高水平,会带来持续但逐渐减少的附加效益^[132-133, 140],但其潜在风险不明确,不做常规推荐。

2. 规律的身体活动有助于降低心血管病风险:中至高强度的身体活动一旦开始,降低 ASCVD 风险的收益即出现并逐渐增加^[133]。研究表明即使活动水平低于当前的推荐量,心血管保护效果依然明显^[151-152]。因而鼓励所有成年人达到建议的最低活动量,不能达到最低标准者应循序渐进、量力而行,选择适宜的活动强度与时间,以最大程度地降低心血管病风险^[133]。

3. 减少久坐等静态生活方式有助于降低心血管病风险:久坐行为指在清醒状态下长时间坐位不活动,能量消耗通常≤1.5 MET^[153]。久坐行为与心脏代谢危险因素增加相关^[130, 136-138]。平时很少进行中至高等强度身体活动的人,久坐可能大大增加心血管病风险^[130, 137]。因此减少久坐行为,特别是未

达到当前推荐身体活动水平者,可能有助于降低心血管病风险^[154]。

三、控制体重

推荐意见	推荐类别	证据级别
超重和肥胖者,推荐采用限制热量摄入、增加身体活动等综合管理措施减轻并维持体重,以降低心血管病风险 ^[155-156]	I	B

(一)概述

近年来我国成人中超重及肥胖者所占比例呈上升趋势,农村居民超重和肥胖率虽低于城市居民但上升幅度超过城市居民^[1]。

肥胖及超重人群心血管病风险增加^[157-162]。大量研究发现通过限制热量摄入、增加身体活动等方式减轻并维持体重,有助于降低心血管病风险,甚至可减少全因死亡^[155-156]。而单纯采用药物干预虽也可减轻并维持体重,但不良反应率高且难以坚持^[155]。近年来,对于重度肥胖者,可通过胃减容手术减重取得一定效果,但在一级预防中尚难普及^[163]。

(二)支持证据

LeBlanc等^[155]关于127项RCT荟萃分析的结果显示,限制热量摄入、增加身体活动等行为模式改变坚持12~18个月,可有效减轻并维持体重,可降低血压以及LDL-C和血糖水平,减少新发糖尿病且不增加其他心血管病风险。采用药物治疗12~18个月,同样可有效减轻并维持体重,但由于药物的不良反应,患者往往难以坚持。Ma等^[156]对纳入共30 296名受试者的54项RCT进行了荟萃分析,发现低脂肪及低饱和脂肪饮食联合或不联合身体活动减重,可使全因死亡风险下降18%,心血管病死亡风险下降7%。推荐将每周150 min以上中等强度有氧运动作为初始减重措施,每周200~300 min高强度身体活动用于维持体重、减少反弹。热量摄入男性宜控制在1 500~1 800 kcal/d,女性则为1 200~1 500 kcal/d。极低热量(<800 kcal/d)摄入需在专业人员指导下进行,不建议常规采用^[164]。上述行为模式改变,可以在6~12个月内使体重下降5%~10%,平均约8 kg,随后虽略有反弹,但仍可见其他心血管病危险因素的持续改善^[155-156]。

四、戒烟

推荐意见	推荐类别	证据级别
成人及青少年应禁止吸烟,以减少心血管病及死亡风险 ^[165-167]	Ⅲ	B
成人及青少年应避免二手烟暴露,以降低心血管病风险 ^[168]	Ⅲ	B
吸烟者应尽早戒烟,以降低心血管病及死亡风险 ^[169]	Ⅲ	B

(一)概述

吸烟有害健康。大量观察性研究显示,吸烟及二手烟暴露与心血管病、肺癌或慢性呼吸道疾病、肝癌及其他肿瘤发病及风险直接相关^[170]。队列研究显示,戒烟者发病和死亡风险显著低于持续吸烟者。吸烟者无论何时戒烟都会获益。越早戒烟,获益越多^[171]。

我国是吸烟人数最多的国家。吸烟带来的疾病负担和经济损失巨大^[172]。戒烟是预防心血管病及其他慢性病的重要措施。避免吸烟及二手烟暴露,应从青少年开始^[167-168]。戒烟5年后心血管病风险可恢复正常水平。

帮助吸烟者戒烟对于预防与控制心血管病非常重要。医护人员应帮助吸烟者了解吸烟的危害,提高戒烟意愿,提供戒烟帮助并安排随访。对于烟草依赖者,应评估其依赖程度并进行治疗,提供简单的戒烟方法,必要时进行药物治疗^[173-174]。同时邀请吸烟者的家人、朋友参与戒烟计划,建立一个良性的支持环境^[175-176]。

2015年我国男医师吸烟率为43.0%,医务人员不应吸烟,吸烟者应及早戒烟,应发挥健康示范作用。应注重宣传和落实公共场所禁烟。医疗机构应率先成为无烟场所。除帮助患者戒烟外,更应督促并支持各级政府制定公共场所、公共交通工具及办公场所有效控烟的法规,为公众创造无烟环境,宣传吸烟的危害^[175-176]。研究显示,医务人员在日常诊疗中对儿童和青少年进行防止吸烟和戒烟干预有助于青少年认识吸烟的危害、帮助吸烟者遵照方案戒烟^[175]。

(二)支持证据

1.吸烟增加心血管病及死亡风险:吸烟是心血管病及死亡的独立危险因素,且吸烟量越大、时间越长心血管病发病及死亡风险越高^[165-167]。调查还发现,即便调整其他危险因素,年轻人吸烟仍与心血管病密切相关^[167]。因而提倡青少年远离烟草。

2.二手烟暴露增加心血管病风险:二手烟暴露同样增加冠心病、卒中等心血管病风险^[168-170]。研究显示不吸烟者暴露于二手烟其冠心病及卒中风险增加20%~30%^[170]。青少年也应避免二手烟暴露。

3.戒烟的获益:戒烟可降低心血管病的发病与死亡风险^[166]。戒烟1年后,冠心病患者死亡及再发心脏事件的比率即可下降50%^[169],心肌梗死患者死亡率可降低70%以上^[177];戒烟15年后,冠心病和心力衰竭患者的死亡风险与从不吸烟者相似^[169]。应使吸烟者认识到戒烟的益处并积极鼓励其戒烟。

五、控制酒精摄入

推荐意见	推荐类别	证据级别
避免饮酒,以减少心血管病及死亡风险 ^[178-184]	Ⅲ	B

(一)概述

过量饮酒增加心血管病风险^[178-185],长期过量饮酒或偶尔大量饮酒均会严重影响健康。

《中国居民膳食指南》建议每日酒精摄入量男性不超过25 g,女性不超过15 g^[118]。摄入酒精量的计算方法为酒瓶标示的酒精含量(%v/v)×饮用量(ml)/100×0.8。

高血压、糖尿病、房颤、肝肾功能受损者以及孕妇和青少年不建议饮酒。普通人群也不建议通过少量饮酒来预防心血管病。

(二)支持证据

过量饮酒增加心血管病及死亡风险。全球每年因长期过量饮酒或偶尔大量饮酒导致的死亡人数高达300万。过量饮酒可导致肝硬化、肿瘤及交通事故,并增加房颤、心肌梗死及心力衰竭风险^[178-179]。还有研究显示饮酒量与高血压、房颤及出血性卒中密切相关^[178]。不同种类的酒与心血管病风险的关系不完全相同。对观察性研究的荟萃分析显示,红酒、啤酒与心血管事件间存在J形曲线关系,即适量时血管事件风险最低,过量时风险增加;而烈性酒与血管事件风险间未见J形曲线关系^[181]。一项关于83项前瞻性研究、超过50万饮酒者的分析显示,每周酒精摄入100 g以下者死亡风险最低,在此之上随饮酒量增加无基础心血管病史者其卒中、心肌梗死、心力衰竭、致死性高血压疾病及主动脉瘤发生率逐渐增加,以每周酒精摄入量≤100 g为参照,40岁以上成人随着每周饮酒量倍增预期寿命缩短6个月或更多,提示饮酒量低于当前推荐的标准可能更安全^[184]。

六、保持健康睡眠

推荐意见	推荐类别	证据级别
保持健康睡眠,有助于降低心血管病风险 ^[186-189]	Ⅱa	B

(一)概述

睡眠与心血管病风险密切相关。健康睡眠包括充足的时间和良好的质量。大量观察性研究及荟萃分析结果显示失眠与心血管病发病率和死亡率增加相关。睡眠时间过短增加高血压、冠心病及心力衰竭的风险,而每日保持7~8 h充足的睡眠时

间及良好质量的人群心血管病风险明显降低^[186, 188-193]。

(二)支持证据

挪威及中国台湾地区随访10年以上的队列研究显示失眠增加心肌梗死、卒中的发生风险^[191-192],心力衰竭的发生率也明显增加^[193]。此外,荟萃分析还发现失眠者心血管病死亡风险显著增加^[190]。荷兰一项前瞻性队列研究纳入17 887名基线无心血管病的健康受试者并随访12年,发现每日睡眠不足6 h者比7~8 h者心血管病风险增加15%,冠心病风险增加23%;此外,在健康饮食、规律身体活动、不吸烟等良好生活方式的基础上,睡眠时间充分、质量好的健康睡眠者相比睡眠不足、质量差者,包括心肌梗死、卒中及心血管死亡在内的复合心血管事件风险减少65%,心血管死亡风险降低83%^[188]。

七、保持良好的心理状态

推荐意见	推荐类别	证据级别
保持良好的心理状态,有助于降低心血管病风险 ^[194-197]	I	B

(一)概述

抑郁、焦虑、暴怒、创伤后应激障碍等精神心理异常与心血管病发生有关^[198-202]。保持乐观情绪有助于维持心血管健康^[194-195, 203]。良好的精神心理状态,还有助于降低心血管病发病及死亡风险^[194-197]。

(二)支持证据

前瞻性队列研究的荟萃分析显示,良好的心理状态与心血管病发病风险下降明确相关^[194]。一项前瞻队列研究纳入了70 021名老年女性,随访8年,发现乐观评分最高者较最低分者心血管死亡风险低38%,卒中死亡风险低39%^[196]。

血压管理

一、有助于降低血压的生活方式

推荐意见	推荐类别	证据级别
新鲜蔬菜、水果、豆类、坚果、全谷类和鱼类的摄入有助于降低血压 ^[204-209]	I	A
减少钠盐摄入,每人每日食盐摄入量逐步降至<5 g ^[210-211]	I	B
控制体重,使BMI<24 kg/m ² ;腰围<90/85 cm(男性/女性) ^[212-216]	I	B
成人每周应进行至少150 min中等强度身体活动或75 min高强度身体活动(或等效的中等强度与高强度身体活动组合) ^[217-221]	I	A
避免饮酒有助于降低血压 ^[222-225]	Ⅲ	B

(一)概述

国家“十二五”中国重要心血管病患病率调查及关键技术研究显示,男性、高龄、超重/肥胖、高血压家族史、教育程度低、吸烟和饮酒与高血压风险增加有关^[18]。

生活方式干预在任何时候对任何高血压患者(包括正常高值者和需药物治疗的高血压患者)都是合理、有效的,目的是降低血压和控制其他危险因素。干预包括合理膳食、限盐、限酒、减重和身体活动。

(二)支持证据

1. 合理膳食:研究显示 DASH 饮食可使高血压患者收缩压降低 11.4 mmHg、舒张压降低 5.5 mmHg,一般人群可分别降低 6.7 和 3.5 mmHg^[204]。DASH 饮食可有效降低冠心病和卒中风险^[205-206]。目前我国尚缺乏对高血压患者全按照 DASH 饮食进行干预的研究,评估饮食依从性的方法也有很大差异性^[226]。但研究发现对 DASH 饮食、中国膳食宝塔和替代性健康饮食依从性高的人群高血压发病率较低^[227],另外其总死亡、心血管事件和糖尿病的发生率均较低^[207-208]。一项纳入 85 例妊娠高血压患者的 RCT 中,41 例进行 DASH 饮食的患者子痫前期、早产和低出生体重儿的发生率均明显降低^[209]。

2. 减盐:2010 年全球人均钠摄入量为 3.95 g/d,有 165 万人死于钠摄入增加导致的心血管病^[210]。高钠、低钾膳食是我国人群重要的高血压发病危险因素。限制钠盐的摄入对不同种族人群均有降压作用,对亚裔人群更为显著^[228]。观察性研究也显示虽在其他国家人群中随钠摄入增加卒中发病减少,但在中国人群中二者仍然呈正相关^[211]。

血压升高个体更需限制钠盐摄入,每日食盐(氯化钠)摄入应逐渐减少至小于 5 g。除减少烹饪添加食盐外,还要减少使用含钠的调味品(酱油、味精、鱼露等)。另外,少吃加工类食物(糕点、火腿、罐头等)。推荐多吃蔬菜、水果、低脂乳制品、鱼、全谷类、纤维类、富含钾和其他矿物质的食物。

3. 控制体重:超重和肥胖人群减重 5%~10% 可降低血压,且随体重降低幅度增加血压进一步下降^[212],并可提高血压达标率^[213],减少服用降压药的种类^[214]。然而长期减重(6 个月以上)治疗的依从性明显降低,血压可随体重反弹而上升^[229-230]。超重、肥胖的高血压及正常高值血压人群,减重均具有明显的降压作用,在高血压患者(血压 >

140/90 mmHg)和接受降压药物治疗的人群血压降低幅度更大^[215]。

中国一队列研究显示,年龄大、基线超重或肥胖的中老年人群体重变化导致血压的变化更大^[216],提示此类人群需更积极地控制体重。

对于不能通过改善生活方式减重的肥胖患者,胃部环缩术可显著降低体重和血压^[231],但减重药物的降压作用非常有限^[232-233]。建议通过减重,使 BMI < 24 kg/m²,腰围 < 90/85 cm(男性/女性)。

4. 身体活动:身体活动可改善血压水平。研究显示,对于平均血压为 147/92 mmHg 中年高血压人群,通过规律的有氧运动(快步走、慢跑、骑自行车,每周 3~5 次,每次 30~60 min),可使血压降低 6.1/3.0 mmHg^[217]。有氧运动可使收缩压降低 3.84 mmHg,舒张压降低 2.58 mmHg,高血压和正常血压人群均可获益^[218]。队列研究发现,高血压患者定期进行身体活动其心血管和全因死亡风险均降低^[219]。

对于高血压患者,抗阻运动可显著降低舒张压,但对收缩压作用较弱^[234]。坚持等长阻力训练(平板撑、靠墙蹲、臀桥等)8 周以上,可获得显著的降压效果,尤其是 45 岁以上的男性高血压患者^[235]。有氧运动与抗阻运动结合与单纯的有氧运动比较,组间血压变化差异无统计学意义^[236],需注意高血压患者应慎重进行高强度有氧运动^[237]。

血压变化取决于每次身体活动的时间和频率^[238]。对于老年患者,低中强度身体活动 12 周,对血管弹性改善作用明显^[220],高龄老年高血压患者进行有氧运动(每周 2~3 次,每次 20~30 min)还有助于降低收缩压^[221]。

因此,无论高血压还是非高血压人群均建议除日常生活活动外,进行每周 4~7 d、每日累计 30~60 min 的中等强度身体活动,可采取有氧、抗阻和伸展等形式,应以有氧运动为主、无氧运动作为补充。适宜的身体活动强度须因人而异,常用活动时最大心率评估适宜中等强度身体活动。中等强度身体活动即活动时心率达到最大心率的 60%~70%,最大心率(次/min) = 220 - 年龄。高危患者活动前须接受评估。典型的身体活动计划包括 3 个阶段:(1)准备活动:5~10 min 轻度热身活动;(2)训练阶段:20~30 min 有氧或耐力身体活动;(3)放松阶段:约 5 min,逐渐减少用力,使心脑血管系统反应和身体产热功能逐渐稳定。

5. 限制饮酒:限制饮酒与血压下降显著相关,

并具有明显的量效关系,对于酒精摄入量(每日酒精摄入量>24 g)的高血压患者,减少酒精摄入可显著降低血压^[222]。酒精摄入量平均减少 67%,收缩压下降 3.31 mmHg,舒张压下降 2.04 mmHg^[223]。目前有关少量饮酒有利于心血管健康的证据不足,相关研究表明即使少量饮酒的人减少酒精摄入也可改善心血管健康,降低心血管病风险^[224]。但对于血压正常高值且有饮酒习惯的人群,减少饮酒量并不能降低其高血压发病率^[225]。

建议高血压患者不饮酒。如饮酒,每日酒精摄入量男性不超过 25 g,女性不超过 15 g。

二、降压药物治疗

推荐意见	推荐类别	证据级别
在改善生活方式的基础上,根据高血压患者的总体风险决定给予降压药物,降低心血管并发症和死亡总风险 ^[239-240]	I	A
血压超过 140/90 mmHg 的心血管病高危患者,应启动降压药物治疗 ^[240-243]	I	A
血压超过 140/90 mmHg 的心血管病低、中危患者,应考虑启动降压药物治疗 ^[243-245]	II a	A
血压 130~139/85~89 mmHg 且合并糖尿病和/或 CKD 3/4 期的高危患者,可考虑启动降压药物治疗 ^[246]	II b	C
一般高血压患者的最佳血压目标为<130/80 mmHg,基本血压目标值为<140/90 mmHg ^[239, 247-250]	I	A
糖尿病患者的降压目标为<130/80 mmHg ^[247, 251-253]	I	A
高龄老年高血压患者的血压目标可考虑为<140/90 mmHg ^[243] (虚弱老年高血压患者的血压目标需根据患者的耐受性做个体化判断)	II b	B
利尿剂、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂均可作为降压治疗的初始选择 ^[239, 252, 254-255]	I	A

(一)概述

虽然积极改善生活方式可有效降低血压,但大部分高血压患者需要在改善生活方式的基础上接受降压药物治疗。既往有关降压治疗的临床试验为确定血压目标值和降压药物的选择提供了重要的依据。

(二)支持证据

1. 降压药物治疗可显著降低心血管病风险:降压药物治疗可显著降低高血压患者心、脑、肾并发症和死亡总风险。收缩压降低 10 mmHg 或舒张压降低 5 mmHg 可使主要心血管事件发生率降低 20%、总死亡率降低 10%~15%、卒中发生率降低 35%、冠心病发生率降低 20%、心力衰竭发生率降低 40%^[239-240]。无论基线血压和/或心血管病风险水平如何,是否合并糖尿病和 CKD,不同年龄、种族和性别的高血压患者进行降压治疗均可降低相关事

件的发生率^[239, 241],但正常高值人群降压治疗获益仅限于合并冠心病者。

2. 强化降压治疗的疗效和安全性: ACCORD、SPRINT 和 SPS3 研究^[247-249]均是近期有关强化降压(将收缩压降至 130 mmHg 以下)的研究,入选人群分别为糖尿病、心血管病高危和腔隙性脑梗死患者。入选人群按照血压目标分组,积极干预组的血压分别降至 119、121 和 127 mmHg,虽然 ACCORD 研究中心血管主要终点事件发生情况组间差异未见统计学意义,但强化降压组卒中发生率显著降低(40%)。SPRINT 研究中主要终点事件发生率组间差异则有统计学意义($HR=0.75, 95\%CI\ 0.64\sim0.89, P<0.001$)。SPS3 研究中主要终点事件(卒中)发生率有降低趋势($HR=0.81, 95\%CI\ 0.64\sim1.03, P=0.08$)。虽然 SPRINT 研究采用的无人看管的自动血压测量方法与常规血压测量有所不同,可能影响研究结果,但后续的荟萃分析结果仍支持强化降压治疗^[250]。

另一项荟萃分析显示,基线收缩压>160 mmHg 的患者,收缩压每降低 10 mmHg 主要心血管事件和死亡的获益与基线血压 130~139 mmHg 的人群类似,研究还显示收缩压<130 mmHg 人群心血管事件和死亡减少^[239]。该分析结果显示强化降低收缩压除可使有心血管合并症、糖尿病和 CKD 患者获益外,无合并症患者也可获益,但此类患者多合并多重心血管病危险因素。

ACCORD 和 SPRINT 研究结果显示,虽然强化降压可增加不良反应,但并未增加严重不良反应。但荟萃分析结果显示将收缩压进一步降至 120 mmHg 以下,则因不良反应停药发生率增加^[256]。

3. 1 级高血压患者的降压治疗:对 1 级高血压(140~159/90~99 mmHg)患者进行药物治疗可降低其心血管并发症的发生率^[240-242]。有关主要终点的研究,即使是 1 级高血压无其他合并症的患者也因存在多重危险因素或糖尿病,其心血管病风险多为高及以上,因此相关研究的证据主要局限于心血管病高危患者。关于 1 级低中危高血压人群初始降压药物治疗的直接证据主要来自 HOPE3 研究的亚组分析,即中等风险的 1 级高血压患者(收缩压>143.5 mmHg,平均 154.1 mmHg),收缩压降低 6.0 mmHg 时主要终点事件显著减少^[243]。

4. 血压正常高值者的降压治疗:有研究入选了无心血管合并症或糖尿病的血压为正常高值的人群,发现使用血管紧张素 II 受体阻滞剂和血管紧张

素转换酶抑制剂治疗 2 年可降低此类人群高血压的发病率^[257-258]。但心血管病低中危人群使用降压药物未见心血管终点事件获益^[246]。虽然目前仍缺乏关于无心血管合并症的高危正常高值血压人群降压药物治疗的研究,但因血压为 130~139/85~89 mmHg 且合并糖尿病或 CKD 3/4 期患者的血压控制目标通常更为严格,使用降压药物是合理的。

5. 总体风险不同的患者降压治疗的效果存在差异:根据总体风险对高血压患者进行降压治疗可降低其总心血管并发症的发生率,总体风险不同疗效不同^[244-245],基线风险越高治疗绝对获益越大,但仍存在高剩余风险。对于心血管终点事件的影响,无论基线总体风险如何,降压治疗获益主要来自减少卒中事件。对于心血管病低危患者,降压治疗减少心肌梗死、心力衰竭、心血管死亡和总死亡的疗效有限。对于血压 140/90 mmHg 以下的患者,仅有证据显示合并冠心病的高危患者可从降压治疗中获益^[241]。

6. 糖尿病患者降压治疗的获益:研究显示对于合并高血压的 1 型糖尿病患者采用降压药物治疗可改善其视网膜病变^[259],尚缺乏有关心血管终点事件的研究。

有关合并高血压的 2 型糖尿病患者的大规模临床试验显示,降压治疗可显著减少其心血管并发症和总死亡^[251]。ACCORD 研究强化降压治疗,即将收缩压降至 119 mmHg 及以下,患者总心血管事件发生率有降低趋势,其中卒中发生率降低显著^[247]。荟萃分析同样显示 2 型糖尿病患者血压降至 130/80 mmHg 以下,只有卒中发生率显著降低^[252-253]。对 ACCORD 研究进一步分析,排除降糖治疗的交互作用后,发现收缩压降至 130 mmHg 以下患者总体心血管事件发生率降低,但收缩压 120 mmHg 以下的患者心血管事件有增加趋势^[260]。支持舒张压 < 80 mmHg 的证据主要来自 ADVANCE 和 ACCORD 研究,强化血压控制组的舒张压均降至 80 mmHg 以下。

7. 不同年龄人群血压的降压治疗:对 40~69 岁人群的队列随访研究发现,血压从 115/75 mmHg 开始,舒张压每升高 10 mmHg,致死性卒中风险增加 2 倍,缺血性心血管病死亡风险增加 2 倍,在 80~89 岁人群中血压水平与心血管病死亡仍存在正相关关系。随年龄增加,年病死率增加。不同性别间年龄特异性相关的死亡男性和女性近似。

需注意,迄今为止有关老年高血压患者降压治疗的研究均不包括虚弱老年人。这些试验,包括关于 80 岁以上的老年高血压患者的临床试验,入选

者的收缩压>160 mmHg,另外一些研究入选的老年高血压患者在基线时已服用降压药物,为 1 级高血压患者^[243]。研究发现收缩压降至 140 mmHg 以下可降低此类患者心血管事件发生率。虚弱老年人的血压管理应避免降压过度致不耐受。

8. 不同年龄、不同总体风险的高血压患者降压治疗的费用效益:高风险人群治疗费效比最佳,而对低心血管病风险人群需综合考虑患者意愿和费用支出^[261]。SPRINT 研究显示严格血压控制组治疗费效比优于标准治疗组^[262]。

9. 不同降压药的疗效:降压治疗的获益主要来自血压降低本身,五大类降压药物(利尿剂、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂)在减少总心血管事件方面作用近似^[239, 252, 254-255],均可作为降压治疗的初始选择。不同药物对于单一终点事件的影响不同,β受体阻滞剂减少卒中的作用弱于其他四类降压药物,而钙通道阻滞剂预防心力衰竭的作用较弱。不同药物有不同的优势作用人群,对于不同靶器官损害人群的影响不同。在不良反应方面也存在差异。单片固定复方制剂有协同降压的作用,可改善患者依从性。其他降压药物包括α受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、肾素抑制剂、中枢神经系统抑制剂,通常不作为首选药物。

血脂管理

一、血脂目标推荐

推荐意见	推荐类别	证据级别
采取空腹状态下静脉血检测血脂 ^[263]	I	C
TC 应作为评估 ASCVD 风险的指标	I	C
HDL-C 应作为评估 ASCVD 风险的指标	I	C
LDL-C 应作为评估 ASCVD 风险的指标和降脂治疗靶点	I	C
TG 应作为风险增强因素用于部分患者 ASCVD 风险评估	I	C
非 HDL-C 作为 ASCVD 风险评估指标和干预靶点,特别是合并高 TG、糖尿病、肥胖及 LDL-C 极低的极高危患者,可以替代 LDL-C ^[264-268]	I	C
ApoB100 作为致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的可靠检测指标,在合并高 TG、糖尿病、肥胖及 LDL-C 极低患者中作为 ASCVD 风险预测和干预指标优于非 HDL-C,可替代 LDL-C ^[264-268]	I	C
成人一生中应考虑至少测定 1 次 Lp(a)以筛查极高水平人群, Lp(a)>430 nmol/L (180 mg/dl) 的患者 ASCVD 风险相当于 FH 杂合子 ^[57, 269-272]	II a	C
有早发冠心病家族史的人群应检测 Lp(a),中危人群应检测 Lp(a),作为风险增强因素 ^[57, 269-272]	II a	C

(一)概述

要评估个体的 ASCVD 风险,必须首先测定血脂水平。Framingham 风险评估模型和汇总队列方程中需测定 TC 和 HDL-C^[9]。在欧洲相关指南的 ASCVD 风险评估模型(SCORE)中,TC 是重要的评估指标,而 HDL-C 可进一步增加风险评估的准确性^[33]。LDL-C 在所有的临床干预研究中均作为治疗靶点和疗效判断指标,在中国的 ASCVD 风险评估模型中其也是重要的风险评估因素^[3]。ACC/AHA 以及 ESC 相关指南中的风险评估模型,只纳入了 TC 和 HDL-C 两项血脂指标,这些模型主要源于早期(20 世纪 70 至 80 年代)队列,当时主要关注这两个指标。但随着对血脂代谢异常认识地加深,发现其他血脂指标对 ASCVD 风险也有独立预测价值。通常情况下 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 相关性很好,但在部分 TG 升高的患者(如肥胖、代谢综合征及糖尿病),LDL-C 则不能准确反映 ASCVD 风险,因富含 TG 的脂蛋白颗粒也是致动脉粥样硬化 ApoB 颗粒的重要组成成分,TG 升高时 LDL-C 颗粒占 ApoB 颗粒的比重减少,此时单独检测 LDL-C 容易低估 ASCVD 风险。

Lp(a)是在低密度脂蛋白(LDL)颗粒表面结合了载脂蛋白 a(Apo a)的脂蛋白,其与 LDL-C 颗粒一样能致动脉粥样硬化,而 Apo a 与纤溶酶原具有类似结构,可与纤溶酶原受体结合,促进血栓形成。一生中需至少测定 1 次 Lp(a)水平,如 ≥ 430 nmol/L (180 mg/dl),则终生 ASCVD 风险显著升高,相当于 FH 杂合子的风险。但在以往的 ASCVD 风险评估模型中没有纳入 Lp(a),2019 年 AHA 及 ESC 相关指南中均将其作为 ASCVD 风险评估的辅助因素^[9, 33]。

(二)支持证据

血脂检测通常采集空腹(禁食 8 h 以上)静脉血,餐后血标本的 TG 通常升高。虽然关于欧洲人群的研究提示餐后 LDL-C 水平变化不大,建议可采用非空腹血脂^[273],但国内研究显示普通饮食后 2~4 h LDL-C 水平有较大降幅(0.24~0.56 mmol/L)^[263, 274],根据餐后 LDL-C 水平可能高估降脂治疗的达标率,因此仍建议采用空腹静脉血检测血脂作为 LDL-C 达标的依据。

关于降脂目标的推荐目前存在争议,多数指南推荐 LDL-C 作为首要目标,非 HDL-C 和 ApoB 作为次要目标,但有研究显示非 HDL-C 和/或

ApoB 对 ASCVD 的预测价值优于 LDL-C^[264-268]。因此也有指南将非 HDL-C 作为首要目标^[275-278]。本《指南》推荐 LDL-C 作为首要指标,非 HDL-C 作为替代指标。但对于合并糖尿病、代谢综合征、肥胖及高 TG 患者,非 HDL-C 作为首要目标。有关 Lp(a)的观察性研究显示参考 Lp(a)可增加 ASCVD 危险分层的准确性^[57, 269-272],虽不作为降脂治疗的目标,但建议 ASCVD 中危以上的患者检测 Lp(a)。

二、降胆固醇目标推荐

推荐意见	推荐类别	证据级别
糖尿病合并 ASCVD 高风险的患者 LDL-C 目标为 <1.8 mmol/L (70 mg/dl) 或较基线下降 $>50\%$ ^[279-284] ; 非 HDL-C 目标为 <2.6 mmol/L (100 mg/dl) ^[285-288]	I	A
非糖尿病的 ASCVD 高危患者 LDL-C 目标为 <2.6 mmol/L (100 mg/dl) ^[279-282, 288-289] ; 非 HDL-C 目标为 <3.4 mmol/L (130 mg/dl)	I	A
ASCVD 中危患者 LDL-C 目标为 <2.6 mmol/L (100 mg/dl) ^[279-282, 290-291] ; 非 HDL-C 目标为 <3.4 mmol/L (130 mg/dl)	I	A
ASCVD 低危患者 LDL-C 目标为 <3.4 mmol/L (130 mg/dl) ^[280] ; 非 HDL-C 目标为 <4.2 mmol/L (160 mg/dl)	IIa	B

注:糖尿病合并 ASCVD 高风险的患者指年龄 ≥ 40 岁的糖尿病患者,或 20~39 岁患有糖尿病且 ASCVD 总体风险为高危者

(一)概述

研究证实无论采用什么方式,将 LDL-C 降得越低、持续时间越长,ASCVD 风险降低越多,目前未发现 LDL-C 与 ASCVD 失关联的阈值。因此,理论上所有个体只要降低 LDL-C 均可降低 ASCVD 发生风险。但考虑到药物治疗的成本及潜在的不良反应,目前临床上需根据 ASCVD 基线风险制定降脂目标。

(二)支持证据

有关 ASCVD 预防血脂目标设定的依据主要源于 RCT,部分来自于观察性研究和基因孟德尔 RCT,尽管这些研究没有系统探索 LDL-C 的特定目标值,但荟萃分析结果显示 LDL-C 降低越多、持续时间越长,ASCVD 风险降低越多^[279-282]。研究未发现 LDL-C 降低的无效阈值,也未发现 LDL-C 降低本身的不良反应。LDL-C 下降与 ASCVD 相对风险下降呈线性相关,提示 LDL-C 降得越低 ASCVD 风险越低。但在确定 LDL-C 治疗目标时,要考虑降脂的成本效益。要保证合适的成本效益需考虑两项因素,一是治疗后 LDL-C 的绝对下降值,二是治疗对象的基线风险。因此要根据基线 ASCVD 风险制定

LDL-C 目标,即基线风险越高 LDL-C 目标越低。虽然所有 ASCVD 高危患者的 LDL-C 目标应一致,但考虑到糖尿病合并 ASCVD 高危患者的心血管事件风险更大其 LDL-C 目标应更低。75 岁以上的老年人群一级预防的降脂治疗证据不充分,因此没有特别推荐。同时,部分患者特别是基线 TG 升高的患者(如肥胖、代谢综合征及糖尿病患者),其 LDL-C 不能很好的代表所有致动脉粥样硬化脂蛋白,即含 ApoB 的脂蛋白,此时非 HDL-C 可作为含 ApoB 脂蛋白的替代指标用于 ASCVD 风险评估。

虽然所有他汀类药物及近来的非他汀类药物的相关研究都以 LDL-C 为目标,但有证据显示非 HDL-C 能更好地代表致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒^[265-266]。他汀类药物治疗的荟萃分析显示,与 LDL-C 比较非 HDL-C 达标能更好地预测 ASCVD 剩余风险^[267-268],因此部分指南和共识将非 HDL-C 作为首要目标^[275-278]。目前推荐的非 HDL-C 目标为 LDL-C 目标+0.8 mmol/L [0.8 mmol 代表极低密度脂蛋白(VLDL)颗粒携带的胆固醇],但非 HDL-C 与 LDL-C 差值受基线 LDL-C 及 TG 水平影响,LDL-C 与非 HDL-C 的对比研究发现,当 LDL-C 为 2.6 mmol/L 时对应的非 HDL-C 为 3.2 mmol/L,差值为 0.6 mmol/L^[285-286],与我国相关研究结果一致^[287]。所以当 LDL-C 水平很低时(<2.6 mmol/L),相应非 HDL-C 目标的增加值(VLDL-C)应同步下调(<0.8 mmol/L)。如 2017 年美国内分泌协会糖尿病管理指南首次将 ASCVD 超高危患者 LDL-C 目标值设为 1.4 mmol/L,而相应的非 HDL-C 目标为 2.1 mmol/L^[278]。鉴于我国临床医师更习惯以 LDL-C 为目标,本《指南》仍然推荐 LDL-C 作为第一目标,非 HDL-C 作为替代目标。对 TG 升高人群(糖尿病、代谢综合征、肥胖等)和 LDL-C 较低但 ASCVD 极高危的人群应采用非 HDL-C 作为第一目标。非 HDL-C 目标仍采用 LDL-C 目标+0.8 mmol/L。

三、调脂治疗中的饮食管理

推荐意见	推荐类别	证据级别
应考虑采用不饱和脂肪酸(植物油)替代饱和脂肪酸(动物油、棕榈油等)以降低血清胆固醇水平 ^[292-293]	Ⅱa	A
避免摄入反式脂肪(氢化植物油等) ^[292、294]	Ⅲ	A
ASCVD 中低危人群应考虑限制食物胆固醇摄入(<300 mg/d) ^[295-301]	Ⅱa	B
ASCVD 高危人群或合并高 TC 血症患者应考虑限制胆固醇摄入(<200 mg/d) ^[299-301]	Ⅱa	B

(一)概述

降低致动脉粥样硬化脂蛋白最基本的措施是改善生活方式,其中饮食对血脂水平影响最大,健康饮食是降低胆固醇的关键。

关于 ASCVD 一级预防中的饮食推荐,较为一致的认识是推荐限制饱和脂肪酸及反式脂肪的摄入^[292-294],增加果蔬、谷薯类及鱼类摄入的地中海饮食模式^[86]。对饮食胆固醇及鸡蛋的推荐存在分歧。2015 至 2020 年美国饮食指南关于饮食胆固醇推荐的描述存在矛盾,AHA/ACC 相关指南提到胆固醇不应成为令人担忧的营养素^[302],但在健康饮食模式中却提到应尽量少吃胆固醇^[303]。实际上胆固醇、饱和脂肪酸及动物蛋白往往同时存在于食物中,很难界定胆固醇含量高而饱和脂肪酸含量低的食物。关于饮食胆固醇及鸡蛋摄入与血清胆固醇水平及 ASCVD 风险的研究结果不一致。不同指南采纳不同研究结果导致结论不同。

与欧美心血管病逐年下降的趋势不同,我国心血管病发生呈上升趋势,且血脂异常人群也同步上升,2012 至 2014 年人群血 LDL-C 水平较 2002 年上升了近 50%^[21]。我国面临的严峻形势提示需加强控制高胆固醇饮食的摄入,不能跟随欧美的饮食指南放开对胆固醇的限制。建议针对不同人群设定不同饮食胆固醇和鸡蛋黄的摄入标准,ASCVD 中低危人群限制每日胆固醇摄入量<300 mg;对于高危或血胆固醇水平升高的人群,每日胆固醇摄入量应更低(<200 mg)。

(二)支持证据

1. 饮食中胆固醇含量影响血胆固醇水平:多数研究发现饮食胆固醇与血浆 LDL-C 升高有关。研究显示健康年轻男性每日消耗 0、1、2 和 4 个鸡蛋使胆固醇摄入量从 128 mg 逐渐增加至 858 mg 时,其血浆 LDL-C 水平同步增加,饮食胆固醇每增加 100 mg LDL-C 增加 1.5 mg/dl (0.04 mmol/L)^[296]。而对于女性,饮食胆固醇对血浆胆固醇的影响则更为明显,每日消耗 0、1 和 3 个鸡蛋使胆固醇摄入量从 108 mg 逐渐增加至 667 mg 时,每增加 100 mg 饮食胆固醇血浆 LDL-C 水平增加 2.1 mg/dl (0.05 mmol/L)^[295]。荟萃分析结果显示每日食用 1~3 个蛋黄可使 LDL-C 增加 4~12 mg/dl (0.10~0.31 mmol/L),如此以往会产生很大不利影响。在饮食胆固醇摄入与血胆固醇关系中,胆固醇摄入量与血清

LDL-C 的关系较 HDL-C 密切,因此研究者建议限制鸡蛋摄入^[304]。另一项荟萃分析结果显示胆固醇摄入量减少 200 mg 可使血胆固醇降低约 4 mg/dl (0.1 mmol/L)^[305]。2020 年 AHA 发布了饮食胆固醇与心血管病的科学建议,认为饮食高胆固醇与血胆固醇水平升高有关,但考虑到推荐具体饮食胆固醇含量不易执行,遂只笼统推荐了健康饮食模式,如地中海饮食和 DASH 饮食^[124]。

2. 鸡蛋及饮食中胆固醇影响 ASCVD 风险: 一项前瞻性研究纳入了 5 672 例女性糖尿病患者,发现每摄入 200 mg 胆固醇或 1 000 kcal 热量心血管病风险增加 37%^[297]。另外一项研究结果提示摄入鸡蛋增加新发糖尿病风险^[306]。关于饮食对临床终点的影响很难进行 RCT 设计,多数为观察性研究,其结果受诸多混杂因素影响,遂易出现矛盾。胆固醇基线水平可能会影响饮食选择,如基线胆固醇水平高的人可能较少吃鸡蛋或高胆固醇食物,而基线胆固醇低的人则不然。荟萃分析也一样,当纳入的研究异质性高且分析时未全面严格控制其他混杂因素时,很难得出一致结论^[122]。2019 年一项荟萃分析纳入了 6 项高质量队列研究,通过去除极端饮食人群,统一量化每项研究的胆固醇含量,采用不同模型控制了其他饮食成分的影响,特别是控制了个体的总热量和基线胆固醇水平,结果显示饮食中胆固醇含量及鸡蛋数量与心血管病发生及全因死亡呈量效关系,每日每增加 300 mg 胆固醇摄入,冠心病风险增加 17%、全因死亡增加 18%^[299]。而其他发现胆固醇或鸡蛋摄入不影响心血管病风险的荟萃分析均未对基线胆固醇水平及总热量进行控制^[307-309]。

3. 孟德尔基因 RCT 提示饮食胆固醇影响 ASCVD 风险:孟德尔基因 RCT 显示,与肠道胆固醇吸收相关基因 NPC1L1 突变可导致 LDL-C 水平下降,NPC1L1 基因突变携带者 LDL-C 水平平均下降 12%,冠心病风险下降 53%^[300]。另一项孟德尔基因 RCT 也显示,当 NPC1L1 基因突变与胆固醇合成相关的 HMGCR 基因突变导致 LDL-C 同幅下降时,其冠心病风险下降幅度相同^[301]。提示抑制肠道来源的胆固醇吸收与抑制肝脏胆固醇合成同样能减少 ASCVD 风险,间接支持应限制胆固醇摄入。

四、降胆固醇药物治疗

推荐意见	推荐类别	证据级别
所有 ASCVD 中高危人群均需生活方式干预	I	B
中等强度他汀类药物作为降脂达标的起始治疗 ^[283, 290, 310-313]	I	A
中等强度他汀类药物联合依折麦布治疗 LDL-C 不能达标者联合依折麦布治疗 ^[314-315]	I	B
LDL-C>4.9 mmol/L 且合并其他心血管病危险因素*的患者,中等强度他汀类药物联合依折麦布不能达标者,应考虑联合前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9(PCSK9)单克隆抗体治疗 ^[316-317]	II a	B
不能耐受他汀类药物治疗的 ASCVD 中高危患者应考虑使用依折麦布进行治疗 ^[314]	II a	C
不能耐受他汀类药物的 ASCVD 高危患者可考虑使用 PCSK9 单克隆抗体进行治疗 ^[316-317]	II b	C
非透析 CKD 患者应该考虑使用中等强度他汀或他汀类药物联合依折麦布进行治疗 ^[315, 318]	II a	B
不建议持续透析的 CKD 患者使用他汀类药物预防 ASCVD ^[319-320]	III	A

注:*其他心血管病危险因素包括高血压、吸烟、早发冠心病家族史及肥胖

(一)概述

ASCVD 一级预防首先推荐健康生活方式,包括饮食、身体活动、控制体重、戒烟和限制饮酒等。当改善生活方式不能使血脂达标时应考虑药物治疗。降胆固醇药物在 ASCVD 预防中具有重要作用,根据机制可分为抑制胆固醇合成的他汀类药物、抑制胆固醇吸收的依折麦布及胆酸螯合剂以及抑制 LDL 受体降解的 PCSK9 抑制剂。上述三类药物是目前临床常用的降胆固醇药物。此外还有用于纯合子 FH 的特殊药物,包括抑制肝脏分泌 VLDL 的微粒体 TG 转移蛋白(MTP)抑制剂(如洛美他派)和抑制 VLDL 载脂蛋白生成的 Apo B100 反义核苷酸(如米泊美生)。纯合子 FH 是一类罕见血脂异常疾病,治疗较为特殊,已有专病指南,本《指南》不做讨论,但杂合子 FH 表型较为常见,其治疗措施与普通高危人群相同。

他汀类药物用于 ASCVD 一级预防证据最为充分。大量研究证实他汀类药物可显著降低高、中甚至低危人群的 ASCVD 风险。研究人群基线平均 LDL-C 水平从 192 mg/dl (4.9 mmol/L) 到 108 mg/dl (2.8 mmol/L),包括高、中、低危人群,结果一致显示他汀类药物可显著降低 ASCVD 风险,且 LDL-C 降低越多其风险降低越多。

尽管他汀类药物是降胆固醇治疗的基础,但其剂量增加 1 倍 LDL-C 降低效果只能增加 6%,且有潜在的不良反应,如肝功能损害、肌病及新发糖尿

病等。结合我国人群对大剂量他汀的耐受性较欧美人群差,我们不建议使用高强度大剂量他汀,推荐起始使用中等剂量或中等强度他汀。不能耐受他汀或单独使用 LDL-C 不能达标者可单独或联合使用非他汀类药物,如依折麦布、PCSK9 单克隆抗体。血脂康具有较好的安全性,在中国人群二级预防研究中显示出临床获益^[321],可作为中等强度的降胆固醇药物使用或他汀不耐受者的替代药物。

由于非他汀类药物的良好疗效及耐受性,中等强度他汀联合非他汀类药物达到强化降胆固醇目标已成为最常用的治疗方法。高危患者要达到 LDL-C 下降 50%,只有大剂量的强效他汀如阿托伐他汀 80 mg 或瑞舒伐他汀 20 mg 才能达到,但我国患者很少能耐受这种高强度的他汀长期应用。而多数中等强度他汀联合依折麦布 10 mg 或单独使用 PCSK9 单克隆抗体均可达到上述目标^[322]。鉴于 PCSK9 单克隆抗体的价格较高,我们推荐降胆固醇药物的顺序首先是中等强度他汀,不达标者联合应用依折麦布;对于 LDL-C>4.9 mmol/L 且合并其他心血管病危险因素的高危患者,可考虑使用他汀联合 PCSK9 单克隆抗体(表 5)。

(二)支持证据

1. 他汀类药物与 ASCVD 一级预防:他汀类药物在 ASCVD 一级预防中发挥作用的证据众多。WOSCOPS 研究纳入平均 LDL-C 为 192 mg/dl (4.9 mmol/L)但无明确心血管病者为研究对象,发现普伐他汀 40 mg 可使一级终点事件发生率降低 31%、心血管死亡率降低 32%、全因死亡率降低 22%^[310]。该研究人群的平均 LDL-C 为 192 mg/dl (4.95 mmol/L),5 年非致死性心肌梗死及冠心病死亡高达 7.9%,属于心血管病高危人群。在普通人群中,基线 LDL-C>190 mg/dl (4.9 mmol/L)者较 LDL-C<130 mg/dl (3.4 mmol/L)者 30 年 ASCVD 风险高出 5 倍^[43],提示 LDL-C>190 mg/dl (4.9 mmol/L)时需要积极进行降胆固醇治疗。HOPE3 研究针对 LDL-C 不高、心血管病中危人群,入选时人群平均 LDL-C 为 127.8 mg/dl (3.3 mmol/L),发现瑞舒伐他汀 10 mg 可使其心血管病风险降低 24%^[290]。JUPITER 研究结果显示,即使是基线血脂水平偏低 [LDL-C 108 mg/dl (2.8 mmol/L)] 的低危人群,瑞舒伐他汀 20 mg 也可使其心血管联合终点事件发生率降低 46%。JUPITER 研究事后分析显示,根据对瑞舒伐他汀反应的差异将治疗组人群分为 LDL-C 降低≥50% 和<50% 组,与安慰剂组比较一级终点事

表 5 达到不同降胆固醇强度的药物及其剂量以及联合用药选择

降胆固醇强度	药物及其剂量以及联合用药选择
低强度 (LDL-C 降低幅度<30%)	辛伐他汀 10 mg 普伐他汀 10~20 mg 洛伐他汀 10~20 mg 氟伐他汀 40 mg 匹伐他汀 1 mg 血脂康 1.2 g 依折麦布 10 mg
中等强度 (LDL-C 降低幅度30%~49%)	阿托伐他汀 10~20 mg 瑞舒伐他汀 5~10 mg 辛伐他汀 20~40 mg 普伐他汀 40 mg 洛伐他汀 40 mg 氟伐他汀缓释片 80 mg 匹伐他汀 2~4 mg 辛伐他汀 10 mg+依折麦布 普伐他汀 20 mg+依折麦布 洛伐他汀 20 mg+依折麦布 氟伐他汀 40 mg+依折麦布 匹伐他汀 1 mg+依折麦布 血脂康 1.2 g+依折麦布
高强度 (LDL-C 降低幅度50%~60%)	阿托伐他汀 40~80 mg 瑞舒伐他汀 20 mg 辛伐他汀 20~40 mg+依折麦布 普伐他汀 40 mg+依折麦布 洛伐他汀 40 mg+依折麦布 氟伐他汀 80 mg+依折麦布 匹伐他汀 2~4 mg+依折麦布 阿托伐他汀 10~20 mg+依折麦布 瑞舒伐他汀 5~10 mg+依折麦布 PCSK9 单克隆抗体
超高强度 (LDL-C 降低幅度>60%)	阿托伐他汀 40~80 mg+依折麦布 瑞舒伐他汀 20 mg+依折麦布 中等剂量他汀+PCSK9 单克隆抗体 依折麦布+PCSK9 单克隆抗体

注:PCSK9 为前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9

件发生率分别低了 57% 和 39%^[323],提示 LDL-C 下降>50% 可作为强化降胆固醇获益的目标。首个有关亚洲人群降胆固醇治疗与心血管病一级预防的研究结果显示,与单纯饮食控制组比较,饮食控制+普伐他汀 10~20 mg 组患者首次冠心病事件发生率低了 33%^[311]。关于糖尿病和高血压患者的一级预防研究也证实心血管病高危人群可从中等强度他汀类药物治疗中获益^[283, 312-313]。

荟萃分析结果显示,无论是否存在基础心血管病、基线心血管病风险如何^[280]、基线 LDL-C 水平高低^[288]、他汀类药物种类和剂量如何,LDL-C 每降低 1 mmol/L、持续 5 年,人群心血管病风险降低 21%、

全因死亡风险下降 12%^[289]。

有关 75 岁以上老年人他汀类药物心血管病一级预防的证据较少。PROSPER 研究的对象为 70~82 岁老年人群,其中 50% 是心血管病高危人群,50% 患有心血管病。结果显示,普伐他汀 40 mg 组主要不良心血管事件(MACE)风险较安慰剂低 15%^[324]。2019 年一项包括 28 项他汀类药物治疗相关研究的荟萃分析显示,75 岁以上组及 75 岁及以下 4 个年龄组人群均可能从他汀类药物治疗中获益,但没有基础心血管病的两个老年组(70~75 岁,>75 岁)的获益程度有下降趋势^[325]。

CKD 是 ASCVD 的高危因素,而他汀类药物降低 ASCVD 风险的作用又受肾功能的影响。他汀类药物可显著降低轻中度肾功能不全患者心血管病的风险^[326],但对于重度肾功能不全的患者其心血管保护作用降低^[319-320]。荟萃分析结果显示他汀类药物降低心血管病风险的幅度随 eGFR 下降而下降^[318]。

2. 非他汀类药物与 ASCVD 一级预防: EWTOPIA75 研究结果显示,依折麦布 10 mg 可使 75 岁及以上的无冠心病老年人群心脏性猝死、心肌梗死和冠状动脉血运重建后卒中风险下降 34%^[314]。提示依折麦布可作为老年人群 ASCVD 一级预防用药。

有关他汀联合非他汀类药物心血管病一级预防的研究较少。SHARP 研究是以 CKD 患者为对象的联合降脂心血管病保护作用的研究。该研究纳入了无明确心血管病史的中重度 CKD 患者(包括透析和非透析者),采用辛伐他汀 20 mg 联合依折麦布 10 mg 进行干预,尽管与安慰剂组比较联合治疗组患者平均 LDL-C 仅低了 0.85 mmol/L,但其非致死性心肌梗死、心源性死亡、非出血性卒中及血运重建风险低 17%。提示辛伐他汀 20 mg 联合依折麦布 10 mg 可降低中重度 CKD 患者 ASCVD 风险^[315]。

目前尚缺乏单纯 PCSK9 抑制剂在 ASCVD 一级预防中作用的研究。2 项短期探索性研究纳入了 ASCVD 高危人群及患者,发现在他汀类药物治疗的基础上加用 PCSK9 抑制剂可显著减少心血管事件风险。OSLER 研究的对象为 4 465 例结束了依洛尤单抗 2~3 期研究的患者,按 2:1 比例随机分为常规他汀治疗+依洛尤单抗组和常规他汀治疗组。平均随访 11.1 个月,结果显示依洛尤单抗组患者平均 LDL-C 水平由 120 mg/dl(3.1 mmol/L)降至 48 mg/dl

(1.2 mmol/L)(降幅 61%),1 年心血管事件风险下降 53%。该研究人群 80% 具有心血管病危险因素,但只有 20% 存在基础冠心病^[316]。因此该研究可视为 ASCVD 高危人群一级预防的证据。ODDYSEY 长期研究纳入 ASCVD 高危患者 2 341 例(其中 70% 患有冠心病),按 2:1 比例随机分为常规他汀治疗+阿立西尤单抗组和常规他汀治疗组,随访 78 周,结果显示与常规他汀治疗组比较,阿立西尤单抗组 LDL-C 水平低了 62%,心血管不良事件风险低了 48%。该研究中只有 30% 的人符合 ASCVD 一级预防标准^[317]。

五. TG 管理与 ASCVD 一级预防

推荐意见	推荐类别	证据级别
ASCVD 高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如 TG>2.3 mmol/L, 应考虑给予大剂量二十碳五烯酸乙酯(IPE)(2 g, 每日 2 次)进一步降低 ASCVD 风险 ^[327-328]	Ⅱa	B
ASCVD 高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如 TG>2.3 mmol/L, 可以考虑给予非诺贝特进一步降低 ASCVD 风险 ^[329-330]	Ⅱb	B

(一)概述

富含 TG 的 VLDL 颗粒及残粒携带了循环中的大部分 TG。TG 升高与 ASCVD 风险增加相关,但校正非 HDL-C 后二者的相关性消失^[55]。同样,如果按非 HDL-C 变化幅度计算,贝特类药物降低 TG 对 ASCVD 风险的影响与相同降幅的 LDL-C 一致^[281],提示降低 TG 对 ASCVD 的影响是通过降低涵盖了富含 TG 脂蛋白的非 HDL-C 来实现的。此外,孟德尔基因 RCT 也支持 TG 与冠心病具有因果关系,但需注意这些基因对 HDL-C、LDL-C 或 Lp(a)亦有影响。2019 年的一项基因 RCT 发现,当降 TG 相关脂蛋白酯酶(LPL)基因变异与降 LDL-C 相关 LDL 受体基因变异导致 ApoB 变化幅度相同时,他们对 ASCVD 风险的影响也相同^[331]。提示富含 TG 脂蛋白及其残粒与 ASCVD 的因果关系是由 ApoB 脂蛋白颗粒而不是 TG 本身决定的。既往研究发现即使在校正 LDL-C 的作用后,贝特、烟酸及 n-3 脂肪酸 3 种降 TG 药物使用后 TG 降低仍与 MACE 减少相关。

TG 升高与不良生活方式及饮食密切相关,身体活动和饮食控制可减少肥胖及胰岛素抵抗,从而有效降低 TG,饮酒是 TG 升高的非常重要的危险因素,对于 TG 高的人群酒精摄入量限制应更为严格。饮食中除限制脂肪摄入外,还需注意减少精制碳水化合物摄入,应多摄入富含纤维素的低糖食物(如全谷类粗粮)。

(二)支持证据

1. 贝特类药物与 ASCVD 一级预防: CPIT、HHS、VA-HIT、BIP、LEADER、FIELD^[329] 和 ACCORD^[332] 研究是目前我们检索到的有关贝特类药物与临床终点事件的 RCT 研究,共 7 项。FIELD 研究的对象为 2 型糖尿病患者,其中 78% 入选时无心血管病史或证据,发现进行了一级预防的人群其主要和次要终点事件发生率分别下降 25% 和 11%^[329],证明非诺贝特可减少 ASCVD 高危人群的心血管事件。ACCORD 研究为首个他汀类药物联合贝特类药物的大规模 RCT。研究对象为 2 型糖尿病患者,其中 74% 既往无心血管病史,入选者在辛伐他汀治疗基础上随机进行非诺贝特或安慰剂治疗。结果显示两组间主要和次要终点事件发生率差异均无统计学意义。进一步对 TG≥204 mg/dl (2.3 mmol/L) 伴 HDL-C≤34 mg/dl (0.88 mmol/L) 的亚组人群进行分析,发现非诺贝特可使复合终点事件的发生率减少 31%^[332],提示他汀类药物联合贝特类药物可减少高 TG、低 HDL-C 的糖尿病患者的心血管事件。荟萃分析结果显示,贝特类药物减少高 TG、低 HDL-C 人群的心血管事件^[333-335]。总体而言,目前贝特类药物可减少心血管事件的证据远不如他汀类药物充分。

2. n-3 脂肪酸对心血管病的影响:几项大规模的 RCT (如 ORIGIN、ASCEND、VITAL 研究) 均显示,低剂量 n-3 脂肪酸 (1 g/d) 并不能降低 ASCVD 高危患者的心血管病风险^[336-338]。n-3 脂肪酸的作用可能与剂量及种类有关。如 JELIS 研究纳入 18 645 例胆固醇升高的患者,在他汀治疗的基础上随机分为 1.8 g EPA 干预组和安慰剂组,结果显示 EPA 干预组 MACE 发生率降低 19% ($P=0.011$)^[327]。REDUCE-IT 研究的对象为他汀类药物治疗后 TG 仍高 (1.7~5.6 mmol/L) 的患者,给予 IPE 4 g/d 或安慰剂 (矿物油) 进行干预,结果显示与安慰剂组比较 IPE 4 g/d 组的患者主要心血管病终点事件发生率低 25% ($P<0.001$)^[328],需要注意的是该研究中 70.7% 为二级预防的人群,一级预防的人群仅占 29.3%。STRENGTH 研究纳入了接受他汀类药物治疗后 TG 仍高的 ASCVD 高危人群,随机给予高剂量 n-3 脂肪酸 (EPA+DHA 4 g/d) 或安慰剂 (玉米油) 治疗^[339],随访 5 年左右时因两组心血管事件发生率差异无统计学意义而终止研究。提示 n-3 脂肪酸对于 ASCVD 的预防作用不仅与剂量有关,还可能与种类有关。

2 型糖尿病管理

推荐意见	推荐类别	证据级别
成年 2 型糖尿病患者,建议采用有益心血管健康的饮食模式,改善血糖、控制体重及其他 ASCVD 危险因素 ^[340-341]	I	A
成年 2 型糖尿病患者,每周应进行至少 150 min 中等强度身体活动或 75 min 高强度身体活动,改善血糖、控制体重及其他 ASCVD 危险因素 ^[342-343]	I	A
成年 2 型糖尿病患者,启动生活方式干预并启用二甲双胍作为一线治疗以改善血糖控制及降低心血管病风险 ^[344-347]	II a	B
合并其他 ASCVD 危险因素的成年 2 型糖尿病患者,在改善生活方式和二甲双胍治疗的基础上,即便血糖已控制,也可考虑选择有心血管获益的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂以降低心血管病风险 ^[348-349]	II b	B
合并其他 ASCVD 危险因素的成年 2 型糖尿病患者,在改善生活方式和二甲双胍治疗的基础上,即便血糖已控制,也应考虑选择有心血管获益的胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂以降低心血管病风险 ^[350]	II a	B

(一)概述

2 型糖尿病是 ASCVD 的主要危险因素^[35]。对 2 型糖尿病患者进行针对 ASCVD 危险因素的长期强化综合治疗可显著降低其心血管事件风险^[351-352]。

此外,关于糖耐量异常人群,“大庆糖尿病预防研究”及长期随访发现,适度控制碳水化合物及酒精摄入、增加蔬菜摄入以及合理进行身体活动等生活方式综合干预,有助于延缓糖耐量异常人群发展至临床糖尿病的进程,并减少其心血管事件和死亡。

(二)支持证据

1. 有益于心血管健康的饮食模式是 2 型糖尿病治疗的重要手段:地中海饮食与 DASH 饮食及素食均被证明有助于减重、改善 2 型糖尿病患者的血糖控制^[340-341, 353]。同时,研究已证实遵循健康饮食模式的 2 型糖尿病患者发生心血管病及相关死亡的风险显著降低^[351]。

碳水化合物的种类对控制 2 型糖尿病尤其重要,应摄入膳食纤维丰富的全谷物 (粗粮、杂粮),避免摄入精米精面等精制碳水化合物^[354]。一项基于美国糖尿病患者的前瞻性队列研究显示,摄入不饱和脂肪酸较多与总死亡率和心血管病死亡率较低相关,提示摄入脂肪的种类对 2 型糖尿病患者心血管病预防也有重要作用^[355]。我国队列研究显示摄入红肉与 2 型糖尿病风险增加相关^[356];美国队列研究则证明减少红肉摄入可改善血糖控制^[357];瑞典一项前瞻性队列研究显示 2 型糖尿病患者食用鱼

肉与心肌梗死发生率降低有关^[358]；日本一项基于亚洲糖尿病患者的队列研究显示，2 型糖尿病患者肉类摄入量增加与心血管病发病率升高相关^[359]。减重是 2 型糖尿病患者的基本治疗手段，超重和肥胖者应减重^[212, 360-362]。营养计划的制定应在专业人员的指导下完成。

2. 身体活动有助于 2 型糖尿病患者的血糖及心血管病危险因素控制：一项关于 RCT 的荟萃分析显示身体活动可降低糖尿病患者的糖化血红蛋白水平^[363]。与单一类型的身体活动比较，有氧联合阻力训练改善血糖控制、促进减重的效果更为显著^[342-343]。运动训练可改善 2 型糖尿病患者的自主神经功能^[364]。一项前瞻性队列研究发现，包含中高强度身体活动在内的健康生活方式与低心血管病发生率及死亡率相关^[365]。此外，有 RCT 表明长期中等强度连续训练联合阻力训练以及高强度间歇训练联合阻力训练均可降低 2 型糖尿病患者 IMT。此外，高强度间歇训练可改善外周动脉僵硬指数及扩张系数^[366]。

对于老年尤其是有其他合并症的 2 型糖尿病患者，可以采用步行等简单的身体活动方式。相对健康的年轻患者，鼓励采用多种身体活动方式。除了规律进行身体活动的方案外，还应鼓励增加日常身体活动（如爬楼梯、步行或骑行等）。

3. 二甲双胍治疗与心血管病风险降低相关：UKPDS 研究对新诊断并伴有超重的 2 型糖尿病患者随机分组，发现与其他传统疗法（如仅改善生活方式）比较，二甲双胍可使糖尿病相关的微血管和大血管并发症的发生率降低 32%，心肌梗死的发生率降低 39%，全因死亡率降低 36%^[344]。2016 年一项关于 2 型糖尿病降糖治疗的系统综述和荟萃分析支持二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线药物，其对降低糖化血红蛋白水平、控制体重和改善 ASCVD 结局有益，且安全性较好、成本低廉^[345]。二甲双胍有导致乳酸酸中毒的风险，故 eGFR<30 ml·min⁻¹·1.73m⁻² 的 4 期 CKD 患者禁用。对于多数 2 型糖尿病患者，若无禁忌证，建议在生活方式干预的同时启动二甲双胍治疗；对于年轻或仅有糖化血红蛋白轻微升高的患者，可先进行 3~6 个月的生活方式干预，然后根据血糖及时启动二甲双胍治疗。

4. SGLT-2 抑制剂可减少 ASCVD 高危的成年 2 型糖尿病患者的血管事件：SGLT-2 抑制剂作用于肾近端小管，抑制其对葡萄糖的重吸收，促进葡萄糖从尿液中排泄，从而降低血糖水平。研究表明

使用 SGLT-2 抑制剂恩格列净、卡格列净及达格列净均可显著降低 2 型糖尿病患者复合心血管事件发生率和心力衰竭住院率^[348-349, 367-371]。虽然大多数受试者在基线时已患有心血管病，但其降低心力衰竭住院率的作用已被证明可扩大至一级预防人群^[349, 372-375]。此外，有关卡格列净及达格列净的临床试验 CANVAS 和 DECLARE，分别纳入了 34.4% 和 59.4% 的存在高危因素但尚未发生 ASCVD 的 2 型糖尿病患者，结果显示 SGLT-2 抑制剂可降低此类患者肾功能衰竭和心力衰竭住院的风险，可考虑将其用于心血管病一级预防^[348-349]。

5. GLP-1 受体激动剂可减少 ASCVD 高危的成年 2 型糖尿病患者的血管事件：GLP-1 受体激动剂以葡萄糖依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌，并能延缓胃排空，通过中枢性的食欲抑制减少进食量。部分 GLP-1 受体激动剂（如利拉鲁肽、阿必鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽）可降低成年 2 型糖尿病患者的 ASCVD 风险^[350, 376-378]。关于 GLP-1 受体激动剂的临床试验，LEADER、SUSTAIN-6 和 REWIND 分别纳入了 27.6%、27.8% 和 68.5% 存在高危因素但尚未发生 ASCVD 的 2 型糖尿病患者，其中仅 REWIND 研究提供了 GLP-1 受体激动剂用于 2 型糖尿病患者心血管病一级预防的证据^[350, 376-380]。

基于当前证据，对于合并心血管病危险因素的 2 型糖尿病患者在生活方式干预和二甲双胍治疗的基础上，无论血糖是否控制，在可及和可负担的情况下启用有心血管获益证据的 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂进行心血管病一级预防是合理的。

阿司匹林的使用

推荐意见	推荐类别	证据级别
具有 ASCVD 高危且合并至少 1 项风险增强因素但无高出血风险的 40~70 岁的患者，应考虑应用低剂量阿司匹林进行 ASCVD 一级预防 ^[381-388]	Ⅱb	A
ASCVD 中低危患者，不推荐采用低剂量阿司匹林进行 ASCVD 一级预防	Ⅲ	A
年龄<40 岁或>70 岁的患者，不推荐采用低剂量阿司匹林用于 ASCVD 一级预防 ^[389]	Ⅲ	B
高出血风险的患者，不建议采用低剂量阿司匹林进行 ASCVD 一级预防 ^[390]	Ⅲ	C

注：低剂量阿司匹林指 75~100 mg/d；高出血风险的评估见本章节“出血风险的评估”部分

(一)概述

阿司匹林的主要作用机制是通过不可逆地抑制环氧合酶 1 的活性和血栓烷 A2 依赖性血小板凝集,降低血栓形成风险,但其可增加出血风险,尤其是胃肠道出血^[391]。阿司匹林曾广泛用于 ASCVD 一级和二级预防,现有证据提示 ASCVD 的一级预防应基于临床获益和风险比,进行个体化治疗。

(二)支持证据

1. 阿司匹林的获益:阿司匹林在 ASCVD 二级预防的应用被广泛认可^[8, 392],但其在一级预防中的应用争议较大。我国目前尚缺乏评估阿司匹林在 ASCVD 一级预防中疗效和安全性的前瞻性大规模临床研究。国内外最新指南对于阿司匹林一级预防推荐的意见也不一致,欧洲指南不建议其用于 ASCVD 一级预防^[8]。基于 2016 年以前公布的研究的荟萃分析显示,阿司匹林的主要获益为降低心肌梗死事件的趋势尤其是非致死性心肌梗死、降低缺血性卒中,全因死亡率有降低趋势。但同时,严重出血和胃肠道出血均明显增加。我国和美国相关指南曾建议将阿司匹林用于 ASCVD 高风险患者^[393-394]。而 2016 年以后公布的研究结果显示阿司匹林的获益有减少的趋势^[395-397],尤其是在减少非致命性心肌梗死及缺血性卒中方面。相较于血压控制和降胆固醇治疗,阿司匹林用于 ASCVD 一级预防的获益较小而出血风险较高^[381-388],国外新近发表的相关研究(ASCEND、ARRIVE、ASPREE 等)^[395-398]使阿司匹林的推荐级别进一步降低。在临床中需平衡患者的缺血和出血风险,合理使用阿司匹林。

2. 缺血风险的评估:ASCVD 防治中抗血小板治疗的重要性在于减少急性血栓形成事件,如何识别高缺血风险患者是适应证选择的重要依据。ASCVD 高风险患者预防性应用阿司匹林的获益风险比更佳^[393, 399],以往研究中观察到的事件发生率与预估的 ASCVD 风险相关性较好。因此,对于 10 年 ASCVD 风险 $\geq 10\%$ 的患者服用阿司匹林的获益风险比较好^[394, 400]。但近期的临床研究观察到的实际事件风险低于预估的 ASCVD 风险^[396]。因此,应识别缺血危险程度更高的一级预防人群,建议在高危人群基础上综合考虑传统危险因素以外的增强因素,如早发心肌梗死家族史,血脂、血压或血糖控制不佳,CAC 积分明显较高等(详见“心血管病风险评估”部分)^[401]。尽管 2016 年以后的研究中阿司匹林的获益风险比减少,但仍有部分患者预防性使

用阿司匹林带来的心血管获益大于风险。对于存在增强因素、无法调控其他因素的 ASCVD 高风险患者,预防性应用低剂量阿司匹林可作为治疗策略之一^[402]。ASCVD 低危患者不建议使用阿司匹林^[396]。

3. 出血风险的评估:考虑使用阿司匹林时应进行出血风险评估。阿司匹林可增加严重出血风险,尤其是胃肠道出血,但不增加致命性出血风险^[387, 390, 397]。与安慰剂比较,阿司匹林不增加颅内出血风险,硬膜外和硬膜下出血的风险每 1 000 人年增加 1 例,亚组分析显示颅内出血风险的高危人群为亚裔和低体重者^[403]。出血高风险因素包括但不限于以下情况:既往有胃肠道出血或消化性溃疡疾病,既往有重要脏器出血史,低体重、年龄 > 70 岁、血小板减少、凝血功能障碍、CKD、同时使用增加出血风险的药物(如非甾体类抗炎药、类固醇、非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药和华法林等)^[390]。适用阿司匹林进行一级预防的患者,可使用质子泵抑制剂预防消化道出血^[404-405]。

4. 阿司匹林的推荐剂量:因阿司匹林一级预防利弊之间的总体差异较小,一般推荐阿司匹林剂量 ≤ 100 mg/d。荟萃分析证据提示小剂量应用阿司匹林的 ASCVD 风险获益等同于大剂量阿司匹林,但大剂量应用阿司匹林的出血风险较高^[392]。不同体重的人使用标准剂量的阿司匹林风险获益比不同^[406],但尚需前瞻性研究进一步证实。目前建议阿司匹林一级预防的剂量为 75~100 mg/d。

5. 阿司匹林的适用年龄:使用阿司匹林进行 ASCVD 一级预防时,对于年龄 > 70 岁的患者其风险大于获益,不建议常规使用^[389]。对于年龄 < 40 岁的患者,目前尚缺乏足够证据判断常规应用阿司匹林的风险获益比。尽管如此,仍可根据已知的 ASCVD 风险增强因素和出血风险,对于年龄 < 40 岁或 > 70 岁的患者进行个体化评估和讨论,以决定是否需预防性使用小剂量阿司匹林。

主要执笔人:刘静(首都医科大学附属北京安贞医院),孙艺红(中日友好医院),彭道泉(中南大学湘雅二医院),张宇清(中国医学科学院阜外医院),刘靖(北京大学人民医院)

核心专家:高润霖(中国医学科学院阜外医院),赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院),王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院上海市高血压研究所),叶平(解放军总医院第二医学中心),郭艺芳(河北省人民医院),杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院),陈鲁原(广东省人民医院),李建军(中国医学科学院阜外医院),程翔(华中科技大学

同济医学院附属协和医院)

专家委员会成员(按姓氏拼音排序):边惠萍(青海省心脑血管病专科医院),蔡军(中国医学科学院 阜外医院),陈桂英(哈尔滨医科大学附属第一医院),陈红(北京大学人民医院),陈纪言(广东省人民医院),陈晓平(中日友好医院),陈桢玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院),陈鲁原(广东省人民医院),程翔(华中科技大学同济医学院附属协和医院),戴若竹(福建医科大学附属泉州第一医院),丁荣晶(北京大学人民医院),丁世芳(中部战区总医院),董吁钢(中山大学附属第一医院),范志清(大庆油田总医院),冯颖青(广东省人民医院),傅向华(河北医科大学第二医院),高润霖(中国医学科学院 阜外医院),郭建军(首都体育学院),郭艺芳(河北省人民医院),韩雅玲(北部战区总医院),候静波(哈尔滨医科大学附属第二医院),胡大一(北京大学人民医院),黄恺(华中科技大学同济医学院协和医院 华中科技大学同济医学院梨园心血管临床中心),纪立农(北京大学人民医院),贾绍斌(宁夏医科大学总医院),江洪(武汉大学人民医院),荆志成(中国医学科学院 北京协和医院),黎励文(广东省人民医院),李春坚(江苏省人民医院),李建军(中国医学科学院 阜外医院),李凌(郑州大学第一附属医院),李晓东(中国医科大学附属盛京医院),李新立(南京医科大学第一附属医院),李毅(北部战区总医院),李小明(泰达国际心血管病医院),梁春(上海长征医院),刘靖(北京大学人民医院),刘静(首都医科大学附属北京安贞医院),刘培良(辽宁省金秋医院),马长生(首都医科大学附属北京安贞医院),孟晓萍(长春中医药大学附属医院),宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院),宁毅(北京大学医学部美年公众健康研究院),彭道泉(中南大学湘雅二医院),齐晓勇(河北省人民医院),曲鹏(大连医科大学附属第二医院),沈玉芹(同济大学附属同济医院),史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院),孙艺红(中日友好医院),唐熠达(北京大学第三医院),王东伟(郑州市中心医院),王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院 上海市高血压研究所),王乐民(同济大学附属同济医院),王守力(战略支援部队特色医学中心),王效增(北部战区总医院),吴永健(中国医学科学院 阜外医院),肖丹(国家呼吸医学中心 中日友好医院烟草病学与戒烟中心),肖新华(中国医学科学院 北京协和医院),徐标(南京大学医学院附属鼓楼医院),许俊堂(北京大学人民医院),闫承慧(北部战区总医院),杨丽霞(解放军联勤保障部队第九二〇医院),杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院),叶平(解放军总医院第二医学中心),于森(中国医学科学院 北京协和医院),余金明(复旦大学公共卫生学院),袁晋青(中国医学科学院 阜外医院),袁祖贻(西安交通大学第一附属医院),张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院),张剑(北部战区总医院),张俊杰(南京市第一医院),张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张啸飞(清华大学北京清华长庚医院),张瑶俊(徐州市第三人民医院),张宇清(中国医学科学院 阜外医院),赵冬(首都医科

大学附属北京安贞医院),赵文华(中国疾病预防控制中心营养与健康所),周胜华(中南大学湘雅二医院),周迎生(首都医科大学附属北京安贞医院),周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2019[M]. 北京:科学出版社, 2020:8-10.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [5] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 国家心血管病中心, 中国医学科学院阜外医院, 等. 中国高血压健康管理规范(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(1): 10-46. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2020.01.004.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 3-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.01.002.
- [7] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 10-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.01.004.
- [8] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(29):2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- [9] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10):e177-232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
- [10] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203-212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [11] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35~64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12):902-908. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.12.006.
- [12] Zhang X, Liu J, Wang M, et al. Twenty-year epidemiologic study on LDL-C levels in relation to the risks of atherosclerotic event, hemorrhagic stroke, and cancer

- death among young and middle-aged population in China [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(5): 1179-1189. e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.06.011.
- [13] Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors[J]. *Neurol Clin*, 2008, 26(4): 871-895, vii. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.07.003.
- [14] Feigin V, Carter K, Hackett M, et al. Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002-2003[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(2): 130-139. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70325-2.
- [15] Blumenthal R, Foody J, Wong N. Preventive cardiology: a companion to Braunwald's heart disease[M]. Maine: Saunders, 2011:4.
- [16] Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2388-2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
- [17] He J, Gu D, Chen J, et al. Premature deaths attributable to blood pressure in China: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9703): 1765-1772. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61199-5.
- [18] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- [19] Qi Y, Han X, Zhao D, et al. Long-term cardiovascular risk associated with stage 1 hypertension defined by the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(11): 1201-1210. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.056.
- [20] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015年) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:56.
- [21] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163, 641 adults[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260:196-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.
- [22] Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248:2-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.006.
- [23] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [24] Xia S, Du X, Guo L, et al. Sex differences in primary and secondary prevention of cardiovascular disease in China [J]. *Circulation*, 2020, 141(7): 530-539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043731.
- [25] Carter BL, Rogers M, Daly J, et al. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(19): 1748-1755. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.316.
- [26] Mills KT, Obst KM, Shen W, et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(2):110-120. DOI: 10.7326/M17-1805.
- [27] Buhse S, Mühlhauser I, Heller T, et al. Informed shared decision-making programme on the prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes: a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11):e009116. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009116.
- [28] Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, et al. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(10): 1032-1042. DOI: 10.1177/2047487317705916.
- [29] Méjean C, Droomers M, van der Schouw YT, et al. The contribution of diet and lifestyle to socioeconomic inequalities in cardiovascular morbidity and mortality[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5190-5195. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.188.
- [30] Diez Roux AV, Merkin SS, Arnett D, et al. Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 99-106. DOI: 10.1056/NEJM200107123450205.
- [31] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- [32] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*. 2018; 138(17): e426-483. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000597.
- [33] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [34] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [35] Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(9): 1639-1645. DOI: 10.1007/s00125-008-1076-y.
- [36] Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5, 162, 654 participants[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 136. DOI: 10.1186/s12916-019-1355-0.
- [37] Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(4): 552-558. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.003.
- [38] Wong ND, Glovaci D, Wong K, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(2):146-152. DOI: 10.1177/1479164112436403.
- [39] Gholap NN, Achana FA, Davies MJ, et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction among

- individuals with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3):364-374. DOI: 10.1111/dom.12827.
- [40] de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis[J]. *Drugs*, 2012, 72(18): 2365-2373. DOI: 10.2165/11638240-000000000-00000.
- [41] Ference BA, Graham I, Tokgozlu L, et al. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10):1141-1156. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
- [42] Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22): 2578-2589. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
- [43] Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype[J]. *Circulation*, 2016, 134(1): 9-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335.
- [44] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia[J]. *New Engl J Med*, 2008, 358(14): 1431-1443. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742.
- [45] Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 331-340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
- [46] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- [47] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 514-525. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
- [48] 王森, 刘静, 赵冬. 中国动脉粥样硬化性心脏病发病危险评估的新方案[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2):87-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.003.
- [49] Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk for cardiovascular disease in a Chinese population: the Chinese Multi-Provincial Cohort Study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(3): 380-388. DOI: 10.1177/2047487313516563.
- [50] Liu F, Li J, Chen J, et al. Predicting lifetime risk for developing atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project[J]. *Sci Bull*, 2018, 63(12):779-787. DOI: 10.1016/j.scib.2018.05.020.
- [51] Jaspers N, Blaha MJ, Matsushita K, et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(11): 1190-1199. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz239.
- [52] Cao Y, Yan L, Guo N, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 147:1-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.002.
- [53] Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(20): 2126-2134. DOI: 10.1001/jama.2016.17020.
- [54] Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 139-147. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.058.
- [55] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2499-2506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571.
- [56] Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(3): 337-345. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247.
- [57] Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein (a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9):851-860. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.061.
- [58] Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet*, 2012, 379(9831): 2053-2062. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3.
- [59] Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, et al. Association of coronary artery calcium score vs age with cardiovascular risk in older adults: an analysis of pooled population-based studies[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9): 986-994. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2498.
- [60] Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The identification of calcified coronary plaque is associated with initiation and continuation of pharmacological and lifestyle preventive therapies: a systematic review and meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):833-842. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.030.
- [61] Yu S, Su Z, Miao J, et al. Different types of family history of stroke and stroke risk: results based on 655, 552 individuals[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3): 587-594. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.038.
- [62] den Ruijter HM, Peters SAE, Groenewegen KA, et al. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(7):1494-1502. DOI: 10.1007/s00125-013-2898-9.
- [63] Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic

- study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(25):2401-2408. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy217.
- [64] Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, et al. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(25): 3233-3242. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.051.
- [65] Xie W, Liang L, Zhao L, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events[J]. *Heart*, 2011, 97(16):1326-1331. DOI: 10.1136/hrt.2011.223032.
- [66] Xie W, Wu Y, Wang W, et al. A longitudinal study of carotid plaque and risk of ischemic cardiovascular disease in the Chinese population[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(7):729-737. DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.011.
- [67] Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 277-287. DOI: 10.1001/jama.2018.20578.
- [68] Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation*, 2016, 133(9): 849-858. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524.
- [69] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 459-467. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
- [70] Costanzo P, Savarese G, Rosano G, et al. Left ventricular hypertrophy reduction and clinical events. A meta-regression analysis of 14 studies in 12, 809 hypertensive patients[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2757-2764. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.084.
- [71] Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(2): 254-260. DOI: 10.1111/jch.13795.
- [72] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
- [73] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(7): 610-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx659.
- [74] Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):547-563. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- [75] Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(24): 2982-2988. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl403.
- [76] Zhao D, Liu J, Xie W, et al. Cardiovascular risk assessment: a global perspective[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(5): 301-311. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.28.
- [77] Liu J, Hong Y, Sr DRB, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study[J]. *JAMA*, 2004, 291(21): 2591-2599. DOI: 10.1001/jama.291.21.2591.
- [78] Wu Y, Liu X, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults[J]. *Circulation*, 2006, 114(21): 2217-2225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607499.
- [79] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. *Circulation*, 2016, 134(19):1430-1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.
- [80] Xing X, Yang X, Liu F, et al. Predicting 10-year and lifetime stroke risk in Chinese population[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2371-2378. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025553.
- [81] Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events[J]. *J Gen Intern Med*, 2016, 31(4): 387-393. DOI: 10.1007/s11606-015-3556-3.
- [82] Nezarat N, Budoff MJ, Luo Y, et al. Presence, characteristics, and volumes of coronary plaque determined by computed tomography angiography in young type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(10):1566-1571. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.023.
- [83] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease[J]. *Lancet*, 1999, 353(9147):89-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10279-9.
- [84] Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age[J]. *Circulation*, 2006, 113(6): 791-798. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206.
- [85] Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, et al. Lifetime risk of stroke in Japan[J]. *Stroke*, 2010, 41(7): 1552-1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581363.
- [86] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389.
- [87] Kim H, Caulfield LE, Rebholz CM. Healthy plant-based diets are associated with lower risk of all-cause mortality in US adults[J]. *J Nutr*, 2018, 148(4): 624-631. DOI: 10.1093/jn/nxy019.
- [88] Reedy J, Krebs-Smith SM, Miller PE, et al. Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults[J]. *J Nutr*, 2014, 144(6): 881-889. DOI: 10.3945/jn.113.189407.
- [89] Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(4):411-422. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.047.
- [90] Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 143-153. DOI: 10.1056/NEJMoa1613502.
- [91] Whalen KA, Judd S, McCullough ML, et al. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores are inversely

- associated with all-cause and cause-specific mortality in adults[J]. *J Nutr*, 2017, 147(4): 612-620. DOI: 10.3945/jn.116.241919.
- [92] Bao Y, Han J, Hu FB, et al. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(21):2001-2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1307352.
- [93] Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women[J]. *Circulation*, 2010, 122(9): 876-883. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915165.
- [94] Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(10):1453-1463. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.4182.
- [95] Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(5): 1603-1612. DOI: 10.1093/ije/dyy030.
- [96] Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100 Suppl 1: 320S-8S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071431.
- [97] Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8): 1134-1145. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2417.
- [98] Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2050-2062. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
- [99] Klag MJ, Merrill PD, Robinson CJ, et al. Intake of trans fat and all-cause mortality in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(5): 1121-1128. DOI: 10.3945/ajcn.112.049064.
- [100] Brandt EJ, Myerson R, Perrailon MC, et al. Hospital admissions for myocardial infarction and stroke before and after the trans-fatty acid restrictions in New York[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(6): 627-634. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0491.
- [101] Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(6): 335-344. DOI: 10.1038/nrendo.2009.79.
- [102] Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review[J]. *Circulation*, 2016, 133(2): 187-225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.
- [103] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(1): 3-10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101.
- [104] Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP) [J]. *BMJ*, 2007, 334(7599):885-888. DOI: 10.1136/bmj.39147.604896.55.
- [105] Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, et al. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States[J]. *JAMA*, 2017, 317(9):912-924. DOI: 10.1001/jama.2017.0947.
- [106] Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(6):605-614. DOI: 10.1530/EJE-16-0376.
- [107] Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(4): 516-524. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13563.
- [108] Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson C, et al. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 138(9): e126-140. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000569.
- [109] Shikany JM, Safford MM, Newby PK, et al. Southern dietary pattern is associated with hazard of acute coronary heart disease in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study[J]. *Circulation*, 2015, 132(9): 804-814. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014421.
- [110] Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis[J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(9):e419-428. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
- [111] Trichopoulos A, Psaltopoulou T, Orfanos P, et al. Low-carbohydrate-high-protein diet and long-term survival in a general population cohort[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(5):575-581. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602557.
- [112] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e55030. DOI: 10.1371/journal.pone.0055030.
- [113] Sofi F, Dinu M, Pagliai G, et al. Low-calorie vegetarian versus Mediterranean Diets for reducing body weight and improving cardiovascular risk profile: CARDIVEG Study (cardiovascular prevention with vegetarian diet) [J]. *Circulation*, 2018, 137(11): 1103-1113. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030088.
- [114] Virtanen H, Voutilainen S, Koskinen TT, et al. Dietary proteins and protein sources and risk of death: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(5):1462-1471. DOI: 10.1093/ajcn/nqz025.
- [115] Soltani S, Arablou T, Jayedi A, et al. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Nutr J*, 2020, 19(1): 37. DOI: 10.1186/s12937-020-00554-8.
- [116] Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP) [J]. *BMJ*, 2007, 334(7599):885-888. DOI: 10.1136/bmj.39147.604896.55.
- [117] O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2019, 364:l772. DOI: 10.1136/bmj.

- 1772.
- [118] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016:266-284.
- [119] Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, et al. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(22): e505-529. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000462.
- [120] Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, et al. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 138(1): e35-47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000574.
- [121] Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2288-2297. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31812-9.
- [122] Berger S, Raman G, Vishwanathan R, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(2): 276-294. DOI: 10.3945/ajcn.114.100305.
- [123] Su C, Jia X, Wang Z, et al. Trends in dietary cholesterol intake among Chinese adults: a longitudinal study from the China Health and Nutrition Survey, 1991-2011[J]. *BMJ open*, 2015, 5(6):e007532. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007532.
- [124] Carson J, Lichtenstein AH, Anderson C, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(3): e39-53. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000743.
- [125] Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(6): 335-344. DOI: 10.1038/nrendo.2009.79.
- [126] Zhang J, Guo X, Lu Z, et al. Cardiovascular diseases deaths attributable to high sodium intake in Shandong Province, China[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(1): e010737. DOI: 10.1161/JAHA.118.010737.
- [127] World Health Organization. A comprehensive global monitoring framework including indicators and a set of voluntary global targets for the prevention and control of Non-Communicable Diseases[EB/OL]. [2020-11-03]. https://www.who.int/nmh/events/2012/discussion_paper2_20120322.pdf.
- [128] Ma Y, Su C, Wang H, et al. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS) [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(3):520-532. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0011.
- [129] Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, et al. Artificially sweetened beverages and stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality in the Women's Health Initiative[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 555-562. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023100.
- [130] Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women[J]. *Lancet*, 2016, 388(10051): 1302-1310. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30370-1.
- [131] Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Br J Sports Med*, 2008, 42(4): 238-243. DOI: 10.1136/bjsm.2007.039974.
- [132] Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *BMJ*, 2016, 354:i3857. DOI: 10.1136/bmj.i3857.
- [133] Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Circulation*, 2011, 124(7): 789-795. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710.
- [134] Zheng H, Orsini N, Amin J, et al. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24(4):181-192. DOI: 10.1007/s10654-009-9328-9.
- [135] Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e002495. DOI: 10.1161/JAHA.115.002495.
- [136] Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(2):123-132. DOI: 10.7326/M14-1651.
- [137] Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23):2346-2354. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.031.
- [138] Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(9): 811-829. DOI: 10.1007/s10654-018-0380-1.
- [139] Tian Y, Jiang C, Wang M, et al. BMI, leisure-time physical activity, and physical fitness in adults in China: results from a series of national surveys, 2000-14[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6):487-497. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00081-4.
- [140] 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report[R/OL]. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018 [2020-11-03]. <https://health.gov/paguidelines/second-edition/report>.
- [141] Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, et al. Routine assessment and promotion of physical activity in healthcare settings: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(18): e495-522. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000559.
- [142] Kraus WE, Bittner V, Appel L, et al. The National Physical Activity Plan: a call to action from the American Heart Association: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(21): 1932-1940. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000203.
- [143] Sofi F, Capalbo A, Cesari F, et al. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart

- disease: an updated meta-analysis of cohort studies[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(3):247-257. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f232ac.
- [144] Goodman JM, Burr JF, Banks L, et al. The acute risks of exercise in apparently healthy adults and relevance for prevention of cardiovascular events[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(4):523-532. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.019.
- [145] Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology[J]. *Circulation*, 2007, 115(17): 2358-2368. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181485.
- [146] Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile[J]. *Circulation*, 2017, 136(2): 126-137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026964.
- [147] Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(17):1790-1799. DOI:10.1001/jama.2011.576.
- [148] Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6): 357-369. DOI: 10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005.
- [149] Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(3): 327-334. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.10.030.
- [150] Bennett DA, Du H, Clarke R, et al. Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12): 1349-1358. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4069.
- [151] Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. Association between physical activity and sub-types of cardiovascular disease death causes in a general population cohort[J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34(5): 483-487. DOI: 10.1007/s10654-018-0460-2.
- [152] Zhao M, Veeranki SP, Li S, et al. Beneficial associations of low and large doses of leisure time physical activity with all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: a national cohort study of 88, 140 US adults[J]. *Br J Sports Med*, 2019, 53(22): 1405-1411. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099254.
- [153] Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(13): e262-279. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000440.
- [154] Chastin S, De Craemer M, De Cocker K, et al. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies[J]. *Br J Sports Med*, 2019, 53(6): 370-376. DOI: 10.1136/bjsports-2017-097563.
- [155] LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018, 320(11): 1172-1191. DOI: 10.1001/jama.2018.7777.
- [156] Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2017, 359: j4849. DOI: 10.1136/bmj.j4849.
- [157] Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2010, 4(3): e171-181. DOI: 10.1016/j.orcp.2010.01.001.
- [158] Canoy D, Cairns BJ, Balkwill A, et al. Coronary heart disease incidence in women by waist circumference within categories of body mass index[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 20(5):759-762. DOI: 10.1177/2047487313492631.
- [159] Warren TY, Wilcox S, Dowda M, et al. Independent association of waist circumference with hypertension and diabetes in African American women, South Carolina, 2007-2009[J]. *Prev Chronic Dis*, 2012, 9: E105. DOI: 10.5888/pcd9.110170.
- [160] Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies[J]. *Obes Rev*, 2011, 12(9):680-687. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00879.x.
- [161] Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016[J]. *NCHS Data Brief*, 2017, (288):1-8.
- [162] Asad Z, Abbas M, Javed I, et al. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(5): 725-732. DOI: 10.1111/jce.13458.
- [163] Golzarand M, Toolabi K, Farid R. The bariatric surgery and weight losing: a meta-analysis in the long-and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(11):4331-4345. DOI: 10.1007/s00464-017-5505-1.
- [164] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2985-3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- [165] Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review[J]. *Circulation*, 2015, 132(19): 1795-1804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926.
- [166] Mons U, Muezzinler A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium[J]. *BMJ*, 2015, 350: h1551. DOI: 10.1136/bmj.h1551.

- [167] Khan RJ, Stewart CP, Davis SK, et al. The risk and burden of smoking related heart disease mortality among young people in the United States[J]. *Tob Induc Dis*, 2015, 13(1): 16. DOI: 10.1186/s12971-015-0041-z.
- [168] Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 106-115. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.011.
- [169] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Office of the Surgeon General (US). Smoking cessation: a report of the surgeon general [M/OL]. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 2020[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591/>.
- [170] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the surgeon general[M/OL]. Atlanta(GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
- [171] Chen Z, Peto R, Zhou M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1447-1456. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00340-2.
- [172] O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? [J]. *Heart*, 2013, 99(3): 159-162. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302300.
- [173] Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(8): 608-621. DOI: 10.7326/M15-0171.
- [174] Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3:CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
- [175] Pbert L, Fletcher KE, Flint AJ, et al. Smoking prevention and cessation intervention delivery by pediatric providers, as assessed with patient exit interviews[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): e810-824. DOI: 10.1542/peds.2005-2869.
- [176] Carson KV, Verbiest ME, Crone MR, et al. Training health professionals in smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (5): CD000214. DOI: 10.1002/14651858.CD000214.pub2.
- [177] Biery DW, Berman AN, Singh A, et al. Association of smoking cessation and survival among young adults with myocardial infarction in the Partners YOUNG-MI Registry [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e209649. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9649.
- [178] Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases[J]. *Prev Med*, 2004, 38(5):613-619. DOI: 10.1016/j.ypmed.2003.11.027.
- [179] Whitman IR, Agarwal V, Nah G, et al. Alcohol abuse and cardiac disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(1): 13-24. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.048.
- [180] Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Addiction*, 2012, 107(7): 1246-1260. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2012.03780.x.
- [181] Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26(11):833-850. DOI: 10.1007/s10654-011-9631-0.
- [182] Centers for Disease Control and Prevention. 2020 alcohol related disease impact (ARDI) application website[Z/OL]. [2020-11-03]. <http://www.cdc.gov/ARDI>.
- [183] Stahre M, Roeber J, Kanny D, et al. Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States[J]. *Prev Chronic Dis*, 2014, 11:E109. DOI: 10.5888/pcd11.130293.
- [184] Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies[J]. *Lancet*, 2018, 391(10129): 1513-1523. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
- [185] Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1):20-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1817591.
- [186] Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 435-444. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.026.
- [187] Li M, Zhang XW, Hou WS, et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):1044-1047. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.284.
- [188] Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, et al. Sufficient sleep duration contributes to lower cardiovascular disease risk in addition to four traditional lifestyle factors: the MORGEN study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(11): 1367-1375. DOI: 10.1177/2047487313493057.
- [189] Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, et al. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2016, 31(5):551-565. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000324.
- [190] Sofi F, Cesari F, Casini A, et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(1):57-64. DOI: 10.1177/2047487312460020.
- [191] Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, et al. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study[J]. *Circulation*, 2011, 124(19): 2073-2081. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025858.
- [192] Hsu CY, Chen YT, Chen MH, et al. The association between insomnia and increased future cardiovascular events: a nationwide population-based study[J]. *Psychosom Med*, 2015, 77(7):743-751. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000199.
- [193] Laugsand LE, Strand LB, Platou C, et al. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(21): 1382-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu019.
- [194] Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: the association between positive psychological well-being and cardiovascular health[J]. *Psychol Bull*, 2012, 138(4): 655-691. DOI: 10.1037/a0027448.
- [195] Boehm JK, Soo J, Chen Y, et al. Psychological Well-being's

- Link with Cardiovascular Health in Older Adults[J]. *Am J Prev Med*, 2017, 53(6): 791-798. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.06.028.
- [196] Kim ES, Hagan KA, Grodstein F, et al. Optimism and cause-specific mortality: a prospective cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 185(1): 21-29. DOI: 10.1093/aje/kww182.
- [197] Kim ES, Smith J, Kubzansky LD. Prospective study of the association between dispositional optimism and incident heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 394-400. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000644.
- [198] Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3): 145-155. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.181.
- [199] Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14: 371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z.
- [200] Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 208(3): 223-231. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.156554.
- [201] Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(11): 936-946. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.044.
- [202] Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(5): 806-814. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.031.
- [203] Hernandez R, Kershaw KN, Siddique J, et al. Optimism and cardiovascular health: multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. *Health Behav Policy Rev*, 2015, 2(1): 62-73. DOI: 10.14485/HBPR.2.1.6.
- [204] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(16): 1117-1124. DOI: 10.1056/NEJM199704173361601.
- [205] Struijk EA, May AM, Wezenbeek NL, et al. Adherence to dietary guidelines and cardiovascular disease risk in the EPIC-NL cohort[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(2): 354-359. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.017.
- [206] Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(7): 713-720. DOI: 10.1001/archinte.168.7.713.
- [207] Yu D, Zhang X, Xiang YB, et al. Adherence to dietary guidelines and mortality: a report from prospective cohort studies of 134, 000 Chinese adults in urban Shanghai[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(2): 693-700. DOI: 10.3945/ajcn.113.079194.
- [208] 周吉永, 李杰, 张勇. 重庆市老年高血压患者终止高血压膳食现况及其评分与心血管疾病危险因素的相关性研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2018 (3): 388-392. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001589.
- [209] Jiang F, Li Y, Xu P, et al. The efficacy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with respect to improving pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2019, 32(6): 713-718. DOI: 10.1111/jhn.12654.
- [210] Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7): 624-634. DOI: 10.1056/NEJMoa1304127.
- [211] Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 496-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X.
- [212] Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(7): 1481-1486. DOI: 10.2337/dc10-2415.
- [213] Jones DW. Body weight and blood pressure. Effects of weight reduction on hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1996, 9(8): 50s-54s. DOI: 10.1016/0895-7061(96)00183-5.
- [214] Gilardini L, Redaelli G, Croci M, et al. Effect of a modest weight loss in normalizing blood pressure in obese subjects on antihypertensive drugs[J]. *Obes Facts*, 2016, 9(4): 251-258. DOI: 10.1159/000445504.
- [215] Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hypertension*, 2003, 42(5): 878-884. DOI: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
- [216] 张莉娜, 宋璐璐. 中老年人体重变化对血压、血糖和血脂变化影响的纵向队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(9): 915-921. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.09.009.
- [217] Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(2): 215-233. DOI: 10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26.
- [218] Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(7): 493-503. DOI: 10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006.
- [219] Engström G, Hedblad B, Janzon L. Hypertensive men who exercise regularly have lower rate of cardiovascular mortality[J]. *J Hypertens*, 1999, 17(6): 737-742. DOI: 10.1097/00004872-199917060-00003.
- [220] 余冰清. 不同运动强度对老老年单纯收缩期高血压患者血管功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(2): 319-323. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.02.023.
- [221] Vaitkevicius PV, Ebersold C, Shah MS, et al. Effects of aerobic exercise training in community-based subjects aged 80 and older: a pilot study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(12): 2009-2013. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50613.x.
- [222] Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Public Health*, 2017, 2(2): e108-120. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30003-8.
- [223] Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1112-1117. DOI: 10.1161/hy1101.093424.
- [224] Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data[J]. *BMJ*, 2014, 349: g4164. DOI: 10.1136/bmj.g4164.

- [225] Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, et al. Prevention and treatment of hypertension study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(11): 1197-1207. DOI: 10.1001/archinte.158.11.1197.
- [226] Kwan MW, Wong MC, Wang HH, et al. Compliance with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78412. DOI: 10.1371/journal.pone.0078412.
- [227] Bai G, Zhang J, Zhao C, et al. Adherence to a healthy lifestyle and a DASH-style diet and risk of hypertension in Chinese individuals[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(2): 196-202. DOI: 10.1038/hr.2016.119.
- [228] Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-odium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review) [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(1):1-15. DOI: 10.1038/ajh.2011.210.
- [229] Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients[J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150(8):1701-1704.
- [230] Fazliana M, Liyana AZ, Omar A, et al. Effects of weight loss intervention on body composition and blood pressure among overweight and obese women: indings from the MyBFF@home study[J]. *BMC Womens Health*, 2018, 18(Suppl 1):93. DOI: 10.1186/s12905-018-0592-2.
- [231] Ben-Dov I, Grossman E, Stein A, et al. Marked weight reduction lowers resting and exercise blood pressure in morbidly obese subjects[J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(3): 251-255. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00190-9.
- [232] Cohen JB, Gadde KM. Weight loss medications in the treatment of obesity and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(2):16. DOI: 10.1007/s11906-019-0915-1.
- [233] Douketis JD, Macie C, Thabane L, et al. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29(10): 1153-1167. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802982.
- [234] Rossi AM, Moullec G, Lavoie KL, et al. The evolution of a Canadian Hypertension Education Program recommendation: the impact of resistance training on resting blood pressure in adults as an example[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(5):622-627. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.02.010.
- [235] Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(2): 88-94. DOI: 10.1038/hr.2015.111.
- [236] Lima LG, Bonardi J, Campos GO, et al. Combined aerobic and resistance training: are there additional benefits for older hypertensive adults? [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017, 72(6):363-369. DOI: 10.6061/clinics/2017(06)06.
- [237] Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, 33(6 Suppl):S484-492; discussion S493-494. DOI: 10.1097/00005768-200106001-00018.
- [238] Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Regular aerobic exercise and blood pressure in East Asians: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(4):378-389. DOI: 10.1080/10641963.2017.1384483.
- [239] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 957-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- [240] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12): 2285-2295. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000378.
- [241] Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(1): 28-36. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
- [242] Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3):184-191. DOI: 10.7326/M14-0773.
- [243] Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2009-2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175.
- [244] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk-overview and meta-analyses of randomized trials[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12): 2305-2314. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000380.
- [245] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 591-598. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
- [246] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(11): 2150-2160. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547.
- [247] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.
- [248] SPRINT Research Group, Wright Jr JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- [249] SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9891): 507-515. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
- [250] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels-updated overview and meta-analyses of randomized trials[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(4): 613-622. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000881.
- [251] Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and

- indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 829-840. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
- [252] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(6): 603-615. DOI: 10.1001/jama.2014.18574.
- [253] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10-Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(5): 922-944. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001276.
- [254] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14-effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(8): 1637-1647. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001777.
- [255] Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 1058-1073. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303641.
- [256] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events-meta-analyses of randomized trials[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(8): 1451-1463. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000972.
- [257] Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1685-1697. DOI: 10.1056/NEJMoa060838.
- [258] Lüders S, Schrader J, Berger J, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(7): 1487-1496. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.
- [259] Tarnow L, Rossing P, Jensen C, et al. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(12): 1725-1730. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1725.
- [260] Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1721-1728. DOI: 10.2337/dc13-2334.
- [261] Montgomery AA, Fahey T, Ben-Shlomo Y, et al. The influence of absolute cardiovascular risk, patient utilities, and costs on the decision to treat hypertension: a Markov decision analysis[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(9): 1753-1759. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00026.
- [262] Bress AP, Bellows BK, King JB, et al. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 745-755. DOI: 10.1056/NEJMsa1616035.
- [263] Lin QZ, Chen YQ, Guo LL, et al. Comparison of non-fasting LDL-C levels calculated by Friedewald formula with those directly measured in Chinese patients with coronary heart disease after a daily breakfast[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 399-405. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.010.
- [264] Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(10): 1363-1368. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.032.
- [265] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1345-1361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr112.
- [266] Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(7): 1006-1033. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037.
- [267] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307(12): 1302-1309. DOI: 10.1001/jama.2012.366.
- [268] Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000759. DOI: 10.1161/JAHA.113.000759.
- [269] Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3): 287-296. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.060.
- [270] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11): 1146-1156. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.023.
- [271] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(23): 2844-2853. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386.
- [272] Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063.
- [273] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1944-1958. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw152.
- [274] 高莹, 郭远林, 吴娜琼, 等. 住院患者空腹与早餐后血脂检测水平的比较 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(6): 431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.06.006.
- [275] Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International

- Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(6): 561-565. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.001.
- [276] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [277] Duerden M, O'Flynn N, Qureshi N. Cardiovascular risk assessment and lipid modification: NICE guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2015, 65(636): 378-380. DOI: 10.3399/bjgp15X685933.
- [278] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2):207-238. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
- [279] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174, 000 participants in 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1397-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- [280] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-590. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- [281] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12):1289-1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- [282] Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C Level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(15):1566-1579. DOI: 10.1001/jama.2018.2525.
- [283] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9435): 685-696. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
- [284] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18, 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 117-125. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
- [285] Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2 study (very large database of lipids) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(21): 1960-1965. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.045.
- [286] Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(4): 477-490. DOI: 10.5551/jat.33100.
- [287] Su X, Luo M, Tang X, et al. Goals of non-high density lipoprotein cholesterol need to be adjusted in Chinese acute coronary syndrome patients: findings from the CCC-ACS project[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 496:48-54. DOI: 10.1016/j.cca.2019.06.022.
- [288] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [289] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- [290] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176.
- [291] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- [292] Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(3): e1000252. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000252.
- [293] Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(12): 1060-1080. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.010.
- [294] Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63 Suppl 2:S5-21. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602973.
- [295] Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(2): 169-178. DOI: 10.1161/01.atv.15.2.169.
- [296] Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, et al. A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men[J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(4): 576-586. DOI: 10.1161/01.atv.14.4.576.
- [297] Tanasescu M, Cho E, Manson JE, et al. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(6):999-1005. DOI: 10.1093/ajcn/79.6.999.
- [298] Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 295-300. DOI: 10.2337/dc08-1271.
- [299] Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of

- dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality[J]. *JAMA*, 2019, 321(11):1081-1095. DOI: 10.1001/jama.2019.1572.
- [300] Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2072-2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1405386.
- [301] Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(15): 1552-1561. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.020.
- [302] U. S. Department of Health and Human Services, U. S. Department of Agriculture. 2015-2020 dietary guidelines for Americans(8th Edition) [Z/OL]. Washington DC: Government Printing Office, 2015 [2020-11-03]. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
- [303] McGuire S. Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(1): 202-204. DOI: 10.3945/an.115.011684.
- [304] Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(5): 885-891. DOI: 10.1093/ajcn/73.5.885.
- [305] Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies[J]. *BMJ*, 1997, 314(7074):112-117. DOI: 10.1136/bmj.314.7074.112.
- [306] Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 295-300. DOI: 10.2337/dc08-1271.
- [307] Shin JY, Xun P, Nakamura Y, et al. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(1):146-159. DOI: 10.3945/ajcn.112.051318.
- [308] Drouin-Chartier JP, Chen S, Li Y, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 368: m513. DOI: 10.1136/bmj.m513.
- [309] Qin C, Lv J, Guo Y, et al. Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults[J]. *Heart*, 2018, 104(21): 1756-1763. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312651.
- [310] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301-1307. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001.
- [311] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9542): 1155-1163. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69472-5.
- [312] Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, et al. Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(6):1275-1284. DOI: 10.2337/dc17-2224.
- [313] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
- [314] Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(12): 992-1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
- [315] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- [316] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
- [317] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- [318] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10):829-839. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
- [319] Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(3): 238-248. DOI: 10.1056/NEJMoa043545.
- [320] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177.
- [321] Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12): 1689-1693. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
- [322] Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 161-162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002.
- [323] Ridker PM, Mora S, Rose L, et al. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents[J]. *Eur*

- Heart J, 2016, 37(17): 1373-1379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.
- [324] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1623-1630. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
- [325] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10170): 407-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
- [326] Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12): 1266-1273. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.020.
- [327] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-1098. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
- [328] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
- [329] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- [330] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
- [331] Ference BA, Kastelein J, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-Lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease[J]. *JAMA*, 2019, 321(4): 364-373. DOI: 10.1001/jama.2018.20045.
- [332] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1563-1574. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282.
- [333] Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(2): 267-272. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318202709f.
- [334] Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2061-2071. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.049.
- [335] Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2):492-498. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020.
- [336] ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(4):309-318. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859.
- [337] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989.
- [338] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403.
- [339] Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(10):1281-1288. DOI: 10.1002/clc.23055.
- [340] Huo R, Du T, Xu Y, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(11): 1200-1208. DOI: 10.1038/ejcn.2014.243.
- [341] Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(1):55-57. DOI: 10.2337/dc10-0676.
- [342] Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2518-2527. DOI: 10.2337/dc06-1317.
- [343] Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(20): 2253-2262. DOI: 10.1001/jama.2010.1710.
- [344] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):854-865.
- [345] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(11):740-751. DOI: 10.7326/M15-2650.
- [346] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1304-1311. DOI: 10.2337/dc12-0719.
- [347] Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9):1620-1629. DOI: 10.1007/s00125-017-4337-9.
- [348] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [349] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and

- cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [350] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [351] Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(5):383-393. DOI: 10.1056/NEJMoa021778.
- [352] Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, et al. Impact of an integrated care program on glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Saudi Arabia: an interventional parallel-group controlled study[J]. *BMC Fam Pract*, 2018, 19(1): 1. DOI: 10.1186/s12875-017-0677-2.
- [353] Vitale M, Masulli M, Calabrese I, et al. Impact of a Mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with type 2 diabetes: a real-life study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1067. DOI: 10.3390/nu10081067.
- [354] Burger KN, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43127. DOI: 10.1371/journal.pone.0043127.
- [355] Jiao J, Liu G, Shin HJ, et al. Dietary fats and mortality among patients with type 2 diabetes: analysis in two population based cohort studies[J]. *BMJ*, 2019, 366:l4009. DOI: 10.1136/bmj.l4009.
- [356] Du H, Guo Y, Bennett DA, et al. Red meat, poultry and fish consumption and risk of diabetes: a 9 year prospective cohort study of the China Kadoorie Biobank[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(4): 767-779. DOI: 10.1007/s00125-020-05091-x.
- [357] Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus: three cohorts of US men and women[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(14): 1328-1335. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6633.
- [358] Wallin A, Orsini N, Forouhi NG, et al. Fish consumption in relation to myocardial infarction, stroke and mortality among women and men with type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(2): 590-596. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.01.012.
- [359] Horikawa C, Kamada C, Tanaka S, et al. Meat intake and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(1): 281-290. DOI: 10.1007/s00394-017-1592-y.
- [360] Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(11): 913-921. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
- [361] Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13):1209-1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1110294.
- [362] Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(10): 801-809. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70156-1.
- [363] Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials[J]. *JAMA*, 2001, 286(10): 1218-1227. DOI: 10.1001/jama.286.10.1218.
- [364] Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.08.015.
- [365] Liu G, Li Y, Hu Y, et al. Influence of lifestyle on incident cardiovascular disease and mortality in patients with diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(25): 2867-2876. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.027.
- [366] Magalhães JP, Melo X, Correia IR, et al. Effects of combined training with different intensities on vascular health in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 34. DOI: 10.1186/s12933-019-0840-2.
- [367] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [368] Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): e007165. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165.
- [369] Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study[J]. *BMJ*, 2019, 366:l4772. DOI: 10.1136/bmj.l4772.
- [370] Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(5): 411-419. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8.
- [371] Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL Population-Based Cohort Study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world) [J]. *Circulation*, 2018, 137(14): 1450-1459. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227.
- [372] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- [373] Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis

- of randomized controlled and observational studies[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(4): 299-308. DOI: 10.1080/17512433.2019.1588110.
- [374] Januzzi J, Ferreira JP, Böhm M, et al. Empagliflozin reduces the risk of a broad spectrum of heart failure outcomes regardless of heart failure status at baseline[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(3):386-388. DOI: 10.1002/ehf.1419.
- [375] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [J]. *Circulation*, 2018, 137(4):323-334. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
- [376] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [377] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10157): 1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
- [378] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [379] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2247-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.
- [380] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.
- [381] Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12): 804-813. DOI: 10.7326/M15-2113.
- [382] Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12): 826-835. DOI: 10.7326/M15-2112.
- [383] Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, et al. Which aspirin dose and preparation is best for the long-term prevention of cardiovascular disease and cancer? Evidence from a systematic review and network meta-analysis[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(5): 495-504. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.02.001.
- [384] Raju N, Sobieraj-Teague M, Bosch J, et al. Updated meta-analysis of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Am J Med*, 2016, 129(5): e35-36. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.046.
- [385] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(18): 2134-2141. DOI: 10.1001/jama.2008.623.
- [386] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. *BMJ*, 2008, 337:a1840. DOI: 10.1136/bmj.a1840.
- [387] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(9): 841-848. DOI: 10.1001/jama.2010.221.
- [388] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(23):2510-2520. DOI: 10.1001/jama.2014.15690.
- [389] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819.
- [390] García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046.
- [391] Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2016, 134(20): 1579-1594. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164.
- [392] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- [393] Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee[J]. *Circulation*, 2002, 106(3): 388-391. DOI: 10.1161/01.cir.0000020190.45892.75.
- [394] Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12):836-845. DOI: 10.7326/M16-0577.
- [395] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1529-1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.
- [396] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1036-1046. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- [397] Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(7): 607-617. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy813.
- [398] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on

- cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819.
- [399] Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation[J]. *Circulation*, 2010, 121(24): 2694-2701. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e3b133.
- [400] Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(3):319-327. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.049.
- [401] Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014, 7(3): 453-460. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
- [402] Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1572-1574. DOI: 10.1056/NEJMe1812000.
- [403] Huang WY, Saver JL, Wu YL, et al. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(8): 906-914. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1120.
- [404] Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 231-241. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
- [405] Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update[J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 375-380. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019745.
- [406] Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10145): 387-399. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
-