

# 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识

■ 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识组

**【编者按】** 卒中已成为中国人口死亡和致残的第一位原因, 尽管脑血管病的诊疗技术不断提高, 但缺血性卒中的病死率、复发率和致残率仍居高不下, 危险因素的全面管理对减少复发和残疾至关重要。血脂异常是公认的缺血性卒中/短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的可控危险因素之一, 为了更好地指导神经科医师的临床实践, 本刊组织我国部分神经科专家, 在参考旧版《他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识》(以下简称共识) 基础上<sup>[1]</sup>, 全面复习他汀相关最新文献, 结合中国国情和临床现状, 制定更新版《他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识》, 并附以研究证据等级及推荐强度(表1<sup>[2]</sup>), 以期指导神经科医师合理地使用他汀类药物, 科学地防治缺血性卒中/TIA。

**【关键词】** 他汀; 治疗; 卒中; 缺血性; 短暂性脑缺血发作

## 1 卒中的流行病学

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<sup>[3]</sup>。卒中相关的死亡约占人口总死亡人数的20%<sup>[4-5]</sup>。我国的卒中病死率是日本、美国、法国的4~6倍<sup>[6]</sup>。因地域不同我国卒中发病率数据不尽相同, 卒中高发地区(黑龙江、西

藏、吉林、辽宁、新疆、河北、内蒙古、北京及宁夏) 卒中发病率为236.2/10万, 而卒中高发地区以外的发病率为109.7/10万<sup>[7]</sup>。全国大约每年新发卒中250万例<sup>[8]</sup>。

据2011年世界银行报告预测, 2010-2030年中国卒中患者人数将增加近4倍, 总人数预计将达3177万<sup>[6]</sup>。中国卒中亚型中近70%患者

## 基金项目

北京市科委脑卒中急性期四项内科关键诊疗技术规范研究项目

(D101107049310005)

北京市科委缺血性卒中医疗服务标准的推广应用项目 (Z121100005512016)

国家科技支撑计划项目 (2011BAI08B02)

## 通信作者

王拥军

yongjunwang1962@gmail.com

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<sup>[2]</sup>

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

注: RCT: 随机对照试验

为缺血性卒中<sup>[9]</sup>。最新发表的一篇中国人群的研究数据显示我国缺血性卒中年复发率高达17.7%<sup>[10]</sup>。无论是卒中的初发,还是卒中的复发,高胆固醇血症,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高是重要的可控危险因素之一。据全球最新血脂流行病学研究发现,以中国为主要人口的亚太地区人群总胆固醇水平逐年升高,而同期欧美发达国家已呈下降趋势<sup>[11]</sup>。2012年,国内学者研究数据<sup>[12]</sup>显示,全国约有2.2亿(22.5%)成年人总胆固醇水平边缘性升高(5.18~6.21 mmol/L),约有0.9亿(9.0%)成年人总胆固醇水平 $\geq 6.22$  mmol/L,这一数据远高于中国人群10年前的统计结果<sup>[13]</sup>。而他汀类药物作为降低胆固醇的一线药物,在中国缺血性卒中患者中的应用严重不足,他汀类药物安全规范的使用亟待提高<sup>[14]</sup>。

## 2 他汀类药物与缺血性卒中中的一级预防

降低胆固醇是缺血性卒中一级预防的重

要措施之一<sup>[1]</sup>。降低胆固醇的方法除了生活方式改变外,目前认为药物治疗是最主要的治疗手段<sup>[15]</sup>。常用的降低胆固醇的药物包括他汀类药物、烟酸、树脂、胆酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂等<sup>[16]</sup>。他汀类药物作为羟甲基戊二酸单酰辅酶A(hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的抑制剂,可以减少肝脏中胆固醇的合成,显著降低卒中风险,目前已经成为降低LDL-C水平,预防卒中的重要治疗手段之一<sup>[17]</sup>(表2<sup>[18]</sup>)。2004年发表的一篇关于他汀类药物预防卒中的Meta分析<sup>[19]</sup>纳入26项研究,总计95 000例患者,基线平均LDL-C $>3.9$  mmol/L(150 mg/dl),研究结果显示他汀治疗后卒中发生率由3.4%降至2.7%,卒中的相对风险减少21%,且不增加颅内出血风险。3.9 mmol/L这一LDL-C切点值,曾被欧洲《2008年缺血性卒中/TIA管理指南》<sup>[20]</sup>,推荐作为卒中一级预防启动他汀治疗的阈值。2013年2月最新发表的Meta分析<sup>[21]</sup>纳入了61项研究,187 038例伴有心血管疾病或者有心血管疾病风

表2 NCEP ATP III关于LDL-C目标、治疗生活方式改变的阈值、不同危险分类的药物治疗及基于近期临床研究证据的治疗建议<sup>[18]</sup>

危险分类	LDL-C目标	治疗性生活方式改变	考虑药物治疗**
高危: CHD*或CHD等危症 <sup>△</sup> (10年风险 $>20\%$ )	$<100$ mg/dl (选择性治疗目标: $<70$ mg/dl) <sup>  </sup>	$\geq 100$ mg/dl <sup>††</sup>	$\geq 100$ mg/dl <sup>△</sup> ( $<100$ mg/dl: 考虑药物治疗)**
中度高危: 2 <sup>+</sup> 项危险因素 <sup>++</sup> (10年风险 $10\% \sim 20\%$ ) <sup>§§</sup>	$<130$ mg/dl <sup>§</sup>	$\geq 130$ mg/dl <sup>††</sup>	$\geq 130$ mg/dl ( $100 \sim 129$ mg/dl: 考虑药物治疗) <sup>▲</sup>
中危: 2 <sup>+</sup> 项危险因素(10年风险 $<10\%$ ) <sup>§§</sup>	$<130$ mg/dl	$\geq 130$ mg/dl	$\geq 160$ mg/dl
低危: 0~1项危险因素 <sup>§</sup>	$<160$ mg/dl	$\geq 160$ mg/dl	$\geq 190$ mg/dl ( $160 \sim 189$ mg/dl: 可选降LDL药物治疗)

注: \*CHD指心肌梗死、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、冠脉手术(血管成形术或心脏搭桥手术)史,或临床显著心肌缺血证据;

<sup>△</sup>CHD等危症包括动脉粥样硬化性疾病[外周动脉疾病、腹主动脉瘤、颈动脉疾病(短暂脑缺血性发作或颈动脉卒中或颈动脉闭塞 $>50\%$ )、糖尿病, 2<sup>+</sup>项危险因素伴10年CHD风险 $>20\%$ ]的非冠脉临床证据;

<sup>++</sup>危险因素包括吸烟、高血压(血压 $\geq 140/90$  mmHg或降压药物治疗)、低HDL-C( $<40$  mg/dl)、早发CHD家族史(男性 $<55$ 岁;女性 $<65$ 岁)、年龄(男性 $\geq 45$ 岁;女性 $\geq 55$ 岁);

<sup>§§</sup>10年风险电子计算器: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol);

<sup>§</sup>几乎所有有0或1项危险因素的患者,其10年风险 $<10\%$ ,因此有0或1项危险因素的患者,没有必要进行10年风险评估;

<sup>||</sup>非常高危患者的LDL-C目标 $<70$  mg/dl,高TG水平患者的非HDL-C $<100$  mg/dl;

<sup>§</sup>LDL-C目标 $<100$  mg/dl;

<sup>††</sup>任何有生活方式相关危险因素(例如肥胖、缺乏体力活动、TG升高、低HDL-C、代谢综合征)的高危或中度高危患者,无论LDL-C水平,都适合进行生活方式改变以修正这些危险因素;

<sup>\*\*</sup>进行降LDL-C药物治疗时,建议治疗强度可使LDL-C降幅至少达到 $30\% \sim 40\%$ ;

<sup>△</sup>若基线LDL-C $<100$  mg/dl,可选择降LDL-C药物进行治疗,该方法基于多项临床试验结果。若高危患者的TG水平高或HDL-C水平低,可考虑贝特类或烟酸联合降LDL药物进行治疗;

<sup>▲</sup>对于中度高危患者,基线或生活方式改变治疗时LDL-C为 $100 \sim 129$  mg/dl,可开始采用降LDL-C药物治疗以达到LDL-C $<100$  mg/dl,该治疗方法基于多项临床实验结果;

NCEP ATP III: 美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

险的患者, 汇总分析了各类他汀在总体人群中(包括卒中一级预防和二级预防人群)的疗效, 结果显示长期的他汀治疗显著降低总体卒中事件18%。其中一级预防人群中, 卒中初发风险降低20%。

多年来, 针对合并不同危险因素的各类人群的他汀类药物的研究, 一致性地证实长期的他汀治疗能够显著降低这类危险人群卒中的初发风险。在高血压人群中, 盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点试验降脂分支研究(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA)结果<sup>[22]</sup>显示, 阿托伐他汀10 mg能够降低高血压患者发生卒中风险27%。对糖尿病人群, 阿托伐他汀糖尿病合作研究(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS)显示阿托伐他汀10 mg可降低2型糖尿病患者发生卒中风险48%<sup>[23]</sup>。在冠状动脉粥样硬化性心脏病的人群中, 治疗新目标(Treating to New Target, TNT)研究提示阿托伐他汀80 mg能够降低冠状动脉粥样硬化性心脏病患者发生卒中风险25%<sup>[24]</sup>。新近的瑞舒伐他汀疗效评估干预(Justification for the Use of Statins in Primary Prevention; an Intervention Trail Evaluating Rosuvastatin Study, JUPITER)的一级预防研究<sup>[25]</sup>中, 纳入的人群LDL-C<3.4 mmol/L (130 mg/dl), 甘油三酯(triglyceride, TG)<5.6 mmol/L (500 mg/dl), 男性≥50岁, 女性≥60岁, 无心血管、卒中病史或冠状动脉粥样硬化性心脏病等危症同时超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)水平≥2.0 mg/L且具有至少1种心血管疾病危险因素[高血压、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)低、吸烟或早发冠状动脉粥样硬化性心脏病家族史], 瑞舒伐他汀20 mg/d可以显著降低这类人群的主要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%以上<sup>[26]</sup>。

从卒中一级预防的角度看, 尽管来自中国人群的资料相对匮乏, 但大量来自欧美人群的研究证实颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)增厚及颈动脉粥样硬化性病变是缺血性卒中的预测因素<sup>[27-28]</sup>。一项纳入8项观察性研究<sup>[29]</sup>, 入选3万余人的荟萃分析提示, 颈动脉IMT每增厚0.01 mm, 卒中风险递增10%。一项长达10年的随访研究<sup>[30]</sup>提示, 颈动脉粥样硬化性斑块与卒中风险相关。大血管动脉粥样硬化斑块的核心成分与胆固醇水平关系密切, 并得到了病理学<sup>[31]</sup>和影像学<sup>[32]</sup>研究的证实。多年来, 不同剂量、不同种类、不同治疗时间的各类他汀药物的研究, 一致性地显示在颅外动脉粥样硬化性斑块的随访过程中观察到斑块逐渐趋于稳定、斑块进展延缓及斑块逆转的趋势<sup>[33-38]</sup>。

针对尚未发生卒中的伴有颅外大动脉粥样硬化的人群, 他汀类药物的治疗可以减少心脑血管事件初发的风险<sup>[39]</sup>。按照美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Plan III, NCEP ATP III)原则, 颈动脉狭窄超过50%(定义为冠状动脉粥样硬化性心脏病等危症), 或者狭窄不足50%但危险分层已达高危的患者, 应按照国家高危分层积极强化他汀治疗至LDL-C目标值<2.6 mmol/L (100 mg/dl), 极高危患者LDL-C目标值建议<1.8 mmol/L (70 mg/dl)。

是否可将无症状性颅外动脉狭窄的他汀治疗的做法直接外推至无症状性颅内动脉硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS), 目前还缺乏足够依据。中国香港人群的研究<sup>[40]</sup>提示, 无症状性颅内动脉狭窄在老年人, 伴有高血压、糖尿病和高血脂的高危人群中, 发生率高达29.6%。中国人群中

33%~37%的缺血性卒中与ICAS有关<sup>[41]</sup>,这一比例显著高于西方人群<sup>[42]</sup>。无症状性ICAS的自然史并不明确,基于中国人群的研究提示,与ICAS关系最密切的危险因素是年龄、高血压和糖尿病<sup>[40, 43-44]</sup>。而新近西方人群的研究<sup>[45]</sup>提示,LDL-C水平与ICAS的进展相关。2009年一项纳入40例的小样本量的观察性研究,利用磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)评价ICAS的进展<sup>[46]</sup>,研究结果提示,阿托伐他汀(40 mg/d)治疗6个月以上,可以观察到50%以上的患者ICAS逆转,30%以上的患者ICAS稳定。200例基于经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)诊断的中国无症状性ICAS人群,随访4~60个月的结果提示总体卒中风险3.8%,第一年卒中风险只有0.5%,第二年累计卒中风险1.6%,合并糖尿病和颈动脉斑块会增加卒中风险。这一中国人群的观察性研究提示某些低危ICAS患者卒中风险并不高,如果不加以区分,过于“积极”的他汀治疗对于这部分群体显然并不适宜。如何在众多的无症状性ICAS人群中筛选出卒中高危患者给予积极他汀治疗,或许华法林和阿司匹林治疗症状性颅内动脉疾病的比较(Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease, WASID)研究中“易损的颅内动脉狭窄”的特征对于无症状性的ICAS患者有重要的借鉴价值。ICAS伴有如下特征<sup>[47]</sup>提示为卒中高危个体:严重的颅内动脉狭窄(>70%);同时伴有颅外动脉狭窄;颅内动脉狭窄的数量超过1处;颅内动脉狭窄不断进展;颅内动脉的斑块成分有易损特征;微栓子监测阳性。在无症状ICAS人群中,建议筛选出具有高危特征的ICAS患者给予积极的他汀治疗。

**共识1 缺血性卒中/TIA的一级预防,应在生活方式改变的基础上,参考NCEP ATP III原则,针对不同危险水平所对应的LDL-C目标**

**值,个体化地分层启动他汀治疗(I类推荐, A级证据)。**

**共识2 具有高危特征的颅内、颅外动脉硬化患者推荐强化他汀治疗以预防首发卒中风险,建议将LDL-C目标值控制<2.6 mmol/L(I类推荐, B级证据);对于极高危患者建议将LDL-C目标值控制<1.8 mmol/L(II类推荐, B级证据)。**

**共识3 LDL-C水平<3.4 mmol/L,男性≥50岁,女性≥60岁,无心脑血管病史或冠状动脉粥样硬化性心脏病等危症但至少一种危险因素且hsCRP≥2.0 mg/L人群,长期的他汀治疗,可以减少卒中风险及死亡(II类推荐, B级证据)。**

### 3 他汀类药物与缺血性卒中/TIA急性期治疗

2011年发表的北都柏林人群卒中的前瞻性研究<sup>[48]</sup>共纳入448例缺血性卒中患者,结果显示卒中后72 h内启用他汀治疗与缺血性卒中后近期及远期死亡率下降显著相关。同年的一项回顾性研究<sup>[49]</sup>入选178例卒中后接受静脉溶栓的患者,结果显示卒中后24 h内启动他汀治疗可显著改善溶栓患者24~72 h神经功能缺损及3个月时的功能预后,且未增加颅内出血风险。2012年,一项研究<sup>[50]</sup>纳入12 689例缺血性卒中患者,与住院时未使用他汀者相比,院内开始他汀治疗者1年生存率提高45%,而入院前使用他汀者,其住院期间停药死亡风险增加2.5倍;无论入院前是否使用他汀,入院后越早启动他汀治疗,死亡风险越低,预后越好;且住院前、住院期间服用≥60 mg/d他汀的患者,其死亡率相对于服用<60 mg/d者有更进一步的显著降低,提示早期他汀类药物的使用存在“剂量-效应”关系。2013年1月Stroke杂志发表的最新他汀类药物的系统评价,纳入113 148例患者,结果提示<sup>[51]</sup>,卒中前使用他汀与改善卒中结局、降低死亡风险相关;且卒中后72 h内使用

他汀与改善卒中结局及降低死亡风险相关。上述这些研究,为缺血性卒中早期使用他汀提供了重要的参考依据。

2012年关于他汀多效性的一篇综述<sup>[52]</sup>中指出,他汀类药物具有抗炎、抗栓及血管活性作用,可增加脑血流再灌注,减少自由基,促进新生血管及神经细胞的再生,减小梗死体积,改善卒中预后。尽管多年来他汀类药物的多效性及神经保护作用得到了不同基础研究及部分临床研究的证实,但他汀对急性卒中结局的确切影响及他汀多效性对卒中结局的积极作用,仍需高质量的前瞻性随机对照研究进一步证实。

尽管目前指南未对急性缺血性卒中早期启动他汀治疗的时机做出具体的推荐和建议,但基于目前现有的证据和观点,有理由认为发生缺血性卒中后早期启动他汀治疗是有益的。鉴于目前针对TIA急性期他汀有关的研究相对匮乏,将急性缺血性卒中启动他汀治疗的建议和做法外推到TIA急性期是具有临床实用价值的。

**共识4** 在服用他汀类药物的过程中发生的缺血性卒中/TIA患者,卒中发生后应继续服用他汀治疗(Ⅱ类推荐, B级证据);卒中发生前未服用他汀的患者,卒中发生后建议早期启动他汀治疗(Ⅱ类推荐, C级证据)。

#### 4 他汀类药物与缺血性卒中/TIA的二级预防

2010年发表的《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南》<sup>[53]</sup>推荐他汀类药物作为缺血性卒中二级预防治疗手段,降低卒中复发的风险。该建议的理论基础来自2006年强化降低胆固醇预防卒中(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)研究的结论<sup>[54]</sup>。SPARCL研究是迄今唯一一项专门针对非心源性卒中/TIA二级预防的前瞻性随机双盲对照研究,研究结果显示阿托伐他汀强化治疗(80 mg/d)近5年

可使卒中/TIA相对危险降低23%,致死性卒中相对危险降低43%,冠状动脉粥样硬化性心脏病事件相对危险降低42%。SPARCL研究的亚组分析<sup>[55-60]</sup>亦表明不同亚型、不同性别、不同年龄、不同基线胆固醇水平的缺血性卒中患者,以及无论患者基线时是否存在颈动脉狭窄、是否存在糖尿病,均有不同程度的获益。因此,他汀类药物治疗及预防非心源性缺血性卒中和其他血管事件时不必考虑缺血性卒中亚型的不同。即使病因不明的青年卒中患者也有可能从他汀的治疗中获益<sup>[61]</sup>。一项纳入20项研究,23 577例患者的荟萃分析证实,他汀可显著降低心房颤动的发生或复发风险<sup>[62]</sup>。因此,新近发表的国际二级预防指南中不再对非心源性卒中进行特别限定,新指南指出,具有动脉粥样硬化证据的缺血性卒中患者均是适宜接受他汀类药物治疗的人群<sup>[63]</sup>。

在SPARCL研究事后分析中<sup>[64]</sup>,与降脂幅度小于50%相比较,应用阿托伐他汀使LDL-C水平降幅超过50%的患者,其卒中复发风险显著降低31%;LDL-C降至 $<1.8$  mmol/L (70 mg/dl)与降至 $\geq 2.6$  mmol/L (100 mg/dl)相比,卒中再发风险显著降低28%且LDL-C降低幅度增大并不增加出血性卒中风险。在此基础上,有理由认为对无已知冠状动脉粥样硬化性心脏病的动脉粥样硬化性缺血性卒中/TIA患者,为达到最佳疗效,合适的靶目标为LDL-C下降 $\geq 50\%$ 或LDL-C $<1.8$  mmol/L (70 mg/dl);对有动脉粥样硬化证据、LDL-C $\geq 2.6$  mmol/L (100 mg/dl)、无已知冠状动脉粥样硬化性心脏病的缺血性卒中/TIA患者推荐积极降脂<sup>[63]</sup>。

尽管大多数患者在他汀单药治疗时即可达到目标LDL-C水平,但仍有部分患者达标困难或无法耐受高剂量他汀,针对这类患者,应该考虑联合或换用胆固醇吸收抑制剂或其他降脂药物,以减少血管事件风险<sup>[65-66]</sup>。

**共识5** 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类推荐, B级证据)。

**共识6** 对于有动脉粥样硬化证据的缺血性卒中/TIA,如果LDL-C水平 $\geq 2.6$  mmol/L,建议使用他汀治疗以减少卒中复发风险,将LDL-C降至 $< 2.6$  mmol/L以下(I类推荐, B级证据)。为达到最佳疗效,合适的靶目标值为LDL-C下降 $\geq 50\%$ 或LDL-C水平 $< 1.8$  mmol/L(II类推荐, B级证据)。

**共识7** 服用他汀类药物达到最大治疗剂量LDL-C仍无法达标的患者和(或)服用他汀类药物有禁忌时,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(II类推荐, C级证据)。

## 5 他汀类药物的安全性

他汀类药物在各类人群的临床应用已近20年,大量的证据表明长期使用他汀类药物总体上是安全的。

**5.1 他汀类药物与脑出血** 2006年经典的卒中二级预防研究——SPARCL研究提示大剂量强化他汀治疗组和对照组相比,颅内出血轻度增加,尽管出血性卒中导致的死亡与安慰剂对照组相比差异无显著性<sup>[54]</sup>。这一研究的事后分析<sup>[67]</sup>表明既往有脑出血病史、2级以上高血压(BP $> 160/100$  mmHg)、使用他汀、男性及增龄是增加脑出血相关的主要因素,但颅内出血风险与LDL-C降低幅度或LDL-C治疗后的水平并无相关性。

为慎重起见,2008年旧版《共识》<sup>[1]</sup>推荐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研究发表以后,陆续有关他汀降脂和脑出血相关的研究不断出现。2012年发表的他汀与颅内出血回顾性队列研究<sup>[68]</sup>纳入17 872例大样本的急性缺血性卒中后接受他汀治疗的研究,平均随访4.2年,结果提示他汀治疗不增加

总体人群的颅内出血风险;多变量回归模型显示,基线存在出血性卒中、口服抗凝药及抗血小板药物是颅内出血的强预测因子。2012年一项纳入1055例溶栓患者的Meta分析<sup>[69]</sup>提示既往他汀用药史可使接受静脉溶栓治疗患者的脑出血风险加倍,但入组的研究数据提示抗血小板药物与他汀类药物间对于脑出血存在交互作用,其中两项研究显示口服抗血小板药物是颅内出血的独立预测因素,因此既往他汀用药史应被视为溶栓后颅内出血的混杂因素而非直接原因,但仍不能排除他汀类药物与抗血小板药物对出血风险存在叠加甚至协同效应。现有资料表明,针对一级预防人群,他汀类药物不增加颅内出血风险;针对二级预防人群,尽管总体人群不增加颅内出血风险,且出血风险与降脂强度不相关,但对于二级预防人群中一些出血风险高危的个体,应根据临床具体情况,权衡风险和获益,个体化使用他汀并合理监测。

**5.2 他汀类药物与新发糖尿病** 2010年纳入9万例患者13项各类他汀治疗的随机对照研究的Meta分析<sup>[70]</sup>表明,他汀类药物治疗可使新发糖尿病相对危险增加9%,且他汀类药物对糖尿病的影响具有“类效应”,而非某一种他汀的特点,该研究还显示大剂量他汀治疗较中等剂量他汀会使新发糖尿病相对风险增加12%<sup>[71]</sup>。基于上述原因,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)要求所有他汀类药物说明书中增加关于他汀对偶发性糖尿病及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和(或)空腹血糖影响的信息<sup>[72]</sup>。新近多项研究提示,他汀增加新发糖尿病的风险主要表现在新发糖尿病的高危个体中:包括代谢综合征、他汀治疗时已有空腹血糖受损( $> 5.6$  mmol/L)、重度肥胖[体重指数(body mass index, BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>]、HbA1c升高( $> 6\%$ )、空腹甘油三酯水平升高( $> 1.7$  mmol/L)及高血压病史<sup>[73-74]</sup>。临床实践中,可以针对这部分新

发糖尿病高危人群加强血糖监测。多数大规模的研究证实常规剂量的他汀不影响糖尿病患者,尤其是非糖尿病患者的糖代谢。多年积累的大量证据表明,糖尿病患者是他汀治疗的主要获益人群之一,无论是伴或不伴其他危险因素的患者,均是他汀类药物治疗的适宜人群。国内外新近的权威指南一致性推荐,积极使用他汀降低LDL-C是糖尿病患者调脂治疗的首要目标<sup>[75-76]</sup>。而早期的多项他汀针对高危人群的研究同样证实,与新发糖尿病的微弱风险相比较,在相同治疗的时间里,他汀类药物减少血管事件导致死亡、心肌梗死、卒中、冠脉血运重建的获益是显著而明确的<sup>[22-24]</sup>。

**5.3 他汀类药物的肝脏安全性** 现有的证据支持长期使用他汀类药物对绝大多数患者的肝脏是安全的。既往的观点认为需要在他汀类药物治疗开始前及治疗过程中定期进行肝酶监测<sup>[77]</sup>。而美国FDA新近的他汀药物的说明书充分肯定其肝脏安全性的同时,撤销了定期监测肝酶的要求,该项更新涉及所有种类的他汀。FDA建议服用他汀期间,应根据临床情况适当进行肝酶监测,治疗期间患者若发生肝脏受损的临床表现时应立即就诊;若在治疗期间出现严重的肝功能损伤且伴有临床症状或出现黄疸,则应停药;若原因不明,则不宜重新开始他汀类药物治疗<sup>[72]</sup>。

尽管如此,考虑到中国与西方国家不同的文化背景及国情,建议在长期的他汀类药物治疗过程中,根据患者临床实际情况进行合理监测肝酶指标。

**5.4 他汀类药物的肌肉安全性** 常规剂量内使用各类他汀类药物在推荐剂量情况下并无增加肌毒性的明确证据<sup>[78]</sup>。研究表明,可能诱发引起他汀相关肌肉损害的原因涉及多种因素:包括他汀本身特性(水溶性或脂溶性、首过效应、蛋白结合率等);患者特性(既往病史、年龄、性别、种族、遗传因素、合并症、重要脏器功能

等);以及药物相互作用及代谢途径<sup>[79-82]</sup>。评估他汀类药物长期治疗的肌肉相关风险时,需要考虑患者的个体情况、熟悉所选择的他汀类药物特性及他汀与其他药物联合使用的配伍及相互作用。

**5.5 老年人使用他汀类药物** 2010年《血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识》<sup>[83]</sup>指出:年龄不应成为高龄老年人(>80岁)使用他汀类药物的障碍,应根据高龄老年人的心(脑)血管疾病的危险分层,结合年龄、肝肾功能、伴随疾病、合并用药等情况,充分权衡调脂治疗的利弊,积极、稳妥地选择他汀类药物。但由于老年人常患有多种慢性疾病,需要长期服用多种药物,加之有不同程度的肝肾功能减退及药代动力学的改变,易发生药物不良反应,因而对老年人的调脂治疗起始剂量不宜过大,多种药物联合使用的过程中应予以严密监测<sup>[84]</sup>。

**共识8 长期使用他汀类药物治疗总体上是安全的。**他汀类药物用于卒中一级预防人群中不增加脑出血的风险(I类推荐, A级证据),针对卒中二级预防人群中具有脑出血病史及脑出血高风险人群应权衡风险和获益合理使用(II类推荐, B级证据)。

**共识9 长期服用他汀类药物期间,应结合患者的临床表现监测可能的不良反应;**多种药物联合使用时,应注意药物配伍的安全性;如果监测指标持续异常并排除其他影响因素,或出现指标异常相应的临床表现,应及时减药或停药观察(参考:肝酶超过3倍正常上限,肌酶超过5倍正常上限,停药观察)。老年人或合并严重脏器功能不全的患者,初始剂量不宜过大,并加强监测(II类推荐, B级证据)。

《他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识》专家组成员:

丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院)

王拥军(北京天坛医院)

王春雪 (北京天坛医院)  
 帅杰 (重庆新桥医院)  
 毕齐 (北京安贞医院)  
 刘鸣 (四川大学华西医院)  
 刘丽萍 (北京天坛医院)  
 刘春风 (苏州大学附属第二医院)  
 刘新峰 (南京军区总医院)  
 许予明 (郑州大学第一附属医院)  
 李焰生 (上海交通大学医学院附属仁济医院)  
 肖波 (中南大学湘雅医院)  
 吴士文 (北京武警总医院)  
 何俐 (四川大学华西医院)  
 汪昕 (复旦大学附属中山医院)  
 张旭 (温州医学院附属第一医院)  
 张苏明 (华中科技大学附属同济医院)  
 陈康宁 (重庆西南医院)  
 罗本燕 (浙江大学医学院附属第一医院)  
 赵钢 (西京医院)  
 赵性泉 (北京天坛医院)  
 贺茂林 (北京世纪坛医院)  
 徐安定 (暨南大学附属第一医院)  
 高山 (北京协和医院)  
 高连波 (中国医科大学附属第四医院)  
 崔丽英 (北京协和医院)  
 彭斌 (北京协和医院)  
 董强 (复旦大学附属华山医院)  
 程焱 (天津医科大学总医院)  
 曾进胜 (中山大学附属第一医院)  
 褚晓凡 (深圳市人民医院)  
 樊东升 (北京大学第三医院)

#### 参考文献

- 1 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作专家共识组. 他汀类药物防治缺血性卒中/短暂性脑缺血发作的专家共识(更新版)[J]. 中华内科杂志, 2008, 47:873-875.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 陈竺. 全国第三次死因回顾性抽样调查报告[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:10-17.
- 5 Liu M, Wu B, Wang WZ, et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. Lancet Neurol, 2007, 6:456-464.
- 6 The World Bank. Toward a Healthy and Harmonious Life in China: Stemming the Rising Tide of Non-Communicable Diseases[EB/OL]. (2011-07-25)[2013-02-26]. [http://www.worldbank.org/content/dam/Worldbank/document/NCD\\_report\\_en.pdf](http://www.worldbank.org/content/dam/Worldbank/document/NCD_report_en.pdf).
- 7 Xu G, Ma M, Liu X, et al. Is there a stroke belt in China and why[J]. Stroke, 2013, 44:1775-1783.
- 8 Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke, 2011, 42:3651-3654.
- 9 Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. Stroke, 2011, 42:1658-1664.
- 10 Wang Y, Xu J, Zhao X, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype[J]. Stroke, 2013, 44:1232-1237.
- 11 Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants[J]. Lancet, 2011, 377:578-586.
- 12 Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women[J]. Circulation, 2012, 125:2212-2221.
- 13 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民2002年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26:478-484.
- 14 蒋立新, 李希, 李静, 等. 中国动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者他汀类药物应用现状调查[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31:925-928.
- 15 中华医学会神经病学分会脑血管病学组"卒中一级预防指"撰写组. 中国卒中一级预防指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44:282-288.
- 16 中国医师协会心血管内科医师分会《中华内科杂志》编辑委员会. 心血管疾病一级预防中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2010, 49:174-185.
- 17 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. 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]. Atherosclerosis, 2011, 217:3-46.
- 18 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol

- Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:720-732.
- 19 Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis:systematic review and up-to-date meta-analysis[J]. *Stroke*, 2004, 35:2902-2909.
- 20 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25:457-507.
- 21 Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, et al. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events:a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials[J]. *QJM*, 2013, 106:299-306.
- 22 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with Atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA):a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361:1149-1158.
- 23 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS):multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364:685-696.
- 24 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:1425-1435.
- 25 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:2195-2207.
- 26 Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein:Justification for the Use of Statins in Prevention:an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)[J]. *Circulation*, 2010, 121:143-150.
- 27 Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke:the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151:478-487.
- 28 Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, et al. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Stroke*, 2012, 43:103-108.
- 29 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness:a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 115:459-467.
- 30 Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke:a 10-year follow-up of 6584 men and women:the Tromsø Study[J]. *Stroke*, 2011, 42:972-978.
- 31 Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis[J]. *Nature*, 2008, 451:904-913.
- 32 Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, et al. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI:the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. *Stroke*, 2008, 39:329-335.
- 33 Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis:the METEOR Trial[J]. *JAMA*, 2007, 297:1344-1353.
- 34 Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP):a prospective, randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2001, 357:577-581.
- 35 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis:a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291:1071-1080.
- 36 Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis:the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295:1556-1565.
- 37 Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome:demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event:the ESTABLISH Study[J]. *Circulation*, 2004, 110:1061-1068.
- 38 Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 104:387-392.
- 39 Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18:1-78.
- 40 Wong KS, Ng PW, Tang A, et al. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients[J]. *Neurology*, 2007, 68:2035-2038.

- 41 Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke[J]. *Neurology*, 1998, 50:812-813.
- 42 Jeng JS, Tang SC, Liu HM, et al. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8:1423-1432.
- 43 Huang HW, Guo MH, Lin RJ, et al. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in Rongqi Country, Guangdong[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24:111-115.
- 44 Bae HJ, Lee J, Park JM, et al. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24:355-360.
- 45 Kim DE, Kim JY, Jeong SW, et al. Association between changes in lipid profiles and progression of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis:a prospective multicenter study[J]. *Stroke*, 2012, 43:1824-1830.
- 46 Tan TY, Kuo YL, Lin WC, et al. Effect of lipid-lowering therapy on the progression of intracranial arterial stenosis[J]. *J Neurol*, 2009, 256:187-193.
- 47 Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis:current concepts[J]. *Stroke*, 2011, 42:S20-S23.
- 48 Ni Chróinín D, Callaly EL, Duggan J, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke:the North Dublin Population Stroke Study[J]. *Stroke*, 2011, 42:1021-1029.
- 49 Cappellari M, Deluca C, Tinazzi M, et al. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 308:128-134.
- 50 Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival[J]. *Stroke*, 2012, 43:147-154.
- 51 Ni Chróinín D, Asplund K, Asberg S, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke:systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. *Stroke*, 2013, 44:448-456.
- 52 Fisher M, Moonis M. Neuroprotective effects of statins:evidence from preclinical and clinical studies[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2012, 14:252-259.
- 53 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43:154-159.
- 54 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355:549-559.
- 55 Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2009, 40:1405-1409.
- 56 Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, et al. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women:secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study[J]. *Stroke*, 2008, 39:2444-2448.
- 57 Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack[J]. *Neurology*, 2009, 72:688-694.
- 58 Amarenco P, Goldstein LB, Callahan AR, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204:515-520.
- 59 Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis:a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Stroke*, 2008, 39:3297-3302.
- 60 Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome:secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68:1245-1251.
- 61 Mascitelli L, Goldstein MR. Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults[J]. *Neurology*, 2011, 77:1931.
- 62 Fang WT, Li HJ, Zhang H, et al. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation:a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74:744-756.
- 63 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[J]. *Stroke*, 2011, 42:227-276.
- 64 Amarenco P, Goldstein L B, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack:the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Stroke*, 2007, 38:3198-3204.
- 65 Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia:systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27:1191-1210.
- 66 Baigent C, Landray MJ, 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, 377:2181-2192.
- 67 Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study[J]. *Neurology*, 2008, 70:2364-2370.
- 68 Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69:39-45.
- 69 Martinez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, Marín R, et al. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2012, 259:111-118.
- 70 Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375:735-742.
- 71 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, 305:2556-2564.
- 72 U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs[EB/OL]. (2012-07-03)[2013-05-09]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
- 73 Waters DD, Ho JE, Demicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57:1535-1545.
- 74 Ridker PM, Pradhan A, Macfadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380:565-571.
- 75 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[EB/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3:54-109.
- 76 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:S11-S61.
- 77 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[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35:390-419.
- 78 Garcia RL, Herings R, Johansson S. Use of multiple international healthcare databases for the detection of rare drug-associated outcomes: a pharmacoepidemiological programme comparing rosuvastatin with other marketed statins[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19:1218-1224.
- 79 Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy[J]. *Am J Med*, 2004, 116:408-416.
- 80 Feng Q, Wilke RA, Baye TM. Individualized risk for statin-induced myopathy: current knowledge, emerging challenges and potential solutions[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13:579-954.
- 81 Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis[J]. *Am J Med*, 2006, 119:400-409.
- 82 Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19:117-125.
- 83 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49:535-542.
- 84 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. 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, 32:1769-1818.

(收稿日期: 2013-07-02)

## 2013年“小儿神经系统疾病诊疗暨肉毒毒素治疗进展学习班”通知

由首都医科大学附属北京天坛医院儿科主办的继续医学教育项目:《小儿神经系统疾病诊疗暨肉毒毒素治疗进展学习班》,项目编号2013-06-01-013(京),将于2013年8月15~18日在北京太阳岛宾馆举行。授课内容包括小儿癫痫及癫痫性脑病、脱髓鞘疾病、周围神经和肌肉疾病、遗传代谢性疾病、儿童脑血管病的诊断与治疗,小儿脑性瘫痪肉毒毒素治疗研究进展。学习班特别邀请北京天坛医院的小儿神经内科、神经影像、神经电生理科及北京大学妇儿医院、解放军301医院、北京协和医院的著名专家教授进行讲解,学习班授予继续教育I类学分8分(24学时)。学习班学员注册费1200元,食宿费用学员自理。

电话报名: (010) 67096615 任守臣 13511024004 邓亚仙 13911694453

有意者请电子邮箱索取具体会议通知: bouyren@126.com