

• 综 述 •

## VAP(+)在心血管剩留风险相关血脂异常药物选择上的应用<sup>\*</sup>

梁纯子<sup>1,2,3</sup>, 朱 满<sup>1,2,3</sup> 综述, 涂建成<sup>1,2,3△</sup> 审校

(武汉大学中南医院:1.检验科;2.检验系;3.基因诊断中心,武汉 430000)

**摘 要:** 心血管剩留风险是指在低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平通过他汀类药物治疗干预达标后,部分患者仍然面临发生心血管事件的风险。剩留风险与一系列致动脉粥样硬化(AS)的脂质紊乱密切相关,通常以高三酰甘油(TG)成分的脂蛋白(TRLs)上升为主,具体表现为高 TG 血症、低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、高脂蛋白残粒(RLP)和高小而密 LDL 颗粒(sd-LDL-P)水平等。但是,传统的临床实验室血脂项目大多无法直接检测出该型别的血脂异常,导致针对性地调脂用药缺少数据支持。美国 VAP(+)血脂全套分析填补了这一空白,该检测方法通过垂直超速离心分离血浆脂蛋白,并使其连续与胆固醇试剂反应,获取每一组分的胆固醇含量、脂蛋白颗粒的型别和浓度。在了解患者剩留风险相关的血脂参数后,临床上有多种个性化的用药方案,包括贝特类、烟酸和胆固醇转移蛋白抑制剂等。已经有大量的临床试验发现这些药物单独或者与他汀类的联合使用与脑血管疾病(CVD)管理密切相关。因此,本文通过简要介绍利用 VAP(+)检测剩留风险相关的脂质异常特点,再针对该风险的调脂药物的临床试验研究及应用的进展进行综述。

**关键词:** 心血管剩留风险; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; VAP(+); 临床用药

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.026

**中图法分类号:** R972

**文章编号:** 1673-4130(2018)17-2169-06

**文献标识码:** A

在世界范围内动脉粥样硬化型心血管疾病(AS- CVD)以其高发病率和致死率严重威胁着人们的健

<sup>\*</sup> 基金项目:武汉大学自主科研项目(413000061)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jianchengtu@whu.edu.cn。

本文引用格式:梁纯子,朱满,涂建成.VAP(+)在心血管剩留风险相关血脂异常药物选择上的应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2169-2174.

康<sup>[1]</sup>。既往的大量研究证实低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高是导致 ASCVD 的危险因素之一,而他汀类药物可通过降低 LDL-C、抑制炎症反应和保护血管内皮细胞等机制有效降低心血管风险,是目前包括美国胆固醇教育计划(NCEP)在内的多个指南推荐的降脂药物首选,也是 ASCVD 二级预防的重要组成部分<sup>[2-3]</sup>。但是,临床发现即使 LDL-C 水平下降到目标值,仍有约 70% 的患者发生心血管意外事件,这一部分风险被定义为心血管的“剩留风险”<sup>[4]</sup>。剩留风险的发生有多种解释,部分学者认为脂质紊乱通常伴随多种代谢异常,即使降低了 LDL-C 水平,但其他因素如高血压、糖尿病和胰岛素抵抗(IR)等持续作用仍会导致 CVD 的发生<sup>[5]</sup>;其次,患者在接受治疗时体内通常已经存在较严重的 AS 斑块,他汀类对降低三酰甘油(TG)和提升高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的作用非常有限,而 PROVE-IT TIMI 等多个研究证实,高 TG 和低 HDL-C 是独立于 LDL-C 的 CVD 风险因素<sup>[6]</sup>。近期的胆固醇治疗试验(CTT)更是直接指出患者的剩留风险与一组血浆非 LDL 的高 TG 成分脂蛋白(TRLs)水平的异常升高密切相关,其特征包括:高 TG 血症(HTG)、低 HDL-C、高脂蛋白残粒(RLP)和高小而密 LDL 脂蛋白(sdLDL)颗粒等<sup>[3]</sup>。事实上,多个研究认为这些高 TRLs 的脂质改变是肥胖、IR 和糖尿病患者发生 ASCVD 的主要因素,也可能是代谢综合征对血管损伤的最主要病理生理基础<sup>[7]</sup>。因此,需要在降低 LDL-C 之外,更严格和针对性地对其进行管理,降低风险。

但是,临床在管理剩留风险相关的血脂异常时常面临两个难点:第一,上述脂质紊乱难以用临床实验室现有的血脂项目检测出来。实验室中最常用的 TG、总胆固醇(TC)、LDL-C、HDL-C 和载脂蛋白 B(apoB)等只能提供部分间接数据,例如非 HDL-C 提示非保护性脂质总和,apoB 代表包括 LDL、极低密度脂蛋白(VLDL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]等在内的脂蛋白颗粒总水平,无法区分体积和密度型别;第二,针对 TRLs 的降脂用药选择证据复杂,在临床试验上的结果一致性较差,甚至不少研究因为出现自相矛盾而不得不提前结束的情况。

能针对血脂特殊项目检测的方法学,目前主要包括梯度凝胶电泳、核磁共振分析(NMR)和 VAP(+)全套血脂分型等<sup>[8]</sup>。其中,梯度凝胶电泳的优势在于商业化试剂已经获得多个国家和地区的认证,但是由于过于依赖操作者的熟练程度,人工误差较大,且结果的自动化分析困难,从而限制了此方法的应用<sup>[9]</sup>;NMR 虽然可以直接检测出血浆脂蛋白亚组份且耗时少,但需要特殊的检测设备、分析软件和工作地点,且费用昂贵,使得普通实验室和患者很难负担<sup>[10]</sup>;VAP(+)依据血脂检测的经典原理,采用垂直超速离心技术将脂蛋白按密度不同分层为:LDL(LDL4、3、2、1)、HDL(HDL2、3)、中间密度脂蛋白(IDL)、VLDL、Lp

(a)和 RLP,并随后与胆固醇反应试剂结合检测,获取每一组份的直接胆固醇含量,同时测定脂蛋白颗粒的型别<sup>[11]</sup>与浓度(A 型,大而轻;B 型,小而密;A/B 型,中间)。因该技术耗时短、且最大限度地保留各个脂蛋白原始的颗粒状态、避免了传统公式法血脂检测中高 TG 血症和未正确空腹等带来的误差影响,能够提供比较全面的血脂数据,VAP(+)现已是美国心脏协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)和美国国家脂质协会(NLA)在内的多个组织推荐的测试项目<sup>[12-13]</sup>。

针对剩留风险相关的脂质紊乱临床用药,目前结论仍不清晰。虽然药物研究证实,无论患者开始的基线水平如何,他汀类药物能强有力地降低 LDL-C 水平,且不存在低限阈值水平(即低于该 LDL-C 值便无效)<sup>[5]</sup>。现实存在的问题是患者的容受程度、药物的不良反应、药物与临床结果之间的非线性,以及剩留风险等情况都限制了他汀类药物的使用。例如有文章报道他汀在标准计量之上每增加一倍,仅使 LDL-C 下降幅度增加不到 6%,而相关的不良反应如横纹肌溶解随计量增加而增加<sup>[14]</sup>;台湾的人群调查发现单独使用他汀类药物降脂时,在 LDL-C 维持到 100 mg/dL 时,其剂量高低对不良心血管事件(MACEs)的复发风险没有影响<sup>[15]</sup>;此外,亚洲地区人群单纯高 LDL-C 患者较少,高 TG 血症和代谢综合征患者多,剩留风险明显高于北美地区<sup>[16]</sup>。为此日本甚至将 LDL-C 的控制目标水平调高至 120 mg/dL,即证明单纯的降低 LDL-C 无法达到降低剩留风险的目标<sup>[17]</sup>。因此临床上逐渐强调他汀类与其他类型降脂药物的联合使用:例如依泽替米贝(抑制小肠内胆固醇的吸收)和 PCSK9 抑制剂(单克隆抗体药物作用肝脏降低循环中 LDL 水平)在急性冠状动脉综合征中与他汀类联用时,显著提高了 CVD 的预后,与 LDL-C 下降水平呈正比<sup>[6,18]</sup>。

除了药物降脂治疗外,生活方式的改变(减肥和运动)和其他非血脂相关的管理如戒烟、控制高血压、抗血小板药物和抗炎治疗等都有降低 ASCVD 风险的良好作用,在本文中不再一一叙述。下文中仅对部分剩留风险相关的降脂药物作用展开综述,并探讨 VAP(+)检测技术在其中应用的可能性。

## 1 剩留风险相关血脂异常的药物临床证据

剩留风险相关的血脂异常通常伴随着胰岛素抵抗,并与 AS 进展密切相关<sup>[19]</sup>。这也导致在很长的一段时间里,临床上把此类脂质改变视为代谢综合征的一个部分<sup>[20]</sup>。事实上,AS 相关的脂质异常是 TRLs 代谢紊乱的体现,是其代谢过程中的关键酶和/或辅助因子在功能、数量或者基因层面的缺陷导致的产出和清除失衡的结果。例如胰岛素抵抗时,脂肪细胞的 TG 分解加速,游离脂肪酸释放增加,为肝脏合成 VLDL 提供更多 TG 原材料;同时,过高的胰岛素诱导肝脏脂肪酸从头合成的增强,VLDL 等释放增多。另外,糖尿病等代谢性疾病中的多基因遗传倾向和环

境因素对 TG 升高也有很大影响<sup>[7]</sup>。

因此,减少来源和增加去路是降低残留风险性血脂异常的基本策略。除了他汀类,目前综合大多数的临床试验结果提示,不少调脂药物虽然在降低 CVD 风险和总体病死率上的作用仍需讨论,但是在改善残留风险相关的血脂紊乱状态上均有良好表现。

## 2 调脂药物

**2.1 贝特类** 贝特类药物常作为高胆固醇血症的辅助治疗药物与他汀类联合使用,通过多种途径调节脂质紊乱<sup>[21]</sup>:激活过氧化物酶体增殖物活化受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )促进肝脏和肌肉组织中游离脂肪酸的氧化;减少肝脂肪生成;增加 LPL 活性并减少肝脏 VLDL 的合成分泌;抑制 apoB-100 蛋白的表达;促进 apoA-I 和 apoA-II 的蛋白转录,提高 HDL 水平,增加胆固醇的逆向转运<sup>[22]</sup>;综合来说,贝特类是强有力的降低 TG 水平的药物、中度增加 HDL、促进 LDL 颗粒型别由小而密向疏松型转化,但降低 LDL-C 和 LDL-P 水平的效果不佳。

以上药理机制使得贝特类药物对以高 TG 和低 HDL-C 为主的残留风险型脂质异常有很好的治疗效果。流行病学资料显示 HDL-C 水平与冠心病的危险呈负相关,即其水平每降低 0.026 mmol/L,冠心病的危险增加 2%~3%;而治疗后每增加 5 mg/dL,冠心病风险降低 11%<sup>[23]</sup>。在吉非贝齐 HHS<sup>[23]</sup> 和 VA-HIT<sup>[24]</sup> 的药物研究中,因其良好的升 HDL 作用,显著降低了非致命性心脏病发作的次数。随后多个临床药物试验进行了类似的研究,包括针对糖尿病人的 FIELD 研究、苯扎贝特的 BIP、与他汀类联用的 ACCORD-Lipid 等,但这些临床试验的结果显示贝特药物不能有效降低 CVD 的风险<sup>[4]</sup>。研究人员认为,这与纳入的研究对象标准不合适有关,即在招募研究对象时没有严格纳入最可能受益的脂质紊乱类型人群。上述研究中只有 VA-HIT 严格招募了低 HDL-C 水平的患者,而其他的招募条件较宽泛。2010 年澳大利亚学者在柳叶刀杂志上对贝特类研究统计后进行 meta 分析发现,贝特类可有效降低部分心血管事件 ( $RR$  0.90, 95%  $CI$  0.82~1.00; 5 项随机对照试验)、冠脉事件 ( $RR$  0.87, 95%  $CI$  0.81~0.93; 16 项随机对照试验)、非致死性冠脉事件 ( $RR$  0.81, 95%  $CI$  0.75~0.89; 10 个随机对照试验)和冠状动脉血运重建 ( $RR$  0.88, 95%  $CI$  0.78~0.98; 4 个随机对照试验);但是在减少中风、总体致死率、心血管致死率、猝死和非血管性死亡中贝特类治疗没有显著性改变<sup>[25]</sup>。另有 meta 分析发现贝特有效降低 HTG 患者整体的 CVD 风险,而其他类型血脂异常如高 LDL-C 则无效,也侧面证实了贝特类药物的临床应用需要选择合适人群<sup>[25]</sup>。此外,虽然不能降低总体致死率,但是 cochrane 数据库报告指出与安慰剂相比,贝特仍有超过 12% 的 CVD 保护作用<sup>[26-27]</sup>。

VAP(+)技术为贝特类药物研究提供了全面的

血脂分析;如在 FARNIER 主导的贝特临床双盲试验中<sup>[28]</sup>,611 例血脂紊乱患者在为期 12 周的治疗后发现,非诺贝特单独用药可以有效降低 VLDL 和 IDL 胆固醇水平,促进 LDL 由 B 型向 A 型转变,而他汀类则没有改变脂蛋白颗粒型别的作用。因此,在复杂性的残留风险相关的血脂紊乱患者中,贝特类药物单独使用或者联合他汀对预防心血管事件再发是有保护性作用。虽然目前贝特只能作为高 TG、高 ASCVD 风险患者的辅助用药在临床上使用,但随着更高效的 PPAR $\alpha$  激动剂的研发和安全性的提高,它在治疗胰岛素敏感性、调节血脂和保护心血管的作用会得到进一步验证。

**2.2 烟酸类** 烟酸最早是作为维生素 B 族的一种营养添加剂,但从 1970 年代开始有研究证实大剂量烟酸有广谱的调节血脂作用<sup>[29]</sup>,可有效降低 CVD 风险,具体表现为:显著提高 HDL-C 水平(现有调脂药物中最强)、改变 HDL 亚组份(HDL-C2/高 HDL-C3)、降低 TC、LDL-C、Lp(a)、TRLs 和 sd-LDL 颗粒浓度<sup>[30]</sup>。因此,烟酸可作为单一或者辅助治疗药物,用于 II 型原发性高胆固醇血症、HTG、混合性高脂血症等。常规口服剂型的烟酸因常伴随明显的不良反应限制了它的临床使用范围,包括面部潮红、促进胰岛素抵抗和高血糖等;长效型烟酸虽然减少了面部潮红,但是延长的药物释放时间增加肝脏毒性和胃肠道反应<sup>[31]</sup>。

到目前为止,降脂药物对 ASCVD 一级和二级预防具有明确作用、证据最充分的仍只有他汀类,而烟酸类则更多的是作为辅助的配角。如在 ARBITER 6-HALTS 项目中,烟酸可降低他汀类治疗的病人颈动脉内膜中层厚度(AS 斑块指标)<sup>[32]</sup>。冠心病药物治疗方案研究(CDP)中,烟酸单独使用可使心肌梗死男性患者岁后非致死性心肌梗死的发病率显著降低 27%;而烟酸(2.4 g)与他汀(辛伐他汀,13 mg/d)联合治疗,显著降低了包括冠脉死亡、确诊的心肌梗死或脑卒中等在内的复合心血管重点事件的发生( $P=0.02$ )<sup>[33]</sup>。不足的是,以上研究试验人数规模较小,因而结论也存在许多争议。相反,一些功能强大的临床试验并不支持烟酸和他汀联用保护 CVD 的作用,如在 AIM-HIG 研究中烟酸联合辛伐他汀 40~80 mg/d 将 LDL-C 水平控制在 40~80 mg/dL 之间,最终的临床结果并没有因为烟酸类药物的使用而改变<sup>[34]</sup>;再如在 HPS2-THERIVE 临床试验中,联合应用烟酸和 laropiprant(减少面部潮红不良反应),在 3.9 年的随访期间良好地降低 LDL-C 水平,但是烟酸无法有效降低心血管事件数量,反而增加了血管疾病和心血管疾病患者不良事件的风险,导致上述几个临床试验提前结束<sup>[35]</sup>。分析原因,研究人员认为虽然烟酸降低 LDL 颗粒和升高 HDL-C,但是在他汀治疗的强大背景下,烟酸的优势被掩盖;另外,HDL-C 水平上升并不意味着功能的增加,亚型和颗粒状态对其保护性作

用影响更大<sup>[36]</sup>。因此,烟酸对心血管预防上的证据仍需积累,对使用后血脂状态改变更需要持续的观察。

VAP(+)可同时获得 HDL 亚组份胆固醇和 Lp(a)-C 数据,能够有效满足烟酸特殊的调脂作用的长期监测要求。在 2016 年的一个烟酸三期临床试验中,研究人员发现外周血 Lp(a)水平在出现明显下降,但 VAP-Lp(a)-C 数值反而显著上升,二者与临床实际明显不符,这一结果引起广泛讨论,作者分析认为可能是在 VAP(+)垂直离心阶段,无法有效地区分 Lp(a)和 HDL 的部分脂蛋白颗粒(二者密度接近),导致后期数据软件分析时出现图谱重叠,错误地高估了 Lp(a)-C 的水平<sup>[37]</sup>。而在美国非洲裔肥胖儿童的血脂研究中<sup>[38]</sup>,VAP(+)检测的 Lp(a)-C 水平与 HDL-C 相关,与 LDL-C 没有关联性,说明其脂质改变的倾向性。这些结果也提示 VAP(+)技术本身需要在科学性和精细度方面逐步完善,且开展 VAP(+)的实验室需扩大检测人群,并充分考虑人种、年龄、人体基础状态等多种因素的影响,获取更多的基础数据,完善分析软件和建立参考区间后,才能推广 VAP-Lp(a)-C 的检测,同时相关研究需要纳入更多脂质代谢指标,从不同侧面评价药物的价值。

**2.3 胆固醇酯转移蛋白抑制剂** 胆固醇转移蛋白(CETP)由肝脏和脂肪组织分泌,主要作用是调节血浆脂蛋白中胆固醇和 TG 的交换:将胆固醇酯由 HDL 转运至 VLDL 和 LDL,并随后在肝脏中分解代谢后变成胆汁分泌,此途径亦称为间接的胆固醇逆向转运。但在此过程中,LDL-C 和 VLDL-C 水平升高亦增加了 ASCVD 的危险性。既往的家族病例报告也发现 CETP 基因缺陷或者功能障碍可降低 CVD 的发病风险延长人类寿命<sup>[39]</sup>。因此,CETP 抑制剂类药物的研发也随之成为热点。

先后有多个针对 CETP 抑制类的药物大规模临床试验都不成功<sup>[40-41]</sup>。例如美国辉瑞制药公司的 torcetrapib 最先进入三期临床试验,在与他汀联用的过程中发现,虽然 torcetrapib 有效升高 HDL-C (72%)和降低 LDL-C (25%)水平,但是反而增加了 CVD 高风险患者的发病率和总体致死率,临床试验不得不提前结束,在 2006 年宣告失败并造成百亿美元的经济损失<sup>[42-43]</sup>;瑞士罗氏公司的 dalcetrapib 的三期临床试验也因类似的结果在 2012 年停止。研究人员认为,CETP 抑制类药物开发失败的原因,是由于 CETP 在介导 HDL 和 LDL 之间的胆固醇交换作用机制不明造成的。即虽然 HDL-C 水平增加,但造成 HDL 颗粒功能障碍,最终影响胆固醇的逆向转运<sup>[36,44]</sup>。

最近的 CETP 抑制的药物 evacetrapib 提供了另外一种治疗应用的可能性<sup>[45]</sup>,虽然仅仅通过 HDL 无法改变整体的血脂紊乱,也不是一个很好的降 AS-CVD 风险策略<sup>[46]</sup>,但是,CETP 抑制剂可以有效改善 AS 相关的血脂异常,尤其是能降低残留风险。在 366

名患有 ASCVD 和/或糖尿病的受试者中,与他汀组和安慰剂组相比,evacetrapib 单独治疗 90 d 后,显著改善了致 AS 的血脂异常状态,包括降低 LDL-C、apoB 和 Lp(a),显著性升高 apoA-I、apoA-II、apoc-III、HDL-C 和 apoE;而当与他汀联合用药时,evacetrapib 可以将 LDL-C 水平降到更低,进而增加 LDL+TG/TC 的比值、LDL 颗粒的直径和 LDL-apoB100 的清除率。

### 3 小结

以上讨论是迄今为止已经进入三期临床,并有比较多的数据支持的药物。实际上,针对残留风险相关的血脂异常靶标,降低空腹和餐后 TRLs,增加 HDL-C,促进 LDL 由小而致密往大而疏松转化等都有相关新药物在不断研发中。例如针对 TRLs 清除的 apoC3 抑制剂(apoC3 是 LPL 抑制剂)<sup>[47]</sup>、ANGPTL3 和 ANGPTL4(均为 LPL 调节蛋白)抑制剂<sup>[48]</sup>;针对 TRLs 合成的微粒体三酰甘油脂蛋白抑制剂和 apoB 反向治疗<sup>[49]</sup>、肠道激素的治疗<sup>[50]</sup>、以及鱼类来源的  $\omega$ -3 游离脂肪酸<sup>[51]</sup>等等。

目前,他汀类之外的调脂药物降低 ASCVD 的发病率和总体致死率并未得到广泛认同,但其在改善残留风险相关心血管事件复发及残留风险上的作用有较高的认可。VAP(+)以及类似的血脂检测新方法提供传统项目之外的脂质指标,很好地满足这类药物治疗过程血脂监测的特殊要求,让医生能对患者脂质代谢状态做出更加科学和准确的综合评价,指导药物类型和剂量及时调整。随着人群数据的不断积累和用药测旅的不断完善,未来会提供更多证据回答 AS-CVD 治疗的疑问。

### 参考文献

- [1] GOLDSTEIN J L, BROWN M S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins [J]. Cell, 2015, 161 (1): 161-172.
- [2] CASTELLI W P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study [J]. Can J Cardiol, 1988, 4 (Suppl): S5-10.
- [3] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376 (9753): 1670-1681.
- [4] XIAO C, DASH S, MORGANTINI C, et al. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol [J]. Diabetes, 2016, 65 (7): 1767-1778.
- [5] LAROSA J C, GRUNDY S M, WATERS D D. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. J Vasc Surg, 2005, 42 (2): 380.
- [6] CANNON C P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (25): 2387-2397.

- [7] FRUCHART J C, SACKS F, HERMANS M P, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia [J]. *Am J Cardio*, 2008, 102(10): 1-34.
- [8] WILLIAMS P T, ZHAO X Q, MARCOVINA S M, et al. Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 713-720.
- [9] 张凌燕, 王绿娅, 蒯洁. 脂蛋白亚组分型技术进展及其在脂代谢异常检测中的应用 [J]. *心肺血管病杂志*, 2013, 32(5): 652-654.
- [10] JEYARAJAH E J, CROMWELL W C, OTVOS J D. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Clin Lab Med*, 2006, 26(4): 847-870.
- [11] SNINSKY J J, ROWLAND C M, BACA A M, et al. Classification of LDL phenotypes by 4 methods of determining lipoprotein particle size [J]. *J Investig Med*, 2013, 61(6): 942-949.
- [12] KULKARNI K R. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method [J]. *Clin Lab Med*, 2006, 26(4): 787-802.
- [13] MILLER P E, MARTIN S S, JOSHI P H, et al. Pitavastatin 4 mg provides significantly greater reduction in remnant lipoprotein cholesterol compared with pravastatin 40 mg: results from the short-term phase IV Prevail US trial in patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(3): 603-609.
- [14] TAYLOR B A, THOMPSON P D. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(3): 221-227.
- [15] YEH Y T, YIN W H, TSENG W K, et al. Lipid lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: which matters in the real world, statin intensity or low-density lipoprotein cholesterol level-data from a multicenter registry cohort study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186861.
- [16] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(1): 13-16.
- [17] MABUCHI H, KITA T, MATSUZAKI M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease-secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) [J]. *Circ J*, 2002, 66(12): 1096-1100.
- [18] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [19] LIANG S, YIN H, WEI C, et al. Glucose variability for cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2017, 14(16): 45.
- [20] AUSTIN M A, KING M C, VRANIZAN K M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk [J]. *Circulation*, 1990, 82(2): 495-506.
- [21] SHAH A, RADER D J, MILLAR J S. The effect of PPAR-alpha agonism on apolipoprotein metabolism in humans [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 35-40.
- [22] SASHIDHARA K V, DODDA R P, SONKAR R A, et al. Design and synthesis of novel indole-chalcone fibrates as lipid lowering agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, (81): 499-509.
- [23] MANNINEN V, TENKANEN L, KOSKINEN P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment [J]. *Circulation*, 1992, 85(1): 37-45.
- [24] ROBINS S J, COLLINS D, WITTES J T, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events-VA-HIT: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 285(12): 1585-1591.
- [25] JUN M, FOOTE C, LV J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1875-1884.
- [26] AGOURIDIS A P, RIZOS C V, ELISAF M S, et al. Does combination therapy with statins and fibrates prevent cardiovascular disease in diabetic patients with atherogenic mixed dyslipidemia [J]. *Rev Diabet Stud*, 2013, 10(2/3): 171-190.
- [27] WANG D, LIU B, TAO W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(10): Cd009580.
- [28] FARNIER M, PEREVOZSKAYA I, TAGGART W V, et al. VAP II analysis of lipoprotein subclasses in mixed hyperlipidemic patients on treatment with ezetimibe/simvastatin and fenofibrate [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(12): 2641-2647.
- [29] BRUCKERT E, LABREUCHE J, AMARENCO P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 353-361.
- [30] OOI E M, WATTS G F, CHAN D C, et al. Effects of extended-release niacin on the postprandial metabolism of Lp(a) and ApoB-100-containing lipoproteins in statin-treated men with type 2 diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2686-2693.
- [31] 蔡运昌. 烟酸类药物在调脂治疗中应用的专家共识 (讨论稿) [C]. 贵州医学会心血管病学分会, 心电生理与起搏学分会 2008 年学术年会专题讲座及论文摘要汇编, 2008: 4.
- [32] MALHOTRA R, KATZ R, HOOFNAGLE A, et al. The effect of extended release niacin on markers of mineral metabolism in CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 36-44.
- [33] CANNER P L, FURBERG C D, MCGOVERN M E. Benefits of niacin in patients with versus without the meta-

- abolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project) [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (4): 477-479.
- [34] AIM-HIGH I, BODEN W E, PROBSTFIELD J L, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (24): 2255-2267.
- [35] LANDRAY M J, HAYNES R, HOPEWELL J C, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (3): 203-212.
- [36] ROSENSON R S, BREWER H B, ANSELL B J, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13 (1): 48-60.
- [37] YEANG C, CLOPTON P C, LIPOPROTEIN T S. (a)-cholesterol levels estimated by vertical auto profile correlate poorly with Lp (a) mass in hyperlipidemic subjects: implications for clinical practice interpretation of Lp (a)-mediated risk [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10 (6): 1389-1396.
- [38] SHARMA S, MERCHANT J, FLEMING S E. Lp (a)-cholesterol is associated with HDL-cholesterol in overweight and obese African American children and is not an independent risk factor for CVD. [J] *Cardiovasc Diabetol*, 2012 (11): 10.
- [39] BROWN M L, INAZU A, HESLER C B, et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins [J]. *Nature*, 1989, 342 (6248): 448-451.
- [40] ZHANG M, LEI D, PENG B, et al. Assessing the mechanisms of cholesteryl ester transfer protein inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1862 (12): 1606-1617.
- [41] 杜雪, 张丽华, 乌汉毕力格, 等. 胆固醇酯转移蛋白抑制剂 Anacetrapib 的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2013, 34 (6): 760-766.
- [42] SRIVASTAVA R A K. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 440 (1/2): 167-187.
- [43] JOHNS D G, DUFFY J, FISHER T, et al. On- and off-target pharmacology of torcetrapib current understanding and implications for the structure activity relationships (SAR), discovery and development of cholesteryl Ester-Transfer protein (CETP) inhibitors [J]. *Drugs*, 2012, 72 (4): 491-507.
- [44] KEENE D, PRICE C, SHUN-SHIN M J, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients [J]. *BMJ*, 2014 (349): 4379.
- [45] NICHOLLS S J, RAY K K, BALLANTYNE C M, et al. Comparative effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition, statin or ezetimibe on lipid factors: The AC-CENTUATE trial [J]. *Atherosclerosis*, 2017 (261): 12-18.
- [46] EYVAZIAN V A, FRISHMAN W H. Evacetrapib another CETP inhibitor for dyslipidemia with no clinical benefit [J]. *Cardiol Rev*, 2017, 25 (2): 43-52.
- [47] CROSBY J, PELOSO G M, AUER P L, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (1): 22-31.
- [48] MUSUNURU K, PIRRUCCELLO J P, DO R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (23): 2220-2227.
- [49] SANTOS R D, DUELL P B, EAST C, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (9): 566-575.
- [50] DASH S, XIAO C, MORGANTINI C, et al. New insights into the regulation of chylomicron production [J]. *Annu Rev Nutr*, 2015 (35): 265-294.
- [51] BALK E M, LICHTENSTEIN A H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: summary of the 2016 agency of healthcare research and quality evidence review [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (8): 865.

(收稿日期: 2018-01-16 修回日期: 2018-04-30)