

甘油三酯与冠心病

彭彦人¹ 郑华²

(1. 南方医科大学研究生院, 广东 广州 510000; 2. 南方医科大学南方医院心血管内科, 广东 广州 510515)

【摘要】 甘油三酯水平的升高可能是低密度脂蛋白胆固醇达标后冠心病的残余风险之一。现总结甘油三酯的代谢途径、检测方法以及高甘油三酯血症的诊断标准, 并通过观察性研究、孟德尔随机化研究及药物证据三个方面论证甘油三酯与冠心病之间的关系。

【关键词】 甘油三酯; 冠心病; 残余脂蛋白

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.004

Triglycerides and Coronary Artery Heart Disease

PENG Yanren¹, ZHENG Hua²

(1. Graduate School of Southern Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China; 2. Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

【Abstract】 Elevated levels of triglyceride may be a cause of the residual risk of coronary artery heart disease after reaching low density lipoprotein cholesterol standard. This review summarizes the metabolic pathway, detection methods and diagnostic criteria of hypertriglyceridemia, and demonstrates the relationship between triglycerides and coronary artery heart disease through observational studies, Mendelian randomized studies and drug evidence.

【Key words】 Triglyceride; Coronary artery heart disease; Remnant lipoproteins

2018 年《中国卫生健康统计年鉴》数据显示: 2017 年冠心病 (coronary artery heart disease, CHD) 占中国男性所有死亡原因的 16.85%, 占女性所有死亡原因的 21.31%, CHD 仍然是中国居民的主要死亡原因。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 现已被证实是 CHD 的关键驱动因子^[1], 降低 LDL-C 将降低 CHD 的初次发病及再发风险, 但即使达到最佳的 LDL-C 降低目标, 患者中仍存在不可忽视的残余 CHD 风险^[2]。同为血脂家族的甘油三酯 (triglyceride, TG) 对 CHD 的影响一直备受争议。随着观察性研究、孟德尔随机化研究及药物研究结果的不断问世, 越来越多的证据支持血中 TG 水平的升高与 CHD 的发生及发展存在一定的关系, 这或许能部分解释 LDL-C 达标后残余 CHD 风险的原因。

1 TG 的代谢

TG 是人体内由长链脂肪酸和甘油形成的一种脂类, 因不具有水溶性, 在血中主要以肠道来源的乳糜微粒 (chylomicron, CM) 和肝脏来源的极低密度脂蛋

白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的形式存在, 而这两种物质在体内的代谢过程也分别代表了 TG 在循环中的两种代谢途径: 外源性途径和内源性途径。

1.1 外源性途径

食物中的 TG 在胃及小肠经胰脂肪酶的作用下消化成游离脂肪酸和甘油单酯, 这些消化后的小分子进入细胞后, 会在肠上皮细胞内与载脂蛋白 B48、胆固醇及磷脂等结合形成 CM, 这些富含 TG 的 CM 会被分泌至淋巴管, 并通过胸导管汇入静脉系统。在血液循环中的 CM, 会在一种水解酶——脂蛋白脂肪酶的作用下水解 TG 而释放出游离脂肪酸供组织细胞利用, 并留下 CM 残余物。未被水解的 CM 及已水解的 CM 残余物将被肝组织摄取^[3]。

1.2 内源性途径

肝脏中 VLDL 的合成由载脂蛋白 B100 移位至内质网的管腔侧启动。当一分子的载脂蛋白 B100 固定在内质网时, 其伸长的多肽链会招募许多其他的载脂蛋白 (如载脂蛋白 E、载脂蛋白 C-II), 以及不同数量

的 TG 和胆固醇酯,这样就构成了一分子的 VLDL,其大小主要取决于 TG 及胆固醇酯的数量^[4]。在肝内形成的 VLDL 通过肝细胞膜分泌入血后,也会在脂蛋白脂肪酶的作用下水解脂质核心中的 TG,当越来越多的 TG 被水解后,便形成了体积更小密度更大的中间密度脂蛋白以及 VLDL 残余物。中间密度脂蛋白会继续被水解产生致动脉粥样硬化的 LDL。因此,LDL 可认为是 VLDL 的产物,而 VLDL 是 LDL 的前体^[5]。

2 TG 的检测

TG 测定决定性的方法为放射性核素稀释-质谱法,常规方法为酶法(GPO-PAP 法),国内外均推荐 GPO-PAP 法作为临床测定方法,生产商试剂盒也大多数采用此法。酶法的原理是通过脂肪酶水解 TG 为甘油和脂肪酸后,以多种方法测定其中的甘油部分的含量从而确定 TG 的含量,这导致获得的是血中所有 TG 的含量。TG 的测定方法具有良好的准确性和稳定性。芬兰学者曾对 1978—2007 年的 TG 测量的系统误差进行分析,在采用 5 种不同外部质量评估方案 492 轮的比对下,发现 TG 测量方法的平均年误差率为 -1.54% ($95\% \text{ CI } -2.25 \sim -0.83$)^[6]。

3 空腹测量 vs 非空腹测量

一个固有的认识是,餐后血脂谱将改变并影响血脂水平,因此空腹血脂更能反映人体真实的血脂水平。这一观念正在改变,一项研究综合分析了哥本哈根 42 710 例成年人在正常饮食后的空腹及餐后血脂数据,发现在非空腹的状态下,被试者体内的 TG 升高至 0.30 mmol/L ,总胆固醇(total cholesterol, TC)及 LDL-C 最多下降了 0.20 mmol/L ,而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)最多下降了 0.10 mmol/L 。这些轻微的改变在临床上是可忽略的^[7]。随后,加拿大的卡尔加里大学的研究证实了正常餐后这种血脂的轻微改变^[8]。日本、挪威等地进行的前瞻性研究也明确了非空腹血脂谱与 CHD 之间的关系^[9-10],这导致越来越多的指南/共识开始认同非空腹血脂的测定^[11]。尽管非空腹血脂与空腹血脂相比差异较小,具备预测心血管事件风险效能,并能提高患者依从性,但是对于严重高 TG 血症的患者,仍建议测量空腹血脂^[12]。

4 高 TG 血症的标准

有趣的是,尽管并不能肯定 TG 是否会增加 CHD 的患病风险,但是 TG 血症合适水平与异常的切点主要是考量 TG 对心血管事件的影响。2016 年《中国成人血脂异常防治指南》提出 TG 的合适水平应 $< 1.69 \text{ mmol/L}$,边缘升高的范围为 $\geq 1.69 \text{ mmol/L}$ 并 $< 2.26 \text{ mmol/L}$,如果 $\text{TG} \geq 2.26 \text{ mmol/L}$ 则认为 TG 升高^[13]。2019 年欧洲心脏协会(ESC)和欧洲动脉粥样

硬化协会(EAS)联合发布的关于血脂异常的管理中,对 TG 的切点已不存在,只是表明 $\text{TG} < 1.69 \text{ mmol/L}$ 预示着 CHD 低风险,而高于目标值可能需要关注其他的危险因素。

也有学者根据遗传学研究数据尝试将高 TG 血症分为 2 种类型:一是轻~中度高 TG 血症(TG 为 $2.00 \sim 10.00 \text{ mmol/L}$),常有多易感基因并由继发因素诱发;二是严重高 TG 血症($\text{TG} > 10.00 \text{ mmol/L}$),多为单基因遗传。这个研究小组同时提出,轻~中度的 TG 血症会增加 CHD 风险,而严重高 TG 血症将增加急性胰腺炎的发病风险^[14],这种分类可能需要更多临床数据方面的支持。

5 TG 与 CHD 的关系

5.1 流行病学资料

2004 年,亚太队列研究合作小组发表了一个针对亚太地区共纳入 96 224 例参与者的 26 项前瞻性研究,进行以个体资料为基础的 meta 分析。这个小组利用 COX 模型对混杂因素进行调整,发现在调整了年龄、收缩压、吸烟状况以及 TC 与 HDL 比值的混杂因素后, TG 水平最高的 1/5 人群相比最低的 1/5 人群,将增加 70% ($95\% \text{ CI } 47 \sim 96$) 的 CHD 死亡风险^[15]。随后,剑桥大学联合冰岛心脏协会、阿姆斯特丹医学学术中心,进行了西方人群涉及 29 项前瞻性研究共 262 525 例参与者的 meta 分析。结果表明在调整了上述危险因素后,人群中 TG 水平最高的 1/3 人群对比最低的 1/3 人群,其罹患 CHD 的比值比为 1.72 ($95\% \text{ CI } 1.56 \sim 1.90$)^[16],这与亚太地区的研究结果非常接近。上述两个 meta 分析均未调整空腹血糖对 TG 与 CHD 之间关系的影响。

Michael 等在这些因素(年龄、收缩压、吸烟状况、HDL 与 LDL-C)外,还增加了体重指数,并调整了空腹血糖,结果显示 TG 与 CHD 无关,但在男性的亚组分析发现,较低的 LDL-C ($\leq 4.14 \text{ mmol/L}$) 中, TG 与 CHD 可能有关($RR 1.60, 95\% \text{ CI } 0.95 \sim 2.69$)^[17]。日本一项纳入 10 659 例参与者进行为期 22 年的随访中发现,即使调整了包括血糖在内的多个心血管危险因素,人群中 TG 最高的 1/4 的人群对比最低的 1/4 人群,CHD 发生风险增加了 60% ($HR 1.60, 95\% \text{ CI } 1.25 \sim 2.05, P < 0.001$)^[9]。

5.2 孟德尔随机化研究

在观察性研究中,可能因为混杂因素,反向因果关系等引起对结论的存疑,孟德尔随机化的研究方法则为此提供了一个解决方案。假设所研究的基因在减数分裂时随机分配到子代,这样每个子代获得该基因的机会是相同的,从而达到随机化并控制了其他混杂变量。当

该基因与研究的“暴露”因素有直接可靠关系时,基因对“结局”有着和“暴露”因素一致的关系,可以认为“暴露”与“结局”存在因果关系。由此可知,想要保证结果可信,该基因需满足:(1)非连锁不平衡遗传方式;(2)基因与“暴露”有排除其他混杂因素的直接可靠的关系;(3)该基因只能通过“暴露”因素作用于结局。如果这些条件都能满足,则结果的可信度非常高^[18]。

ApoA5 是编码载脂蛋白 A5 的基因,在 TG 的代谢中发挥重要作用。动物实验表明,敲入载脂蛋白 E2 (ApoE2) 伴人源化的 ApoA5 的转基因小鼠,对比敲入 ApoE2 基因小鼠,其 TG 会减少至 2/5 ~ 1/2 (正常和富脂饮食)^[19],体外的细胞模型提示 ApoA5 可能通过降低肝细胞内 TG 含量而影响肝内 TG 代谢^[20],人群中 ApoA5 的位点突变将导致高 CM 血症^[21]。这些结果都表明 ApoA5 与 TG 有着密切的关系。Jørgensen 等^[22]利用 ApoA5 基因型对 5 705 例急性心肌梗死患者和 54 408 例对照人群进行孟德尔遗传学分析,发现常见的 ApoA5 变异基因型组合使非空腹 TG 增加达 68% (1.10 mmol/L),发生急性心肌梗死的相应危险比为 1.87 (95% CI 1.25 ~ 2.81)。

ApoC3 也是一类编码载脂蛋白 C3 而作用于 TG 代谢的脂代谢相关基因。其主要通过抑制脂蛋白酯酶活性,干扰载脂蛋白 B 或载脂蛋白 E 与相应受体的结合而延迟富含 TG 脂蛋白的代谢等机制增加 TG 浓度^[23]。Jørgensen 等^[24]巧妙利用存在功能缺失的 ApoC3 基因的杂合子个体进行研究,发现与不携带 ApoC3 突变的个体相比,杂合子中缺血性心脏病的累积发病率降低 ($P=0.05$),相应的风险降低 36% (HR 0.64, 95% CI 0.41 ~ 0.99, $P=0.04$)。美国心、肺和血液研究所对该基因功能缺失杂合子的研究也得到了类似的结论——杂合子对比未携带基因突变的人群,其患 CHD 的风险降低 40% (OR 0.60, 95% CI 0.47 ~ 0.75, $P=4\times 10^{-6}$)^[25]。

5.3 药物证据

现临床常用的降低 TG 的药物为苯氧芳酸衍生物类(贝特类)。关于贝特类药物对心血管事件的影响,有 6 项大型随机对照试验予以说明,分别是:HHS、VA-HIT、BIP、LEADER、FIELD 和 ACCORD。ACCORD 和 BIP 研究明确表示贝特类药物的治疗对主要终点事件(非致死性心肌梗死、致死性心肌梗死、心源性死亡或猝死)无明显获益,但在亚组分析中均不否认在较高的 TG 合并较低的 HDL 的人群中,贝特类药物治疗可能会带来临床获益。而 LEADER、HHS 及 VA-HIT 研究则肯定了贝特类药物对非致死性心肌梗死的预防作用,但是对总死亡率无影响。FIELD 研究则强调了

较高的 TG 水平 (≥ 2.26 mmol/L) 会增加心血管事件风险 (HR 0.77, 95% CI 0.63 ~ 0.94, $P=0.010$),这在合并低水平的 HDL 时更为明显 (HR 0.73, 95% CI 0.58 ~ 0.91, $P<0.005$),与 ACCORD、BIP 结果一致^[26]。Min 等^[27]对包括上述 6 项随机对照研究的 18 项研究,共 45 058 例参与者的数据进行 meta 分析,得出贝特类药物主要通过减少 CHD 的发生来降低主要心血管事件风险的结论,能使发生 CHD 的相对风险降低 13% (RR 0.87, 95% CI 0.81 ~ 0.93, $P<0.0001$)。

美国心脏协会已经认同 n-3 类脂肪酸是一种安全有效的降低 TG 的药物,并可作为单一用药治疗高 TG 血症患者^[28]。n-3 类脂肪酸的有效成分是二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),约 4 g/d 的 EPA 和 DHA 可降低 45% 的 TG 和至少 50% 的 VLDL,而对其他血脂成分无明显影响^[29]。因此,对于 n-3 类脂肪酸的药物研究能更好地解释 TG 的降低与心血管事件的获益关系。近期,有 3 个大型随机对照试验公布了 n-3 类脂肪酸对心血管事件的影响。ASCEND 和 VITAL 研究分别对 15 480 例和 25 871 例参与者进行为期 7.4 年和 5.3 年的随访,发现 n-3 类脂肪酸服用组对比安慰剂组,在降低心血管事件风险上并无统计学差异,这两个试验服用 n-3 类脂肪酸的剂量均为 1 g/d^[30-31]。与之相反的是,REDUCE-IT 试验对 8 179 例参与者进行中位时间 4.9 年的随访,发现每天服用 4 g 的 n-3 类脂肪酸组相比安慰剂组,能显著降低主要终点事件——心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、冠状动脉血运重建或不稳定性心绞痛的风险 (HR 0.75, 95% CI 0.68 ~ 0.83, $P<0.001$)^[32]。试验结果的矛盾可能与不同的服用药物剂量及选择的心血管风险人群有关。

6 TG 相关的概念

致动脉粥样硬化的始动因素是致病颗粒进入内膜并滞留,从而导致炎症细胞的浸润而形成泡沫细胞,并最终导致粥样斑块的形成。颗粒的大小直接决定颗粒是否能进入内膜以及颗粒的初始清除率。血中 TG 主要存在于 CM 和 VLDL,颗粒直径一般较大(分别是 80 ~ 100 nm 和 30 ~ 80 nm)^[1],而一般能通过内皮屏障的脂蛋白直径需 <70 nm,从而限制其进入内皮细胞^[33]。因此,两个关于 TG 的概念——富含 TG 脂蛋白和残余脂蛋白逐渐受到重视^[3]。有学者尝试给富含 TG 脂蛋白和残余脂蛋白分别下定义^[34],也有的学者为了简化而互相通用^[35],实际上,他们表述的都是富含 TG 的颗粒较小的脂蛋白——包括中间密度脂蛋白、VLDL 残余物和 CM 残余物,这种经过脂蛋白脂肪酶水解后的体积更小更致密的脂蛋白,在临床研究中

与 CHD 有较好的相关性^[36],其致动脉粥样硬化机制也得到了进一步阐明^[37]。为了表述方便,现将这种富含 TG 的有致动脉粥样硬化作用的脂蛋白称为“残余脂蛋白”。

Proctor 等^[38]提出“载脂蛋白 B-48 和载脂蛋白 B-100 在动脉内膜的滞留是引起动脉粥样硬化的关键一环”。实际上,他们统一了 LDL-C 和“残余脂蛋白”对心血管事件的影响; Borén 和 Williams^[39]则更进一步提出不管是 LDL-C 还是“残余脂蛋白”,最关键的是其含有的载脂蛋白 B 成分。现今载脂蛋白 B 测定方法的标准化和有效性还不够完善^[40],同时,也需要更多载脂蛋白 B 相关的药物试验以进一步支持。

TG 及其“残余脂蛋白”已在基础研究及临床研究中证明与 CHD 的相关性。现在,一个大型的随机对照试验: STRENGTH 正在进行。该试验纳入 13 086 例 TG 为 2.03 ~ 5.65 mmol/L 的参与者,在强化降低低密度脂蛋白的基础上,评估 4 g/d 的 n-3 脂肪酸 Epanova 对心血管事件的影响,这个试验的结果可能会进一步说明 TG 与 CHD 之间的关系。随着肥胖率的增加,人群中 TG 水平也呈上升趋势,但对于 TG 确切的诊断切点、降 TG 治疗的时机和目标,以及最关键的降 TG 所带来的心血管获益,仍有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(1): 1-10.
- [3] Tada H, Nohara A, Inazu A, et al. Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 1-5.
- [4] Sundaram M, Yao Z. Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7: 35.
- [5] Sacks FM. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(1): 56-63.
- [6] Sundvall J, Laatikainen T, Hakala S, et al. Systematic error of serum triglyceride measurements during three decades and the effect of fasting on serum triglycerides in population studies [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 397(1-2): 55-59.
- [7] Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction [J]. *Circulation*, 2008, 118(20): 2047-2056.
- [8] Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(22): 1707-1710.
- [9] Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 361-368.
- [10] Egeland GM, Igland J, Sulo G, et al. Non-fasting triglycerides predict incident acute myocardial infarction among those with favourable HDL-cholesterol: Cohort Norway [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(7): 872-881.
- [11] Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(13): 1637-1646.
- [12] Alberico L, Ian G, Guy DB, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058.
- [13] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [14] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(8): 655-666.
- [15] Patel A, Barzi F, Jamrozik K, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region [J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2678-2686.
- [16] Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies [J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 450-458.
- [17] Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(17): 1220-1225.
- [18] Davey SG, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [19] Mansouri RM, Baugé E, Gervois P, et al. Atheroprotective effect of human apolipoprotein A5 in a mouse model of mixed dyslipidemia [J]. *Circ Res*, 2008, 103(5): 450-453.
- [20] Röss C, Moschen AR, Sausgruber N, et al. The role of apolipoprotein A5 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2011, 60(7): 985-991.
- [21] Marçais C, Vergès B, Charrière S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2862-2869.
- [22] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1826-1833.
- [23] Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, et al. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III [J]. *J Clin Invest*, 1985, 75(2): 384-390.
- [24] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 32-41.
- [25] Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 22-31.
- [26] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [27] Min J, Celine F, Jicheng L. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9729): 1875-1884.
- [28] Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 140(12): e673-e691.
- [29] McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(5): 715-728.
- [30] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 23-32.
- [31] Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1540-1550.

(下转第 1020 页)

- [11] 陈艳雪,姜悦,李子孝,等. 中国急性缺血性卒中及短暂性脑缺血发作二级预防药物依从性的现状[J]. 中国卒中杂志,2018,13(7):47-52.
- [12] Atkins ER, Du X, Wu Y, et al. Use of cardiovascular prevention treatments after acute coronary syndrome in China and associated factors[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241:444-449.
- [13] Zhang H, Yuan X, Zhang H, et al. Efficacy of long-term β -blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Circulation*, 2015, 131(25):2194-2201.
- [14] Menditto E, Cahir C, Aza-Pascual-Salcedo M, et al. Adherence to chronic medication in older populations: application of a common protocol among three European cohorts[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12:1975-1987.
- [15] Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients[J]. *Am J Med*, 2012, 125(9):882-887. e1.
- [16] Bagchi AD, Esposito D, Kim M, et al. Utilization of, and adherence to, drug therapy among medicaid beneficiaries with congestive heart failure[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(8):1771-1783.
- [17] Wu JR, Moser DK, Lennie TA, et al. Medication adherence in patients who have heart failure: a review of the literature[J]. *Nurs Clin North Am*, 2008, 43(1):133-153.
- [18] Pallangyo P, Millinga J, Bhalia S, et al. Medication adherence and survival among hospitalized heart failure patients in a tertiary hospital in Tanzania: a prospective cohort study[J]. *BMC Res Notes*, 2020, 13(1):23-31.
- [19] Rehman ZU, Siddiqui AK, Karim M, et al. Medication non-adherence among patients with heart failure[J]. *Cureus*, 2019, 11(8):e5346.
- [20] Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2016, 18(8):1150-1157.
- [21] Pham PN, Brown JD. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):64.
- [22] Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(12):998-1005.
- [23] Xiang X, Cao Y, Sun K, et al. Real world adherence to oral anticoagulant in non-valvular atrial fibrillation patients in China[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(2):255-261.
- [24] Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, et al. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2017, 3(3):151-156.

收稿日期:2020-04-01

(上接第 1015 页)

- [32] 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.
- [33] Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits[J]. *J Lipid Res*, 1988, 29(11):1491-1500.
- [34] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11):1345-1361.
- [35] Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):547-563.
- [36] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(7):930-946.
- [37] Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 193(2):321-327.
- [38] Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13(5):461-470.
- [39] Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(5):473-483.
- [40] 郭凯,周尊海. 载脂蛋白 B 与动脉粥样硬化性心血管疾病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6):877-880.

收稿日期:2019-10-22