

· 标准与讨论 ·

老年人血脂异常管理中国专家共识

刘梅林¹ 张雨濛¹ 付志方¹ 叶平² 郭艺芳³ 汪芳⁴ 何青⁴ 李建军⁵ 严晓伟⁶廖玉华⁷ 周晓芳⁸ 拓西平⁹ 王朝晖¹⁰ 老年人血脂异常管理中国专家共识组

¹北京大学第一医院老年病内科, 北京 100034; ²解放军总医院第二医学中心老年心血管科, 北京 100853; ³河北省人民医院老年心血管内科, 石家庄 050057; ⁴北京医院心内科, 北京 100005; ⁵中国医学科学院北京协和医学院阜外医院国家心血管病中心, 北京 100037; ⁶中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科, 北京 100730; ⁷华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 武汉 430022; ⁸四川省人民医院老年科, 成都 610072; ⁹上海长海医院老年病科, 上海 200433; ¹⁰华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科, 武汉 430022

通信作者: 刘梅林, Email: liumeilin@hotmail.com

【摘要】 血脂异常是导致动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的重要危险因素, 他汀类药物延缓 ASCVD 的发生、发展并降低心血管事件及死亡的风险。由于对安全性的担忧, 老年人调脂药物使用不足、停药率高。本专家共识依据老年人使用调脂药物的临床证据, 参考国内外血脂管理指南及专家共识推荐, 对我国老年人的血脂异常提出管理建议, 旨在促进我国老年 ASCVD 防治工作。

【关键词】 老年人; 血脂异常; 他汀类; 动脉粥样硬化

Chinese expert consensus on management of dyslipidemia in the elderly

Liu Meilin¹, Zhang Yumeng¹, Fu Zhifang¹, Ye Ping², Guo Yifang³, Wang Fang⁴, He Qing⁴, Li Jianjun⁵, Yan Xiaowei⁶, Liao Yuhua⁷, Zhou Xiaofang⁸, Tuo Xiping⁹, Wang Zhaohui¹⁰, Chinese Expert Consensus Group on Management of Dyslipidemia in the Elderly

¹Department of Geriatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Cardiology, Second Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Department of Geriatric Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; ⁴Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100005, China; ⁵Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China; ⁶Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ⁷Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ⁸Department of Geriatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; ⁹Department of Geriatrics, Shanghai Hospital, Shanghai 200433, China; ¹⁰Department of Geriatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Liu Meilin, Email: liumeilin@hotmail.com

【Summary】 Dyslipidemia is an important risk factor of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Statins delay the occurrence and development of ASCVD, and reduce the risk of cardiovascular events and death. Due to safety concerns, there exist insufficient use of lipid-lowering agents and a high withdrawal rate of the agents in the elderly. To promote the prevention and treatment of ASCVD, this expert consensus is issued and focuses on the management of dyslipidemia of Chinese elderly basing on the clinical evidence of the use of lipid-lowering drugs by the elderly, and the lipid management guidelines and expert consensus recommendations at home and abroad.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220407-11251

收稿日期 2022-04-07 本文编辑 侯鉴君

引用本文: 刘梅林, 张雨濛, 付志方, 等. 老年人血脂异常管理中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1095-1118. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220407-11251.



【Key words】 Aged; Dyslipidemias; Statins; Atherosclerosis

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是老年人致死、致残的主要疾病^[1],患病率和死亡率随增龄增加。血脂异常是 ASCVD 及心血管事件的独立危险因素,大量证据表明,他汀类药物可延缓 ASCVD 的发生、发展并降低发生心血管事件及死亡的风险。由于对药物安全性的担忧,老年人群用药不足、停药率高^[2-3]。为促进我国老年人 ASCVD 的防治工作,相关多学科专家经多次讨论形成本共识。

一、老年人血脂异常的特点

血脂异常与基因、年龄、生活方式及环境等因素相关。我国老年人的总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)总体水平低于西方人群,血脂异常以轻、中度增高为主^[4]。中国慢性病和危险因素监测(China chronic disease and risk factor surveillance, CDRFS)对 163 641 名成人的调查显示,70 岁以下成人 LDL-C 和 TG 水平随年龄增加而升高,70 岁以后呈降低趋势(表 1)^[5]。

表 1 2013—2014 年不同年龄段中国成人血清胆固醇、甘油三酯水平(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)^[5]

年龄(岁)	例数	TC	LDL-C	TG
18~29	13 152	4.37±0.96	2.63±0.82	1.01±0.75
30~39	21 339	4.60±0.98	2.80±0.92	1.14±0.93
40~49	40 945	4.76±0.98	2.92±0.85	1.20±0.97
50~59	41 167	4.98±1.00	3.10±0.89	1.28±1.00
60~69	31 131	4.99±1.01	3.12±0.90	1.22±0.90
≥70	15 907	4.93±1.02	3.08±0.91	1.16±0.78
合计	163 641	4.70±1.01	2.88±0.88	1.14±0.89

注:TC 为总胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;TG 为甘油三酯

二、调脂药物用于老年人 ASCVD 防治的临床证据

(一)他汀类药物防治老年人 ASCVD 的临床证据

老年人临床试验和老年亚组分析显示,他汀类药物可降低 ASCVD 的患病率、死亡率和心血管事件的发生率,尚缺乏 75 岁以上老年人使用他汀类药物防治 ASCVD 的大规模随机对照临床试验证据。

1. 他汀类药物用于老年人 ASCVD 一级预防的临床证据:他汀类药物用于 ASCVD 一级预防获益的证据,75 岁以下老年人多来自随机对照研究,75 岁及以上老年人多来自亚组分析及荟萃分析。HOPE-3 (heart outcomes prevention evaluation-3) 研究入选存在心血管疾病危险因素的人群 12 705 例(包含中国人 3 691 例),随访 5.6 年,结果显示服用瑞舒伐他汀 10 mg/d 使主要终点事件发生风险减少 24%,70 岁以上亚组分析显示同样获益^[6]。2019 年胆固醇治疗研究协作组(Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, CTT)对 28 项随机对照研究进行荟萃分析,含 82 682 例非 ASCVD 患者,其中 75 岁以上 6 449 例,平均随访 4.9 年,结果显示他汀类药物降低主要血管事件发生风险 25%,65~70 岁亚组心血管事件发生风险降低 39%,70 岁以上亚组无显著降低^[7]。2020 年哥本哈根研究(Copenhagen general population study, CGPS)对 91 131 例无 ASCVD 或糖尿病未服用他汀类药物的人群平均随访 7.7 年,其中 60 岁以上 35 587 例,结果显示,随 LDL-C 增加,70~79 岁老年人心肌梗死(myocardial infarction, MI) ($HR=1.25$, 95%CI 1.12~1.40)和 ASCVD ($HR=1.12$, 95%CI 1.04~1.20)风险均增加,80~100 岁老年人风险增加更明显(MI $HR=1.28$, 95%CI 1.08~1.52; ASCVD $HR=1.16$, 95%CI 1.05~1.29);经中等强度他汀类药物治疗,70~100 岁人群 MI 或 ASCVD 5 年的需治疗人数(NNT)最少^[8]。2020 年对退伍军人健康管理局(Veterans Health Administration, VHA)326 981 例年龄>75 岁退伍军人的注册健康资料进行回顾性分析显示,其中 57 178 例(17.5%)使用他汀类药物治疗,平均随访 6.8 年,结果显示他汀类药物治疗组全因死亡($HR=0.75$, 95%CI 0.74~0.76)、心血管疾病死亡($HR=0.80$, 95%CI 0.78~0.81)以及 ASCVD 事件($HR=0.92$, 95%CI 0.91~0.94)风险均低于对照组^[9](更多临床证据详见附录表 1)。

2. 他汀类药物用于老年人二级预防的临床证据:大量证据表明,老年人服用他汀类药物进行二级预防可获益。2019 年 CTT 荟萃分析涉及 28 项随机对照研究,纳入 104 123 例服用他汀类药物的 ASCVD 患者,结果显示 LDL-C 每降低 1.0 mmol/L (40 mg/dl)主要血管事件[包括冠状动脉(冠脉)事

件、卒中和冠脉血运重建]相对风险减少 21% ($RR=0.79$, $95\%CI$ 0.77~0.81); 各年龄组 (包括 >75 岁 8 034 例患者) 均可从他汀类药物治疗中获益; 他汀类药物减少主要血管事件的获益取决于 LDL-C 降低的绝对值和基线 ASCVD 风险, 并独立于包括年龄在内的其他心血管危险因素^[7]。Gencer 等^[10] 对 29 项临床试验的荟萃分析显示, 21 492 例 ≥75 岁患者使用他汀类药物、依折麦布或前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂, LDL-C 每降低 1 mmol/L, 主要血管事件 [包括心血管死亡、MI 或其他急性冠脉综合征 (ACS)、卒中、冠脉血运重建] 的风险降低 26% ($RR=0.74$, $95\%CI$ 0.61~0.89), 分别减少心血管死亡 15% ($RR=0.85$, $95\%CI$ 0.74~0.98)、MI 20% ($RR=0.80$, $95\%CI$ 0.71~0.90)、冠脉血运重建 20% ($RR=0.80$, $95\%CI$ 0.60~0.96)、卒中 27% ($RR=0.74$, $95\%CI$ 0.61~0.87); 75 岁以上与 75 岁以下患者的获益相似 ($RR=0.85$, $95\%CI$ 0.78~0.92, $P=0.37$) (详见附录表 2)。

3. 他汀类药物用于特定老年人群的临床试验: 研究表明, 老年女性 (详见附录表 3)、糖尿病 (详见附录表 4) 患者使用他汀类药物可降低血管事件及死亡风险。他汀类药物降低非透析慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的心血管事件及死亡风险, 相对获益随肾功能减退而降低; 尚缺乏透析 (5D 期) 患者心血管获益的证据 (详见附录表 5)。

(二) 非他汀类降胆固醇药物用于老年人的临床试验

老年亚组分析显示, 胆固醇吸收抑制剂依折麦布和 PCSK9 抑制剂降低老年患者主要终点事件发生率。IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial) 研究纳入 18 144 例 ACS 患者, 平均年龄 64 岁, 随访 6 年, 结果显示辛伐他汀联合依折麦布较单独应用辛伐他汀可进一步降低终点事件发生风险, 75 岁以上亚组终点事件发生风险低于 75 岁以下亚组^[11]。FOURIER (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk) 研究^[12-13] 和 ODYSSEY (evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab) 研究^[14] 老年亚组分析结果显示老年 ASCVD 患者应用 PCSK9 抑制剂可降低主要终点事件 (详见附录表 6)。

(三) 降 TG 药物的临床试验

荟萃分析显示, TG 每升高 1 mmol/L, 男性和女

性心血管疾病 (CVD) 风险分别增加 14% 和 37%^[15]。亚洲大样本研究^[16-17] 显示, TG 升高增加缺血性 CVD 风险^[18]。降低 TG 的主要药物包括贝特类、烟酸类和鱼油制剂。

贝特类药物的临床研究^[19-20] 未显示一致结果, 部分研究显示降低主要终点及冠脉事件。REDUCE-IT (reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial) 研究显示, 使用他汀类药物的高 TG 血症患者, 服用 97% 纯度的二十碳五烯酸乙酯 (Icosapent Ethyl, IPE; 即二十碳五烯酸 EPA) 4 g/d 主要终点事件风险较安慰剂组降低 25%^[21]。STRENGTH (statin residual risk with epanova in high cardiovascular risk patients with hypertriglyceridemia) 研究入选混合性血脂异常、CVD 高危患者, 在他汀类药物治疗的基础上给予 n-3 多不饱和脂肪酸 [n-3 polyunsaturated fatty acid, n-3 PUFA (Epanova) 1 g 含 EPA 0.55 g 和二十二碳六烯酸 (DHA) 0.2 g] 4 g/d 或安慰剂, 中位随访时间 42 个月, 两组主要终点事件差异无统计学意义^[22] (详见附录表 7、8)。

三、国内外指南及专家共识对老年人血脂管理的推荐

近年, 随着老年人临床研究证据的积累, 各国血脂管理指南和专家共识不断更新。调脂治疗以 LDL-C 作为首要干预靶点, 非高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 为次要干预靶点。

《2016 中国成人血脂异常防治指南》^[23] 未推荐老年人群的调脂治疗目标。

《2018 美国心脏病学会/美国心脏协会 (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) 胆固醇管理指南》推荐 ≤75 岁 ASCVD 患者服用高强度他汀类药物, 降低 LDL-C >50% (I, A); 不耐受高强度他汀类药物或出现不良反应者, 服用中等强度他汀类药物使 LDL-C 降低 30%~49% (I, A); 若极高危 ASCVD 患者服用最大耐受剂量他汀类药物 LDL-C ≥1.8 mmol/L (70 mg/dl), 推荐联合依折麦布 (II a, B), 仍未达标加用 PCSK9 抑制剂 (II a, A)。>75 岁的老年 ASCVD 患者获益超过风险时可启动中等强度或高强度他汀类药物治疗 (II a, B), 已使用高强度者, 需评估降低 ASCVD 风险的获益、药物不良反应和相互作用、患者的虚弱状态并考虑个人意愿, 可继续高强度他汀类治疗 (II a, C)^[24]。《2019 ACC/AHA

心血管疾病一级预防指南》建议,对于>75岁的患者,根据心血管风险评估决定是否给予他汀类药物治疗^[25]。《2019 欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化协会 (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 血脂异常管理指南》^[26]推荐老年 ASCVD 患者积极使用他汀类药物,≤75 岁老年人使用他汀类药物进行一级预防 (I, A), >75 岁心血管病高危或极高危老年人考虑使用他汀类药物进行一级预防 (II, B)。推荐极高危 ASCVD 患者的 LDL-C 目标 <1.4 mmol/L (I, A) 且较基线值降低 ≥50%, 高危患者 LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dl) 且降低幅度 ≥50%, 中危患者 LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dl), 低危患者 LDL-C <3.0 mmol/L (116 mg/dl)。指南强调老年人使用高强度他汀类药物时发生不良反应的风险增加,应考虑使用低强度他汀类药物;对于有明显肾功能受损和/或潜在药物相互作用的老年人,推荐使用低剂量他汀类药物并根据目标 LDL-C 水平调整剂量。

《2021 ESC 心血管疾病预防指南》推荐老年 ASCVD 患者使用他汀类药物 (I, A), ≥70 岁以上人群使用系统性冠脉风险评估 2-老年人 (systemic coronary risk estimation 2-older persons, SCORE2-OP) 进行风险评估 (I, B), 高危及以上患者可考虑使用他汀类药物进行一级预防 (IIb, B), 存在明显肾功能受损和/或潜在药物相互作用的患者推荐起始使用低剂量他汀类药物 (I, C)^[27]。

2019 年《中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议》^[28]、2020 年《超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识》^[29] 提出更积极的调脂治疗目标, 未提及老年人。

《2021 ACC 降低持续性高甘油三酯血症患者 ASCVD 风险管理的专家共识决策路径》^[30] 建议 ASCVD 或 ≥50 岁至少合并一项其他 ASCVD 高危因素的糖尿病患者, 经排除继发因素、他汀药物治疗 LDL-C 达标、TG 持续升高 (1.7~5.6 mmol/L) 时, 可加用鱼油制剂 (优先推荐高纯度 EPA)。空腹 TG ≥ 5.6 mmol/L, 应首先降低 TG, 首选贝特类、鱼油制剂 (优先推荐高纯度 EPA) 等药物, 非处方鱼油产品不能替代处方 n-3 PUFA。《2021 ESC 心血管疾病预防指南》建议 ASCVD 高危及以上患者, 经他汀类药物及生活方式干预后 TG > 1.5 mmol/L, 可考虑联用 n-3 PUFA (IIb, B)^[27]。

四、中国老年人血脂异常的管理建议

(一) 生活方式治疗

保持健康的生活方式是治疗老年人血脂异常的基本措施。主要包括戒烟、限酒, 均衡饮食, 减少饱和脂肪酸和胆固醇摄入, 增加蔬菜、水果、鱼类、豆类、粗粮、全谷类、坚果及富含植物甾醇、纤维的食物摄入, 不提倡老年人过度严格控制饮食和减轻体重。建议老年人坚持规律有氧运动, 运动时应注意避免运动导致的损伤和跌倒, 有条件者可在运动康复专业医师评估及指导下选择运动方案。

(二) 调脂治疗目标及推荐药物

1. 建议老年 ASCVD 患者积极使用他汀类药物, 对于存在心血管病风险的老年人, 根据心血管病危险分层制定血脂管理目标 (详见表 2)。

2. 推荐老年 ASCVD 患者及 ≤75 岁具有多种心血管危险因素老年人使用他汀类药物。

3. 对于年龄 >75 岁心血管高风险的老年人应进行预期寿命、虚弱状态、合并疾病、肝肾功能、经济因素等综合评估, 权衡调脂治疗的获益风险比、药物相互作用、不良反应以及个人意愿决定是否使用中低剂量他汀类药物。

4. 老年人使用可耐受剂量他汀类药物 LDL-C 未达标时, 可加用依折麦布或 PCSK9 抑制剂。

5. TG 升高时, 应首先排除或纠正继发因素并进行生活方式干预。对于 ASCVD 患者或极高危老年人, 经他汀药物治疗后非 HDL-C 未达标或 TG 持续升高 (2.3~5.6 mmol/L) 时, 可联用贝特类药物或鱼油制剂 (优先推荐高纯度 EPA)。空腹 TG ≥ 5.6 mmol/L, 应首先降低 TG, 首选贝特类、鱼油制剂 (优先推荐高纯度 EPA) 治疗。

(三) 老年人血脂异常治疗的监测

首先进行生活方式治疗的老年人, 应于 6~8 周复查血脂水平, 达标者应继续坚持健康生活方式, 3~6 个月复查; 如持续达标, 每 6~12 个月复查。在服用他汀类药物前后 4 周复查血脂、肌酶及肝肾功能, 服药时应监测有无肌痛、乏力和消化道症状等不良反应, 长期使用应定期随诊。服用他汀后出现肌肉或消化道症状的患者, 应监测肌酶及肝功能。如血肌酸激酶 (CK) 升高未超过正常上限 4 倍且肌肉症状轻微或丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高未超过正常上限 3 倍, 可继续服用他汀类药物并复查^[32]。血 CK 升高超过正常上限 4 倍或 ALT、AST 超过正常上限 3 倍及胆红素升高, 应停用或减少他汀类药物剂量, 恢复正常后再次评估他

表 2 老年人调脂治疗目标值[mmol/L (mg/dl)]

危险分层	临床疾病和/或危险因素	LDL-C 目标	非 HDL-C 目标
超极高危	ASCVD 并存以下之一: (1)复发 ASCVD 事件 (2)冠状动脉多支血管病变 (3)近期 ACS(12 个月内) (4)LDL-C $\geq$ 4.9 mmol/L (5)糖尿病	<1.4(55)或较基线水平降低幅度 $\geq$ 50%	<2.2(85)
极高危	ASCVD 糖尿病+高血压 糖尿病合并靶器官损害(微量白蛋白尿、视网膜病变、肾病) 或合并至少 3 项其他危险因素 糖尿病+1 项其他危险因素 ^a 且 LDL-C $\geq$ 3.4 mmol/L 外周动脉粥样硬化性疾病(狭窄 $\geq$ 50%)	<1.8(70)或较基线水平降低幅度 $\geq$ 50%	<2.6(100)
高危	糖尿病 高血压+2 项其他危险因素 ^a 且 LDL-C $\geq$ 2.6 mmol/L 慢性肾脏病(3 或 4 期) TC $>$ 8 mmol/L、LDL-C $\geq$ 4.9 mmol/L 或血压 $\geq$ 180/110 mmHg 10 年 ASCVD 发病风险 $\geq$ 10%	<2.6(100)	<3.4(130)
低危/中危	高血压或 0-3 项其他危险因素 ^a 10 年 ASCVD 发病风险 ^[31] <10%	<3.4(130)	<4.2(160)

注:本表根据 2019《欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化协会血脂异常管理指南》^[26]及 2019《中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议》^[28]整合;ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;ACS 为急性冠状动脉综合征;TC 为总胆固醇;^a其他危险因素包括:年龄(男 $\geq$ 45 岁,女 $\geq$ 55 岁)、吸烟、HDL-C $<$ 1.04 mmol/L (40 mg/dl)、体重指数 $\geq$ 28 kg/m²、早发缺血性心脏病家族史;1 mmHg=0.133 kPa

汀类药物的获益/风险,决定是否继续服用他汀或换用其他调脂药物;若需继续使用调脂药物,可更换种类或减少剂量后密切观察。如 CK 升高超过正常上限 10 倍,应立即停用他汀并入院进行水化治疗。3~6 个月未达标者,应调整他汀类药物的剂量或种类,必要时加用依折麦布或 PCSK9 抑制剂,达标后每 6~12 个月复查。

五、常用的调脂药物及安全性

(一)他汀类药物

1. 药理特性:目前常用的他汀中洛伐他汀、辛

伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和匹伐他汀为亲脂性他汀类药物,普伐他汀和瑞舒伐他汀为亲水性他汀类药物(详见表 3)。血脂康由梗米接种红曲菌发酵精制而成,含洛伐他汀等 13 种他汀同系物及不饱和脂肪酸、甾醇和少量的黄酮类物质等。常用剂量为 1.2 g/d (0.6 g, 2 次/d),含洛伐他汀 10 mg。洛伐他汀、辛伐他汀与食物同服更容易吸收,瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和匹伐他汀不受食物影响,普伐他汀与食物同服减少吸收。由于肝内胆固醇的合成在夜间达到高峰,氟伐他汀、洛伐他

表 3 他汀类药物的药理特性^[32-33]

药理特性	洛伐他汀	辛伐他汀	阿托伐他汀	匹伐他汀	氟伐他汀	瑞舒伐他汀	普伐他汀
HMG-CoA 还原酶 IC ₅₀ (nmol/L)	2~4	1~2	1.16	0.1	3~10	0.16	4
口服吸收率(%)	30	60~85	30	80	98	50	35
生物利用度(%)	5	<5	12	60	30	20	18
蛋白结合率(%)	>98	>95	>98	96	>98	90	50
半衰期(h)	2~5	2~5	7~20	10~13	1~3	20	1~3
经 CYP ₄₅₀ 代谢	3A4(2C8?)	3A4(2C8, 2D6)	3A4(2C8)	(2C9)	2C9	2C9(2C19)	(3A4)
细胞转运体	OATP1B1	(MRP2)	OATP1B1	OATP1B1 (MRP2)	OATP1B1	OATP1B1	OATP1B1 (MRP2)
P-gp 底物	是	是	是	是	否	否	否
内酯型前药	是	是	否	否	否	否	否
常用剂量(mg/d)	10~40	10~40	10~80	1~4	80	5~40	10~40

注:HMG-CoA 为 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A;IC₅₀ 为 50% 抑制浓度;CYP₄₅₀ 为细胞色素 P₄₅₀;OATP1B1 为有机阴离子转运多肽 1B1;MRP2 为多药耐药相关蛋白;P-gp 为 P-糖蛋白

汀、辛伐他汀半衰期较短,建议晚间服用;阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀半衰期较长,可在任何时间服用。他汀类药物降低 LDL-C 幅度见表 4。

表 4 他汀类药物降低 LDL-C 的幅度及剂量^[32]

他汀类药物	剂量(mg/d)	降低 LDL-C 幅度(%)
高强度		
阿托伐他汀	40~80 ^a	≥50
瑞舒伐他汀	20~40 ^b	≥50
中等强度		
阿托伐他汀	10~20	30~49
瑞舒伐他汀	5~10	30~49
氟伐他汀	80	30~49
洛伐他汀	40~80	30~49
匹伐他汀	1~4 ^c	30~49
普伐他汀	40~80	30~49
辛伐他汀	20~40	30~49
低强度		
氟伐他汀	20~40	<30
洛伐他汀	20	<30
普伐他汀	10~20	<30
辛伐他汀	10	<30

注:LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;^a中国人应用阿托伐他汀 80 mg/d 证据不足,建议谨慎使用;^b中国食品药品监督管理局批准瑞舒伐他汀最高剂量 20 mg/d;^c匹伐他汀 1 mg/d 为低强度;2016 中国成人血脂异常防治指南^[23]将血脂康 1.2 g/d 归入中等强度降脂药物

2. 安全性^[32-33]:尽管老年人服用他汀类药物的安全性和耐受性好,仍应及时识别并处理相关不良反应。通常,他汀类药物的不良反应随剂量增大而增加^[34],常见的不良反应包括肝功能异常、肌损害等。

(1)肝功能异常:他汀类药物最常见的不良反应是肝功能异常,ALT 升高大于正常上限 3 倍的发生率 0.5%~2.0%,严重肝损害发生率 0.001%,多发生在用药后的 3 个月内。老年人使用他汀类药物常规剂量时较少发生肝功能异常,使用大剂量时肝功能异常的发生率增高。

他汀类药物禁用于活动性肝病、失代偿性肝硬化及急性肝衰竭、不明原因转氨酶持续升高和任何原因转氨酶升高超过 3 倍正常上限的患者。慢性肝病不是使用他汀类药物的禁忌证。他汀类药物与抗肝炎病毒药物合用可增加不良反应,推荐选用不经肝脏细胞色素 P₄₅₀ 酶(CYP)3A4 代谢的他汀类^[35]。国际指南不推荐在他汀药物治疗期间常规监测肝酶,但我国约有 2 000 万~3 000 万人患慢性乙型肝炎^[36],故推荐监测肝酶^[37]。

(2)肌损害^[32]:他汀类药物相关的肌损害:观察性研究报道服用他汀类药物出现肌肉症状(SAMS)的发生率 10%~15%,安慰剂对照研究 1%~2%。肌损害表现为肌痛或乏力等症状伴 CK 增高,发生横纹肌溶解时 CK≥正常上限 10 倍,严重时可超过正常上限 40 倍。横纹肌溶解是他汀相关的最严重不良反应,表现为严重肌痛、肌肉坏死,肌红蛋白尿可导致急性肾损伤和死亡^[26]。他汀类药物导致横纹肌溶解的发生率约 0.01%,有研究显示老年人较普通人群发生横纹肌溶解的风险高 4 倍^[38]。

他汀类药物相关的肌损害通常与大剂量相关,老年、瘦弱女性、肝肾功能异常、多种疾病并存、多种药物合用及围术期容易发生。部分患者在尚无肌酶升高或肌病发生时即可出现肌痛、乏力等症状,而肌酶升高即使无肌肉症状也不能排除他汀类药物的不良反应;应排查其他原因导致的肌酶升高,如创伤、剧烈运动、甲状腺疾病、感染、维生素 D 缺乏、风湿性多肌痛、原发性肌病、线粒体肌病、他汀类药物相关自身免疫性肌病等。由于老年人的肌无力、肌痛也可见于骨关节、肌肉疾病等,需要进行鉴别诊断。

(3)CKD:老年人的肾功能随年龄增长减退,血肌酐正常时即可能存在肾功能不全,启动调脂治疗前应评估肾功能[如血肌酐(Cr)、估算的肾小球滤过率(eGFR)],用药过程中关注肾功能变化。他汀类药物无明显肾毒性,不会导致肾功能恶化,可导致一过性蛋白尿,可能与肾小管重吸收减少相关^[39-40]。

(4)新诊断糖尿病:他汀类药物增加新诊断糖尿病的风险,更多见于糖尿病早期阶段及代谢综合征者,常与使用大剂量他汀类药物及增龄相关^[41](详见附录表 9)。鉴于他汀类药物对心血管疾病患者的总体获益远超新诊断糖尿病的风险^[42],推荐老年 ASCVD 患者服用他汀类药物并监测血糖及糖化血红蛋白的变化。服用他汀类药物时应强化生活方式干预,密切随访,及时发现并进行血糖管理。

(5)神经系统:他汀类药物降低缺血性卒中风险^[32]。现有临床证据未显示他汀类药物增加出血性卒中、认知功能障碍、阿尔茨海默病、血管性痴呆或帕金森病的风险(详见附录表 10、11)。若在启动他汀药物治疗后新发神经系统症状,如认知功能障碍、记忆力减退、睡眠障碍等,应评估是否为他汀类药物的不良反应,必要时停药观察^[32, 43]。

(6)肿瘤:2019 年 CTT 荟萃分析显示,他汀类药物

物未增加各年龄亚组肿瘤发生率及死亡风险^[7, 32]。有观察性研究显示他汀类药物降低乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌等风险^[44]。

(二)非他汀类调脂药物

1. 胆固醇吸收抑制剂^[45]:依折麦布通过抑制胆固醇转运蛋白 NPC1L1 抑制肠道对胆固醇的吸收,降低 LDL-C 15%~22%^[26],常用剂量为 5~10 mg/d。依折麦布的安全性和耐受性良好,常见的不良反应如头痛、腹痛、腹泻、腹胀、乏力及肝酶异常。

2. PCSK9 抑制剂^[26]:PCSK9 抑制剂通过抑制循环中 PCSK9 与低密度脂蛋白(LDL)受体(LDLR)的结合,阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解,促进 LDL-C 清除,平均降低 LDL-C 60%,减少心血管事件。依洛尤单抗常用剂量为 140 mg/2 周或 420 mg/4 周,阿利西尤单抗常用剂量为 75~150 mg/2 周。常见的不良反应是注射部位不适、过敏反应和流感样症状^[46]。

Inclisiran 为抑制 PCSK9 的小干扰 RNA (siRNA),通过抑制 PCSK9 的合成,降低血浆中 LDL-C 水平^[47],每年注射 2 次可有效降低 LDL-C,已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。ORION1(ClinicalTrials.gov, NCT02597127)研究(含 60 岁以上患者)显示可进一步降低 LDL-C 36.7%~59.7%,安全性良好,常见不良反应如咳嗽、肌肉骨骼疼痛、鼻咽炎、头痛、背痛、腹泻等^[48]。

3. 贝特类^[26]:贝特类药物通过激活过氧化物酶体增植物激活受体 α 和脂蛋白脂酶降低 TG、升高 HDL-C,降低 TG 20%~50%^[49]。常用非诺贝特,常用剂量 200 mg/d。常见不良反应如肌病、转氨酶升高、胃肠道反应及皮疹,可导致血肌酐升高、eGFR 下降,通常可逆^[50],CKD 患者使用时应调整剂量。吉非罗齐与他汀类药物联用增加肌病风险,非诺贝特的肌病风险明显降低^[35]。

4. 烟酸类^[26, 37]:烟酸通过抑制二酰甘油酰基转移酶-2 减少极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)分泌,降低 TG 15%~25%^[51],临床研究未显示烟酸的心血管获益^[52-53]。不良反应包括颜面潮红、胃肠道症状、肝损害、尿酸及血糖升高等。禁用于严重或原因未明的肝功能损害、酗酒、活动性消化道溃疡及痛风患者。烟酸与他汀类药物联用时不良反应增加。

5. 鱼油制剂(n-3 PUFA):鱼油制剂 3~6 g/d 降低 TG 30%~50%^[54]。n-3 PUFA 疗效与基线 TG 水

平、剂量、种类相关,降低重度升高的 TG 30%~60%^[55-57]、轻中度升高的 TG 15%~30%^[21, 58-59]。高纯度 EPA 降低心血管病高危患者的心血管事件。鱼油制剂常见不良反应为嗝气、恶心、鱼腥味等^[60-61],大剂量鱼油可能增加发生心房颤动的风险^[21-22, 62-63]。

(三)药物的相互作用

老年人常联用多种药物,需关注药物相互作用及不良反应。联用经 CYP₄₅₀ 酶代谢、影响 P-糖蛋白(P-gp)等药物时,发生他汀类药物不良反应的风险增加。抑制剂通过竞争结合位点或降低酶及蛋白活性等机制增加他汀类的生物利用度或减少他汀类的清除而升高他汀类药物血药浓度,诱导剂增加 CYP₄₅₀ 酶或 P-gp 活性使他汀类药物代谢加快降低他汀类药物血药浓度(表 5)。

他汀类药物与烟酸或贝特类药物合用增加肌病风险。依折麦布与贝特类药物或环孢素合用时生物利用度增加^[65]。贝特类与华法林合用增加抗凝疗效和出血风险,与免疫抑制剂合用可导致肾功能恶化。

六、老年人调脂治疗的注意事项

1. 建议充分评估老年人调脂治疗的获益/风险、根据个体特点选择药物。对于 75 岁以上的老年人,根据生理年龄、心血管危险分层、肝肾功能、伴随疾病、合并用药、营养状态、虚弱状态、预期寿命等,衡量利弊后确定是否使用调脂药物,不推荐虚弱或预期寿命有限的老年人进行调脂治疗。

2. 随年龄增长,老年人生理性改变导致肌肉萎缩、肌力减弱,调脂药物可导致或加重肌肉症状,影响生活质量并增加跌倒风险。女性、体型瘦小、CKD、围术期、血容量低、重症感染、甲状腺功能异常的老年人发生肌病的风险增加。

3. 他汀类药物的不良反应随剂量增大而增加,多数老年人使用中、小剂量他汀类药物即可使 LDL-C 达标^[66];应从小或中等剂量开始并根据疗效调整剂量,他汀类不耐受时可减少剂量或换用不同类型的他汀类药物;服用可耐受剂量的他汀类 LDL-C 不能达标时,可加用依折麦布或 PCSK9 抑制剂。对于服用小剂量他汀类药物后 TC 或 LDL-C 迅速降低的老年人,应排查是否患有肿瘤及其他消耗性疾病。

4. 老年人肝肾功能减退、联用多种药物时,容易发生药物相互作用及不良反应,应选择在内代谢途径不同的药物。他汀类药物与其他调脂药物

表 5 影响他汀类药物代谢的 CYP₄₅₀ 酶和 P-糖蛋白抑制剂和诱导剂^[26, 64]

酶	他汀类底物	抑制剂	诱导剂
CYP2C9	氟伐他汀、瑞舒伐他汀	胺碘酮、甲硝唑、氟康唑、酮康唑、咪康唑、伏立康唑、联磺甲氧苄胺、依曲韦林、卡培他滨、奥沙龙、氟伏沙明、扎鲁司特	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、利福平
CYP3A4	阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀	胺碘酮、地尔硫卓、维拉帕米、氨氯地平、雷诺嗪、西洛他唑、替格瑞洛、西咪替丁、考尼伐坦、环丙沙星、异烟肼、伊曲康唑、酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伏立康唑、泰利霉素、红霉素、克拉霉素、特利红霉素、氟伏沙明、阿瑞匹坦、尼洛替尼、伊马替尼、比卡鲁胺、米贝拉地尔、米达唑仑、奈法唑酮、舍曲林、三环抗抑郁药、环孢素、他克莫司、HIV 蛋白酶抑制剂、西柚汁	奈夫西林、利福平、吡格列酮、环磷酰胺、皮质醇、阿瑞匹坦、波生坦、苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、莫达非尼、奈韦拉平、依非韦伦、圣约翰草
P-糖蛋白	阿托伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀	胺碘酮、决奈达隆、奎尼丁、地尔硫卓、维拉帕米、卡维地洛、非洛地平、尼卡地平、卡托普利、利血平、雷诺嗪、双嘧达莫、洛伐他汀、西咪替丁、奥美拉唑、秋水仙碱、考尼伐坦、伊曲康唑、酮康唑、红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、环孢素、他克莫司、甲氟喹、蛋白酶抑制剂、舍曲林、西柚汁	利福平、卡马西平、苯妥英钠、圣约翰草
OATP1B1	阿托伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀	吉非罗齐、沙库巴曲、卡马西平、克拉霉素、红霉素、罗红霉素、特利红霉素、环孢素、利福平、西地那非、蛋白酶抑制剂	不详
OATP1B3	氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀	沙库巴曲、克拉霉素、红霉素、罗红霉素、特利红霉素、环孢素、利福平	不详

注: CYP₄₅₀ 为细胞色素 P₄₅₀; OATP1B1 为有机阴离子转运多肽 1B1; OATP1B3 为有机阴离子转运多肽 1B3

合用时,可增加肝脏及肌肉损伤等风险,需关注老年人的个体特点及耐受性,避免大剂量联用并监测药物相互作用及不良反应。

5. 调脂药物应坚持长期使用,无特殊原因不应停药。停药后血脂升高甚至反跳,使心血管事件及死亡率明显增加^[67]。

总之,调脂治疗是防治老年人 ASCVD 的重要措施。LDL-C 是首要的治疗目标,非 HDL-C 是次要目标。健康的生活方式是治疗老年人血脂异

常的基本措施,他汀类药物是首选的调脂药物。建议充分评估调脂治疗的利弊,根据老年人心血管疾病的危险分层及个体特点合理选择调脂药物。推荐老年人使用低、中剂量的他汀类药物,当使用可耐受剂量的他汀类药物 LDL-C 不达标时,可加用依折麦布或/和 PCSK9 抑制剂。当 ASCVD 或极高危老年患者 LDL-C 达标而 TG 升高时,可加用贝特类药物或/和鱼油制剂(优先推荐高纯度 EPA)。

附录表 1 他汀类药物用于老年人一级预防的临床证据

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群特点	他汀种类(剂量)	随访期(年)	结果
AFCAPS/ TexCAPS ^[68]	1998	随机双盲安慰剂对照	6 605	1 416	>65	非冠心病, LDL-C 和 TG 水平正常或轻度升高	洛伐他汀(20~40 mg/d)	5.2	洛伐他汀降低急性主要冠脉事件风险(致死性或非致死性 MI, 不稳定性心绞痛或心源性猝死)37%
ASCOT-LLA ^[69]	2003	随机双盲安慰剂对照	10 305	6 570	>60	高血压至少合并 3 个其他心血管危险因素且 TC<6.5 mmol/L	阿托伐他汀(10 mg/d)	3.3	阿托伐他汀降低非致死性 MI 和致死性冠心病风险 36%, >60 岁亚组同样终点事件发生风险降低 36%
JUPITER ^[70-71]	2010	随机安慰剂对照	17 802	5 695	≥70	LDL-C<3.3 mmol/L 且超敏 CRP≥2.0 mg/L	瑞舒伐他汀(20 mg/d)	5	瑞舒伐他汀降低主要终点事件 44%, 事后分析显示, ≥70 岁亚组主要终点事件发生风险降低 39%
WOSCOPS 20 年随访 ^[72]	2016	随机安慰剂对照	6 595	未提及	平均 75	无 MI 病史的高胆固醇血症男性	普伐他汀(40 mg/d)	20	普伐他汀降低心血管死亡风险 21%、全因死亡率 13%, 非心血管事件和癌症发生率与对照组相似
HOPE-3 ^[6]	2016	随机双盲安慰剂对照	12 705 (中国人 3 691)	3 086	≥70	存在心血管危险因素	瑞舒伐他汀(10 mg)	5.6	瑞舒伐他汀降低主要复合终点事件发生风险 24%、次要复合终点事件发生风险 25%; 70 岁以上亚组主要复合终点事件及次要复合终点事件发生风险无显著差异

续附表1

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群特点	他汀种类(剂量)	随访期(年)	结果
CHS ^[73]	2002	回顾性队列研究	1 914	1 914	>65	部分存在心血管危险因素	洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀或阿托伐他汀(未提及剂量)	7.3	他汀治疗降低复合终点事件风险(MI、卒中和冠心病死亡)56%,全因死亡风险44%,使>74岁患者的复合心血管终点事件风险减少58%
Orkaby等 ^[74]	2017	回顾性队列研究	7 213	7 213	≥70(平均77)	部分存在血脂异常、高血压、糖尿病、肿瘤	阿托伐他汀、西立伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀等(未提及剂量)	7	他汀类治疗降低全因死亡率18%,主要心血管事件发生率差异无统计学意义
Ramos等 ^[75]	2018	回顾性队列研究	46 864	75~84岁 38 557, ≥85岁 8 307	平均77	糖尿病	辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀(未提及剂量)	5.6	他汀降低糖尿病患者ASCVD发生风险24%、全因死亡风险16%,85岁以上亚组降低ASCVD发生风险18%
以色列Clalit机构研究 ^[76]	2019	回顾性队列研究	19 518	19 518	≥65	无ASCVD,部分存在血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟等	阿托伐他汀(20 mg/d)、普伐他汀(30 mg/d)、瑞舒伐他汀(10 mg/d)、辛伐他汀(30 mg/d)	10	他汀降低全因死亡风险34%,ASCVD事件风险20%,75岁以上亚组获益相似
SCOPE-75 ^[77]	2019	回顾性队列研究	1 278	1 278	>75	存在至少1个心血管危险因素(高血压、糖尿病、超重)	89%为中等强度他汀(阿托伐他汀10~20 mg/d或等强度的辛伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀),11%为低或高强度他汀	5.2	他汀降低主要心血管事件发生风险41%,全因死亡风险44%
Zhou等 ^[78]	2020	回顾性队列研究	18 096	18 096	≥70	ASPREE研究的健康老人	他汀类(未提及种类、剂量)	4.7	服用他汀类药物的老年人残疾风险降低25%,主要心血管事件风险降低32%,致死性心血管风险降低29%,MI和卒中风险分别降低44%和25%,全因死亡或痴呆风险无明显降低
CGPS ^[8]	2020	回顾性队列研究	91 131	21 808 10 591 3 188	60~69 70~79 80~100	无ASCVD或糖尿病	他汀类(未提及种类、剂量)	7.7	LDL-C每升高1 mmol/L,MI和ASCVD风险分别增加34%和16%,其中60~69岁老年人MI和ASCVD风险分别增加29%和11%,70~79岁老年人MI和ASCVD风险分别增加25%和12%,80~100岁亚组MI和ASCVD风险分别增加28%和16%。服用中等强度他汀,5年NNT随年龄增加而减少
Orkaby等 ^[9]	2020	回顾性队列研究	326 981	326 981	≥75(平均81.1)	无ASCVD退伍军人	阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀等(未提及剂量)	6.8	他汀降低老年人全因死亡25%、心血管死亡20%、动脉粥样硬化性心血管复合事件(包括MI、缺血性卒中、冠脉血运重建)风险8%
Mehta等 ^[79]	2006	荟萃分析	近1 500 000	未提及	平均67.3, (>70占46.4%)	退伍军人	他汀类(未提及种类、剂量)	1~5	他汀类药物降低死亡风险46%
Savarese等 ^[80]	2013	荟萃分析	24 674	24 674	≥65(平均73)	存在血脂异常、高血压、糖尿病等心血管危险因素	普伐他汀(10~40 mg/d)、洛伐他汀(20~40 mg/d)、瑞舒伐他汀(20 mg/d)、阿托伐他汀(10 mg/d)、氟伐他汀(80 mg/d)等	3.5	他汀降低MI发生风险39%、卒中风险24%,全因死亡率及心血管死亡无显著差异

续附表1

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群特点	他汀种类(剂量)	随访期(年)	结果
Teng等 ^[81]	2015	荟萃分析	25 952	25 952	≥65	存在糖尿病、高血压、吸烟等ASCVD危险因素	阿托伐他汀(10 mg/d)、氟伐他汀(80 mg/d)、普伐他汀(10~40 mg/d)、瑞舒伐他汀(20 mg/d)、辛伐他汀(40 mg/d)	3.5	他汀降低复合心血管事件发生率18%、非致死MI发生率25%
Ridker等 ^[82]	2017	荟萃分析	30 506	8 781	>70	存在冠心病危险因素或LDL-C≥3.3 mmol/L且超敏CRP≥2.0 mg/L	瑞舒伐他汀(10~20 mg/d)	5~5.6	瑞舒伐他汀降低70岁以上亚组非致死MI、卒中或心血管事件风险26%
CTT ^[7]	2019	荟萃分析	82 682	6 449	≥75	无ASCVD	他汀类(未提及种类、剂量)	4.9	他汀类药物降低LDL-C每下降1 mmol/L降低主要血管事件发生风险25%、65~70岁亚组心血管事件发生风险降低39%、70岁以上亚组无显著降低

注:LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;TG为甘油三酯;冠脉为冠状动脉;MI为心肌梗死;ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病;CRP为C反应蛋白;NNT需治疗人数;AFCAPS/TexCAPS为The air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study; ASCOT-LLA为Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial--lipid lowering arm; JUPITER为Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin; WOSCOPS为West of Scotland coronary prevention study; HOPE为Heart outcomes prevention evaluation; CHS为Cardiovascular health study; SCOPE为Statin and clinical outcomes of primary prevention; CGPS为Copenhagen general population study; CTT为Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

附表2 他汀类药物用于老年人二级预防的临床证据

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
4S ^[83]	1997	随机安慰剂对照	4 444	1 021	≥65	高TC血症、冠心病	辛伐他汀(20~40 mg/d)	5.4	≥65岁亚组,辛伐他汀降低全因死亡34%、冠心病死亡43%、主要冠脉事件发生风险34%
CARE ^[84]	1998	随机安慰剂对照	4 159	1 283	65~75	MI	普伐他汀(40 mg/d)	5	65~75岁亚组分析显示,普伐他汀降低主要冠脉事件风险32%、冠心病死亡风险45%、卒中发生风险40%
LIPID ^[85]	2001	随机安慰剂对照	9 014	3 514	65~75	不稳定心绞痛或有MI病史	普伐他汀(40 mg/d)	>6	65~75岁亚组分析显示,普伐他汀降低心血管事件,分别降低全因死亡21%、冠心病死亡24%、MI风险26%、卒中风险12%
HPS ^[86]	2005	随机安慰剂对照	20 536	10 697	≥65	冠心病、外周血管疾病或糖尿病	辛伐他汀(40 mg/d)	5	辛伐他汀降低全因死亡、冠心病死亡及心血管事件风险,使75~80岁患者全因死亡降低15%、心血管事件风险减少25%
PROVE IT-TIMI 22及老年亚组分析 ^[87-88]	2004, 2006	随机双盲对照	4 162	1 230 730	≥65 ≥70	ACS	普伐他汀(40 mg/d)或阿托伐他汀(80 mg/d)	2	阿托伐他汀未降低≥65岁老年亚组复合心血管终点事件,降低≥70岁老年亚组主要冠心病事件的风险
TNT ^[89]	2007	随机双盲对照	10 001	3 809	≥65	冠心病, LDL-C<3.4 mmol/L	阿托伐他汀(10 mg/d)或(80 mg/d)	平均4.9	阿托伐他汀80 mg/d较10 mg/d进一步降低老年患者主要心血管事件(包括冠心病死亡、与操作无关的非致死性MI、心脏骤停后的复苏、致死及非致死性卒中)风险19%, 80 mg/d组不良反应明显增加,停药率、ALT升高明显增加

续附表2

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
CCSPS ^[90]	2007	随机双盲安慰剂对照	4 780	1 445	65~75	有 MI 病史	血脂康胶囊 (1.2 g/d)	4	老年亚组血脂康降低冠心病发生风险 39%, 总死亡风险 34%, 冠心病死亡 33%, 不良反应的发生率与对照组差异无统计学意义
SAGE ^[91]	2007	随机双盲对照	893	893	65~85	稳定性冠心病	阿托伐他汀 (80 mg/d) 或普伐他汀 (40 mg/d)	1	阿托伐他汀组 TC、LDL-C 水平和总死亡风险更低, 主要终点心血管事件降低无统计学意义, 肝功能异常发生率高于普伐他汀组 (4.3% 比 0.2%)
MIRACL ^[92]	2007	随机双盲安慰剂对照	3 086	1 672	≥ 65 (74±6)	ACS	阿托伐他汀 (80 mg/d)	0.3	阿托伐他汀组与安慰剂组比较, 16 周时主要终点事件 (非致死性 MI、再发缺血等事件) 下降未达到统计学差异, 更多患者中断治疗, 出现严重不良事件及 ALT 升高
PROSPER ^[93] 及延长随访 ^[94]	2002/2013	随机双盲对照	5 804	5 804	70~82 (平均 75)	有冠状动脉疾病或危险因素	普伐他汀 (40 mg/d)	3.2 延长期 8.6	普伐他汀降低主要终点事件 (冠心病死亡、非致命性 MI 或卒中) 风险 15%、冠心病死亡和非致死性 MI 19%, 不降低总死亡风险。平均 8.6 年的延长随访显示致死性冠脉事件和冠心病再入院降低 19%, 卒中及全因死亡风险未降低, 癌症风险未增加
Eaton 等 ^[95]	2002	回顾性队列研究	2 626	2 626	>65 (934 例 >85)	疗养院的心血管疾病患者	他汀类 (未提及种类、剂量)	1.0	他汀类药物降低总死亡风险 31%, 75~84 岁、≥85 岁亚组均显著获益
Allen 等 ^[96]	2002	前瞻性队列研究	7 220	655	≥80	冠心病	他汀类 (未提及种类、剂量)	3.3	≥80 岁亚组他汀降低总死亡 50%
Cooke 等 ^[97]	2009	前瞻性队列研究	4 232	4 232	66~101 (平均 77.5)	冠心病患者	他汀类 (未提及种类、剂量)	2.3	出院后服用他汀类较未用他汀类者全因死亡风险降低 26%
瑞典注册研究 ^[98]	2010	前瞻性队列研究	14 907	14 907	>80	急性 MI 患者	他汀类 (未提及种类、剂量)	0.8 (最长 5)	他汀类药物降低全因死亡及心血管疾病死亡 45%, 未增加癌症死亡
Afilalo 等 ^[99]	2008	荟萃分析	19 596	19 596	65~82	冠心病	氟伐他汀 (80 mg/d)、普伐他汀 (40 mg/d)、辛伐他汀 (20~40 mg/d)	5	他汀类药物降低全因死亡 22%、冠心病死亡 30%、非致死性 MI 26% 及卒中发生风险 25%
Yan 等 ^[100]	2013	荟萃分析	11 132	11 132	≥65	冠心病	阿托伐他汀 (10 mg/d 或 80 mg/d)、普伐他汀 (40 mg/d)、辛伐他汀 (20~40 mg/d)	0.3~4.75	强化他汀治疗未降低总死亡风险, 降低非致死性 MI 发生风险 22%、卒中发生风险 28% 以及冠脉血运重建风险 31%
CTT ^[7]	2019	荟萃分析	104 123	8 034	>75	ASCVD	他汀类 (未提及种类、剂量)	4.9	LDL-C 每降低 1 mmol/L, 降低主要血管事件风险 21%、主要冠脉事件发生风险 24%, 75 岁以上亚组分别降低 23%、18%; 冠脉血运重建 25%, 血管事件死亡降低 12%

续附表2

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
Gencer等 ^[10]	2020	荟萃分析	244 090	21 492	≥75	缺血性卒中、TIA、ACS、ASCVD、存在ASCVD危险因素	他汀类(未提及种类、剂量)、依折麦布(10 mg/d)、PCSK9抑制剂(依洛尤单抗、140 mg/2周或420 mg/月、阿利西尤单抗75 mg/2周)	2.2~6.0	≥75岁人群LDL-C水平每降低1 mmol/L,主要血管事件风险降低26%(心血管死亡、MI、卒中、冠脉血运重建风险分别降低15%、20%、27%、20%),与75岁以下人群获益相似。≥75岁人群,他汀和非他汀类药物预防主要血管事件的作用无明显差别

注:TC为总胆固醇;MI为心肌梗死;冠脉为冠状动脉;ACS为急性冠脉综合征;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病;ALT为丙氨酸转氨酶;TIA为短暂性脑缺血发作;PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9;4S为scandinavian simvastatin survival study;CARE为cholesterol and recurrent events;LIPID为long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease;HPS为heart protection study;PROVE IT-TIMI 22为pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22;TNT为treating to new targets;CCSPS为China coronary secondary prevention study;SAGE为study assessing goals in the elderly;MIRACAL为myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering;PROSPER为prospective study of pravastatin in the elderly at risk;CTT为Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

附表3 他汀类药物用于老年女性的临床证据

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
MEGA ^[101]	2008	随机对照	5 356	2 805	≥60	高胆固醇血症无冠心病或卒中病史女性	饮食干预或饮食联合普伐他汀(10~20 mg/d)	≥5	≥60岁女性亚组,饮食干预联合普伐他汀组冠心病、卒中的发生风险更低,较<60岁女性总死亡下降更明显
JUPITER ^[70]	2010	随机双盲安慰剂对照	6 801	6 801	≥60	LDL-C<3.3 mmol/L且超敏CRP≥2.0 mg/L的无心血管疾病女性患者	瑞舒伐他汀(20 mg/d)	5	瑞舒伐他汀降低CVD事件发生风险46%
CTT ^[102]	2015	荟萃分析	46 675	未提及	平均65.1	冠心病或存在心血管疾病危险因素的女性患者	阿托伐他汀(10~80 mg/d)、瑞舒伐他汀(10~20 mg/d)、普伐他汀(10~40 mg/d)、辛伐他汀(20~80 mg/d)、洛伐他汀(20~80 mg/d)、氟伐他汀(40~80 mg/d)	平均4.9	LDL-C每降低1 mmol/L主要血管事件发生风险降低17%,他汀类药物使总死亡风险降低9%

注:LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;CRP为C反应蛋白;CVD为心血管疾病;MEGA为Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese;JUPITER为justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin;CTT为Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

附表4 他汀类药物用于老年糖尿病患者的临床证据

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
HPS-DM ^[103]	2003	随机双盲安慰剂对照	5 963	2 592	≥65	糖尿病	辛伐他汀(40 mg/d)	平均4.6	辛伐他汀降低主要血管事件发生风险,获益不依赖于LDL-C基线水平及血糖控制水平,老年亚组同样获益
CARDS ^[104]	2006	随机双盲安慰剂对照	2 838	1 129	65~75	2型糖尿病合并至少一项危险因素	阿托伐他汀(10 mg/d)	3.9	65~75岁老年亚组,阿托伐他汀降低主要心血管事件的风险,与年轻亚组安全性相似
CTT ^[105]	2008	荟萃分析	18 686	未提及	平均63	糖尿病	阿托伐他汀(10 mg/d)、辛伐他汀(20~40 mg/d)、普伐他汀(20~40 mg/d)、洛伐他汀(20~40 mg/d)、氟伐他汀(80 mg/d)或安慰剂	4.3	他汀类降低心血管病死亡、MI、冠心病死亡、冠脉血运重建以及卒中的风险
Ramos等 ^[75]	2018	回顾性队列研究	46 864	46 864	>75	非ASCVD	辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀(未提及剂量)	5.6	他汀类药物降低75~84岁糖尿病患者ASCVD风险24%、全因死亡风险16%;85岁以上患者及非糖尿病患者无显著获益

注:LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;MI为心肌梗死;冠脉为冠状动脉;ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病;HPS-DM为heart protection study-diabetes mellitus;CARDS为collaborative atorvastatin diabetes study;CTT为Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

附录表 5 他汀类药物用于老年 CKD 患者的临床证据

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
4D研究 ^[106]	2005	随机双盲安慰剂对照	1 255	未提及	平均 66	2 型糖尿病血液透析患者	阿托伐他汀(20 mg/d)或安慰剂	4	阿托伐他汀未降低心血管死亡、非致死性 MI 或卒中发生风险,增加致死性卒中风险
AURORA 研究 ^[107]	2009	随机双盲安慰剂对照	2 776	未提及	平均 64	ESRD 维持性血液透析患者,既往 6 个月内未服用他汀类	瑞舒伐他汀(10 mg/d)或安慰剂	3.8	瑞舒伐他汀未降低主要终点事件(心血管死亡、非致死性 MI、非致死性卒中)
SHARP ^[108-109]	2011	随机对照	9 270	未提及	平均 62	CKD2~5 期患者(部分透析),无 MI 或冠脉血运重建史	辛伐他汀(20 mg/d)+依折麦布(10 mg/d)或安慰剂治疗	4.9	辛伐他汀+依折麦布降低主要冠脉事件发生风险 17%,降低非出血性卒中、血运重建发生风险,MI 或冠心病死亡差异无统计学意义。事后分析显示,他汀类药物不导致 CKD 患者肾功能恶化
Hou 等 ^[110]	2013	荟萃分析	48 429	未提及	42~73	CKD2~5 期(含透析患者)	阿托伐他汀(10~80 mg/d)、辛伐他汀(5~40 mg/d)、普伐他汀(10~40 mg/d)、瑞舒伐他汀(10~20 mg/d)、氟伐他汀(80 mg/d)、洛伐他汀(20 mg/d)	0.5~4.9	他汀类降低主要心血管事件 23%;亚组分析显示降低 CKD2~3 期风险 31%、CKD 4 期风险 22%、CKD 5 期非透析患者 18%、CKD5 期透析患者 7%。降低冠脉事件发生风险 22%,心血管死亡风险 9%,对卒中或肾衰竭无影响
CTT ^[111]	2016	荟萃分析	183 419	未提及	平均 62.6	CKD2~5 期(含透析患者)	阿托伐他汀(10~80 mg/d)、辛伐他汀(5~40 mg/d)、普伐他汀(10~40 mg/d)、瑞舒伐他汀(10~20 mg/d)、氟伐他汀(80 mg/d)、洛伐他汀(20~40 mg/d)或安慰剂	4.8~5.1	他汀类每降低 LDL-C 1 mmol/L,主要血管事件(非致死性 MI、冠脉死亡、卒中、冠脉血运重建)发生风险降低 21%,随 eGFR 下降获益减少,透析患者未获益
Hwang 等 ^[112]	2020	荟萃分析	45 863	未提及	52~73	CKD3~5 期	阿托伐他汀(10~80 mg/d)、瑞舒伐他汀(10~20 mg/d)、普伐他汀(10~40 mg/d)、氟伐他汀(80 mg/d)、辛伐他汀(40 mg/d)、洛伐他汀(20 mg/d)或安慰剂	平均 2.1	普伐他汀 40 mg/d 降低死亡风险 15%,其他他汀未降低死亡风险;阿托伐他汀 80 mg/d、氟伐他汀 80 mg/d、洛伐他汀 20 mg/d、普伐他汀 40 mg/d、辛伐他汀 40 mg/d 显著减少心脏事件

注:CKD 为慢性肾脏病;MI 为心肌梗死;ESDR 为终末期肾脏病;冠脉为冠状动脉;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;eGFR 为估算的肾小球滤过率;4D 为 deutsche diabetes-dialyse-studie;AURORA 为 a study to evaluate the use of rosuvastatin in subjects on regular hemodialysis: an assessment of survival and cardiovascular events;SHARP 为 study of heart and renal protection;CTT 为 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration

附录表 6 非他汀类降胆固醇药物用于老年人的临床试验

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
胆固醇吸收抑制剂									
IMPROVE-IT ^[111]	2015	随机双盲对照	18 144	未提及	平均 64	ACS 10 d 内、平均 LDL-C 2.4 mmol/L	辛伐他汀(40 mg/d)联合依折麦布(10 mg/d)或辛伐他汀(40 mg/d)	6	辛伐他汀联合依折麦布进一步降低主要复合终点事件(心血管死亡、主要冠脉事件、非致死性卒中)发生风险 6.4%、MI 发生风险 13%、卒中发生风险 14%。未减少全因死亡和心血管死亡。亚组分析显示 65 岁以上与 65 岁以下获益差异无统计学意义,主要复合终点事件发生率 75 岁以上低于 75 岁以下亚组
EWTOPIA75 ^[113]	2019	随机双盲对照	3 796	3 796	≥75	LDL-C 升高,非 ASCVD 人群	依折麦布(10 mg/d)或常规治疗	4.1	依折麦布降低 75 岁以上无冠心病老年人心源性猝死、MI、冠脉血运重建或卒中风险 34%

续附表6

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
PCSK9 抑制剂									
FOURIER ^[12-13]	2017 2019	随机双盲安慰剂对照	27 564	未提及	平均 63	ASCVD 服用他汀治疗且 LDL-C>1.8 mmol/L	依洛尤单抗(140 mg/2 周、420 mg/月)或安慰剂	2.2	依洛尤单抗降低主要终点事件(心血管死亡、MI、卒中、不稳定心绞痛住院或冠脉血运重建)发生风险 18%;亚洲人群亚组分析显示获益与其他人群一致,认知功能减退风险差异无统计学意义
ODYSSEY 年龄相关分析 ^[14]	2020	随机双盲安慰剂对照	18 924	5 084 1 007 42	≥65 ≥75 ≥85	1~12 个月内 ACS 患者, LDL-C≥1.8 mmol/L, 非 HDL-C≥2.6 mmol/L 或 ApoB≥80 mg/dL, 服用可耐受最大剂量他汀类药物	阿利西尤单抗(75 mg/2 周)或安慰剂	2.8	≥65 岁亚组, 阿利西尤单抗降低主要终点事件(冠心病死亡、MI、缺血性卒中、不稳定心绞痛住院)22%, 与<65 岁亚组差异无统计学意义; ≥75 岁亚组, 阿利西尤单抗未降低主要终点事件。≥65 岁亚组不良事件发生率与<65 岁亚组差异无统计学意义

注: ACS 为急性冠状动脉综合征; 冠脉为冠状动脉; MI 为心肌梗死; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ApoB 为载脂蛋白 B; IMPROVE-IT 为 improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial; EWTOPIA 为 ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerosis; FOURIER 为 further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk; ODYSSEY 为 evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab

附表7 贝特类药物用于老年人的临床试验

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
FIELD ^[114]	2005	随机双盲安慰剂对照	9 795	3 955	≥65	ASCVD 低风险糖尿病	非诺贝特(200 mg/d)或安慰剂	5	使用非诺贝特冠脉事件发生风险降低 11%, 老年亚组无明显降低
ACCORD ^[19, 115]	2010 2017	随机双盲安慰剂对照	5 518 4 644	未提及	平均 62	2 型糖尿病	辛伐他汀, 随机加用非诺贝特(160 mg/d)或安慰剂	4.7 9.7	非诺贝特联合辛伐他汀未降低主要终点事件发生风险。对 4 644 例患者追踪观察显示非诺贝特未降低 CVD 发生风险
Alperovitch 等 ^[116]	2015	前瞻性队列研究	7 484	7 484	>65(平均 73.9)	非 ASCVD 人群	1 007 例服用他汀类, 1 036 例服用贝特类药物(未提及种类及剂量)	9.1	贝特类药物降低卒中发生风险 34%, CVD 发生风险差异无统计学意义
Wang 等 ^[20]	2015	荟萃分析	16 112	1 266	>65	ASCVD 或卒中病史	贝特类(氯贝特 1000~2000 mg/d、苯扎贝特 400~600 mg/d、非诺贝特 160~200 mg/d、吉非罗齐 1200 mg/d)或安慰剂	1~8	贝特类药物降低主要终点事件(非致死卒中、非致死 MI、心血管死亡)发生风险 12%, 老年亚组主要终点事件发生风险降低 23%

注: CVD 为心血管疾病; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; MI 为心肌梗死; FIELD 为 fenofibrate intervention and event lowering in diabetes; ACCORD 为 action to control cardiovascular risk in diabetes

附表8 鱼油制剂用于老年人的临床试验

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
GISSI-P ^[117]	2002	随机双盲安慰剂对照	11 323	8 999	≥60	3 个月内 MI	n-3 PUFA (1 g/d)或安慰剂	3.5	n-3 PUFA 治疗 3 个月, 总死亡风险降低 41%; 42 个月降低主要终点事件(死亡、非致死 MI、非致死卒中)发生风险 15%, 包括心血管死亡、非致死 MI、非致死卒中的主要终点事件发生风险降低 20%
JELIS ^[118]	2007	前瞻性队列研究	18 645	未提及	平均 61	高脂血症(部分患 ASCVD)	他汀类治疗, 部分联用 EPA (1.8 g/d)	4.6	CVD 一级预防亚组联用 EPA 未显著降低主要冠脉事件; 二级预防亚组联用 EPA 降低主要冠脉事件 19%

续附表8

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
ASCEND ^[119]	2018	随机双盲安慰剂对照	15 480	3 643	≥70	无明确ASCVD的糖尿病患者	n-3 PUFA (1 g/d)或安慰剂	7.4	两组主要终点事件(严重血管事件)发生风险差异无统计学意义,n-3 PUFA降低血管事件死亡相对风险19%
VITAL ^[120]	2019	随机双盲安慰剂对照	25 871	未提及	平均67	无ASCVD或肿瘤患者,部分合并2型糖尿病	n-3 PUFA (1 g/d)或安慰剂	5.3	n-3 PUFA未降低主要终点事件(MI、卒中、心血管死亡)或肿瘤发生风险,降低MI发生风险28%、致死性MI发生风险50%、冠心病发生风险17%,减少PCI治疗风险22%
REDUCE-IT ^[21]	2019	随机双盲安慰剂对照	8 179	3 763	≥65	确诊ASCVD或患糖尿病且合并1种以上心血管危险因素	EPA (2 g, 2次/d)或安慰剂	4.9	EPA降低主要终点事件(心血管死亡、非致死性MI、非致死性卒中、冠脉血运重建及不稳定心绞痛)相对风险25%,降低次要终点事件发生风险26%,心房颤动发生风险增加。其中老年亚组主要终点事件降低13%
Hu等 ^[121]	2019	荟萃分析	127 477	未提及	平均64.3(60~74)	一级或二级预防人群	n-3 PUFA (0.376~4 g/d)	5.0	n-3 PUFA降低MI、主要血管事件、CHD死亡及CVD死亡(分别降低12%、5%、8%、8%);n-3 PUFA剂量与风险降低相关,每增加1 g/d,MI及CHD的风险分别下降9%、7%
STRENGTH ^[22]	2020	随机双盲安慰剂对照	13 078 (10%亚裔)	未提及	平均62.5	已接受他汀类治疗、TG水平升高、HDL-C较低的ASCVD高危患者	n-3 PUFA (Epanova) 4 g/d或玉米油	3.5	n-3 PUFA未降低主要终点事件(心血管死亡、非致死性MI、非致死性卒中、冠脉血运重建、需要住院的不稳定性心绞痛)发生风险,增加心房颤动发生风险
OMEMI ^[62]	2021	随机双盲安慰剂对照	1 027	1 027	平均75(70~82)	2~8周内急性MI	n-3 PUFA (1.8 g/d)或玉米油	2	n-3 PUFA未降低主要终点事件(非致死性急性MI、计划外血运重建、卒中、全因死亡、心力衰竭住院)发生风险,心房颤动风险增加
Bernasconi等 ^[122]	2021	荟萃分析	135 267	未提及	48~71	一级或二级预防人群	n-3 PUFA (0.4~5.5 g/d)	1~7.4	n-3 PUFA降低MI、CHD、致死性MI及CHD死亡风险(分别为13%、10%、35%、9%)
Khan等 ^[63]	2021	荟萃分析	149 051	未提及	37~78	一级或二级预防人群	n-3 PUFA (0.4~5 g/d)或EPA(1.8~4.0 g/d)	1~7.4	n-3 PUFA降低心血管死亡、非致死性MI、CHD、MACE、血运重建风险(分别为7%、13%、9%、5%、9%),单纯EPA治疗较EPA+DHA风险降低更明显;n-3 PUFA心房颤动风险增加26%,EPA治疗增加出血风险49%、心房颤动风险35%

注:MI为心肌梗死;n-3 PUFA为n-3多不饱和脂肪酸;ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病;EPA为二十碳五烯酸;CVD为心血管疾病;冠脉为冠状动脉;PCI为经皮冠状动脉介入治疗;CHD为冠心病;TG为甘油三酯;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;MACE为主要不良心血管事件;DHA为二十二碳六烯酸;GISSI-P为Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione;JELIS为Japan EPA lipid intervention study;ASCEND为a study of cardiovascular events in diabetes;VITAL为vitamin D and omega-3 trial;REDUCE-IT为reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial;STRENGTH为statin residual risk with epanova in high cardiovascular risk patients with hypertriglyceridemia;OMEMI为omega-3 fatty acids in elderly with myocardial infarction

附表9 他汀类药物增加老年人新诊断糖尿病风险的临床证据

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
Sattar等 ^[123]	2010	荟萃分析	91 140	未提及	平均55~76	非糖尿病	阿托伐他汀(10 mg/d)、瑞舒伐他汀(10~20 mg/d)、普伐他汀(10~40 mg/d)、辛伐他汀(20~40 mg/d)	4	他汀类增加新发糖尿病风险9%,高龄老年患者风险更大。阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀新发糖尿病风险分别增加14%、11%、18%、3%
JUPITER ^[124]	2012	随机双盲安慰剂对照	17 603	17 603	平均66	非ASCVD及糖尿病LDL-C<3.3 mmol/L且超敏CRP≥2.0 mg/L患者	瑞舒伐他汀(20 mg/d)	5	瑞舒伐他汀增加存在糖尿病危险因素患者新发糖尿病风险28%,不增加无糖尿病危险因素患者新发糖尿病风险

续附表9

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
Culver等 ^[125]	2012	前瞻性队列研究	153 840	33 543	≥70	非糖尿病女性	氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀(未提及剂量)	6~7	他汀类药物增加女性新发糖尿病风险, ≥70岁亚组糖尿病患病率增加47%
Wang等(中国台湾地区数据) ^[126]	2012	回顾性队列研究	42 060	18 795	≥65	非糖尿病、无MI史	氟伐他汀(平均47 mg/d)、洛伐他汀(平均21 mg/d)、普伐他汀(平均12 mg/d)、辛伐他汀(平均18 mg/d)、阿托伐他汀(平均10 mg/d)、瑞舒伐他汀(平均8 mg/d)	7.2	他汀类药物增加新发糖尿病风险15%, ≥65岁亚组与<65岁亚组间差异无统计学意义
Zaharan等 ^[127]	2013	回顾性队列研究	1 235 671	398 363	≥65	爱尔兰药房数据库	其中239 628例服用他汀治疗(阿托伐他汀10 mg/d、普伐他汀20 mg/d、瑞舒伐他汀10 mg/d、辛伐他汀15 mg/d、氟伐他汀40 mg/d)	2~7	他汀类药物增加新发糖尿病风险20%, 其中≥65岁亚组新发糖尿病风险增加14%; 瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀新发糖尿病风险分别增加42%、25%、14%
Carter等 ^[128]	2013	回顾性队列研究	471 250	471 250	平均73(69~78)	非糖尿病	氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀(未提及剂量)	14	与氟伐他汀相比, 阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀分别增加新发糖尿病风险22%、18%、10%; 与低强度他汀类相比, 中等强度(阿托伐他汀20~80 mg/d、瑞舒伐他汀10~40 mg/d、辛伐他汀≥80 mg/d)及高强度(阿托伐他汀≥80 mg/d、瑞舒伐他汀≥40 mg/d)分别增加新发糖尿病风险22%及30%
Macedo等 ^[129]	2014	回顾性队列研究	2 016 094	1 194 299	≥60	非糖尿病	辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀(未提及剂量)	5.43	他汀类增加新发糖尿病风险57%, 随使用时间增加, 60~69岁亚组风险增加34%, 70~79岁亚组风险增加15%, 80~85岁亚组风险增加25%
Lin等(中国台湾地区数据) ^[130]	2016	回顾性队列研究	30 665	3 914	>75	非糖尿病、ACS PCI术后患者	瑞舒伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀(未提及剂量)	3.14	他汀增加新发糖尿病风险27%, 其中75岁亚组风险增加27%
Chen等(中国台湾地区数据) ^[131]	2020	回顾性队列研究	69 008	6 134	≥70	非糖尿病	红曲米提取物(1.2 g/d)或洛伐他汀(未提及剂量)	1~5	红曲米提取物较洛伐他汀新发糖尿病风险降低54%, 70岁以上亚组降低44%; 新发糖尿病风险降低与剂量相关

注: ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; CRP为C反应蛋白; MI为心肌梗死; ACS为急性冠脉综合征; PCI为经皮冠状动脉介入治疗; JUPITER为 justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin

附表10 他汀类药物对老年人认知功能影响的临床研究

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
HPS ^[132]	2002	随机安慰剂对照	20 536	10 697	≥65	冠心病、外周血管病或糖尿病	辛伐他汀(40 mg/d)	5	辛伐他汀与安慰剂比较, 认知功能减退发生率差异无统计学意义
PROSPER ^[93]	2002	随机双盲对照	5 804	5 804	平均75(70~82)	有冠状动脉疾病或危险因素	普伐他汀(40 mg/d)	3.2	普伐他汀与安慰剂比较, 认知功能减退的发生率差异无统计学意义

续附表10

研究名称 /来源	发表 年份	研究类 别	例数	老年亚 组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类 (剂量)	平均随 访期 (年)	结果
Feldman 等 ^[133]	2010	随机双 盲安慰 剂对照	640	未提及	50~90	阿尔茨海默 病	阿托伐他汀(80 mg/d) 或安慰剂	1.5	认知功能变化差异无统 计学意义
Song 等 ^[134]	2013	荟萃分 析	57 020	57 020	>65	认知功能正 常老年人	他汀类(未提及种类、 剂量)	1~9	他汀类药物降低痴呆风 险 38%
Ott 等 ^[135]	2015	荟萃分 析	46 836 (包 含 25 项 RCT 研 究)	未提及	>60	健康、心血管 疾病风险、 慢性肾脏 病、房颤、 糖尿病或 阿尔茨海 默病	阿托伐他汀(10~ 80 mg/d)、氟伐他汀 (20~80 mg/d)、洛伐 他汀(20~60 mg/d)、 普伐他汀(10~ 80 mg/d)、瑞舒伐他 汀(5~40 mg/d)、辛 伐他汀(5~80 mg/d)、匹伐他汀(1~ 4 mg/d)或安慰剂	0.5~24.9	他汀类药物未导致认知 功能减退
McGuinness 等 ^[136]	2016	荟萃分 析	26 340	11 610	≥70	有血管疾病 或危险因 素	辛伐他汀、普伐他汀或 安慰剂(未提及 剂量)	3.2~5	他汀类药物未导致认知 功能减退
IMPROVE- IT ^[137]	2017	随机安 慰剂 对照	15 218	4 026	≥70	ACS	辛伐他汀(40 mg/d) 联合依折麦布 (10 mg/d)或辛伐他 汀(40 mg/d)	6	治疗1个月时(依折麦布联 合辛伐他汀组占85%) LDL-C<0.78 mmol/L 与 LDL-C 较高者相比,认 知功能障碍风险差异 无统计学意义
Redelmeier 等 ^[138]	2019	回顾性 队列 研究	28 815	28 815	>65(平均 76)	脑震荡	阿托伐他汀、西立伐他 汀、氟伐他汀、洛伐 他汀、匹伐他汀、普 伐他汀、瑞舒伐他 汀、辛伐他汀(未提 及剂量)	3.9	随访期间1/6纳入者患痴 呆,服用他汀类药物比 未服用者痴呆风险降 低13%,其中瑞舒伐他 汀最为明显,低剂量与 高剂量他汀类药物痴 呆发生率差异无统计 学意义
Zhou 等(基于 ASPREE 研 究) ^[139]	2021	事后观 察研 究	18 846	18 846	≥65(平均 74)	无心血管疾 病或残疾、 痴呆老年 人	普伐他汀、瑞舒伐他 汀、阿托伐他汀、辛 伐他汀、氟伐他汀、 洛伐他汀、匹伐他汀 或安慰剂(未提及 剂量)	4.7	他汀类药物与痴呆、轻度 认知功能减退或任何 认知功能改变无关;亲 水性和亲脂性他汀类 间差异无统计学意义

注:RCT为随机对照试验;ACS为急性冠状动脉综合征;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HPS为heart protection study;PROSPER为prospective study of pravastatin in the elderly at risk;IMPROVE-IT为improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial;ASPREE为aspirin in reducing events in the elderly

附录表 11 他汀类药物对老年人卒中影响的临床研究

研究名称/来源	发表年份	研究类别	例数	老年亚组例数	年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	平均随访期(年)	结果
HPS ^[140]	2005	随机安慰剂对照	20 536	10 697	≥65	脑血管病、外周血管疾病或糖尿病	辛伐他汀(40 mg/d)或安慰剂	5	辛伐他汀降低卒中发生风险 25%、缺血性卒中发生风险降低 30%, 出血性卒中差异无统计学意义
SPARCL ^[141] 及事后分析 ^[142]	2006 2008	随机双盲安慰剂对照	4 731	未提及	平均 63	1~6 个月内卒中或 TIA、非 ASCVD 患者	阿托伐他汀(80 mg/d)或安慰剂	4.9	阿托伐他汀降低卒中发生风险 16%; 事后分析显示阿托伐他汀降低缺血性卒中相对风险 22%, 增加出血性卒中相对风险 66%。出血亚组分析显示, 脑出血风险与出血性卒中病史、男性、年龄、高血压相关
TST ^[143]	2020	随机对照(分为 LDL-C 目标值 < 1.8 mmol/L 或 2.3~2.8 mmol/L 组)	2 860	未提及	平均 67	3 个月内患缺血性卒中并存在颅内动脉粥样硬化或主动脉弓斑块 >4 mm	他汀类或加用依折麦布达到 LDL-C 目标值 < 1.8 mmol/L 或 2.3~2.8 mmol/L (未提及剂量)	5.3	LDL-C < 1.8 mmol/L 患者, 主要复合终点事件(缺血性卒中、MI、新发症状需行紧急冠脉或颈动脉血运重建或血管相关死亡)发生风险降低 26%, 颅内出血发生风险差异无统计学意义
Sanz-Cuesta 和 Saver ^[144]	2021	荟萃分析	281 058	未提及	50~75	血脂异常、ASCVD、缺血性卒中、糖尿病、家族性高胆固醇血症	他汀类或 PCSK9 抑制剂或安慰剂(未提及种类、剂量)	0.3~7	他汀类治疗增加脑出血风险 15%, 与高剂量他汀相关; PCSK9 抑制剂不增加脑出血风险

注: TIA 为短暂性脑缺血发作; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; MI 为心肌梗死; 冠脉为冠状动脉; PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; HPS 为 heart protection study; SPARCL 为 stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels; TST 为 treat stroke to target

执笔人: 刘梅林; 张雨濛; 付志方

共识专家组名单(按姓氏汉语拼音排序): 程晓昱(安徽中医药大学第一附属医院老年科); 程蕴琳(江苏省人民医院老年科); 方宁远(上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科); 付志方(北京大学第一医院老年科); 高海青(山东大学齐鲁医院老年科); 郭艺芳(河北省人民医院老年心血管内科); 何青(北京医院心内科); 李建军(中国医学科学

院北京协和医学院阜外医院心血管内科); 刘朝中(空军总医院心内科); 刘丰(广州市第一人民医院老年病科); 刘宏斌(解放军总医院心血管内科); 刘梅林(北京大学第一医院老年科); 廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科); 吕继成(北京大学第一医院肾内科); 齐国先(中国医科大学附属第一医院老年医学科); 孙永安(北京大学第一医院神经内科); 陶军(中山大学附属第一医院心内科);

拓西平(上海长海医院老年病科);汪芳(北京医院心内科);王小明(空军军医大学西京医院老年病科);王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科);叶平(解放军总医院第二医学中心心内科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);张一娜(哈尔滨医科大学附属第二医院老年科);张雨濛(北京大学第一医院老年科);赵宁(北京大学第一医院药剂科);周晓芳(四川省人民医院老年科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- [2] Pilote L, Beck CA, Karp I, et al. Secondary prevention after acute myocardial infarction in four Canadian provinces, 1997-2000[J]. *Can J Cardiol*, 2004, 20(1):61-67.
- [3] Al-Omran M, Mamdani MM, Lindsay TF, et al. Suboptimal use of statin therapy in elderly patients with atherosclerosis: a population-based study[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(3):607-612. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.04.057.
- [4] He J, Gu D, Reynolds K, et al. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia in China[J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 405-411. DOI: 10.1161/01.CIR.0000136583.52681.0D.
- [5] Zhang M, Deng Q, Wang L, 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]. *Int J Cardiol*, 2018, 260:196-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.
- [6] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176.
- [7] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10170): 407-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
- [8] Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1644-1652. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9.
- [9] Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, et al. Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older[J]. *JAMA*, 2020, 324(1): 68-78. DOI: 10.1001/jama.2020.7848.
- [10] Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1637-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
- [11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [12] Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7): 613-619. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0886.
- [13] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [14] Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, et al. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2248-2258. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz809.
- [15] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1996, 3(2): 213-219.
- [16] Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 361-368. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.028.
- [17] Kim EH, Lee JB, Kim SH, et al. Serum triglyceride levels and cardiovascular disease events in Koreans[J]. *Cardiology*, 2015, 131(4): 228-235. DOI: 10.1159/000380941.
- [18] Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(7):401-411. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.31.
- [19] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1563-1574. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282.
- [20] Wang D, Liu B, Tao W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(10):CD009580. DOI: 10.1002/14651858.CD009580.pub2.
- [21] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
- [22] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280. DOI: 10.1001/jama.2020.22258.
- [23] 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]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [24] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): e285-e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [25] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- [26] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [27] Visseren F, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [28] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会, 中国医疗保健国际交流促进会动脉粥样硬化性心血管疾病防治分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病分会, 等. 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议(2019)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1): 18-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.016.
- [29] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(4): 280-286. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200121-00036.
- [30] Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(9): 960-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011.
- [31] 王森, 刘静, 赵冬. 中国动脉粥样硬化性心血管疾病发病危险评估的新方案[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2): 87-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.003.
- [32] Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
- [33] Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence-focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27): 2526-2539. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182.
- [34] Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses[J]. *BMJ*, 2021, 374: n1537. DOI: 10.1136/bmj.n1537.
- [35] Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, et al. A clinician's guide to statin drug-drug interactions[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S30-S46. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.010.
- [36] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.
- [37] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11): 890-894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.002.
- [38] Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(3): 352-358. DOI: 10.1002/pds.1287.
- [39] Agarwal R. Effects of statins on renal function[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(5): 748-755. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.110.
- [40] Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9): 2258-2265. DOI: 10.1097/01.ASN.0000138236.82706.EE.
- [41] Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2): 148-152. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.042.
- [42] Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 study[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(3): 297-304. DOI: 10.1007/s10557-016-6655-4.
- [43] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组, 刘梅林, 胡大一. 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*, 2015, 54(5): 467-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.05.020.
- [44] Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, et al. Statins and cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(5): 706-712. DOI: 10.2174/1871520613666131129105035.
- [45] Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 415-427. DOI: 10.2147/VHRM.S33664.
- [46] Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(8): 1023-1030. DOI: 10.1517/14740338.2014.932348.
- [47] Lam JK, Chow MY, Zhang Y, et al. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, 4(9): e252. DOI: 10.1038/mtna.2015.23.
- [48] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A Highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 41-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609243.
- [49] Simha V. Management of hypertriglyceridemia[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3109. DOI: 10.1136/bmj.m3109.
- [50] Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2061-2071. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.049.
- [51] Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(10): 1009-1017. DOI: 10.1056/NEJMcp070061.
- [52] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955.
- [53] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in

- patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267. DOI: 10.1056/NEJMoa1107579.
- [54] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 537-557. DOI: 10.1210/er.2018-00184.
- [55] Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blind, 12-week study with an open-label extension [MARINE] trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(5): 682-690. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.015.
- [56] Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1997, 4(5-6): 385-391.
- [57] Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 143(2): 285-297. DOI: 10.1016/s0021-9150(98)00301-3.
- [58] Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, et al. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(4): 429-433. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.03.078.
- [59] Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN, et al. Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia[J]. *Eur J Clin Nutr*, 1994, 48(12): 859-865.
- [60] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4.
- [61] Weinberg RL, Brook RD, Rubenfire M, et al. Cardiovascular impact of nutritional supplementation with omega-3 fatty acids: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(5): 593-608. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.060.
- [62] Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 528-539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.
- [63] Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 38: 100997. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
- [64] Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(21): e468-e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456.
- [65] Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of add on therapies in patients with hypercholesterolemia undergoing statin therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(17): 2137-2151. DOI: 10.1080/14656566.2020.1801638.
- [66] Feldman T, Davidson M, Shah A, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(6): 849-859. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.06.001.
- [67] Giral P, Neumann A, Weill A, et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(43): 3516-3525. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz458.
- [68] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study[J]. *JAMA*, 1998, 279(20): 1615-1622. DOI: 10.1001/jama.279.20.1615.
- [69] Sever PS, Dahlof B, Poulter N R, 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(9364): 1149-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
- [70] Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(8): 488-496, W174. DOI: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005.
- [71] 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(21): 2195-2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- [72] Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland coronary prevention study[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1073-1080. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014.
- [73] Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the cardiovascular health study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(12): 1395-1400. DOI: 10.1001/archinte.162.12.1395.
- [74] Orkaby AR, Gaziano J M, Djousse L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in older men[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(11): 2362-2368. DOI: 10.1111/jgs.14993.
- [75] Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 362: k3359. DOI: 10.1136/bmj.k3359.
- [76] Eilat-Tsanani S, Mor E, Schonmann Y. Statin use over 65

- years of age and all-cause mortality: a 10-year follow-up of 19 518 people[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(10): 2038-2044. DOI: 10.1111/jgs.16060.
- [77] Kim K, Lee CJ, Shim C, et al. Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged >75 years: the SCOPE-75 study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 31-36. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.026.
- [78] Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, et al. Association of statin use with disability-free survival and cardiovascular disease among healthy older adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(1): 17-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.016.
- [79] Mehta JL, Bursac Z, Hauer-Jensen M, et al. Comparison of mortality rates in statin users versus nonstatin users in a United States veteran population[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(7): 923-928. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.033.
- [80] Savarese G, Gotto AJ, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(22): 2090-2099. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.069.
- [81] Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(8): 649-661. DOI: 10.1007/s40266-015-0290-9.
- [82] Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials[J]. *Circulation*, 2017, 135(20): 1979-1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028271.
- [83] Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. *Circulation*, 1997, 96(12): 4211-4218. DOI: 10.1161/01.cir.96.12.4211.
- [84] Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the cholesterol and recurrent events (CARE) trial[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(9): 681-689. DOI: 10.7326/0003-4819-129-9-199811010-00002.
- [85] Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(10): 931-940. DOI: 10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00007.
- [86] Heart Protection Study Collaborative Group. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20, 536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial [ISRCTN48489393] [J]. *BMC Med*, 2005, 3: 6. DOI: 10.1186/1741-7015-3-6.
- [87] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
- [88] Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2310-2316. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl180.
- [89] Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high-or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(1): 1-9. DOI: 10.7326/147-1-200707030-00002.
- [90] Ye P, Lu ZL, Du BM, et al. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China coronary secondary prevention study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(7): 1015-1022. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01230.x.
- [91] Deedwania P, Stone PH, Bairey MC, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the study assessing goals in the elderly (SAGE) [J]. *Circulation*, 2007, 115(6): 700-707. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.654756.
- [92] Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients >or=65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(5): 632-635. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.09.111.
- [93] Shepherd J, Blauw G J, Murphy M B, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1623-1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
- [94] Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72642. DOI: 10.1371/journal.pone.0072642.
- [95] Eaton CB, Lapane KL, Murphy JB, et al. Effect of statin (HMG-Co-A-reductase inhibitor) use on 1-year mortality and hospitalization rates in older patients with cardiovascular disease living in nursing homes[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(8): 1389-1395. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50360.x.
- [96] Allen MC, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(10): 1777-1785. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02477-4.
- [97] Cooke CA, Kirkland SA, Sketris IS, et al. The impact of statins on health services utilization and mortality in older adults discharged from hospital with ischemic heart disease: a cohort study[J]. *BMC Health Serv Res*, 2009, 9: 198. DOI: 10.1186/1472-6963-9-198.
- [98] Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13): 1362-1369. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.013.
- [99] Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(1): 37-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.063.
- [100] Yan YL, Qiu B, Hu LJ, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(12): 2001-2009. DOI: 10.1007/s00228-013-1570-0.

- [101] Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study) [J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 494-502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671826.
- [102] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- [103] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2005-2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13636-7.
- [104] Neil HA, Demicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS) [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2378-2384. DOI: 10.2337/dc06-0872.
- [105] Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18, 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 117-125. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
- [106] Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(3): 238-248. DOI: 10.1056/NEJMoa043545.
- [107] Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177.
- [108] 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(9784): 2181-2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- [109] Herrington W, Emberson J, Staplin N, et al. The effect of lowering LDL cholesterol on vascular access patency: post hoc analysis of the study of heart and renal protection[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(5):914-919. DOI: 10.2215/CJN.10371013.
- [110] Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1807-1817. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd065.
- [111] Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 829-839. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
- [112] Hwang SD, Kim K, Kim YJ, et al. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: a network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(22): e20061. DOI: 10.1097/MD.00000000000020061.
- [113] Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(12):992-1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415.
- [114] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- [115] Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(4): 370-380. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4828.
- [116] Alperovitch A, Kurth T, Bertrand M, et al. Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2015, 350: h2335. DOI: 10.1136/bmj.h2335.
- [117] Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione [J]. *Circulation*, 2002, 105(16):1897-1903. DOI: 10.1161/01.cir.0000014682.14181.f2.
- [118] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-1098. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
- [119] Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989.
- [120] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403.
- [121] Hu Y, Hu F B, Manson J E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19): e13543. DOI: 10.1161/JAHA.119.013543.
- [122] Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(2):304-313. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034.
- [123] 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(9716): 735-742. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
- [124] 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(9841): 565-571. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.

- [125] Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(2): 144-152. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.625.
- [126] Wang KL, Liu CJ, Chao TF, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(14): 1231-1238. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.019.
- [127] Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(4): 1118-1124. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x.
- [128] Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study[J]. BMJ, 2013, 346:f2610. DOI: 10.1136/bmj.f2610.
- [129] Macedo AF, Douglas I, Smeeth L, et al. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14: 85. DOI: 10.1186/1471-2261-14-85.
- [130] Lin ZF, Wang CY, Shen LJ, et al. Statin use and the risk for incident diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a population-based retrospective cohort study in Taiwan[J]. Can J Diabetes, 2016, 40(3): 264-269. DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.12.006.
- [131] Chen TL, Lin CS, Lin JA, et al. Evaluating risk of incident diabetes between patients who used lovastatin and red yeast rice prescriptions (lipocol forte): a retrospective cohort study based on a real-world database[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 89-98. DOI: 10.2147/DMSO.S223833.
- [132] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360(9326): 7-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- [133] Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADE[J]. Neurology, 2010, 74(12): 956-964. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a.
- [134] Song Y, Nie H, Xu Y, et al. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(4): 817-824. DOI: 10.1111/ggi.12044.
- [135] Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gen Intern Med, 2015, 30(3): 348-358. DOI: 10.1007/s11606-014-3115-3.
- [136] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(1): D3160. DOI: 10.1002/14651858. CD003160. pub3.
- [137] Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(5): 547-555. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0083.
- [138] Redelmeier DA, Manzoor F, Thiruchelvam D. Association between statin use and risk of dementia after a concussion[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(8): 887-896. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1148.
- [139] Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, et al. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(25): 3145-3156. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.075.
- [140] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions[J]. Lancet, 2004, 363(9411): 757-767. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0.
- [141] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AR, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2006, 355(6): 549-559. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
- [142] 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(24 Pt 2): 2364-2370. DOI: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77.
- [143] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Benefit of targeting a LDL (low-density lipoprotein) cholesterol <70 mg/dL during 5 years after ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(4): 1231-1239. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028718.
- [144] Sanz-Cuesta BE, Saver JL. Lipid-lowering therapy and hemorrhagic stroke risk: comparative meta-analysis of statins and PCSK9 inhibitors[J]. Stroke. 2021, 52(10): 3142-3150. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034576.

· 消息 ·

参与本刊“临床一线中的实践好伙伴”栏目答题 赢取Ⅱ类继续教育学分

经全国继续医学教育委员会办公室批准,《中华内科杂志》作为Ⅱ类学分继续医学教育培训试点期刊,2022年第1期至第10期在“临床一线中的实践好伙伴”栏目中开展继续教育项目,每期讲座文章后均设有5道单选题,本刊订户均可参与,参与答题者可获得0.5分/期,全年最多获5分。欢迎订阅本刊纸质版及电子版期刊(中华医学会杂志社读者俱乐部会员或期刊年卡用户)积极参与。