

# 选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用 中国专家共识(2015)

中国胆固醇教育计划专家委员会 中国医师协会心血管内科医师分会  
中国老年学学会心脑血管病专业委员会 中国康复医学会心血管病专业委员会

高胆固醇血症是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) (包括冠心病、缺血性卒中/短暂脑缺血发作、动脉粥样硬化性主动脉疾病以及外周动脉疾病) 最为重要的危险因素之一, 应用他汀类药物降低胆固醇水平可以显著降低 ASCVD 事件风险。因此, 应用他汀类药物降低胆固醇水平并使之达到相应目标值以下被视为 ASCVD 一级预防和二级预防的核心策略。临床实践中, 许多患者接受他汀治疗后其胆固醇水平仍不能达到目标值, 另有一些患者不能耐受他汀治疗, 这已成为实现血脂达标的重要羁绊。与此同时, 在亚裔人群中应用大剂量、高强度他汀治疗的安全性也正引起越来越多的关注。选择性胆固醇吸收抑制剂的广泛应用, 为更安全有效地降低胆固醇提供了新选择。中国医师协会心血管内科医师分会、中国老年学学会心脑血管病专业委员会、中华医学会心血管病学分会等先后于 2010 年和 2013 年组织国内专家制定和更新了“胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识”。共识发布后在国内引起广泛关注, 为增进广大临床医生对此类药物的认识发挥了积极作用。新近, “进一步降低终点: 益适纯有效性国际研究” (IMPROVE-IT) 揭晓, 首次证实非他汀类药物降胆固醇治疗也可降低心血管事件风险, 为揭示降低胆固醇与临床获益之间的关系提供了新证据。在此背景下, 中国胆固醇教育计划专家委员会会同中国医师协会心血管内科医师分会、中国康复医学会心血管病专业委员会以及中国老年学学会心脑血管病专业委员会组织专家再次修订选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识, 为合理应用降胆固醇药物提供临床指导建议。

## 一、胆固醇与 ASCVD

20 世纪 60 年代, 美国 Framingham 心脏研究首

次通过流行病学研究证实高胆固醇血症与冠心病发病密切相关。以我国人群为基础的研究显示, 总胆固醇 (TC) 水平与缺血性心血管疾病发病风险呈连续正相关。从 3.6 mmol/L 开始, 随着 TC 水平的增高, 发生不良心血管事件的风险逐渐增高。与 TC < 3.6 mmol/L 的人群相比, TC 为 5.2 ~ 6.2 mmol/L 时, 其心血管病发病风险增高 50%; 当 TC > 6.2 mmol/L 时, 其风险增高 200%<sup>[1-3]</sup>。低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平与缺血性心血管事件之间存在更密切的关系<sup>[1,4]</sup>。

20 世纪 60 至 90 年代, 国外先后完成多项降脂治疗临床试验。这些早期研究显示, 降脂药物治疗可降低胆固醇水平, 使冠心病事件发生率下降, 冠心病死亡率有降低趋势, 但非心血管疾病死亡率却有所增加, 总死亡率无下降甚至稍有增加。综合分析早期降脂治疗试验失败的原因, 可能有以下两方面因素: 降低胆固醇的幅度不够大; 药物相关不良反应过多。由降脂药物所致的不良事件可能在很大程度上抵消了胆固醇降低的益处。

1994 年公布第一项他汀降脂临床试验“斯堪的纳维亚辛伐他汀生存试验” (4S 研究)<sup>[5]</sup>, 有力论证了辛伐他汀对于冠心病二级预防的重要意义, 初步奠定了他汀类药物在心血管病防治中的基石地位。随后的 10 余年, 相继完成一系列他汀降胆固醇的试验进一步证实, 他汀类药物明显降低 TC 和 LDL-C 水平, 且显著降低冠心病发病率、心血管病死亡率和全因死亡率。这些大型临床研究不仅为他汀类药物的临床应用提供了可靠依据, 同时也有力论证了积极有效降低胆固醇在心血管疾病防治方面的重要性。

“胆固醇理论”认为, 胆固醇是动脉粥样硬化病变的主要成分, 没有胆固醇就没有 ASCVD。基于这一学说, 他汀类药物在 ASCVD 一级预防和二级预防中的有益作用主要是通过降低血循环中胆固醇水

平实现的。虽然有研究提示他汀还具有抗炎、抗氧化应激、保护血管内皮功能等降胆固醇之外的作用(即他汀的多效性),但这并非是其主要获益机制。在分析他汀治疗与心血管获益之间关系时,不应过分强调其降胆固醇之外的作用。2010 年发布的 CTT 荟萃分析纳入了 26 项样本量大于 1 000 例的随机化临床试验,结论认为无论基线 LDL-C 水平如何,LDL-C 水平每降低 1 mmol/L (38.7 mg/dl),主要血管事件(心肌梗死、血运重建以及缺血性卒中)年发生率降低约 20%<sup>[6]</sup>。当基线 LDL-C 水平低于目标值时,上述量效关系依然存在。这一结论进一步论证了降低胆固醇水平是患者获益的根本原因,也为联合应用他汀与胆固醇吸收抑制剂提供了理论依据。

中国第二次血脂治疗现状调研结果显示,我国高危、极高危心血管病患者 LDL-C 达标率仅 31% 和 22%<sup>[7]</sup>。血脂异常国际研究(DYSIS 研究)中国数据<sup>[8]</sup>以及“中国急性冠状动脉综合征他汀强化降脂研究”(CHILLAS 研究)<sup>[9]</sup>也发现,我国患者中 LDL-C 的达标率仍处于较低水平。这些研究结果再次提示,我们应该采取更为积极有效的措施控制胆固醇水平,以进一步降低 ASCVD 事件风险。

## 二、依折麦布的作用机制

依折麦布是目前唯一一种批准用于临床的选择性胆固醇吸收抑制剂,也是 1986 年以来唯一被批准上市的降胆固醇药物。人体血循环中胆固醇主要来源于 2 种途径,即体内(肝脏与外周组织)生物合成和肠道胆固醇吸收。很多组织都能够合成胆固醇供细胞自身利用,多余的胆固醇经高密度脂蛋白转运入肝脏。肝细胞具有通过胆汁分泌清除胆固醇的功能。肝细胞摄取的胆固醇一部分被转化成胆盐,另一部分游离胆固醇被肝细胞泵出。经过一系列反应,游离胆固醇、胆盐以及磷脂共同形成微团,通过胆汁分泌排入肠道。饮食中的胆固醇被微团乳化后,与存在于微团中的肝脏分泌的胆固醇一同被小肠上皮细胞吸收。

胆固醇的生物合成和肠道吸收对于维持肝脏的胆固醇储量,以及体内胆固醇来源的稳态平衡都至关重要<sup>[10]</sup>。这 2 种途径之间也相互影响,处于代偿平衡:当生物合成受到抑制,吸收会增强;反之亦然。他汀类药物属 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,竞争性抑制细胞内胆固醇合成限速酶活性,上调细胞表面 LDL 受体,加速血浆 LDL 分解代谢,显著降低 TC 与 LDL-C 水平。胆固醇吸收抑制剂可减

少肠道内胆固醇吸收,二者在降胆固醇机制方面存在协同作用,联合应用时可显著增强降胆固醇作用。小肠组织对于胆固醇的吸收能力显著影响血循环中 LDL-C 水平<sup>[11]</sup>。肠黏膜吸收胆固醇的过程非常复杂,位于小肠黏膜刷状缘的一种特殊转运蛋白尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 (Niemann-Pick C1 like 1, NPC1L1)起到至关重要的作用。选择性胆固醇吸收抑制剂选择性抑制 NPC1L1 活性,有效减少肠道内胆固醇的吸收,降低血浆胆固醇水平以及肝脏胆固醇储量<sup>[12-15]</sup>。人 NPC1L1 的基因多态性可影响到胆固醇吸收效率,进而影响血中胆固醇水平<sup>[16-18]</sup>。已有研究表明,有一种基因多态性位点可使 NPC1L1 蛋白表达增加,进而使胆固醇吸收增多,并升高 TC 和 LDL-C 水平。这种位点的改变在华人较欧美人群更常见<sup>[19]</sup>。因此胆固醇吸收抑制剂对于华人血脂异常患者可能具有更为特殊的治疗价值。由于 NPC1L1 基因突变导致的低 LDL-C 状态与冠心病风险降低相关,通过干预 NPC1L1 靶点进行降胆固醇治疗具有重要的临床价值。

## 三、依折麦布对血脂异常的治疗作用

依折麦布使小肠吸收胆固醇量降低 50% 以上<sup>[14-15]</sup>。与安慰剂相比,单独应用依折麦布可使 LDL-C 降低 17% ~ 23%,使 TC 水平降低 15% 以上,其不良反应发生率与安慰剂相似<sup>[20-21]</sup>。此外,依折麦布还可对载脂蛋白 B、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)以及 C 反应蛋白产生有益影响。虽然该药降胆固醇作用稍弱于他汀类药物(20% ~ 40%),但具有良好安全性和耐受性,可在临床上推广应用。现有资料显示,依折麦布在降低 LDL-C 效果仅次于他汀类药物,可单独或联合用于以胆固醇升高为主的患者,特别适合作为不能耐受他汀治疗或经大剂量他汀治疗仍未达标者的替代。

由于依折麦布与他汀作用机制互补,二者联合应用降胆固醇作用显著增强,并可对 TG 与 HDL-C 等血脂参数产生有益作用。Bays 等<sup>[22]</sup>研究发现,高胆固醇血症患者分别应用辛伐他汀 10、20、40 和 80 mg 治疗时,可使 LDL-C 依次降低 33%、34%、41% 和 48%,而在此基础上加用依折麦布 10 mg 后,LDL-C 可依次降低 45%、52%、55% 和 60%。Ballantyne 等<sup>[23]</sup>完成的一项前瞻性随机双盲研究表明,10 mg/d 依折麦布与 10 mg/d 阿托伐他汀联合治疗,降低 LDL-C 作用与 80 mg/d 阿托伐他汀单药治疗相当(LDL-C 降低幅度 50% 比 51%)。在 Hing Ling 等<sup>[24]</sup>的研究中,阿托伐他汀(20 mg)治疗后

LDL-C 不能达标的心血管病高危患者,被分为 2 组,分别增加阿托伐他汀剂量(40 mg)或联合应用依折麦布(10 mg)和辛伐他汀(40 mg)。联合用药组 LDL-C 降低幅度更大,达标率更高。另一项更大规模的多中心双盲研究则证实,联合应用辛伐他汀(起始剂量 20 mg/d)和依折麦布(10 mg/d)的降胆固醇作用显著优于瑞舒伐他汀(起始剂量 10 mg/d)单药治疗<sup>[25]</sup>。在老年人群中,联合应用他汀与依折麦布的有效性与安全性亦得到初步论证。Yip 和 Hegele<sup>[26]</sup>报道的研究采用多中心随机双盲设计,共纳入 189 例年龄 $\geq 65$  岁的高胆固醇血症患者,比较依折麦布联合辛伐他汀与单用阿托伐他汀治疗的有效性与安全性。联合治疗组 LDL-C 达标率显著高于阿托伐他汀单药治疗组,且 2 种治疗方法的安全性和耐受性无差异。一项纳入 20 项随机临床研究、包含 14 856 例患者的荟萃分析显示,在他汀基础上联合应用依折麦布,不良事件发生率与他汀单用无显著差别,依折麦布与他汀联合治疗安全性良好<sup>[27]</sup>。现有研究提示,常规剂量他汀(相当于辛伐他汀 20~40 mg,阿托伐他汀 10~20 mg,洛伐他汀 40 mg,普伐他汀 40 mg,氟伐他汀 40~80 mg,瑞舒伐他汀 5~10 mg)治疗后,若 LDL-C 不能达标,联合应用他汀与依折麦布可改善降胆固醇作用,提高达标率,是一种值得推荐的治疗方案。

混合性血脂异常患者在临床上较为常见,对于此类患者他汀仍应被视为基本治疗药物,首要治疗目标仍是降低 LDL-C。然而,对于严重高 TG 血症[TG $\geq 5.65$  mmol/L(500 mg/dl)]患者,则应将降低 TG 水平作为首要治疗目标以预防急性胰腺炎,此时常需首选贝特类药物。近年研究提示,在保证降 TG 疗效的同时,联合应用依折麦布和非诺贝特还可以使 LDL-C 降低 20% 以上<sup>[28-29]</sup>。二者联合应用时同样具有良好的安全性与耐受性。

#### 四、联合应用他汀与依折麦布的临床研究证据

联合应用依折麦布与辛伐他汀增强高胆固醇血症患者动脉粥样硬化病变逆转试验(ENHANCE 试验)<sup>[30]</sup>发现,与单独应用辛伐他汀(80 mg)相比,为杂合子型家族性高胆固醇血症患者应用依折麦布(10 mg)/辛伐他汀(80 mg)联合治疗未对颈动脉内膜中层厚度(IMT)产生显著影响。由于此研究设计存在诸多不合理之处,且 IMT 不是 ASCVD 的特异性指标,故其结果不具有重要临床意义<sup>[31]</sup>。此后结束的“益适纯对颈动脉 IMT 和全身动脉僵硬度的影响”(VYCTOR 研究)证实,伴颈动脉内膜中层厚度

增厚的高危冠心病患者应用辛伐他汀(20~40 mg)联合依折麦布(10 mg)治疗 1 年,不仅可显著降低 LDL-C 水平,且使颈动脉 IMT 显著降低 25%~30%<sup>[32]</sup>。新近发表的依折麦布超声研究(ZEUS 研究)显示,与单用他汀相比,急性冠状动脉综合征联合应用他汀和依折麦布可以更为有效地降低 LDL-C 并促进动脉粥样斑块逆转<sup>[33]</sup>。

早期结束的数项临床终点试验的亚组分析显示,联合应用他汀与依折麦布可能降低缺血性心血管终点事件风险。在“依折麦布和辛伐他汀治疗主动脉狭窄”(SEAS 研究)中,主动脉瓣狭窄患者应用辛伐他汀(40 mg)联合依折麦布(10 mg)治疗后,虽然其主要复合终点(主动脉与冠状动脉事件)无显著减少,但缺血性心血管事件的发生率显著降低(15.7%比 20.1%)<sup>[34]</sup>。“终止糖尿病患者动脉粥样硬化研究”(SANDS 试验)的亚组分析显示,联合应用他汀与依折麦布延缓颈动脉粥样硬化病变进展<sup>[35-36]</sup>。这些研究同时证实,依折麦布与他汀联合应用可显著降低 TC 与 LDL-C 水平,并可能减少临床终点事件,且其安全性和耐受性良好。

SHARP 研究<sup>[37]</sup>共入选 9 438 例慢性肾病患者。将其按照 4:4:1 的比例随机给予以下治疗:依折麦布 10 mg/d 联合辛伐他汀 20 mg/d,安慰剂,或辛伐他汀 20 mg/d(本组患者在研究进行 1 年后分别纳入依折麦布 10 mg/d 联合辛伐他汀 20 mg/d 组与安慰剂组),中位数随访时间 4.9 年。结果发现,与安慰剂组相比,依折麦布联合辛伐他汀治疗组患者主要终点(由心肌梗死、冠心病死亡、缺血性卒中以及任何血运重建组成的复合终点)减少 17%。依折麦布联合辛伐他汀治疗组患者任何血管事件发生率较安慰剂组降低 15.3%。两组间肝损害、肌损害以及胆结石等不良事件发生率无明显差异。该结果表明,慢性肾脏疾病患者联合应用依折麦布与辛伐他汀可显著降低主要动脉粥样硬化事件与主要血管事件危险性,对于改善此类患者的心血管病预后具有重要意义。

IMPROVE-IT 研究<sup>[38]</sup>是又一项具有里程碑意义的血脂干预临床试验。该研究共纳入 18 144 例急性冠状动脉综合征患者(基线 LDL-C 为 2.46 mmol/L),将其随机分为 2 组,分别予辛伐他汀(40 mg/d)加安慰剂或辛伐他汀(40 mg/d)加依折麦布(10 mg/d)治疗。主要终点为由心血管死亡、非致死性心肌梗死、因不稳定性心绞痛再次住院、冠状动脉血运重建所组成的复合终点。辛伐他



汀组与辛伐他汀联合依折麦布组患者中位数随访时间分别为 6.0 和 5.9 年。结果显示,随访期间辛伐他汀组与辛伐他汀联合依折麦布组患者平均 LDL-C 水平分别为 1.8 mmol/L 与 1.4 mmol/L,主要终点事件发生率分别为 34.7% 与 32.7% ( $P=0.016$ ),心肌梗死发生率分别为 14.8% 与 13.1% ( $P=0.002$ ),缺血性卒中发生率分别为 4.1% 与 3.4% ( $P=0.008$ ),心血管死亡/心肌梗死/卒中复合终点发生率分别为 22.2% 与 20.4% ( $P=0.003$ )。两组间肝脏不良事件、肌肉不良事件以及癌症发生率均无明显差异。

IMPROVE-IT 研究结果的意义在于:(1)再次论证了联合应用他汀与依折麦布的有效性与安全性。(2)为“胆固醇理论”提供了新的临床研究证据。(3)现行指南推荐急性冠状动脉综合征患者的 LDL-C 目标值为  $<1.8$  mmol/L。本研究提示将 LDL-C 进一步降低至 1.4 mmol/L 可使患者更多获益,再次论证了将 LDL-C 降低至 1.8 mmol/L 以下是安全有效的。

#### 五、依折麦布的临床应用建议

基于现有研究证据,专家组对依折麦布的临床应用提出如下建议。

1. 适应人群:在合理饮食控制的基础上,以下情况可应用依折麦布治疗:(1)与常规剂量他汀联合用于急性冠状动脉综合征患者或慢性肾脏疾病患者预防心血管事件。(2)经常规剂量他汀治疗后胆固醇水平仍不能达标者,可联合应用依折麦布。(3)不适于或不能耐受他汀治疗的患者,可应用依折麦布单药治疗。(4)以 TG 升高为主要表现的混合型血脂异常患者,可联合应用非诺贝特与依折麦布。(5)接受特殊治疗(如血浆置换疗法)血脂仍未能达标的纯合子型家族性高胆固醇血症患者,可联合应用依折麦布与他汀治疗。(6)用于纯合子型谷甾醇血症(或植物甾醇血症)患者的治疗。

2. 用法与用量:依折麦布的推荐用药剂量为 5~10 mg/d,可在每天任意时间服用,食物不影响疗效。老年患者一般无需调整剂量。根据患者具体情况,可与他汀类药物联合使用,或应用依折麦布与他汀所组成的单片复方制剂。

3. 不良反应与安全性:依折麦布治疗过程中不良反应少见且轻微,较常见者包括头痛、腹痛、腹泻,一般无需特殊处理,多不影响继续治疗。禁用于已知对此药及其添加剂过敏者;禁用于活动性肝病,或不明原因的血清转氨酶持续升高的患者。肾功能不

全的患者不需调整剂量。尚无充分研究证实本药对于胎儿和哺乳期婴幼儿的安全性,不推荐妊娠和哺乳期妇女服用依折麦布。

**专家组成员**(以姓氏拼音为序):安丰双(山东大学齐鲁医院),陈红(北京大学人民医院),董吁钢(中山大学附属第一医院),郭晓惠(北京大学第一医院),郭艺芳(河北省人民医院),郭远林(中国医学科学院阜外心血管病医院),何青(北京医院),侯玉清(南方医科大学南方医院),胡大一(北京大学人民医院),李建军(中国医学科学院阜外心血管病医院),李晓东(中国医科大学附属盛京医院),李勇(复旦大学附属华山医院),廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院),刘靖(北京大学人民医院),牟建军(西安交通大学医学院第一附属医院),聂绍平(首都医科大学附属北京安贞医院),潘长玉(解放军总医院),彭道泉(中南大学湘雅二医院),盛莉(解放军总医院),史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院),孙艺红(北京大学人民医院),田野(哈尔滨医科大学附属第一医院),魏毅东(上海市第十人民医院),吴平生(南方医科大学南方医院),徐标(南京大学医学院附属鼓楼医院),严晓伟(中国医学科学院北京协和医院),杨明(首都医科大学附属复兴医院),杨水祥(首都医科大学附属北京世纪坛医院),杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院),叶平(解放军总医院),张大庆(中国医科大学附属盛京医院),张抒扬(中国医学科学院北京协和医院),张微微(解放军北京军区总医院),张源明(新疆医科大学第一附属医院),赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院),赵水平(中南大学湘雅二医院),赵昕(沈阳军区总医院),周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院),朱建华(浙江大学医学院附属第一医院)

#### 参 考 文 献

- [1] 武阳丰,赵冬,周北凡,等. 中国成人血脂异常诊断和危险分层方案的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5):428-433.
- [2] 国家“九五”科技公关课题协作组. 我国心血管病发病趋势预测及 21 世纪预防策略的研究[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(1):2-5.
- [3] 王薇,赵冬,刘静,等. 中国 35~64 岁人群胆固醇水平与 10 年心血管病发病危险的前瞻性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(2):169-173.
- [4] 刘静,赵冬,吴兆苏,等. 低密度脂蛋白胆固醇与心血管病发病关系的前瞻性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(9):561-565.
- [5] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. Lancet, 1994, 344(8934):1383-1389.
- [6] 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.
- [7] 第二次中国临床血脂控制状况多中心协作研究组. 第二次中国临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5):420-427.
- [8] Zhao S, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the

- dyslipidemia international study (DYSIS) [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):463-469.
- [9] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2):707-712.
  - [10] Qi Y, Liu J, Ma C, et al. Association between cholesterol synthesis/absorption markers and effects of cholesterol lowering by atorvastatin among patients with high risk of coronary heart disease [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(11):3189-3197.
  - [11] Kesäniemi YA, Miettinen TA. Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population [J]. *Eur J Clin Invest*, 1987, 17(5):391-395.
  - [12] Burnett JR, Huff MW. Cholesterol absorption inhibitors as a therapeutic option for hypercholesterolaemia [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(11):1337-1351.
  - [13] Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [J]. *Circulation*, 2004, 110(2):227-239.
  - [14] Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(23):8132-8137.
  - [15] Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans [J]. *Circulation*, 2002, 106(15):1943-1948.
  - [16] Hegele RA, Guy J, Ban MR, et al. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe [J]. *Lipids Health Dis*, 2005, 4:16.
  - [17] Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ, et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment [J]. *Genomics*, 2005, 86(6):648-656.
  - [18] Cohen JC, Pertsemlidis A, Fahmi S, et al. Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6):1810-1815.
  - [19] Chen CW, Hwang JJ, Tsai CT, et al. The g.-762T > C polymorphism of the NPC1L1 gene is common in Chinese and contributes to a higher promoter activity and higher serum cholesterol levels [J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(4):242-247.
  - [20] Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies [J]. *Clin Ther*, 2001, 23(8):1209-1230.
  - [21] Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(10):1092-1097.
  - [22] Bays HE, Ose L, Fraser N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Clin Ther*, 2004, 26(11):1758-1773.
  - [23] Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial [J]. *Circulation*, 2003, 107(19):2409-2415.
  - [24] Hing Ling PK, Civeira F, Dan AG, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/40 mg versus atorvastatin 40 mg in high cardiovascular risk patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11:18.
  - [25] Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(10):2041-2053.
  - [26] Yip A, Hegele RA. Lipid modification in the elderly using the combination of a statin and a cholesterol absorption inhibitor [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(4):675-678.
  - [27] Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis [J/OL]. *Intern Med J*, 2015 [2015-03-31]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.12706/abstract>.
  - [28] McKenney JM, Farnier M, Lo KW, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8):1584-1587.
  - [29] Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(9):897-905.
  - [30] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14):1431-1443.
  - [31] Musunuru K, Blumenthal RS. The implications of the ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression trial: a return to first principles [J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31(6):288-290.
  - [32] Meaney A, Ceballos G, Asbun J, et al. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(7):838-847.
  - [33] Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (ezetimibe ultrasound study) [J]. *IJC Metabolic & Endocrine*, 2014, 3(6):8-13.
  - [34] Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1343-1356.
  - [35] Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(14):1678-1689.
  - [36] Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (stop atherosclerosis in native diabetics study) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25):2198-2205.
  - [37] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(5):785-794.
  - [38] Cannon CP. IMPROVE-IT trial: a comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2014, 130(23):2105-2126.

(收稿日期:2015-03-16)

(本文编辑:干岭)