

· 热点关注 ·

# 关于动脉粥样硬化性心血管疾病患者低密度脂蛋白胆固醇安全低值的探讨



扫描二维码  
查看原文

姜瑞嘉<sup>1</sup>, 程功<sup>2</sup>

**【摘要】** 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是导致人群死亡和致残的主要原因,临床研究已证实,在所有可改变的心血管危险因素中,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高与ASCVD的发生最为相关。本文回顾了各种降脂治疗的临床研究,总结了不同研究中ASCVD患者LDL-C的安全低值,分析表明低水平LDL-C既可保证临床治疗的有效性,又不增加临床风险,目前认为ASCVD患者LDL-C的安全低值为 $<1.40$  mmol/L, 这为ASCVD患者的临床治疗提供了参考。

**【关键词】** 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 胆固醇, LDL; 低密度脂蛋白胆固醇

**【中图分类号】** R 54 R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.288

姜瑞嘉, 程功. 关于动脉粥样硬化性心血管疾病患者低密度脂蛋白胆固醇安全低值的探讨 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(11): 1-5, 10. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

JIANG R J, CHENG G. Discussion on the safe low value of low-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(11): 1-5, 10.

## Discussion on the Safe Low Value of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease

JIANG Ruijia<sup>1</sup>, CHENG Gong<sup>2</sup>

1. Xi'an Medical College, Xi'an 710068, China

2. Department of Cardiovascular, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: [xachenggong@163.com](mailto:xachenggong@163.com)

**【Abstract】** Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death and disability in the population, and it has been clinically demonstrated that among all modifiable cardiovascular risk factors, elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is most associated with the development of ASCVD. This paper reviews the clinical studies of various lipid-lowering treatments, and summarizes the safe and low levels of LDL-C in ASCVD patients in different studies. Analysis shows that low levels of LDL-C can not only ensure the effectiveness of clinical treatment, but also do not increase clinical risks. Currently, it is believed that the safe low value of LDL-C in ASCVD patients is less than 1.40 mmol/L, which provides a reference for the clinical treatment of ASCVD patients.

**【Key words】** Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Atherosclerotic cardiovascular disease; Cholesterol, LDL; Low density lipoprotein cholesterol

研究显示, 因动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)死亡的患者例数占全世界死亡患者总数的30%, ASCVD是导致人群死亡和致残的主要原因<sup>[1]</sup>。孟德尔随机研究证实了低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在动脉粥样硬化斑块形成和相关

心血管事件中具有关键作用<sup>[2]</sup>。而大量循证医学证据证明, 降低LDL-C可以降低ASCVD的发生风险<sup>[3]</sup>。

《2019年ESC/EAS血脂异常管理指南》提出了新的LDL-C目标: 建议极高危ASCVD患者的LDL-C应比基线降低 $>50\%$ 且 $<1.4$  mmol/L, 已接受最大耐受量他汀类药物治疗的ASCVD患者若2年内再发心血管事件, 则可考虑将LDL-C降至 $<1.0$  mmol/L<sup>[4]</sup>。循证医学研究表明, LDL-C每降低1 mmol/L, 心肌梗死患者不良心血管事件发生率降低21%<sup>[5]</sup>。因而LDL-C的大幅降低和低水平状态成了临床常见现象, 而能够带来临床获益且不增加再发心血管事件风险的LDL-C安全低值目前尚无定论。本文旨在分析ASCVD患者LDL-C的安全低值, 以期

基金项目: 陕西省中医药管理局委托办事经费任务(2021-ZZ-ZY003); 心馨-默克心血管科研基金资助项目(Y20170719)

1.710068陕西省西安市, 西安医学院

2.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院心血管内科

通信作者: 程功, E-mail: [xachenggong@163.com](mailto:xachenggong@163.com)

为临床提供参考。

### 1 目标LDL-C > 1.00 mmol/L的相关研究

在JUPITER试验<sup>[6]</sup>中, ASCVD患者均接受瑞舒伐他汀治疗, 与目标LDL-C  $\geq 1.30$  mmol/L患者相比, 目标LDL-C < 1.30 mmol/L患者主要不良心血管事件发生率降低了41%, 抑郁和结肠癌的发生率也明显降低, 然而尿血发生率明显升高; 重要的是, 4例目标LDL-C  $\geq 1.30$  mmol/L的患者和1例目标LDL-C < 1.30 mmol/L的患者发生了出血性卒中, 笔者推测目标LDL-C < 1.30 mmol/L可降低ASCVD患者心血管事件发生率, 且不会增加出血性卒中的发生风险。JUPITER试验<sup>[6]</sup>还显示, 目标LDL-C < 1.30 mmol/L患者糖尿病发生率较高, 但与目标LDL-C  $\geq 1.30$  mmol/L患者比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。SATTAR等<sup>[7]</sup>进行的一项荟萃分析结果显示, ASCVD患者LDL-C降低与糖尿病发生风险增加无关。PREISS等<sup>[8]</sup>进行的荟萃分析表明, 他汀类药物的促糖尿病作用被认为与其剂量相关。上述研究结果提示较低水平的LDL-C不会影响ASCVD患者糖尿病发生率, 但JUPITER试验<sup>[6]</sup>的局限性在于其排除了低水平超敏C反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 患者, 无法知道同时具有低水平hs-CRP、LDL-C的个体是否也会实现治疗目标而不增加主要不良心血管事件发生率; 同时, JUPITER试验<sup>[6]</sup>也排除了50岁以下男性和60岁以下女性, 因而其结果不一定可以外推到年轻人。

BOEKHOLDT等<sup>[9]</sup>对来自8项随机对照研究的38 152例ASCVD患者进行荟萃分析发现, 与目标LDL-C  $\geq 1.30$  mmol/L患者相比, 目标LDL-C < 1.30 mmol/L患者发生重大心血管事件的风险明显降低, 但发生出血性卒中的风险略高, 而其他脑血管事件的发生风险呈降低趋势。因此, 达到较低水平LDL-C (< 1.30 mmol/L) 的患者其主要脑血管事件的总体发生风险亦降低。

在OSLER-1研究和OSLER-2研究中, 依洛尤单抗组ASCVD患者的LDL-C  $\leq 1.26$  mmol/L, 其中26%患者的LDL-C < 0.60 mmol/L, 且LDL-C < 0.60 mmol/L与LDL-C  $\geq 0.60$  mmol/L患者的不良事件 (包括转氨酶或肌酸激酶升高、肌肉不适和神经认知不良事件) 发生率相似, 但仍需专门的神经认知相关研究来进一步明确不良事件与LDL-C水平的关系<sup>[10]</sup>。

IMPROVE-IT试验<sup>[11]</sup>共纳入18 144例急性冠脉综合征患者, 结果显示, 接受依折麦布联合辛伐他汀治疗的患者LDL-C降至1.40 mmol/L, 接受辛伐他汀单药治疗的患者LDL-C降至1.80 mmol/L, LDL-C降至1.40 mmol/L患者7年主要终点事件 (非致死性心肌梗死、需要住院治疗的不稳定型心绞痛、至少治疗30 d后发生的冠状动脉血运重建或非致死性卒中) 发生率为32.7%, 低于

#### 专家点评:

低水平低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 对心血管疾病的预防至关重要。他汀时代及后他汀时代的循证医学数据表明, LDL-C水平越低越好, 且低水平LDL-C已成为临床常见现象, 血脂异常管理指南推荐的目标值也在不断降低, 降脂理念向“越低越好”转变。此文从不同层面探讨了动脉粥样硬化性心血管疾病患者的LDL-C安全低值, 可以为后续相关临床研究提供参考。

LDL-C降至1.80 mmol/L患者的34.7% ( $P=0.016$ ); 二者不良反应 (转氨酶或肌酸激酶升高、肌肉不适) 和癌症的发生率相似。

ODYSSEY OUTCOMES试验显示, 阿西利尤单抗可将高危ASCVD患者的LDL-C降至1.20 mmol/L; 在阿西利尤单抗组中, 超过1/3的患者连续两次LDL-C < 0.60 mmol/L, 且其不良事件 (包括注射部位反应、肌痛、与记忆有关的神经认知障碍和眼科疾病) 发生率与阿西利尤单抗组全部患者相似; 指出LDL-C达到较低水平 ( $\leq 1.20$  mmol/L) 的患者主要疗效终点更好且不良事件发生率并未升高<sup>[12]</sup>。但该研究随访时间相对较短, 且缺乏正式的神经认知障碍检测方法, 尚需要更大样本量、更长随访时间的试验来进一步评估较低水平LDL-C ( $\leq 1.20$  mmol/L) 所带来的心血管益处。

一项探索LDL-C对粥样硬化斑块影响的研究, 通过傅里叶频域光学相干断层扫描 (frequency domain optical coherence tomography, FD-OCT) 成像, 在LDL-C < 1.30 mmol/L患者中观察到了最小的脂质弧和最厚的纤维帽, 且在LDL-C水平非常低 (< 1.29 mmol/L) 患者的非阻塞性动脉粥样硬化斑块中观察到了更稳定的斑块特征, 这些发现强调了LDL-C水平非常低 (< 1.29 mmol/L) 可以稳定冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者动脉粥样硬化斑块<sup>[13]</sup>。因此, LDL-C可能会影响与心血管结局相关的斑块的稳定性, 但在糖尿病患者中尚未发现该现象, 可能是由于糖尿病患者动脉粥样硬化由多种因素所致, 对于此类高危患者, 可能需要多种治疗方法, 而不仅是参考LDL-C水平。

总之, 将LDL-C降至1.40 mmol/L以下似乎是安全的, 与较高水平LDL-C ( $\geq 1.40$  mmol/L) 相比, 其可使ASCVD患者获得更大的心血管益处。但一项纳入浙江省宁波市65 517例年龄 $\geq 40$ 岁参与者的回顾性队列研究结果表明: LDL-C < 1.80 mmol/L与全因死亡率、心血管疾病和癌症死亡率增加有关<sup>[14]</sup>。韩国的一项研究也发现, LDL-C < 1.80 mmol/L与全因死亡率、心血管疾病和癌症死亡率的风险较高相关<sup>[15]</sup>。而另一项研究也发现

了类似的结果<sup>[16]</sup>。这与《2019年ESC/EAS血脂异常管理指南》<sup>[4]</sup>中的证据是不一致的,可能是由于回顾性队列研究设计存在反向因果关系或随访期间可能存在LDL-C水平改变。然而,用这些数据来反对降脂治疗和保持低水平LDL-C的有益效果是不正确的,尚需要更多的试验进一步验证。

## 2 目标LDL-C为0.75~1.00 mmol/L的相关研究

PROVE IT-TIMI 22研究<sup>[17]</sup>的亚组分析发现,与LDL-C>1.00 mmol/L组相比,LDL-C≤1.00 mmol/L组临床疗效明显改善,主要心脏事件(心源性死亡、心肌梗死、心肌缺血、血运重建)发生率降低;两组安全性指标(肌痛、肌酶水平升高、转氨酶水平升高、视网膜异常、颅内出血发生率)比较无统计学差异。但这是一项事后分析,达到不同水平LDL-C患者的基线资料不同,虽然可以通过各种方法平衡基线资料,但不可能排除所有混杂因素的影响。TNT研究的亚组分析亦发现,LDL-C≤1.00 mmol/L会给ASCVD患者带来明显的心血管益处,且无任何安全问题<sup>[18]</sup>。LEAPER等<sup>[19]</sup>研究显示,LDL-C<1.00 mmol/L亚组死亡率低于LDL-C≥1.00 mmol/L亚组[HR=0.51, 95%CI (0.33, 0.79)],两组恶性肿瘤、转氨酶水平升高或横纹肌溶解发生率比较无统计学差异。从这些试验和流行病学数据可以推断出,虽然低水平LDL-C不会增加不良反应发生率,但是如果改变药物或添加额外的降胆固醇药物使LDL-C水平更低时,不良反应发生率可能会增加。

IMPROVE-IT试验<sup>[20]</sup>是强化降脂治疗的大型随机试验中随访时间最长的研究,其中一项子分析结果显示,在纳入15 281例受试者中,研究第1个月结束时LDL-C<0.75 mmol/L、0.75~1.28 mmol/L、1.29~1.79 mmol/L、≥1.80 mmol/L者分别占6.4%、31.0%、36.0%、26.0%;在所有LDL-C组中,肌肉溶解、肌酶水平升高、转氨酶水平升高、神经认知事件发生率以及出血性卒中、心力衰竭、癌症发生率均是相似的,但调整基线特征差异后,这一结果就发生了改变。因此,全身性疾病患者不良事件的发生与LDL-C无关,且其可导致非常低的LDL-C。

FOURIER试验的亚组分析显示,8 003例(31%)患者LDL-C水平为0.50~1.30 mmol/L,其中LDL-C<0.80 mmol/L患者短期(4周)不良事件发生率与长期(6年)不良事件发生率相似<sup>[21]</sup>。研究显示,87%接受依洛尤单抗治疗的患者LDL-C<1.00 mmol/L,且皮质醇、睾酮或雌二醇水平没有明显降低;即使LDL-C降至0.39 mmol/L时,皮质醇、促肾上腺皮质激素、醛固酮、雄激素、雌激素或孕激素水平也没有明显变化,可维持正常的下丘脑-垂体-性腺轴功能;虽然维生素E的总量随着LDL-C的降低而减少,但即使在LDL-C水平极低(0.20

mmol/L)的患者中,维生素E与胆固醇的关系也并未改变,从而维持其对细胞的支持保护作用<sup>[22]</sup>。但该研究的评估范围比较局限,如未评估类固醇代谢物的尿液排泄情况、黄体酮水平或性激素结合球蛋白水平,也未动态评估肾上腺或性腺功能。因此,无法完全排除类固醇激素合成的细微缺陷,或者长期严重应激反应可能引起某些患者肾上腺皮质功能不全的可能性。

ODYSSEY OUTCOMES试验显示,LDL-C<0.65 mmol/L、LDL-C≥0.65 mmol/L且<1.30 mmol/L、LDL-C≥1.30 mmol/L且<1.80 mmol/L、LDL-C≥1.80 mmol/L患者出血性卒中发生率分别为0.1%、0.1%、0.3%、0.3%<sup>[23]</sup>。SHIN等<sup>[24]</sup>在一项随机对照试验的荟萃分析中发现,LDL-C每降低1.00 mmol/L,卒中风险降低23.5%(P=0.044);LDL-C降至0.50 mmol/L时,出血性卒中风险亦未增加。但一项纳入606例在首都医科大学宣武医院综合卒中中心确诊的出血性卒中患者的研究表明,LDL-C<1.80 mmol/L与出血性卒中后严重神经功能缺损独立相关,并可能增加出院时患者预后不良的风险,但这种风险似乎仅限于有脑出血史的患者<sup>[25]</sup>。一项前瞻性研究表明,LDL-C<1.80 mmol/L的受试者发生脑出血的风险明显增加<sup>[26]</sup>。在中青年人群中进行的一项为期20年的流行病学研究显示,LDL-C<1.80 mmol/L的出血性卒中患者死亡率明显增加<sup>[27]</sup>。因此,LDL-C水平与出血性卒中发生风险之间的关系尚待大样本量的前瞻性研究进一步证实。

总之,ASCVD患者目标LDL-C为<1.00 mmol/L时,其临床疗效明显改善,且安全性较好。

## 3 目标LDL-C<0.75 mmol/L的相关研究

绝大部分人群出生时LDL-C就<1.00 mmol/L,虽然此时其胆固醇需求量非常高,但该水平LDL-C足以支持新生儿器官的形成<sup>[28]</sup>。2007年的一项研究报告了波兰农村和城市新生儿的LDL-C数据,结果显示,在农村地区,20例男婴的LDL-C平均值为0.76 mmol/L,17例女婴的LDL-C平均值为0.99 mmol/L;在城市地区,17例男婴的LDL-C平均值为0.83 mmol/L,21例女婴的LDL-C平均值为0.99 mmol/L<sup>[29]</sup>。但其没有证明农村和城市地区新生儿脐带血血清中LDL-C是否存在明显差异。研究显示,平均而言,一个新生儿出生时的LDL-C为0.75 mmol/L,但这样的低水平LDL-C对新生儿而言是安全的<sup>[30]</sup>。但对于成年人,LDL-C<0.75 mmol/L是否安全以及是否能够为其带来临床获益并不确定。

IMPROVE-IT研究<sup>[20]</sup>的一项亚组分析显示,与LDL-C>1.80 mmol/L的患者相比,LDL-C<0.75 mmol/L的患者主要终点事件发生率降低了21%,提示LDL-C水平极低(<0.75 mmol/L)的患者有更大的心血管益处。

在ODYSSEY研究中,25.1%(839例)患



者LDL-C < 0.65 mmol/L, 9.4% (314例)患者LDL-C < 0.38 mmol/L, 两类患者不良事件发生率相似(分别为72.7%和71.7%), 而LDL-C ≥ 0.65 mmol/L患者不良事件发生率为76.6%; 与LDL-C ≥ 0.65 mmol/L患者相比, LDL-C < 0.65 mmol/L患者白内障发生率增加, 而神经认知事件(包括与记忆相关的事件)发生率相似(1.0%和0.9%); LDL-C < 0.65 mmol/L患者与LDL-C < 0.38 mmol/L患者肌肉骨骼和神经系统疾病(包括周围神经病变)、糖尿病相关事件、肾脏或肝脏事件(转氨酶水平升高、肌酐水平升高、蛋白尿)发生率比较无统计学差异; 提示LDL-C < 0.65 mmol/L或< 0.38 mmol/L与患者不良事件发生率或神经认知事件发生率无关<sup>[31]</sup>。一项评估LDL-C水平对认知功能影响的研究显示, LDL-C < 0.60 mmol/L患者和LDL-C ≥ 0.60 mmol/L患者与记忆有关的神经认知事件发生率相似<sup>[32]</sup>。虽然该研究排除了已知痴呆或轻度认知障碍的患者, 但其为回顾性研究, 研究结果受回忆偏倚影响。

FOURIER试验<sup>[22]</sup>的亚组分析显示, 10% (2 669/25 982)的ASCVD患者在治疗第4周时LDL-C < 0.50 mmol/L, 其心血管事件(心血管死亡、心肌梗死)或卒中发生风险较LDL-C ≥ 2.60 mmol/L患者下降, 紧急不良事件发生率与LDL-C ≥ 2.60 mmol/L患者相比无统计学差异; LDL-C < 0.20 mmol/L患者的主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛住院或冠状动脉血运重建住院)发生风险较LDL-C ≥ 2.60 mmol/L患者下降, 转氨酶水平升高、肌酸激酶水平升高、新发糖尿病、白内障相关不良事件、新发或进展性恶性肿瘤、出血性卒中或非心血管死亡发生率与LDL-C ≥ 2.60 mmol/L患者比较无统计学差异。提示LDL-C水平降低与患者发生不良事件之间没有关联, 但对于同时合并低LDL-C和高三酰甘油血症的患者, 其心血管事件发生率是否会因LDL-C水平降低而改变尚不可知。另一项研究显示, 在治疗第4周时, 1 335例(5%)患者LDL-C < 0.40 mmol/L, 504例(2%)患者LDL-C < 0.26 mmol/L; 随着LDL-C水平的降低, 患者心血管事件发生率降低, LDL-C < 0.40 mmol/L组、LDL-C < 0.26 mmol/L组与对照组(LDL-C ≥ 2.60 mmol/L)心血管事件发生率比较无统计学差异<sup>[22]</sup>。这些发现具有重要的临床意义, 因为其可能有助于确定临床上单抗或其他降脂治疗特别有效的患者亚群。

关于遗传变异导致的LDL-C水平非常低的个体研究, 如PCSK9功能丧失患者, 其LDL-C < 0.39 mmol/L, 并未发现与之相关的不良结局, 且ASCVD发生风险较低<sup>[33-34]</sup>。但这主要是由LDL-C清除率增加引起的, 而不是由LDL-C水平降低引起的。

总之, 根据现有的临床试验数据, 极低LDL-C水平

与明显的不良反应无关。

#### 4 小结及展望

综上所述, 低水平LDL-C既可保证临床治疗的有效性, 又不增加临床风险, 目前认为ASCVD患者LDL-C的安全低值为< 1.40 mmol/L。然而在大多数试验中, 患者的低水平LDL-C暴露时间均较短, 需要进行更长时间的试验来进一步评估其安全性。对于接受“LDL-C水平越低越好”观点的临床医生来说, 一个值得研究的问题是LDL-C可以并且应该多低是安全的。从既往研究结果可以看出, 更低水平的LDL-C不仅可以带来更多的心血管获益, 且未增加不良事件发生风险, 但无法确定具体的最低安全水平。目前已发表的关于ASCVD患者LDL-C安全低值的临床研究存在明显的不足, 如随访时间较短、回顾性队列研究存在的回忆偏倚、缺乏对特殊人群的研究数据以及不确定LDL-C的最佳测量方法, 因此, 未来还需要多中心的临床研究证据进一步评估极低水平LDL-C对ASCVD患者的安全性与长期获益。

作者贡献: 姜瑞嘉进行文章的构思与设计, 文献/资料收集、整理, 撰写及修订论文; 程功进行文章的可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [2] LINSEL-NITSCHKE P, GÖTZ A, ERDMANN J, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease—a Mendelian Randomisation study [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (8): e2986. DOI: 10.1371/journal.pone.0002986.
- [3] FERENCZ B A, GINSBERG H N, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [4] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [5] SCHUBERT J, LINDAHL B, MELHUS H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (3): 243–252. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
- [6] HSIA J, MACFADYEN J G, MONYAK J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin. The

- JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (16): 1666-1675. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.082.
- [7] SATTAR N, PREISS D, MURRAY H M, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9716): 735-742. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
- [8] PREISS D, SESHASAI S R, WELSH P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305 (24): 2556-2564. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
- [9] BOEKHOLDT S M, HOVINGH G K, MORA S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (5): 485-494. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
- [10] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (16): 1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
- [11] CANNON C P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [12] ROBINSON J G, FARNIER M, KREMPF M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (16): 1489-1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- [13] KATAOKA Y, HAMMADAH M, PURI, et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242 (2): 490-495. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005.
- [14] LU J M, WU M Y, YANG Z M, et al. Low LDL-C levels are associated with risk of mortality in a Chinese cohort study [J]. *Endocrine*, 2021, 73 (3): 563-572. DOI: 10.1007/s12020-021-02746-6.
- [15] SUNG K C, HUH J H, RYU S, et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and mortality outcomes in non-statin users [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (10): E1571. DOI: 10.3390/jcm8101571.
- [16] JOHANNESSEN C D L, LANGSTED A, MORTENSEN M B, et al. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2020, 371: m4266. DOI: 10.1136/bmj.m4266.
- [17] WIVIOTT S D, CANNON C P, MORROW D A, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (8): 1411-1416. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.064.
- [18] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
- [19] LEEPER N J, ARDEHALI R, DEGOMA E M, et al. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival [J]. *Circulation*, 2007, 116 (6): 613-618. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694117.
- [20] ROBINSON J G, ROSENSON R S, FARNIER M, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (5): 471-482. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037.
- [21] GIUGLIANO R P, MACH F, ZAVITZ K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (7): 633-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131.
- [22] GIUGLIANO R P, PEDERSEN T R, PARK J G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10106): 1962-1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
- [23] MICHOS E D, MARTIN S S. Achievement of very low low-density lipoprotein cholesterol levels: is it time to unlearn concern for hemorrhagic stroke? [J]. *Circulation*, 2019, 140 (25): 2063-2066. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044275.
- [24] SHIN J, CHUNG J W, JANG H S, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: a meta-analysis of 23 randomised trials [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019: 2047487319830503. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/2047487319830503.
- [25] XIE Y Y, LIU S M, ZHANG Q, et al. Associations between low-density lipoprotein cholesterol and haemorrhagic stroke [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18 (3): 204-209. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.03.011.
- [26] SUN L L, CLARKE R, BENNETT D, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (4): 569-574. DOI: 10.1038/s41591-019-0366-x.
- [27] JEONG S M, CHOI S, KIM K, et al. Association of change in total cholesterol level with mortality: a population-based study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0196030. DOI: 10.1371/journal.pone.0196030.
- [28] BLOM D J, DJEDJOS C S, MONSALVO M L, et al. Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study [J]. *Circ Res*, 2015, 117 (8): 731-741. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307071.