

调脂药物联合治疗的临床研究进展

陈鲁原

(广东省心血管病研究所心内科 广东省人民医院 广东省医学科学院, 广州 510100)

关键词: 血脂异常; 联合用药; 调脂治疗; 他汀类药物; 脂蛋白类; 胆固醇

中图分类号: R589.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2013)01-0007-05

专家简介: 陈鲁原, 男, 主任医师, 硕士生导师。现任广东省心血管病研究所高血压病研究室主任、中国高血压联盟常务理事、中国医师协会高血压专业委员会常委、中华医学会心血管病分会高血压学组委员兼学术秘书、广东省药理学学会心血管药理专业委员会副主任委员, 广东省医学会心血管病分会高血压学组副组长。研究方向为高血压及相关疾病、心血管药物治疗学。

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平的降低是预防心血管疾病的基石。我们现在处于他汀类药物治疗的时代背景下, 近年来调脂药物的临床研究已出现若干新亮点、新进展, 联合调脂治疗便是其中之一, 本文在有限篇幅内予以介绍。

1 他汀类药物治疗与心血管疾病残余风险

尽管按当前的标准方案对心血管疾病患者进行治疗, 包括使其 LDL-C 达标、控制血压和血糖水平, 但主要心血管事件发生的风险仍然存在, 这种情况称为心血管残余风险 (cardiovascular residual risk)^[1]。治疗达标研究 (TNT) 结果显示, 阿托伐他汀 80 mg/d 的强化治疗尽管使 LDL-C 水平降至 77 mg/dL, 冠状动脉 (冠脉) 事件由 10.9% 降至 8.7%, 但仍剩余 8.7% 的发生冠脉事件的绝对风险^[2]。普伐他汀/阿托伐他汀疗效评估及抗炎治疗研究 (PROVE IT-TIMI 22) 也有类似结果。2009 年的一项他汀类药物试验荟萃分析表明 (包括 25 项研究, 155 613 例患者), 虽然 LDL-C 每减少 1 mmol/L 可以降低 23% 主要冠脉事件的相对危险, 但仍然存在 77% (相对发生率) 的冠脉事件残留风险^[3]。

由此可见, 他汀类药物治疗尽管能使 LDL-C 水平达标, 但仅能部分减少心血管疾病或 2 型糖尿病患者的主要心血管事件。相反, 为了达标而大

剂量使用他汀类药物, 除了不良反应会成倍增加之外, 还可出现胆固醇的逃逸现象——即随着体内胆固醇合成被明显抑制, 肠道胆固醇的吸收会明显增加, 反之亦然^[4]。

2 致动脉粥样硬化血脂异常与心血管残余风险

以高甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 为主要特征的致动脉粥样硬化血脂异常, 是他汀类药物降低 LDL-C 水平后, 心血管残余风险的重要因素, 常见于糖尿病和代谢综合征患者, 受到越来越多的关注。

高 TG 血症时 LDL-C 颗粒数量 (主要是小而密的 LDL-C) 和载脂蛋白 (apo) B 增多。TG 水平增高可直接或间接激活一系列致炎基因和炎症细胞因子, 介导内皮受损和氧化应激反应, 促进血栓形成和胰岛素抵抗, 促进动脉粥样硬化病变的发生和进展^[5]。此外, 高 TG 血症也可促进白蛋白尿进展及糖尿病肾病的发生和发展。一项收集了 29 项研究、共计 262 525 例西方人群的流行病学荟萃分析发现, 在校正了包括 HDL-C、血压在内的其他危险因素后, 高 TG 血症与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 和 (或) 脑卒中仍然独立相关。TG 水平每升高 1 mmol/L, 男性和女性冠心病事件风险分别升高 12% 和 37%^[6]。

在美国, 大约 2/3 接受他汀类药物治疗控制 LDL-C 水平的冠心病 (或冠心病等危症) 患者, 伴有低 HDL-C 水平 (男性 <40 mg/dL 或 1.0 mmol/L, 女性 <50 mg/dL 或 1.3 mmol/L)。中国冠心病患者的糖尿病患病率高。2005 年对 52 家医院的 3 513 例冠心病住院患者的调查发现, 糖尿病及糖代谢异常患病率为 76.9%, 这些患者往往具有高 TG 血症、低 HDL 血症为组合的特征^[7]。因此, 结合残余风险现状与我国人群特点, 在使用他汀类药物降

低 LDL-C 水平的同时,也应充分重视其他血脂谱的异常。

3 联合调脂治疗的临床意义

联用调脂药物的基本目的包括两方面:一是提高 LDL-C 达标率的同时,避免因增加单一药物剂量而产生严重不良反应;二是全面调整和优化各项血脂指标,从而进一步降低主要心血管事件的风险。临床应用时需针对患者不同的血脂异常情况,在保证安全性的前提下选择不同的药物联合方案。

2012 年美国心脏病学会(ACC)年会公布了中国高脂血症现状调查(REALITY-CHINA),评估中国 19 个省市、84 个中心的 12 244 例门诊患者的 LDL-C 达标率(基于美国国家胆固醇教育项目成人治疗组第三套指南,即 ATP III 指南推荐的 LDL-C 目标)。结果表明,随着心血管危险分层升高,中国门诊患者的 LDL-C 达标率显著降低;高危及非常高危患者 LDL-C < 100 mg/dL 仅约占 20%。虽然服用瑞舒伐他汀患者的 LDL-C 达标率最高,但也仅为 51%。

单用他汀类药物降低 LDL-C 水平最大在 55% 左右,这是因为从标准剂量起,剂量每增加 1 倍, LDL-C 水平仅约降低 6%^[8]。因此,部分基线水平过高的患者很难达标。第二次中国临床血脂控制达标率调查结果表明,不同药物联合治疗与单用他汀类药物或其他调脂药物比较,有更高的达标率^[9]。提高血脂达标率,同时降低不良反应的发生率,不同类别调脂药的联合应用是一条合理的途径。该调查还表明,我国很少医生联合使用不同调脂药物,仅约 3%,原因除了认识上的问题外,主要在于他们担心调脂药物联合应用所致的肝功能损伤和肌病的安全性问题^[9]。

4 联合降脂方案的临床应用进展

“中国成人血脂异常防治指南”指出:“由于他汀类药物作用肯定、不良反应少、可降低患者总病死率以及有降脂作用外的多效性作用,联合降脂方案多由他汀类药物与另一种降脂药组成”^[9]。

4.1 他汀类药物联合依折麦布

胆固醇吸收抑制剂依折麦布(ezetimibe)可选择性地强效抑制小肠胆固醇和植物甾醇的吸收达 54%,使肝脏胆固醇贮量降低,从而增加血液中胆固醇的清除^[10]。依折麦布联合他汀类药物对胆固醇合成与吸收有双重抑制的作用,因依折麦布不

通过细胞色素 P450 同工酶代谢,故合用时不易发生药物之间的相互作用。

4.1.1 调脂疗效 依折麦布 10 mg/d 与小剂量他汀类药物联用降低 LDL-C 水平的幅度,相当于各种他汀类药物单药较高剂量治疗的疗效。一项前瞻性随机双盲研究表明,依折麦布 10 mg/d 与阿托伐他汀 10 mg/d 联合治疗时,其降低 LDL-C 的作用与 80 mg/d 阿托伐他汀单药治疗相当(降幅 50% vs. 51%),且患者对其耐受性良好^[11]。依折麦布联合辛伐他汀还可以显著改变其他脂蛋白成分和炎症反应标志物,如载脂蛋白 B、非 HDL-C 以及 C-反应蛋白^[12]。

4.1.2 对心血管疾病替代终点和临床终点事件的影响 主要涉及对动脉粥样硬化进展、主要心血管事件发生率和病死率、心及肾功能保护以及急性冠脉综合征(ACS)治疗等方面的试验,共计 21 000 例患者参加。

2008 年发表的依折麦布和辛伐他汀促进高胆固醇血症患者动脉硬化消退的研究(ENHANCE)发现,与单用辛伐他汀 80 mg/d 相比,杂合子型家族性高胆固醇血症患者应用依折麦布/辛伐他汀(10 mg/80 mg)联合治疗,对颈动脉内膜中层厚度(IMT)无显著影响^[13]。这一结果很可能是受试人群选择有误所致,因为所纳入的受试者的颈动脉内膜中层厚度在正常范围内。辛伐他汀与依折麦布联合治疗主动脉狭窄(SEAS)研究对无症状性主动脉狭窄患者应用依折麦布/辛伐他汀进行强化降脂治疗。与安慰剂组比较,强化降脂治疗不能减少主要复合终点事件和主动脉瓣膜事件发生率,但可以显著降低动脉粥样硬化事件的发生率(15.7% vs. 20.1%, $P=0.02$)^[14]。

心脏和肾脏保护研究(SHARP)^[15]共纳入 9 270 例慢性肾脏疾病患者,随机分配接受辛伐他汀 20 mg/d 加依折麦布 10 mg/d 或安慰剂,随访 4.9 年(中位时间)。主要终点包括冠脉疾病所致死亡、心肌梗死、非出血性卒中或需要血运重建。结果显示辛伐他汀联合依折麦布治疗使严重动脉粥样硬化事件减少了 17% ($P=0.0021$),以及减少了冠脉血运重建;但不能提高生存率或显示肾脏保护效应。他汀类药物联合依折麦布治疗急性冠脉综合征(IMPROVE-IT)的试验正在进行中,预计将在 2013 年 6 月完成。

4.2 他汀类药物联合贝特类药物

4.2.1 调脂疗效 有研究表明,阿托伐他汀联合

非诺贝特分别与单用阿托伐他汀、非诺贝特比较,在降低 2 型糖尿病患者的 LDL-C、TG 水平方面都显著优胜。其中,联合治疗组 LDL-C 水平降低 46%,97.5%达到了目标(<100 mg/dL);TG 水平降低 50%,而 HDL-C 水平升高 22%,60%达到最佳目标(>45 mg/dL)^[16]。

辛伐他汀联合非诺贝特治疗高脂血症研究(SAFARI)是一项针对混合性高血脂患者的多中心、随机、双盲研究,为期 18 周。辛伐他汀(20 mg/d)联合非诺贝特(160 mg/d)与单独使用辛伐他汀(20 mg/d)比较,平均 LDL-C 水平明显下降 20%,TG 水平较他汀类药物联合依折麦布治疗明显下降 114%,HDL-C 水平更明显提高 92%^[17]。

4.2.2 对临床终点事件的影响 糖尿病患者心血管疾病风险控制行动-血脂研究(ACCORD-Lipid)^[18]入选了 5 518 例 LDL-C 水平已达标(平均 2.6 mmol/L)的 2 型糖尿病患者,在服用辛伐他汀的基础上再随机接受非诺贝特或安慰剂。平均随访 4.7 年,结果表明,两组降低 LDL-C 水平结果相似(平均 80 mg/dL),但联合治疗组的 TG 和 HDL-C 水平分别明显低于和高于对照组。尽管两组患者心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中的大血管疾病发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在 TG >204 mg/dL 和 HDL-C <34 mg/dL 的亚组,患者发生主要心血管事件的相对风险减少 31%;提示每治疗 20 例这样的糖尿病患者 5 年,就可以预防 1 例主要心血管事件的发生。此外,联合治疗组的微蛋白尿和白蛋白尿显著降低。

由此可见,糖尿病患者若经过他汀类药物治疗仍存在明显的 TG 水平增高或 HDL-C 水平降低,可以考虑联合应用非诺贝特治疗。正如 2011 年欧洲血脂异常处理指南所指出的:对于致动脉粥样硬化血脂异常患者,LDL-C 治疗达标后 TG 水平仍高(≥ 1.7 mmol/L)并且低 LDL-C(≤ 1.0 mmol/L)的患者,可考虑加用贝特类药物或烟酸^[19]。

4.2.3 安全性问题 不同品种的贝特类药物的安全性存在显著差异,吉非贝齐联合他汀类药物治疗时发生横纹肌溶解和肌病风险显著高于非诺贝特联合他汀类药物治疗。ACCORD 研究中接受非诺贝特联合他汀类药物与单用他汀类药物相比,不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。回顾 36 个联合调脂药物治疗的临床研究发现,共有 29 例发生肌毒现象,只占 0.12%^[20]。联合调脂药物治疗时需要注意:(1)严格掌握适应证;(2)应避

免大剂量使用贝特类和他汀类药物;(3)治疗过程中严密监测谷丙转氨酶(ALT 和 CPK);(4)应避免用于高危患者,如肝及肾功能不全、严重感染、手术、 >70 岁老年人等,特别是女性。

4.3 他汀类药物联合烟酸

4.3.1 调脂疗效 烟酸是目前升高 HDL-C 水平最有效的药物之一,升高幅度为 15%~35%;还可使小而密的 LDL-C 颗粒转变为大而轻的颗粒。尽管普通剂型的烟酸很早就用于临床,但在治疗剂量下容易导致皮肤瘙痒、潮红、上消化道反应和肝损害等毒副作用,多数患者难以耐受。烟酸缓释片每日用药一次,这在提高治疗依从性的同时,显著改善了药物的耐受性及安全性;而烟酸缓释片与洛伐他汀组成的复方制剂已于 2001 年 12 月获美国食品和药物管理局(FDA)批准。

Kashyap 等^[21]观察了 814 例血脂异常患者口服 52 周烟酸和洛伐他汀联合制剂的疗效和有效性,结果显示 LDL-C 水平下降 47%,TG 水平下降 41%,HDL-C 水平升高 30%。

4.3.2 对心血管疾病替代终点和临床终点事件的影响 鉴于他汀类药物联合烟酸对血脂谱具有全面、有益的影响,近 10 年来,学界对两药联合治疗能否有效地改善动脉粥样硬化性心血管病的预后进行了一系列研究。

降低胆固醇对动脉生物学影响的调查(ARBITER 2)在降低冠心病患者的 LDL-C 水平的基础上加用缓释型烟酸治疗,主要终点为治疗 12 个月后的颈总动脉内膜中层厚度,结果表明烟酸联合他汀类药物治疗能减缓动脉粥样硬化的进程^[22]。依折麦布与烟酸缓释剂对动脉粥样硬化症治疗效果的比较研究(ARBITER 6-HALTS)旨在比较在长期他汀类药物基础上,加用烟酸缓释剂或依折麦布的联合降脂治疗 14 个月对颈动脉内膜中层厚度的疗效。结果表明,他汀类药物联合烟酸缓释剂组的平均和最大内膜中层厚度变化均显著超过联合使用依折麦布组,而且避免了更多的主要心血管事件发生($P=0.04$)^[23]。

然而,提前终止的干预代谢综合征伴低 HDL/高 TG 动脉粥样硬化和对全球健康结局的影响(AIM-HIGH)研究^[24]纳入 3 414 例伴 TG 水平增高、HDL-C 水平降低的心血管病患者,在他汀类药物基础上加用大剂量缓释型烟酸,与单用他汀类药物比较,随访两年的结果未能表明联合调脂治疗可以显著降低心血管疾病发病率(主

要复合终点事件发生率 16.4% vs. 16.2%)。

目前正在进行的国际多中心第二项心脏保护研究(HPS2-THRIVE)主要观察在给予辛伐他汀 40 mg 的基础上,联合应用复合缓释烟酸/拉罗匹仑片(后者为一种前列腺素 DP1 拮抗剂,用来治疗烟酸介导的潮红)的长期疗效。该研究随机入选了来自英国、斯堪的纳维亚国家和中国的 25 673 例高危心血管病患者,平均随访 4 年。这是迄今为止规模最大的调脂药物的随机对照临床试验,预期结果将于 2013 年公布。

4.3.3 安全性问题 2012 年 8 月的欧洲心脏病协会(ESC)年会公布了有关 HPS2-THRIVE 研究的药物安全性资料^[25]:将近 2/3 的患者可以耐受烟酸/拉罗匹仑的长期治疗。独立安全检测委员会的相关安全性分析结果显示,在同时联用辛伐他汀 40 mg 和复合缓释烟酸/拉罗匹仑的患者中,肌病发生率为 0.5%,这部分患者大多数来自中国。因此,美国食品和药物管理局在辛伐他汀的说明书中对中国的患者也做了剂量的相关规定:在同时合并应用治疗剂量的烟酸制剂时,推荐使用辛伐他汀 40 mg 或者更小的剂量。

4.4 他汀类药物联合胆固醇酯转运蛋白抑制剂

他汀类药物联用胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂是近年来正在探索的调脂新方向,旨在通过升高 HDL-C 水平进一步减少主要心血管事件的发生。达塞曲匹(torcetrapib)是第一个进入临床研究的胆固醇酯转运蛋白抑制剂,其显著升高 HDL-C 水平并降低 LDL-C 水平,效果甚至超过阿托伐他汀。然而应用冠脉超声评估胆固醇酯转运蛋白抑制剂所致的动脉硬化减轻程度(ILLUSTRATE)研究的结果显示,达塞曲匹并不能减缓冠心病患者冠脉粥样硬化斑块的进展^[26]。

在 ILLUMINATE 研究中,阿托伐他汀联合达塞曲匹,比单用阿托伐他汀升高 HDL-C 水平达 72%,降低 LDL-C 水平达 25%,但联用组死亡率或病死率明显多于单用组,该研究因此提前终止^[27]。HDL-C 水平显著升高但主要心血管事件反而增加的机制尚不明确,这可能与达塞曲匹本身对血压和醛固酮水平的不良影响有关,但也不能排除胆固醇酯转运蛋白本身被抑制所致。有观点认为,针对 HDL-C 的研究应在保证高密度脂蛋白功能的前提下升高 HDL-C 的水平,或许今后的治疗手段将以改善 HDL-C 功能为核心。达塞曲匹治疗新近急性冠脉综合症的疗效和安全性(Dal-

Outcomes)研究^[28]和第三项心脏保护研究(HPS3-REVEAL)^[29]等临床试验的结果将指出胆固醇酯转运蛋白抑制剂的发展方向。

5 结 语

联合调脂治疗是改善心血管高风险患者预后的一项值得重视的对策。他汀类药物联合贝特类药物治疗有较高的 LDL-C 水平达标率以及较好的耐受性;在 LDL-C 水平达标的基础上联合贝特类药物,可使以高 TG、低 HDL 血症为组合特征的糖尿病患者进一步获益;他汀类药物联合烟酸治疗虽然能够全面改善血脂谱并可减缓颈动脉粥样硬化的进程,但其对心血管预后的改善作用不能确定;目前不主张将 HDL-C 作为干预靶点。基于现有的研究结果,LDL-C 仍是血脂管理的首要目标,在更多研究证据出现前仍应继续坚持以他汀类药物降低 LDL-C 水平为基本、以减少不良心血管事件为主要目的的血脂干预策略。

参考文献:

- [1] FRUCHART J C, SACKS F M, HERMANS M P, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemia patient[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2008, 5 (4): 319-335.
- [2] LAROSA J C, GRUNDY S M, WATERS D D, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-1435.
- [3] DELAHOY P J, MAGLIANO D J, WEBB K, et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2009, 31 (2): 236-244.
- [4] GYLLING H, MIETTINEN T A. Baseline intestinal absorption and synthesis of cholesterol regulate its response to hypolipidaemic treatments in coronary patients[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 160 (2): 477-481.
- [5] GARVEY W T, KWON S, ZHENG D, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance[J]. *Diabetes*, 2003, 52 (2): 453-462.
- [6] 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.
- [7] 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究——中国心脏调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22 (1): 7-10.

- [8] STEIN E A. Managing dyslipidemia in the high-risk patient[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(5A): 50C-57C.
- [9] 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.
- [10] SUDHOP T, LÜTJOHANN D, KODAL A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans[J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1943-1948.
- [11] BALLANTYNE C M, HOURI J, NOTARBARTOLO A. 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.
- [12] GOLDBERG A C, SPARE A, LIU J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79(5): 620-629.
- [13] KASTELEIN J J, AKDIM F, STROES E S, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1431-1443.
- [14] ROSSEBØ A B, PEDERSEN T R, BOMAN K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1343-1356.
- [15] BAIGENT C, LANDRAY M J, REITH C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192.
- [16] ATHYROS V G, PAPAGEORGIOU A A, ATHYROU V V, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(7): 1198-1202.
- [17] GRUNDY S M, VEGA G L, YUAN Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(4): 462-468.
- [18] ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1563-1574.
- [19] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [20] ROSENSON R S. Current overview of statin-induced myopathy[J]. *Am J Med*, 2004, 116(6): 408-416.
- [21] KASHYAP M L, MCGOVERN M E, BERRA K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(6): 672-678.
- [22] TAYLOR A J, SULLENBERGER L E, LEE H J, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins[J]. *Circulation*, 2004, 110(23): 3512-3517.
- [23] TAYLOR A J, VILLINES T C, STANEK E J, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(22): 2113-2122.
- [24] Aim-High Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [25] MICHAEL O'RIORDAN. HPS2-THRIVE: Higher rates of myopathy in Chinese patients, ESC[C]. Munich, Germany, 2012.
- [26] NISSEN S E, TARDIF J C, NICHOLLS S J, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13): 1304-1316.
- [27] BARTER P J, CAULFIELD M, ERIKSSON M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2109-2122.
- [28] SCHWARTZ G G, OLSSON A G, BALLANTYNE C M, et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(6): 896-901.
- [29] HPS3 TIMI 55 REVEAL: Randomized evaluation of the effects of anacetrapib through lipid-modification [EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252953>.

(收稿日期: 2012-12-24)