

急性冠状动脉综合征与他汀治疗进展

徐留建, 仝其广综述, 邹阳春 审校

(北京煤炭总医院心脏中心, 北京市 100028)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 他汀; 动脉粥样硬化; 强化降脂治疗; 多效性

[摘要] 急性冠状动脉综合征的病理生理基础是不稳定性斑块,而他汀治疗是抗动脉粥样硬化的基石,限制斑块的进展,这是一个缓慢的过程,而他汀明显的抗炎和抗栓作用呈剂量依赖性,并非是脂质依赖性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

急性冠状动脉综合征 (acute coronary artery syndrome, ACS) 发病率高,病情发展快,病死率高。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (他汀) 在稳定型冠心病一级及二级预防与治疗中的地位已经确立,大量临床试验也验证了他汀在 ACS 方面的作用。本文重点综述他汀在急性冠状动脉综合征方面的应用进展。

1 概述

ACS 包括从不稳定心绞痛、急性非 ST 段抬高型心肌梗死到急性 ST 段抬高型心肌梗死的一个连续疾病谱,具有共同的病理生理基础——不稳定斑块^[1]。这一定义来源于对 ACS 不同于稳定性心绞痛病理实质的新认识。与稳定性心绞痛相比,ACS 临床并发症发生率非常高,尤其在发作近期,风险随着时间延长而逐渐降低。不稳定斑块在血管壁和血液存在急性炎症异常时,会出现斑块纤维帽变薄甚至破裂,最终使斑块的核心部分暴露,血栓形成导致 ACS 发生。炎症因素在 ACS 临床事件中起重要作用。

应用他汀大多基于胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein, LDLC) 水平的升高,它们是缺血性心脏病的一个重要的独立危险因素^[2],尤其因为斑块的脂质核心富含胆固醇,因此他汀治疗是抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的基石。许多研究证实,他汀可降低冠心病患者的临床风险^[3,4]。他汀的作用是通过减少胆固醇的聚集,从而限制斑块的进展。这是一个缓慢的过程,需几个月甚至数年后才能达到。POSCH 研究入组 838 名曾有心肌梗死和 LDLC 超过 140 mg/L 的病人并随机分为理想搭桥手术或常规药物治疗,尽管 37.7% 治疗组 LDLC 明显减少到 103 mg/dL,这个研究在前 4 年未见临床获益,但在随后的 14 7 年随访中明显获益^[5]。因此,住院期间使用他汀通常被用来提高服药的依从性。强化降脂是指将高危患者 LDLC 水平降至

< 100 mg/dL, 极高危患者 LDLC < 70 mg/dL, 高危或极高危患者 LDLC 水平在降脂过程中,应在其基线水平再降低 30% ~ 40%。许多实验数据表明,他汀明显的抗炎和抗栓作用是剂量依赖性不是脂质依赖性,这些效益被称为多效性作用,并且与 ACS 病理学明显相关。许多临床试验已证明他汀在 ACS 方面发挥了非常有益的作用。

2 急性冠状动脉综合征病理生理

As 主要影响中型动脉与大动脉的血管内皮和内膜。随着斑块损伤及重塑等诸多环节,包括许多炎症反应过程如内皮细胞激活和失活、炎性细胞激活和渗入、血管平滑肌细胞失活和凋亡、细胞外基质降解及血小板激活和促进血栓形成等,这些过程可能导致包绕斑块脂质核心的纤维帽变薄,一旦纤维帽破裂血液就会与脂质核心接触,促发血栓形成,阻塞血管,从而出现心肌缺血临床症状。

3 炎症

急性炎症斑块是以巨噬细胞和淋巴细胞 (通常的 Th-1 系细胞及近来发现的自然杀伤细胞 T 和 TH-17 系) 集聚为特征^[6]。这些激活的细胞与血管平滑肌细胞及内皮细胞一起产生一系列错综复杂的促炎细胞因子和趋化因子,例如 TNF- α 、CD-40L、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8、MCP-1、RANTES (调节激活,正常 T 细胞表达和分泌)。激活的白细胞也表达更高水平的黏附分子如巨噬细胞抗原复合体和淋巴细胞功能相关抗原 1,从而介导它们进入炎症斑块。局部的炎症反应导致可检测到的局部组织温度升高。广义的炎症标志物如高敏 C-反应蛋白和血清淀粉样蛋白 A 水平也增加。

4 斑块稳定因素

4.1 内皮功能

血管内皮是一个重要的调节组分:根据血流量的变化调节血管张力;向经过此处的白细胞提示存在潜在的损害和血管壁炎症;作为一种炎性介质产生细胞因子;还能作为一种血液成分和基质之间的物理性屏障 (决定什么能通过和什么不能通过);许多血管内皮可产生一氧化氮 (NO) 扩张血管

[收稿日期] 2009-06-15 [修回日期] 2009-09-12

[作者简介] 徐留建,研究方向为血脂与动脉粥样硬化,Email为 xli243@hotmail.com。仝其广,副主任医师,Email为 tongqg36@126.com。通讯作者邹阳春,博士后,主任医师,教授,硕士研究生导师,从事心血管病特别是冠心病、急性冠状动脉综合征的介入性诊断与治疗,Email为 zhouy99@126.com。

作用,这些功能在As时受损。内皮细胞在细胞因子IL-1、TNF- α 等作用下表达白细胞粘附分子如细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1、E选择素和P选择素等,导致激活白细胞参与潜在的斑块募集反应^[7]。

4.2 血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞是稳定斑块的重要部分,可分泌胶原和弹性蛋白及细胞外基质来强化纤维帽。血管平滑肌细胞通过从激活的巨噬细胞获取氧化应激和凋亡的信号如CD40L,从而发生细胞凋亡,是易损斑块的一个标记物。

4.3 细胞外基质

细胞外胶原和弹性蛋白形成纤维帽的主要构架,炎症反应可以破坏它。ACS患者血清基质金属蛋白酶水平升高,肥大细胞通过产生类胰蛋白酶、胃促胰液酶直接降解细胞外基质,这两种酶还可以通过活化MMP间接参与细胞外基质的降解过程,削弱纤维帽,使斑块易于破裂。

4.4 血小板功能和血栓形成

ACS发生后,富含血小板血栓与活化血小板覆盖在破裂或腐蚀粥样硬化斑块上。他汀可影响血小板聚集,降低纤溶酶原激活物抑制剂-1水平,并减少组织因子表达。氯吡格雷应该是抗血小板治疗的主要药物^[8,9]。

5 他汀作用多效性

多效性作用是指他汀在As背景下的降脂外作用。越来越多的数据表明他汀具有明显的抗炎作用。他汀可减少一些炎症因子的产生,包括CD40L、干扰素、肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6及IL-8等。通过减少血管 α 型主要组织相容性复合体的表达和平滑肌细胞与内皮细胞MCP-1的产生,它能减少巨噬细胞的活化和迁移。他汀也被证明结合T细胞的受体从而诱导更多的炎症细胞因子的产生,如转化生长因子、IL-4和IL-10。所有这些机制将有助于降低斑块中炎症反应水平。一些小型和大型研究确认了更普遍炎症标志物的价值如高敏C反应蛋白、血清淀粉样蛋白A、可溶性细胞间粘附分子^[10]。他汀能积极影响血管内皮功能,增加内皮细胞NO合酶表达,增加NO产生,降低破坏性超氧化物自由基产生,改善动脉对乙酰胆碱的舒张反应性。同时减少白细胞粘附分子在血管内皮细胞的表达^[11]。所有这些反应往往会改善血管的稳态和减轻炎症白细胞进入斑块的数量。干细胞研究显示阿托伐他汀可减轻梗死心肌的氧化应激和炎症反应,改善干细胞移植后微环境,提高骨髓间充质干细胞存活和分化,可能有助于保护急性心肌梗死后缺血心肌,改善心肌缺血再灌注^[12]。大量证据表明他汀通过巨噬细胞和血管平滑肌细胞影响各类基质金属蛋白酶的产生,这是在细胞外基质的结构完整性方面和限制巨噬细胞趋化方面如迁移(巨噬细胞必须在其路径中分解细胞外基质)的两大重要保护作用。

6 他汀多效性循证

虽然有大量的证据证明了他汀作用的多效性,但关键问

题是这些作用能否转变为降低ACS患者的发病率和死亡率的临床获益。

6.1 观测性研究

全球急性冠状动脉事件注册研究(GRACE)共有大约20000名患者,与住院期间未使用他汀治疗组比较,持续他汀治疗可显著降低MI死亡或中风联合风险。他汀治疗组住院期间即可获益,但终止他汀治疗的患者住院期间风险与没有接受他汀治疗者相近^[13]。全国心肌梗死注册研究比较住院期间是否接受他汀治疗的效果^[14]。住院期间开始使用治疗并在出院后继续使用他汀的患者的死亡风险更低。在这项研究中,终止他汀治疗与风险增加相关。这两项研究都支持ACS初始时使用他汀能明显受益,停止使用他汀,这种获益消失,早期使用他汀的临床获益依赖于其降脂外作用。

6.2 他汀强化降脂治疗

中等剂量他汀治疗的两项试验得出了令人失望的结果。急性心肌梗死后风险降低的研究^[15],是一个有540例病人小规模随机试验,心肌梗死后14天内使用80mg/d氟伐他汀(中等效力他汀)或安慰剂。随访12个月,低密度脂蛋白水平降低21%,安慰剂组增加9%。但复合事件终点:心肌梗死、死亡、再发ACS和24h心电图显示有心肌缺血(氟伐他汀组33%,安慰剂组36%; $P=0.34$)方面没有明显差异^[15]。该项研究因样本量小和延迟性治疗,所以结论的临床价值有限。普伐他汀急性冠心病治疗(PACT)研究也使用了中等剂量他汀治疗^[16]。3408例患者随机分成最初的他汀20mg/d递增至40mg/d或安慰剂组,随访30天。这项研究扩展到10000例患者,虽然结果稍有利于他汀治疗组,但复合终点死亡、心肌梗死或因心绞痛再次住院发生率没有显著降低^[16]。

A到Z试验比较早期强化治疗组与标准治疗组的疗效^[17],在头4个月的主要终点事件(ACS复发、非致命性心肌梗死、心血管死亡或中风)两组差异无显著性;亚组分析辛伐他汀强化治疗(80mg/d)有临床获益。积极降脂治疗逆转动脉粥样硬化(MIRACL)研究把3086例因非ST段抬高心肌梗死病人随机分成大剂量阿托伐他汀强化治疗组和安慰剂组^[18]。病人入院后24~96h内随机分组,随访16周。治疗组LDLC平均水平由124mg/dL降至72mg/dL(降低42%)。阿托伐他汀80mg/d16周内减少了16%的主要复合终点事件:心肌缺血、非致命性心肌梗死、心脏骤停或死亡。尽管LDLC水平降低明显,这种受益与基线和最终所成就的LDLC水平是不相关,数周内脑中风也明显减少^[19]。

TNT研究共纳入10001例冠心病患者,其中4654例接受了冠状动脉搭桥术,随机分入阿托伐他汀80mg组或10mg组,随访4.9年。研究主要终点为发生首次主要心血管事件(心源性死亡、非致死性心肌梗死、需要复苏的心脏骤停或卒中)。结果显示,既往接受过冠状动脉搭桥患者首次主要事件发生率为11.4%,未接受过冠状动脉搭桥者为8.5%。在既往接受过冠状动脉搭桥术的患者中,研究结束时阿托伐他汀80mg组患者LDLC平均水平为79mg/dL,主要终点发生率为9.7%;阿托伐他汀10mg组为101mg/dL,主

要终点发生率为 13%。在随访过程中,阿托伐他汀 80 mg 组中既往接受过冠状动脉搭桥的患者需再次血运重建率为 11.3%,阿托伐他汀 10 mg 组中这一比例为 15.9%。在既往接受冠状动脉搭桥的患者中,阿托伐他汀 80 mg 治疗组强化降低 LDLC 水平至 79 mg/dL 可使主要心血管事件发生率降低 27%,使需要再次冠状动脉血运重建的发生率降低 30%,由此表明,冠状动脉搭桥术后患者,如果使用阿托伐他汀 80 mg/d 将 LDLC 水平降得更低一些,临床获益更大^[20]。

虽然这体现了起始高剂量他汀治疗的价值,但长期低 LDLC 水平是否安全以及高剂量治疗是否比中等剂量更能获益,都需要进一步研究证实。普伐他汀或阿托伐他汀在心肌梗死中评价和影响溶栓治疗试验 (PROVE IT-TM I) 比较了普伐他汀中等剂量 40 mg/d 与 80 mg/d 阿托伐他汀强化治疗^[21]。4 162 名 ACS 患者随机分组研究。随访平均时间为 24 个月。强化剂量治疗明显降低 LDLC 水平 (大约 62 mg/dL 比 95 mg/dL), 而剂量相关性副作用没有明显区别。在主要复合终点不稳定型心绞痛、30 天后血管重建、心肌梗死、中风或死亡事件方面,强化治疗组可明显获益。治疗 15 天后临床获益就已开始显现,30 天后就可达统计学差异。PACT 试验有相似的复合终点,普伐他汀 20/40 mg/d 治疗却没能显示明显的获益。Kaplan-Meier 曲线趋势,表明在试验早期和后期高剂量的他汀有心血管保护作用,说明他汀强化治疗应早期进行并长时间持续使用^[22]。在 A 到 Z 试验中,起先 4 个月,在强化治疗和中等剂量组间的 LDLC 水平差别是最大的 (124 mg/dL 比 62 mg/dL; $P = 0.001$)^[17],但两组间临床获益没有差别。由此看出,早期积极他汀治疗获益独立于 LDLC 水平之外。

6.4 多效性临床证据

在 M RACL 研究中,血清 CRP 和 SAA 水平在治疗组中明显降低,CD40L 水平与心血管风险增加有关,阿托伐他汀治疗减少了 48% 的心血管风险。CRP 水平在 PROVE IT-TM I 22 试验中也是降低的,在第 30 天时,从 12 mg/L 基线降到 1.6 mg/L,与中等剂量组 2.3 mg/L 比较差异有显著性。虽然 LDLC 和 CRP 在这研究中都明显降低,但两者间没有关联。这与 A 至 Z 试验是相符合的,虽然在 40 mg/d 辛伐他汀和安慰剂组间的临床获益有明显差异,但在 CRP 水平未出现明显差异的前 4 个月并未显示出临床获益^[23]。提示他汀在 LDLC 水平和 CRP 间通过不同的途径发挥作用。LDLC 高于 70 mg/dL 或 CRP 高于 2 mg/L 提示预后差。瑞舒伐他汀对低 LDLC 高 C 反应蛋白患者的心血管病一级预防研究 (JUPITER 研究) 结果显示^[24],治疗 12 个月后,瑞舒伐他汀组 LDLC 降至 1.4 mmol/L, hs-CRP 降至 2.2 mg/L, LDLC 和 hs-CRP 降低幅度分别达 50% 和 37%。主要终点 (首次发生的非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、不稳定型心绞痛住院、血运重建及心血管死亡) 在瑞舒伐他汀治疗组的发生率为 0.77/100 患者年 (142 例),安慰剂组为 1.36/100 人年 (251 例),由此可见,瑞舒伐他汀治疗可降低主要心血管终点事件相对危险达 44%。

慢性肾病患者心血管病发病率和死亡率均升高,既往研

究提示,小剂量他汀也可有效预防慢性肾病患者心血管事件,80 mg 阿托伐他汀强化降脂对伴有轻中度慢性肾病的冠心病患者心血管事件危险的影响研究共入选 9 656 例有完整的肾脏方面数据患者 (阿托伐他汀 80 mg 组 4 827 例,阿托伐他汀 10 mg 组 4 839 例),3 107 例患者基线时存在慢性肾病,其心血管患病多于 eGFR 正常者。中位随访 5 年后,基线时存在慢性肾病的患者中有 11.3% 发生了首次主要心血管事件,而基线时 eGFR 正常的发生率为 8.6% (561/6 549),表明慢性肾病患者发生心血管事件的危险高于肾功能正常者。在基线时存在慢性肾病的患者中,阿托伐他汀 80 mg 组有 9.3% (149 例) 发生主要心血管事件,阿托伐他汀 10 mg 组发生率为 13.4% (202 例),阿托伐他汀强化降脂使患者心血管事件相对危险降低 32% ($P = 0.0003$),绝对危险也显著降低 4.1%,5 年中要预防 1 例主要心血管事件需要治疗的患者数为 24。基线时 eGFR 正常患者阿托伐他汀 80 mg 强化降脂使患者心血管事件相对危险降低 15% ($P = 0.049$),5 年中预防 1 例主要心血管事件需要治疗的患者数为 74。研究表明,阿托伐他汀 80 mg 强化降脂可有效降低高危慢性肾病和冠心病患者的心血管事件危险,且患者耐受性良好^[25]。

DECREASE 研究共纳入了 497 例既往未服用他汀治疗行血管手术患者,随机分为两组,分别接受安慰剂或 80 mg/d 氟伐他汀缓释片治疗。平均开始治疗时间为术前 37 天,术后至少继续服用 30 天。结果显示,在血管手术后 30 天内,共 74 例 (14.9%) 患者出现心肌缺血的主要终点,其中氟伐他汀治疗组 27 例 (10.9%),安慰剂组为 47 例 (18.9%)。因此,氟伐他汀每治疗 12.5 人,可预防 1 例患者发生心肌缺血。此外,血管手术后 30 天内,共有 18 例患者 (3.6%) 死亡,其中 12 例患者 (2.4%) 为心血管死亡,25 例患者 (5.0%) 出现非致死性心肌梗死。其中,氟伐他汀组共有 12/250 例患者 (4.8%) 发生心血管死亡和非致死性心肌梗死,安慰剂组 25/247 例患者 (10.1%)。氟伐他汀治疗组相对于安慰剂组减少了 52% 心血管死亡或心肌梗死风险。

国内也做了相关研究,入选 228 名 ACS 随机分为标准他汀治疗组 ($n = 115$) 和强化他汀治疗组 ($n = 113$)。PCI 术前 7 天,标准他汀治疗组病人接受 20 mg 辛伐他汀,强化他汀治疗组接受 80 mg 辛伐他汀。结果发现强化他汀治疗组的在支架术后 TM I 血流分级变化较明显, TM I0-1 级更少和 TM I3 级血流更多;无复流现象更少;记录 TM I 血流纠正帧计数 (CTFC) 更低; TM I 血流心肌灌注 (TMPG) 也能改善;强化他汀治疗组 PCI 术后 24 h 升高的 CK-MB 值更低;肌钙蛋白 I 也出现了类似的变化。标准治疗组中有 27.8% 的患者 CKMB 升高,而强化治疗组中有 15.9%;他汀标准治疗组中有 5 例出现心肌梗死,占 4.4%,强化治疗组中有 1 例,占 ($P = 0.213$)^[26]。因此,PCI 术前 7 天开始强化他汀治疗能进一步改善心肌血流灌注,保护心肌的缺血损伤。

综上,他汀具有多效性作用,其临床获益具有时间依赖性、剂量依赖性,并独立于血胆固醇的降低,早期积极他汀治疗能明显改善患者临床预后,越来越多的证据支持,但由

此是否带来副作用(肝脏及肌肉损伤)的增加仍需要引起人们关注。

[参考文献]

- [1] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part ② [J]. *Circulation*, 2003, **108**: 1772-778.
- [2] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, **366**: 1267-278.
- [3] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s) [J]. *Lancet*, 1994, **344**: 1383-389.
- [4] Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) [J]. *Circulation*, 1998, **97**: 1440-445.
- [5] Buchwald H, Varco RL, Boen JR, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias [J]. *Arch Intern Med*, 1998, **158**: 1253-261.
- [6] Chan WL, Pejnovic N, Hamilton H, et al. Atherosclerotic abdominal aortic aneurysm and the interaction between autologous human plaque-derived vascular smooth muscle cells, type 1 NKT, and helper T cells [J]. *Circ Res*, 2005, **96**: 675-683.
- [7] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, **109** (23 suppl 1): e27-e32.
- [8] Haramaki N, Ikeda H, Takenaka K, et al. Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance via HMG-CoA reductase [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**: 1471-477.
- [9] Mitsios JV, Papathanasiou AI, Elisaf M, et al. The inhibitory potency of clopidogrel on ADP-induced platelet activation is not attenuated when it is co-administered with atorvastatin (20mg/day) for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes [J]. *Platelets*, 2005, **16**: 287-292.
- [10] Ray KK, Morrow DA, Shui A, et al. Relation between soluble intercellular adhesion molecule-1, statin therapy, and long-term risk of clinical cardiovascular events in patients with previous acute coronary syndrome (from PROVE IT-TIMI 22) [J]. *Am J Cardiol*, 2006, **98**: 861-865.
- [11] Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, **16**: 156-162.
- [12] Yang YJ, Qian HY, Huang J, et al. Atorvastatin treatment improves survival and effects of implanted mesenchymal stem cells in post-infarct swine hearts [J]. *Eur Heart J*, 2008, **29** (12): 1578-590.
- [13] Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study [J]. *Ann Intern Med*, 2004, **140**: 857-866.
- [14] Fonarow GC, Wright R, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2005, **96**: 611-616.
- [15] Lim AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomised trial [J]. *Eur Heart J*, 2002, **23**: 1931-937.
- [16] Thompson PL, Meredith I, Amarena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial [J]. *Am Heart J*, 2004, **148**: e2.
- [17] 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**: 1307-336.
- [18] 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 [J]. *JAMA*, 2001, **285**: 1711-718.
- [19] Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial [J]. *Eur Heart J*, 2005, **26**: 890-896.
- [20] Shepherd J, Kastelein JJ, Bitner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**: 1448-454.
- [21] 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**: 1495-504.
- [22] Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**: 1405-410.
- [23] Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22 [J]. *Circulation*, 2006, **113**: 1406-414.
- [24] 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): 2195-207.
- [25] Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery [J]. *Am Coll Cardiol*, 2008, **51** (20): 1938-943.
- [26] Jia XW, Fu XH, Zhang J, et al. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, **122** (6): 659-664.

(此文编辑 李小玲)