

· 指南与共识 ·

中国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作患者血脂长期管理科学声明

■ 中国卒中协会医疗质量管理与促进分会，《中国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作患者血脂长期管理科学声明》编写组

通信作者单位

北京 100070
首都医科大学附属北京
天坛医院神经病学中心,
国家神经系统疾病临床
医学研究中心, 国家神经
系统疾病医疗质量控制
中心

通信作者

王拥军
yongjunwang@nrcnd.
org.cn

【摘要】 中国缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 及TIA疾病负担沉重。LDL-C水平升高是卒中复发的独立危险因素, 积极评估患者LDL-C不达标的原因, 制订进一步治疗策略、监测频率以提高达标率具有重要临床意义。为加强医务工作者对IS及TIA疾病长期管理及监测的认识, 规范长期血脂管理临床实践, 中国卒中协会医疗质量管理与促进分会组织相关脑血管病临床医学专家, 基于循证证据和临床实践, 经多轮专家意见收集和研讨, 拟定本科学声明。本科学声明对IS及TIA患者长期血脂管理、长期血脂监测及重点患者血脂管理等方面进行了阐述, 以期提升IS及TIA患者的长期血脂管理临床规范提供参考。

【关键词】 缺血性卒中; 短暂性脑缺血发作; 低密度脂蛋白胆固醇; 血脂管理; 科学声明

【中图分类号】 R74

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.04.007

Scientific Statement on the Long-Term Lipid Management in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in China

Chinese Stroke Association's Subcommittee on Medical Quality Management and Promotion, Writing Group of Scientific Statement on the Long-Term Lipid Management in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in China. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China; National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, Beijing 100070, China

Corresponding Author: WANG Yongjun, E-mail: yongjunwang@nrcnd.org.cn

【Abstract】 The disease burden is substantial among Chinese patients with ischemic stroke (IS) and TIA. High LDL-C level is an independent risk factor for stroke recurrence. It is of clinical significance to assess the reasons resulting in unfavorable LDL-C control in patients, develop further treatment strategies, monitor frequencies to improve the LDL-C target attainment rate. To strengthen the understanding of medical workers on the long-term management and monitoring of IS and TIA, and standardize clinical practice of long-term lipid management, this scientific statement was formulated by clinical experts in cerebrovascular disease organized by the Chinese Stroke Association's Subcommittee on Medical Quality Management and Promotion. The scientific statement, based on evidence-based research, clinical practice, multiple rounds of expert opinion collection, and thorough discussions, elaborated on long-term lipid management, monitoring, and lipid management in high-risk patients in IS and TIA. It aims to provide reference for improving clinical in long-term lipid management for IS and TIA patients.

【Key Words】 Ischemic stroke; Transient ischemic attack; Low density lipoprotein cholesterol; Lipid management; Scientific statement

中国缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 及 TIA 的发病率高、复发率高、致残率高、死亡率高、社会负担重。LDL-C 水平增高是卒中复发的独立危险因素^[1]。目前我国 IS 及 TIA 患者他汀类药物的住院期间用药及出院带药率较高, 但出院后 LDL-C 管理达标率整体仍处于低

位。2015—2019年中国卒中中心联盟 (China Stroke Center Alliance, CSCA) 调查数据显示, IS及TIA患者入院时LDL-C \leq 1.8 mmol/L的比例为17%~19%^[2]。我国的一项横断面研究纳入3956例发病后6~12个月的IS患者, 结果显示近80%的IS患者接受了降脂治疗, 其中97.6%使用了中等强度他汀类药物, 但LDL-C的达标率 (<1.8 mmol/L) 仅为27.4%^[3]。目前研究结果显示, 降脂治疗的获益程度主要取决于LDL-C的靶目标设定及降脂幅度, 而非降脂药物本身, 因此应积极评估患者LDL-C不达标的原因, 进一步制订治疗策略、监测频率以提高达标率。IS患者的1年卒中复发风险高达12.5%^[1], 且卒中后第1年的复发风险占前5年复发风险的65%^[4]。因此, 对IS患者进行规范的血脂管理, 及早达到靶目标水平并使患者LDL-C水平长期处于达标状态, 对降低卒中复发风险至关重要。

在此背景下, 中国卒中学会医疗质量管理与促进分会组织脑血管病相关临床医学专家, 基于循证证据和临床实践经验、经多轮专家意见收集和充分研讨, 拟定本科学声明。本声明旨在规范指导IS及TIA事件发生后的长期血脂

管理, 重点关注LDL-C的靶目标水平及达标情况。本科学声明采用的证据强度、推荐级别采用中国卒中学会指南撰写的推荐分类和证据级别 (表1)。

1 长期血脂管理

1.1 起始治疗方案的制定

多项动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 一级预防研究结果显示, 使用中等强度他汀类药物将LDL-C降至2.6 mmol/L以下可显著降低ASCVD发生和患者的全因死亡风险^[5-7]。首个针对IS人群降脂治疗的强化降低胆固醇预防卒中 (stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels, SPARCL) 研究的事后分析表明, 相比于将LDL-C \geq 2.6 mmol/L作为靶目标值, 将LDL-C<1.8 mmol/L作为靶目标值, 可使卒中复发风险降低28% (*HR* 0.72, 95%*CI* 0.59~0.89, *P*=0.0018)^[8]。首个针对IS患者LDL-C水平, 探究靶目标水平的卒中降脂达标治疗 (treat stroke to target, TST) 研究结果显示, 低靶目标组 (LDL-C<1.8 mmol/L) 的IS患者比

表1 推荐分类和证据级别

Table 1 Classification of recommendations and levels of evidence

	I类 获益>>>风险 应实施/给予操作/治疗	IIa类 获益>>风险 需要有专门目的的研究 实施/给予操作/治疗是合理的	IIb类 获益 \geq 风险 需要多个目的的研究, 更多 登记数据会有用 可考虑实施/给予操作/治疗	III类 无益或有害
A级: · 评估多个人群 · 证据来自多项RCT或meta分析	· 推荐操作/治疗有用/有效 · 多项RCT或meta分析提供了足够证据	· 推荐倾向于操作/治疗有用/有效 · 多项RCT或meta分析得出的证据不一致	· 关于有效性/疗效的推荐未被广泛认可 · 多项RCT或meta分析得出的证据相当不一致	· 推荐操作/治疗没有用/无效, 甚至可能有害 · 来自多项RCT或meta分析提供了足够证据
B级: · 评估人群有限 · 证据来自单项RCT或非随机研究	· 推荐操作/治疗有用/有效 · 证据来自单项RCT或非随机研究	· 推荐倾向于操作/治疗有用/有效 · 单项RCT或非随机研究得出的证据不一致	· 关于有效性/疗效的推荐未被广泛认可 · 单项RCT或非随机研究得出的证据相当不一致	· 推荐操作/治疗没有用/无效, 甚至可能有害 · 证据来自单项RCT或非随机研究
C级: · 评估人群非常有限 · 专家共识意见, 病例研究或诊疗标准	· 推荐操作/治疗有用/有效 · 专家共识意见, 病例研究或诊疗标准	· 推荐倾向于操作/治疗有用/有效 · 专家意见有分歧, 病例研究或诊疗标准	· 关于有效性/疗效的推荐未被广泛认可 · 专家意见有分歧, 病例研究或诊疗标准	· 推荐操作/治疗没有用/无效, 甚至可能有害 · 专家的共识意见, 病例研究或诊疗标准

注: RCT—随机对照试验。

高靶目标组 ($2.3 \text{ mmol/L} < \text{LDL-C} < 2.8 \text{ mmol/L}$) IS患者的复合终点事件发生风险降低22% ($HR 0.78, 95\%CI 0.61 \sim 0.98, P=0.04$)^[9]。

《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022》明确指出,我国IS及TIA患者LDL-C管理靶目标值为 $<1.8 \text{ mmol/L}$ ^[10]。《中国血脂管理指南(2023年)》则提出了更严格的目标: IS患者LDL-C靶目标值应 $<1.8 \text{ mmol/L}$;若同时合并另1个严重ASCVD事件或合并2个及以上高危因素, LDL-C靶目标值应严格降至 $<1.4 \text{ mmol/L}$ ^[11]。因此IS/TIA患者应根据自身危险因素分层确定个体化的LDL-C靶目标水平。

结合《中国血脂管理指南(2023年)》及2019年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)/欧洲动脉粥样硬化协会(European Atherosclerosis Society, EAS)联合发布的血脂异常管理指南中的定义推荐,本科学声明对动脉粥样硬化性IS患者的血脂异常危险分层做出如下定义。若同时合并以下任意1项则为超高危: ①既往冠心病史(心肌梗死、心绞痛,或接受过冠状动脉血运重建治疗); ②既往动脉粥样硬化性IS病史; ③有症状的周围血管病病史,同时既往接受过血运重建治疗或截肢; ④伴有靶器官损害的糖尿病; ⑤明确诊断的家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH); ⑥此次发病时LDL-C水平已 $\leq 1.8 \text{ mmol/L}$; ⑦4期慢性肾脏病[估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。如果不合并以上情况,但同时存在以下至少2项高危因素的,同样认定为超高危: ①高血压; ②糖尿病但不伴靶器官损害; ③3期慢性肾脏病[$30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]; ④基线LDL-C $\geq 4.9 \text{ mmol/L}$; ⑤吸烟。不符合以上条件的动脉粥样硬化性IS患者,定义为极高危。

目前临床实践中多使用他汀类药物进行降脂治疗以使IS/TIA患者的LDL-C水平降至靶目标范围内。但由于单独使用他汀类药物,即使是高强度他汀类药物,其降脂幅度依然有限,且应用剂量越高其相关不良反应发生率就越高,因此往往需要联合其他降脂药物。近年来,多个降脂新药如胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂、小干扰RNA降胆固醇药物等已被证明可显著降低LDL-C水平且安全性良好,为IS/TIA患者的降脂治疗提供了更多选择^[12-14]。对降脂类药物的降脂幅度总结归纳如下: 高强度他汀类药物可平均降低LDL-C幅度达50%, 高强度他汀类药物联合依折麦布可平均降低LDL-C幅度达65%, PCSK9抑制剂平均降低LDL-C幅度达60%, 高强度他汀类药物联合PCSK9抑制剂平均降低LDL-C幅度达75%, 高强度他汀类药物联合依折麦布及PCSK9抑制剂平均降低LDL-C幅度达85%。“强化他汀类药物”的概念正逐渐向以靶目标值为导向的“强化降脂”概念转变。

推荐建议:

- 根据危险分层确定LDL-C靶目标值,考虑为动脉粥样硬化性IS/TIA患者,属于极高危或超高危。极高危患者降脂靶目标值为LDL-C $<1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dL)且较基线水平降幅 $\geq 50\%$ (I类推荐, A级证据); 超高危患者降脂靶目标值为LDL-C $<1.4 \text{ mmol/L}$ (55 mg/dL)且较基线水平降幅 $\geq 50\%$,以降低卒中和心血管事件风险(IIa类推荐, C级证据)。
- 根据基线LDL-C水平确定起始治疗方案,预计高强度他汀类药物能够将LDL-C降至靶目标水平,采用高强度他汀药物治疗(I类推荐, A级证据); 预计无法达标,采用他汀类药物联合其他降脂药物治疗,包括胆固醇吸收抑制剂(I类推荐, A级证据)和(或)PCSK9抑制剂治疗(IIa类推荐, B级证据)。

1.2 维持治疗方案的制定 他汀类药物目前仍然是降低LDL-C的基础药物。对于他汀类药物耐受且无禁忌证、降脂起始治疗方案下LDL-C水平可达标的患者,建议继续当前治疗方案;不能达标的患者,建议联合降脂治疗以使LDL-C水平尽快、尽早降至靶目标范围内。

联合降脂方案多采取他汀类药物与其他降脂药物联合应用。进一步降低终点事件的依折麦布联合辛伐他汀疗效国际试验(improved reduction of outcomes:vytorin efficacy international trial, IMPROVE-IT)发现,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者应用他汀类药物及胆固醇吸收抑制剂能够进一步降低LDL-C水平及心血管事件发生风险:他汀类药物联合依折麦布治疗的ACS患者LDL-C水平靶目标值为1.4 mmol/L,且与单用他汀类药物相比,联合治疗的患者7年心血管事件发生率下降了2个百分点(34.7% vs. 32.7%)^[15]。PCSK9抑制剂联合他汀类药物在ASCVD患者中的有效性及安全性评价也为其在IS/TIA患者降低LDL-C水平中的应用提供了参考。PCSK9抑制剂在高危人群中的心血管预后(further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk, FOURIER)研究结果显示,中/高强度他汀类药物联合或不联合依折麦布治疗的ASCVD患者在联用依洛尤单抗治疗2年后,LDL-C水平从基线的2.4 mmol/L降至0.78 mmol/L,心血管死亡、心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛或冠状动脉血运重建住院的主要终点事件风险降低15%^[12]。ACS应用阿利西尤单抗心血管预后评价(evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab, ODYSSEY OUTCOMES)研究结果显示,他汀类药物联合阿利西尤单抗治疗,可使ACS患者LDL-C水

平降至1.4 mmol/L,冠心病死亡、非致死性心肌梗死、致死或非致死性IS、不稳定型心绞痛需要住院的主要终点事件风险降低14.4%^[13]。一项meta分析表明,PCSK9抑制剂可在他汀类药物治疗基础上降低LDL-C水平54%~74%,并在他汀类药物联合依折麦布治疗基础上再降低26%~46%^[16]。

英克司兰是小干扰RNA降胆固醇药物,通过评估英克司兰治疗对杂合子FH受试者LDL-C影响的试验(trial to evaluate the effect of inclisiran treatment on low-density lipoprotein cholesterol in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia, ORION-9)、英克司兰用于ASCVD和LDL-C升高患者(inclisiran for participants with atherosclerotic cardiovascular disease and elevated low-density lipoprotein cholesterol, ORION-10)以及英克司兰用于具有ASCVD或ASCVD风险等效物且LDL-C水平升高患者(inclisiran for subjects with ASCVD or ASCVD-risk equivalents and elevated low-density lipoprotein cholesterol, ORION-11)3项关键性临床试验,证实其具有明确的降低LDL-C效果^[14, 17]。上述3项Ⅲ期临床研究结果显示,心血管事件高危患者在接受英克司兰治疗90 d后,LDL-C水平平均降低50.6%,540 d时可降低51.4%。在降脂治疗基础上,加用英克司兰可降低25%的心血管事件风险(HR 0.75, 95% CI 0.60~0.94, $P=0.013$)^[18]。亚洲Ⅲ期临床研究ORION-18对中国大陆人群的亚组分析显示,经过矫正,在对ASCVD或ASCVD高危人群治疗330 d后,英克司兰可降低LDL-C水平57.2% ($P<0.0001$)^[19]。截至目前,英克司兰随访时间最长的ORION-8研究表明,英克司兰治疗6年以上,患者LDL-C达标率近70%,LDL-C降幅约50%^[20]。

部分患者,特别是接受高剂量他汀类药

物治疗的患者,可出现他汀类药物不耐受现象。他汀类药物不耐受是指他汀类药物应用后出现与药物相关的临床不良反应和(或)实验室检查指标异常。全部符合以下临床情况可诊断为他汀类药物不耐受^[21]。①具有典型临床表现,主观症状和(或)客观相关实验室检查结果证实;②不能耐受2种或以上他汀类药物,其中一种为最小剂量;③存在因果关系;④可排除其他原因。

他汀类药物不耐受的主要不良反应包括肝功能异常和他汀类药物相关肌肉症状(statin-associated muscle symptom, SAMS)。肝功能异常主要表现为转氨酶呈剂量依赖性升高,发生率在0.5%~3.0%^[22]。在接受他汀类药物治疗期间若连续两次检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和(或)天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高,达到正常值上限(upper limit of normal, ULN)3倍以上,以及合并总胆红素水平升高,应酌情减量或停药。如患者上述转氨酶水平升高在3倍ULN内,可在减量或维持原剂量的同时密切观察,或者换用其他代谢途径的他汀类药物。在患者有失代偿肝硬化或急性肝功能衰竭的情况下,禁忌使用他汀类药物。

SAMS主要包括肌痛、肌炎、肌病以及横纹肌溶解^[23-24]。当服用他汀类药物期间出现肌肉不适和(或)无力,且连续检测肌酸激酶(creatine kinase, CK)呈进行性升高时,应减少他汀类药物剂量或停药,并定期监测症状及CK水平。当CK<4倍ULN,如没有症状,可考虑继续他汀类药物治疗并密切监测;如伴有症状,则停用他汀类药物,监测症状和CK水平,待症状消失且CK恢复正常后可考虑重启他汀类药物,建议换用另外一种代谢途径的他汀类药物。当CK>4倍ULN,建议停用他汀类药物,并密切监测症状及CK水平。如CK>10倍ULN,则需警惕横纹肌溶解可能,需检测有无血红蛋

白尿及肾功能损伤,立即停用他汀类药物并予以水化治疗,连续监测CK至正常水平。对于这类患者建议联合用药或改用非他汀类药物。

推荐建议:

- 根据起始治疗方案,LDL-C能够达标的患者继续当前的治疗方案,不能达标的患者,建议使用最大耐受剂量他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂(I类推荐,B级证据)和(或)PCSK9抑制剂(IIa类推荐,B级证据)。

- 出现他汀类药物不耐受或其他汀类药物使用禁忌的患者,后续降脂治疗建议更换非他汀类降脂药物,如胆固醇吸收抑制剂或PCSK9抑制剂(IIb类推荐,B级证据)。

1.3 治疗方案长期依从

由于他汀类药物的服药频次、他汀类药物不耐受等问题,使得部分患者无法坚持长期应用他汀类药物。一项美国的真实世界研究——对LDL-C升高和既往心血管疾病患者的纵向临床效果和资源利用(the understanding the longitudinal clinical effect and resource use of managing patients with raised LDL-C and pre-existing cardiovascular disease, IMPRES)研究纳入了7339例首次确诊的ASCVD患者,平均随访时间(9.1±3.9)年,结果显示ASCVD患者治疗5年完全依从者仅为4.8%,早期依从者为12.1%,不规律依从者为17.6%,不依从者比例高达72.1%^[25]。坚持服用5年他汀类药物的患者长期主要心血管不良事件风险降低近50%,而不依从组患者的长期主要心血管不良事件风险是完全依从组患者的2倍以上。一项随访长达5年的研究发现,他汀类药物覆盖天数比例低于80%与心血管事件风险增加显著相关^[26]。Zhao等^[27]发现接受他汀类药物治疗1年后,他汀类药物依从性水平较高患者的急诊就诊次数较少。

其他降脂药物如胆固醇吸收抑制剂(依折麦布等)与他汀类药物联用时,相较于单用他汀类药物,LDL-C水平可进一步降低18%~20%。

依折麦布的安全性和耐受性良好,不良反应轻微,且多为一过性,主要表现为头疼和消化道症状。依折麦布等胆固醇吸收抑制剂与他汀类药物联用也可发生转氨酶增高和肌痛等不良反应。PCSK9抑制剂包括PCSK9单抗和PCSK9小干扰RNA。目前批准上市的PCSK9单抗中两种全人源单抗分别为依洛尤单抗和阿利西尤单抗,研究表明其可显著降低平均LDL-C水平达50%~70%。依洛尤单抗140 mg或阿利西尤单抗75 mg,每两周1次皮下注射,可显著减轻患者每日用药负担,提高患者的依从性,且安全性和耐受性良好,最常见的不良反应包括注射部位瘙痒和流感样症状。FOURIER开放标签扩展(FOURIER-open label extension, FOURIER-OLE)研究^[28]、LDL-C长期评价开放标签研究(open-label study of long-term evaluation against LDL-C, OSLER-1)^[29]和PCSK9结合抗体对心血管高危人群认知健康影响的评估(evaluating PCSK9 binding antibody influence on cognitive health in high cardiovascular risk subjects, EBBINGHAUS)研究^[30]等均表明,长期应用依洛尤单抗可出现注射部位不良反应,但不增加肌肉相关事件、新发糖尿病、出血性卒中和神经认知事件等不良反应的发生率。英克司兰是小干扰RNA降胆固醇药物,在我国已被批准用于原发性高胆固醇血症患者。研究表明英克司兰降低LDL-C的幅度与PCSK9抑制剂相当,但作用更持久,注射1剂疗效可维持半年,其主要优势为显著提升患者的治疗依从性,使患者血脂实现长期达标。多项研究已证实英克司兰的安全性及耐受性良好,主要不良反应为注射部位事件,但均为一过性且可消退^[14, 17]。

总体来说,改善患者依从性需要临床医师和患者的共同努力,从个体化治疗的角度着手,尽早使患者LDL-C降至靶目标范围内,维持LDL-C达标时间比例,以减少不良事件发生并带来更多的临床获益。

2 长期血脂监测

虽然目前有多种个体化降脂治疗方案,但降脂药物的长期不规律应用(如因不能耐受,患者自行减药或停药)、降脂药物长期应用依从性差、较高的LDL-C不达标率、不规范的长期血脂管理、LDL-C达标维持时间短等问题仍然存在。研究表明,在应用中等强度和高强度他汀类药物的ASCVD患者中,有超过80%的患者LDL-C >1.8 mmol/L,且这部分患者中有79%~81%并没有进一步调整降脂治疗方案^[31]。在ASCVD极高危人群中,有93.2%未达到LDL-C <1.8 mmol/L的靶目标值^[32]。因此,定期检测IS/TIA患者的血脂水平,尽快将LDL-C降至靶目标范围内,定期监测,根据患者血脂水平及时调整降脂治疗方案,制定血脂长期规范化管理措施,使患者长期维持低LDL-C水平,以降低不良事件发生率显得尤为重要。

2.1 基线血脂监测

IS及TIA患者入院后应根据基线血脂水平,及早在院内启动个体化强化降脂治疗。对于入院前未规律接受降脂治疗且LDL-C水平不达标的IS/TIA患者,应立即启动他汀类药物治疗;若预计他汀类药物治疗后LDL-C无法降至靶目标水平值,应联合应用胆固醇吸收抑制剂、PCSK9抑制剂或小干扰RNA降胆固醇药物等非他汀类药物,尽早将LDL-C降至靶目标水平内。若患者入院前已规律接受降脂治疗,则首先根据患者ASCVD事件及危险因素进行分层,同时根据基线血脂水平,对超高危或极高危患者开展个体化降脂治疗,对于血脂水平不达标的IS/TIA患者,应根据相应靶目标值进行药物调整或联合用药,并在4周后复查相关指标。

2.2 3个月内血脂监测方案

在启用他汀类药物治疗4周后,应根据空腹血脂水平和安全性指标(转氨酶和肌酶水平)评估降低LDL-C的治疗效果,并填写血脂长期管理记录单。若LDL-C降至靶目标值水平,且无药物不良反应,在第3个月时复查血脂水平;

若LDL-C未降至靶目标值水平,需及时调整降脂药物剂量或种类,或联合应用不同作用机制的降脂药物,以尽快降低LDL-C水平,并在调整治疗后4周复查血脂水平。若出现他汀类药物不耐受症状或实验室检查异常,应减少药物剂量或停药,可酌情更换为胆固醇吸收抑制剂、PCSK9抑制剂或小干扰RNA降胆固醇药物治疗,并在调整治疗后4周复查血脂水平。

2.3 长期血脂监测方案

对于基线期后第3个月血脂水平达标的IS/TIA患者,应维持当前治疗方案,且每3个月复查血脂指标,填写血脂长期管理记录单。长期维持LDL-C在靶目标水平以内,提高患者长期LDL-C达标时间比例(图1)。对于复查血脂水平仍不达标患者,积极寻找LDL-C水平不达标的原因,密切关注患者血脂复查时间及水平,做好医患沟通,根据患者血脂水平制订合理的降脂方案,并在调整治疗方案后4周再次复查血脂水平。尽早将LDL-C降至靶目标水平内,维持血脂的长期规范化管理,提高患者LDL-C达标时间比例及依从性。

3 重点 IS 及 TIA 患者血脂管理

3.1 血管内治疗术后患者血脂管理

动脉粥样硬化性颅内血管狭窄是IS/TIA的主要原因之一。在我国,颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)在IS/TIA患者中的发生率高达46.6%^[33]。血管内治疗作为ICAS的治疗手段之一,近年来随着多项随机对照试验结果的发表,取得了前所未有的进展。尽管如此,IS患者在接受血管内治疗后仍然面临着未来血管事件高复发的风险。因此,血管内治疗术后规范的血脂管理仍是重点预防措施之一。

一项前瞻性登记研究探讨了IS急性期动脉溶栓和动脉取栓治疗的获益,发现使用他汀类药物并未增加血管再通的比例。然而,亚组分析显示,他汀类药物的使用可以降低患者出院时

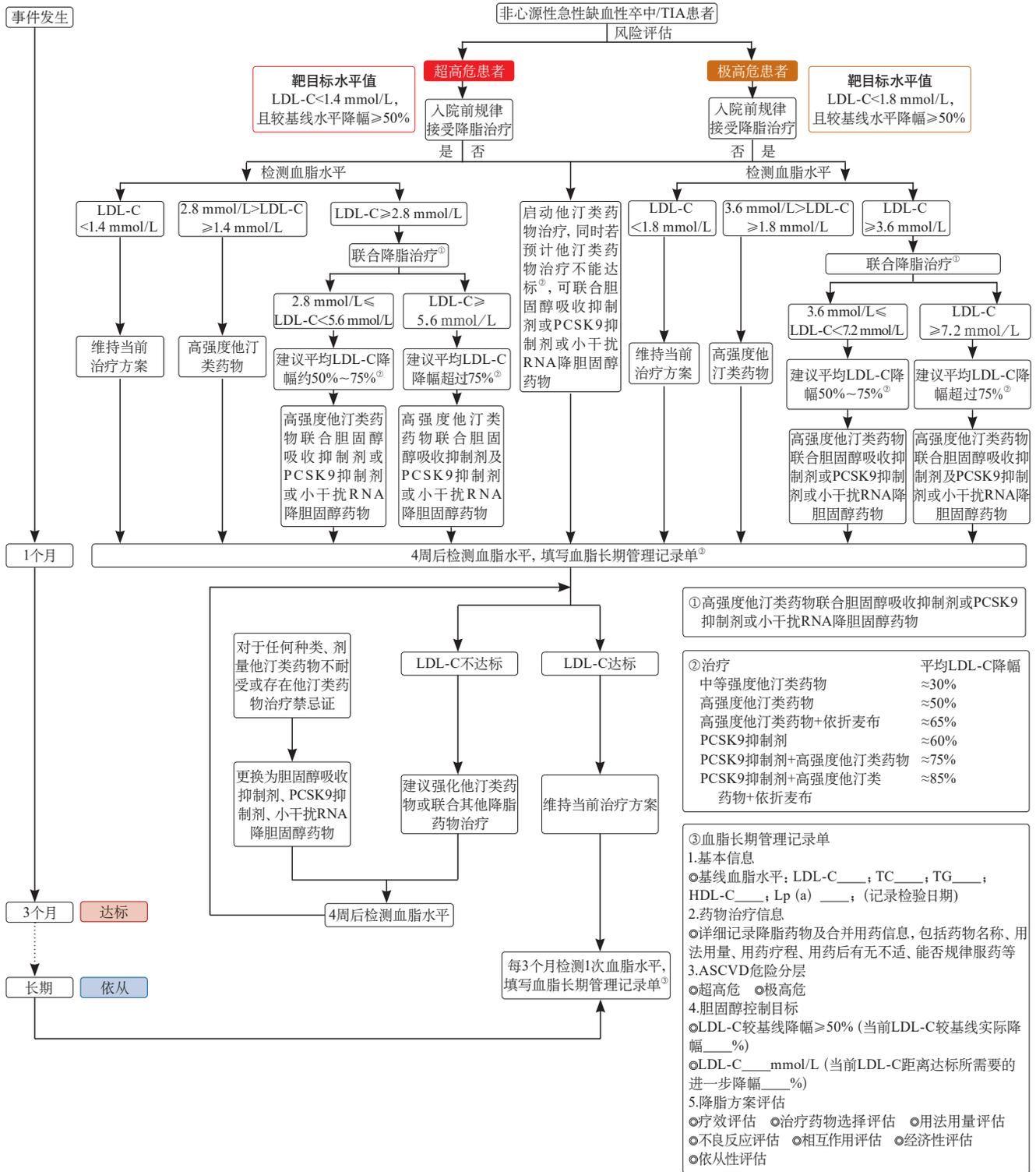
的NIHSS评分,并改善出院3个月后的预后^[34]。对于症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄(symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis, sICAS)患者,华法林-阿司匹林治疗有症状颅内动脉疾病(warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease, WASID)研究和支架与积极药物管理预防颅内动脉狭窄患者卒中复发(stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis, SAMMPRIS)研究^[35-36]的事后分析均显示,随着LDL-C水平降低,血管内治疗的sICAS患者血管事件的发生率也会降低。研究发现对急性IS或TIA且有动脉粥样硬化疾病证据的患者,与靶目标LDL-C为90~110 mg/dL的患者相比,LDL<70 mg/dL (1.8 mmol/L)患者的主要心血管不良事件发生风险更低^[9]。尽管目前针对IS或TIA患者血管内治疗围手术期的血脂管理尚无统一标准,但对于伴有颅内动脉粥样硬化性狭窄的患者,术后强化降脂可进一步降低其缺血性心脑血管事件的发生风险,带来临床获益。

推荐建议:

- 合并症状性颅内动脉狭窄(颅内动脉狭窄程度 $\geq 70\%$ 或颈动脉狭窄程度 $\geq 50\%$)的IS或TIA患者,如接受急性血管内治疗或曾接受过颈动脉内膜剥脱术/支架成形术治疗,建议LDL-C<1.4 mmol/L,非HDL-C<2.2 mmol/L (IIa类推荐, C级证据)。

3.2 IS及TIA合并糖尿病患者血脂管理

2型糖尿病患者中血脂异常的发生率较高,脂代谢异常可进一步增加大血管和微血管并发症的风险,且血脂异常是2型糖尿病患者心血管并发症发生率增加的重要危险因素^[37]。2型糖尿病患者的脂代谢异常与代谢综合因素(如胰岛素抵抗、腹型肥胖等)有关,血脂谱以混合型血脂紊乱多见,其特征性的血脂谱包括: TG升高、HDL-C降低、TC和LDL-C轻度升高,且其LDL-C颗粒多具有小而密的特点^[38]。



PCSK9—前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型; Lp (a)—脂蛋白a。

图1 长期血脂管理临床路径

Figure 1 Clinical pathway for long-term lipid management

英国前瞻性糖尿病研究 (the United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS) 发现, LDL-C每上升1 mmol/L, 2型糖尿病患者心血管事件发生率增加57%, 且 LDL-C是2型糖尿病患者发生冠心病和心肌梗死的重要预测因素^[39]。北欧辛伐他汀生存研究 (Scandinavian simvastatin survival study, 4S)、阿托伐他汀糖尿病协作研究 (collaborative atorvastatin diabetes study, CARDS) 显示, 使用他汀类药物对糖尿病患者进行降脂治疗, 能显著降低患者的心血管疾病风险^[40-41]。对IS合并糖尿病患者, 应在强化血糖的同时进行积极的降脂治疗。

推荐建议:

- 对于合并糖尿病的IS或TIA患者, LDL-C应控制在 <1.4 mmol/L (IIa类推荐, C级证据)。

- 对于IS或TIA合并糖尿病者, 若LDL-C达标后仍有TG增高或非HDL-C不达标, 考虑联合贝特类药物等降低TG水平 (IIb类推荐, C级证据)。

3.3 IS及TIA合并家族性高胆固醇血症患者血脂管理

FH是脂蛋白代谢异常所致的遗传性疾病, 通常为常染色体显性遗传。FH患者动脉粥样硬化性疾病的发生率显著高于正常人群, 可能是因为其长期存在LDL-C高水平状态^[42]。

一项针对丹麦的人群调查显示, 确定或很可能的FH患者冠心病发病风险显著增高 (33%), 其中没有进行降脂治疗患者的冠心病发病风险是非FH人群的13倍^[43]。我国的一项研究显示, FH患者合并心血管疾病的风险是44.2%, 其中冠心病的发病风险较非FH人群增加15倍^[44]。

2019年, ESC/EAS共同发布了血脂异常管理指南, 该指南将FH患者合并ASCVD或其他高风险因素人群定义为极高危人群, 建议LDL-C靶目标值为 <1.4 mmol/L或至少将LDL-C降低50%^[45]。2022年, ESC进一步提

出超高危人群的概念及定义, 将FH患者合并ASCVD定义为超高危人群^[46]。

推荐建议:

- 成人FH伴IS/TIA及其他ASCVD危险因素者, LDL-C靶目标值应 <1.4 mmol/L (IIa类推荐, B级证据)。

- 儿童及青少年 (<18 岁) FH伴临床ASCVD者 (包括IS/TIA), LDL-C靶目标值应 <1.8 mmol/L且较基线降幅 $\geq 50\%$ (IIa类推荐, C级证据)。

综上所述, 降脂治疗对IS或TIA患者的预后管理至关重要, 根据患者LDL-C基线水平和靶目标值, 制定起始治疗方案和长期血脂监测方案, 对于规范IS或TIA患者二级预防降脂治疗具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

主要执笔:

许杰 首都医科大学附属北京天坛医院
李子孝 首都医科大学附属北京天坛医院

专家委员会成员 (按姓氏笔画排序):

王柠 福建医科大学附属第一医院
王伊龙 首都医科大学附属北京天坛医院
王丽华 哈尔滨医科大学附属第二医院
王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院
王春娟 首都医科大学附属北京天坛医院
牛小媛 山西医科大学第一医院
刘丽萍 首都医科大学附属北京天坛医院
许杰 首都医科大学附属北京天坛医院
许予明 郑州大学附属第一医院
李子孝 首都医科大学附属北京天坛医院
杨弋 吉林大学白求恩第一医院
吴伟 山东大学齐鲁医院
吴波 四川大学华西医院
吴晓牧 江西省人民医院
何俐 四川大学华西医院
汪昕 复旦大学附属中山医院
汪凯 安徽医科大学附属第一医院
宋波 郑州大学附属第一医院
宋海庆 首都医科大学宣武医院
陆正齐 中山大学附属第三医院
陈康宁 陆军军医大学西南医院
罗本燕 浙江大学医学院附属第一医院

赵性泉 首都医科大学附属北京天坛医院
 胡波 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 徐运 南京大学医学院附属鼓楼医院
 徐安定 暨南大学附属第一医院
 徐蔚海 北京协和医院
 高小平 湖南省人民医院
 董强 复旦大学附属华山医院
 曾进胜 中山大学附属第一医院
 缪中荣 首都医科大学附属北京天坛医院
 樊东升 北京大学第三医院
 潘速跃 南方医科大学南方医院

参与撰写人员:

薛婧 首都医科大学附属北京天坛医院
 曹爽 首都医科大学附属北京天坛医院
 程爱春 首都医科大学附属北京天坛医院
 冯致远 首都医科大学附属北京天坛医院
 刘小娟 首都医科大学附属北京天坛医院

参考文献

- [1] XU J, ZHANG X, JIN A M, et al. Trends and risk factors associated with stroke recurrence in China, 2007018[J/OL]. JAMA Netw Open, 2022, 5 (6) : e2216341[2024-01-11]. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16341>.
- [2] GU H Q, YANG K X, YANG X, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk ischemic stroke or transient ischemic attack admissions in China from 2015 to 2019[J/OL]. Ann Transl Med, 2021, 9 (15) : 1224[2024-01-11]. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1467>.
- [3] WANG C J, WANG Y L, LIZ X, 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.
- [4] AMARENCO P, LAVALLÉE P C, MONTEIRO TAVARES L, et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2018, 378 (23) : 2182-2190.
- [5] FULCHER J, O'CONNELL R, VOYSEY M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women; meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials[J]. Lancet, 2015, 385 (9976) : 1397-1405.
- [6] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol; a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. Lancet, 2010, 376 (9753) : 1670-1681.
- [7] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008, 359 (21) : 2195-2207.
- [8] 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 (12) : 3198-3204.
- [9] AMARENCO P, KIM J S, LABREUCHE J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke[J/OL]. N Engl J Med, 2020, 382 (1) : 9[2024-01-11]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (10) : 1071-1110. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022[J]. Chin J Neurol, 2022, 55 (10) : 1071-1110.
- [11] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南 (2023年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38 (3) : 237-271. Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management (2023) [J]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38 (3) : 237-271.
- [12] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376 (18) : 1713-1722.
- [13] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379 (22) : 2097-2107.
- [14] RAAL F J, KALLEND D, RAY K K, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (16) : 1520-1530.
- [15] 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.
- [16] TOTH P P, WORTHY G, GANDRA S R, 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/OL]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (10) : e005367[2024-01-11].

- <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005367>.
- [17] RAY K K, WRIGHT R S, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (16) : 1507-1519.
- [18] RAY K K, RAAL F J, KALLEND D G, et al. Inclisiran and cardiovascular events; a patient-level analysis of phase III trials[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (2) : 129-138.
- [19] HUO Y, LESOGOR A, LEE C W, et al. Efficacy and safety of inclisiran in Asian patients; results from ORION-18[J]. *JACC Asia*, 2024, 4 (2) : 123-134.
- [20] RAY K K, TROQUAY R P T, VISSEREN F L J, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3) : results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11 (2) : 109-119.
- [21] LI J J, LIU H H, WU N Q, et al. Statin intolerance; an updated, narrative review mainly focusing on muscle adverse effects[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16 (9) : 837-851.
- [22] MCKENNEY J M, DAVIDSON M H, JACOBSON T A, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force[J/OL]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (8a) : 89c-94c[2024-01-11]. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.030>.
- [23] STROES E S, THOMPSON P D, CORSINI A, et al. Statin-associated muscle symptoms; impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (17) : 1012-1022.
- [24] MAKI K C, RIDKER P M, BROWN W V, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force; 2014 update[J/OL]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8 (3 Suppl) : S17-29[2024-01-11]. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.012>.
- [25] MAY H T, KNOWLTON K U, ANDERSON J L, et al. High-statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease; results from the IMPRES study[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022, 8 (3) : 352-360.
- [26] SLEJKO J F, HO M, ANDERSON H D, et al. Adherence to statins in primary prevention; yearly adherence changes and outcomes[J]. *J Manag Care Pharm*, 2014, 20 (1) : 51-57.
- [27] ZHAO Y M, ZABRISKI S, BERTRAM C. Associations between statin adherence level, health care costs, and utilization[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014, 20 (7) : 703-713.
- [28] O'DONOGHUE M L, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2022, 146 (15) : 1109-1119.
- [29] KOREN M J, SABATINE M S, GIUGLIANO R P, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (17) : 2132-2146.
- [30] 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.
- [31] FOX K M, TAI M H, KOSTEV K, et al. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107 (5) : 380-388.
- [32] ZHANG M, DENG Q, WANG L H, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults; a nationally representative survey of 163 641 adults [J/OL]. *Int J Cardiol*, 2018, 260 : 196-203[2024-01-11]. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.069>.
- [33] WANG Y J, ZHAO X Q, LIU L P, 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.
- [34] RESTREPO L, BANG O Y, OVBIAGELE B, et al. Impact of hyperlipidemia and statins on ischemic stroke outcomes after intra-arterial fibrinolysis and percutaneous mechanical embolectomy[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28 (4) : 384-390.
- [35] CHIMOWITZ M I, KOKKINOS J, STRONG J, et al. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study[J]. *Neurology*, 1995, 45 (8) : 1488-1493.
- [36] TURAN T N, NIZAM A, LYNN M J, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial[J]. *Neurology*, 2017, 88 (4) : 379-385.
- [37] MOTTILLO S, FILION K B, GENEST J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (14) : 1113-1132.
- [38] CHEHADE J M, GLADYSZ M, MOORADIAN A D. Dyslipidemia in type 2 diabetes; prevalence, pathophysiology, and management[J]. *Drugs*, 2013, 73 (4) : 327-339.
- [39] TURNER R C, MILLNS H, NEIL H A, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin



- dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) [J]. *BMJ*, 1998, 316 (7134) : 823-828.
- [40] PYÖRÄLÄ K, PEDERSEN T R, KJEKSHUS J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease; a subgroup analysis of the Scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20 (4) : 614-620.
- [41] COLHOUN H M, BETTERIDGE D J, DURRINGTON P N, 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 (9435) : 685-696.
- [42] ZHENG H, JIANG S, LIN L. [Advances in diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2023, 43 (1) : 153-156.
- [43] BENN M, WATTS G F, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population; prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (11) : 3956-3964.
- [44] SHI Z M, YUAN B J, ZHAO D, et al. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174 (3) : 834-836.
- [45] 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.
- [46] DYRBUŚ K, GAŚSIOR M, PENSON P E, et al. Extreme cardiovascular risk—do we need a new risk category?[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (19) : 1784-1786.

收稿日期: 2024-01-31

本文编辑: 栾璟煜