

· 综述 ·

急性冠状动脉综合征患者强化降脂新进展

唐晓芳 袁晋青

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是 20 世纪 80 年代以后提出的新概念, 它包括心源性猝死、ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。目前心血管疾病, 特别是 ACS, 是导致人群死亡和致残的主要原因。尽管药物治疗和血运重建策略的进展已经明显降低了死亡率, 改善了生活质量, 但仍有许多人群发生心血管事件。许多临床研究充分证明^[1-4], 心血管患者接受他汀类药物调脂治疗可降低发病率和死亡率, 且这些他汀研究的一个特征是获益随着时间推移而增加。2001 年发表的 NCEP ATPIII^[5]提出了根据患者危险分层进行调脂治疗的概念。2004 年 NCEP ATPIII 补充报告^[6]中, 进一步建议将高危患者的 LDL-C 降低至 <2.6 mmol/L, 对于部分患者尤其是极高危患者可降低至 <1.8 mmol/L, 从而明确提出了冠心病高危和极高危患者需要进行强化降脂治疗的概念。那么, 目前强化降脂研究的循证医学证据给我们什么提示? 关于 ACS 患者他汀治疗指南的新观点又有哪些? 在 ACS 患者中我们如何审慎地看待和使用这些证据?

一、ACS 的病理生理特点

ACS 的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀, 并在此基础上继发完全或不完全闭塞性血栓形成, 临床上很多患者会进展到心肌梗死, 甚至心脏猝死。近来已肯定炎症反应、脂质代谢、斑块动力学、血小板和凝血系统是一相互联系、相互作用的反馈环路, 动脉粥样硬化易损斑块破裂后, 随之触发的血小板激活、黏附、聚集, 凝血酶形成, 最终导致血栓形成是 ACS 主要发病机制。

ACS 发病以后, 斑块不稳定会持续一段时间, 胆固醇水平处于应激状态的降低, 不良心血管事件在短期内的复发率亦较高^[7]。Goldstein 等^[8]对 253 例 AMI 患者进行冠状动脉造影研究发现: 有 39.5% 的患者存在多个易损斑块。Rioufol 等^[9]研究显示: 高达 79% 的 ACS 或冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后患者, 其冠状动脉内存在 1 个或 1 个以上不稳定斑块。血管镜检查^[10]发现急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者发作 1 个月内梗死相关斑块的不稳定性仍呈上升趋势, 且 MI 发作 1 个月时仍有 54% 斑块呈复杂形态, 血栓残留率高达 77%。再灌注治疗后罪犯斑块愈合过程持续 ≥ 6 个月^[11]。Takano 等^[12]的研究发现: 罪犯病变外破裂斑块数为 1.67 处/人, 平均随访 13 个月, 罪犯病变外破裂斑块完全愈合率仅 30%, 提示罪犯病变外破裂斑块愈合亦非常缓

慢, 且愈合斑块的重复破裂不能排除。2011 年 PROSPECT 研究^[13], 共有 697 例 ACS 患者给予成功的 PCI 和完善的后续治疗, 中位随访 3.4 年, 观察主要不良心血管事件 (心源性死亡、心脏骤停、MI 或因不稳定或恶化型心绞痛再住院)。该研究结果证实, 罪犯病变 (原始治疗部位) 与非罪犯病变导致再发事件的概率相当 (12.9% vs. 11.6%); 其中, 近 60% 再发事件均发生于随访第 1 年。

二、ACS 患者强化降脂研究

ACS/PCI 术后患者均存在不稳定斑块, 斑块破裂导致心肌梗死, 而强化他汀治疗能够稳定斑块, 降低院内死亡率和长期不良心血管事件。强化降脂通常是指针对不同危险分层的患者达到指南推荐的治疗目标。NCEP ATPIII 补充说明中强化降脂指: (1) 当在极高或中高患者使用降低 LDL 药物治疗时, 治疗强度不仅应达标而且 LDL-C 水平应降低 30%~40% 以上; (2) 建议高危及极高危患者, LDL-C 水平达标值 <70 mg/L; (3) 中高患者 LDL-C 水平达标值 <100 mg/L。

MIRACL 研究 (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)^[14]是首次评价 ACS 患者应用他汀类药物减少早期再发性缺血事件的大规模、前瞻性、随机双盲对照性研究。3086 例不稳定性心绞痛或非 ST 段抬高性急性心肌梗死患者, 住院 96 h 内随机分为阿托伐他汀 (80 mg/d) 治疗组和安慰剂组, 平均观察 16 周。结果显示: 阿托伐他汀治疗组使 LDL-C 平均降至 1.9 mmol/L, 而且显著降低临床事件 (死亡、非致死性心肌梗死、心肺复苏或再次发作心绞痛并需要住院治疗的主要联合终点) ($P < 0.05$)。PROVE IT 研究 (Provastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-thrombolysis in myocardial infarction 22)^[15]共入选 4162 例 ACS 患者, 随机分为常规降脂组 (普伐他汀 40 mg/d) 或强化降脂治疗组 (阿托伐他汀 80 mg/d), 平均随访 24 个月。结果显示, 与标准剂量普伐他汀组相比, 强化降脂治疗组的 LDL-C 降低至 1.61 mmol/L (62 mg/dl), 死亡和主要心血管事件 (心肌梗死、需要再住院治疗的不稳定心绞痛、血运重建及脑卒中) 的绝对风险降低 3.9%, 而相对风险降低 16% ($P < 0.05$)。2 组间总死亡率及心肌梗死引起的死亡率无统计学差异 (P 值分别为 0.07 及 0.06)。该研究的亚组分析^[16], 随访 1825 例强化降脂治疗组 (阿托伐他汀 80 g/d) 患者 4 个月, 根据 4 个月后的 LDL 值将患者分为 >100 mg/dl、80~100 mg/dl、60~80 mg/dl、40~60 mg/dl 和 <40 mg/dl 四组。研究结果显示: LDL-C 降得越低, 主要终点事件 (死亡、心肌梗死、卒中、不稳定心绞痛再次住院、30 d 内的血运重建) 降低越多, 因此 40~60 mg/dl 和 <40 mg/dl 组患者获益最明显。而且 LDL-C 降得越低的患者 (40~60 mg/dl 和 <40 mg/dl 组) 与 80~100 mg/dl 组比较, 肌肉、肝脏、视网膜异常和颅内出血等并发症的发生率

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.086

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划 (2011BAH11B07)

作者单位: 100037 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 国家心血管疾病重点实验室 冠心病诊治中心

通讯作者: 袁晋青, Email: jqyuan29007@sina.com

没有显著差异。IDEAL 研究 (the Incremental Decrease in End points through Aggressive lipid Lowering)^[17]旨在评价阿托伐他汀强化降脂治疗与辛伐他汀标准治疗相比改善高危患者临床结局的效果。入选 8888 例发生过急性心肌梗死的患者,随机分为强化治疗组(阿托伐他汀 80 mg/d; $n=4439$)和标准治疗组(辛伐他汀 20 mg/d; $n=4449$),主要终点事件包括冠心病死亡,非致死性急性心肌梗死或心脏骤停。两组患者主要冠状动脉事件有下降的趋势(9.3% vs. 10.4%),未达到统计学差异($P>0.05$);而非致命性心肌梗死发生率显著降低(6.0% vs. 7.2%, $P=0.02$);强化治疗组主要心血管终点事件的发生率显著低于常规组(12.0% vs. 13.7%, $HR=0.87$, 95% $CI: 0.78\sim 0.98$, $P<0.05$)。

A to Z 研究 (the A to Z trial) 是比较 ACS 患者早期启动强化降脂方案与延迟保守降脂方案疗效和安全性的研究^[18]。4497 例 ACS 患者随机分入辛伐他汀强化治疗组 ($n=2265$) 与保守治疗组 ($n=2232$),主要终点事件包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、再发 ACS 和卒中,随访时间 6 个月到 2 年。结果显示,早期强化组与延迟保守组相比,主要终点事件的发生率有降低的趋势(14.4% vs. 16.7%),但是没有统计学差异($P>0.05$);心血管死亡为 4.1% vs. 5.4% ($P=0.05$)。强化治疗组有 9 例患者(0.4%)发现肌病,而服较低剂量的辛伐他汀者未出现肌病,服安慰剂者中出现 1 例($P<0.05$)。SEARCH 研究 (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine)^[19]旨在探讨高危心血管疾病患者服用强化降脂治疗的有效性和安全性。入选 12064 例心肌梗死患者,随机分为辛伐他汀强化治疗组(辛伐他汀 80 mg/d, $n=6031$)和标准治疗组(辛伐他汀 20 mg/d, $n=6033$),主要血管终点事件包括冠心病死亡、心肌梗死、卒中和血管重建,平均随访 6.7 年。强化降脂治疗较常规治疗进一步减少患者 0.35 mmol/L 的低密度脂蛋白胆固醇,同时降低了 6% 的主要终点事件(心源性死亡、心肌梗死、脑卒中或血管重建);但是强化降脂治疗组发生了 53 例肌病,常规治疗组仅发生了 2 例肌病(0.9% vs. 0.03%),有显著统计学差异。

GAIN (German Atorvastatin Intravascular ultrasound study) 研究^[20]入选 131 例患者,分别给予立普妥(阿托伐他汀) 10~80 mg/d (平均 32.5 mg/d) 或常规治疗,随访 1 年。使用血管内超声 (IVUS) 评估斑块进展和稳定性(斑块内部高回声成分增加意味着斑块变稳定,减少破裂危险)。阿托伐他汀组斑块高回声指数增加 42.2%,常规治疗组斑块高回声指数增加 10.1%,有统计学差异($P=0.021$)。该研究提示阿托伐他汀能有效稳定冠状动脉斑块。ESTABLISH 研究^[21]入选 48 例 ACS-PCI 术后患者,随机给予阿托伐他汀 20 mg/d 或常规治疗,随访 6 个月,使用 IVUS 评估非 PCI 节段的斑块体积。阿托伐他汀组非 PCI 节段的斑块体积减少 13.1%,常规治疗组非 PCI 节段的斑块体积与基线比反而显著进展 8.7%,有统计学差异($P<0.0001$)。

TNT 研究 (the Treating to New Targets) 是在冠心病二级预防中进行强化降脂的代表性研究之一^[22]。10 001 例年龄 35~75 岁既往发生冠心病的患者被分为常规剂量阿托伐他汀 (10 mg/d) 组及高剂量阿托伐他汀 (80 mg/d) 组。入选血脂标

准为 $LDL-C\leq 130$ mg/dl。随访中位数时间 4.9 年。结果显示,高剂量阿托伐他汀组的 $LDL-C$ 降至 77 mg/dl,低剂量组的 $LDL-C$ 降至 101 mg/dl。高剂量阿托伐他汀组与低剂量组的严重心血管事件发生率分别为 8.7% (434 例) 和 10.9% (548 例),即高剂量组的严重心血管事件相对风险减少了 22% ($P<0.001$)。

2010 年 CTT 荟萃分析^[4]包括 PROVE IT、IDEAL、TNT、A-to-Z、SEARCH 五项研究,共纳入 39 612 例患者,分成强化他汀治疗组和常规剂量他汀组。强化他汀治疗患者与常规剂量他汀治疗患者相比较,主要血管事件降低 15%,心源性死亡和非致死性心肌梗死降低 13%,冠状动脉血管重建降低 19% 和缺血性脑卒中降低 16%。2012 ESC 最新公布 FAST-MI 研究 (French Registry of Acute ST-Elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction)^[23]评估 15 年法国 STEMI 患者 30 d 死亡风险降低的相关因素。数据来自法国 4 项全国性 STEMI 和 NSTEMI 患者为期 1 个月的登记研究,每项研究间隔 5 年,共跨越 15 年。入选患者为发病后 48 h 内进入 ICU 或 CCU,其中 STEMI 患者 6707 例,主要终点是发病后 30 d 死亡率的变化。结果提示:法国 15 年间 STEMI 患者 30 d 死亡风险降低 61% ($HR=0.39$, 95% $CI: 0.29\sim 0.53$),分析 STEMI 患者入院 48 h 内药物管理变化:入院 48 h 内他汀药物的使用由 1995 年的 9.8% 到 2000 年的 45.7%,再到 2005 年的 78.3% 以及 2010 年的 89.9%,15 年间 STEMI 患者入院 48 h 内他汀药物的使用增加了 80.1% ($P<0.001$)。因此,他汀药物使用的增加是 STEMI 患者 30 d 死亡降低的重要原因。Fonarow 等^[24]的研究入选 320 323 例 AMI 患者,大部分患者接受 PCI。依据他汀使用情况分为 4 组:入院前及入院后 24 h 内持续他汀治疗组、入院后 24 h 内新启动他汀治疗组、入院前他汀治疗但入院后停用他汀组和未使用他汀组。主要终点是评估他汀使用情况对院内死亡的影响。结果显示 ACS 患者入院后 24 h 内启动他汀(院内死亡率 4%) 和持续他汀治疗(院内死亡率 5.3%) 两组与停用他汀(院内死亡率 15.4%) 和未使用他汀(院内死亡率 16.5%) 两组相比较,院内死亡率显著降低,有统计学差异($P<0.001$)。该研究证实 ACS 患者入院后 24 h 内即启动他汀治疗,有利于发挥该治疗降低院内死亡率的保护作用。

三、ACS 他汀治疗指南新观点

随着近几年几项重要指南(2011 年 ESC/EAS 脂质异常管理指南^[25]、2011 年美国 PCI 指南^[26]、2011 年 ESC NSTE-ACS 治疗指南^[27]、2012 年 ESC 心血管病预防指南^[28]、2012 年 ESC STEMI 管理指南^[29]和 2013 年 ACCF/AHA STEMI 管理指南^[30]) 的公布,高危/极高危患者他汀管理理念发生了重大改变。

第一,ACS/PCI 早期他汀治疗需受到重视,应尽早启动。2011 年美国 PCI 指南^[26]推荐 PCI 术前使用高剂量他汀降低围术期 MI 是合理的(证据级别:IIa/A 或 B);2011 年 ESC NSTE-ACS 治疗指南^[27]推荐无论胆固醇水平如何,建议所有 NSTE-ACS 患者入院后(1~4 d 内)早期启动他汀治疗(无禁忌证),使 $LDL-C$ 目标水平 <2.6 mmol/L (<100 mg/dl)。2012 年 ESC 心血管病预防指南^[28]推荐 ACS 患者入院即应启动大剂量他汀(证据级

别: I/A); 2012年ESC STEMI 管理指南^[29]推荐所有无他汀禁忌证或不耐受史的 STEMI 患者, 无论基线 TC 水平, 推荐入院后尽早启动或持续大剂量他汀治疗(证据级别: I/A); 2013 ACCF/AHA STEMI 指南^[30]推荐所有无他汀禁忌证 STEMI 患者入院后应开始或继续高强度他汀治疗(证据级别: I/B)。

第二, 他汀治疗已经开始脱离基线 LDL-C 水平的限制。2001年美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组(the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III)指南^[5]推荐稳定性冠心病患者或 ACS 患者他汀治疗的启动值是 LDL-C \geq 130 mg/dl (<100 mg/dl 不考虑)。2004年 NCEP ATP III 指南^[6]推荐稳定性冠心病患者他汀治疗的启动值是 LDL-C \geq 100 mg/dl (<100 mg/dl 可考虑), ACS 患者他汀治疗的启动值是 LDL-C<100 mg/dl。2007年中国成人血脂异常防治指南^[31]推荐稳定性冠心病患者他汀治疗的启动值是 LDL-C \geq 100 mg/dl, ACS 患者他汀治疗的启动值是 LDL-C \geq 80 mg/dl。2011 ESC/EAS 指南^[25]推荐稳定性冠心病患者无论 LDL-C 的水平, 均可考虑他汀药物治疗; 以及只要诊断为 ACS, 他汀治疗立即启动。

第三, LDL-C 治疗目标日趋强化。2004年 NCEP ATP III 指南^[6]推荐高危冠心病患者 LDL-C 目标<100 mg/dl, 极高危 ACS 患者 LDL-C 目标<100 mg/dl (可选 70 mg/dl)。2007年中国成人血脂异常防治指南^[31]推荐高危冠心病患者 LDL-C 目标<100 mg/dl, 极高危 ACS 患者 LDL-C 目标<80 mg/dl。2011 ESC/EAS 指南^[25]推荐高危冠心病或极高危 ACS 患者 LDL-C 目标均为<70 mg/dl 和(或)下降>50%。目前所有指南均将 LDL-C 作为首要干预靶点^[25-30]。2011 ESC/EAS 指南^[25]明确指出尽管 HDL-C 和 CVD 风险相关, 但目前尚不支持将其作为干预靶点; 若 LDL-C 血脂指标情况不明, 可考虑将 TC 作为治疗靶点; 在治疗高 TG 过程中, 可评估 TG 水平; 混合型高脂血症、糖尿病、代谢综合征或 CKD 患者, Non-HDL-C 可作为次要干预靶点; Apo B 可作为次要干预靶点。

第四, 随着极高危人群范围的扩大, 强化他汀的需求量亦随之增加。2007年中国成人血脂异常防治指南^[31]中高危人群的范围包括冠心病或其等危症和 10 年危险性 10%~15%。极高危人群的范围包括 ACS 和缺血性心血管疾病伴发糖尿病。2011年 ESC/EAS 指南^[25]中高危人群的范围包括单项高危因素(如家族性血脂异常和重度高血压)和 SCORE 评分 \geq 5%~<10%。极高危人群的范围扩宽为通过侵入或非侵入性检查(如冠状动脉造影、核素成像、超声心动图负荷试验、超声发现颈动脉斑块)诊断的 CVD、陈旧性心肌梗死、ACS、冠状动脉血运重建(PCI 或 CABG)、其他动脉血运重建手术、缺血性卒中、外周动脉疾病(PAD); T2DM、T1DM 合并靶器官损害(如微量白蛋白尿); 中重度 CKD [GFR<60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹]; SCORE 评分>10%。2012年欧洲 ESC STEMI 管理指南^[29]和 2013 年美国 ACCF/AHA STEMI 指南^[30]均明确推荐 STEMI 患者使用阿托伐他汀 80 mg/d。

虽然现有指南尚未明确推荐他汀需要服用的时间, 但是已有证据提示获益随着时间的推移而增加。4 项大型他汀的延长

期研究: ASCOT-LLA-UK^[32]、4S^[33]、WOSCOPS^[34]和 LIPID 研究^[1]分别随访 11 年、10 年、14.7 年和 8 年, 结果显示长期他汀治疗显著降低远期死亡风险。2003 年纳入 58 项他汀随机对照试验的荟萃研究^[35], 结果显示他汀治疗持续时间与冠心病事件减少成正比: 他汀治疗第 1 年, 冠心病事件减少 11%; 他汀治疗第 2 年, 冠心病事件减少 24%; 他汀治疗第 3~5 年, 冠心病事件减少 33%; 他汀治疗第 6 年及以后, 冠心病事件减少 36%, 即他汀治疗时间越长, 发生心肌梗死和猝死越少。Schwartz 教授强调对于绝大多数 ACS 患者, 由于炎症和不稳定状态会持续一段时间, 因此应该考虑在事件发生后坚持强化他汀治疗至少 2 年^[36]。

2012 年美国的一项回顾性队列研究^[37]: 2003~2004 年开始处方阿托伐他汀的 94 287 例患者(79 010 例一级预防, 15 277 例二级预防)。依从性好定义为 1 年中服药天数 \geq 60%(第 10~12 个月通过计数药片确定)。心血管事件指因心血管病住院, 评估自处方阿托伐他汀后第 13 个月起至随访结束(\leq 36 个月)。结果显示阿托伐他汀治疗依从性越高心血管事件发生的风险越低, 因此他汀治疗强调应不断改善患者服药的依从性。

综上所述, 高危/极高危患者他汀管理理念发生重大改变: ACS/PCI 患者早期他汀治疗受到重视; 他汀治疗脱离基线 LDL-C 水平限制; LDL-C 治疗目标日趋强化; 需要使用他汀治疗的高危/极高危患者诊断标准降低、患者数量大增。高危/极高危患者他汀优化治疗包括: 院内 ACS/PCI 患者需立即启动强化他汀治疗, 即阿托伐他汀强化剂量 80 mg/d; 出院后需长期坚持强化他汀治疗, ACS 患者强化治疗至少 2 年。

参 考 文 献

- [1] Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet*, 2002, 359: 1379-1387.
- [2] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22.
- [3] 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. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- [4] 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. *Lancet*, 2010, 376: 1670-1681.
- [5] Lepor NE, Vogel RE. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Rev Cardiovasc Med*, 2001, 2: 160-165.
- [6] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110: 227-239.
- [7] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 339: 229-234.
- [8] Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2000, 343: 915-922.
- [9] Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque

- rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2002, 106: 804-808.
- [10] Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, et al. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation*, 1998, 97: 26-33.
- [11] Ueda Y, Asakura M, Yamaguchi O, et al. The healing process of infarct-related plaques. Insights from 18 months of serial angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 1916-1922.
- [12] Takano M, Inami S, Ishibashi F, et al. Angiographic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 652-658.
- [13] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226-235.
- [14] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718.
- [15] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504.
- [16] Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1411-1416.
- [17] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-2445.
- [18] 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. *JAMA*, 2004, 292: 1307-1316.
- [19] Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12, 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*, 2010, 376: 1658-1669.
- [20] Scharlt M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, 104: 387-392.
- [21] Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*, 2004, 110: 1061-1068.
- [22] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-1435.
- [23] Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2012, 308: 998-1006.
- [24] Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*, 2005, 96: 611-616.
- [25] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
- [26] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: e44-122.
- [27] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011, 32: 2999-3054.
- [28] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-1701.
- [29] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569-2619.
- [30] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 127: e362-425.
- [31] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-419.
- [32] Sever PS, Chang CL, Gupta AK, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U. K. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2525-2532.
- [33] Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 2004, 364: 771-777.
- [34] Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1477-1486.
- [35] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, 326: 1423.
- [36] Schwartz GG. Statins in acute coronary syndromes: the sooner, the better? *Am Heart J*, 2005, 149: 377-380.
- [37] Rublee DA, Chen SY, Mardekian J, et al. Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. *Am J Ther*, 2012, 19: 24-32.

(收稿日期: 2013-06-30)

(本文编辑: 张岚)