

动脉粥样硬化性心血管疾病分层管理下的 血脂干预措施新进展

张卓然^{1,2}, 杨毅宁^{1,3*}

¹新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

³新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是全球范围内危害最大, 疾病负担最重的慢性病类型之一。为积极控制ASCVD疾病危害, 2023年我国更新了血脂管理指南, 其中详述了最新的ASCVD风险评估方案以及对于不同ASCVD风险分层人群的血脂管理靶标和干预措施建议。本文将结合中国血脂管理指南(2023年)的建议, 浅析近年来各类血脂干预措施的新进展。

关键词

动脉粥样硬化性心血管疾病, 血脂管理, 一级预防, 二级预防

New Advances in Lipid Interventions under Stratified Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Zhuoran Zhang^{1,2}, Yining Yang^{1,3*}

¹Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

³Department of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张卓然, 杨毅宁. 动脉粥样硬化性心血管疾病分层管理下的血脂干预措施新进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2150-2156. DOI: 10.12677/acm.2024.1451662

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is one of the most harmful chronic diseases with the highest burden worldwide. In order to actively control the risk of ASCVD, China's lipid management guidelines were updated in 2023, which detailed the latest ASCVD risk stratification as well as the recommendations of lipid management targets and interventions for different ASCVD risk populations. In this article, we will describe the new advances in various lipid interventions in recent years, taking into account the recommendations of the Chinese Guidelines for Lipid Management (2023).

Keywords

Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Lipid Management, Primary Prevention, Secondary Prevention

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

近数十年以来,我国医疗卫生服务质量稳步提升,在心血管疾病(CVD)的诊疗方面已与世界先进水平接轨,但随着人们生活水平的提高,吸烟、肥胖等传统疾病危险因素负荷逐渐加重,我国CVD患病率仍持续上升,而动脉粥样硬化型心血管疾病(ASCVD)是我国CVD死亡中的主要类型。根据最新的疾病报告显示[1],ASCVD占CVD死亡的61%和全因死亡的25%。为积极控制ASCVD疾病危害,需要精准有效的血脂管理措施。为应对我国血脂管理的严峻现状,2023年我国更新了血脂管理指南,并由既往的“血脂异常防治指南”正式更名为“血脂管理指南”,以体现对于ASCVD风险不同的人群具有不同管理标准,同时也提供了从少年儿童到老年群体的全年齡阶段人群血脂管理方案指导。2023年中国血脂管理指南提供了针对各个危险等级人群、不同生命阶段的全周期血脂管理建议[2]。在此大背景下,近些年来针对血脂管理的新措施层出不穷。本文将结合我国最新血脂管理指南的指导,浅析各类血脂管理措施的新进展。

2. 针对不同干预靶点的血脂管理新措施浅析

无论是哪一种血脂靶点,为达到相应降脂目标,生活方式干预是一切血脂干预措施的基础。在饮食方面,膳食摄入量及膳食结构会对心血管不良结局产生显著的影响[3]。既往的大型饮食干预实验结果显示,地中海饮食模式及DASH饮食模式在降低主要心血管事件方面有着独特的实践价值[4],增加水果、蔬菜和低脂乳制品并减少富含饱和脂肪、总脂肪、胆固醇和高碳水化合物类的饮食可以大大降低血压及血脂,改善心血管病风险。结合我国特色的饮食文化,我国学者提出了中国心脏健康膳食模式[5],具体包括减少脂肪供能比例、增加蛋白质和碳水化合物的摄入、增加膳食纤维、增加钾的摄入量,减少钠摄入量等,为广大群众提供了一种能改善ASCVD风险因素的中国饮食模式参考。在运动方面,缺乏运动和心肺功能锻炼是心血管代谢危险因素之一,是不同BMI组ASCVD一级和二级预防结局的独立预测因素[6]。高水平的体力活动一定程度上可以中和肥胖和其他传统心血管疾病风险因素的不良影响[7]。但即

使体力活动开始较晚、耐量较低,也能降低心血管死亡率[8] [9],以上这些结果强调在心血管疾病预防和管理中纳入体力活动、心肺功能锻炼、肌肉力量锻炼及减少久坐行为对于血脂管理至关重要。

2.1. 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是 ASCVD 血脂控制的首要干预靶点

在进行得当的生活方式干预后仍不能达到血脂控制靶标的人群应当及时启动降血脂药物治疗。其中,他汀类药物作为降低胆固醇药物治疗的基石,其临床获益明确[10] [11],在此不再赘述。但我国人群在使用高强度或大剂量他汀类药物时,他汀不耐受人群比例较高,需要进一步探索其他更安全有效的用药方案。

血脂康是我国研发的降血脂药物,其主要有效成分为红曲中的一类天然胆固醇合成酶抑制剂,在针对我国人群的临床试验中显示出较好的安全性和有效性[12],可以作为他汀类药物不耐受人群的起始降脂治疗药物[2]。

胆固醇吸收抑制剂联合他汀类药物治疗是控制 LDL-C 达标的常用临床方案,能够显著降低心血管不良事件的发生。既往常用的胆固醇吸收抑制剂为依折麦布,近期出现了首个我国自主研发的胆固醇吸收抑制剂海博麦布[13],其作用机制与依折麦布类似,在独立用药及与他汀类联合用药中均表现出较好的安全性及有效性,能显著降低患者的 LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇(非 HDL-C)、总胆固醇(TC)和载脂蛋白 B (Apo B)水平。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)抑制剂,是近年来全球范围内得到广泛应用的一类降血脂新药,目前最常见药物类型为 PCSK9 单克隆抗体。肝脏 PCSK9 是一种在 LDL 代谢中发挥重要作用的丝氨酸蛋白酶,通过抑制 PCSK9,可阻止 LDL 受体降解,从而实现 LDL-C 清除增加,血清 LDL-C 水平降低[14]。PCSK9 单克隆抗体最先被应用于家族性高胆固醇血症患者[14] [15],发现该药可显著降低 LDL-C 水平,主要不良反应为皮肤局部不良反应,安全性和患者耐受性较好。而后在纳入了包括我国人群在内的多中心研究中显示,PCSK9 单克隆抗体对于急性冠脉综合征等具有 ASCVD 极高危/超高危风险的患者能显著的改善患者预后[14] [16]。除单克隆抗体外,还有 PCSK9 小干扰 RNA 药物英克司兰(Inclisiran)已于我国获批上市,较 PCSK9 单克隆抗体而言,其主要优势在于药物释放时间长,药物有效期可长达半年,更有利于改善患者用药依从性,在安全性及有效性方面同样表现良好[17]。其用药指征也与 PCSK9 单克隆抗体相似,建议对于已接受最大可耐受剂量他汀类药物治疗后仍未达到相应风险等级所建议的血脂靶标的患者联合英克司兰治疗,或对于他汀类药物不耐受及存在用药禁忌的患者,可考虑英克司兰独立降血脂治疗。

新型胆固醇合成抑制剂 Bempedoic acid 已在多个国家获批上市,其作用靶点为抑制三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶的活性,从而减少胆固醇合成,目前用于他汀类不耐受的 ASCVD 一级和二级预防人群。在既往的多中心安慰剂对照实验中,Bempedoic acid 表现出良好的有效性[18],用药 6 个月后 LDL-C 及高敏 C 反应蛋白显著下降,在不增加药物不良反应的同时,使受试者心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、及冠脉血运重建的事件发生显著降低[19]。

编码血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3)的基因功能丧失与高脂血症和冠状动脉疾病有关。Evinacumab 是一种抗 ANGPTL3 的单克隆抗体。试验表明,Evinacumab 对于纯合子家族性高胆固醇血症患者有一定的临床收益,在已接受最大剂量降脂治疗的基础上,使用 Evinacumab 的受试者 LDL-C 较基线水平降低,用药 24 周时,与安慰剂组的组间差异为 49.0% [20]。根据 III 期 ELIPSE HoFH 试验的结果,Evinacumab 已在美国被批准用于难治性高胆固醇血症、严重高甘油三酯血症等患者的降 LDL-C 辅助药物治疗方案[21] [22]。

2.2. 载脂蛋白 B (ApoB)是部分 ASCVD 预防人群的次要干预靶点

具有致动脉粥样硬化作用的脂蛋白颗粒包括 LDL、中间密度脂蛋白(IDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)

和脂蛋白(a) [Lp(a)]中均含 ApoB。临床中常常测定血清 ApoB100 用于反映 LDL 水平,但也存在 ApoB 含量增高而 LDL-C 水平不高的情况,称之为高 ApoB 血症。ApoB 也是判断 ASCVD 风险水平的重要因素之一,指南推荐其作为糖尿病、代谢综合征、高 TG、极低 LDL-C 患者 ASCVD 风险干预的次要靶点。但是针对 ApoB 的降脂药物开发未能获取预想的良好结局。Mipomersen 是一种用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症的降脂药物,作用于减少合成 ApoB100 的 mRNA 浓度从而实现抑制 ApoB100 合成[23]。但是由于其 III 期临床试验中发现用药后肝脏损害事件增加, Mipomersen 已于 2019 年退出市场销售。截至目前暂无成熟的降 ApoB 药物进入临床使用。

2.3. 高甘油三酯(TG)水平作为 LDL-C 已达标的 ASCVD 高危及以上人群的干预靶点

TG 水平受到遗传、种族、年龄、性别以及生活习惯等各类因素的影响,个体差异大。富含 TG 脂蛋白(TRL)及其残留物是 ASCVD 的重要致病因素之一,并且其风险很可能独立于其他代谢因素[24],且严重的高 TG 会增加患胰腺炎的风险。在 LDL-C 作为 ASCVD 降脂治疗的首要靶标的基础上,指南建议将 TG 水平作为部分 ASCVD 较高风险人群的干预靶点。

针对高 TG 的生活方式干预措施包括戒酒、减重[25]、增加有氧训练、和增加摄入富含不饱和脂肪酸的食物[26]等,积极践行以上各类健康生活方式对降低 TG 有着不可忽视的意义。

烟酸类药物在各类 ASCVD 预防相关试验中表现不佳,目前已不作为 ASCVD 基础预防药物使用[27]。贝特类药物能减少高达 70% 的 TG 水平[28],可能会降低 ASCVD 风险,但在受试群体中表现出明显的个体差异。目前,国内外血脂管理指南均建议对于已积极干预生活方式、LDL-C 已达标的高 TG 患者进行贝特类药物治疗。

ω -3 脂肪酸制剂主要包括二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的高纯度鱼油提取物。高剂量的 ω -3-脂肪酸(>2 g/天)可以不同程度地降低 TG 水平[29]。使用 EPA 干预可以降低高 TG 患者主要冠状动脉事件,特别是非致命性冠状动脉事件[30]。最新发表的研究 REDUCE-IT 评估了乙酯化的 EPA——二十碳五烯酸乙酯(IPE) (Vascepa)在他汀类药物基础上仍有高 TG 水平的高危患者中的作用[31],结果显示使用 Vascepa 4g 每天可显著降低 ASCVD 风险。但目前我国尚无高纯度 ω -3 脂肪酸制剂以及 ω -3 脂肪酸乙酯化制剂药物可用于临床治疗, Vascepa 在申请上市中。

Pemafibrate 是一种超高选择性过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPAR α)激动剂,可以降低 35%~45% 的甘油三酯水平。在相关心血管结局研究中, Pemafibrate 能显著改善 2 型糖尿病合并高 TG 患者的血脂异常、减少心血管事件发生,且耐受性和安全性良好[32]。

Lomitapide 是一种微粒体 TG 转运蛋白抑制剂,目前被多个国家 FDA 批准用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症[33],对于传统治疗方案难以改善的遗传性高 TG 和复发性急性胰腺炎患者疗效良好,但其长期应用的肝脏不良反应情况仍需要更多的试验结果来验证[34]。目前该药在我国尚未获批上市。

载脂蛋白 C3 (ApoC3)在肠道和肝脏表达,参与 TG 的脂蛋白循环,调控乳糜微粒和 VLDL 代谢,是经实验室验证的降低 ASCVD 风险的可用目标之一[35]。Volanesorsen 是一种皮下注射的第二代反义寡核苷酸抑制剂,可减少 ApoC3mRNA 的翻译,从而实现降低 TG [35]。Volanesorsen 三期临床试验结果显示,每周接受皮下注射 300 mg Volanesorsen 后 TG 水平较前下降了 72% [36],主要不良反应为注射部位局部反应和血小板减少[37]。该药在欧洲获批用于治疗成年家族性乳糜微粒综合征患者,在我国尚未上市。

2.4. 高 Lp(a)可作为 ASCVD 高危患者的管理指标之一

Lp(a)与其他脂蛋白不同,是一类独立的脂蛋白,不与其他脂蛋白进行相互转化,也没有已知的生理功能。绝大多数研究支持 Lp(a)是 ASCVD 的独立危险因素[38]。对心血管疾病的基因易感性分析也提示,

靶向降低 Lp(a)的疗法存在降低 ASCVD 疾病风险的潜力[39]。因此,对于尝试降低 Lp(a)的各类药物开发层出不穷,但往往在临床实验中效果不佳。Pelacarsen 是一种 Apo(a)的反义寡核苷酸,能降低血清 Lp(a),并具有一定的降低 LDL-C 效果[40],其相关大规模临床研究正在开展中,有望能在日后成为第一个作用于降低 Lp(a)的治疗药物。其他各类因素对 Lp(a)水平也有着一定的影响,比如雌激素可以降低 Lp(a)水平达 20%,这有可能是未绝经女性心血管风险较低的保护因素之一,但由于雌激素可能导致的血栓性疾病风险,不能将额外补充雌激素当做降低 ASCVD 风险的干预措施。其他药物如烟酸、PCSK9 抗体、ApoB100 合成抑制剂 Mipomersen 也可将 Lp(a)水平降低 20%~30%,但同样不推荐用于降 Lp(a)治疗。除药物治疗以外,脂蛋白分离(LA)技术可迅速降低 Lp(a)和 LDL-C 水平,Lp(a)可平均降低 30%~35%,在纯合子型家族性高胆固醇血症患者及部分高危冠心病患者中有所应用。但由于肝细胞合成功能旺盛,其水平通常在 1 周后即恢复到基线。LA 长期治疗价格昂贵,并且存在感染、贫血等较严重的不良反应发生风险,除德国和英国外,全球范围内 LA 的应用较为局限。

2.5. 推荐非 HDL-C 作为 ASCVD 风险干预靶点

除上述干预靶点外,非 HDL-C 代表了全部致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇含量,即包括 VLDL、IDL、LDL 和 Lp(a)的胆固醇含量。非 HDL-C 在国内外指南中均建议作为 ASCVD 预防的参考靶标之一,推荐用于 TG 轻或中度升高、糖尿病、代谢综合征、肥胖和极低 LDL-C 等特殊人群,并根据 ASCVD 风险等级的不同具有不同的参考标准。使用非 HDL-C 作为 ASCVD 风险控制靶标的优势在于结果易得,且稳定可靠,可综合反映上述各类干预措施的预防效果。

3. 结论

综上所述,随着近年来我国 ASCVD 疾病负担加重和人们健康意识的变化,加强 ASCVD 疾病的预防和管理刻不容缓。根据我国最新 ASCVD 风险等级评估方案制定的血脂管理指南具有很强的临床指导意义。随着各类研究的逐渐深入,如健康生活方式指导、新药物研发、联合用药方案、非药物的辅助治疗措施等等手段均有所进展,并被积极应用于 ASCVD 一级和二级预防。随着新指南的进一步落实,未来有望更好地控制我国 ASCVD 患病率及不良心血管事件的发生率,能够更好地降低心血管疾病剩余风险,期望我国早日迎来心血管疾病负担下降拐点。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写委员会. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 心脑血管病防治, 2023, 23(7): 1-19+24.
- [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]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- [3] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.
- [4] Estruch, R. (2010) Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet: The Experience of the PREDIMED Study. *Proceedings of the Nutrition Society*, **69**, 333-340. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001539>
- [5] Wang, Y., Feng, L., Zeng, G., et al. (2022) Effects of Cuisine-Based Chinese Heart-Healthy Diet in Lowering Blood Pressure among Adults in China: Multicenter, Single-Blind, Randomized, Parallel Controlled Feeding Trial. *Circulation*, **146**, 303-315. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059045>
- [6] Oktay, A.A., Lavie, C.J., Kokkinos, P.F., et al. (2017) The Interaction of Cardiorespiratory Fitness with Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **60**, 30-44. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.05.005>
- [7] Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Joyner, M., et al. (2018) Exercise Benefits in Cardiovascular Disease: Beyond Attenuation of Traditional Risk Factors. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 731-743. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0065-1>
- [8] Melov, S., Tarnopolsky, M.A., Beckman, K., et al. (2007) Resistance Exercise Reverses Aging in Human Skeletal

- Muscle. *PLOS ONE*, **2**, e465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000465>
- [9] Young, D.R., Hivert, M.-F., Alhassan, S., *et al.* (2016) Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, **134**, e262-e279. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000440>
- [10] Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., *et al.* (2010) Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of Data from 170,000 Participants in 26 Randomised Trials. *The Lancet*, **376**, 1670-1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- [11] Ridker, P.M., Mora, S. and Rose, L. (2016) Percent Reduction in LDL Cholesterol Following High-Intensity Statin Therapy: Potential Implications for Guidelines and for the Prescription of Emerging Lipid-Lowering Agents. *European Heart Journal*, **37**, 1373-1379. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw046>
- [12] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 109-115.
- [13] Liao, J., Wang, X., Li, Z. and Ouyang, D. (2021) Pharmacokinetic Study of Oral ¹⁴C-Radiolabeled Hyzetimibe, a New Cholesterol Absorption Inhibitor. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 665372. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.665372>
- [14] 韩雅玲, 马颖艳, 苏国海, 等. 阿利西尤单抗与依折麦布治疗高胆固醇血症合并心血管高危患者的疗效及安全性比较: ODYSSEY EAST 研究中国地区亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(7): 593-599.
- [15] Thedrez, A., Blom, D.J., Ramin-Mangata, S., *et al.* (2018) Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients with Identical Mutations Variably Express the LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Implications for the Efficacy of Evolocumab. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 592-598. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310217>
- [16] Chen, Y., Yuan, Z., Lu, J., *et al.* (2019) Randomized Study of Evolocumab in Patients with Type 2 Diabetes and Dyslipidaemia on Background Statin: Pre-Specified Analysis of the Chinese Population from the BERTSON Clinical Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **21**, 1464-1473. <https://doi.org/10.1111/dom.13700>
- [17] 国家老年医学中心, 中国医药教育协会老年药专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会, 等. 小干扰 RNA 降脂药物药学专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(1): 9-17.
- [18] Ray, K.K., Bays, H.E., Catapano, A.L., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
- [19] Nissen, S.E., Lincoff, A.M., Brennan, D., *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>
- [20] Raal, F.J., Rosenson, R.S., Reeskamp, L.F., *et al.* (2020) Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 711-720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
- [21] Markham, A. (2021) Evinacumab: First Approval. *Drugs*, **81**, 1101-1105. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01516-y>
- [22] Rosenson, R.S., Burgess, L.J., Ebenbichler, C.F., *et al.* (2020) Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2307-2319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031049>
- [23] Hamada, M. and Farzam, K. (2024) Mipomersen. StatPearls, Treasure Island.
- [24] Laufs, U., Parhofer, K.G., Ginsberg, H.N., *et al.* (2020) Clinical Review on Triglycerides. *European Heart Journal*, **41**, 99-109. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>
- [25] Zomer, E., Gurusamy, K., Leach, R., *et al.* (2016) Interventions that Cause Weight Loss and the Impact on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, **17**, 1001-1011. <https://doi.org/10.1111/obr.12433>
- [26] Appel, L.J., Sacks, F.M., Carey, V.J., *et al.* (2005) Effects of Protein, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate Intake on Blood Pressure and Serum Lipids: Results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA*, **294**, 2455-2464. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>
- [27] Boden, W.E., Probstfield, J.L., Anderson, T., *et al.* (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>
- [28] Katsiki, N., Nikolic, D., Montalto, G., *et al.* (2013) The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, **19**, 3124-3131. <https://doi.org/10.2174/1381612811319170020>
- [29] Manson, J.E., Cook, N.R., Lee, I.-M., *et al.* (2019) Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 23-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>
- [30] Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., *et al.* (2007) Effects of Eicosapentaenoic Acid on Major Coronary Events

- in Hypercholesterolaemic Patients (JELIS): A Randomised Open-Label, Blinded Endpoint Analysis. *The Lancet*, **369**, 1090-1098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)
- [31] Bhatt, D.L., Steg, P.G., Miller, M., *et al.* (2019) Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
- [32] Araki, E., Yamashita, S., Arai, H., *et al.* (2018) Effects of Pemafibrate, a Novel Selective PPAR α Modulator, on Lipid and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Diabetes Care*, **41**, 538-546. <https://doi.org/10.2337/dc17-1589>
- [33] Brahm, A.J. and Hegele, R.A. (2016) Lomitapide for the Treatment of Hypertriglyceridemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **25**, 1457-1463. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1254187>
- [34] Sacks, F.M., Stanesa, M. and Hegele, R.A. (2014) Severe Hypertriglyceridemia with Pancreatitis: Thirteen Years' Treatment with Lomitapide. *JAMA Internal Medicine*, **174**, 443-447. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13309>
- [35] Qamar, A., Libby, P. and Bhatt, D.L. (2019) Targeting RNA to Lower Triglycerides: Long Strides from Short Molecules. *European Heart Journal*, **40**, 2797-2800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz321>
- [36] Arca, M., Hsieh, A., Soran, H., *et al.* (2018) The Effect of Volanesorsen Treatment on the Burden Associated with Familial Chylomicronemia Syndrome: The Results of the ReFOCUS Study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **16**, 537-546. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1487290>
- [37] Witztum, J.L., Gaudet, D., Freedman, S.D., *et al.* (2019) Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 531-542. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
- [38] Li, J.-J., Ma, C.-S., Zhao, D., *et al.* (2022) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease in Chinese Population: A Beijing Heart Society Expert Scientific Statement. *JACC: Asia*, **2**, 653-665. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.08.015>
- [39] Tsimikas, S. (2017) A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [40] Yeang, C., Karwatowska-Prokopczuk, E., Su, F., *et al.* (2022) Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 1035-1046. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.032>