

非 HDL-C 与心血管疾病风险关系及临床管理专家共识

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

通信作者:唐熠达,北京大学第三医院心血管内科,北京 100191, Email: tang_yida@163.com; 马长生,首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科,北京 100013, Email: chshma@vip.sina.com

【摘要】 非高密度脂蛋白胆固醇(非 HDL-C)已被国内外权威指南推荐作为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险评估和降低 ASCVD 风险的重要血脂干预靶点。我国 2016 与 2023 年血脂指南均推荐非 HDL-C 作为降低 ASCVD 风险的次要降脂靶点,然而这一重要血脂指标尚未被充分地应用于我国 ASCVD 防治的临床实践。鉴于此,中华医学会心血管病学分会代谢性心血管病学组(第一届)与中华心血管病杂志编辑委员会联合发起撰写该共识,针对非 HDL-C 基本概念和临床管理进行科学阐述并形成专家共识性建议,为我国非 HDL-C 临床实践提供简明实用的参考,尤其是为低密度脂蛋白胆固醇没有明显升高或已达标、高甘油三酯血症、糖尿病、代谢综合征等患者的个体化血脂管理指明方向,提高我国血脂管理水平,从而更有效地防控 ASCVD。

【关键词】 心血管疾病; 非高密度脂蛋白胆固醇; 临床管理; 专家共识

Expert consensus on the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease risk, and clinical management

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: Tang Yida, Department of Cardiovascular Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China, Email: tang_yida@163.com; Ma Changsheng, Department of Cardiovascular Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100013, China, Email: chshma@vip.sina.com

血脂异常为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的致病性危险因素,血脂检测和管理是评估和降低 ASCVD 风险的关键措施之一。大量随机对照临床试验证实降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平可显著降低 ASCVD 风险^[1], LDL-C 已作为 ASCVD 相关风险评估的重要指标和降脂目标被广泛应用于临床研究

及疗效评价。然而,临床实践发现,在接受目前标准方案(充分降低 LDL-C,控制血压、血糖,改变生活方式等)治疗后,合并其他类型血脂异常的患者未来 ASCVD 风险仍然显著升高(即 ASCVD 残余风险)^[2],表明将 LDL-C 作为预测 ASCVD 风险评估的唯一指标和降脂目标有一定局限性,需要重视血脂异常的全面管理以进一步改善心血管结局。

近年来,非高密度脂蛋白胆固醇(high-density

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20251125-00824

收稿日期 2025-11-25 本文编辑 范姝婕

引用本文: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. 非 HDL-C 与心血管疾病风险关系及临床管理专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2026, 54(5): 518-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20251125-00824.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



lipoprotein cholesterol, HDL-C), 即“非 HDL-C”, 被国内外权威指南推荐作为 ASCVD 风险评估和降低 ASCVD 风险的重要血脂指标。2013—2014 年第四次中国慢性病与危险因素监测项目调查结果显示, 我国 ≥ 18 岁人群最常见的血脂异常类型是低 HDL-C 血症(患病率 20.4%)和高甘油三酯血症(甘油三酯 > 1.7 mmol/L, 患病率达 25.8%)^[3], 而这两类血脂异常的人群正是非 HDL-C 升高的代表性人群。然而, 尽管我国 2016 年血脂指南就明确推荐非 HDL-C 用于 ASCVD 风险管理^[4], 2023 年最新指南再次强调非 HDL-C 为降低 ASCVD 风险的次要降脂靶点^[5], 但由于医生和患者对该指标缺乏基本认知和了解, 非 HDL-C 至今尚未被充分地应用于 ASCVD 防治的临床实践。鉴于此, 中华医学会心血管病学分会代谢性心血管疾病学组(第一届)与中华心血管病杂志编辑委员会联合发起撰写本共识, 拟结合国人血脂异常特点、参考国内外最新研究证据和指南共识, 针对非 HDL-C 基本概念和临床管理进行科学阐述并形成专家共识性建议, 旨在为我国非 HDL-C 临床管理提供科学合理、简明实用的参考, 从而进一步提高我国 ASCVD 的防控水平。

一、非 HDL-C 的定义及检测

1. 非 HDL-C 的定义: 非 HDL-C 是指血液中除高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)以外其他脂蛋白(均为致动脉粥样硬化脂蛋白)所含胆固醇的总和, 包括 LDL-C、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]胆固醇、中间密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇、乳糜微粒及其残粒胆固醇(图 1)^[6]。非 HDL-C 所覆盖的这些脂蛋白颗粒均可进入血管壁内并被巨噬细胞吞噬, 导致动脉粥样硬化的发生发展, 而每一个脂蛋白颗粒中都有 1 个载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B 分子, 因此 ApoB 是血

液中致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒数的直接度量。相较于 LDL-C, 非 HDL-C 能更全面地反映血液中致动脉粥样硬化脂蛋白及其所携带的胆固醇水平总量, 因此备受关注。

2. 非 HDL-C 所包含的致动脉粥样硬化脂蛋白胆固醇: 血脂不溶于水, 必须与 Apo 结合形成脂蛋白才能溶于血液, 被运输至组织进行代谢。脂蛋白分为低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、HDL、极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白、乳糜微粒及其残粒、Lp(a)。除了 HDL 外, 其他均为致动脉粥样硬化脂蛋白。一般情况下, 非 HDL-C 水平可反映这些脂蛋白颗粒水平, 但在特殊人群如糖尿病、高甘油三酯血症、代谢综合征、肥胖及极低 LDL-C 水平的高风险人群中, 可能需结合 ApoB 评估及管理。以下对非 HDL-C 相关的脂蛋白胆固醇做简单介绍, 以便深入理解非 HDL-C 的临床价值。

(1) LDL-C: LDL 由血液中的中间密度脂蛋白转化而来, 而中间密度脂蛋白由血液中的极低密度脂蛋白转化而来。中间密度脂蛋白内核的甘油三酯与胆固醇酯含量大约相等, 载脂蛋白只有 ApoB-100; 随着甘油三酯逐渐水解, 剩下的脂质主要为胆固醇酯, 从而转变为 LDL, LDL 颗粒中胆固醇的比重约 50%, 故又称富含胆固醇脂蛋白。LDL 在致动脉粥样硬化颗粒中占 70%~75%, LDL-C 水平升高与 ASCVD 具有因果关系, 而 LDL-C 降低和 LDL 颗粒浓度减少通常一致; 在糖尿病、高甘油三酯血症等情况下两者不一致时, 可以通过 ApoB 进一步评估^[7]。

(2) 富含甘油三酯脂蛋白及其残粒胆固醇: 富含甘油三酯脂蛋白包含乳糜微粒与极低密度脂蛋白, 甘油三酯含量丰富, ApoB 是其最主要的结构蛋白。含有 ApoB-100 的极低密度脂蛋白由肝脏合成后, 可被代谢成极低密度脂蛋白残粒即中间密度脂蛋白, 中间脂密度蛋白可被进一步代谢成 LDL。含有 ApoB-48 的乳糜微粒由小肠合成, 直径较大, 可代谢为乳糜微粒残粒。即乳糜微粒与极低密度脂蛋白这两类富含甘油三酯脂蛋白通过一系列的脂质交换、转移及水解, 最后转变成富含胆固醇酯的残粒脂蛋白, 其所含有的胆固醇称为残粒胆固醇。富含甘油三酯脂蛋白残粒及颗粒较小的极低密度脂蛋白可进入动脉内膜并被巨噬细

脂蛋白	HDL	LDL	Lp (a)	IDL	VLDL/CMR	CM
胆固醇	HDL-C	LDL-C ^a	TRL/RC			
		non-HDL-C				
载脂蛋白	ApoA	ApoB				

注: HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, Lp(a) 为脂蛋白(a), IDL 为中间密度脂蛋白, VLDL 为极低密度脂蛋白, CMR 为乳糜微粒残粒, CM 为乳糜微粒, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, TRL/RC 为富含甘油三酯脂蛋白及其残粒胆固醇, non-HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇, Apo 为载脂蛋白; 灰色区域表示“富含甘油三酯脂蛋白及其残粒”包含的脂蛋白及胆固醇; “血脂检测报告单中的“LDL-C”包含 LDL 与 Lp(a) 中的胆固醇成分

图 1 脂蛋白、胆固醇及载脂蛋白颗粒归属关系



胞吞噬,进而转化为泡沫细胞;同时富含甘油三酯脂蛋白被脂蛋白酯酶降解甘油三酯后所产生的游离脂肪酸会加剧血管局部的炎症反应,最终导致动脉粥样硬化的发生、发展^[8]。由于富含甘油三酯脂蛋白及其残粒胆固醇在临床上不能常规检测,故用非 HDL-C 来反映其水平:即当甘油三酯升高时,若患者 LDL-C 已达标而非 HDL-C 未达标,则意味着富含甘油三酯脂蛋白及其残粒胆固醇水平升高,需要进一步管理以降低心血管残余风险。

(3) Lp(a) 胆固醇: Lp(a) 由 LDL 样颗粒和 Apo(a) 组成,两者以二硫键共价结合。Apo(a) 的环状结构 IV 中的第 2 亚型的环状结构有 2~40 个拷贝数不等,其他亚型均只有一个拷贝数,因此 Apo(a) 基因多态性决定了 Lp(a) 的分子量大小,使得血清 Lp(a) 水平在不同个体间存在较大差异。Lp(a) 与 LDL 不同,不能由极低密度脂蛋白转化而来,也不能转化为其他脂蛋白,是一类独立的由肝脏合成的脂蛋白。从生物学结构上来看, Lp(a) 可能具有比 LDL 更强的致动脉粥样硬化特性^[9]。虽然 Lp(a) 颗粒中的胆固醇占比较 LDL 颗粒略低(占 30%~45%),但 Lp(a) 除了类似 LDL 颗粒的来自胆固醇的致病作用外, Lp(a) 上的氧化磷脂载量高且 Apo(a) 与纤溶酶原同源,因此有促进炎症反应和促进血栓形成的作用。有研究提示 Lp(a) 还参与瓣膜与血管钙化的发生发展,其机制尚不明确^[10]。

3. 非 HDL-C 的检测:非 HDL-C 通过公式简单计算获得:非 HDL-C=总胆固醇-HDL-C^[4]。公式中的总胆固醇采用酶法测定可获得较为稳定的结果, HDL-C 采用化学沉淀法也较为可靠。其准确度不受高甘油三酯和低 LDL-C 水平的影响,也无需空腹,且不增加额外费用。因此,与直接测定或计算 LDL-C 相比,在甘油三酯水平升高的个体中,非 HDL-C 预测 ASCVD 风险的准确度更高。由于非 HDL-C 可通过非空腹血脂检测获得并用于评估 ASCVD 风险,因此尤其适用于儿童、老年人、妊娠女性、糖尿病患者等特殊人群以及因胸痛急诊等临床情况^[11]。

【专家共识 1】非 HDL-C 涵盖了所有含 ApoB 的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇,通过公式“非 HDL-C=总胆固醇-HDL-C”计算获得,其检测结果可靠,无需空腹检测且不增加额外费用。尤其是在糖尿病、高甘油三酯血症等特殊人群中,非 HDL-C 可反映富含甘油三酯脂蛋白及其残粒胆固醇相关的心血管残余风险。

二、非 HDL-C 与 ASCVD 风险的关系

1. 非 HDL-C 是 ASCVD 风险的独立预测因子且预测能力可能较 LDL-C 更强:EPIC-Norfolk 研究纳入无冠心病、无糖尿病的 45~79 岁受试者 21 448 例,平均随访 11 年,结果显示,非 HDL-C 较 LDL-C 与冠心病风险关联更强(HR 为 1.54 比 1.22),即使在 LDL-C<2.6 mmol/L 的个体中,非 HDL-C>3.37 mmol/L 者冠心病风险仍显著增加达 84%^[12]。新近发表的一项前瞻性队列研究显示,成年早期(18~30 岁)检测的非 HDL-C 及 LDL-C 水平可高度预测 40 岁以后 ASCVD 事件(平均随访 19.2 年),且非 HDL-C 的预测能力强于 LDL-C(HR 为 4.6 比 4.0)^[13]。一项基因组学研究分析了冰岛人($n=119\ 146$)血脂相关基因罕见和低频变异,并构建了遗传风险评估系统,结果显示非 HDL-C 遗传风险评估与冠状动脉疾病的相关性最强,甚至强于 LDL-C($P<0.001$);在考虑非 HDL-C 后,其他遗传风险评估均与冠状动脉疾病无关^[14]。

2. 非 HDL-C 对糖尿病等特殊人群的 ASCVD 风险预测尤其重要:以糖尿病为代表的心血管代谢性疾病所合并的血脂紊乱呈甘油三酯升高、HDL-C 降低、小而密 LDL 增多但 LDL-C 水平升高不明显的特点。Strong Heart 研究显示,糖尿病患者的非 HDL-C 水平与冠心病风险的关联度比 LDL-C 或甘油三酯更高,且不受甘油三酯水平的影响,是糖尿病患者新发冠心病最可靠的预测因子^[15]。日本 MEGA 研究事后分析再次证实,非 HDL-C 是预测糖尿病患者心血管疾病风险的最佳血脂指标^[16]。

一项研究对英国生物样本库全基因组关联分析鉴定的单核苷酸多态性进行聚类分析显示,非 HDL-C 与冠心病风险的因果关联在单核苷酸多态性聚类 10(代表富含甘油三酯脂蛋白及其残粒胆固醇)比聚类 1(代表 LDL-C)中更强(OR 为 1.4 比 1.15);而从单个颗粒层面而言,富含甘油三酯脂蛋白及其残粒的致动脉粥样硬化能力约为 LDL 颗粒的 4 倍^[17]。该研究证实非 HDL-C 对高甘油三酯血症(即富含甘油三酯脂蛋白及其残粒升高)人群的 ASCVD 风险预测具有额外价值。

另一项大型队列纳入 7 931 名无心血管病史、未服用降脂药物的≥40 岁男性,平均随访 5.5 年,在 4 827 名 LDL-C<3.1 mmol/L(平均 2.46 mmol/L)的受试者中,非 HDL-C 水平>3.26 mmol/L 组的急性心肌梗死和猝死风险显著较高,而 LDL-C 水平与二者的风险无显著性相关^[18]。最近发表的一项大型前瞻



性研究纳入国际儿童心血管队列 21 126 名参与者, 平均随访 35 年, 结果显示, 儿童期非 HDL-C 和 LDL-C 水平可预测中年期 ASCVD 事件, 且非 HDL-C 优于 LDL-C, 尤其是在 LDL-C 不高的人群中^[19]。

一项荟萃分析纳入 1994—2008 年 8 项他汀降脂治疗随机对照临床试验 ($n=38\,153$), 评估 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 预测主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 的 HR, 结果显示, 非 HDL-C 较 LDL-C 预测 MACE 风险的能力更强 (HR 为 1.16 比 1.13, $P=0.002$); 对 LDL-C 水平已达标患者按非 HDL-C 达标与否进行分组比较 MACE 风险, 结果显示, 非 HDL-C 未达标组较达标组 MACE 风险增加 32% ($P<0.001$), 提示非 HDL-C 是 LDL-C 达标之后的重要残余风险^[20]。采用英国生物样本库中 68 649 例服用他汀者的非空腹血脂数据与心血管事件长期随访数据构建风险预测模型, 结果显示, 基于 LDL-C 变量构建的模型中分别加入非 HDL-C 或 ApoB 变量时均可改善模型的预测性能, 但在基于非 HDL-C 变量构建的模型中加入 LDL-C 或 ApoB, 却未能进一步改善模型预测性能, 提示非 HDL-C 较 LDL-C 对他汀治疗之后 ASCVD 残余风险的预测能力更优^[21]。对哥本哈根普通人群研究中 13 015 例服用他汀的人群随访 8 年, 结果表明, 当 LDL-C 低于中位水平时, 非 HDL-C 与全因死亡和心肌梗死的残余风险显著相关, 而当非 HDL-C 低于中位水平时, LDL-C 高于中位水平不再增加残余风险^[22]。

3. 国人非 HDL-C 升高现状及 ASCVD 风险预测证据: DYSIS-China 研究显示, 他汀治疗后的中国人群中仍有高达 47.6% 伴高甘油三酯血症和 (或) 低 HDL-C 血症, 在 ASCVD 二级预防人群中比例更高, 达 74.2%^[23], 这两种血脂异常均与非 HDL-C 水平升高高度相关。非传染性疾病危险因素协作组的研究显示, 2018 年中国居民的非 HDL-C 平均水平约为 4 mmol/L, 达到或超过了诸多西方国家的平均水平^[24]。PURE-China 研究显示, 非 HDL-C 升高是我国心血管疾病的第三大可改变危险因素, 且是心肌梗死的第二大危险因素, 非 HDL-C >4.0 mmol/L 较 ≤ 3.2 mmol/L 者 ASCVD 风险显著升高 20%~27%^[25]。我国人群队列研究显示, 调整人口学、生活方式和心肾代谢指标 (年龄、性别、吸烟、水果摄入量、体重指数、收缩压、空腹血糖、HDL-C、估算的肾小球滤过率、N 末端 B 型利钠肽原和高敏细胞肌钙蛋白 T)

后, 非 HDL-C 仍与心血管疾病发病独立相关, 考虑非心血管死亡的竞争风险后, 非 HDL-C 对数的亚分布 HR 为 2.139 (95%CI: 1.152~3.972, $P=0.016$)^[26]。

【专家共识 2】非 HDL-C 是 ASCVD 风险的独立预测因子。对于糖尿病、高甘油三酯血症、基线 LDL-C 不高、他汀治疗后人群, 非 HDL-C 对 ASCVD 风险的预测能力优于 LDL-C。我国人群非 HDL-C 平均水平较高, 非 HDL-C 水平升高与 ASCVD 风险独立相关。

三、非 HDL-C 用于 ASCVD 风险评估的指南推荐

1. 欧美指南: 2019 年美国心脏病学会联合美国心脏协会发布的心血管病一级预防指南推荐采用汇集队列方程评估 10 年 ASCVD 总体风险 (包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中), 该方程中的血脂指标为总胆固醇和 HDL-C 而没有 LDL-C, 间接反映了非 HDL-C 对于风险评估更为重要; 此外, 该指南推荐经汇集队列方程评估风险为中低危的个体应结合风险增强因素进行风险再评估, 其中非 HDL-C 水平 4.9~5.6 mmol/L 被明确推荐为风险增强因素^[27]。2019 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 血脂指南明确推荐非 HDL-C 用于心血管风险评估, 尤其是在伴有甘油三酯升高、糖尿病、肥胖或极低 LDL-C 水平的人群中^[7]。2021 年 ESC 心血管疾病预防指南认为非 HDL-C 与 ASCVD 的关联度至少等同于 LDL-C, 推荐采用非 HDL-C 指标作为危险因素之一进行风险评估、即同年 ESC 发布的冠状动脉风险系统评估 2 (systematic coronary risk evaluation 2, SCORE2) 和 SCORE2-OP 预测模型, 该模型将非 HDL-C 作为一项重要变量 (分为 4 个区间: 3~3.9、4~4.9、5~5.9、6~6.9 mmol/L), 取代之前的变量总胆固醇^[28-30]。2025 年 ESC 血脂指南的重要更新之一即是采用 SCORE2 和 SCORE2-OP 模型预测表面健康的一级预防人群的 10 年 ASCVD 总体风险^[31]。

2. 中国指南: 2020 年中国心血管病一级预防指南、最新的 2023 年中国血脂管理指南均一致推荐非 HDL-C 用于我国人群的 ASCVD 风险评估, 包括: 推荐非 HDL-C ≥ 5.2 mmol/L 作为心血管危险因素, 用于 55 岁以下、10 年 ASCVD 风险评估为中危人群的余生风险评估; 推荐非 HDL-C ≥ 4.9 mmol/L 作为风险增强因素, 用于 10 年 ASCVD 风险再评估、辅助决策是否启动他汀类药物治疗^[5, 32]。



【专家共识 3】推荐非 HDL-C 用于 ASCVD 风险评估,尤其是对于甘油三酯升高、糖尿病、肥胖或极低 LDL-C 水平的人群。我国非 HDL-C 用于 ASCVD 风险评估的界值为 ≥ 4.9 mmol/L。

四、非 HDL-C 作为干预靶点及其目标值推荐

非 HDL-C 覆盖了包括 LDL 在内的所有含 ApoB 的致动脉粥样硬化脂蛋白所驱动的 ASCVD 风险,且众多证据提示其作为降脂治疗目标的独特优势,因此国内外指南和共识均对非 HDL-C 作为干预靶点及其目标值做了相应推荐,下面就最新重要指南的相关内容做简要回顾。

1. 中国指南/共识:最新的 2023 年中国血脂管理指南推荐根据 ASCVD 风险分层确定相应的降脂目标值,LDL-C 是防治 ASCVD 的首要干预靶点,非 HDL-C 为次要干预靶点^[5]。《糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版)》建议对于糖尿病患者,将 LDL-C 和非 HDL-C 同时作为 ASCVD 风险管控的首要降脂靶点^[33]。指南列出了与 ASCVD 风险分层相对应的非 HDL-C 目标值,推荐根据 LDL-C 目标值简单计算非 HDL-C,即非 HDL-C 目标值=相应的 LDL-C 目标值+0.8 mmol/L,以便于临床实践,见表 1^[5, 33]。

表 1 ASCVD 风险等级及其降脂目标值^[5, 33]

风险等级	LDL-C	非 HDL-C (mmol/L)
低危	<3.4 mmol/L	<4.2
中、高危 ^a	<2.6 mmol/L	<3.4
极高危	<1.8 mmol/L 且较基线降低幅度>50%	<2.6
超高危	<1.4 mmol/L 且较基线降低幅度>50%	<2.2

注:ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,非 HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇;^aASCVD 高危人群中糖尿病患者的降脂目标值与极高危 ASCVD 患者相同

2. 欧洲指南:2025 ESC 血脂异常管理指南、2023 ESC 糖尿病患者心血管风险管理指南均推荐非 HDL-C 作为防治 ASCVD 的次要干预靶标^[34-35]。由于危险分层不同,相对应的非 HDL-C 目标值不同,但均为在 LDL-C 的基础上加 0.8 mmol/L。2023 英国国家健康与临床优化研究所血脂指南的推荐有别于上述主要指南,一级预防以非 HDL-C 降幅为目标,即较基线降低超过 40%;二级预防不再进一步风险分层,以 <2.6 mmol/L 为唯一目标值^[36]。

【专家共识 4】推荐非 HDL-C 为糖尿病、代谢综

合征、高甘油三酯血症、极低 LDL-C 患者 ASCVD 风险干预的次要靶点,分层达标的目标值与 2023 中国血脂管理指南推荐一致(非 HDL-C 目标值=相应的 LDL-C 目标值+0.8 mmol/L),即:低危<4.2 mmol/L,中高危<3.4 mmol/L,极高危<2.6 mmol/L,超高危<2.2 mmol/L。

五、非 HDL-C 达标管理策略

非 HDL-C 的达标管理应遵循分层干预原则:首要策略是使用以他汀为基础的降 LDL-C 方案使 LDL-C 达标。当 LDL-C 达标后非 HDL-C 不达标时应关注甘油三酯水平,如果甘油三酯升高(通常指 ≥ 1.7 mmol/L)可考虑启动以降低甘油三酯为核心的次要策略,以消除富含甘油三酯脂蛋白残粒带来的残余风险。本共识不讨论降低 Lp(a)和升高 HDL-C 的特定手段。

1. 优化生活方式:原发性血脂异常是血脂异常的主要类型,其由遗传基因缺陷与环境因素相互作用引起,而生活方式对血脂水平具有持久且重要的影响,其中饮食调节和运动疗法受到国内外指南的一致重视^[5, 7, 32, 35]。荟萃分析显示,限制饮食热量可改善糖尿病患者非 HDL-C 等血脂指标^[37];一项随机干预配对试验结果表明,限制饮食热量、增加运动或二者结合,均可显著降低肥胖患者总胆固醇、LDL-C 和非 HDL-C 水平^[38]。《糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版)》明确指出,对于糖尿病患者,LDL-C 达标后若仍存在非 HDL-C 不达标且甘油三酯水平升高,应进一步强化饮食调节、运动疗法、减肥等生活方式管理,并优化降糖和降甘油三酯策略^[33]。

2. 降低非 HDL-C 的药物选择:(1)降低 LDL-C 为主的药物:①他汀:他汀类药物为降胆固醇治疗的基础药物,通过抑制胆固醇合成限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,减少胆固醇合成,从而反馈上调肝细胞表面的 LDL 受体,促进肝细胞摄取并清除血液中的 LDL 颗粒,显著降低血清总胆固醇、LDL-C,同时降低甘油三酯和升高 HDL-C,以上综合效应体现为显著降低非 HDL-C。近期的他汀类药物对糖尿病及心血管高危人群非 HDL-C 疗效的系统性综述与网状荟萃分析显示,不同他汀类型及强度对非 HDL-C 的降低程度差异较大^[39]。该荟萃分析共纳入 42 项随机对照临床试验,共 20 193 例患者,83% 为 2 型糖尿病,40% 为心血管高危患者(既往心血管事件史),结果显示中高强度他汀可显著降低非 HDL-C 2 mmol/L 以上。他汀不耐



受患者,还可考虑换用血脂康、脂必泰、三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶抑制剂(贝派地酸),普罗布考、胆酸螯合树脂类等进行降脂治疗。

②胆固醇吸收抑制剂:胆固醇吸收抑制剂包括依折麦布、海博麦布,主要通过选择性作用于小肠黏膜刷状缘的尼曼-匹克C1型类似蛋白1,抑制肠道对膳食和胆汁胆固醇的吸收。研究证实,胆固醇吸收抑制剂与不同种类他汀类药物联用时,可使LDL-C进一步降低18%~20%^[5]。在依折麦布联合他汀治疗急性冠脉综合征的大规模临床研究中,入组1年时,胆固醇吸收抑制剂治疗组较安慰剂组非HDL-C降低19.8%,甘油三酯降低11.2%,HDL-C升高1.4%^[40]。尽管胆固醇吸收抑制剂单独降低非HDL-C的作用不超过20%,但与他汀联合则可降低非HDL-C超过50%,目前临床上已有阿托伐他汀或瑞舒伐他汀联合胆固醇吸收抑制剂的固定复方制剂,可明显提高ASCVD患者非HDL-C达标率。

③前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂:PCSK9抑制剂主要通过抑制LDL受体降解,促进血清LDL的清除而降低LDL-C水平。目前获批的PCSK9抑制剂包括竞争性结合循环中PCSK9的两种全人源单克隆抗体,即阿利西尤单抗和依洛尤单抗,以及靶向PCSK9的小分子干扰RNA药物英克司兰。PCSK9抑制剂在显著降低LDL-C同时降低甘油三酯和Lp(a)并升高HDL-C,最终可显著降低非HDL-C。FOURIER研究显示,在入组48周后,依洛尤单抗组较安慰剂组非HDL-C显著降低52%,甘油三酯降低16.2%,Lp(a)降低26.9%,HDL-C升高8.4%^[41]。其他PCSK9抑制剂有类似作用^[42]。国产的PCSK9单抗,如托莱西单抗和瑞卡西单抗也已获批进入临床使用,为降低非HDL-C提供了更多选择。

(2)降低甘油三酯为主的药物:当LDL-C达标后,非HDL-C不达标的情况主要见于甘油三酯升高和HDL-C降低以及LDL-C极低情况。HDL-C降低与LDL-C极低均与甘油三酯升高相伴而行,因此非HDL-C不达标时应重点关注高甘油三酯。高甘油三酯常见于糖尿病、代谢综合征和肥胖患者,降低甘油三酯理论上可降低非HDL-C。生活方式干预是降低甘油三酯的基础。降低甘油三酯的药物包括贝特类、 ω -3脂肪酸、烟酸等,还有一些新的降甘油三酯药物正处于临床研究阶段。

①贝特类药物:贝特类药物通过激活过氧化物

酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)和脂蛋白酯酶而降低血清甘油三酯和升高HDL-C。常用的贝特类药物包括非诺贝特片、苯扎贝特、吉非贝齐和培马贝特,培马贝特是一种新型PPAR α 激动剂,该药通过选择性结合PPAR α 受体调控PPAR α 的表达,从而降低血清甘油三酯水平。非诺贝特酸胆碱缓释胶囊是一种新型的非诺贝特制剂,非诺贝特酸是非诺贝特的活性代谢产物,非诺贝特酸胆碱缓释胶囊无需肝脏代谢即可在肠道内快速释放并发挥效用,生物利用度更高^[43]。非诺贝特酸胆碱缓释胶囊联合他汀治疗12周,非HDL-C降低44.7%,在2年的随访期间,持续降低非HDL-C达48.6%,并且在随访期间未发生肌病等严重不良事件^[44-45]。针对混合型高脂血症患者,非诺贝特联合匹伐他汀相较于匹伐他汀单药,非HDL-C降低12.45%,且ApoB水平亦显著下降^[46];非诺贝特联合依折麦布在降低甘油三酯44.0%的同时降低非HDL-C 30.4%^[47];非诺贝特联合依折麦布与辛伐他汀可同时显著降低甘油三酯(50%)、非HDL-C(50.5%)及ApoB(44.7%)^[48-50]。在ACCORD研究中,非诺贝特较安慰剂甘油三酯水平降低15%,但非HDL-C降低只有1.7%^[48]。另一项PROMINENT研究结果表明,培马贝特较安慰剂甘油三酯降低26%,但非HDL-C几乎没有降低(0.2%)^[51]。荟萃分析显示贝特类药物可将非HDL-C降低5%~19%^[52],提示贝特类降低甘油三酯的幅度与其降低非HDL-C的幅度并不一致。

②高纯度 ω -3脂肪酸: ω -3脂肪酸指主要含二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和(或)二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)的鱼油制剂,通过抑制甘油三酯的合成与分泌、减少甘油三酯向极低密度脂蛋白的掺入,以及促进甘油三酯从极低密度脂蛋白颗粒中的清除来降低血清甘油三酯浓度。REDUCE-IT、STRENGTH两项大规模临床研究分别使用浓缩EPA乙酯和浓缩 ω -3脂肪酸(EPA+DHA)作为治疗组,并以矿物油和玉米油作为对照,与对照组相比,两者降低甘油三酯的幅度均在19%左右,非HDL-C分别降低3.6%和6.1%^[53-54]。此外,一项 ω -3脂肪酸联合他汀治疗研究提示,对于已接受瑞舒伐他汀治疗的高甘油三酯血症患者,与安慰剂对照组比较, ω -3脂肪酸联合他汀可显著将甘油三酯降低26.3%,非HDL-C降低10.7%^[55]。OMEGA-3中国研究提示,高纯度乙酯化



EPA+DHA(4 g/d)可显著降低高甘油三酯血症患者空腹甘油三酯,其中重度高甘油三酯血症患者空腹甘油三酯降低 29.46%,非 HDL-C 显著降低 9.2%^[56]。荟萃分析显示 ω -3 脂肪酸可将非 HDL-C 降低 5%~14%^[52]。

③烟酸类药物:大剂量的烟酸类药物具有降低总胆固醇、LDL-C 和甘油三酯并升高 HDL-C 的作用,其降脂机制与抑制脂肪组织中激素敏感酯酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏和降低极低密度脂蛋白分泌有关。HPS2-THRIVE 研究显示,在他汀治疗基础上,与安慰剂相比,烟酸可进一步将甘油三酯降低 0.37 mmol/L, LDL-C 降低 0.26 mmol/L, HDL-C 升高 0.16 mmol/L,该研究未报告非 HDL-C 变化,临床终点研究结果显示 MACE 事件无明显降低^[57],目前已不推荐使用烟酸来降低 ASCVD 风险。

④新靶点药物:一些降低甘油三酯的新靶点也在不断研发中,如针对血管生成素样蛋白 3 以及 ApoC3 的靶向抑制剂,可在显著降低甘油三酯(>50%)的同时大幅度降低非 HDL-C(>30%)^[58-59]。其中,靶向 ApoC3 的小干扰 RNA 制剂普乐司兰(Plozasiran)的三期临床试验结果显示该药可在降低甘油三酯水平达 80% 的同时显著降低非 HDL-C 水平近 50%^[60],于 2026 年 1 月获得中国国家药品监督管理局批准。这些新靶点药物是否能降低 ASCVD 风险还需大规模心血管结局研究证实。

目前,上述临床常见可选降脂药物主要分别作用于胆固醇和甘油三酯,部分药物可同时作用于二者,均可通过不同机制降低非 HDL-C 水平,其效果见表 2^[52, 61-63]。

表 2 不同类别药物降低非 HDL-C 的主要效果(%)

药物类别	非 HDL-C 降幅	LDL-C 降幅
他汀类 ^[52]	15~51	18~55
贝特类 ^[52]	5~19	-25~5
胆固醇吸收抑制 ^[52]	14~19	13~20
ω -3 脂肪酸 ^[52]	5~14	-25~6
胆酸螯合树脂类 ^[52]	4~16	15~30
烟酸类 ^[52]	8~23	5~25
PCSK9 抑制剂 ^[61-63]	41~54	50~60

注:非 HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;负值表示 LDL-C 升高

3. 非 HDL-C 达标管理中注意要点:各类血脂成分的高度异质性和动态转化的能力,使得血脂平衡的维持非常复杂。研究提示,不论通过何种方式、

降低哪类血脂指标,降低 ASCVD 风险必须结合非 HDL-C 或 ApoB 指标进行综合考虑,而培马贝特的 PROMINENT 研究结果可能并不适合外推至所有贝特类药物。欧洲动脉粥样硬化学会和欧洲临床化学与检验医学联合会共识指出,为了结合不同指标的优势并弥补彼此的不足,目前最佳策略应将 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 组合作为 ASCVD 风险预测和管理的指标,而非将其视为彼此竞争的指标^[64]。

除降脂药物外,针对糖尿病患者应优化降糖治疗以更好地控制非 HDL-C。糖尿病患者常伴甘油三酯升高和 HDL-C 降低,其非 HDL-C 的控制与血糖及体重控制密切相关。如在严格生活方式管理下糖尿病患者血糖仍未达标,会影响甘油三酯和(或)非 HDL-C 的控制,应进一步优化降糖策略,在促进血糖控制的同时降低甘油三酯水平,助力非 HDL-C 达标^[33]。优化降糖策略推荐优先选用可改善血脂谱或心脏预后的降糖药物,如二甲双胍、胰高糖素样肽-1 受体激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。以上三类降糖药物均可改善血脂谱,且各有特点^[65-67]。

【专家共识 5】降低非 HDL-C 的基础是生活方式干预(饮食调节和运动疗法等)。使用降低 LDL-C 的药物是目前降低非 HDL-C 的主要手段。已接受他汀治疗的 ASCVD 患者及高危人群,如果非 HDL-C 未达标且甘油三酯升高,可考虑联合高纯度 ω -3 脂肪酸或贝特类药物。糖尿病患者应通过优化降糖治疗协助控制非 HDL-C。

充分认识非 HDL-C 指标的临床意义,结合适当的措施,有助于降低 ASCVD 风险并改善预后。因此,制定本共识旨在协助临床医师对 LDL-C 水平无明显升高或已达标、合并高甘油三酯血症、糖尿病、代谢综合征等血脂异常患者进行更有效的个体化管理,针对性实施风险人群的干预及控制,进一步降低 ASCVD 风险。

执笔专家:郭远林(中国医学科学院阜外医院),彭道泉(中南大学湘雅二院),陈桢玥(上海交通大学附属瑞金医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈红(北京大学人民医院),陈桢玥(上海交通大学附属瑞金医院),郭远林(中国医学科学院阜外医院),李建军(中国医学科学院阜外医院),刘静(首都医科大学附属北京安贞医院),陆国平(上海交通大学附属瑞金医院),马长生(首都医科大学附属北京安贞医院),彭道泉(中南大学湘雅二院),盛莉(解放军总医院第二医学中心),孙艺红(首都医科大学附属北京安贞医院),



唐熠达(北京大学第三医院),徐标(南京鼓楼医院),严晓伟(北京协和医院),叶平(解放军总医院第二医学中心),袁祖贻(西安交大一附院),赵水平(中南大学湘雅二院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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(5)67394-1.
- [2] Fruchart J, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 26. DOI: 10.1186/1475-2840-13-26.
- [3] Mei Z, Qian D, Linhong W, 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.
- [4] 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.
- [5] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3):221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [6] Luo Y, Peng D. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk: focus on non-high-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2023, 28: 10742484231189597. DOI: 10.1177/10742484231189597.
- [7] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [8] Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12:171-183. DOI: 10.2147/VHRM.S104369.
- [9] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein (a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(5): e77-e95. DOI: 10.1016/j. jacl.2022.08.007.
- [10] 北京心脏学会, 李建军, 马长生. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12): 1158-1167. DOI: 10.3969/j. issn.1000-3614.2021.12.003.
- [11] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识 [J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(4): 405-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211130-01106.
- [12] Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ESG, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55(1):35-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.057.
- [13] Wilkins JT, Ning H, Allen NB, et al. Prediction of cumulative exposure to atherogenic lipids during early adulthood[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(11): 961-973. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.070.
- [14] Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(6):634-639. DOI: 10.1038/ng.3561.
- [15] Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(1):16-23. DOI: 10.2337/diacare.26.1.16.
- [16] Sone H, Nakagami T, Nishimura R, et al. Comparison of lipid parameters to predict cardiovascular events in Japanese mild-to-moderate hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes: subanalysis of the MEGA study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 113: 14-22. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.12.002.
- [17] Björnson E, Adiels M, Gummesson A, et al. Quantifying triglyceride-rich lipoprotein atherogenicity, associations with inflammation, and implications for risk assessment using non-HDL cholesterol[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(14):1328-1338. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.07.034.
- [18] Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(8): 1063-1068. DOI: 10.1016/j. amjcard.2013.05.049.
- [19] Wu F, Juonala M, Jacobs DR, et al. Childhood Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol and adult atherosclerotic cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2024, 149(3): 217-226. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064296.
- [20] 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.
- [21] Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2019, 140(7): 542-552. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 119.041149.
- [22] Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1439-1450. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.027.
- [23] Zhao S, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia international study (DYSIS)[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 463-469. DOI: 10.1016/j. atherosclerosis.2014.05.916.
- [24] NCD-RisC) NRFC. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol[J]. *Nature*, 2020, 582(7810): 73-77. DOI: 10.1038/s41586-020-2338-1.
- [25] Sidong L, Zhiguang L, Philip J, et al. Modifiable risk factors associated with cardiovascular disease and mortality in China: a PURE substudy[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(30): 2852-2863. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac268.



- [26] Yang Z, Zhou P, Fan F, et al. A simple score, CKM2S2-BAG, to predict cardiovascular risk with cardiovascular-kidney-metabolic health metrics[J]. *iScience*, 2025, 28(7): 112780. DOI: 10.1016/j.isci.2025.112780.
- [27] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: 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):1376-1414. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.009.
- [28] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [29] SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(25):2439-2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.
- [30] SCORE 2-OP Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(25):2455-2467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab312.
- [31] Mach F, Koskinas KC, van Lennepe JER, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 409: 120479. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479.
- [32] 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.
- [33] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(4):383-403. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240301-00090.
- [34] Kronenberg F, Borén J, Ray KK. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias-advancing evidence-based care through innovation[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 409: 120487. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120487.
- [35] Nikolaus M, Massimo F, Katharina S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- [36] National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2023.
- [37] Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2021, 374:n1651. DOI: 10.1136/bmj.n1651.
- [38] Weiss Edward P, Albert Stewart G, Reeds Dominic N, et al. Effects of matched weight loss from calorie restriction, exercise, or both on cardiovascular disease risk factors: a randomized intervention trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(3):576-586. DOI: 10.3945/ajcn.116.131391.
- [39] Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, et al. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 376:e067731. DOI: 10.1136/bmj-2021-067731.
- [40] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [41] Sabatine Marc S, Giugliano Robert P, Keech Anthony C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [42] Schwartz Gregory G, Gabriel SP, Michael S, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- [43] Ling H, Luoma JT, Hilleman D. A review of currently available fenofibrate and fenofibric acid formulations[J]. *Cardiol Res*, 2013, 4(2):47-55. DOI: 10.4021/cr270w.
- [44] Kipnes MS, Roth EM, Rhyne JM, et al. Year two assessment of fenofibric acid and moderate-dose statin combination: a phase 3, open-label, extension study[J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(1): 51-61. DOI: 10.2165/11319800-000000000-00000.
- [45] Jones PH, Davidson MH, Goldberg AC, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies[J]. *J Clin Lipidol*, 2009, 3(2): 125-137. DOI: 10.1016/j.jacl.2009.02.007.
- [46] Ihm S, Chung W, Lee J, et al. Efficacy and tolerability of pitavastatin versus pitavastatin/fenofibrate in high-risk Korean patients with mixed dyslipidemia: a multicenter, randomized, double-blinded, parallel, therapeutic confirmatory clinical trial[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(10): 2021-2035.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.08.002.
- [47] Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(9): 897-905. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi231.
- [48] 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.
- [49] Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1):195-203. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.027.
- [50] Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, et al. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin+fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (a subanalysis of the SAFARI trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(4): 548-553. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.04.018.
- [51] Aruna DP, Glynn Robert J, Jean-Charles F, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce



- cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923-1934. DOI: 10.1056/NEJMoa2210645.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280. DOI: 10.1001/jama.2020.22258.
- [55] Kim CH, Han KA, Yu J, et al. Efficacy and safety of adding omega-3 fatty acids in statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMAcor iN residual hyperTriglyCeridemia), a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(1):83-94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.007.
- [56] Qi L, Zhang Q, Zheng Z, et al. Treatment of Chinese patients with hypertriglyceridemia with a pharmaceutical-grade preparation of highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acid ethyl esters: Main Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 571-580. DOI: 10.2147/VHRM.S325217.
- [57] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955.
- [58] Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of Vupanorsen on non-high-density lipoprotein cholesterol levels in statin-treated patients with elevated cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): 1377-1386. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266.
- [59] Witztum Joseph L, Daniel G, Freedman Steven D, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6):531-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1715944.
- [60] Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, et al. Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2): 127-137. DOI: 10.1056/NEJMoa2409368.
- [61] Ge X, Zhu T, Zeng H, et al. A systematic review and meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on familial hypercholesterolemia[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8032978. DOI: 10.1155/2021/8032978.
- [62] Roth EM, Taskinen M, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(1):55-61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.049.
- [63] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2531-2540. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.018.
- [64] Langlois Michel R, John CM, Christa 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.
- [65] Muzurović E, Mikhailidis DP. Impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on blood pressure and lipid profile[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(17): 2125-2135. DOI: 10.1080/14656566.2020.1795132.
- [66] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2022-2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
- [67] Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(12): 2451-2459. DOI: 10.1111/dom.14174.

