

## 他汀类药物预防脑卒中的 meta 分析

张炳俊, 胡学强, 陆正齐\*, 李海燕

(中山大学附属第三医院神经内科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨他汀类药物对脑卒中的预防作用。【方法】通过检索国内外文献数据库,检索 2002 年 1 月至 2010 年 1 月已经发表关于他汀的临床随机对照试验,对其进行 meta 分析。【结果】共纳入随机对照试验 16 个,高危人群中,他汀组比对照组所有脑卒中发生率降低 13%(95% CI 3% ~ 22%,  $P = 0.01$ ),作分层处理,肾病血透及肾移植病人所有脑卒中发生率增加 21%(95% CI 0% ~ 46%,  $P = 0.05$ ),另一层为除外肾病血透和肾移植病人的高危人群,所有脑卒中发生率降低 19%(95% CI 13% ~ 24%,  $P < 0.001$ ),他汀组比对照组致死性卒中发生率降低 16%(95% CI 0 ~ 30%,  $P = 0.05$ ),出血性卒中发生率的 RR 值 1.18(95% CI 0.92~1.50,  $P = 0.19$ ),两组之间出血性卒中发生率的差别无统计学意义。【结论】他汀类药物能降低脑卒中的发生率和死亡率,对脑出血没有预防作用,不会增加脑出血发生率。但肾病血透病人及肾移植病人、有脑出血病史的病人使用他汀要慎重。

关键词: 他汀类药物; 脑卒中; meta 分析

中图分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)01-0126-05

## Meta-analysis of Statins for Stroke Prevention

ZHANG Bing-jun, HU Xue-qiang, LU Zheng-qi\*, LI Hai-yan

(Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】To analyze the effects of statins for prevention of stroke. 【Methods】Electronic databases from January 2002 to January 2010 about randomized controlled trial of statins were collected and meta-analysis of these randomized controlled trial was used. 【Results】A total of 16 trials is included. Compared with control treatment, statin treatment reduced the risk of all stroke by 13% (95% CI 3% ~ 22%,  $P = 0.01$ ). After stratified, the morbidity of all stroke in patients with renal transplant and receiving haemodialysis because of nephropathy was increased by 21% (95% CI 0 ~ 46%,  $P = 0.05$ ), and one of other stroke in patients was reduced by 19% (95% CI 13% ~ 24%,  $P < 0.001$ ). Compared with control treatment, statin treatment reduced the morbidity of fatal stroke by 16% (95% CI 0% ~ 30%,  $P = 0.05$ ). There is not statistically significant about the morbidity of intracerebral haemorrhage between statin and control group (RR 1.18, 95% CI 0.92~1.50,  $P = 0.19$ ). 【Conclusion】Statins can reduce the morbidity and mortality of stroke, but it can not prevent intracerebral haemorrhage and not increase the morbidity of intracerebral haemorrhage. However, we should be careful to use statins in patients with renal transplant and receiving haemodialysis because of nephropathy and history of intracerebral haemorrhage.

**Key words:** statins; stroke; meta-analysis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2011, 32(1): 126-130, 138]

过去的研究已经表明,他汀类药物因使血浆胆固醇降低,从而明显降低心血管意外的发生率和死亡率,具有一级预防和二级预防心血管意外的作用<sup>[1]</sup>。近年来,许多多中心、随机对照临床试

验表明,他汀类药物能降低具有脑卒中高危因素人群的卒中发生率<sup>[2-6]</sup>,不会增加出血性卒中发生率<sup>[2,6-9]</sup>。而有些研究则得出相反的结论,他汀类药物使具有某些卒中高危因素人群的卒中发生率增

收稿日期: 2010-09-07

基金项目: 国家自然科学基金(30971027)

作者简介: 张炳俊,在读硕士生,研究方向: 脑血管病, E-mail: zhb909@gmail.com; \* 通信作者: 陆正齐,博士,副教授, E-mail: lzq1828@yahoo.com.cn

com.cn

加<sup>[10-12]</sup>, 出血性卒中也相应增加<sup>[5]</sup>。特别是自 2002 年以来, 他汀能否预防出血性卒中越来越引起人们的关注, 临床试验中关于出血性卒中的记录也逐渐增多<sup>[2, 5-9]</sup>。然而, 他汀能否减少或增加出血性卒中发生率的 meta 分析尚少。本文将用 meta 分析的方法, 对他汀类药物对脑卒中的预防作用进行探讨并对前人的分析进行补充。

## 1 材料和方法

### 1.1 检索策略

国外文献检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、OVID EBM Reviews 数据库, 同时检索美国心脏协会会议文献, 国内文献检索中国生物文献数据库、CNKI、VIP 数据库。外文数据库检索词为: pravastatin OR lovastatin OR atorvastatin OR simvastatin OR fluvastatin OR cerivastatin OR rosuvastatin OR pitavastatin OR “HMG-CoA reductase inhibitor” OR statin, 中文数据库检索词: 他汀, 检索年限 2002 年 1 月至 2010 年 1 月, 限定随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)。

### 1.2 文献纳入与剔除标准

①研究对象为具有脑卒中高危因素的人群, 年龄大于 18 岁; ②随机对照临床试验, 他汀与空白或者安慰剂的比较; ③研究总人数大于 1 000; ④试验过程中记录脑卒中事件(包括缺血性和出血性卒中); ⑤剔除多重发表的文献以及提供信息不完整的文献。

### 1.3 纳入研究的质量评价

采用 Cochrane 协作网推荐的方法对纳入研究进行质量评价: ①是否存在选择偏倚; ②是否存在失访偏倚; ③基线资料是否具有可比性。

### 1.4 数据的提取

按照事先设计好的表格, 由 2 名评价者独立从纳入研究中提取 meta 分析所需要的信息, 包括基本信息、研究特征、结果等数据。

### 1.5 统计学方法

对符合 meta 分析条件的纳入研究, 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0.23 软件完成统计分析, 对资料进行异质性检验, 如  $P > 0.05$ , 则采用固定效应模型, 如  $P < 0.05$ , 则尽量寻找异质的原因, 如对数据进行分层分析, 仍存在异质则采用随机效应模型, 计算相对危险度(RR)值及 95%的置

信区间(95%CI)。采用漏斗图分析发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 研究描述

从数据库中检索近 10 年来关于他汀的文献有 16 861 篇, 其中 RCT 的文献有 1 870 篇, 记录了卒中事件的文献有 191 篇, 最后得到符合纳入与剔除标准的研究 16 个(表 1), 共包括 102 293 名患者, 平均随访时间 3.8 年, 平均年龄 65 岁, 男性比例占 64%, 参加研究前基础血浆低密度脂蛋白 131 mg/dL。所有患者均有脑卒中的高危因素。

### 2.2 他汀对脑卒中的 meta 分析

2.2.1 高危人群脑卒中预防 16 个研究全部纳入 meta 分析, 异质检验  $P = 0.006$ , 采用随机效应模型合并, 结果显示他汀组比对照组所有脑卒中发生率降低 13% (95% CI 3% ~ 22%,  $P = 0.01$ )。因存在异质性, 经分析, 有 3 个研究的病人比较特殊, ALERT 组<sup>[10]</sup>的研究对象为肾移植病人, DDDD 组<sup>[11]</sup>和 AURORA 组<sup>[12]</sup>的研究对象为肾病血液透析病人, 将此 3 个研究作为一层, 另外 13 个研究作为一层, 作分层 meta 分析。3 个研究组, 异质性检验  $P = 0.74$ , 采用固定效应模型合并, 结果显示他汀组比对照组所有脑卒中发生率增加 21% (95% CI 0 ~ 46%,  $P = 0.05$ ; 图 1)。另外 13 个研究, 异质性检验  $P = 0.16$ , 采用固定效应模型合并, 结果显示他汀组比对照组所有脑卒中发生率降低 19% (95% CI 13% ~ 24%,  $P < 0.001$ ; 图 2)。分层后得出两个矛盾的结论。在所有的研究中, 有 8 个研究记录了致死性卒中的数据, 进行 meta 分析, 异质性检验  $P = 0.15$ , 采用固定效应模型合并, 结果显示他汀组比对照组致死性卒中发生率降低 16% (95% CI 0 ~ 30%,  $P = 0.05$ ; 图 3)。漏斗图分析均未见明显不对称, 提示无显著发表偏倚。

2.2.2 出血性卒中的预防 有 6 个研究记录了出血性卒中的数据, 进行 meta 分析, 异质性检验  $P = 0.31$ , 采用固定效应模型合并, 结果显示他汀组比对照组出血性卒中发生率的 RR 值 1.18 (95% CI 0.92 ~ 1.50,  $P = 0.19$ ; 图 4), 两组之间出血性卒中发生率的差别无统计学意义。漏斗图分析未见明显不对称, 提示无显著发表偏倚。

表 1 纳入分析研究的基本信息  
Table 1 Description of trials selected

Trial, Year of Publication	Treatment (mg)	$\bar{x}_{\text{follow-up}}/a$	I/C	Age/ years	Male/ %	$\rho_{\text{LDL-C, Baseline}}/$ (mg/dL)	$r_{\text{Reduction of}}$ LDL-C/%	All strokes (I/C)	Fatal strokes (I/C)	Haemorrhagic strokes(I/C)
ALLHAT-ALL <sup>[13]</sup> , 2002	Pravastatin 40	4.8	5 170/5 185	66	50	146	16	209/231	53/56	...
PROSPER <sup>[14]</sup> , 2002	Pravastatin 40	3.2	2 891/2 913	75	48	147	27	135/131	22/14	...
GREACE <sup>[7]</sup> , 2002	Atorvastatin 10-80	3	800/800	59	79	180	41	9/17	0/1	1/1
HPS <sup>[2]</sup> , 2002	Simvastatin 40	5	10 269/10 267	65	75	131	29	444/585	96/119	51/53
ASCOT-ALL <sup>[3]</sup> , 2003	Atorvastatin 10	3.3	5 168/5 137	63	81	133	32	89/121	...	...
ALERT <sup>[10]</sup> , 2003	Fluvastatin 40	5.1	1 050/1 052	50	66	159	32	74/63	17/14	...
CARDS <sup>[4]</sup> , 2004	Atorvastatin 10	3.9	1 428/1 410	62	68	117	40	21/39	1/7	0/0
A to Z <sup>[15]</sup> , 2004	Simvastatin 80	2	2 265/2 232	61	76	112	18	28/35	...	...
ALLIANCE <sup>[16]</sup> , 2004	Simvastatin 10-80	4.3	1 217/1 225	61	83	147	11	35/39	...	...
DDDD <sup>[11]</sup> , 2005	Simvastatin 20	4	619/636	66	54	126	41	60/45	27/13	3/5
SPARCL <sup>[5]</sup> , 2006	Simvastatin 80	4.9	2 365/2 366	63	60	133	41	265/311	24/41	55/33
ASPEN <sup>[17]</sup> , 2006	Simvastatin 10	4	1 211/1 199	61	66	113	29	34/38	...	...
MEGA <sup>[8]</sup> , 2006	Simvastatin 10-20	5.3	3 866/3 966	58	31	156	15	50/62	...	14/16
CORONA <sup>[9]</sup> , 2007	Simvastatin 10	2.7	2 514/2 497	73	76	137	46	103/115	14/11	15/9
JUPITER <sup>[6]</sup> , 2008	Simvastatin 20	1.9	8 901/8 901	66	62	108	50	33/64	3/6	6/9
AURORA <sup>[12]</sup> , 2009	Simvastatin 10	3.2	1 389/1 384	64	62	100	43	93/81	40/36	25/21
Mean or total (I/C)		3.8	51 123/5 1170	65	64	131	32	1 682/1 977	297/318	170/147

I/C: number in intervention /control groups, ... :unstable

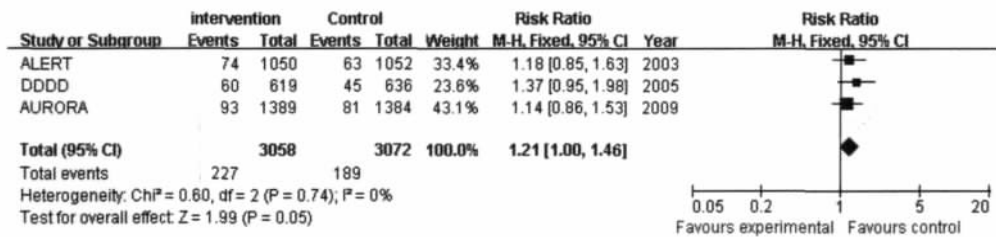


图 1 分层后他汀对所有卒中预防的 meta 分析(3 个特殊研究)

Fig.1 Meta-analysis of statins for fatal stroke prevention after stratified (three special trials)

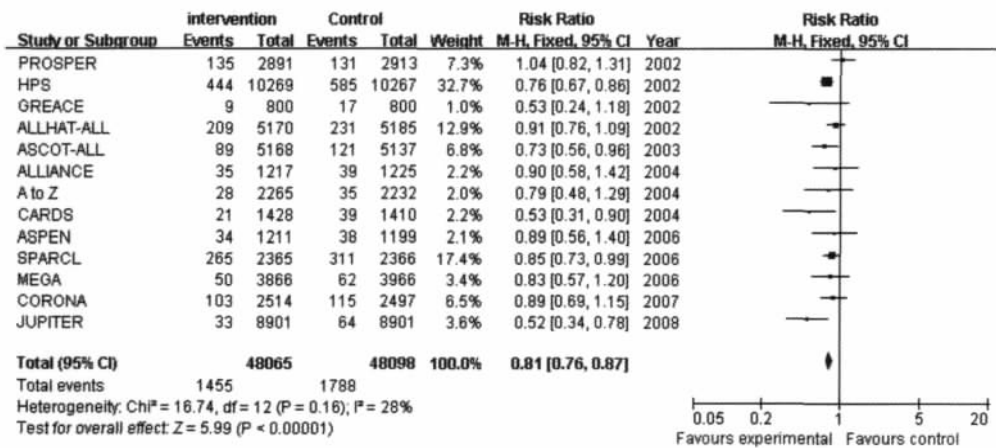


图 2 分层后他汀对所有卒中预防的 meta 分析(另外 13 个研究)

Fig.2 Meta-analysis of statins for all stroke prevention after stratified (the other trials)

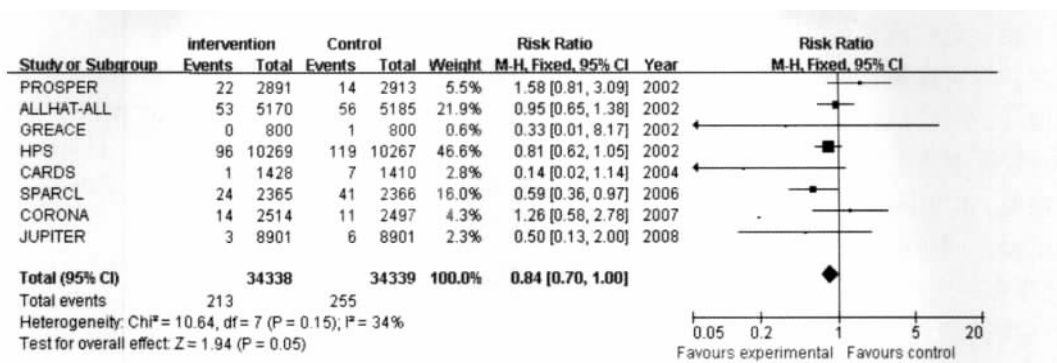


图 3 他汀对致死性卒中预防的 meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of statins for fatal stroke prevention

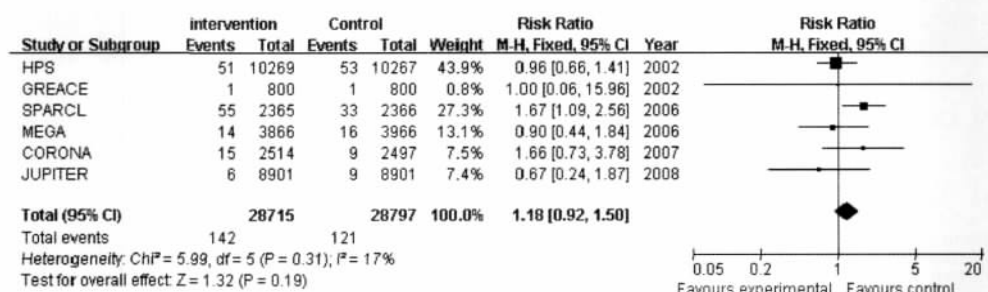


图 4 他汀对出血性卒中预防的 meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of statins for haemorrhagic stroke prevention

### 3 讨论

通过对近 7 年来关于他汀类药物的大型临床试验进行检索,并对其中记录卒中数据的 16 个临床试验进行了 meta 分析,分析结果表明,他汀类药物可以降低高危人群脑卒中发生率和死亡率。尽管他汀有如此预防卒中的作用,但其机制尚未完全阐明。现在认为他汀预防卒中是通过多种效应起作用的,包括降血脂、改善血管内皮功能、减少血小板聚集、抗炎、保护神经等<sup>[18-21]</sup>。尽管机制非常复杂,但他汀类药物能降低卒中发生率和死亡率是个不争的事实。但并不是所有卒中高危人群都可以使用他汀的。在 ALERT 组<sup>[10]</sup>、DDDD 组<sup>[11]</sup>和 AURORA 组<sup>[12]</sup>3 组研究中,我们发现使用他汀后,卒中的发生率增加了 21%。在既往的关于他汀的 meta 分析中,这 3 个研究并未作分层分析,我们作了分层后,却有了新发现。虽然这个增加的统计学意义难下定论,但仍要引起我们足够的重视。对上述 3 个研究中所涉及的病人(肾病血透病人及肾移植病人),临床医生使用他汀类药物要慎重,权衡利弊,并要密切观察病人肾功能。

自 2002 年以来,他汀 RCT 中关于出血性卒中的记录逐渐增多。然而,他汀能否减少或增加出血性卒中发生率的 meta 分析尚少。我们的分析发现,他汀类药物对出血卒中没有预防作用,但不会增加脑出血的发生率。证明他汀类药物具有很高的安全性,与前人的分析一致<sup>[22-23]</sup>。但在 SPARCL 组<sup>[5]</sup>研究当中,他汀组有 55 个病人发生了脑出血,而安慰剂组仅 33 个,他汀组比安慰剂组脑出血发生率增加了 67%(95% CI 9% ~ 56%),差异是有统计学意义的。经过研究者的进一步分析,他们发现脑出血发生率与男性、年龄增大、高血压、有脑出血病史相关<sup>[24]</sup>。此前,有学者认为他汀能通过增加血管内皮 NO 的含量,从而发挥扩张血管的作用。这可能就是他汀类药物增加出血性卒中发生率的机制之一。尽管他汀类药物具有很高的安全性,但鉴于 SPARCL 组研究的结果,为了避免脑出血的发生,我们建议对于有脑出血病史的病人少用他汀类药物。同时应该开展更多的关于他汀与脑出血关系的临床试验,进一步支持这个建议,或者反对这个建议。

从本次 meta 分析看出,下面几个问题应该在未来的研究中继续探讨:①血脂升高是否为脑卒

中的一个独立危险因素;②他汀类药物预防脑卒中的机制;③肾病血透病人及肾移植病人是否应该使用他汀;④他汀是否增加脑出血的发生率。

Meta分析本质上是一种观察性研究,一些偏倚不可避免。本文只纳入了大样本 RCT,剔除了小样本的试验,同时纳入研究的基线水平也存在差异,因此存在一定的偏倚。

他汀类药物能降低脑卒中的发生率和死亡率,对脑出血没有预防作用,不会增加脑出血发生率。但肾病血透病人及肾移植病人使用他汀要慎重,对有脑出血病史的病人使用他汀要慎重。

#### 参考文献:

- [1] Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. The 21st century [J]. Arch Intern Med, 1997,157(11): 1177-1184.
- [2] Heart Protection Study Investigators. 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.
- [3] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2003,361(9364):1149-1158.
- [4] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9435):685-696.
- [5] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2006,355(6):549-559.
- [6] 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.
- [7] Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study [J]. Curr Med Res Opin, 2002,18(4):220-228.
- [8] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial [J]. Lancet, 2006,368(9542):1155-1163.
- [9] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure [J]. N Engl J Med, 2007,357(22):2248-2261.
- [10] Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2003,361(9374):2024-2031.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] ALLHAT officers and coordinators. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) [J]. JAMA, 2002,288(23):2998-3007.
- [14] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2002, 360(9346):1623-1630.
- [15] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial [J]. JAMA, 2004,292(11):1307-1316.
- [16] Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study [J]. J Am Coll Cardiol, 2004,44(9):1772-1779.
- [17] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) [J]. Diabetes Care, 2006,29(7):

(下转第 138 页 from page 138)

性神经胶质瘤病少数可侵犯脊髓出现相应症状。本组病例 3 以脊髓病变起病,早期被误诊为脊髓炎,随着病程进展,出现大脑及脑干受累的表现,据文献报道,以脊髓症状起病者,实乃罕见,至今仅见 3 例报道<sup>[3]</sup>。

影像学多表现为临近中线结构对称弥漫性浸润病灶。MRI 是弥漫性神经胶质瘤病诊断中首选的影像学方法。病变可侵犯大脑半球 3 个以上的部位,皮层及皮层下白质均可受累,分界不明显。侵犯胼胝体最常见,本组均有胼胝体累及,表现为胼胝体弥漫性肥大,境界不清,该征象对诊断弥漫性神经胶质瘤病很有价值。增强扫描未见明显强化,可有脑膜或脊膜增厚。病变周围脑组织肿胀,但因肿瘤呈“结构性生长”,局灶性占位效应不明显,周围正常脑组织结构仍可辨认。MRS 可反映脑组织能量代谢的病理生理改变<sup>[4]</sup>。由于神经元被异常增生的胶质细胞所取代而造成氮-乙酰天门冬氨酸(NAA)降低,以及肿瘤细胞增生引起胆碱化合物(Cho)上升。

弥漫性神经胶质瘤病临床表现极其缺乏特异性,影像学可帮助诊断,但仍需与感染性疾病、脱髓鞘性病变、颅内其他肿瘤等相鉴别。确诊主要仍依靠病理学检查。本组从发病到确诊时间为 4 个月至 12 个月,给肿瘤的早期治疗带来延误。对于不能明确诊断的病例,结合临床和影像学表现,要尽早行脑立体定向活检术,以便确诊及进行治疗。

因弥漫性神经胶质瘤病病变范围广泛,外科手术难以

全部切除。放疗能有效控制症状,稳定肿瘤进展<sup>[5]</sup>。近年许多学者认为早期化疗可取得明显的效果。本组患者病例 2 及病例 4 确诊后予替莫唑胺化疗,随访至今其中病例 2 生存期已达 24 个月,病例 4 症状缓解。

#### 参考文献:

- [1] Cervos-Navarro J, Artigas J, Aruffo C, et al. The fine structure of gliomatosis cerebri [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987, 411(1):93-98.
- [2] Vates GE, Chang S, Lamborn KR, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases [J]. *Neurosurgery*, 2003, 53(2):261-271, 271.
- [3] Bae JY, Choi BO, Sunwoo IN, et al. Diffuse cerebrospinal gliomatosis with extensive leptomeningeal spread [J]. *Yonsei Med J*, 2000, 41(4):517-521.
- [4] Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S, et al. Indications for cerebral MR proton spectroscopy in 2007 [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163(3):287-303.
- [5] Elshikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, et al. Gliomatosis cerebri: treatment results with radiotherapy alone [J]. *Cancer*, 2002, 95(9):2027-2031.

(编辑 刘清海)

(上接第 130 页 from page 130)

1478-1485.

- [18] Moonis M, Kane K, Schwiderski U, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome [J]. *Stroke*, 2005, 36(6):1298-1300.
- [19] Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(5):271-278.
- [20] Bellosta S, Ferri N, Bernini F, et al. Non-lipid-related effects of statins [J]. *Ann Med*, 2000, 32(3):164-176.
- [21] Willey JZ, Elkind MS. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of central nervous system diseases [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(9):1062-1067.

- [22] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493):1267-1278.
- [23] Lakhan SE, Bagchi S, Hofer M. Statins and clinical outcome of acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *Int Arch Med*, 2010, 3:22.
- [24] 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.

(编辑 刘清海)