

药物治疗残余胆固醇的临床研究新进展

刘嘉昕 王语乾 李公信

(南方医科大学珠江医院心血管内科, 广东 广州 510220)

【摘要】 残余胆固醇(RC)主要由富含甘油三酯脂蛋白中的胆固醇组成。研究表明,RC 的升高与动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等多种疾病密切相关,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等药物能不同程度地降低 RC 水平并降低心血管疾病风险。伴随着越来越多的临床获益证据,RC 未来有望成为心血管疾病管理中的重要治疗靶点。现综述 RC 的形成、代谢及其主要危害,重点探讨多种药物在降低 RC 水平方面的作用机制及临床应用。

【关键词】 残余胆固醇;动脉粥样硬化;高血压;糖尿病;药物治疗

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 01. 014

Pharmacotherapy for Remnant Cholesterol

LIU Jiaxin, WANG Yuqian, LI Gongxin

(Department of Cardiology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510220, Guangdong, China)

【Abstract】 Remnant cholesterol (RC) is primarily composed of cholesterol in triglyceride-rich lipoproteins. Research has shown that elevated RC level is closely associated with diseases such as atherosclerosis, hypertension and diabetes. Drugs such as proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors can reduce RC to varying degrees and lower cardiovascular disease risk. With increasing clinical evidence of their benefits, RC is likely to become an important therapeutic target in the management of cardiovascular diseases in the future. This article reviews the formation, metabolism and major hazards of RC, focusing on the mechanisms and clinical applications of various drugs in lowering RC level.

【Keywords】 Remnant cholesterol; Atherosclerosis; Hypertension; Diabetes; Pharmacotherapy

心血管疾病是全球范围内导致死亡和致残的主要原因之一。低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 作为心血管疾病的重要危险因素,长期以来被视为降脂治疗的主要目标。大量研究表明,降低 LDL-C 水平可显著减少动脉粥样硬化和心血管事件的发生^[1]。他汀类药物、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂等降血脂药已被广泛应用于临床,取得了显著的效果。

近年来研究^[2]发现,在动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患者中,即使应用降血脂药将 LDL-C 水平降至正常甚至更低,部分患者仍有心血管事件发生风险,这种风险与残余胆固醇 (remnant cholesterol, RC) 的水平密切相关。而在健康成年人中,LDL-C 水平正常但 RC 水平升高者,其患心血管疾病的风险显著高于 LDL-C 和 RC 水平均正常者^[3]。提示即使在 LDL-C 水平正常的

人群中,RC 水平的管理同样不可忽视。因此,现综述相关文献,探讨各种药物在降低 RC 水平方面的临床研究进展及其作用机制,旨在为心血管等疾病的治疗策略提供新的思路和方法。

1 RC 的概念

1.1 RC 的定义

RC 是指富含甘油三酯脂蛋白的胆固醇,主要包括极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL)、中密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL) 和乳糜微粒 (chylomicron, CM) 及其代谢残余物中所含的胆固醇^[4]。目前临床中通常采用间接测量法来确定血清中 RC 的水平,即 $RC = \text{总胆固醇} - \text{高密度脂蛋白胆固醇} - \text{LDL-C}$ ^[5]。

1.2 RC 的形成与代谢

人体在进食后,膳食脂肪经胃肠道消化吸收后,在小肠黏膜细胞内重新合成甘油三酯,并与胆固醇、磷脂和载脂蛋白 B48 结合形成 CM。CM 上的载脂蛋

白 C II 激活脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL), 使 CM 中的甘油三酯水解, 剩下的部分结合载脂蛋白 E 形成 CM 残余物。载脂蛋白 C III 能抑制 LPL 的活性并阻止富含甘油三酯脂蛋白与 LPL 的结合。肝脏将过剩的甘油三酯和胆固醇与载脂蛋白 B100 结合, 形成 VLDL。VLDL 在血浆中受到 LPL 作用, 释放甘油三酯, 逐渐转变为 IDL^[6]。

CM 残余物主要通过肝脏清除。肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白质 (low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP) 与 CM 残余物上的载脂蛋白 E 结合, 介导其被肝细胞摄取和代谢^[7]。VLDL 在循环中被 LPL 作用逐步分解成 IDL。IDL 在血浆中继续受到肝脂酶的作用, 进一步水解三酰甘油, 转变为低密度脂蛋白。低密度脂蛋白通过与肝细胞表面的 LDLR 结合后被转运至肝细胞内的溶酶体中进行降解, 从而完成胆固醇的代谢过程。IDL 也可通过载脂蛋白 E 与 LDLR 和 LRP 结合, 被肝脏摄取^[5,8]。

2 RC 的危害

2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 其特征是动脉壁内形成脂质斑块, 进而导致冠心病和脑卒中等严重心脑血管疾病。LDL-C 是目前公认的动脉粥样硬化的重要危险因素之一, 多项大规模临床试验已证实, 积极降低 LDL-C 水平可降低 ASCVD 的风险。然而, 数据^[2]表明, 尽管 LDL-C 水平控制良好, 仍有相当大的残留 ASCVD 风险。为了寻找这种残留风险的决定因素, 越来越多的研究发现了 RC 与动脉粥样硬化之间的关系。首先, RC 可直接进入动脉内膜, 诱发动脉壁的炎症反应, 其无需氧化修饰即可被巨噬细胞和平滑肌细胞摄取, 随后演变成泡沫细胞, 最终形成动脉粥样硬化斑块^[9]。其次, RC 在水解过程中产生的游离脂肪酸和单酰基甘油会引发局部炎症和内皮细胞功能障碍, 加速动脉粥样硬化的进程。此外, RC 还可通过加速凝血酶原复合物的形成, 并上调纤溶酶原激活物抑制物-1 及其抗原的表达, 以此促进血小板聚集和微血栓形成^[8], 从而增加动脉粥样硬化的风险。一项涵盖 29 项研究的荟萃分析^[10]表明, 较高水平的 RC 与各种不良心血管事件的风险增加有关, 其中包括了心肌梗死、脑卒中和心血管死亡。关于脑卒中, 特别是缺血性脑卒中, RC 被视为一个独立的危险因素^[11]。而在接受经皮冠状动脉介入治疗的术后患者中, 除了 LDL-C 水平, RC 水平的升高与冠状动脉支架内再狭窄的发生也密切相关^[12]。另一项研究^[3]汇总

了 17 532 例无 ASCVD 个体的数据, 在中位随访的 18.7 年期间发现, RC 水平升高显著增加了 ASCVD 风险, 并与传统危险因素、LDL-C 水平无关。这一发现强调了 RC 在动脉粥样硬化中的独立作用, 表明 RC 也是 ASCVD 的重要危险因素之一, 提示治疗动脉粥样硬化不仅要降低 LDL-C 水平, 还需更加重视对 RC 的控制^[13-14]。之后的一项大规模孟德尔随机化研究^[15]进一步证实了这一观点, 该研究发现 RC 与心血管结局之间存在明显的遗传因果关系, 其对冠心病和心肌梗死的影响与 LDL-C 无关。因此针对 RC 的早期筛查以及长期控制应成为未来治疗干预的重点。

2.2 高血压

高血压的病理机制十分复杂, 由多种因素共同作用。目前, RC 引起高血压的机制尚不完全明确, 但可能涉及血管损伤、炎症、氧化应激和肾功能损伤等因素。如上所述, RC 会引起血管内皮损伤和炎症, 导致血管阻力升高和内皮依赖性血管舒张受损。随着动脉粥样硬化斑块的逐渐增大, 动脉变得僵硬和狭窄, 进一步增加血管阻力, 迫使心脏需更大的力量来泵血, 从而导致血压升高。一项大规模回顾性研究^[16]揭示了 RC 水平与高血压之间的关系, 表明 RC 水平升高可能先于高血压的发生, 并且随着 RC 水平的升高, 高血压的发病率和患病率也明显增高。由此可见, 早期积极控制 RC 水平将有助于预防高血压的发生。

2.3 糖尿病

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要危险因素。RC 可能通过引发慢性炎症和氧化应激反应, 损害胰岛 β 细胞及胰岛素信号转导, 从而降低胰岛素敏感性^[17-18], 增加糖尿病的风险。一项全国性的队列研究^[19]对 8 485 539 例接受过健康检查的非糖尿病成人进行了分析, 在 9 年的观察期间, 随着 RC 水平的升高, 2 型糖尿病的发病率也随之增高。研究^[19]发现, RC 每增加 10 mg/dL, 2 型糖尿病的风险就增加 13%。因此, 在糖尿病的早期筛查中, 除了需密切关注血糖水平, 还需重视对 RC 的监测与管理。

3 部分药物清除 RC 的作用机制及临床研究

3.1 他汀类药物

他汀类药物是降低 LDL-C 水平的主要药物, 作为防治 ASCVD 的基础治疗, 同时也能在一定程度上降低 RC 水平。其作用机制是通过抑制胆固醇合成限速酶, 减少胆固醇合成, 并增加 LDLR 的表达以促进胆固醇的代谢^[20], 从而达到降低胆固醇水平的目的。一项多中心随机双盲试验^[21]纳入了 312 例血脂异常患者, 发现匹伐他汀不仅能降低 LDL-C 水平, 还能显著降低 RC 水平。

3.2 贝特类药物

贝特类药物,如非诺贝特以及最新的培马贝特,主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α 来减少甘油三酯的合成^[22]。理论上,通过降低甘油三酯水平,可减少 VLDL 的生成或加速其清除,从而减少 RC。一项临床试验^[23]将 204 例糖尿病患者随机分配到 200 mg 非诺贝特组或安慰剂组,在经过至少 3 年的治疗后,结果显示,与安慰剂组相比,非诺贝特组的甘油三酯和 RC 水平显著下降。另外一项随机双盲对照试验^[24]表明,培马贝特能在第 4 个月时降低 25.6% 的 RC 水平,但并未降低主要不良心血管事件的发生率。

3.3 胆固醇吸收抑制剂

依折麦布是一种常用的胆固醇吸收抑制剂,主要通过抑制肠道对胆固醇的吸收,减少进入血液循环中的胆固醇量,以此间接降低 LDL-C 和 RC 水平^[25]。临床上通常与他汀类药物联合使用,以进一步降低心血管疾病的风险^[26]。

3.4 ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂

ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂贝培多酸是一种新型口服降血脂药。ATP 柠檬酸裂解酶参与胆固醇合成途径,贝培多酸通过抑制 ATP 柠檬酸裂解酶来减少胆固醇合成,并上调肝脏 LDLR 的表达。一项纳入 11 项随机对照试验^[27],共 95 635 例受试者的研究发现,与对照组相比,贝培多酸不仅显著降低了 LDL-C 水平,还对总胆固醇和 RC 水平有一定的降低作用,并对心血管疾病风险高的患者具有心血管益处。

3.5 血管生成素样蛋白 3 抑制剂

血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3) 是一种关键的调节脂质代谢的蛋白质,通过抑制 LPL 和内皮脂肪酶的活性,影响脂质的分解和清除。依维苏单抗是一种 ANGPTL3 抑制剂,通过抑制 ANGPTL3 来恢复 LPL 和内皮脂肪酶的功能,从而促进甘油三酯、极低密度脂蛋白胆固醇和 LDL-C 的代谢,这一过程独立于 LDLR。多项随机对照试验证实了依维苏单抗的降脂效果,并表明其能降低家族性高胆固醇血症患者的心血管疾病风险^[28]。反义寡核苷酸疗法是一种较为新型的治疗方法,具有高度特异性和针对性,能精确靶向目标基因,减少或阻断病理蛋白质的产生。vupanorsen 是一种反义寡核苷酸药物,它通过与 ANGPTL3 信使 RNA 结合,抑制其翻译,从而降低 ANGPTL3 的水平,进而降低甘油三酯和 RC 水平。临床试验^[29]显示,vupanorsen 在第 24 周时将血脂异常患者的 RC 水平降低了 42%~59%。这进一步凸显了抑制 ANGPTL3 的临床潜力。此外,zodasiran 是一种干扰小 RNA,通过降解 ANGPTL3 信使 RNA 来阻断

其表达,从而达到降低 ANGPTL3 水平的效果。有研究^[30]表明,每 12 周皮下注射 1 次 100 mg zodasiran 能在第 24 周时将混合性高脂血症患者的 RC 水平降低 45%。

3.6 载脂蛋白 CⅢ抑制剂

如前文所述,载脂蛋白 CⅢ能抑制 LPL 的活性并阻止富含甘油三酯脂蛋白与 LPL 的结合。因此,通过降低载脂蛋白 CⅢ水平,有助于促进甘油三酯的降解及 RC 的代谢^[31]。volanesorsen 和 olezarsen 是一类针对载脂蛋白 CⅢ的反义寡核苷酸药物。涵盖 4 项随机对照临床试验数据的荟萃分析^[32]表明,与安慰剂治疗的对照组相比,接受 volanesorsen 治疗的受试者的甘油三酯水平降低约 74%,极低密度脂蛋白胆固醇水平降低约 71%。而另一项临床试验^[33]也证实了 olezarsen 在高甘油三酯血症患者中对甘油三酯和 RC 水平的显著治疗效果,每月接受 1 次 50 mg olezarsen 治疗的患者 RC 水平下降约 46.6%。

3.7 Omega-3 脂肪酸

Omega-3 脂肪酸(鱼油),其中包括二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,主要通过减少肝脏甘油三酯合成和增加 LPL 活性来降低甘油三酯水平,从而间接降低 RC 的水平^[34]。一项研究^[35]纳入了 8 179 例接受他汀类药物但仍有高甘油三酯水平的 ASCVD 患者,这些患者被随机分配接受 4 g/d 的二十碳五烯酸乙酯或安慰剂治疗。随访 5 年后结果显示,二十碳五烯酸乙酯组患者的 RC 水平较安慰剂组显著下降,且不良心血管事件的发生率也显著降低。另一项针对 Omega-3 脂肪酸的荟萃分析^[36]也表明,Omega-3 脂肪酸补充剂在降低甘油三酯和 RC 水平方面具有显著效果。

3.8 PCSK9 抑制剂

PCSK9 在人体内主要由肝脏分泌,由信号肽、前段、催化结构域和 C 端结构域构成^[37],在维持胆固醇代谢中发挥重要作用。PCSK9 通过与 LDLR 中的表皮细胞生长因子 A 结构域结合并促使其降解,导致 LDLR 数量减少。由于 LRP 也表达相同的表皮细胞生长因子 A 结构域,PCSK9 还可诱导 LRP 的降解^[38],这使循环中 LDL-C 和 RC 水平升高。PCSK9 抑制剂目前有两种类型:PCSK9 单克隆抗体可结合 PCSK9 的催化结构域和前结构域,阻断 PCSK9 与 LDLR 结合并中和其活性;PCSK9 核酸抑制剂是一种干扰小 RNA,能靶向降解 PCSK9 信使 RNA,抑制 PCSK9 的合成,从而降低循环中 PCSK9 水平^[39]。这两种 PCSK9 抑制剂均能增加 LDLR 数量,以此加强胆固醇代谢,从而使循环中 LDL-C 和 RC 水平降低^[40]。

一项研究^[41]利用垂直自动剖面方法分析了 3 项多中心双盲安慰剂对照试验的患者样本,以评估 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗对脂蛋白亚组分的影响。结果显示,阿利西尤单抗可降低多种脂蛋白胆固醇的水平,包括极低密度脂蛋白胆固醇、中密度脂蛋白胆固醇及 LDL-C。此外,PCSK9 抑制剂对 ASCVD 患者的临床获益得到了肯定,一项经典的临床随机对照试验提供了证据。该试验^[42]纳入了 27 564 例接受他汀类药物且 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 的 ASCVD 患者。这些患者被随机分配接受 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗(每 2 周 140 mg 或每月 420 mg)或匹配的安慰剂进行皮下注射。中位随访时间为 2.2 年,结果显示在 48 周时依洛尤单抗组患者的 RC 水平降低了约 26.5%,且不良心血管事件的发生率也显著下降。相较于 PCSK9 单克隆抗体,PCSK9 核酸抑制剂 inclisiran 的用药间隔时间更长(每 6 个月 1 次),患者依从性更好。一项关于 inclisiran 的 3 次临床试验的事后分析^[43]表明,多血管疾病患者在经过第 1 天、第 30 天以及往后每 6 个月 1 次的 284 mg inclisiran 治疗后,于第 510 天评估 RC 水平降低了约 50.3%。

4 小结

RC 水平的升高与多种心血管疾病及代谢疾病的发生发展密切相关,即使在 LDL-C 水平正常的情况下也是如此,其独特的代谢途径和机制使其成为一个重要的研究领域。多种药物在降低 RC 方面展现出良好的效果,包括他汀类药物、ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂和 PCSK9 抑制剂等药物。RC 作为一个新兴的危险因素,其研究和治疗还处于起步阶段。随着研究的深入,RC 有望成为心血管疾病管理中的一个重要靶点,降低 RC 水平将带来更多的健康获益。未来的研究应进一步探索 RC 在不同疾病中的具体作用机制及各类药物的长期效果,药物研发应考虑多靶点作用,不仅要有效降低 LDL-C 水平,还要对 RC 水平产生显著的影响,以优化治疗策略,改善患者的预后。

参考文献

- [1] Russell C, Sheth S, Jacoby D. A clinical guide to combination lipid-lowering therapy[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(4): 19.
- [2] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [3] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4324-4332.
- [4] 刘法,申晓彧. 冠心病与血清残余胆固醇关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(10): 1817-1819.
- [5] Jiang X, Zhuang J, Juan Y, et al. Association between remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in Chinese population[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(8): 107825.
- [6] Feingold KR. Lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(3): 437-458.
- [7] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—A consensus statement from the European Atherosclerosis Society[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [8] Wang K, Wang R, Yang J, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: metabolism, mechanism, evidence, and treatment[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 913869.
- [9] Tada H, Nohara A, Inazu A, et al. Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 1-5.
- [10] Delialis D, Georgiopoulos G, Aivalioti E, et al. Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2023, 74: 48-57.
- [11] Feng Q, Li H, Zhang RY, et al. Elevated remnant cholesterol is a risk factor for acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(8): 107773.
- [12] Luo Y, Cui S, Zhang C, et al. Prognostic role of fasting remnant cholesterol with in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 1733-1742.
- [13] Chen X, Li LH. Remnant cholesterol, a valuable biomarker for assessing arteriosclerosis and cardiovascular risk: a systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e44202.
- [14] Wu Z, Wang J, Zhang H, et al. Longitudinal association of remnant cholesterol with joint arteriosclerosis and atherosclerosis progression beyond LDL cholesterol[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 42.
- [15] Navarese EP, Vine D, Proctor S, et al. Independent causal effect of remnant cholesterol on atherosclerotic cardiovascular outcomes: a Mendelian randomization study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(9): e373-e380.
- [16] Chen MM, Huang X, Xu C, et al. High remnant cholesterol level potentiates the development of hypertension[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 830347.
- [17] Guan B, Wang A, Xu H. Causal associations of remnant cholesterol with cardiometabolic diseases and risk factors: a Mendelian randomization analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 207.
- [18] Sokooti S, Flores-Guerrero JL, Heerspink H, et al. Triglyceride-rich lipoprotein and LDL particle subfractions and their association with incident type 2 diabetes: the PREVENT study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 156.
- [19] Huh JH, Roh E, Lee SJ, et al. Remnant cholesterol is an independent predictor of type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2): 305-312.
- [20] Ferri N, Corsini A. Clinical pharmacology of statins: an update[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(7): 26.
- [21] Miller PE, Martin SS, Joshi PH, et al. Pitavastatin 4 mg provides significantly greater reduction in remnant lipoprotein cholesterol compared with pravastatin 40 mg: results from the short-term phase IV PREVAIL US trial in patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(3): 603-609.
- [22] Yoo J, Jeong IK, Ahn KJ, et al. Fenofibrate, a PPAR α agonist, reduces hepatic fat accumulation through the upregulation of TFEB-mediated lipophagy[J]. *Metabolism*, 2021, 120: 154798.
- [23] Tsunoda F, Asztalos IB, Horvath KV, et al. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: the DAIS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 35-39.
- [24] Das PA, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923-1934.
- [25] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the statin residual cardiovascular disease risk and peroxisome

- proliferator-activated receptor alpha agonists and ezetimibe for its treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3418.
- [26] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [J]. *Circulation*, 2018, 137(15):1571-1582.
- [27] de Filippo O, D'Ascenzo F, Iannaccone M, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):324.
- [28] Kosmas CE, Bousvarou MD, Sourlas A, et al. Angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) inhibitors in the management of refractory hypercholesterolemia [J]. *Clin Pharmacol*, 2022, 14:49-59.
- [29] Zimerman A, Wiviott SD, Park JG, et al. Reductions in remnant cholesterol and VLDL cholesterol through inhibition of ANGPTL3 protein synthesis: an analysis from the TRANSLATE-TIMI 70 trial [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31(10):1216-1223.
- [30] Rosenson RS, Gaudet D, Hegele RA, et al. Zolasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10):913-925.
- [31] Taskinen MR, Packard CJ, Boren J. Emerging evidence that ApoC-III inhibitors provide novel options to reduce the residual CVD [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(8):27.
- [32] Calcaterra I, Lupoli R, di Minno A, et al. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: a pooled analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(11):e13841.
- [33] Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19):1770-1780.
- [34] Watanabe Y, Tatsuno I. Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(3):183-198.
- [35] 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.
- [36] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(15):e867-e884.
- [37] Hess CN, Low WC, Hiatt WR. PCSK9 inhibitors: mechanisms of action, metabolic effects, and clinical outcomes [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69:133-145.
- [38] Canuel M, Sun X, Asselin MC, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can mediate degradation of the low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64145.
- [39] 杨帆, 刘楚轩, 彭飞, 等. PCSK9 抑制剂在治疗动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3):185-189.
- [40] Ragusa R, Basta G, Neglia D, et al. PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL regulation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13459.
- [41] Toth PP, Hamon SC, Jones SR, et al. Effect of alirocumab on specific lipoprotein non-high-density lipoprotein cholesterol and subfractions as measured by the vertical auto profile method: analysis of 3 randomized trials versus placebo [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:28.
- [42] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [43] Koenig W, Conde LG, Landmesser U, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with polyvascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 phase 3 randomized controlled trials [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(3):493-503.

收稿日期:2024-07-23

(上接第 58 页)

- [34] Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: a review [J]. *Respir Med*, 2017, 129:31-38.
- [35] Gama ECA, Luz A, Oliveira F, et al. Platypnea orthodeoxia syndrome and patent foramen ovale closure: single-centre experience and long-term follow-up [J]. *Heart Lung Circ*, 2022, 31(11):1547-1552.
- [36] Cao Q, Shen Y, Hou Z, et al. The relationship between patent foramen ovale and unexplained dizziness: a prospective analysis in China [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:1495-1505.
- [37] 徐扬舟, 李亚萍, 阳衡, 等. 神经系统发作性疾病与卵圆孔未闭关系的临床研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(24):3018-3021.
- [38] Tang Y, Ji S, Li H, et al. Association of patent foramen ovale with epilepsy: a hospital-based case-control study [J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3):1075-1083.
- [39] Ravi D, Parikh RV, Aboulhosn J, et al. A new syndrome of patent foramen ovale inducing vasospastic angina and migraine [J]. *JACC Case Rep*, 2023, 28:102132.
- [40] Zhai X, Jiao R, Ni A, et al. Case report: Anxiety and depression as initial symptoms in a patient with acute hypoxia and patent foramen ovale [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14:1229995.
- [41] Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(38):3182-3195.
- [42] Apostolos A, Tsiachris D, Drakopoulou M, et al. Atrial fibrillation after patent foramen ovale closure: incidence, pathophysiology, and management [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(9):e34249.
- [43] Goldsweig AM, Deng Y, Yao X, et al. Approval, evidence, and "off-label" device utilization: the patent foramen ovale closure story [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2024, 17(1):e010200.

收稿日期:2024-06-11