

# 高脂血症的研究进展

李成消, 冷建春\*

成都中医药大学附属医院全科医学科, 四川 成都

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

## 摘要

本文就高脂血症的分类、药物治疗的研究进展以及饮食和运动管理方面的重要性进行了综述。首先, 高脂血症可分为原发性和继发性两种类型, 根据不同的致病因素和遗传背景进行分类。其次, 药物治疗方面的研究已取得显著进展, 包括降胆固醇药物和降甘油三酯药物等。他汀类药物是降胆固醇治疗的基石, 而其他药物如胆固醇吸收抑制剂和PCSK9抑制剂也显示了良好的疗效。此外, 降甘油三酯药物如贝特类药物、烟酸类药物和高纯度鱼油制剂在降低甘油三酯水平方面发挥重要作用。最后, 饮食和运动管理在高脂血症患者中起着关键作用。通过合理的饮食结构和适度的运动, 可以进一步改善血脂水平并降低心血管疾病的风险。

## 关键词

高脂血症, 降脂药物, 饮食管理, 运动管理

# Research Progress on Hyperlipidemia

Chengxiao Li, Jianchun Leng\*

Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

This article provides a comprehensive review on the classification of hyperlipidemia, research progress in drug therapy, and the importance of diet and exercise management. Firstly, hyperlipidemia can be classified into primary and secondary types based on different etiological factors and genetic backgrounds. Secondly, significant progress has been made in drug therapy, including cholesterol-lowering drugs and triglyceride-lowering drugs. Statins are the cornerstone of cholesterol-lowering treatment, while other drugs such as cholesterol absorption inhibitors and PCSK9

\*通讯作者。

文章引用: 李成消, 冷建春. 高脂血症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1635-1646.

DOI: 10.12677/acm.2024.141235

**inhibitors have also shown good efficacy. In addition, triglyceride-lowering drugs such as fibrates, niacin, and high-purity fish oil preparations play an important role in reducing triglyceride levels. Lastly, diet and exercise management play a crucial role in patients with hyperlipidemia. By adopting a balanced diet and engaging in moderate exercise, blood lipid levels can be further improved and the risk of cardiovascular diseases can be reduced.**

## Keywords

**Hyperlipidemia, Lipid-Lowering Drugs, Diet Management, Exercise Management**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

高脂血症是一种常见的代谢紊乱疾病,其特征是血浆中三酯(TG)、总胆固醇(TC)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,同时高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。随着现代生活水平的提高,不健康的生活方式、不良饮食习惯和缺乏运动等因素导致了高脂血症的广泛流行。作为一个重要的心血管疾病危险因素,高脂血症已成为全球范围内心血管疾病发病和死亡的主要原因。

随着科学技术的进步,西医领域取得了显著的研究进展,特别是在高脂血症的预防和治疗方面。许多降脂药物已被开发出来,如他汀类药物、纤维酸类药物和胆固醇吸收抑制剂等,这些药物已被证明在降低胆固醇水平和改善心血管健康方面具有显著的疗效。此外,一些新型的降脂药物,如 PCSK9 抑制剂和脂肪酸合成酶抑制剂等,也显示出潜力和效果。

然而,需要指出的是,西医治疗高脂血症并非仅限于药物疗法。生活方式干预也是控制高脂血症的重要方法之一。合理的饮食控制、适度的体育锻炼和保持健康体重等措施在改善血脂代谢和减少心血管风险方面具有积极的作用。

综上所述,西医领域在高脂血症的研究中取得了显著的进展,包括开发出多种降脂药物以及强调生活方式的重要性。这些研究成果为高脂血症的预防和治疗提供了有效的手段。然而,我们仍需不断深入研究,探索更多创新和个体化的治疗策略,以应对高脂血症这一全球性挑战。

## 2. 高脂血症的分类

世界卫生组织(WHO)根据血浆脂蛋白谱变化将血脂异常分为 5 型[1],但该类方法较为复杂,故目前多采用病因分类和临床分类两种方法。

### 2.1. 病因分类

1) 继发性高脂血症是由全身系统性疾病、不健康饮食或药物引起的血脂异常。一些可能引起血脂异常的疾病主要包括肥胖、糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾功能衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等。

若摄入富含饱和脂肪酸和胆固醇的饮食,会导致胆固醇水平上升。高碳水化合物摄入过多、酒精过量等因素也可能引发血脂水平异常。此外,某些药物,例如糖皮质激素、雌激素、环孢素、抗抑郁药物、血管内皮生长因子抑制剂、芳香化酶抑制剂等,也可能导致继发性高脂血症。

对于继发性高脂血症, 积极控制和治疗原发疾病是改善血脂水平的关键。此外, 采取适当的饮食控制, 避免不健康的饮食习惯, 并监测和规范药物的使用都是有益的措施。需要根据个体情况, 最好在医生的指导下进行治疗和管理。

2) 原发性高脂血症是指通过排除继发性高脂血症所导致的血脂异常。它主要由单一基因或多个基因突变所致, 并具有家族聚集性和明显的遗传倾向, 特别是单一基因突变者, 故临床上又称为遗传性或家族性高脂血症。以下是常见的原发性高脂血症类型[2]。

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一常见的单基因遗传性胆固醇代谢异常, 该病通常为显性遗传, 隐性遗传较为罕见。据国外研究估计, 全球 FH 在一般人群中的患病率为 0.32%, 在缺血性心肌病, 早发性缺血性心肌病, 严重的高胆固醇患者比例则更高[3]。目前引起 FH 的基因主要包括 3 个显性基因: apoB、LDL-R、PCSK9, 1 个隐性基因: LDL-R AP1。其中 LDL-R 约占 FH 病例的 80%~85%, apoB 约占 5%~10%, PCSK9 约占 2%, LDL-R AP1 约占 1%不到的病例[4]。FH 的基因型可分为杂合子型(HeFH), 纯合子型(HoFH), 复合杂合子行型和双重杂合子型 FH4 四种类型, 以 HeFH 较为常见。基于国外系统评价和 meta 分析, 杂合子 FH 组 FH 的总体患病率为 1:200~250, 纯合 FH 组为 1:100,000~160,000 [5]。FH 患者从出生就暴露在高胆固醇水平, 因此 FH 患者动脉粥样硬化性疾病风险增高, 进而导致过早死亡。累积终生暴露于高 LDL-C 水平会导致这些受试者患早期动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和过早死亡的风险显著增加。FH 是一个重要的健康问题, 是导致 MI 的主要原因。杂合子(HeFH)患者未经治疗的胆固醇水平通常在 250~300 mg/dL (6.5~7.8 mmol/L)之间, 这可能导致男性 30~50 岁和女性 40~60 岁时发生心血管事件。在纯合子 FH (HoFH)中, 严重的动脉粥样硬化事件从儿童早期开始。如果不及时治疗, HoFH 患者通常会在 30 岁之前死亡[6]-[11]。

混合型家族性高脂血症(FCHL)是最常见的原发性高脂血症之一。其特征性是载脂蛋白 B-100 和甘油三酯的血浆浓度升高[12]。许多研究表明 FCHL 并非单一基因引起的, 该疾病有复杂的遗传模式, 受到多种基因的影响[13] [14] [15]。过去的研究表明, FCHL 会增加 60 岁以下动脉粥样硬化性冠状动脉疾病(CAD)和急性心肌梗塞(AMI)的风险。FCHL 的患病率为 0.5%~2%, 其中 10%患有冠状动脉疾病[16]。

家族性  $\beta$  脂蛋白异常(FD)是一种遗传性脂质紊乱, 其特征是富含甘油三酯的残余脂蛋白积累增加。它与过早动脉粥样硬化性心血管疾病的风险增加有关。与基于人群的对照组相比, FD 患者患过早冠状动脉疾病的风险增加了 10 倍[17]。外周动脉疾病(PAD)和冠状动脉疾病(CAD)是 FD 患者最常见的表现。饮食控制加他汀联合贝特类药物是主要治疗手段[18]。

家族性脂蛋白脂酶缺乏症或家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 通过脂蛋白脂肪酶突变, 或导致乳糜微粒在血浆中积累和高甘油三酯血症。FCS 患者可能出现多种并发症, 其中最严重的是急性胰腺炎[19]。治疗目前主要选择包括采用极其严格的极低脂肪饮食, 以及避免某些药物和酒精。

此外, 还有丹吉尔病(无  $\alpha$  脂蛋白血症)、家族性 LCAT 缺乏症等其他类型的原发性高脂血症。这些疾病都需要特定的治疗和管理方案。

## 2.2. 血脂异常临床分类

从实用角度, 血脂异常可分为高胆固醇血症, 高甘油三酯血症, 混合型高脂血症, 低高密度脂蛋白胆固醇血症。

高胆固醇血症: 胆固醇是一种脂质, 高胆固醇血症指血液中总胆固醇水平升高。这种情况可能会增加动脉粥样硬化和心血管疾病的风险。

高三酸甘油酯血症: 三酸甘油酯是一种血液中常见的脂质, 高三酸甘油酯血症指血液中三酸甘油酯

水平升高。这往往与肥胖、高血压、糖尿病等代谢综合征相关,也与心血管疾病的风险增加有关。

**混合型高脂血症:**混合型高脂血症是指同时存在高胆固醇和高三酸甘油酯的血脂异常。它通常表现为总胆固醇和三酸甘油酯水平的升高,以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)或非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)的增加。

**低高密度脂蛋白胆固醇血症:**高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)被认为是“好胆固醇”,其水平与心血管健康呈正相关。低高密度脂蛋白胆固醇血症指血液中 HDL-C 水平较低,这可能会增加患心血管疾病的风险。

### 3. 药物治疗方面的研究进展

#### 3.1. 主要的降胆固醇药物

1) 他汀类药物:他汀类药物是 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,通过抑制胆固醇合成限速酶来减少胆固醇合成,并加速血清中低密度脂蛋白(LDL)的降解。因此,他汀类药物能够显著降低血清总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL),和载脂蛋白 B (ApoB)水平,也能轻度降低血清甘油三酯(TG)和增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

他汀类药物是降脂治疗的基石,大量的研究证明他汀类药物可显著减少动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者的心血管事件。他汀能够降低全因死亡和心血管死亡及血管疾病事件的风险,尤其是在基础风险较高的患者中,绝对获益更大[20]。多项研究表明,高强度他汀治疗能够降低非致死性事件的风险,并在预防非致死性心血管事件方面具有显著益处[21] [22] [23]。然而,高强度他汀治疗可能伴随着更多的不良事件,因此中等强度他汀治疗是大多数患者的最佳选择,而高强度他汀治疗可能更适合高风险患者[24]。一项研究显示,中等强度他汀类药物联合依折麦布治疗的 3 年复合结局并不亚于高强度他汀类药物单药治疗,且在降低低密度脂蛋白胆固醇浓度低于 70 mg/dL 的患者比例更高,并与不耐受相关的停药或剂量减少率较低[25]。这提示提示联合用药的优势。

目前国内临床上使用的他汀类药物主要有 7 种,包括阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀与洛伐他汀。不同种类和剂量的他汀药物降脂具有不同的降脂效果。瑞舒伐他汀在降低 LDL-C, ApoB 并提高 ApoA1 方面效果最佳,洛伐他汀在降低 TC 和 TG 方面效果优越,而氟伐他汀在提高 HDL-C 上更具优势[26]。在他汀的服用方面,长效他汀类药物可在一天之类的任何时间给药,而短效他汀应在晚上给与[27] [28]。

他汀的不良反应包括肝功能异常、相关肌病和新发糖尿病等。大多数人对于他汀的耐受良好,在所有接受他汀类药物治疗的患者中,大约有 1%~2%出现肝酶升高超过 3 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)。轻到中度的肝酶升高(<3 倍 ULN)的发生率达约为 20% [29]。他汀所导致的药物性肝损伤非常罕见,国外文献报道其发生率约为 1.2/100,000 [30]。当服用他汀时出现肝酶异常时,应先排除其他疾病所导致的肝酶异常,若确认与他汀相关,应根据肝酶变化制定方案,如血清谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶升高达正常值上限(ULN)≥3 倍,应停药并每周复查肝功,直至恢复正常,若在 3 倍以内则可在原剂量或者减量的基础上继续观察,大部分患者可自行下降。

他汀所导致的相关肌病包括肌痛、肌炎、肌病以及横纹肌溶解,通常情况下,他汀类药物治疗引起的肌肉痛多为轻度,大多数病例中不伴有明显的肌酸激酶升高。严重的肌肉损伤,如肌酸激酶超过 10 倍 ULN,在使用标准剂量的他汀时发生率约为每年 1/10,000。横纹肌溶解症是一种更为严重的肌肉损伤,与肌红蛋白血症和/或肌红蛋白尿的肌红蛋白水平非常高有关,同时增加肾功能衰竭的风险。与他汀类药物治疗相关的横纹肌溶解症的发生率约为每年 1/100,000。他汀类药物与相关肌肉症状的处理应先排除其他疾病和药物因素,而后根据患者体征和生化指标制定个体化策略[31]。

最近的研究显示, 他汀类药物可能引发新发糖尿病, 而糖尿病又增加心血管疾病的风险。瑞舒伐他汀引发新发糖尿病的风险高于其他他汀类药物, 高剂量的他汀使用是新发糖尿病的危险因素, 因此, 对高风险患者需定期监测相关指标并制定个性化的降脂方案[32]。

他汀的其他不良反应包括头痛、失眠、抑郁以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。他汀类药物的使用与认知功能损害或临床上显著的肾功能恶化无关, 并且不会增加既往无卒中个体发生白内障或出血性卒中的风险, 虽然 SPARCL 数据显示他汀类药物可能会增加既往卒中患者出血性卒中的风险。然而, 他汀类药物治疗的血管益处远远超过任何相关不良反应的风险[33]。

2) 胆固醇吸收抑制剂: 如依折麦布和海博麦布, 是一类非他汀类药物, 在降低血液中总胆固醇和甘油三酯水平方面发挥着重要的作用。这些药物通过选择性地抑制小肠对胆固醇和相关植物甾醇的吸收, 从而减少体内胆固醇的来源, 以达到降脂的效果。

依折麦布是一种选择性胆固醇吸收抑制剂, 广泛应用于原发性高脂血症和混合型高脂血症的治疗。它与阿托伐他汀或辛伐他汀等他汀类药物的联合使用, 在纯合子家族性高胆固醇血症患者中, 可显著降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的水平。此外, 依折麦布也适用于降低纯合子家族性谷甾醇血症患者谷甾醇和菜油甾醇水平的升高。研究表明, 标准剂量的依折麦布(10 mg/d)可使低密度脂蛋白胆固醇水平比基线降低 15%~25% [34]。尤其值得注意的是, 中等强度的他汀类药物与依折麦布联合应用, 相较于单独使用中等强度或高强度他汀治疗, 能够获得更好的降脂效果, 并且减少了高剂量他汀可能带来的不良反应[35] [36]。因此, 对于那些无法达到目标血脂水平或无法耐受高剂量他汀的患者而言, 依折麦布是一个理想的选择。依折麦布的不良反应通常较为轻微且短暂, 主要表现为头痛和消化道症状。而与他汀类药物联合使用并不会增加单独应用他汀所带来的肝酶和相关肌肉症状的风险[37]。总体上, 依折麦布具有良好的安全性和耐受性, 并且可以在清晨或晚上进行服用。

另一种新近上市的胆固醇吸收抑制剂是海博麦布。与依折麦布相比, 海博麦布的作用机制、用法和降脂效果类似。它们都属于胆固醇吸收抑制剂这一药物类别, 通过减少胆固醇的吸收来降低血液中的胆固醇水平。海博麦布的上市为患者提供了一种额外的治疗选择[38]。

总结而言, 胆固醇吸收抑制剂, 特别是依折麦布和海博麦布, 具有显著的降脂效果。它们与他汀联合应用能够提供更好的降脂效果, 并减少有关高剂量他汀使用的不良影响。同时, 它们的安全性和耐受性良好, 使其成为降低胆固醇的重要选择之一。

3) 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂: PCSK9 是一种由肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶, 它的作用是与低密度脂蛋白受体(LDLR)结合, 导致 LDLR 的降解, 从而阻碍对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的清除。通过抑制 PCSK9 的活性, 可以促进 LDLR 的清除, 有效地降低 LDL-C 水平[39]。

目前, PCSK9 抑制剂主要分为四类: 单克隆抗体(MCAB 抑制剂)、核酸药物、小分子药物和疫苗药物。其中, 可用的制剂包括依洛优单抗、阿利西优单抗和 inclisiran [40]。

PCSK9 单克隆抗体是目前应用最广泛的 PCSK9 抑制剂。它通过减少 PCSK9 与 LDLR 之间的相互作用, 从而降低 LDLR 的降解, 进而降低 LDL-C 水平。依洛优单抗和阿利西优单抗是常见的 PCSK9 单克隆抗体, 它们平均可将 LDL-C 降低 50%至 70%。研究表明, 阿利西优单抗和依洛优单抗使用与心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建风险降低相关, 并且安全性良好, 对全因死亡和心血管相关死亡无统计学意义[41]。依洛优单抗适用于确诊心血管疾病或高风险成人患者以及家族性高胆固醇血症的患者。而阿利西优单抗适用于确诊心血管疾病或高风险成人患者以及 10 岁以上的家族性高胆固醇血症患者[42]。依洛优单抗和阿利西优单抗, 都可显著降低 HeFH 患者的 LDL-C 水平, 但在 HoFH 患者中, 这与残留的 LDLR 活性密切相关, 抑制 PCSK9 的单克隆抗体在表现出残留 LDLR 活性的 FH 患者中显示出强大的效果, 而在携带无效 LDLR 突变的患者中效果不佳[43]。此外, 研究还显示 PCSK9 单克隆抗体在 FH (家族性高胆固醇

血症)患者中显著降低了 LDL-C 和其他脂质水平, 并且在治疗 FH 方面具有令人满意的安全性和耐受性[44]。作为他汀类药物治疗的辅助手段, PCSK9 单克隆抗体可以使 LDL-C 降低 50%至 60%。此外, 与高剂量他汀类药物联合使用, 可降低临床 ASCVD 患者的心血管事件和全因死亡率[45]。此外, 依洛优单抗和阿利西优单抗还能降低三酰甘油(TG)水平, 提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平约 9%。PCSK9 单克隆抗体的不良反应主要包括注射部位反应、鼻咽炎、对肝功能的影响、肌肉相关不良反应以及新发糖尿病等。相比于他汀类药物, 它们没有明显增加不良反应的风险。

除了 PCSK9 单克隆抗体, Inclisiran 是一种基于 RNA 的新型小干扰药物。虽然目前在美国还处于实验阶段, 但已在欧盟获得临床使用批准。研究表明, Inclisiran 的降脂效果与 PCSK9 单克隆抗体相当。它具有较长的生物半衰期, 每年给药两次即可持续降低 LDL-C 水平。目前, Inclisiran 的临床实验结果还在进行中, 但一项临床试验显示, 在 Inclisiran 组中, 注射部位不良事件的发生率相对较高[46] [47]。

总之, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂(PCSK9 抑制剂)是一类新兴的药物, 通过抑制 PCSK9 的活性, 可以显著降低 LDL-C 水平。其中, PCSK9 单克隆抗体是最常用的 PCSK9 抑制剂, 并且已经证明其安全性和有效性。此外, Inclisiran 作为一种基于 RNA 的药物, 也显示出与 PCSK9 单克隆抗体相当的降脂效果。这些新型抑制剂为降低胆固醇水平提供了新的治疗选择, 有望改善心血管疾病的预后。

4) 普罗布考: 普罗布考是一种药物, 通过掺入低密度脂蛋白(LDL)颗粒核心中, 影响脂蛋白代谢, 从而促使 LDL 更容易通过非受体途径被清除。这种药物主要用于家族性高胆固醇血症(FH)患者的治疗。

家族性高胆固醇血症是一种常见的遗传性疾病, 患者往往具有异常高水平的血液中的 LDL 胆固醇。高水平的 LDL 胆固醇是心血管疾病发生的主要风险因素之一。普罗布考被证明可以有效地降低 FH 患者血液中的 LDL 胆固醇水平。

普罗布考通过改变脂质代谢途径, 阻断 LDL 胆固醇的生成和释放, 从而减少其在血液中的含量。同时, 它还会增加其他非受体介导的清除途径, 促使过剩的 LDL 胆固醇更快地被清除出体外。

对于 FH 患者来说, 该药物可以作为降低血液中 LDL 胆固醇水平的重要治疗手段之一。然而, 药物治疗通常需要结合适当的饮食控制和生活方式改变, 以达到更好的治疗效果。

使用普罗布考治疗 FH 患者可能会出现一些副作用, 如恶心、腹泻、头痛等。因此应在严密的监测下进行治疗。

5) 胆酸螯合剂: 胆酸螯合剂是一种碱性阴离子交换树脂, 主要通过抑制肠道内胆汁酸中的胆固醇重吸收来发挥降脂作用。该药物不溶于水, 不被人体吸收, 因此被认为是一种安全且有效的降脂药物。胆酸螯合剂也可能引起一些不良反应, 常见的不良反应包括胃肠道不适和便秘。这些不适可以通过逐渐调整剂量、膳食纤维摄入增加、增加水分摄入等方式进行缓解。此外, 胆酸螯合剂还可能影响某些药物的吸收。因为它可以与其他药物结合并阻止它们被吸收到血液中, 所以在使用胆酸螯合剂时, 应当考虑当前正在使用的药物, 以确保其安全性和疗效。胆酸螯合剂与他汀类药物(如辛伐他汀、阿托伐他汀)的联合使用可以增加降脂效果。

### 3.2. 主要的降甘油三酯药物

有三种主要降低 TG 的药物: 贝特类, 烟酸类和高纯度鱼油制剂。

1) 贝特类药物: 贝特类药物是过氧化物酶体增殖物激活的受体  $\alpha$  激动剂, 被广泛应用于调脂治疗。它们的主要作用是降低血液中的三酯水平并增加高密度脂蛋白(HDL)水平。贝特类药物包括非诺贝特、苯扎贝特和吉非贝齐等。它们通过激活过氧化物酶体增殖物激活的受体  $\alpha$ , 促进甘油三酯的降解和高密度脂蛋白的合成, 从而起到调脂作用。其不良反应与他汀类药物类似, 包括肌肉痛、头痛、恶心等。目前尚无长期临床对照研究证明贝特类药物在动脉粥样硬化并发症一级预防和二级预防方面的有效性。虽然贝

特类药物已被广泛应用于降脂治疗,但仍需要进一步的研究和证据支持其在这些方面的应用。

新型 SPPARMs (选择性化酶体增殖物激活受体调节剂)  $\alpha$  培马贝特是一种相对较新的贝特类药物。与传统贝特类药物相比,它被认为具有更高的安全性和更高的效率性。目前,培马贝特已在日本上市,并正在进行相关临床实验以进一步评估其作用和效果[48]。

总结来说,贝特类药物是一类有效的调脂药物,主要用于降低三酯和增加高密度脂蛋白水平。然而,在动脉粥样硬化并发症一级预防和二级预防方面的有效性尚需进一步研究。新型 SPPARMs  $\alpha$  培马贝特被认为是一种更安全和更高效的贝特类药物,但其临床实验仍在进行中。

2) 烟酸类: 烟酸在大剂量时可以增加高密度脂蛋白胆固醇,降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇。此外,它还可以将脂蛋白(a)水平降低约 25% [49]。然而,烟酸的使用也伴随着多种不良反应,包括颜面潮红、皮肤瘙痒、皮疹、肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症和消化道不适等。这些不良反应呈剂量依赖性,即烟酸剂量越大,不良反应的发生风险越高。关于烟酸在降脂治疗中的效果,一些研究显示,将缓释烟酸(例如拉罗匹兰)与基于他汀类药物的低密度脂蛋白胆固醇降低治疗相结合,并未显著降低主要血管事件的风险,但确实增加了严重不良事件的风险[50]。另一项烟酸用于接受强化他汀类药物治疗的低密度脂蛋白胆固醇水平患者的研究中,尽管高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平有显著改善,但在 36 个月的随访期间,在他汀类药物治疗中加入烟酸并无增加临床获益[51]。因此,在使用烟酸进行降脂治疗时,需要仔细权衡其益处和不良反应的风险,结合患者的具体情况和需求来决定最合适的治疗方案。

3) 高纯度鱼油制剂: 高纯度鱼油制剂是一种富含  $\omega$ -3 脂肪酸的补充剂,其中主要包含 EPA (二十碳五烯酸)和 DHA (二十二碳六烯酸)。这两种脂肪酸主要存在于海洋动植物油中。 $\omega$ -3 脂肪酸通过减少甘油三酯的合成与分泌,以及增加从极低密度脂蛋白(VLDL)颗粒中的甘油三酯清除来降低甘油三酯水平。临床研究结果表明, $\omega$ -3 脂肪酸类药物可将甘油三酯水平降低 20%~45%。高纯度鱼油制剂通常分为三类: ① 单一成分的 EPA 乙酯(IPE); ② 含二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯; ③ 包含 EPA、DHA 和二十二碳五烯酸(DPA)的  $\omega$ -3 羧酸。 $\omega$ -3 脂肪酸类药物耐受的良好,与其他降脂药物(如他汀类和贝特类药物)无相互药物作用。高纯度鱼油制剂在临床上通常具有良好的耐受性,并且不会与其他降脂药物(如他汀类和贝特类药物)产生相互药物作用[52]。

### 3.3. 新型降脂药物

尽管他汀类药物是降脂治疗的一线药物,但很多患者在使用他汀类药物时仍无法达到目标水平。为了解决这个问题,联合使用依折麦布、PCSK9 单抗或其他降脂药物可以帮助患者达到合格的降脂水平。然而,部分患者可能会出现药物不耐受或联用药物仍不能满足要求的情况。此外,对于家族性高胆固醇血症的降脂治疗仍然具有挑战性。因此,近年来出现了针对新靶点的降脂药物。

1) 贝培多酸(bempedoic acid): 贝培多酸是一种三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶抑制剂,贝培多酸及其与依折麦布联合使用的复方制剂已获得美国和欧盟的批准,用于治疗 LDL-C 不达标的遗传性高胆固醇血症(HeFH)或动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)患者。国外的临床研究结果显示,贝培多酸及其与依折麦布联合使用能显著降低高强度他汀治疗和他汀不耐受患者的 LDL-C 水平,并且具有良好的安全性[53] [54]。

2) evinacumab: evinacumab 是一种抑制 ANGPTL3 (血管生成素样蛋白三)的人源单克隆抗体。它用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)、难治性高胆固醇血症(家族性和非家族性)和严重高甘油三酯血症。根据 ELIPSE HoFH 的 III 期试验结果,evinacumab 最近在美国获批作为其他 LDL-C 降低疗法的辅助治疗,用于治疗 12 岁及以上 HoFH 成人和儿童患者[55]。其他 ANGPTL3 抑制剂还包括 vupanorsen 和 ARO-ANG3。

3) volanesorsen: volanesorsen 是一种 ApoC3 (载脂蛋白 C3)抑制剂,它属于反义寡核苷酸。它主要用

于成年患有家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)并且有胰腺炎高风险、对饮食控制和三酰甘油降低治疗反应不良的患者作为饮食控制之外的辅助治疗。volanesorsen 于 2019 年 5 月在欧洲获得批准上市, 是欧盟批准的唯一一种用于 FCS 患者的治疗药物。然而, 在美国未获批准上市, 可能与其引发的血小板减少风险有关[56]。其他 ApoC3 抑制剂还包括 AKCEA-APOCIII-LRx 和 ARO-APOC3。

其他新型降脂药物还包括影响 VLDL 生成的 ApoB-ASOs: 米泊美生钠注射液(Kynamro)和微粒体三酰甘油转移蛋白抑制剂: 洛美他派甲磺酸盐(JUXTAPID), 以及影响脂蛋白(a)生成的药物 AKCEA-APO(a)-LRx 等。随着这些新型降脂药物的出现, 我们相信对于高脂血症患者的治疗将变得更加有效和安全。

## 4. 高脂血症饮食及运动管理

### 4.1. 饮食管理

除了药物治疗外, 饮食管理和适度运动也被认为是管理高脂血症的重要措施。合理的饮食结构和规律的体育锻炼可以显著改善血脂水平, 并降低心血管疾病的风险。在高脂血症的饮食管理方面, 降低致动脉粥样硬化颗粒的饮食因素包括不饱和脂肪酸、蛋白质(尤其是植物蛋白), 粘性膳食纤维和植物甾醇/甾烷醇[57], 因此可从以下几个方面调节饮食:

**限制脂肪摄入:** 饮食中的脂肪是血液中胆固醇和三酰甘油的主要来源, 因此应该限制饮食中不健康的脂肪摄入量。减少饱和脂肪酸和反式脂肪酸的摄入, 并选择富含健康不饱和脂肪酸的食物, 如鱼油、橄榄油、坚果等。

**增加纤维摄入:** 膳食纤维有助于降低胆固醇吸收和三酰甘油合成, 可以通过摄入更多的蔬菜、水果、全谷类食物等来增加纤维摄入量。膳食纤维降低血清和肝脏脂质的机制多种多样: 与胆汁的结合、粘度和小肠中的屈曲导致葡萄糖和脂质吸收的抑制、SCFAs 的产生增加以及脂质代谢相关基因的调节。这有助于稳定血糖水平, 并控制体重[58]。

**增加植物固醇摄入:** 植物固醇可以竞争性地抑制胆固醇的吸收, 因此增加富含植物固醇的食物摄入, 如某些谷物、豆类和坚果, 有助于降低血液中的胆固醇水平[59]。

### 4.2. 运动管理

在高脂血症的运动管理方面, 适度的体育锻炼对降低胆固醇和三酰甘油水平非常重要。以下是几个建议:

**有氧运动:** 有氧运动, 如快步走、跑步、游泳等, 可以增加心率和呼吸率, 促进脂肪的燃烧, 并提高心血管功能。每周进行至少 150 分钟有氧运动。研究表明, 有氧运动可以影响血脂的代谢, 以及影响与脂质代谢相关的各种指标。运动通过降低血清甘油三酯水平、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 同时增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平来改善高脂血症患者的血脂[60]。

**强度训练:** 通过强度训练, 如举重、体操等, 可以增加肌肉质量和代谢水平, 有助于消耗多余的脂肪和调节血脂水平。一项随机对照试验表明每周两次的高强度间歇训练可改善老年人的代谢综合征和高甘油三酯血症腰部表型[61]。

**持久性运动:** 长时间的低强度运动, 如散步、骑自行车等, 可以帮助在身体逐渐适应的情况下持续燃烧脂肪。

**生活方式改变:** 除了专门的运动训练, 改变生活方式也非常重要。尽量增加日常活动量, 比如步行上下楼梯, 减少久坐时间, 并鼓励参与户外活动。

总之, 高脂血症的饮食管理和运动是改善血脂水平和降低心血管疾病风险的重要手段。合理的饮食结构、限制脂肪摄入、增加纤维摄入等都是值得关注的方面。同时, 适度的体育锻炼, 包括有氧运动、



强度训练和持久性运动, 都有助于改善血脂水平和促进整体健康。

## 5. 结语及展望

高脂血症是一种常见的代谢性疾病, 药物治疗在控制血脂水平方面具有重要作用。他汀类药物作为降胆固醇治疗的基石已经被广泛应用, 而新型药物的不断研发也为患者提供了更多选择。另外, 降低甘油三酯水平的管理同样重要, 贝特类药物、烟酸类药物和高纯度鱼油制剂在此方面发挥着重要作用。然而, 仅仅依靠药物治疗是不够的, 饮食和运动管理同样不可忽视。采取合理的饮食结构和适度的运动有助于进一步改善血脂水平并降低心血管疾病的风险。综合药物治疗、饮食和运动管理的综合策略将有助于有效控制高脂血症, 并提高患者的生活质量。未来的研究还需进一步探索, 以开发更为有效和安全的药物, 并深入研究饮食和运动管理的最佳实践, 更好地指导高脂血症的临床管理。

## 参考文献

- [1] Beaumont, J.L., Carlson, L.A., Cooper, G.R., Fejfar, Z., Fredrickson, D.S. and Strasser, T. (1970) Classification of Hyperlipidaemias and Hyperlipoproteinaemias. *Bulletin of the World Health Organization*, **43**, 891-915.
- [2] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038>
- [3] Beheshti, S.O., Madsen, C.M., Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2020) Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 2553-2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>
- [4] Enito-Vicente, A., Uribe, K.B., Jebari, S., Galicia-Garcia, U., Ostolaza, H. and Martin, C. (2018) Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3426. <https://doi.org/10.3390/ijms19113426>
- [5] Singh, S. and Bittner, V. (2015) Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Current Atherosclerosis Reports*, **17**, Article No. 482. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5>
- [6] Nordestgaard, B.G., Chapman, M.J., Humphries, S.E., Ginsberg, H.N., Masana, L., Descamps, O.S., et al. (2013) Familial Hypercholesterolemia Is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, **34**, 3478-3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
- [7] Hegele, R.A., BorÉN, J., Ginsberg, H.N., Arca, M., Averna, M., Binder, C.J., et al. (2020) Rare Dyslipidaemias, from Phenotype to Genotype to Management: A European Atherosclerosis Society Task Force Consensus Statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 50-67. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5)
- [8] Kayikcioglu, M., Kismali, E., Can, L. and Payzin, S. (2014) Long-Term Follow-Up in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia, 13-Year Experience of a University Hospital Lipid Clinic. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, **42**, 599-611. <https://doi.org/10.5543/tkda.2014.09633>
- [9] Defesche, J.C., Gidding, S.S., Harada-Shiba, M., Hegele, R.A., Santos, R.D. and Wierzbicki, A.S. (2017) Familial Hypercholesterolemia. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 17093. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.93>
- [10] Brønne, I., Kleinecke, M., Reiz, B., Graf, E., Strom, T., Wieland, T., et al. (2016) Systematic Analysis of Variants Related to Familial Hypercholesterolemia in Families with Premature Myocardial Infarction. *European Journal of Human Genetics*, **24**, 191-197. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.100>
- [11] Kayikcioglu, M., Tokgozogl, L., Dogan, V., Ceyhan, C., Tuncez, A., Kutlu, M., et al. (2018) What Have We Learned from Turkish Familial Hypercholesterolemia Registries (A-HIT1 and A-HIT2)? *Atherosclerosis*, **277**, 341-346. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.012>
- [12] Trinder, M., Vikulova, D., Pimstone, S., Mancini, G.B.J. and Brunham, L.R. (2022) Polygenic Architecture and Cardiovascular Risk of Familial Combined Hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, **340**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.032>
- [13] Nawawi, H.M., Chua, Y.A. and Watts, G.F. (2020) The Brave New World of Genetic Testing in the Management of the Dyslipidaemias. *Current Opinion in Cardiology*, **35**, 226-233. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000721>
- [14] Taghizadeh, E., Farahani, N., Mardani, R., et al. (2022) Genetics of Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) Disorder: An Update. *Biochemical Genetics*, **60**, 453-481. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10130-2>
- [15] Gill, P.K. and Hegele, R.A. (2022) Familial Combined Hyperlipidemia Is a Polygenic Trait. *Current Opinion in Lipi-*

- dology, **33**, 126-132. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000796>
- [16] Taghizadeh, E., Esfehiani, R.J., Sahebkar, A., Parizadeh, S.M., Rostami, D., Mirinezhad, M., *et al.* (2019) Familial Combined Hyperlipidemia: An Overview of the Underlying Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *IUBMB Life*, **71**, 1221-1229. <https://doi.org/10.1002/iub.2073>
- [17] Hopkins, P.N., Wu, L.L., Hunt, S.C. and Brinton, E.A. (2005) Plasma Triglycerides and Type III Hyperlipidemia Are Independently Associated with Premature Familial Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1003-1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.062>
- [18] Riccardi, G., Vaccaro, O., Costabile, G. and Rivellesse, A.A. (2016) How Well Can We Control Dyslipidemias through Lifestyle Modifications? *Current Cardiology Reports*, **18**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0744-7>
- [19] Falko, J.M. (2018) Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide for Endocrinologists. *Endocrine Practice*, **24**, 756-763. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0157>
- [20] Chou, R., Dana, T., Blazina, I., Daeges, M. and Jeanne, T.L. (2016) Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, **316**, 2008-2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629>
- [21] Mills, E.J., O'Regan, C., Eyawo, O., Wu, P., Mills, F., Berwanger, O. and Briel, M. (2011) Intensive Statin Therapy Compared with Moderate Dosing for Prevention of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of > 40 000 Patients. *European Heart Journal*, **32**, 1409-1415. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr035>
- [22] Cannon, C.P., Steinberg, B.A., Murphy, S.A., Mega, J.L. and Braunwald, E. (2006) Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive versus Moderate Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.070>
- [23] Rodriguez, F., Maron, D.J., Knowles, J.W., Virani, S.S., Lin, S. and Heidenreich, P.A. (2017) Association between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*, **2**, 47-54. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4052>
- [24] Silva, M., Matthews, M.L., Jarvis, C., Nolan, N.M., Belliveau, P., Malloy, M. and Gandhi, P. (2007) Meta-Analysis of Drug-Induced Adverse Events Associated with Intensive-Dose Statin Therapy. *Clinical Therapeutics*, **29**, 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.02.008>
- [25] Kim, B.K., Hong, S.J., Lee, Y.J., Hong, S.J., Yun, K.H., Hong, B.K., *et al.* (2022) Long-Term Efficacy and Safety of Moderate-Intensity Statin with Ezetimibe Combination Therapy versus High-Intensity Statin Monotherapy in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (RACING): A Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **400**, 380-390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3)
- [26] Zhang, X., Xing, L., Jia, X., Pang, X., Xiang, Q., Zhao, X., *et al.* (2020) Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovascular Therapeutics*, **2020**, Article ID: 3987065. <https://doi.org/10.1155/2020/3987065>
- [27] Awad, K. and Banach, M. (2018) The Optimal Time of Day for Statin Administration: A Review of Current Evidence. *Current Opinion in Lipidology*, **29**, 340-345. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000524>
- [28] Awad, K., Serban, M.C., Penson, P., Mikhailidis, D.P., Toth, P.P., Jones, S.R., Rizzo, M., *et al.* (2017) Effects of Morning vs Evening Statin Administration on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Lipidology*, **11**, 972-985.E9. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001>
- [29] 高海洋, 汪芳. 他汀类药物导致肝损伤的诊断和监测[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(3): 271-276. <https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2017.03.008>
- [30] Björnsson, E., Jacobsen, E.I. and Kalaitzakis, E. (2012) Hepatotoxicity Associated with Statins: Reports of Idiosyncratic Liver Injury Post-Marketing. *Journal of Hepatology*, **56**, 374-380. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.07.023>
- [31] Stroes, E.S., Thompson, P.D., Corsini, A., Vladutiu, G.D., Raal, F.J., Ray, K.K., *et al.* (2015) Statin-Associated Muscle Symptoms: Impact on Statin Therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, **36**, 1012-1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- [32] 陈宇, 李银洛, 唐才林, 等. 瑞舒伐他汀引起新发糖尿病的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(9): 712-714.
- [33] Mach, F., Ray, K.K., Wiklund, O., Corsini, A., Catapano, A.L., Bruckert, E., *et al.* (2018) Adverse Effects of Statin Therapy: Perception vs. the Evidence—Focus on Glucose Homeostasis, Cognitive, Renal and Hepatic Function, Haemorrhagic Stroke and Cataract. *European Heart Journal*, **39**, 2526-2539. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182>
- [34] Capps, N. (2006) Total and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Responses to Ezetimibe in Clinical Practice. *International Journal of Clinical Practice*, **60**, 867-869. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00958.x>
- [35] 王依繁, 张翼, 林阳. 他汀类药物联合依折麦布用于冠心病患者治疗的有效性和安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(5): 538-543. <https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.05.14>

- [36] 中等强度他汀+依折麦布, 优于单用高强度他汀[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(5): 634.
- [37] Phan, B.A., Dayspring, T.D. and Toth, P.P. (2012) Ezetimibe Therapy: Mechanism of Action and Clinical Update. *Vascular Health and Risk Management*, **8**, 415-427. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664>
- [38] Chen, W., Ruan, Z., Chen, J., Yang, D., Shao, R., Lou, H. and Jiang, B. (2022) Population Pharmacokinetics and Enterohepatic Recirculation of Hyzetimibe and Its Main Metabolite in Chinese Healthy Subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 3153-3161. <https://doi.org/10.1111/bcp.15187>
- Ballantyne, C.M., Banka, P., Mendez, G., Garcia, R., Rosenstock, J., Rodgers, A., Mendizabal, G., Mitchel, Y. and Catapano, A.L. (2023) Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 1553-1564. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>
- [39] Guedeney, P., Giustino, G., Sorrentino, S., Claessen, B.E., Camaj, A., Kalkman, D.N., et al. (2019) Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Heart Journal*, **43**, e17-e25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>
- [40] Pokhrel, B., Yuet, W.C. and Levine, S.N. (2023) PCSK9 Inhibitors. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [41] Pirillo, A., Catapano, A.L. and Norata, G.D. (2021) Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Current Atherosclerosis Reports*, **23**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00972-x>
- [42] Ge, X., Zhu, T., Zeng, H., Yu, X., Li, J., Xie, S., et al. (2021) A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 8032978. <https://doi.org/10.1155/2021/8032978>
- [43] Gallego-Colon, E., Daum, A. and Yosefy, C. (2020) Statins and PCSK9 Inhibitors: A New Lipid-Lowering Therapy. *European Journal of Pharmacology*, **878**, Article ID: 173114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114>
- [44] Ray, K.K., Wright, R.S., Kallend, D., Koenig, W., Leiter, L.A., Raal, F.J., et al. (2020) Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1507-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- [45] Warden, B.A. and Duell, P.B. (2021) Inclisiran: A Novel Agent for Lowering Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **78**, E157-E174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
- [46] Yamashita, S., Masuda, D. and Matsuzawa, Y. (2020) Pemafibrate, a New Selective PPAR $\alpha$  Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Current Atherosclerosis Reports*, **22**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
- [47] Julius, U. and Fischer, S. (2013) Nicotinic Acid as a Lipid-Modifying Drug—A Review. *Atherosclerosis Supplements*, **14**, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.036>
- [48] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray, M.J., Haynes, R., Hopewell, J.C., Parish, S., Aung, T., Tomson, J., et al. (2014) Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 203-212. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>
- [49] AIM-HIGH Investigators, Boden, W.E., Probstfield, J.L., Anderson, T., Chaitman, B.R., Desvignes-Nickens, P., Koprivicz, K., McBride, R., Teo, K. and Weintraub, W. (2011) Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2255-2267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>
- [50] HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray, M.J., Haynes, R., Hopewell, J.C., Parish, S., Aung, T., Tomson, J., Wallendszus, K., Craig, M., Jiang, L., Collins, R. and Armitage, J. (2014) Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 203-212.
- [51] Laufs, U., Banach, M., Mancini, G.B.J., Gaudet, D., Bloedon, L.T., Sterling, L.R., Kelly, S. and Stroes, E.S.G. (2019) Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *Journal of the American Heart Association*, **8**, E011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
- [52] Nissen, S.E., Lincoff, A.M., Brennan, D., Ray, K.K., Mason, D., Kastelein, J.J.P., et al. (2023) Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *The New England Journal of Medicine*, **388**, 1353-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
- [53] Ballantyne, C.M., Laufs, U., Ray, K.K., Leiter, L.A., Bays, H.E., Goldberg, A.C., et al. (2020) Bempedoic Acid plus Ezetimibe Fixed-Dose Combination in Patients with Hypercholesterolemia and High CVD Risk Treated with Maximally Tolerated Statin Therapy. *European Journal of Preventive Cardiology*, **27**, 593-603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
- [54] Markham, A. (2021) Evinacumab: First Approval. *Drugs*, **81**, 1101-1105. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01516-y>
- [55] Feingold, K.R. (2021) Triglyceride Lowering Drugs. In: Feingold, K.R., Anawalt, B., Blackman, M.R., Boyce, A., Chrousos, G., Corpas, E., De Herder, W.W., Dhatariya, K., et al., Eds., *Endotext*, MDText.Com, Inc., South Dartmouth,

2000.

- [56] Watanabe, Y. and Tatsuno, I. (2020) Prevention of Cardiovascular Events with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Mechanism Involved. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 183-198. <https://doi.org/10.5551/jat.50658>
- [57] Kirkpatrick, C.F., Sikand, G., Petersen, K.S., Anderson, C.A.M., Aspry, K.E., Bolick, J.P., Kris-Etherton, P.M. and Maki, K.C. (2023) Nutrition Interventions for Adults with Dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, **17**, 428-451. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.099>
- [58] Nie, Y. and Luo, F. (2021) Dietary Fiber: An Opportunity for a Global Control of Hyperlipidemia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 5542342. <https://doi.org/10.1155/2021/5542342>
- [59] Makhmudova, U., Schulze, P.C., Lütjohann, D. and Weingärtner, O. (2021) Phytosterols and Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, **23**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00964-x>
- [60] Zhao, S., Zhong, J., Sun, C. and Zhang, J. (2021) Effects of Aerobic Exercise on TC, HDL-C, LDL-C and TG in Patients with Hyperlipidemia: A Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **100**, E25103. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025103>
- [61] De Matos, D.G., De Almeida-Neto, P.F., Moreira, O.C., De Souza, R.F., Tinoco Cabral, B.G.A., Chilibeck, P. and Airdar, F.J. (2021) Two Weekly Sessions of High-Intensity Interval Training Improve Metabolic Syndrome and Hypertriglyceridemic Waist Phenotype in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **19**, 332-339. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0136>