

瑞舒伐他汀强化降脂治疗对冠状动脉临界病变斑块结构的影响

杨慎先, 杜长春, 李蒙, 王枫岭

(河南省胸科医院心内科, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 强化降脂; 临界病变; 斑块结构; 虚拟组织学血管内超声

[摘要] **目的** 探讨瑞舒伐他汀强化降脂治疗对冠状动脉临界病变斑块组分及结构的影响。**方法** 选择冠状动脉造影(CAG)血管直径狭窄50%~70%的病例, 化验低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 并对狭窄部位进行虚拟组织学血管内超声(VH-IVUS)检查, 记录斑块组分(如脂质斑块、纤维斑块、钙化斑块、混合斑块及易损斑块)及结构(斑块负荷、最小管腔面积、管腔面积狭窄率、外弹力膜面积)的变化。所有病人给予瑞舒伐他汀10~20 mg。根据LDL-C水平分组, 强化达标组42例(LDL-C \leq 1.8 mmol/L), 对照组41例(LDL-C 1.9~2.6 mmol/L)。服用瑞舒伐他汀1年, 完成试验80人, 重新做CAG及VH-IVUS。**结果** 与治疗前相比, 两组病人治疗后脂质斑块成分减少, 易损斑块减少, 强化达标组较对照组减少更明显($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组病人治疗后纤维斑块及纤维混合斑块均增多, 强化达标组较对照组增多更明显($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组病人治疗后斑块负荷均明显下降($45\% \pm 6\%$ 比 $62\% \pm 7\%$, $P < 0.05$; $49\% \pm 6\%$ 比 $61\% \pm 7\%$, $P < 0.05$), 强化达标组较对照组斑块负荷下降更明显($45\% \pm 6\%$ 比 $49\% \pm 6\%$, $P < 0.05$)。两组治疗后最小管腔面积增加, 强化达标组较对照组增加更明显($P < 0.05$)。两组治疗后血管外弹力膜面积略有减少, 正重构减轻。**结论** 瑞舒伐他汀强化治疗能减少临界病变斑块的脂质成分, 稳定斑块, 减轻斑块负荷。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effects of Rosuvastatin Intensive Lipid Lowering Therapy on Plaque Composition of Coronary Borderline Stenosis

YANG Shen-Xian, DU Chang-Chun, LI Meng, and WANG Feng-Ling

(Department of Cardiology, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Intensive Lipid Lowering; Borderline Stenosis; Plaque Composition; Virtual Histology Intravascular Ultrasound

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of rosuvastatin intensive lipid lowering therapy on plaque composition and structure of coronary borderline stenosis. **Methods** The patients with vessel diameter stenosis ratio between 50%~70% diagnosed by coronary angiography (CAG) were studied. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was tested and lesion location was evaluated by virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS). Changes on plaque composition (such as lipid plaque, fibrous plaque, calcific plaque, mixed plaque and vulnerable plaque) and structure (such as plaque burden, minimal lumen area, and external elastic membrane area) were recorded. All patients with rosuvastatin 10~20 mg daily were assigned into intensive standard group (LDL-C \leq 1.8 mmol/L) of 42 cases and control group (LDL-C 1.9~2.6 mmol/L) of 41 cases. Keeping on taking rosuvastatin for one year, 80 patients completed the trial and repeated CAG and VH-IVUS assay at last. **Results** Compared with pre-treatment, lipid plaque content and vulnerable plaque decreased ($P < 0.05$) after rosuvastatin therapy, while fibrous plaque and mixed plaque increased ($P < 0.05$). In addition, changes in intensive standard group were more obvious than the ones in control group ($P < 0.05$). As for plaque burden, it decreased after therapy in two groups ($45\% \pm 6\%$ vs $62\% \pm 7\%$, $P < 0.05$; $49\% \pm 6\%$ vs $61\% \pm 7\%$, $P < 0.05$), while the decrease in intensive standard group was more significant than that in control group ($45\% \pm 6\%$ vs $49\% \pm 6\%$, $P < 0.05$). Minimal lumen area increased more in the intensive standard group than the control group. Af-

[收稿日期] 2014-10-08

[修回日期] 2014-12-12

[作者简介] 杨慎先, 硕士, 副主任医师, 主要从事冠心病及介入研究, E-mail 为 yxs892@126.com。杜长春, 硕士, 副主任医师, 主要从事电生理及冠心病研究, E-mail 为 dusu73@hotmail.com。李蒙, 硕士, 主治医师, 主要从事冠心病研究, E-mail 为 lin-fenglm@163.com。

ter therapy external elastic membrane area showed a slight decrease and positive remodeling alleviated. **Conclusion** Rosuvastatin intensive therapy could reduce lipid content in intermediate lesions, stabilize plaques and decrease plaque burden.

随着冠状动脉造影广泛应用于冠心病的诊断,冠状动脉临界病变的检出率越来越高;临界病变通常被定义为冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)冠状动脉直径狭窄 $\geq 40\%$ 且 $\leq 70\%$ ^[1]。对临界病变的治疗有争论,普遍认为临界病变可以用他汀类药物治疗,效果欠佳者行血运重建。他汀类药物对动脉斑块组织成分、斑块负荷的影响是冠状动脉粥样硬化防治研究的热点^[2]。虚拟组织学血管内超声(virtual histology intravascular ultrasound, VH-IVUS)可对斑块进行定性和定量检查。本研究通过强化他汀类药物治疗,用 VH-IVUS 观察冠状动脉临界病变斑块成分及斑块负荷的变化,为药物对临界病变的治疗提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

选择我院 2013 年 3 月至 2014 年 9 月在心内科住院确诊的冠心病患者 83 例,其中男性 43 例,女性 40 例,平均年龄 63.5 ± 8.7 岁。稳定型心绞痛 62 例,不稳定型心绞痛 21 例。所有病例均行 CAG 及 VH-IVUS 检查。本研究临界病变的入选标准为冠状动脉直径狭窄 $50\% \sim 70\%$ 。根据低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的水平分为两组:(1)强化达标组:42 例,LDLC 控制在 ≤ 1.8 mmol/L (700 mg/L);(2)对照组:41 例,LDLC 控制在 $1.9 \sim 2.6$ mmol/L (740 ~ 1000 mg/L)。两组吸烟史、高胆固醇血症、糖尿病、高血压、性别及年龄等一般资料无明显差异($P > 0.05$)。排除冠状动脉左主干病变、心力衰竭、急性心肌梗死、扩张型心肌病、肿瘤、冠状动脉搭桥术后、慢性肝炎、免疫性疾病。本研究实施前经医院医学伦理委员会讨论通过并备案,受试者签署知情同意书。

1.2 纳入标准和检查方法

选取有胸痛、胸闷、心前区不适症状及心电图、运动平板、核素心肌负荷试验有缺血证据的患者行 CAG 检查(QCA 评价),至少有 1 支主支血管狭窄达 $50\% \sim 70\%$,并行 VH-IVUS 检查。具体纳入情况:(1)多支血管病变,血管狭窄 $> 70\%$,需行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的进行支架植入,血管狭窄 $50\% \sim 70\%$ 、不需行 PCI 治疗的纳入本研究;(2)前降支、回旋支及右冠状动

脉主支至少有 1 支血管狭窄 $50\% \sim 70\%$,并且经 VH-IVUS 检查,暂时可行药物治疗的纳入本研究;(3)主支血管直径 < 2.5 mm,对角支、钝缘支、后降支、左心室后支等边支血管不纳入本研究。用 VH-IVUS 区分软斑块(脂质斑块)、纤维化斑块、钙化斑块、混合斑块。易损斑块判断标准:脂核面积 > 1.0 mm²,或者占斑块面积 $> 20\%$;纤维帽厚度 < 0.7 mm;斑块有裂痕及血栓。选取病变处最狭窄截面积行 VH-IVUS 定量测量,指标为:最小管腔直径(minimal lumen diameter, MLD)、最小管腔面积(minimal lumen area, MLA)、斑块负荷(plaque burden, PB)、外弹力膜面积(external elastic membrane area, EEM);重构指数(remodeling index, RI) = 目标血管 EEM/参考血管 EEM。

血管内超声采用 Eagle Eye 40 MHz 相共阵超声导管、S5 主机(美国 Volcano 公司),由有心血管介入资质的医师操作,冠状动脉内注入硝酸甘油 200 μg ,送入超声导管至越过目标病变 10 mm 以上,回撤速度 0.5 mm/s,采用手动或自动回撤,同时心电图控虚拟组织成像,终止于病变近端 10 mm 处。造影结束后追加肝素 70 ~ 100 u/kg。

拟入选的患者入院时化验血脂、血糖、肝肾功能及 C 反应蛋白,以后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年时重复化验以上指标。

1.3 干预措施

拟入选的患者,不考虑入院时总胆固醇(total cholesterol, TC)和 LDLC 水平,所有病人首先给予瑞舒伐他汀 10 mg,1 个月后化验,LDLC ≤ 1.8 mmol/L 者入选强化达标组;其余给予瑞舒伐他汀 20 mg,1 个月后再次化验,LDLC ≤ 1.8 mmol/L 者入选强化达标组, $1.9 \sim 2.6$ mmol/L 者入选对照组。最后入选强化达标组 42 例,入选对照组 41 例。继续服用瑞舒伐他汀 1 年,完成试验 80 人,重新做 CAG 及 VH-IVUS。如患者出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),包括急性心肌梗死、心力衰竭、缺血性靶血管血运重建、肝功能严重恶化及死亡者终止该研究。两组患者服用阿司匹林、氯吡格雷、美托洛尔、硝酸酯类药物、血管紧张素转换酶抑制剂及降糖药无明显差异。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较使用配对的 t 检验,组间

比较使用独立样本的 t 检验; 计数资料比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验完成情况

本试验自始至终无死亡病例, 无急性心肌梗死及心力衰竭发生。强化达标组有 1 例病人、对照组有 2 例病人因不稳定型心绞痛行 PCI 治疗退出本研究。最后纳入本研究强化达标组 41 例, 对照组 39 例。

2.2 两组瑞舒伐他汀不同使用剂量比较

强化达标组较对照组瑞舒伐他汀使用剂量大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.3 瑞舒伐他汀对血脂及高敏 C 反应蛋白的影响

强化达标组及对照组服用瑞舒伐他汀治疗 1 年后, TC、甘油三酯 (triglyceride, TG)、LDLC 较治疗前明显减低 (均 $P < 0.05$); 两组治疗后高密度脂蛋白

胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 较治疗前升高 ($P < 0.05$); 两组治疗后高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后强化达标组较对照组 TC 和 LDLC 更低 ($P < 0.05$)。强化达标组治疗后 LDLC 达到《2013 ACC/AHA 降低成人动脉粥样硬化心血管疾病风险之胆固醇治疗指南》^[3] 要求, 极高危患者 LDLC 降至 1.8 mmol/L (700 mg/L) 或更低。证明瑞舒伐他汀可有效降低 TC 及 LDLC (表 2)。

表 1. 两组瑞舒伐他汀不同剂量使用情况比较 (例)

Table 1. Comparison of the use of different doses rosuvastatin in two groups (cases)

分 组	瑞舒伐他汀		χ^2 值	P 值
	10 mg	20 mg		
强化达标组 ($n = 41$)	17	24	5.107	0.024
对照组 ($n = 39$)	26	13		

表 2. 两组治疗前后血脂及 hs-CRP 的变化

Table 2. Changes of blood lipid and hs-CRP before and after treatment in two groups

指 标	强化达标组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	5.47 ± 1.26	3.93 ± 1.09 ^{ab}	5.38 ± 1.24	4.35 ± 1.10 ^a
TG (mmol/L)	2.23 ± 0.71	1.40 ± 0.56 ^{ab}	2.17 ± 0.73	1.59 ± 0.60 ^a
LDLC (mmol/L)	3.35 ± 0.82	1.89 ± 0.32 ^{ab}	3.28 ± 0.79	2.31 ± 0.31 ^a
HDLC (mmol/L)	0.98 ± 0.19	1.29 ± 0.21 ^a	0.99 ± 0.21	1.24 ± 0.22 ^a
hs-CRP (mg/L)	5.30 ± 0.91	1.65 ± 0.26 ^a	5.26 ± 0.88	1.73 ± 0.25 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.4 VH-IVUS 检测结果

与治疗前相比, 强化达标组、对照组应用瑞舒伐他汀治疗后斑块负荷及管腔面积狭窄率均减轻 ($P < 0.05$); 治疗后强化达标组较对照组斑块负荷及管腔面积狭窄率减轻更明显 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组治疗后最小管腔面积增加 ($P < 0.05$); 治疗后强化达标组较对照组最小管腔面积增加更明显 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组治疗后软斑块均减少 ($P < 0.05$); 强化达标组较对照组软斑块减少更明显 ($P < 0.05$)。两组治疗后血管外弹力膜面积均有所减轻, 也就是说血管正重构有所减轻 (表 3)。强化达标组、对照组治疗后, VH-IVUS 检出的易损斑块均明显减少 (14.6% 比 59.5%, 35.9% 比 61.5%, 均 $P < 0.05$); 而强化达标组较对照组减

少更明显 (14.6% 比 35.9%, $P < 0.05$; 图 1)。

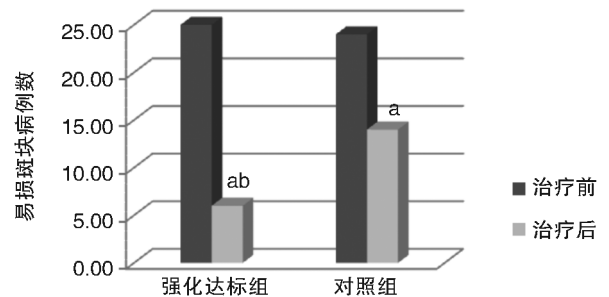


图 1. 两组 VH-IVUS 检出的易损斑块比较 a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

Figure 1. Comparison of vulnerable plaque detected by VH-IVUS in two groups

表 3. VH-IVUS 检测结果

Table 3. VH-IVUS test results

项 目	强化达标组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
例数	42	41	41	39
斑块负荷	62% ± 7%	45% ± 6% ^{ab}	61% ± 7%	49% ± 6% ^a
最小管腔面积(mm ²)	5.02 ± 0.81	6.29 ± 0.90 ^{ab}	5.18 ± 0.82	5.98 ± 0.83 ^a
管腔面积狭窄率	61% ± 8%	46% ± 7% ^{ab}	60% ± 7%	51% ± 6% ^a
斑块性质(例)				
软斑块	20	6 ^{ab}	19	9 ^a
纤维斑块	6	12	7	9
钙化斑块	2	2	2	2
混合斑块	13	21	12	19
血管外弹力膜面积(mm ²)	13.10 ± 1.90	11.20 ± 1.72 ^{ab}	13.28	11.72 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨 论

冠状动脉临界病变作为冠心病发展的一个特殊阶段,如何合理治疗尚无定论。COURAGE 临床试验研究显示 PCI 治疗并不比强化他汀类药物治疗更有效地改善稳定型心绞痛患者的病死率、非致死性心肌梗死及急性冠状动脉综合征的发生率等远期预后,从而坚定了药物强化治疗在冠心病治疗中的地位^[4]。有些研究报道显示,药物治疗与支架植入治疗对临界病变患者预后无显著性差异。由于药物支架使用范围的扩大及冠心病药物治疗的研究进展使心血管医师给予临界病变患者何种治疗时处于进退两难的境地。

本研究强化 LDLC 的达标,即观察 LDLC ≤ 1.8 mmol/L 是否较 LDLC 1.9 ~ 2.6 mmol/L 对冠状动脉斑块结构影响更大,以及临界病变的药物治疗效果。用 CAG 与 VH-IVUS 联合检查指导对冠状动脉临界病变的治疗,由于斑块的浸润,血管的重塑,CAG 可能低估血管的狭窄程度;而 VH-IVUS 可用于评价粥样斑块的进展与消退以及对斑块进行组分和形态的定性及定量分析。

本研究对冠状动脉临界病变患者,在改善不良生活方式如戒烟、限酒并控制高血压、糖尿病的基础上,服用瑞舒伐他汀每天 10 mg 或 20 mg 持续 1 年,参照《2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议》动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD) LDLC 目标值 < 1.8 mmol/L,分两组观察:强化达标组 LDLC 水平 ≤ 1.8 mmol/L,对照组 LDLC 1.9 ~

2.6 mmol/L。研究显示两组病例 TC、TG、LDLC 的水平治疗后均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$),强化达标组较对照组下降更明显($P < 0.05$);治疗后 HDLC 的水平均有增加,hs-CRP 水平均有下降。通过分析发现强化达标组较对照组使用更多的瑞舒伐他汀剂量($P < 0.05$)。本研究注重个体化,强调 LDLC 达标,而不是一味增加瑞舒伐他汀的剂量。

本研究通过 1 年的瑞舒伐他汀对冠状动脉临界病变的治疗,用 VH-IVUS 对狭窄病变检查显示,强化达标组、对照组治疗后较治疗前斑块负荷均减轻($P < 0.05$);强化达标组较对照组减轻更明显($P < 0.05$)。最小管腔面积两组治疗后均有增加,强化达标组较对照组增加更明显($P < 0.05$)。瑞舒伐他汀治疗后,斑块组分发生了改变,两组脂质成分明显减少,软斑块病例数减少($P < 0.05$),强化达标组较对照组减少更明显($P < 0.05$);混合斑块增多,纤维脂质斑块增多,纤维帽增厚;两组 VH-IVUS 检出易损斑块治疗后较治疗前均减少,强化达标组较对照组减少更明显($P < 0.05$)。本研究提示,经过瑞舒伐他汀治疗后,可观察到动脉粥样硬化斑块中的脂核容积减小,易损斑块病例数明显减少,斑块变稳定。有报道显示,他汀类药物治疗后,斑块体积也明显减小,冠状动脉管腔扩大,血流增加^[5-7]。目前认为,他汀类药物治疗后的临床获益主要归功于血液中 LDLC 降低;同时,抗炎作用也是他汀类药物的多效性之一,严重的炎症反应会使斑块变得不稳定^[8,9]。Murphy 等^[10]的 PROVE IT-TIMI 22 试验表明,用普伐他汀或阿托伐他汀治疗急性冠状动脉综

合征患者,常规剂量可使LDLC降至2.6 mmol/L以下,而强化剂量则可使LDLC降至1.8 mmol/L或以下;同时观察了普伐他汀或阿托伐他汀对减少主要心血管事件或心脏性猝死的疗效,显示强化剂量可使心血管一级终点事件的发生危险进一步降低16%。另有报道^[11,12]指出,他汀类药物治疗可改善动脉粥样斑块组分及结构。本研究结果与上述研究结果相似。

通过本研究,我们认为对于冠状动脉临界病变可用他汀类药物,能减轻斑块负荷,减少斑块的脂质成分,增加纤维帽的厚度;使LDLC降至1.8 mmol/L比降至2.6 mmol/L效果更好,这和赵季红等^[13]的研究一致。对于临界病变应综合分析冠状动脉造影、血管内超声、光学相干断层扫描等影像资料及临床症状,才能决定是用PCI还是药物治疗。由于本研究病例数较少,对MACE的影响难下结论。对于他汀类药物效果评价是使LDLC降至1.8 mmol/L或2.6 mmol/L还是较基础值下降50%或30%,哪个临床获益更大,有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Tanaka S, Noda T, Seqawa T, et al. Relation between functional stenosis and tissue characterization of intermediate coronary plaques in patients with stable coronary heart disease[J]. *J Cardiol*, 2010, 55(3): 296-302.
- [2] 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): 1495-504.
- [3] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2889-934.
- [4] Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 195-201.
- [5] Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with virtual histology (TRUTH Study): rationale and design[J]. *Circ J*, 2009, 73(2): 352-355.
- [6] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1556-565.
- [7] 皱阳春. 强化降脂逆转斑块进一步改善心血管疾病预后[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(11): 841-843.
- [8] Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(41): 3182-190.
- [9] Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(1): 21-29.
- [10] Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes: from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(25): 2358-362.
- [11] Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 1590-597.
- [12] Zhang X, Wang H, Liu S, et al. Intensive-dose atorvastatin regimen halts progression of atherosclerotic plaques in new-onset unstable angina with borderline vulnerable plaque lesions[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(2): 119-125.
- [13] 赵季红, 李玉明, 李学文, 等. 阿托伐他汀联合缬沙坦对冠状动脉临界病变患者心血管的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(12): 975-978.

(此文编辑 曾学清)