

中国缺血性脑卒中 血脂管理指导规范

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

2015年5月

中国缺血性脑卒中 血脂管理指导规范

组长：刘新峰

成员：徐格林 刘建荣 刘震宇 邵加庆

徐安定 刘德志 杨 昉

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

脑卒中防治系列指导规范编审委员会

主任委员：王陇德

委员：按笔划顺序

丁燕生	于生元	马长生	王文志	王玉堂	王永炎
王伊龙	王守春	王拥军	王茂斌	王金环	王祖禄
王景峰	牛小媛	牛国忠	毛颖	方玲	石进
冯晓源	母义明	吉训明	朱俊	华扬	华伟
刘鸣	刘少稳	刘文华	刘运海	刘鸣	刘建民
刘新峰	刘新通	刘煜敏	江洪	汤宝鹏	许予明
孙文	孙立忠	孙宁玲	纪立农	苏晞	杜怡峰
李玲	李广平	李天晓	李秀华	李坤成	李毅刚
杨莘	杨弋	杨文英	杨杰孚	杨艳敏	杨新春
励建安	吴立群	吴江	吴明	邱春光	佟小光
余波	宋彬	宋永斌	张运	张素	张通
张澍	张允岭	张世明	张光运	张苏明	张伯礼
张建宁	张勇	张晓龙	张鸿祺	张微微	陆正齐
陈方	陈忠	陈生弟	陈林	陈国华	陈明龙
陈柯萍	武剑	苑纯	范一木	林航	罗柏宁
金征宇	周良辅	周定标	周胜华	单春雷	赵冬
赵钢	赵钢	赵继宗	胡大一	胡盛寿	姜卫剑
骆翔	贾建平	贾绍斌	徐克	徐伟	徐如祥
徐浩文	凌锋	高颖	高小平	高连波	高润霖
高培毅	郭晓蕙	郭富强	唐其柱	黄燕	黄从新
黄东锋	黄德嘉	黄鹤	曹文锋	曹克将	崔丽英
梁兆光	宿燕岗	彭斌	葛均波	董强	韩雅玲
程敬亮	焦力群	曾进胜	游潮	谢鹏	蒲传强
蔡定芳	缪中荣	樊东升	霍勇		

卒中已经成为我国人口死亡和致残的第一位原因，最新报道2010年中国年卒中死亡人数高达170万^[1]，我国缺血性卒中患者第一年的复发率高达17.7%^[2]，显著高于西方国家。脑卒中的高发病率、高死亡率和高致残率给我国的社会经济发展带来沉重负担。

血脂异常是缺血性卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)的重要危险因素，而对不同类型卒中进行分析发现，血清总胆固醇水平升高与缺血性卒中的发生密切相关。在冠心病人群中，随着血清胆固醇水平增高，其缺血性卒中的风险相应增加，胆固醇每增加1mmol/L，缺血性卒中的风险增加25%^[3]。降低胆固醇的方法包括改变不良的生活方式和药物治疗，这两种方式均是重要的手段。常用的降血脂药物包括他汀类、烟酸类、贝特类、胆酸螯合剂及胆固醇吸收抑制剂等。本规范结合中国的国情和临床现状，旨在指导神经科医生合理地管理血脂，科学地防治脑卒中。

一、急性缺血性脑卒中血脂管理

2011年发表的北都柏林人群卒中的队列研究表明，在448例急性缺血性脑卒中患者中，早期使用他汀类药物是预后改善的独立预测因素。脑卒中后72h内增加他汀类药物剂量在各时间段均有改善生存率的可能性，急性期他汀治疗还可改善早期及1年神经功能预后，调整其他因素后仍有获益的趋势。增加他汀剂量可进一步提高生存率，改善神经功能预后^[4]。2012年Flint等^[5]对来自美国17家医院的12689例急性缺血性卒中患者资料进行了回顾性分析探讨缺血性卒中住院前及期间使用他汀与卒中后患者生存率是否具有相关性，结果表明无论在入院前是否用药，住院期间启动他汀治疗的早晚与预后有关。而且，他汀应用存在“量效”关系，高剂量组(他汀 $\geq 60\text{mg/d}$)比低剂量组($< 60\text{mg/d}$)获益更大。一项纳入了215例缺血性卒中患者的小型随机试验，其中包括126例患者未长期服用阿托伐他汀，89例长期服用他汀类药物患者。将发病时间在24h内(平均发病时间6h)服用他汀类

药物的患者随机分为停用他汀类三天组和继续给药组，该试验结果显示卒中急性期短暂停用他汀类药物可与患者三个月死亡率增加有关^[6]，而急性期继续阿托伐他汀20mg/d治疗，显著改善了患者神经功能评分，并降低了卒中患者早期神经功能缺损发生率；与停药组相比，患者梗死灶的体积也显著减少^[6]，结果表明，急性缺血性卒中患者应用他汀治疗，可显著改善患者功能预后。一项大型荟萃分析^[7]共纳入了多个国家的27项研究，共113148例患者，评估了卒中发病时他汀治疗与良好神经功能预后（改良Rankin计分法（mRS）评分0-2分）和死亡的关系。结果表明，卒中发病时正在使用他汀治疗与临床预后有关，然而，在溶栓患者中未见到这种相关性。

他汀类作为HMG-CoA还原酶抑制剂改善急性缺血性卒中预后的机制，除了调脂外，还具有“多效性”。研究发现，他汀可改善血管内皮功能，调节脑血流，促进血管新生及突触重构、抑制内皮细胞凋亡及减轻炎症反应等。体外培养内皮细胞发现，长期应用他汀类药物可使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达上调，而在停药后，Rho激酶表达水平上调且活性增加，其跨膜转运功能受到抑制，大量失活的Rho激酶聚集于细胞质，过度激活的RhoGTP酶使eNOS表达水平下调，进而抑制了NO的有效性^[8]。他汀可增强两种具有保护血管内皮功能的因子eNOS和血管内皮生长因子（VEGF）的活性，有利于改善内皮功能^[9]。他汀还通过调控核转录因子- κ B（NF- κ B）的表达，降低粘附分子、炎症因子的水平，尤其是C反应蛋白(CRP)的水平^[10]。瑞舒伐他汀疗效评估干预研究(JUPITER)^[11]中，纳入的人群LDL-C<3.4mmol/L（130mg/dl），甘油三酯<5.6 mmol/L(500mg/dl)，男性 $\geq$ 50岁，女性 $\geq$ 60岁，无心血管、卒中病史或冠状动脉粥样硬化心脏病等危症同时超敏C反应蛋白（hsCRP） $\geq$ 2.0mg/L且具有至少1种心血管危险因素，瑞舒伐他汀20mg/d可以显著降低这类人群心血管事件相对风险44%，全因死亡风险20%，亚组分析提示缺

血性卒中风险降低超过50%。还有研究表明，他汀能减轻缺血缺氧后的氧化反应^[12]，在不影响血流动力学参数的前提下^[13]，阿托伐他汀对脑梗死患者有脑保护作用。在MISTICS研究^[14]中，60例卒中患者于发病后3~12 h开始分别给予辛伐他汀40 mg/d和安慰剂，结果提示两组患者随访炎性标记物无显著差异，而他汀治疗组患者神经功能明显改善，病死率和感染发生率也没有增加。目前已开展量效依赖试验以进一步证实他汀类药物的神经保护作用^[15]。

本规范采用的证据等级和级别的定义见表1^[16]。

推荐意见：

1、发病时已服用他汀的缺血性卒中患者，在急性期继续他汀类药物治疗是合理的。(II级推荐，B类证据)

2、缺血性卒中发病前未使用他汀类药物的患者，如果没有禁忌症，发病后可早期启动他汀类药物治疗。(III级推荐，C类证据)

二、缺血性卒中预防的血脂管理

2013ACC/AHA 治疗胆固醇降低成人动脉粥样硬化性心血管风险指南和2014美国国家脂质协会血脂异常管理建议^[17,18]均强调了降低LDL-C的两种主要方式(治疗性生活方式改变、药物治疗)及其重要性。其中治疗性生活方式改变包括降低饱和脂肪酸及胆固醇摄入、控制体重及增加体力活动等。脂溶性他汀类药物(如辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀)和贝特类、氯吡格雷、华法林、地高辛、地尔硫唑、维拉帕米、大环内酯类抗生素、抗真菌药、环孢菌素、胺碘酮、瑞格列奈、那格列奈、吡咯列酮、沙格列汀、西洛他唑等，均通过CYP3A4酶代谢，临床合用时，会增加彼此的血药浓度，有可能增加肌病及其他不良反应的发生。氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀等则不经CYP3A4 途径代谢或经多途径代谢，故与其他药物在代谢水平发生相互作用的危险性较小。因此，选择他汀类药物治疗时要考

考虑药物间的相互作用，如果必须使用相互作用大的药物，则选用小剂量。卒中/TIA患者不能耐受他汀类药物时可使用烟酸类、贝特类及胆固醇吸收抑制剂等其他种类降脂药物，但对于上述药物是否能有效预防卒中再发仍证据不足，降脂药物分类及注意事项，见表2。他汀类药物治疗前及治疗中，应定期监测肌痛等临床症状及肝酶和肌酶的变化。对于有脑出血病史或脑出血高风险人群应权衡风险和获益，建议谨慎使用他汀类药物。

SPARCL (the Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 研究显示[19]，阿托伐他汀80mg/d可显著降低缺血性卒中的再发风险(RR 0.84)。SPARCL研究的亚组分析提示，他汀的预防效应并不受缺血性卒中亚型的影响，除外心源性卒中，其他卒中亚型一致获益。2011年美国心脏协会/美国卒中协会 (AHA/ASA) 卒中/TIA二级预防指南^[20]提出，对不伴冠心病的缺血性卒中/TIA患者，如有动脉粥样硬化证据，且LDL-C>100mg/dL，推荐使用他汀；对不伴冠心病的动脉粥样硬化性缺血性卒中/TIA患者，其血脂的最佳控制目标为LDL-C<70 mg/dL或LDL-C下降≥50%。2014美国卒中和短暂性脑缺血发作 (TIA) 二级预防指南建议在动脉粥样硬化源性缺血性卒中或TIA患者中，若LDL-C≥100 mg/dL、有或无其他临床ASCVD证据，推荐接受高强度他汀治疗减少卒中和心血管事件。在动脉粥样硬化源性缺血性卒中或TIA患者中，若LDL-C<100mg/dL、无其他临床ASCVD证据，推荐接受高强度他汀治疗减少卒中和心血管事件^[21]。

大量循证医学证据表明，血脂异常和心脑血管疾病均与生活方式密切相关，临床干预试验证实，适当的生活方式改变对于多数血脂异常患者能起到降低血脂的治疗效果。它是指采取积极的生活方式改善已明确的可改变的危险因素（如不健康的饮食习惯、缺少体力活动和肥胖等）。目前，国内外血脂异常防治指南多将治疗性生活方式改变作为防治血脂异常的基本和首要措施。

中国成人血脂异常防治指南^[22]中治疗性生活方式改变的基本原则是每天总脂肪的摄入量应小于总热量的30%。控制每日总热量的摄入，使体重保持在理想状态。同时，不管体重如何，都建议进行体育锻炼以减少患心脑血管疾病的风险。饮食方面应减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入，多吃蔬菜、控制主食、水果适量、多食高纤维食物，常食用奶类、豆类及其制品，多饮水，少食盐，少吃甜品，并且戒烟限酒。2011年欧洲血脂异常防治指南[23]提出，膳食因素可以直接或通过对血脂、血压和血糖等其他危险因素的作用而间接影响动脉粥样硬化发生和发展。

2014年AHA/ASA发布的卒中和TIA二级预防指南[24]进一步强调了改变生活方式的重要性，包括饮食、运动和体重管理。其建议：对缺血性卒中或TIA史的患者进行营养评估，判断营养过剩或营养不良是合理的（Ⅱa级推荐，C级证据）。对于伴有营养不良的缺血性卒中或TIA患者应进行营养咨询（Ⅰ级推荐，B级证据）。不推荐常规补充某种维生素或复合维生素（Ⅲ级推荐，A类证据）。建议减少钠摄入，每天小于2.4g，或为更好地控制血压，更低的每天小于1.5g钠摄入量也是合理的（Ⅱa级推荐，C类证据）。推荐地中海饮食，包括蔬菜、水果、全谷物、低脂乳制品、禽类、鱼类、豆类、橄榄油和坚果，限制糖类和红肉（Ⅱa级推荐，C类证据）。

推荐意见：

- 1、对于非心源性缺血性卒中/TIA患者，长期使用他汀类药物可以预防缺血性卒中/TIA的复发（Ⅰ级推荐，A类证据）。
- 2、对有动脉粥样硬化证据、LDL-C>100mg/dL(2.6mmol/L)、无已知冠心病的缺血性卒中/TIA患者推荐降胆固醇治疗。降脂推荐使用他汀类药物治疗，对有动脉粥样硬化证据的缺血性卒中/TIA患者胆固醇降低目标值为LDL-C<100mg/dL，而伴有多种危险因素的极高危患者目标值为LDL-C<70mg/dL(1.8mmol/L)或较基础值下降≥50%。（Ⅱ级推荐，B类证据）

3、若缺血性卒中/TIA患者考虑其病因可能是动脉粥样硬化所致，即使胆固醇水平正常、无冠心病，或无动脉粥样硬化证据，也应当考虑他汀类药物治疗以降低血管性事件发生风险。

(Ⅱ级推荐，B类证据)

4、服用他汀类药物达到最大治疗剂量LDL-C仍无法达标的患者或服用他汀类药物有禁忌或不耐受时，可以考虑联合或换用胆固醇吸收抑制剂或其他类降脂药物(Ⅲ级推荐，C类证据)。

5、缺血性卒中或TIA患者，推荐同时采用其他非药物方式干预，推荐使用生活方式改变包括控制体重和合理膳食等。(Ⅰ级推荐，A类证据)

三、特殊缺血性卒中人群血脂管理

脑卒中合并糖尿病

2型糖尿病患者常见的血脂紊乱是甘油三酯升高及HDL-C降低，总胆固醇和LDL-C轻度升高，与2型糖尿病患者发生心脑血管病变的高风险相关。近期公布的一项美国大型研究[25]表明，在所有年龄段，特别是<65岁的人群，不论何种种族，糖尿病患者罹患卒中的风险明显高于一般人群，是同年龄段非糖尿病人群的12倍。2013ACC/AHA ASCVD指南以及2014年美国糖尿病协会(ADA)声明指出，糖尿病本身即为心脑血管病的高危因素，合并脑卒中的糖尿病患者LDL-C治疗目标值为低于100mg/dL。糖尿病合并其他危险因素者(如已确诊的心脑血管病)为极高危，LDL-C目标值应低于70 mg/dL^[26]。对于有心血管疾病高风险的2型糖尿病人群中，在他汀类药物治疗的基础上使用降低甘油三酯和升高HDL-C的调脂药，并不能进一步降低糖尿病患者发生心脑血管病变和死亡的风险。

推荐意见：

1、合并糖尿病的卒中患者无论其基线LDL-C水平如何，都应在生活方式干预的基础上加用他汀类药物治疗。(Ⅰ级推荐，A

类证据)。

2、卒中患者伴糖尿病是卒中复发的极高危状态，此类患者不论基线LDL-C水平如何，均推荐他汀治疗，LDL-C治疗目标值 $<70\text{mg/dL}$ (1.8 mmol/L)或LDL-C降30–40% (II级推荐，B类证据)。

肾脏疾病或肾功能异常

全世界每10个人中就有1个人患有慢性肾脏疾病，慢性肾脏病(CKD)患者发生冠心病及卒中的风险极高，然而这类患者长期接受他汀治疗的风险获益比一直存在争议。Douglas等的荟萃分析[27]发现对于尿白蛋白或尿蛋白阳性的患者，他汀治疗初始的6个月内可以显著降低尿白蛋白或尿蛋白，尿蛋白水平越高的患者，他汀治疗对于尿蛋白的降低作用越显著。CARE (the Cholesterol And Recurrent Events) 研究亚组的分析[28]肯定了普伐他汀对中重度肾脏疾病患者的疗效，并更为显著地减慢尿蛋白阳性患者肾功能不全的进展。最近的LIVES (The LIVALO Effectiveness and Safety) 研究^[29]是一项纳入20279例日本患者的关于匹伐他汀疗效和安全性的中大规模、前瞻性研究，亚组分析提示3119例CKD患者的估算肾小球滤过率(eGFR)明显升高(平均升高 5.4ml/min/1.73m^2)，且这种获益呈时间依赖性。心肾保护研究(SHARP)^[30]是一项全球多中心、双盲、安慰剂对照试验，共纳入慢性肾功能不全患者9438例(其中需透析的患者3191例)，随机分为两组，分别接受依折麦布10mg联合辛伐他汀20mg或安慰剂治疗。结果表明，他汀联合依折麦布治疗显著降低了慢性肾功能不全患者的动脉粥样硬化事件发生率，但依折麦布10mg联合辛伐他汀20mg并未能延缓CKD向终末期肾病发展。而PREVEND IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) 研究^[31]入组微量白蛋白尿患者864例，发现普伐他汀治疗和尿蛋白下降没有明确关系。

由此可见，他汀治疗可以安全地在CKD患者中使用，没有证

据表明基础肾脏病会增加他汀治疗引起肾脏不良反应的风险。
推荐意见：

1、慢性肾脏疾病（CKD）患者是心脑血管疾病极高危人群，降低LDL-C可降低CKD患者的心脑血管事件风险。（Ⅱ级推荐，B类证据）

2、在年龄 ≥ 50 岁、 $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 但未接受慢性透析或肾移植（G3a-G5）的缺血性卒中患者中，推荐应用他汀类药物或他汀联合依折麦布治疗（Ⅰ级推荐，A类证据）；在年龄 ≥ 50 且 $eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的CKD患者中（G1-G2），推荐应用他汀类治疗（Ⅰ级推荐，B类证据）；18—49岁、 $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、未接受透析或肾脏移植的患者，合并缺血性卒中病史建议使用他汀治疗（Ⅰ级推荐，A类证据）。

肝脏疾病或肝功能异常

长期他汀类药物治疗可降低心血管事件的发生率，但在肝功能异常患者中其治疗的安全性及有效性尚存争议。肝酶升高是他汀类药物主要的不良反应之一，但大量研究及临床实践表明这一不良反应发生率极低，不足以影响其临床应用。2006年美国国家脂质协会（NLA）肝脏专家小组和他汀类药物安全性评价工作组认为他汀治疗与血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）水平升高之间存在相关性。但使用他汀类药物导致无症状的AST或ALT水平升高超过3倍正常上限（ULN）的比率 $\leq 1\%$ ，但使用高剂量时则达2%—3%^[32]。

研究表明他汀治疗导致的AST或ALT水平升高超过3倍ULN常呈一过性现象，即使继续原剂量治疗，70%的患者转氨酶仍可自然恢复^[33]。希腊阿托伐他汀及冠心病评估（GREACE）研究^[34]给1600例冠心病患者他汀类药物治疗或常规治疗，发现在轻中度肝功能异常的患者中，他汀类药物治疗有可能安全地降低心脑血管

管病死率。

有证据显示，需要他汀类药物治疗的肝酶升高、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、丙肝、肝硬化、肝移植和肝癌患者可能从他汀治疗中获益^[34,35,36]。但临床医生应该了解治疗丙型肝炎或乙型肝炎的部分药物与他汀类药物存在相互作用^[37]。

推荐意见：

1、对于有肝炎、肝硬化或其他肝损伤病史的缺血性卒中患者，在评估其获益风险比的基础上可考虑使用他汀类药物，必要时可联用保肝药物。活动性肝脏疾病或转氨酶持续升高的患者应暂时停用他汀类药物。（Ⅱ级推荐，B类证据）

2、药物治疗时必须监测肝功能和肌酶，如AST/ALT超过3倍正常上限，暂停给药，停药后每周复查肝功能，直至正常。当肝酶正常后可考虑重新重新试用原有他汀药物或其他调脂药物。

（Ⅲ级推荐，C类证据）

四、出血性卒中患者的血脂管理

尽管SPARCL研究显示他汀类药物治疗组患者出血性卒中有所增加，但2012年一项荟萃分析^[38]显示致死性出血性卒中则没有明显增加，总体获益明显大于出血风险。一项新的回顾性研究表明^[39]，与住院期间未进行他汀类药物治疗的患者相比，住院期间进行他汀类药物治疗的出血性卒中患者的存活率较好，也更易出院回家或去康复中心恢复治疗。但对于一些出血风险较高的人群如淀粉样血管病，仍然可能造成他汀类药物使用风险增加，应避免使用。总之，出血性卒中患者应根据临床具体情况，权衡风险和获益，个体化使用他汀并加强监测。

推荐意见：

1、对于有脑出血病史或脑出血风险较高的缺血性卒中患者，在评估风险获益比的基础上，可考虑使用他汀类药物。（Ⅲ级推荐，C类证据）

总结

秦桐

许多方法可以安全地降低血胆固醇水平，包括饮食和运动及药物治疗，这些措施都能够降低高危人群的缺血性卒中风险。特定剂量的他汀类药物的治疗证据最充分，但是为每一个患者确定治疗方案时应该根据临床情况判断。大量的文献报道了临床所见他汀服用者出现的各种不良反应，其中部分不良反应可能与他汀直接相关，它不仅与个体遗传基因相关，也与患者同时服用的药物（或食物）所产生的相互作用关系密切。为了尽可能降低他汀不良反应的发生率，对于中国人，所有他汀均采用较小剂量开始治疗是明智的。本规范旨在成为临床医生临床实践过程中的有效指导工具。

他汀类药物	A类证据
他汀类药物	B类证据
他汀类药物	C类证据
他汀类药物	D类证据

表1 中国急性缺血性卒中诊治指南
推荐使用的推荐强度和证据等级[ABC]

推荐强度	
I 级	基于A级证据或专家高度一致的共识
II 级	基于B级证据和专家共识
III 级	基于C级证据和专家共识
IV 级	基于D级证据和专家共识
治疗推荐	
A类证据	多个随机对照试验(RCT)的Meta分析或系统评价; 多个RCT或1个样本量足够的RCT(高质量)
B类证据	至少1个较高质量的RCT
C类证据	未随机分组但设计良好的对照试验, 或设计良好的队列研究或病例对照研究
D类证据	无同期对照的系列病例分析或专家意见
诊断推荐	
A类证据	多个或1个样本量足够、采用了参考(金)标准、盲法评价的前瞻性队列研究(高质量)
B类证据	至少1个前瞻性队列研究或设计良好的回顾性病例对照研究, 采用了金标准和盲法评价(较高质量)
C类证据	回顾性、非盲法评价的对照研究
D类证据	无同期对照的系列病例分析或专家意见

表2 降脂药物分类及注意事项

药物种类	主要考虑因素
HMG-CoA还原酶抑制剂	需监测肝功能
（他汀类：	部分患者会出现肌痛和肌肉无力
辛伐他汀	肌病和横纹肌溶解（罕见）
普伐他汀	辛伐他汀与氨氯地平或雷诺嗪联合使用时，其
阿托伐他汀	剂量不应超过20mg /d
瑞舒伐他汀）	他汀类强化治疗会轻微增加糖尿病新发率，其风险低于相关心血管事件减少的获益
贝特类	
（非诺贝特	GI综合征，胆石症可能，血清肌酐水平增高
吉非贝齐	可能增强口服抗凝血药作用
非诺贝特酸）	吉非贝齐可↑纤维蛋白原水平
	吉非贝齐和非诺贝特可↑高半胱氨酸
	与他汀类联合使用时会出现肌病/横纹肌溶解（罕见）
烟酸类	常见副作用有颜面潮红、瘙痒、腹部不适、肝毒性（罕见但严重）、恶心及胃溃疡
（烟酸）	较高剂量对血糖会产生有害影响
	增加尿酸水平，可能导致痛风
胆酸螯合剂	可能↑血清TG
（考来烯胺	常见GI事件
考来替泊	潜在的药物间相互作用
考来维仑）	可减少叶酸和脂溶性维生素（如维生素A、D和K）吸收
胆固醇吸收抑制剂	肌病/横纹肌溶解（罕见）
（依折麦布）	与他汀类或非诺贝特联用时，药物相关风险依然存在，如肌病/横纹肌溶解，胆石症

缩略词：apo，载脂蛋白；GI，胃肠道；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；HMG-CoA，羟甲基戊二酸-辅酶A；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯；VLDL-C，极低密度脂蛋白胆固醇；TC，总胆固醇。

参考文献

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381:1987–2015.
- [2] Wang Y, Xu J, Zhao X, Wang D, Wang C, Liu L, Wang A, Meng X, Li H, Wang Y, Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype. *Stroke* 2013;44(5):1232–7.
- [3] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al., Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*, 2003. 32(4): 563–72.
- [4] Ni Chroínnín D, Cailaly EL, Duggan J, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: The North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2011, 42: 1021–1029.
- [5] Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012, 43:147–154.
- [6] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al., Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007. 69(9): 904–10.
- [7] Ní Chróinín D, Asplund K, sberg S, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):448–56.
- [8] Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of Rho GTPase gene transcription. *Circulation*, 2000, 102: 3104–3110.
- [9] Chen X N, Xu J, Feng Z, et al. Simvastatin combined with nifedipine enhances endothelial cell protection by inhibiting ROS generation and activating Akt phosphorylation[J]. *Acta Pharmacol Sin*. 2010, 31(7): 813–820.
- [10] Veillard N R, Mach F. Statins: the new aspirin?[J]. *Cell Mol Life Sci*. 2002,

- 59(11): 1771-1786.
- [11] Ridker P M, Danieison E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosvastatin; a prospective study of the JUPITER trial[J]. *Lancet*. 2009, 373(9670): 1175-1182.
- [12] Nagotani S, Hayashi T, Sato K, et al. Reduction of cerebral infarction in stroke-prone spontaneously hypertensive rats by statins associated with amelioration of oxidative stress[J]. *Stroke*. 2005, 36(3): 670-672.
- [13] Yrjanheikki J, Koistinaho J, Kettunen M, et al. Long-term protective effect of atorvastatin in permanent focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*. 2005, 1052(2): 174-179.
- [14] Montaner J, Chacon P, Krupinski J, et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: A safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol*. 2008, 15: 82-90.
- [15] Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB, et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2008, 3(3): 210-8.
- [16] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43:146-153.
- [17] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
- [18] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014 Sep-Oct;8(5):473-88.
- [19] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2006, 355(6): 549-59.

- [20] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al., Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011, 42(1): 227-76.
- [21] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236.
- [22] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会。中国成人血脂异常防治指南。中华心血管病杂志。2007, 35 (5): 390-419.
- [23] The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*. 2011, 32:1769-1818.
- [24] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke*. 2014, 45(7):2160-236.
- [25] Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013, 44(6):1500-4.
- [26] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012, 18(Suppl 1):1-78.
- [27] Douglas K, O' Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006, 145:117-24.
- [28] Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular

- events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110:1557-63.
- [29] Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(6):601-9.
- [30] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010; 160:785-794.
- [31] Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004; 110:2809-16
- [32] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR, National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006; 97:89C-94C.
- [33] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(supple):89-94.
- [34] Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al, GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376(9756):1916-22
- [35] Bader T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins. *Lancet*. 2010; 376 (9756): 1882-3.
- [36] Onofrei MD, Butler KL, Fuke DC, et al. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(4):522-9.
- [37] R tz Bravo AE, Tchambaz L, Kr henbühl-Melcher A, et al. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with

- dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf.* 2005, 28(3):263-75.
- [38] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012, 43(8):2149-56.
- [39] Flint AC, Conell C, Rao VA. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. *JAMA Neurol.* 2014, 71(11):1364-71.
- [40] Aschberg FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of losinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004, 110:1809-16.
- [41] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. National lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006, 97:93C-94C.
- [42] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006, 97(suppl):89-94.
- [43] Atiyeh VG, Tsiomelos K, Gosline TD, et al. GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010, 376(9756):1916-23.
- [44] Badier T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins. *Lancet.* 2010, 376(9756):1883-3.
- [45] Ortel MD, Butler KL, Fuke DC, et al. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy.* 2008, 28(4):523-9.
- [46] Rix Bravo AE, Tchamkatz L, Kriebitzsch-Meinert A, et al. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with