

缺血性脑卒中强化血脂管理上海专家建议

上海卒中学会缺血性脑卒中强化血脂管理上海专家建议专家组 (执笔: 董 漪)

关键词 脑卒中; 血脂; 低密度脂蛋白胆固醇; 他汀类药物; 非他汀类药物; 危险因素

摘要 中国缺血性脑卒中以大动脉粥样硬化型为主, 约占45%。同时, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是缺血性脑卒中的独立危险因素。在动脉粥样硬化的发生发展过程中, LDL-C升高是最关键的因素之一。越来越多的临床研究提示, 在规范脑卒中二级预防的基础上进一步强化降脂对预防卒中再发仍有临床意义。因此本专家组建议拟结合中国脑卒中后患者管理的现状, 系统性分析既往研究结果, 提出高危人群识别、强化降脂的临床路径及随访流程, 拟进一步强化调脂药物的使用, 提高脑卒中患者发病后的LDL-C达标率, 为降低缺血性脑卒中患者脑卒中和其他血管事件复发的风险提出新思路。

Shanghai Recommendation of Cholesterol Management in Ischemic Stroke Patients *Shanghai Stroke Association Cholesterol Management Committee Recommendation Writing Group* (Pencraft: DONG Yi)

KEY WORDS ischemic stroke; cholesterol; low density lipoprotein cholesterol; statin drugs; non-statin; risk actors

ABSTRACT The large artery atherosclerosis was the major cause of ischemic stroke in China. About 45% of ischemic stroke was related to this cause. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was confirmed as the independent risk factor to ischemic stroke, which plays an important role in atherosclerosis changes. More and more clinical trials suggest that it is still of clinical significance to further strengthen lipid-lowering on the basis of standardizing secondary prevention of stroke. Therefore, the experts of Shanghai Stroke Association published Shanghai Recommendations of Cholesterol Management in Ischemic Stroke Patients. The recommendation emphasized that the cholesterol management is critical for long-term prognosis and secondary prevention of ischemic stroke, and stratified the risk level, and recommendation on assessment. And the recommendation also evaluated the potential impact of novel lipid-lowering agents in stroke patients.

1 中国缺血性脑卒中的血脂管理现状及改进方向

据“中国心血管病健康与疾病报告2020概要”^[1]数据显示, 中国脑卒中患者已高达1 300万例, 超越冠心病患者的1 139万例, 其中缺血性脑卒中是

最常见的脑卒中类型, 占有脑卒中的77.8%^[2]。此外, 中国国家脑卒中登记(China National Stroke Registry, CNSR)的数据显示, 中国缺血性脑卒中以大动脉粥样硬化型为主, 约占45%^[3]。缺血性脑卒中的疾病负担沉重, 全球疾病负担研究开放数据库显

示, 中国缺血性脑卒中病死率和发病率呈逐年上升趋势^[4]。

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是缺血性脑卒中发病的独立危险因素。在动脉粥样硬化的发生发展过程中, LDL-C升高是最关键的危险因素之一。一项全球孟德尔随机化研究显示, 动脉粥样硬化相关脑卒中患者中, LDL-C每升高1个标准差则脑卒中风险显著增加28%^[5]。中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB)提示, 中国人群中LDL-C每升高1 mmol·L⁻¹, 缺血性脑卒中风险升高26%, 而且是独立于受教育水平、吸烟、酗酒、糖尿病、收缩压的危险因素, 甚至独立于高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和三酰甘油(triacylglycerols, TG)水平^[6]。

中国2007至2018年分别进行了3次中国脑卒中登记研究(CNSR I~III), 数据提示出院时的降脂治疗可降低61%的1年内心血管死亡风险, 1年内的脑卒中再发率减少30%^[7]。然而, 目前中国脑卒中患者的血脂管理现状尚不理想。他汀类药物已经是中国缺血性脑卒中患者急性期使用率最高的药物之一。2002至2015年, 中国住院脑卒中患者中他汀类药物的使用率有显著提升, 已有超过90%的缺血性脑卒中患者使用他汀类药物治疗^[8,9]。但是中国缺血性脑卒中患者的LDL-C达标率仍然堪忧, CHEER研究纳入中国3 956例缺血性脑卒中发病后6~12个月的患者, 结果显示近80%缺血性脑卒中患者接受降脂治疗, 这部分患者中97.6%使用他汀类药物且以中等强度他汀类药物为主, 而LDL-C的达标率(<1.8 mmol·L⁻¹)仅为27.4%, 也就是近73%的患者没有达到指南推荐的标准^[10]。此外, 中国缺血性脑卒中患者存在较高的复发残余风险, 来自CNSR-III的数据显示, 即使在已经接受指南推荐的标准二级预防策略(包括良好依从性的他汀类药物治疗)的情况下, 中国缺血性脑卒中患者的12个月脑卒中复发率仍有8.3%^[11]。

作为可控的脑卒中再发危险因素, 脑卒中后患者的血脂异常在中国仍很常见。经过十年余的脑卒中管理质量的改进, 目前出院时降脂治疗处方率有所增加, 但达标率仍较低, 尤其是在高危脑卒中复发人群中。因此, 本专家建议拟结合中国脑卒中后

患者管理的现状, 系统性分析既往研究结果, 提出高危人群识别、强化降脂的临床路径及随访流程, 拟进一步强化调脂药物的使用, 提高脑卒中患者发病后的LDL-C达标率, 为降低缺血性脑卒中患者的脑卒中和其他血管事件复发风险提出新思路。

推荐建议: ①应进一步加强对中国缺血性脑卒中患者出院时血脂管理的重视程度, 提高医生和患者对脑卒中后血脂管理的关注度。LDL-C达标率与患者血管相关死亡及脑卒中再发率下降显著相关(B级证据, I级推荐)。②目前中国缺血性脑卒中患者出院后的他汀类药物治疗及血脂达标率较低, 需要持续关注血脂检测, 根据血脂水平调整药物治疗方案(B级证据, IIa类推荐)。

2 缺血性脑卒中危险因素分层及LDL-C靶目标值

缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者是脑卒中再发的高危人群, 急性缺血性脑卒中后的血脂评估及脑卒中病因筛查有利于指导缺血性脑卒中的二级预防治疗, 规范血脂管理靶目标^[12]。缺血性脑卒中患者需要从院内至院外的全程管理, 住院期间可获得患者更全面、准确的数据, 是对患者进行风险评估及分层的最佳时机, 因此建议以住院期间的缺血性脑卒中患者为起点, 针对其危险因素分层及血脂管理提出建议。

对强化降低胆固醇预防脑卒中(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)的二次分析研究显示, 将LDL-C水平降至<1.8 mmol·L⁻¹, 缺血性脑卒中复发风险可显著降低34%^[13]。之后的脑卒中治疗达标(Treat Stroke to Target, TST)研究进一步提出, 所有缺血性脑卒中患者均推荐以LDL-C 1.8 mmol·L⁻¹作为靶目标值(原为2.6 mmol·L⁻¹)的标准, 可再降低22%的脑卒中复发事件^[14, 15]。因此, 目前“中国脑血管病临床管理指南(节选版)——缺血性脑血管病临床管理”^[16]建议应严格控制所有缺血性脑卒中患者的血脂, 尤其是LDL-C需降低至<1.8 mmol·L⁻¹或较基线降低>50%, 且建议发病后应尽早使用他汀类药物治疗。近年来, 几项大型随机对照研究显示, 动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者将LDL-C降至1.4 mmol·L⁻¹以下, 可进

一步带来显著获益^[17~19]，且有指南提出所有ASCVD患者(包括缺血性脑卒中)的LDL-C目标值应 $<1.4\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[20]。因此，本专家建议基于此标准，进一步提出中国缺血性脑卒中中的危险因素分层及相对应的LDL-C靶目标值。

缺血性脑卒中是由不同病因所引起的一种复杂疾病，虽然同属缺血性脑卒中，但是不同患者的临床预后可能存在较大差别，部分缺血性脑卒中患者具有更高的脑血管事件再发风险。多项研究显示，合并颅内/外动脉狭窄的缺血性脑卒中患者的复发风险更高。中国颅内动脉粥样硬化性狭窄登记(China:the Chinese Intracranial Atherosclerosis, CICAS)研究的数据显示，中国缺血性脑卒中患者中46.6%合并颅内动脉粥样硬化性狭窄，且脑卒中复发风险随动脉狭窄程度的增加而显著升高^[21]。华法林与阿司匹林联合治疗症状性颅内疾病的研究(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID)是一项随机、双盲、多中心研究，涉及569例因颅内大动脉狭窄(50%~99%)而发生缺血性脑卒中或TIA的患者，研究结果发现颅内动脉狭窄 $\geq 70\%$ 患者的脑卒中复发风险大约是狭窄 $<70\%$ 患者的2倍($HR=2.03$, 95%CI: 1.29~3.22, $P=0.002\ 5$)^[22]。针对新发TIA和轻型缺血性脑卒中的血小板抑制治疗(Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke, POINT)研究的一项二次分析显示，与颈动脉狭窄 $<50\%$ 的患者比较，颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的患者脑卒中复发风险可增加1.5倍^[23]。

针对这些高风险患者，更加严格的降脂治疗可以带来更多获益。支架置入与强化药物治疗预防颅内动脉狭窄再发脑卒中(Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis, SAMMPRIS)研究的药物治疗组进行亚组分析时发现，在合并颅内动脉粥样硬化的脑卒中患者中使用强化降脂治疗预防脑卒中复发效果更显著^[24]。SPARCL研究的二次分析结果显示强化降胆固醇治疗在合并颈动脉粥样硬化的亚组患者中获益更佳^[25]。近期发表的一项在中国香港地区缺血性脑卒中患者中进行的前瞻性队列研究结果显示，大动脉粥样硬化性脑卒中更能通过强化降低LDL-C水平而获益。此外，与无颅内/外动脉狭窄的患者比较，存在颅内/外动脉狭窄的患者接受强化降

脂治疗，缺血性脑卒中复发风险降低更显著^[26]。高危患者应用前蛋白转化酶蛋白酶/kexin9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂心血管结局进一步研究(Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk, FOURIER)入选了27 564例具有极高心血管事件风险的ASCVD患者，亚组分析显示ASCVD合并下列情况的患者在他汀类药物充分治疗后仍具有非常高的心血管事件风险：近期(2年内)有心肌梗死事件、频发心肌梗死(≥ 2 次)、冠状动脉多支血管病变、外周动脉疾病、糖尿病、代谢综合征，等。并进一步研究发现该类患者可从更加严格的降脂治疗中获得更多益处^[18]。

就此，各种不同的极高危人群定义被延伸和拓展。本专家建议综合目前多项临床研究和亚组分析结果，制定了以下针对中国急性缺血性脑卒中患者的危险因素分层，并给予相应的降LDL-C目标值推荐(图1)。临床医生应该更关注此类患者的强化血脂管理目标和干预措施。

推荐建议：①急性缺血性脑卒中后应积极评估血脂水平以指导降脂治疗及二级预防治疗(B级证据，II a推荐)。②对于服用他汀类药物期间发生缺血性脑卒中的患者，在急性期继续服用他汀类药物是合理的(B级证据，II a类推荐)；对于符合接受他汀类药物治疗条件的患者，在医院内启动他汀类药物是合理的(C级证据，II a类推荐)。③非心源性缺血性脑卒中患者属于极高危患者，降脂目标值为LDL-C $<1.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($70\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$ (B级证据，I类推荐)；若并存以下任意情况之一：a. 既往脑卒中史；b. 颅内动脉狭窄 $\geq 70\%$ 或颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ ；c. 颈动脉内膜剥脱术/支架成形术后；d. 冠心病；e. 外周动脉疾病；f. 糖尿病，则符合超高危患者标准，降脂目标值为LDL-C $<1.4\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($55\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 且较基线水平降幅 $\geq 50\%$ (B级证据，II a类推荐)。④心源性脑卒中及其他原因的脑卒中患者，除外ASCVD的相关高危因素后，可考虑以LDL-C $<2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($100\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 作为靶目标进行血脂管理(B级证据，II a类推荐)。⑤极高危及超高危患者若LDL-C 基线水平值较高不能立即达标者，则前4周LDL-C 水平至少按照降低50%作为标准(B级证据，II a类推荐)。若仍未达

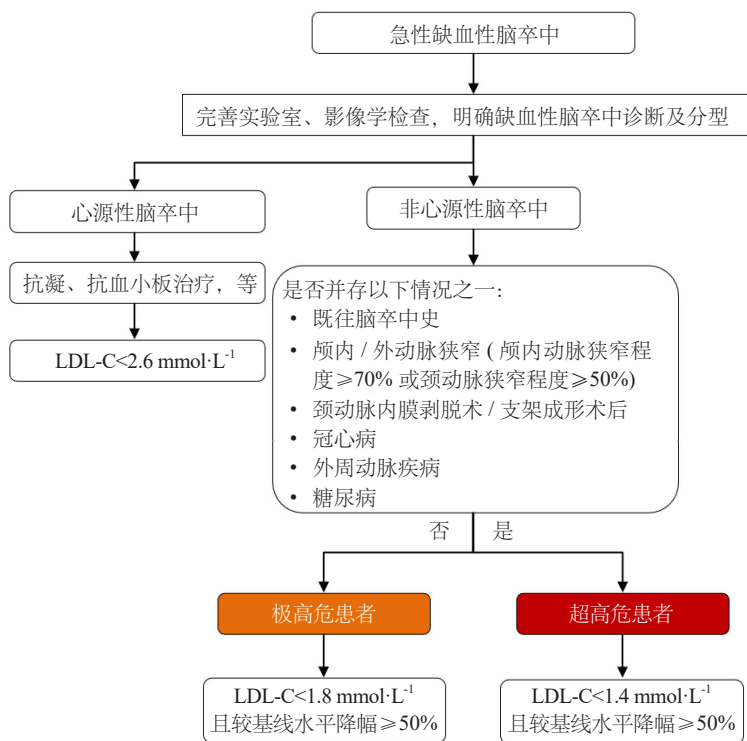


图1 缺血性脑卒中危险分层评估流程及对应 LDL-C 靶目标值推荐

Fig 1 The flowchart of the risk stratification assessment in ischemic stroke patients and their LDL-C targets

标,也可考虑加用其他降脂治疗(A级证据, I 类推荐)。

3 缺血性脑卒中患者的调脂治疗综合策略

脑卒中患者的饮食管理和改善生活方式是血脂异常治疗的基础措施。无论是否选择药物降脂治疗,都必须坚持健康饮食和改善生活方式。

他汀类药物是脑卒中二级预防的基石之一, SPARCL研究证实高强度他汀类药物可以显著降低非心源性脑卒中患者的复发风险^[27]。然而,在同等剂量他汀类药物治疗的条件下,中国患者的不良反应发生率显著高于西方患者^[28]。真实世界研究中也观察到,中等强度他汀类药物是中国缺血性脑卒中患者最常使用的剂量^[10]。考虑到中国患者对他汀类药物的耐受性低于西方患者以及他汀类药物的“6%效应”(即他汀类药物剂量增加1倍, LDL-C降幅仅增加6%)^[29],建议根据患者基线LDL-C水平和个体耐受情况制定个体化降脂治疗方案^[12]。近年来,国外指南也在强调降脂治疗的获益主要来自于LDL-C降低而非治疗药物本身,因此联合降脂治疗的推荐地位也在不断提升^[20,30]。

研究显示烟酸、贝特类降脂药并不能显著降低脑卒中风险^[31,32]。依折麦布目前仍缺乏在脑卒中患者中的循证医学证据,然而在改善结局:依折麦布有效性国际研究(Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT)中,安慰剂组与辛伐他汀联合组比较,依折麦布组与辛伐他汀联合组在急性冠脉综合征患者中降低了6.4%的主要复合终点事件的相对风险(其中缺血性脑卒中风险降低21%, $P=0.008$)^[17]。若患者存在因自身原因/同服药影响他汀类药物代谢的情况或为高龄患者(年龄>75岁),选择中等强度他汀类药物或与依折麦布联合治疗是安全的,且能达到更好的预防复合血管事件发生的效果^[33-36]。

PCSK9抑制剂是一种机制更独特的新型降脂药物^[37]。PCSK9抑制剂降脂疗效显著, Meta分析显示PCSK9抑制剂可在他汀类药物基础上进一步降低LDL-C水平(54%~74%),也可在他汀类药物与依折麦布联合治疗的基础上进一步降低LDL-C水平(26%~46%)^[38]。PCSK9抑制剂起效迅速,给药后1周内可抑制血液中PCSK9达90%~100%^[39]。针对FOURIER研究的数据分析显示,依洛尤单抗治疗4

周后, 有90.5%的患者LDL-C降幅>50%^[40]。PCSK9抑制剂在稳定/逆转动脉粥样硬化斑块方面亦有显著效果, 研究显示急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome)患者中, 在他汀类药物基础上与依洛尤单抗联合治疗4周时即观察到对于动脉粥样硬化斑块的稳定作用^[41]。通过血管内超声评估PCSK9抑制剂的斑块逆转作用(Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound, GLAGOV)^[42]研究证实, 在他汀类药物治疗基础上加用依洛尤单抗治疗78周后, 可观察到冠脉斑块的显著逆转。FOURIER和阿利西尤单抗治疗期间急性冠状动脉综合征后心血管结果的评估(evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab, ODYSSEY OUTCOMES)两项大型研究证实, PCSK9抑制剂可在他汀类药物基础上降低ASCVD患者的主要复合终点事件的相对风险(包括缺血性脑卒中风险)^[18,19]。此外, FOURIER研究的亚组分析显示, 在5 337例既往有非出血性脑卒中史的患者中, 依洛尤单抗可显著降低主要终点事件相对风险达15%($P=0.047$)^[43]。

推荐建议: ①非心源性缺血性脑卒中患者, 应首先考虑中高强度他汀药物治疗, 根据个体调脂疗效和耐受情况, 适当调整剂量(A级证据, I类推荐)。②对于极高危患者, 如果他汀类药物治疗后仍LDL-C $\geq 1.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (70 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), 建议联合PCSK9抑制剂或依折麦布治疗(B级证据, I类推

荐)。③对于超高危患者, 考虑缺血事件复发风险极高, 需要快速将LDL-C水平降至靶目标, 以降低心脑血管事件风险, 因此建议超高危患者直接启动他汀类药物与PCSK9抑制剂联合治疗(B级证据, II a类推荐)。④对于年龄>75岁老年患者, 脑卒中后启动中等强度他汀类药物是合理的, 若患病前已经服用高强度他汀类药物, 则继续服用也是合理的, 但应评估降低ASCVD风险的益处、不良反应、药物与药物的相互作用和患者意愿(C级证据, II b类推荐)。经他汀类药物治疗LDL-C未达标患者, 可考虑使用或联合使用非他汀类降脂药, 如PCSK9抑制剂或依折麦布(B级证据, II a类推荐)。⑤对于肝功能异常(肝酶>5倍上限)或者肌酶升高等不能耐受他汀类药物治疗的患者, 可考虑使用非他汀类药物治疗, 如PCSK9抑制剂或依折麦布(B级证据, II a类推荐)。

4 缺血性脑卒中血脂管理临床路径及质控建议

综上所述, 缺血性脑卒中患者的血脂管理关键在于评估ASCVD风险以确定降胆固醇治疗目标值, 并根据患者LDL-C水平和目标值选择起始治疗策略、随访频率, 等(图2, 3)。

推荐建议: ①缺血性脑卒中患者应该尽早启动中高强度他汀类药物治疗, 4周后随访复查血脂, 若LDL-C不达标, 则应强化当前治疗, 进一步与其他降脂药物联合治疗, 之后每3个月再次随访复查血脂, 检验LDL-C是否达标; LDL-C达标后每6个月

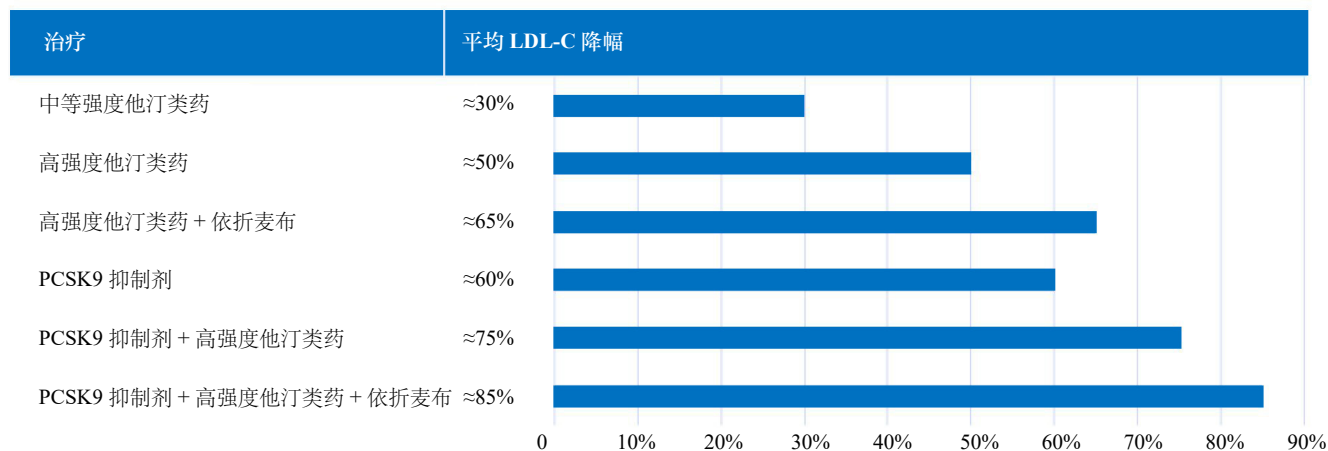


图2 不同降脂治疗方案对未接受降脂药物治疗患者预计 LDL-C 的降低幅度
Fig 2 The different lowering cholesterol strategies and their estimated LDL-C decrease

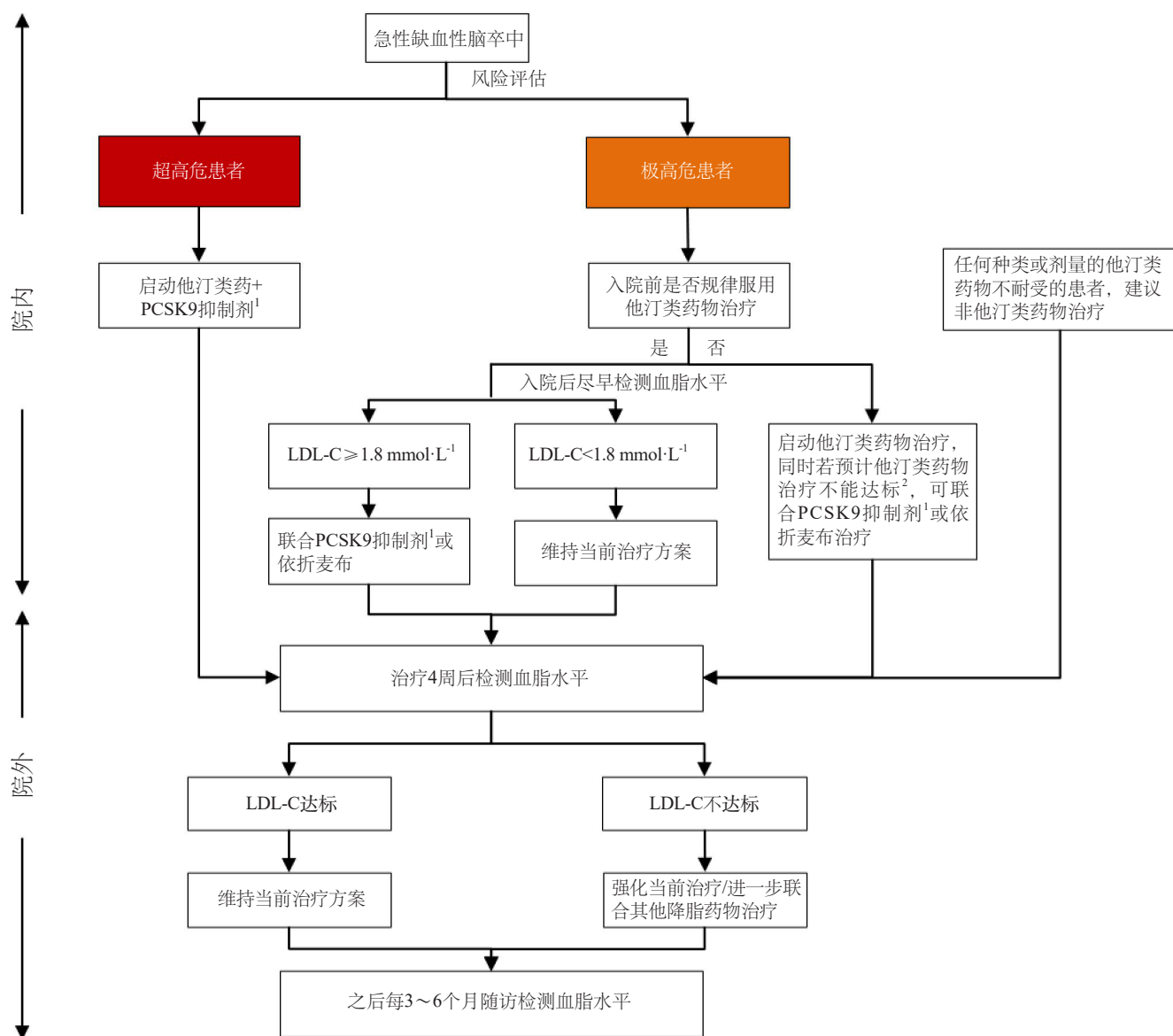


图3 缺血性脑卒中患者血脂管理路径

Fig 3 The lipid management in patients with ischemic stroke

注: ¹ 基于依洛尤单抗在脑卒中患者中证据更充分, 推荐优先选择依洛尤单抗; ² 靶目标参考图 2

Notes: ¹According to the trials' results, evolocumab has more evidence; ²The targets refer to Fig 2

随访复查1次血脂。②对于他汀类药物不耐受或合并他汀类药物禁忌证的患者, 可考虑直接使用(PCSK9抑制剂/依折麦布)或与他汀类药物联合治疗。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

发起人: 董 强

执 笔: 董 漪

专家组成员(按照姓氏拼音排序):

丁 晶 复旦大学附属中山医院

董 强 复旦大学附属华山医院

董 漪 复旦大学附属华山医院

傅 毅 上海交通大学医学院附属瑞金医院

李 刚 同济大学附属东方医院

李 勇 复旦大学附属华山医院

刘学源 同济大学附属第十人民医院

汪 昕 复旦大学附属中山医院

赵玉武 上海交通大学附属上海市第六人民医院

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报

- 告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545
- [2] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771
- [3] Wang YL, Xu J, Zhao XQ, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype[J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1232-1237
- [4] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158
- [5] Hindy G, Engström G, Larsson SC, et al. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: a Mendelian Randomization Study[J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 820-827
- [6] Sun 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
- [7] Li L, Pan Y, Wang M, et al. Trends and predictors of myocardial infarction or vascular death after ischaemic stroke or TIA in China, 2007–2018: insights from China National Stroke Registries[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(2): 214-221
- [8] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405
- [9] Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Effect of a Multifaceted Quality Improvement Intervention on Hospital Personnel Adherence to Performance Measures in Patients With Acute Ischemic Stroke in China: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(3): 245-254
- [10] Wang CJ, Wang YL, Li ZX, et al. The Management of LDL Cholesterol and Predictors of Goal Achievement in Stroke Patients in China: A Cross-Sectional Study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(7): 577-583
- [11] Pan Y, Li Z, Li J, et al. Residual Risk and Its Risk Factors for Ischemic Stroke with Adherence to Guideline-Based Secondary Stroke Prevention[J]. *J Stroke*, 2021, 23(1): 51-60
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953
- [13] Amarenco P, Goldstein LB, 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(12): 3198-3204
- [14] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 9
- [15] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947
- [16] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——缺血性脑血管病临床管理[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(7): 709-726
- [17] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397
- [18] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722
- [19] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107
- [20] Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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
- [21] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 663-669
- [22] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *Circulation*, 2006, 113(4): 555-563
- [23] Yaghi S, de Havenon A, Rostanski S, et al. Carotid Stenosis and Recurrent Ischemic Stroke: A Post-Hoc Analysis of the POINT Trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2414-2417
- [24] Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial[J]. *Neurology*, 2017, 88(4): 379-385
- [25] 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(12): 3297-3302
- [26] Lau KK, Chua BJ, Ng A, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Recurrent Vascular Events in Chinese Patients With Ischemic Stroke With and Without Significant Atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(16): e021855
- [27] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559
- [28] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17): 1279-1291
- [29] Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(5): 779-790
- [30] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143
- [31] Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD009744
- [32] Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 492-498
- [33] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)[J]. *Circulation*,

- 2017, 136(25): 2440-2450
- [34] Palacio E, Viadero-Cervera R, Revilla M, et al. [Utility of treatment with atorvastatin 40 mg plus ezetimibe 10 mg versus atorvastatin 80 mg in reducing the levels of LDL cholesterol in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack][J]. *Rev Neurol*, 2016, 62(5): 203-210
- [35] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22
- [36] Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE - IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006901
- [37] Ference BA, Ginsberg HN, 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
- [38] Toth PP, Worthy G, Gandra SR, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e005367
- [39] Desai NR, Giugliano RP, Wasserman SM, et al. Association Between Circulating Baseline Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Levels and Efficacy of Evolocumab[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(5): 556-560
- [40] Qamar A, Giugliano RP, Keech AC, et al. Interindividual Variation in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Reduction With Evolocumab: An Analysis of FOURIER Trial Data[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(1): 59-63
- [41] Yano H, Horinaka S, Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(3): 289-295
- [42] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384
- [43] Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1546-1554
(2022-01-09收稿 2022-02-15修回)