

常见心血管疾病服药依从性

李英¹ 刘兴鹏^{1,2}

(1. 首都医科大学第三临床医学院, 北京 100009; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京 100020)

【摘要】 心血管疾病是严重危害人民健康和生命的疾病, 具有较高的致死率和致残率。药物可有效预防心血管事件的发生, 而服药依从性对保证治疗效果至关重要。现就常见心血管疾病服药依从性的研究进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病; 高血压; 脑卒中; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心房颤动; 心力衰竭; 服药依从性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.005

Drug Compliance for Common Cardiovascular Diseases

LI Ying¹, LIU Xingpeng^{1,2}

(1. *The Third Clinical Medical School, Capital Medical University, Beijing 100009, China*; 2. *Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China*)

【Abstract】 Cardiovascular disease is a serious disease that endangers human health and life. It has a high mortality and disability rate. Medications can effectively prevent cardiovascular events and drug compliance is critical to ensure treatment effectiveness. This paper reviews research progress on drug compliance for common cardiovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular disease; Hypertension; Stroke; Coronary atherosclerotic heart disease; Atrial fibrillation; Heart failure; Drug compliance

1 前言

心血管疾病是严重危害人民健康和生命的疾病。中国心血管疾病患病率处于持续上升阶段, 根据《中国心血管病报告 2018》^[1]推算心血管疾病现患人数 2.9 亿, 其中高血压 2.45 亿, 脑卒中 1 300 万, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病) 1 100 万, 心房颤动(房颤) 1 000 万, 心力衰竭 450 万。2016 年心血管疾病死亡率仍居首位, 高于肿瘤及其他疾病。每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管病。农村心血管病死亡率从 2009 年起超过并持续高于城市水平。农村心血管病死亡率为 309.33/10 万, 城市心血管疾病死亡率为 265.11/10 万。农村和城市心血管病死亡占全部死因的比率分别为 45.50% 和 43.16%^[1]。

心血管疾病通常需要长期的药物治疗, 尽管这些药物可有效控制或延缓其进展, 但由于约 50% 的患者未按照规定服用药物, 患者的获益受到很大的限制^[2]。心血管病事件中有相当一部分(在欧洲约为 9%)是由于药物的服药依从性差导致的。对心血管

药物的最佳依从性与不良结局具有显著的负相关关系^[3]。

2 服药依从性

服药依从性是指患者遵照医嘱及医务人员的用药指导, 实际服药情况与医嘱一致的程度^[4]。除此之外, 服药依从性不仅针对于服药剂量, 还包括服药时间、服药次数及摄入量三者均严格遵照医嘱进行^[4]。目前评估服药依从性的方法主要分为自我报告法和非自我报告法, 前者主要包括面询法、Morisky 服药依从性量表(the eight-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8)和服药日记等, 后者主要有直接测量、处方及药物数据库收集、药物监测系统。

3 高血压患者的服药依从性

Wong 等^[5]比较了一线高血压药物种类和服药依从性之间关系, 该研究共纳入 2001—2003 年和 2005 年香港地区至少服用一种降压药的高血压患者 147 914 例, 这些患者大多数接受了 β 受体阻滞剂 (62 969 例, 42.4%) 和钙通道阻滞剂 (CCB) (44 299 例, 29.9%), 其

次是血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) (17 263 例, 11.7%), 噻嗪类利尿剂 (11 449 例, 7.7%) 和 α 受体阻滞剂 (8 044 例, 5.4%), 随访时间为 5 年。通过服药天数比例 (PDC) 评估患者的服药依从性, 其中依从性良好定义为 $PDC \geq 80\%$ 。研究结果表明 69.2% 的患者服药依从性良好。不同种类的服药依从性良好组所占的比例分别是 β 受体阻滞剂 (41 149 例, 65.6%)、CCB (29 810 例, 67.3%)、ACEI (14 427 例, 83.6%)、噻嗪类利尿剂 (8 223 例, 71.8%) 和 α 受体阻滞剂 (5 084 例, 63.2%)。与 ACEI 相比, 起初服用 α 受体阻滞剂 [调整比值比 (AOR) = 0.234, 95% CI 0.215 ~ 0.256], β 受体阻滞剂 (AOR = 0.447, 95% CI 0.420 ~ 0.477), 噻嗪类利尿剂 (AOR = 0.431, 95% CI 0.399 ~ 0.466) 和 CCB (AOR = 0.451, 95% CI 0.432 ~ 0.481) 的患者服药依从性良好组所占的比例较低。血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 和固定剂量的联合疗法与 ACEI 类药物具有相似的服药依从性。研究还表明老年人、男性、门诊就诊、城镇居民以及出现合并症与最佳的服药依从性呈正相关。

一篇研究综述了关于高血压服药种类对服药依从性的影响^[6], 该综述纳入了计算机数据库建立以来至 2009 年 2 月 1 日发表的英文文章。结果表明药物的平均依从性从 β 受体阻滞剂的 28% 到 ARB 的 65%。与 ACEI (HR 1.33, 95% CI 1.13 ~ 1.57)、CCB (HR 1.57, 95% CI 1.38 ~ 1.79)、利尿剂 (HR 1.95, 95% CI 1.73 ~ 2.20) 和 β 受体阻滞剂 (HR 2.09, 95% CI 1.14 ~ 3.85) 相比, 患者对 ARB 的服药依从性最好。相反, 与其他药物相比, 利尿剂的依从性较低。使用比值比 (OR) 进行分析时结果相似。调整相关偏倚后, ARB 和 ACEI 之间的依从性或利尿剂和 β 受体阻滞剂之间的依从性不存在显著差异。在持续用药方面, ARB 最高为 64.9% (95% CI 64.3 ~ 65.6), ACEI 为 57.6% (95% CI 57.2 ~ 57.9), CCB 中等为 52.0% (95% CI 51.6 ~ 52.5), 利尿剂为 51.0% (95% CI 51.4 ~ 51.8), β 受体阻滞剂最低为 28.4% (95% CI 28.1 ~ 28.8)。

该综述中使用平均依从性表示每种药物的总体依从性, 而 Wong 等^[5] 使用依从性良好组所占的比例表示各类药物的服药依从性高低, 结果均提示不同种类的降压药物之间服药依从性存在重要差异。利尿剂、 β 受体阻滞剂和 CCB 的服药依从性较低, ARB 和 ACEI 的服药依从性较高。但是, 无论何种药物, 服药依从性均不理想。

4 脑卒中患者的服药依从性

Bushnell 等^[7-8] 观察了脑卒中后 3 个月和 1 年时二级预防药物的依从性, 其中 2 598 例患者完成 3 个

月随访, 2 457 例患者完成 1 年的随访。研究结果表明 3 个月和 1 年时抗血小板药物、抗凝药物、降压药物及降糖药物的依从性分别为 89.6%、82.6%、85.6%、87.7% 和 87.1%、68.2%、87.9%、82.3%。

Ullberg 等^[9] 观察了瑞典南部地区缺血性脑卒中后 14 个月时二级预防药物的依从性, 纳入了 2008 年 1 月 1 日—2010 年 12 月 31 日住院治疗的缺血性脑卒中患者 5 602 例。14 个月随访时抗血小板药物、华法林、降压药物和他汀类药物的依从性分别为 85.0%、69.0%、88.0% 和 76.0%。14 个月内, 有 1/3 的患者停用其中一种或多种药物。

Glader 等^[10] 调查了脑卒中后 2 年时二级预防药物的依从性, 该研究纳入了 2005 年 9 月 1 日—2006 年 8 月 30 日在瑞典住院治疗的脑卒中患者 21 022 例, 其中脑出血占 9.5%, 缺血性脑卒中占 86.5%, 不明原因卒中占 4.0%。结果表明出院后 2 年时抗血小板药物、华法林、降压药物和他汀类药物的依从性分别为 63.7%、45.0%、74.2% 和 56.1%。

中国关于急性缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作二级预防服药依从性现状的研究^[11], 纳入了 2012 年 6 月—2013 年 1 月因急性缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作而住院的患者 25 018 例, 统计患者卒中后 3 个月、6 个月及 12 个月时的服药依从性情况, 共有 16 489 例患者完成 12 个月的随访。结果表明缺血性脑卒中患者 3 个月、6 个月和 12 个月时二级预防药物的总体依从性分别为 47.0%、44.5% 和 34.9%。出院 12 个月时抗血小板药物、华法林、降压药物、他汀类药物和降糖药物的依从性分别为 57.58%、44.92%、61.9%、24.36% 和 63.86%。

国内外研究观察了脑卒中后不同时间二级预防药物的依从性, 结果提示服药依从性随着时间的推移呈下降趋势且不同种类的服药依从性亦不同。其中抗血小板药物、降压和降糖服药依从性较高, 他汀类和抗凝服药依从性较差。

5 冠心病患者的服药依从性

Atkins 等^[12] 调查了急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 后心血管二级预防药物的使用情况, 该研究纳入了中国 17 个省 70 家医院中 15 140 例 ACS 患者。随访时间为 ACS 后的 6 个月、12 个月、18 个月和 24 个月, 其中 12 个月、18 个月和 24 个月应随访的患者分别为 15 140 例、8 593 例和 7 429 例, 而实际完成随访的患者为 12 094 例 (79.9%)、11 129 例 (77.2%) 和 8 593 例 (75.5%)。出院时 95.3% 的患者服用阿司匹林, 77.2% 的患者服用 β 受体阻滞剂, 76.4% 的患者服用 ACEI 或 ARB,

92.0% 的患者服用他汀类药物,86.0% 的患者至少使用 3 种以上的药物(包括阿司匹林或其他抗血小板药物、他汀类药物和其他降压药物)。6 个月后各种药物的使用比例分别下降至 92%、72%、66%、80% 和 70%,并在 12 个月、18 个月和 24 个月时坚持服药的患者比例持续下降,24 个月时各类药物的使用比例分别是 88%、66%、58%、66% 和 60%。随着时间的推移,ACS 后心血管预防药物的使用率稳步下降,最大比例的下降发生在前 6 个月。

Zhang 等^[13]观察了冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG)后 β 受体阻滞剂的使用情况,该研究纳入了中国 2004—2008 年接受 CABG 的患者 5 926 例,以确定既往有或无心肌梗死(myocardial infarction, MI)的患者 β 受体阻滞剂的使用率和坚持服药率,平均随访时间为 3 年。CABG 术前有 2 514 例(42.4%)患者有 MI 病史,有或无 MI 病史的患者 CABG 术后分别有 1 280 例(50.9%)和 1 642 例(48.1%)坚持使用 β 受体阻滞剂。研究还发现无论既往有/无 MI,与坚持服药的患者相比($n = 2\,922$, 49.3%),未坚持使用 β 受体阻滞剂的患者全因死亡风险显著增高($HR\ 1.96$, 95% $CI\ 1.50 \sim 2.57$),未使用 β 受体阻滞剂与全因死亡风险($HR\ 1.42$, 95% $CI\ 1.01 \sim 2.00$)和不良心血管事件的复合风险($HR\ 1.29$, 95% $CI\ 1.10 \sim 1.50$)增加有关。

Menditto 等^[14]研究了老年人群和服药依从性的关系,分别纳入意大利、西班牙和爱尔兰年龄 ≥ 65 岁新服用降脂药的患者 2 639 例、5 708 例和 16 798 例。使用药物占有率(MPR)表示患者的服药依从性,其中 $MPR < 80\%$ 为依从性较差。12 个月随访时,爱尔兰、西班牙和意大利人群中, $MPR < 80\%$ 的患者所占的比例分别为 34.68%、55.69% 和 66.84%;停药的比例分别为 36.87%、60.93% 和 68.44%。三个国家的数据汇总后 $MPR < 80\%$ 的比例为 52.45% (95% $CI\ 33.43 \sim 70.79$, $I^2 = 99.9\%$, $P = 0.000\,1$);其中 ≥ 85 岁的患者 $MPR < 80\%$ 的比例($OR\ 1.43$, 95% $CI\ 1.12 \sim 1.83$)和停药的比例($OR\ 1.36$, 95% $CI\ 1.11 \sim 1.68$)均显著高于 65~74 岁年龄组。

Naderi 等^[15]关于心血管病药物服药依从性的荟萃分析,纳入服用一级和二级预防药物的患者 376 162 例。24 个月时,20 项研究的结果汇总后服药依从性为 57% (95% $CI\ 50 \sim 64$)。一级和二级预防药物的依从性存在统计学差异[(50%, 95% $CI\ 45 \sim 56$) vs (66%, 95% $CI\ 56 \sim 75$), $P = 0.012$]。一级预防中噻嗪类药物的依从性比 ARB 低(42% vs 61%, $P = 0.02$)。各类药物的依从性平均每月下降 0.15% ($P = 0.07$),并且

与患者的年龄和是否支付药费无关。

上述各项研究均表明了冠心病预防药物的使用率和坚持服药率随时间的推移会稳步下降,即使患者能坚持服药,仍有很大一部分患者服药依从性未达标($PDC \geq 80\%$ 或 $MPR \geq 80\%$),这同样会增加心血管死亡风险和全因死亡风险。同时上述研究还表明冠心病患者的服药依从性差受多种因素的影响。

6 心力衰竭患者的服药依从性

Bagchi 等^[16]观察了充血性心力衰竭患者药物的使用和依从性情况,研究共纳入 45 572 例医疗补助受益人。总体而言,有 84.8% 的受益人声称至少服用过一种治疗心力衰竭的药物,15.2% 的受益人未使用任何治疗充血性心力衰竭的药物。心力衰竭患者的平均 MPR 为 71.9%,每月平均用药天数为 24.8 d。

一篇关于心力衰竭患者服药依从性的综述^[17]表明:使用自我报告法时药物的不依从率为 4%~54%;使用处方数据库时药物的不依从率为 2%~90%;使用药物监测系统时药物的不依从率为 2%~60%;使用药片计数法时药物的不依从率为 15%~73%。总之,心力衰竭患者的药物不依从率从 2% 到 90% 的差异很大,具体取决于依从性的测量和定义方式。

Pallangyo 等^[18]观察了心力衰竭患者的服药依从性,共纳入 2018 年在坦桑尼亚一家三级医院住院的心力衰竭患者 419 例,有 313 例(74.7%)患者服药依从性较差,106 例(25.3%)患者有良好的服药依从性。Rehman 等^[19]关于心力衰竭患者服药依从性的研究,纳入了 200 例心力衰竭患者,使用 MMAS-8 法评估患者的服药依从性,MMAS-8 = 8 分表示服药依从性良好。研究结果表明总体上有 76.5% (153 例)的患者服药依从性良好。23.5% (47 例)的患者 MMAS-8 评分为 7 分和 6 分。农村居民和未受过教育的患者中,服药依从性较差的情况更为普遍。

国内外有关心力衰竭患者服药依从性的大型研究较少,近期发表的 Pallangyo 等^[18]和 Rehman 等^[19]的研究结果差异较大,可能与地域、经济文化水平、依从性测量方法的不同等有关。关于心力衰竭服药依从性的综述也表明,患者的服药依从性取决于依从性的测量和定义方式。

7 房颤患者口服抗凝剂治疗的依从性

Beyer-Westendorf 等^[20]探究了真实世界中口服抗凝药的持续用药率和依从性情况,研究共纳入 7 265 例新用抗凝药的房颤患者,其中维生素 K 拮抗剂(VKA)组、利伐沙班组和达比加群组各有 5 127 例、1 317 例和 821 例患者。180 d 随访时,利伐沙班组、达比加群组和 VKA 组分别有 66.0%、60.3% 和 58.1% 的患者坚

持服药。利伐沙班组坚持服药的比例高于 VKA 组 (66.0% vs 58.1%, $P < 0.001$) 和达比加群组 (66.0% vs 60.3%, $P = 0.008$); 达比加群组和 VKA 组之间的差异无统计学意义。360 d 随访时, 利伐沙班组持续服药的比例明显高于 VKA 组 (53.1% vs 25.5%, $P < 0.001$) 和达比加群组 (53.1% vs 47.3%, $P = 0.100$); 与 VKA 组相比, 达比加群组持续用药的比例较高 (47.3% vs 25.5%, $P < 0.001$)。180 d 随访时, 61.4% 的利伐沙班使用者和 49.5% 的达比加群使用者具有较高的服药依从性 ($MPR \geq 0.80$), 利伐沙班组平均 MPR 显著高于达比加群组 [(0.76, 95% CI 0.74 ~ 0.78) vs (0.67, 95% CI 0.65 ~ 0.69), $P < 0.001$], 整个随访期间结果与之类似。

一项关于新确诊房颤患者直接口服抗凝药依从性的研究^[21], 共纳入了 2009—2015 年 14 864 例服用达比加群, 16 005 例服用利伐沙班和 8 078 例服用阿哌沙班的患者。使用 PDC 测量患者 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月的服药依从性。研究发现阿哌沙班组服药依从性最高, 在 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月时平均 PDC 为 0.83、0.76、0.72 和 0.69, 而达比加群组服药依从性最低, 分别为 0.78、0.67、0.61 和 0.57。与达比加群组 (OR 1.73, 95% CI 1.60 ~ 1.88) 和利伐沙班组 (OR 1.24, 95% CI 1.14 ~ 1.34) 相比, 阿哌沙班组具有较高的服药依从性。

瑞典关于房颤患者华法林服药依从性的研究^[22], 共纳入 2005 年 7 月 1 日—2010 年 12 月 31 日在瑞典诊断为房颤的患者 307 870 例, 随访时间为 3 年。使用处方数据库评估患者的服药依从性。研究表明 45% 的患者未充分服用华法林, 导致患者 80% 的时间仍处于卒中风险中。第一年 16% ~ 21% 的患者自行停药, 随后几年中每年均有 8% ~ 9% 的患者自行停药。研究还表明高出血风险和低栓塞风险的患者依从性较低。

中国学者报道了国内真实世界中非瓣膜病房颤患者口服抗凝药服药依从性的研究^[23], 共纳入了 2010 年 1 月 1 日—2012 年 3 月 31 日新确诊的房颤患者 33 463 例, 13.9% 的患者在确诊房颤后开始使用华法林抗凝治疗。根据 CHA_2DS_2-VASc 评分分层, 低卒中风险组 20.9% 的患者服用华法林, 而中、高卒中风险组分别为 15.3% 和 10.7%。服用华法林的患者中, 40.4% 在 3 个月内再次取药。

Sørensen 等^[24]比较了 VKA 和新型口服抗凝药的服药依从性, 该研究纳入了 2011—2014 年于丹麦就诊的服用抗凝药的非瓣膜病房颤患者共 46 675 例, 其中服用 VKA 的 26 723 例 (57.3%), 服用达比加群的

13 908 例 (29.8%), 服用利伐沙班的 3 983 例 (8.5%) 和服用阿哌沙班的 2 061 例 (4.4%)。随访时间 180 d, PDC > 80% 为依从性良好。随访结果表明, 利伐沙班组 PDC > 80% 的人数是最高的。与利伐沙班组相比, 阿哌沙班组 OR 为 0.79 (95% CI 0.69 ~ 0.92), 达比加群组 OR 为 0.72 (95% CI 0.66 ~ 0.80), VKA 组 OR 为 0.76 (95% CI 0.69 ~ 0.83)。

血栓栓塞性并发症是房颤致死、致残的主要原因, 现有关于房颤患者口服抗凝药依从性的研究大多集中在国外, 国内相关的大型研究不多, 尤其是新型口服抗凝药。国外研究证据表明 VKA 的服药依从性较低, 而新型口服抗凝药中阿哌沙班和利伐沙班的服药依从性较高, 达比加群的服药依从性中等。国内研究表明中国房颤患者口服抗凝药的使用率明显不足。

8 小结

预防和治疗心血管疾病的药物种类繁多, 患者对不同的药物服药依从性差异较大, 但总体上心血管疾病患者对药物的依从性相对较低。今后的研究需继续了解各类药物的服药依从性现状, 明确影响服药依从性的相关因素以提供有效的、多层面的干预措施, 达到提高患者服药依从性的目的, 最终提高人们的生活质量和身体健康状况。

参考文献

- [1] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟. 《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.
- [2] Burkhardt PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2003, 35(3): 207.
- [3] Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences [J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2940-2948.
- [4] Ewen S, Rettig-Ewen V, Mahfoud F, et al. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(3): 173-182.
- [5] Wong MC, Tam WW, Cheung CS, et al. Medication adherence to first-line antihypertensive drug class in a large Chinese population [J]. Int J Cardiol, 2013, 167(4): 1438-1442.
- [6] Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives [J]. Circulation, 2011, 123(15): 1611-1621.
- [7] Bushnell CD, Zimmer LO, Pan W, et al. Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization [J]. Arch Neurol, 2015, 67(12): 1456-1463.
- [8] Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke [J]. Neurology, 2011, 77(12): 1182-1190.
- [9] Ullberg T, Glader EL, Zia E, et al. Associations between ischemic stroke follow-up, socioeconomic status, and adherence to secondary preventive drugs in southern Sweden: observations from the Swedish Stroke Register (Riksstroke) [J]. Neuroepidemiology, 2017, 48(1-2): 32-38.
- [10] Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke [J]. Stroke, 2010, 41(2): 397-401.

- [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