中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

在更广泛人群中及早启动联合降血脂药治疗

李 勇

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0329

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

血清尿酸与高密度脂蛋白胆固醇比值与新发动脉粥样硬化性心血管疾病的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(1): 47-58 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025.01.010

甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值累积暴露对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响

中华高血压杂志. 2025, 33(5): 456-464 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0383

福建省成人高血压、糖尿病和血脂异常共病现状及影响因素

中华高血压杂志. 2025, 33(7): 636-646 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0413

老年血脂异常患者体重指数与高血压患病风险的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(4): 370-377 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025.04.011

中心动脉收缩压与中国动脉粥样硬化性心血管病风险预测研究模型评估的心血管病10年风险的关系

中华高血压杂志. 2023, 31(1): 45-51 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.01.011

无动脉粥样硬化性心血管疾病的糖尿病成人患者预测和预防心力衰竭风险的最佳筛查方法:汇总队列分析

中华高血压杂志. 2024, 32(1): 7-7 https://doi.org/${suggestArticle.doi}

关注微信公众号，获得更多资讯信息

·述 评·

在更广泛人群中及早启动联合降血脂药治疗

李勇
复旦大学附属华山医院心内科, 上海 200040

摘要: 2025 年欧洲心脏病学会(ESC)大会上公布了 2025 年 ESC/欧洲动脉粥样硬化协会(EAS)血脂异常管理指南的重点更新, 本次更新基于最新临床试验和荟萃分析结果, 进行了推荐的修订或新增。虽然该指南针对欧洲, 但亦可对中国动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)防治有所借鉴。

关键词: 动脉粥样硬化性心血管疾病; 血脂异常; 指南解读; 降脂治疗; 联合治疗

Expanding the early use of combination lipid-lowering therapy to a broader population

LI Yong
Department of Cardiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: 2025 focused update of the 2019 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias have been released at ESC Congress 2025. The updated guidelines incorporate revisions and new recommendations based on the latest clinical trials and meta-analyses. While the guidelines are developed for the European context, the recommendations may also provide valuable insights for the prevention and management of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in China.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular disease; dyslipidemia; guideline interpretation; lipid lowering therapy; combination therapy

2025 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)大会上公布了 2025 年 ESC/欧洲动脉粥样硬化协会(European Atherosclerosis Society, EAS)血脂异常管理指南的重点更新(2025 年 ESC 血脂指南更新)。本次更新是在 2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南基础上, 基于最新临床试验和荟萃分析结果, 进行推荐的修订或新增。反复研读, 愈感该指南切中当前临床实践中降脂治疗的要点和瓶颈。虽然该指南针对欧洲, 但亦可对中国动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)防治有所借鉴。

1 总体基调:“更早、更强、更广泛人群”

在 2025 年 ESC 血脂指南更新中, 首要重点依然是强化降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。与 2019 年 ESC 血脂指南推荐相同, 2025 年 ESC 血脂指南更新建议, 对 ASCVD 低危和中危人群, LDL-C 目标水平分别为低危<3.0 mmol/L 和中危<2.6 mmol/L; 对高危和极高危人群, LDL-C 目标水平分别为高危<1.8 mmol/L 和极高危<1.4 mmol/L 且均须同时保证 LDL-C 降幅≥50%[1]。在此基础上, 2025 年 ESC 血脂指南更新新列一类极端危险(extreme risk)人群, 其 LDL-C 目标水平为<1.0 mmol/L 同时保证 LDL-C 降幅≥50% 目标(表 1)[1]。

2025 年 ESC 血脂指南更新对哪些人该治、怎么更快达到目标, 以及新增药物/人群做了扩展和强化。降脂策略从“阶梯式”逐步加药转向“起始联合、尽早达标”, 尤其指出急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)住院期启用联合降脂并在 4~6 周复查[1]。

越来越多的临床研究证据支持“LDL-C 累积暴露理论”: ASCVD 风险与 LDL-C 水平和暴露持续时间密切相关, 越早、越久地维持更低 LDL-C 水平, 就能延缓或逆转斑块进展[2-3]。因此, 临床降低 LDL-C 治疗策略不仅要追求强效、持久的降脂效果, 更需确保药物安全、耐受性佳且便于长期使用, 以保障患者依从性并实现持久获益。

降 LDL-C 治疗要“更早、更强、更广泛人群”, 是因为不仅要对既有 ASCVD 人群实施尽早联合和尽早达标的强化降 LDL-C 治疗, 更要强调在 ASCVD 预防中“关口前移”, 即从“防治缺血事件”转向“聚焦动脉粥样硬化本身”, 实现更早期的干预, 推迟和逆转动脉粥样

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0329
通信作者(Corresponding author): 李勇(LI Yong)

硬化斑块。正如 2025 年 *Lancet* 杂志委员会的呼吁，心血管防治应从心肌缺血阶段前移到动脉粥样硬化进展的早期，覆盖尚未发生 ASCVD 事件的人群[4]。

这种理念也体现在指南更新推荐的风险分层中。2025 年 ESC 血脂指南更新中，极高危人群不仅包括二级预防的已确诊 ASCVD 患者，还涵盖相当部分的一级预防人群，如系统性冠状动脉风险评估 2/系统性冠状动脉风险评估 2-老年人版(systematic coronary risk evaluation 2/systematic coronary risk evaluation 2-older persons, SCORE2/SCORE2-OP)未来 10 年风险 ≥20%、伴危险因素的家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)4～5 期、合并靶器官损害或多危险因素(≥3 个)的糖尿病、长病程(>20 年)早发 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)人群等[1]。对这些尚未发生过 ASCVD 事件，但危险分层列入 ASCVD 极高危以及高危的一级预防人群，推荐立即启动强化降 LDL-C 治疗，将 LDL-C 降至<1.8 mmol/L(高危)或<1.4 mmol/L(极高危)，且同时较基线降幅≥50%。目的是在 ASCVD 事件发生前即进行强化降脂，以降低未来心血管风险[1]。

表 1　2025 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南重点更新与 2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南中不同心血管危险分层及 LDL-C 靶目标[1]

Table 1　Cardiovascular risk stratification and LDL-C targets in the 2025 focused update and the 2019 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines for the management of dyslipidaemias

危险分层	2019年ESC/EAS血脂异常管理指南		2025年ESC/EAS血脂异常管理指南的重点更新		LDL-C目标值
	不同心血管危险分层人群	推荐类别	不同心血管危险分层人群	推荐类别	
低危	• SCORE <1%	Ⅱb	• SCORE2/SCORE2-OP <2%	Ⅱb	<3.0 mmol/L (116 mg/dL)
中危	• 1% ≤ SCORE <5% • 病程<10年且无其他危险因素的年轻糖尿病患者 (T1DM, <35 岁; T2DM, <50 岁)	Ⅱa	• 2% ≤ SCORE2/SCORE2-OP <10% • 病程<10年且无其他危险因素的年轻糖尿病患者 (T1DM, <35 岁; T2DM, <50 岁)	Ⅱa	<2.6 mmol/L (100 mg/dL)
高危	• 5% ≤ SCORE <10% • 单一危险因素显著升高，尤其是总胆固醇 > 8 mmol/L (310 mg/dL)、LDL-C >4.9 mmol/L (190 mg/dL)、血压≥180/110 mmHg • 无其他主要危险因素的FH • 中度 CKD [eGFR 30～59 mL/(min·1.73 m^2)] • 无靶器官损害的糖尿病，病程≥10年或合并其他危险因素	Ⅰ	• 10% ≤ SCORE2/SCORE2-OP <20% • 单一危险因素显著升高，尤其是总胆固醇> 8 mmol/L (310 mg/dL)、LDL-C >4.9 mmol/L (190 mg/dL)、血压≥180/110 mmHg • 无其他主要危险因素的FH • 中度 CKD [eGFR 30～59 mL/(min·1.73 m^2)] • 无靶器官损害的糖尿病，病程≥10年或合并其他危险因素	Ⅰ	<1.8 mmol/L (70 mg/dL)且较基线降幅≥50%
极高危	• ASCVD (临床或影像学明确诊断) • SCORE≥10% • FH 合并ASCVD 或伴有其他主要危险因素 • 重度 CKD [eGFR <30 mL/(min·1.73 m^2)] • 糖尿病合并靶器官损害，或合并≥3 个主要危险因素，或早发T1DM且病程较长(>20 年)	Ⅰ	• ASCVD (临床或影像学明确诊断) • SCORE2/SCORE2-OP≥20% • FH 合并ASCVD 或伴有其他主要危险因素 • 重度 CKD [eGFR <30 mL/(min·1.73 m^2)] • 糖尿病合并靶器官损害，或合并≥3 个主要危险因素，或早发T1DM且病程较长(>20 年)	Ⅰ	<1.4 mmol/L (55 mg/dL)且较基线降幅≥50%
超高危			• 接受最大耐受剂量他汀治疗期间仍发生复发性血管事件的ASCVD患者 • 多血管床(如冠状动脉、外周动脉)动脉疾病患者	Ⅱb	<1.0 mmol/L (40 mg/dL)且较基线降幅≥50%

注：ESC为欧洲心脏病学会；EAS为欧洲动脉粥样硬化协会；LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇；SCORE为系统性冠状动脉风险评估；SCORE2为系统性冠状动脉风险评估2；SCORE2-OP为系统性冠状动脉风险评估2-老年人版；T1DM为1型糖尿病；T2DM为2型糖尿病；CKD为慢性肾脏病；eGFR为估算的肾小球滤过率；ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病；FH为家族性高胆固醇血症。1 mmHg=0.133 kPa。

2　心血管风险评估工具：SCORE2/SCORE2-OP 算法取代 SCORE 算法，并把风险修饰因素纳入决策

2025 年 ESC 血脂指南更新中，SCORE2(<70 岁)/SCORE2-OP(≥70 岁)成为默认的 10 年致死性 + 非致死性心血管疾病风险评估算法(Ⅰ类推荐)；对中危或血脂水平在治疗决策临界的人群，建议用风险修饰因素，包括人口学特征、临床情况和生化指标，如超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reaction protein, hsCRP)和脂蛋白 a[lipoprotein(a), Lp(a)]，特别是影像学显示亚临床动脉粥样硬化/冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)积分，作风险修正(Ⅱa 类推荐)[1]。

需要注意的是，SCORE2/SCORE2-OP 估计算法不可用于估计现有 ASCVD 患者或目前正在接受降脂治疗的人的风险，也不可用于“重估风险”(使用接受指南推荐的降脂治疗后测量的血脂值评估)[1]。

实际上，《中国血脂管理指南(2023 年)》中，基于中国人群流行病学数据，引入了 ASCVD 风险增强因素(靶器官损害 + 血清生物标志物 + 其他因素)，总结并

形成了适合中国成人 ASCVD 总体发病风险评估的流程图[5]。然而, SCORE2 和 SCORE2-OP 系列算法对今后我国 ASCVD 风险评估的智能化生成有一定借鉴意义。

3 降 LDL-C 的药物治疗

3.1 LDL-C 仍是 ASCVD 防治首要靶点 2025 年 ESC 血脂指南更新中一如既往地指出, LDL-C 是 ASCVD 的致病性危险因素。降低 LDL-C 水平仍是预防 ASCVD 事件的重点策略[1]。虽然近年来高甘油三酯、高 Lp(a) 等血脂异常及其靶向药物的研究不断取得进展, 但无论是 ASCVD 一级预防还是二级预防, 国内外指南均明确指出 LDL-C 是首要降脂治疗的靶标, LDL-C 降幅与达标情况直接影响 ASCVD 风险的降低[1, 5-6]。这背后有大规模遗传学、流行病学和随机对照试验的因果证据支持[7]。因此, 对任何危险分层下的患者, 临床医生首先要关注的仍是 LDL-C 水平, 并以达到推荐的 LDL-C 目标水平作为降脂药物治疗的主要决策依据。

3.2 他汀类药物仍然是降 LDL-C 治疗的基石 尽管 2025 年 ESC 血脂指南更新中介绍了一些新型降血脂药, 但目前指南仍未改变主要降 LDL-C 药物的推荐地位——他汀类药物仍是降 LDL-C 治疗的基石。大量循证证据支持他汀类药物在 ASCVD 一级预防人群和二级预防人群中的疗效[8-11]。新型降血脂药的价值更多体现在补充和强化他汀类药物的不足, 而不是取代它。因此, 在临床实践中, 他汀类药物治疗率、剂量优化与患者依从性管理, 依旧是决定临床实践中大多数患者 LDL-C 达标率和心血管获益的关键。

3.3 起始联合降 LDL-C 药物治疗应作为抗动脉粥样硬化的优选策略 2025 年 ESC 血脂指南更新指出, 如果他汀类药物的最大耐受剂量治疗未达到 LDL-C 目标, 建议添加已被证实有心血管获益的非他汀类药物, 如依折麦布、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)单抗、贝派地酸; 非他汀类药物选择应基于 LDL-C 需要额外降低的程度、患者偏好、治疗可及性和费用等[1]。

2025 年 ESC 血脂指南更新提出的 ASCVD 高危/极高危/极端危险人群 LDL-C 目标分别为: < 1.8/1.4/1.0 mmol/L 且较基线降幅 ≥ 50%[1]。由此可见, 2025 年 ESC 血脂指南更新中, ASCVD 高危及以上人群, 其中包括一级预防人群(所有高危和部分极高危)以及所有二级预防人群, 在起始阶段即需要高强度降脂药物治疗, 以将 LDL-C 水平降低到目标值以下, 且同时保证 LDL-C 降幅 > 50%。

《中国血脂管理指南(2023 年)》提出极高危/超高危人群需满足 LDL-C 目标值以及降幅的达标, 极高危/超高危 LDL-C 目标分别为 < 1.8/1.4 mmol/L, 且降幅应较基线 > 50%[5]。与欧美指南优先推荐高强度他汀(阿托伐他汀 40～80 mg/d 或瑞舒伐他汀 40 mg/d)不同, 中国指南优先推荐中等强度(常规起始剂量)他汀联合依折麦布降血脂药治疗策略[5]。大量临床研究结果表明, 常规剂量他汀 + 依折麦布能够获得 LDL-C 降幅 > 50%～60%, 完全符合指南对极高危/超高危人群“较基线降幅 > 50%”的目标要求。

我国成人平均 LDL-C 水平约 2.9 mmol/L[12]。若起始阿托伐他汀 20 mg/瑞舒伐他汀 10 mg 联合依折麦布 10 mg 的预期降幅可达 55%～60%[13], 预计 80% 以上患者可达 LDL-C < 1.8 mmol/L, 超过 50% 的患者可达 LDL-C < 1.4 mmol/L[14]。因此, 常规剂量阿托伐他汀/瑞舒伐他汀 + 依折麦布的联合降 LDL-C 策略能同时满足 LDL-C 降幅 > 50% 的要求, 又能大幅提升 LDL-C 水平降低至 < 1.4/1.8 mmol/L 的达标率, 是符合中国临床实践的高效、可行的强化降脂策略。因此, 在中国人群中, 中等强度他汀联合依折麦布应被视为高强度降脂的优选方案。

3.4 降 LDL-C 治疗“新武器”

3.4.1 Inclisiran [PCSK9 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)] Inclisiran 是每半年皮下给药一次的 siRNA, 已在多项Ⅲ期试验中显示, 单用或在他汀类药物基础上能获得 50%～60% 的 LDL-C 降幅; 一项 ASCVD 一级预防大型心血管结局研究——评估 inclisiran 在高危一级预防患者中预防主要心血管不良事件疗效的随机、双盲、安慰剂对照多中心研究(a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the effect of Inclisiran on preventing major adverse cardiovascular events in high-risk primary prevention patients, VICTORION-1 PREVENT), 和两项二级预防大型心血管结局研究——评估 Inclisiran 对 ASCVD 患者临床结局影响的随机对照研究(a double-blind randomized placebo-controlled trial assessing the effects of Inclisiran on clinical outcomes among people with atherosclerotic cardiovascular disease, ORION4) 和评估 Inclisiran 对已确诊心血管疾病患者主要心血管不良事件的影响的随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验(a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, assessing the impact of Inclisiran on major adverse cardiovascular events in participants with established cardiovascular disease, VICTORION-2 PREVENT)正在进行(预计 2026—2027 年结束)[1]。尽管目前 Inclisiran 尚缺乏长期结局研究的直接证据, 但一项纳入 Inclisiran 治疗杂合子型 FH 患者的Ⅲ期临床研究[trial to evaluate the effect of Inclisiran treatment on low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in subjects with heterozygous familial

hypercholesterolemia (HeFH), ORION-9]、评估 Inclisiran 治疗患者 ASCVD 和 LDL-C 升高患者的有效性和安全性的Ⅲ期试验(Inclisiran for participants with atherosclerotic cardiovascular disease and elevated low-density lipoprotein cholesterol, ORION-10)、Inclisiran 在 ASCVD 或 ASCVD 等效风险的 LDL-C 升高患者中的Ⅲ期临床试验(Inclisiran for subjects with ASCVD or ASCVD-risk equivalents and elevated low-density lipoprotein cholesterol, ORION-11)的汇总分析显示, Inclisiran 可显著降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险(*OR*=0.74, 95%*CI*: 0.58～0.94), 为 Inclisiran 可能带来的心血管获益提供了早期线索[15]。需要强调的是, 这些结果仍属于探索性发现, 尚需在随访时间更长、设计更严谨的结局研究中进一步验证。

3.4.2　贝派地酸[Bempedoic acid, ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACL)抑制剂]　2025 年 ESC 血脂指南更新推荐: ①不耐受他汀类药物者(Ⅰ类推荐); ②高/极高危患者且最大耐受剂量他汀类药物±依折麦布治疗仍未达标者可考虑加用贝派地酸(Ⅱa)。通过贝派地酸降低胆固醇, 一种 ACL 抑制疗法(cholesterol lowering via bempedoic acid, an ACL-inhibiting regimen, CLEAR Outcomes)研究是第一个证明贝派地酸在他汀类药物不耐受的高危人群中获益的临床试验。贝派地酸单药应用 LDL-C 降幅约 23%, 贝派地酸/依折麦布固定复方应用 LDL-C 降幅可达约 38%, 且肌源性不良反应接近安慰剂(这与其在骨骼肌中不被激活的药理学机制相关)[1]。不过, 贝派地酸在中国尚未被批准上市。

3.4.3　Evinacumab[抗血管生成素样蛋白 3(angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3)单抗]　2025 年 ESC 血脂指南更新推荐: 年龄≥ 5 岁的纯合子家族性高胆固醇血症(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)且在最大剂量标准降脂治疗后 LDL-C 仍未达标者, 可考虑使用 Evinacumab(Ⅱa)。针对 HoFH 的长期疗效与安全性研究中, 在 HoFH 患者中 Evinacumab 可使 LDL-C 下降 50%, 长期安全性数据随访显示可耐受[1]。目前, 在国内 Evinacumab 尚未被批准上市。

3.4.4　其他新型降 LDL-C 药物　除了上面提及的降 LDL-C 新药, 还有一些作用于脂代谢的不同靶点的药物, 可以考虑用于复杂、难治性高胆固醇血症患者。这些药物包括国外已上市的适用于 HoFH 的 Lomitapid[微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)抑制剂]等; 以及一些在研的新型疗法: Obicetrapib[高选择性胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂]、Lerodalcibep(PCSK9 融合蛋白抑制剂)、Enlicitide(口服 PCSK9 抑制剂)、基因编辑技术[如成簇规律间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)技术靶向 ANGPTL3、PCSK9]等。随着更多新型药物的问世, 尤其是 Obicetrapib 和 Enlicitide 可能在近期获批上市, 为强化降脂治疗提供了更多安全、强效药物的选择。

4　ACS 住院患者: 起始联合, 尽早达标

2025 年 ESC 血脂指南更新推荐: 对于入院前接受过任何降脂治疗的 ACS 患者, 建议在住院期间立即启动更强化降脂治疗, 以进一步降低 LDL-C 水平(Ⅰ类推荐)。对于既往未接受降脂治疗且预计他汀类药物单药治疗无法达到 LDL-C 目标水平的患者, 应考虑在 ACS 住院期间起始联合高强度他汀类药物和依折麦布治疗(Ⅱa 类推荐)[1]。ACS 患者在危险分层中被列为 ASCVD 极高危或超高危人群, 其 LDL-C 目标值至少应＜1.4 mmol/L 且较基线降幅≥50%[16]。2019 年 ESC 血脂指南发布后, 多项真实世界临床研究发现, ACS 患者 LDL-C 达标率低, 原因包括处方惯性、患者依从性及失访等情况[1]。因此, 2025 年 ESC 血脂指南更新明确: ACS 患者应立即启用他汀类药物治疗, 并根据既往用药史与所需额外降幅, 尽早联合非他汀类药物以尽快达标; 4～6 周复查[1]。

在中国临床实践中, 多数患者起始使用中等强度他汀类药物, 其 LDL-C 降幅通常在 30%～40%; 若联合依折麦布, LDL-C 降幅可达 50%～60%; 进一步联合 PCSK9 单抗, 降幅可达 85%[5]。因此, 对于 ACS 患者, 应结合已知的既往 LDL-C 水平与目标值计算所需额外降幅, 如果不能获取既往的 LDL-C 水平数据, 则应立即启动他汀类药物 + 依折麦布联合降血脂药治疗。从而在起始阶段即选择双联或三联联合方案, 以确保在 4～6 周内达标, 以期降低早期心血管事件复发风险。

“起始联合、强化降脂”策略的提出有坚实的循证依据。进一步降低终点事件的依折麦布联合辛伐他汀疗效国际试验(improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial, IMPROVE-IT)显示, ACS 发作后尽早(10 d 内)在他汀类药物基础上联合依折麦布, 可进一步降低 LDL-C 并减少心血管事件[1]。阿利西尤单抗治疗急性冠脉综合征期间心血管预后的评估(evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with Alirocumab, ODYSSEY OUTCOMES)研究则证实 PCSK9 抑制剂在近期发生 ACS(中位随访 2.6 个月)且接受高强度他汀类药物治疗的患者中可降低复发缺血性心血管事件风险[17]。基于腔内影像学的研究显示, ACS 患者在他汀类药物基础上联合 PCSK9 单抗强化治疗能显著降低冠状动脉斑块体积, 改善斑块组织成分, 提高斑块的稳

定性[1]。进一步的大规模真实世界队列研究显示，ACS 患者早期在他汀类药物基础上联合依折麦布治疗与更低的心血管事件风险相关，强化了“起始联合、尽早达标”的临床价值[1, 18]。

需要注意的是，虽然 PCSK9 单抗可带来显著的 LDL-C 降幅，但其针剂给药方式在长期应用中的依从性相对不足[19-21]，而口服制剂仍是临床真实世界最常见、最易于被接受的药物治疗方式。

然而，自由联合用药会因多药合并而增加服药负担以及药物相互作用风险，从而影响长期依从性[22]。固定复方制剂(fixed-dose combination, FDC)是解决这一难题的有效策略之一。新近公布的氨氯地平、氯沙坦、瑞舒伐他汀和依折麦布四联用药在用药依从性差的 ASCVD 患者中的疗效与安全性(efficacy and safety of a quadruple combination of amlodipine, losartan, rosuvastatin, and ezetimibe in ASCVD patients with poor medication adherence, AMOREMIO)研究中，接受降压药、降血脂药自由联合而依从性不佳的患者，转换为 FDC，即 2 种降压药[血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)和钙通道阻滞药(calcium channel blocker, CCB)]和 2 种降胆固醇药物(他汀类药物和依折麦布)，结果显示，降压降脂 FDC 可显著提高服药依从性，实现更优和更强化的血压和血脂控制[23]。

目前，国内尚无四联降压降脂 FDC 可用，但 AMOREMIO 研究为临床提供了优化治疗的新思路：如在血压＞140/90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)的高血压患者中，起始选择含多种降压药的 FDC 治疗(如沙坦 + 氢氯噻嗪/氨氯地平等)可更快达标；在血脂领域，阿托伐他汀/瑞舒伐他汀 + 依折麦布 FDC 亦可以作为 ASCVD 患者的优选方案。阿托伐他汀 + 依折麦布 FDC 也能实现＞50% 的 LDL-C 降幅，同时降低服用药片负担，改善体验并提高依从性，从而提升达标率、减少 MACE 风险，并具备成本效益[13, 22]。结合我国目前在已患 ASCVD 的二级预防人群中 LDL-C 达标率仅 6.8% 的现状[24]，对需要更低 LDL-C 目标的 ASCVD 二级预防患者，起始即采用阿托伐他汀/瑞舒伐他汀 + 依折麦布 FDC 是一种合理且可行的策略。

5 Lp(a)：提升到“面向所有成人”的风险强化因子

2025 年 ESC 血脂指南更新推荐：需要考虑将 Lp(a)＞50 mg/dL (105 nmol/L)作为所有成人的“风险增强因素”；Lp(a) 水平越高，风险增加越明显(Ⅱa 类推荐)[1]。多个降低 Lp(a) 靶向药物(Pelacarsen、Olpasiran, Lepodisiran)对 ASCVD 患者心血管结局影响的临床试验正在进行中，一旦获得有益的结果，Lp(a) 有可能成为新的降脂治疗靶标。

6 降甘油三酯的药物治疗：“保留与更新”

6.1 高纯度 ω-3 脂肪酸 2025 年 ESC 血脂指南更新推荐：对于甘油三酯升高[空腹甘油三酯 1.52～5.63 mmol/L(135～499 mg/dL)]的高危或极高危患者，应考虑在他汀类药物基础上联合使用大剂量(2 g, 2 次/d 口服)二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl, IPE)治疗以降低心血管事件的风险(Ⅱa 类推荐)。IPE 降低心血管事件干预试验(reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial, REDUCE-IT)显示，ASCVD 高危合并高甘油三酯患者在他汀类药物基础上联合使用大剂量 IPE 可显著降低心血管事件风险；而高心血管风险高甘油三酯血症患者使用 Epanova 降低他汀类药物残余风险的长期结局研究(statin residual risk with Epanova in high cardiovascular risk patients with hypertriglyceridemia, STRENGTH)/ω-3 脂肪酸用于老年心肌梗死患者研究(omega-3 fatty acids in elderly patients with myocardial infarction, OMEMI)的阴性结果提示不同制剂[二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)混合制剂，或 IPE-高纯度纯化 EPA]、安慰剂油种(矿物油或植物油)与人群差异可能影响结果。ESC 指南更新因此保留对 IPE 的有条件推荐[1]。

6.2 Volanesorsen[靶向载脂蛋白 C-Ⅲ(apolipoprotein C-Ⅲ, ApoC-Ⅲ)的反义寡核苷酸] 2025 年 ESC 血脂指南更新推荐：对于家族性乳糜微粒综合征(familial chylomicronemia syndrome, FCS)引起的严重高甘油三酯血症(＞8.5 mmol/L, 即 750 mg/dL)的患者，应考虑使用 Volanesorsen(300 mg/周)以降低甘油三酯并减少胰腺炎风险(Ⅱa 类推荐)。家族性乳糜微粒综合征患者甘油三酯水平降低研究(a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome, APPROACH)显示，Volanesorsen 可显著降低 FCS 且严重高甘油三酯血症患者的甘油三酯水平(可达 70% 以上)，但伴随血小板下降等安全事件需监测[1]。欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)已批准 Volanesorsen 上市。

6.3 贝特类药物 贝特类药物在当代他汀类药物背景下的获益仍不确定，仅在“低高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) + 高甘油三酯”亚组观察到非致死性心肌梗死的减少；因此延续 2019 年血脂指南的Ⅱb 定位。培马贝特降低糖尿病患者甘油三酯水平对心血管结局的影响(pemafibrate to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes, PROMINENT)研究中培马贝特未能降低轻中度高甘油三酯血症且低 HDL-C 合并 2 型

糖尿病患者的 MACE 风险[1]。

6.4　其他降甘油三酯的新型药物　近年来，多种新型降甘油三酯药物相继进入临床研究阶段，代表性药物包括 ApoC-Ⅲ抑制剂和 ANGPTL3 抑制剂。ApoC-Ⅲ抑制剂除 Volanesorsen 之外，还有美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 Olezarsen(靶向 APOC-Ⅲ的反义寡核苷酸)，以及 Plozasiran(靶向 ApoC-Ⅲ的 siRNA)等。ANGPTL3 抑制剂除显著降低 LDL-C 水平，也同时降低甘油三酯水平，也是严重高甘油三酯血症的新靶点，除 Evinacumab 外，还包括在研的 Zodasiran(靶向 ANGPTL3 的 siRNA)等。

6.5　降甘油三酯药与混合型高脂血症的管理策略　在前文讨论降甘油三酯药之后，需要指出，混合型高脂血症患者常伴 LDL-C 升高与甘油三酯升高，这一血脂异常组合显著增加 ASCVD 风险。因此，临床管理应仍以降低 LDL-C 为首要目标。在 LDL-C 达标后，再针对持续升高的甘油三酯进行干预，以进一步降低心血管事件风险[25-27]。

生活方式干预仍为基础，包括饮食优化、规律有氧运动，可使甘油三酯下降 20%～50%[25]。药物治疗方面，应以中等强度他汀类药物为基础，必要时联合依折麦布或 PCSK9 抑制剂；对于甘油三酯轻中度升高(1.7～5.6 mmol/L)的患者，当 LDL-C 达标而甘油三酯仍升高时，可考虑添加处方级 ω-3 脂肪酸或贝特类药物[25-27]。对于甘油三酯≥5.6 mmol/L 的患者，应立即干预以降低胰腺炎风险，可联合贝特类与处方级 ω-3 脂肪酸或烟酸，必要时辅以血浆分离治疗[5, 25-27]。随着新型降血脂药(靶向 ApoC3 或 ANGPLT3 的药物)相继进入临床，混合型高脂血症的管理将愈加个体化和精细化，为临床提供更多可选择的治疗策略。

不同类型降血脂药单用或联合用药可能出现多种不良反应。他汀类药物主要不良反应为肝酶升高、肌病及新发糖尿病风险；依折麦布耐受良好，偶有头痛和消化道症状，联合他汀类药物可出现肝酶升高或肌痛；PCSK9 单抗常见不良反应为注射部位反应及轻度流感样症状；贝特类药物可致肝酶升高、肌病或肾毒性，联合他汀类药物肌病风险增加；ω-3 脂肪酸偶有消化不良或出血倾向，需注意心房颤动风险；烟酸可致潮红及肝功能异常、血糖升高和尿酸异常[5-6, 26]。临床应依据血脂谱、心血管风险及耐受性选择方案，并定期监测指标，实现安全有效的个体化管理。

7　两大“新纳入/上调”的特殊人群

2025 年 ESC 血脂指南更新把“高危人群”的定义进一步拓宽，强调慢性炎症、免疫状态、药物毒性也属于动脉粥样硬化驱动因子。这是从“传统四大危险因素(血压、血脂、血糖、吸烟)”向炎症/特殊治疗相关风险的延展。

7.1　人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者的一级预防　2025 年 ESC 血脂指南更新推荐：无论估计的心血管风险和 LDL-C 水平如何，建议对年龄≥40 岁 HIV 感染者进行他汀类药物一级预防，以降低心血管事件风险；他汀类药物选择应基于潜在的药物相互作用(Ⅰ类推荐)。匹伐他汀在 HIV 人群的一级预防(randomized trial to prevent vascular events in HIV, REPRIEVE)研究显示，匹伐他汀组的主要不良心血管事件发生率降低约 35%，匹伐他汀与抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)未见重大不良相互作用，肌肉相关事件与新发糖尿病率略上升[1]。

7.2　化疗相关心血管毒性高/极高风险的肿瘤患者　2025 年 ESC 血脂指南更新推荐：对于发生化疗相关心血管毒性高/极高风险的成年患者，应考虑使用他汀类药物，以降低蒽环类药物诱发心功能障碍的风险(Ⅱa 类推荐)。这与 2022 年 ESC 心脏肿瘤学指南一致。他汀类药物用于接受蒽环类化疗者的心脏保护(statins to prevent the cardiotoxicity of anthracyclines, STOP-CA)研究显示：阿托伐他汀组左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降的发生率明显更低[1]。

8　膳食补充剂：基本不支持

2025 年 ESC 血脂指南更新不建议使用无明确安全性与显著降 LDL-C 证据的膳食补充剂或维生素来降低 ASCVD 风险(Ⅲ类)。临床医生应引导患者回归循证药物，减少“替代疗法”延误正规治疗的情况[1]。

9　小　结

循证证据共同推动 2025 年 ESC 血脂指南更新强化降 LDL-C 治疗从“阶梯式逐步加药”向“起始联合、尽早达标”的策略转变。临床医生除了学习新药物和新证据，更重要的是转变理念：及早启动联合降 LDL-C 药物治疗，第一次给药即达成 LDL-C 降幅＞50%，同时提高达标率、关注特殊人群、警惕保健品误区、推动新证据与指南衔接。

面对我国 LDL-C 治疗率和达标率低下(尤其是极高危和超高危患者)的严峻挑战，积极采取起始他汀类药物 + 依折麦布/PCSK9 抑制剂的 2 药或 3 药联合降脂治疗，以保证首次用药 LDL-C 降低＞50%，同时有助于尽早大幅度提升 LDL-C＜1.8/1.4 mmol/L 的达标率、并长期维持，方能显著降低 ASCVD 事件风险，改善长期预后。(1)对于 ACS 患者，应在住院期立即启动他汀类药物 + 依折麦布/PCSK9 单抗联合降脂治疗方案，可采用两联或三联方案。(2)对慢性冠脉综合征患者，

他汀类药物 + 依折麦布联合治疗应作为起始治疗策略,以优化长期心血管风险管理。(3)对无 ASCVD 病史的一级预防人群,尤其是糖尿病合并靶器官损害、慢性肾脏病 3～4 期、高血压合并糖尿病或其他 3 个以上危险因素者,亦需起始他汀类药物 + 依折麦布联合降血脂药治疗,至少将 LDL-C降低到＜1.8 mmol/L 且降幅＞50%,同时强化管理其他危险因素。(4)临床实践中,口服制剂仍是最常用的给药形式。在联合治疗策略中,他汀类药物与依折麦布 FDC(如依折麦布 + 阿托伐他汀/瑞舒伐他汀)已被证实安全有效,可作为中国 ASCVD 患者强化降脂、提高达标率的优选方案。

值得注意的是,在临床实践中,临床医生应充分认识胆固醇管理的重要性,主动向患者解释降脂治疗的科学依据,去除患者对长期用药或不良反应的顾虑,提升依从性。此外,新型降血脂药也在不断拓展临床选择;当 LDL-C 达标后,还需进一步关注 Lp(a)、甘油三酯等残余风险靶点。对于 HIV 感染者、慢性肿瘤患者等特殊人群,则需加强心血管风险评估与跨学科管理。

他汀类药物 + 依折麦布/PCSK9 抑制剂联合治疗的强效和安全性已经得到证实,起始联合、尽早达标,让更广泛人群接受到更早、更强和更安全的降低 LDL-C 药物治疗,及早遏制和逆转动脉粥样硬化斑块进展,才能实现 ASCVD 发病和致死上升趋势的拐点早日到来。

利益冲突声明 无利益冲突

参考文献

[1] Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. Eur Heart J, 2025, 46(42): 4359-4378.

[2] Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(10): 701-716.

[3] Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(13): 1507-1516.

[4] Zaman S, Wasfy JH, Kapil V, et al. The Lancet Commission on rethinking coronary artery disease: moving from ischaemia to atheroma[J]. Lancet, 2025, 405(10486): 1264-1312.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472.

[8] Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94, 283 participants[J]. Am Heart J, 2019, 210: 18-28.

[9] Singh BM, Lamichhane HK, Srivatsa SS, et al. Role of statins in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease and mortality in the population with mean cholesterol in the near-optimal to borderline high range: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Prev Med, 2020, 2020: 6617905.

[10] Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 713007.

[11] Wang N, Woodward M, Huffman MD, et al. Compounding benefits of cholesterol-lowering therapy for the reduction of major cardiovascular events: systematic review and meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2022, 15(6): e008552.

[12] 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.

[13] 赵冬, 陈桢玥, 王箴, 等. 降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(5): 433-443.

[14] Bi L, Yi J, Wu C, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk and lipid-lowering therapy requirement in China[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 839571.

[15] Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase Ⅲ trials[J]. Eur Heart J, 2023, 44(2): 129-138.

[16] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2023, 44(38): 3720-3826.

[17] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107.

[18] Lewek J, Niedziela J, Desperak P, et al. Intensive statin therapy versus upfront combination therapy of statin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome: a propensity score matching analysis based on the PL-ACS data[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(18): e030414.

[19] Hines DM, Rane P, Patel J, et al. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors[J]. Vasc Health Risk Manag, 2018, 14: 409-418.

[20] 杨舒雯, 高秉钰, 李相儒, 等. 影响冠心病患者 PCSK9 抑制剂治疗依从性相关因素分析[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(10): 1055-1059.

[21] Ye X, Zhang S, Zhong X, et al. Real-world assessment of the association between PCSK9i adherence and LDL reduction and variability in a Chinese clinical practice[J]. Clin Epidemiol, 2025, 17: 537-546.

[22] 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识工作组. 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(9): 901-910.

[23] Chon M, Ahn J, Park I. Efficacy and safty of a quadruple combination of amlodipine, losartan, rosuvastatin, and ezetimibe in ASCVD patients with poor medication adherence (AMOREMIO study) [C]// ESC Congress 2025, 2025.

[24] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163, 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203.

[25] Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(9): 960-993.

[26]《混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识 (2024 年)》编写专家组. 混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识 (2024 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(9): 907-917.

[27] 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识工作组. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 621-633.

收稿日期: 2025-09-30 **修回日期**: 2025-11-27
录用日期: 2025-12-15 **责任编辑**: 罗晓惠