

文章编号: 1672-3384 (2005) -03-0005-06

强化调脂大幅降低心血管事件研究进展

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R543.3;R972.6

【文献标识码】 B

动脉粥样硬化 (AS) 为心血管疾病致残致死最常见、最重要的病理改变,它是在高血压、吸烟、血脂异常、糖尿病等危险因素中的任何一种或多种因素损害动脉内皮功能的基础上形成的,其中血脂异常既是损害动脉内皮的危险因素,又是粥样硬化斑块的构成成分,是心血管事件发生发展的关键因素。

由于社会现代化、工作紧张、生活方式改变以及西方快餐“垃圾食品”广泛渗入中国市场等多种原因,国人血脂异常的发生率急剧增长,加剧了动脉粥样硬化。流行病学调查显示,35~59岁高胆固醇的患病率在1982年和1984年男性与女性分别为17%及9%,1993年和1994年分别为24%和27%,1998年和1999年则分别为33%和32%,十多年时间升高了3倍多。血清胆固醇升高为导致动脉粥样硬化及心血管事件最重要的危险因素之一,尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 最为重要。因此,2001年美国成人胆固醇教育计划 III (ATP-III) 再次强调调脂防治冠心病以降低 LDL-C 为首要目标^[1]。ATP-III 专家组 2004 年报告^[2] 强调对高危或中高危病人强化降脂的新建议受到国际心血管界的高度重视。

1 防治冠心病动脉粥样硬化强化调脂重点在于降 LDL-C

目前临床测定的血脂都是与载脂蛋白结合的脂质,常测定总胆固醇 (TC)、LDL-C、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C),也有人测非 HDL-C。TC 是 LDL-C + HDL-C + 极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 的总数,LDL-C 占 TC 的

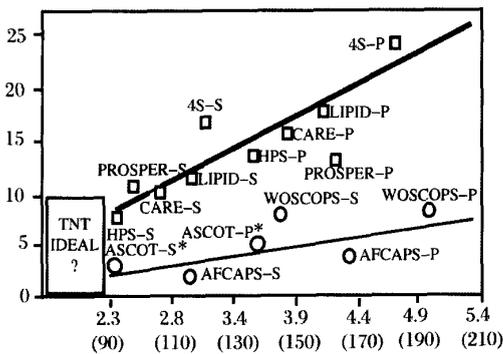
60%~70%。各种脂蛋白颗粒致动脉粥样硬化的强弱不同,LDL-C 最强,其颗粒小,进入动脉内膜下层氧化,被血中单核细胞衍变的巨噬细胞吞噬后成为泡沫细胞。泡沫细胞聚集为脂肪纹,细胞破裂释放出大量胆固醇,成为粥样斑块脂质核心的主要成分。

流行病学调查表明,不同国家或地区人群中 TC 水平不同,其冠心病发病率和死亡率亦显著不同。例如 7 个国家研究调查 TC 范围为 4.03~6.82mmol/L (156~264mg/dL),芬兰 TC 最高,冠心病发病率也最高,日本 TC 最低,冠心病发病率也最低。在冠心病一级预防干预研究中,美国弗明汉研究显示,TC 下降 1%,心血管事件 (CVE) 减少 2%。冠心病一级预防的西苏格兰冠心病预防研究 (WOSCOPS)、美国空军德克萨斯研究 (AFCAPS/TexCAPS)、冠心病二级预防的北欧辛伐他汀生存研究 (4S)、冠心病复发事件试验 (CARE) 及缺血性心脏病普伐他汀长期干预研究 (LIPD) 这 5 个里程碑性的大规模临床试验结果表明,降低 LDL-C 对冠心病事件和总死亡率有显著的影响。Hebert 等在 1997 年分析研究结果发现,他汀类药物使 LDL-C 下降 30%,使非致死性冠心病下降 33%,使脑卒中下降 29%,使心血管病死亡率下降 28%,使总死亡率下降 22%^[3]。这些试验充分证明了降低 TC 及 LDL-C 对降低死亡率及心血管事件的重要性。冠心病一、二级预防的心脏保护研究 (HPS) 结果显示^[4],辛伐他汀使 LDL-C 下降 37%、冠心病事件降低 24%、中风危险降低 25%、总死亡率降低 13%^[4]。通过冠状动脉粥样斑块回缩的多项试验,如多中心抗粥样瘤研究

(MAAS)^[5]、普伐他汀限制冠状动脉粥样硬化的多中心定量冠状动脉造影试验 (PIAC-I)、他汀类药物斑块消退评估研究 (REGRESS)^[6]、监测动脉粥样硬化消退研究 (MARS) 等, 都证明降脂治疗可使一部分冠状动脉粥样斑块回缩或进展减慢。上述临床流行病学和一级、二级冠心病预防及冠状动脉病变回缩等大量资料已无可争辩地证实 TC 和 (或) LDL-C 的升高是冠心病最主要的独立危险因素之一, 而各种干预治疗措施, 特别是他汀类药物对降低 TC 或 LDL-C, 对降低患病率、病死率及促进粥样斑块回缩具有肯定的疗效。

2 LDL-C 下降幅度与心血管事件下降的关系

从他汀类药物对冠心病一、二级预防的 5 项里程碑性的试验中 (图 1), 可以看到一级预防的曲线较二级预防的相对平坦, 提示一级预防冠心病事件



注: —: 二级预防; - : 一级预防; □: 辛伐他汀; □○: 普伐他汀; ○: 洛伐他汀; ○: 阿托伐他汀; S: 他汀类治疗组; P: 安慰剂对照组; *: 延伸到五年。

图 1 治疗超越现行脂质靶目标是否有益

的下降远不如二级预防, 也可见到试验基线 LDL-C 浓度越高, 降低 LDL-C 使冠心病事件下降幅度也越大。同时也明确显示, LDL-C 下降幅度越大, 冠心病事件的下降率也越大。近年确有多项大规模临床试验探讨冠心病病人 LDL-C 降得低一点 (< 100mg/dL, 美国 ATP-III 指南) 是否更好。冠脉搭桥术后 (POST-CABG)^[7] 试验中, 1 351 例 CABG 术后病人随机分为 2 组, 洛伐他汀强化治疗组使 LDL-C 降到 < 85mg/dL, 常规治疗组使 LDL-C 降到 < 140mg/dL, 随访 4 年。结果强化治疗组较常规

治疗组冠脉搭桥术移植物病变粥样硬化进展率下降 31%, 心血管事件亦有所减少。在 ACS MIRACLE^[8] 强化降脂减少冠心病心肌缺血试验中, 入组 3 086 例发病 24~96h 的非 Q 波心肌梗死 (NQAMI) 及不稳定心绞痛 (UIA) 病人, 随机进入阿托伐他汀 80mg/d 强化降脂组或安慰剂组, 观察 16 周, 结果治疗组 LDL-C 从 124mg/dL 降到 72mg/dL, 降幅 40% (对照组只降幅 16%), 一级终点死亡、非致死性心肌梗死 (NFMI)、心脏停搏复苏、有证据反复症状性心肌缺血及需住院危险相对减少, 即危险下降 16% (P=0.048)。其中主要是心肌缺血及需住院的危险减少。另外, 在阿托伐他汀与冠脉血管重建术治疗比较试验 (AVERT)^[9] 中, 对 341 例至少有 1 支冠脉狭窄的慢性稳定型心绞痛患者, LDL-C ≥ 115mg/dL。随机对服阿托伐他汀 80mg/d 强化降脂组与冠脉血管重建的常规降脂治疗组进行比较。随访 18 个月, 结果强化降脂组 LDL-C 降至 77mg/dL, 下降幅度 40%, 而血管重建的常规降脂组 LDL-C 只降 18%, 令人惊喜地见到强化降脂组较血管重建组的心肌缺血事件明显减少, 相对危险下降了 36% (P=0.048), 首次发生缺血时间亦明显延长。上述 3 项临床试验足以阐明, 在冠心病二级预防中, 将 LDL-C 下降幅度加大, 降得低一点, 可能得益更多。

1996 年 Marchioli 曾荟萃 34 项临床试验、共 24 986 例患者, 发现冠心病死亡率下降与 TC 下降幅度相关。分析显示: ①调脂药物使总死亡率相对下降 13% (11.5%, 对照组 17.2%), 冠心病死亡率相对下降 16%, 心血管病死亡率相对下降 13%。②TC 下降幅度与总死亡率的关系为: TC 下降 < 10%, 总死亡率下降 4%; TC 下降 10%~20%, 总死亡率下降 23%; TC 下降 > 20%, 总死亡率下降 30%; LDL-C 下降百分数与死亡率呈线性关系。2004 年 ATP-III 专家组报告强调, 对高危或中高危病人, 首先应使 LDL-C 下降达标, 且下降幅度至少需 30%~40%。何谓强化降脂? 在高危病人是指将基线 LDL-C > 130mg/dL 降到 < 100mg/dL; 对于基线 100~129mg/dL 病人, 强调降幅需要达到 30%~40% 以上, 降低 30%~40% 被认为

是有效(或标准)降脂。近年大量试验证明,强化降脂可以更多地减少冠心病事件。

但是2004中国血脂康(洛伐他汀为主)冠心病二级预防试验(China coronary secondary prevention study, CCSPS 10)的结果显示,LDL-C下降幅度只有20%,而冠心病死亡下降31%,总死亡率下降33%,同时,肿瘤发生率下降36% ($P=0.0501$)。说明重要的是降低心血管事件及死亡率,不完全决定于LDL-C下降幅度,很可能还存在有洛伐他汀降低LDL-C幅度以外的因素。

2.1 急性冠脉综合征(ACS)强化降脂试验

如前所述,在HPS心脏保护研究中观察到,33%病人(6 888例)基线LDL-C < 3.0mmol/L (< 116mg/dL),LDL-C降至1.8mmol/L (< 70mg/dL),心血管事件都显著减少,以至流传“脂质降得越低越好”的说法,虽不合逻辑,但“低一点好”确有根据。2004年关于ACS强化降脂已发表3项大规模随机双盲研究。

2.1.1 PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy TIMI 22)^[11] 2004年3月,美国心脏学院(ACC)年会发表了普伐他汀或阿托伐他汀评估与感染治疗研究(PROVE-IT)。这项研究纳入4 160例ACS患急性心肌梗死(AMI)或不稳定心绞痛(UA)10d病情稳定的高危病人,随机分为普伐他汀40mg/d标准治疗组和阿托伐他汀80mg/d强化治疗组,研究的主要目的是比较ACS患者LDL-C靶目标值降到多少才合适。随访2年,结果两组服药前LDL-C平均值同为106mg/dL,阿托伐他汀组降至62mg/dL,降幅48%,普伐他汀组降至95mg/dL,降幅18%,尽管两种他汀类药物都能使患者达到美国现行ATP-III的LDL-C靶目标值,但ACS发生10d内积极降脂,并降得低一点是有益的。强化治疗组主要终点事件发生率较标准治疗组低16% ($P=0.005$)。降脂治疗的益处早在ACS发生后30d内即可见到,并贯穿整个2.5年随访期。试验中显示,超过73%的ACS病人LDL-C < 125mg/dL,普伐他汀40mg/d标准剂量组与阿托伐他汀80mg/d高

剂量组心血管事件发生率无显著差异。对于27% LDL-C ≥ 125 mg/dL的ACS病人或年龄 < 65岁及未用过他汀类药物治疗的病人,需强化降脂治疗。研究中发现,在肝酶异常增高发生率方面,强化治疗组明显高于标准治疗组 ($P < 0.001$),从而为ACS患者LDL-C降得低一点有益处提供了证据。强化降脂治疗的安全性和耐受性仍是值得关注的问题。据此及HPS结果,ATP-III专家组2004年对高危人群推荐LDL-C目标值 < 100mg/dL,但当很高危时LDL-C目标值 < 70mg/dL可作为治疗选择^[2]。“很高危”是指确诊为心血管病(CVD),并有①多项主要危险因素(尤其糖尿病);②严重而控制差的因素(尤其是持续吸烟);③代谢综合征多项危险因素(尤其是TG ≥ 200 mg/dL,非HDL-C ≥ 130 mg/dL及HDL-C < 40mg/dL);④并有ACS。

2.1.2 A-Z试验^[12] A-Z试验的目的是比较应用他汀类药物治疗ACS患者时早期强化和延后次强化两种方案的不同。A-Z试验为随机、双盲试验,试验组纳入ACS患者2 265人,服用辛伐他汀40mg/d 1个月,继之服用辛伐他汀80mg/d;对照组纳入ACS患者2 232人,服用安慰剂4个月,继之服用辛伐他汀20mg/d 1个月。所有受试者均于1999年12月29日至2003年1月6日之间入组A-Z临床试验Z部分。试验主要终点包括心血管病死亡、非致死性心梗、再发ACS和卒中。随访时间6~24个月。结果:A-to-Z试验早期强化组较延后保守治疗组心血管死亡、心肌梗死、再发ACS入院或卒中的联合终点比为14.4%比16.7%,下降11% ($P=0.14$),无明显统计学差别,但也支持早期强化治疗的观点。不过安全性上早期强化组较延后保守治疗组转氨酶 > 正常高限3倍者0.9%比0.4% ($P=0.05$),肌病(肌酶CK > 10倍正常高值)0.4%比0.04% ($P < 0.02$)方面,强化组肌溶解发生3例,延后保守治疗组1例,采用大剂量辛伐他汀(80mg/d)者需特别注意安全。

2.1.3 PRINCESS (Prevention of Ischemic Events by Early Treatment of Cerivastatin)^[13] PRINCESS是一项多中心的前瞻性研究,入选3 605例AMI患者(症状

发生6h)。48h内开始随机服用0.4mg西立伐他汀($n=1795$)或安慰剂($n=1810$),3个月后安慰剂组开放,改服西立伐他汀(0.4~0.8mg/d)。主要终点:心血管性死亡、非致死性MI、非致死性卒中、需住院治疗的不稳定性心绞痛和心力衰竭^[11]。本研究因西立伐他汀撤出,试验提前结束。PRINCESS结果:4.5月随访,2组主要终点事件的发生率有下降的趋势,但无显著性($P=0.37$),再发心肌缺血事件西立伐他汀组较安慰剂组减少($P=0.05$),主要为ACS和需要冠脉重建术(PCI)减少。全因死亡率和严重不良反应无差别($P=0.05$)。PRINCESS结论:AMI后早期开始他汀类治疗是安全的,可以减少AMI后再发缺血事件。支持ACS后在任何血脂水平均应尽早开始他汀类治疗的策略。

上述研究者早年曾发表MRACLE研究结果:将3073例ACS发生96h内的患者随机分入阿托伐他汀80mg/d组与常规降脂治疗组相比,经4个月随访,主要终点发生缺血时间,阿托伐他汀80mg/d强化组LDL-C降至74mg/dL,安慰剂组LDL-C降至124mg/dL,主要终点强化组比安慰剂组为14.8%比17.4%,下降16%($P<0.05$),卒中发生人数为12比24,下降差异明显($P<0.05$)。其中主要是心肌缺血及需住院的危险减少。

2.2 稳定性冠心病强化降脂试验

ALLIANCE试验(Aggressive Lipid Lowering Initiation Abates New Cardiac Events)结果在2004年发表。此试验纳入AMI、PCI或CABG后3~6个月的病人2442例,随机分为强化治疗组(用阿托伐他汀80mg/d,共1217例)和常规治疗组(1225例),观察的主要终点为心源性死亡、非致死性心梗、心脏骤停复苏、心脏空运重建和不稳定性心绞痛需住院。随访6年,结果强化组心脏事件较常规治疗组减少17%, $P=0.026$,有明显差别。说明强化降低LDL-C治疗较常规降脂可进一步减少再发冠脉缺血事件的发生^[14]。

2005年发表了引人注目的大型临床研究结果:慢性稳定性心绞痛用阿托伐他汀强化降脂治疗(Inten-

sive Lipid Lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease)^[15],亦称treat to new target(TNT)治疗至新靶标试验,总共纳入10001例临床症状明显的冠心病及LDL-C $<130\text{mg/dL}$ (3.4mmol/L)的病人,双盲治疗,随机分为服阿托伐他汀80mg/d和10mg/d两组,平均治疗4.9年,使LDL-C水平分别低于75mg/dL或100mg/dL(1.9mmol/L和2.6mmol/L)。主要终点:首次主要心血管事件定义为冠心病死亡、非致死、非操作相关心肌梗死、心脏停搏后复苏或致死或非致死卒中。结果:阿托伐他汀80mg/d组及10mg/d组LDL-C分别达到77mg/dL(2.0mmol/L)及101mg/dL(2.6mmol/L)。主要终点阿托伐他汀80mg/d组435例,占8.7%,而10mg/d组548例,占10.9%。显示主要心血管事件绝对危险下降2.2%,相对危险下降22%(RR 0.78,95% CI 0.69~0.89, $P<0.001$)。两组总死亡率没有差异,转氨酶在80mg/d组AST/ALT>正常高限3倍者为1.2%,10mg/d组为0.2%,高6倍, $P<0.001$ 。作者结论:对于慢性稳定性冠心病用阿托伐他汀80mg/d强化治疗能较10mg/d提供更多临床益处,但发生转氨酶升高的比例明显增多^[15]。

此试验为慢性稳定性冠心病强化降脂提供了重要的循证医学证据,为慢性稳定性冠心病将LDL-C治疗靶目标值降低到低于现行指南规定的 $<100\text{mg/dL}$,即低于75mg/dL(1.9mmol/L)提供了有力证明。预期将与尚未完成的其他试验(IDEAL及SEARCH,均为稳定性冠心病强化降脂与常规降脂比较)一起为确定更高剂量的他汀类药物能否使冠心病患者获得更多益处提供证据,从而修订现有美国成人胆固醇教育计划。

2.3 逆转动脉粥样硬化^[16]

1995年Thompson等用冠状动脉造影分析粥样斑块消退与LDL-C下降幅度的关系。10年中冠心病患者冠状动脉造影研究证明:①冠状动脉粥样病变进展延缓,已有病变消退,临床心血管事件下降约50%。②荟萃分析显示,LDL-C下降幅度最大、下降后LDL-C数值最低者,冠状动脉病变进展最小。③要阻止冠状动脉粥样斑块进展,LDL-C下降幅度应达

44%。但更可靠的证据还在2004年的ACC年会上。2004年3月ACC年会发表了引人注目的强化降脂逆转动脉粥样硬化的试验(reversing atherosclerosis with aggressive lipid lowering, REVERSAL)^[17]。受试者为34~78岁慢性稳定型心绞痛的冠心病病人,双盲随机分为普伐他汀40mg/d中度降脂组或阿托伐他汀80mg/d强化降脂治疗组,共502例。在随机分组前及治疗18个月后对所有患者进行单一靶冠脉血管内超声(IVUS)检查。基础LDL-C水平在125~210mg/dL之间。试验结果:阿托伐他汀和普伐他汀治疗后LDL-C水平分别为79mg/dL及110mg/dL,LDL-C治疗前后变化幅度分别为46.3%与25.2%,从IVUS结果主要观察终点即总的斑块容积,可见血管内斑块容积变化的百分比,阿托伐他汀组减少了0.4%(无显著意义),而普伐他汀组则增加了2.7%。两组比较,斑块增长速度有差异($P=0.02$)。次要观察终点为斑块总容积和管腔梗阻容积的百分比变化,阿托伐他汀组无变化,普伐他汀组有些进展。但两组间的临床事件死亡各1例,心肌梗死发生率1.5%比2.1%,无显著差异。

3 如何大幅度降低LDL-C

3.1 应用起始剂量降幅大的他汀类药物

目前这类药物有阿托伐他汀及辛伐他汀。据Law等2003年对164项试验的荟萃分析,不同的他汀类药物降低LDL-C使用的剂量不同,可参见表1及表2。但最新研究显示,在ACS A-to-Z之Z phase中,辛伐他汀0~20mg/d组可将LDL-C从122mg/dL降至77mg/dL,辛伐他汀40~80mg/d组时更可使LDL-C降至<63mg/dL。提示其80mg/d剂量降低LDL-C的幅度不亚于PROVE-IT中阿托伐他汀。另一个以辛伐他汀与阿托伐他汀头对头(head-to-head)研究亦证明,同等剂量辛伐他汀降低LDL-C的幅度不亚于阿托伐他汀。增加起始剂量可增加降LDL-C的幅度,但有增加副作用的危险。

3.2 他汀类药物与其他调脂药物合用

这尤其适用于需要大幅度降低LDL-C的高危及极高危病人,或者一种调脂药物难以达到LDL-C下降幅度或因剂量过大有副作用危险的病人。常用方法

为他汀类药物加其他调脂药物。大多数LDL-C最大

表1 不同他汀类药物降低LDL-C的作用

他汀药物	剂量(mg/d)			
	10	20	40	80
	mg/dL ^(%)	mg/dL ^(%)	mg/dL ^(%)	mg/dL ^(%)
阿托伐他汀	67(37)	80(43)	91(49)	102(55)
氟伐他汀	29(15)	39(21)	50(27)	61(33)
洛伐他汀 [△]	39(21)	54(29)	68(37)	83(45)
普伐他汀	37(20)	45(24)	53(29)	62(33)
血脂康 [§]	80(43)	90(48)	99(53)	108(58)
辛伐他汀	51(27)	60(32)	69(37)	78(42)

注:°;Standardized to LDL-C 186 mg/dL (mean concentration in trials) before treatment;°;Independent of pretreatment LDL-C;°;△;Maximum dose of 80 mg/d administered as two 40 mg tablets;°;§;Not FDA approved at 80 mg/d.

表2 不同药物的调脂作用

药物名称	剂量(mg/d)	调脂作用			
		降低TC(%)	降低LDL-C(%)	降低TG(%)	升高HDL-C(%)
洛伐他汀	20	17.7	24.0	10.0	7.00
辛伐他汀	10	22.2	27.0	10.0	12.0
普伐他汀	10	16.0	22.0	15.0	7.00
氟伐他汀	40	18.8	23.4	6.70	3.60
阿托伐他汀	10	30.3	41.0	14.2	4.50
血脂康*	1200	23.0	28.5	36.5	19.6

注:* 血脂康二期临床研究n=324。

幅度下降发生在他汀类药物的最低起始剂量,剂量再加倍只能进一步下降LDL-C约5%~6%,例如阿托伐他汀10mg/d可降低LDL-C 38%,20mg/d,40mg/d及80mg/d时则LDL-C只比增加剂量前分别再多降低8%、5%及3%,而3次加量的LDL-C下降幅度总共只有16%,即为“6的规则”。辛伐他汀等亦如此。目前他汀类药物与其他调脂药物联用可有多种方式:①他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂(ezetimibe)^[18]联用。Ezetimibe用于降低胆固醇,观察到从0.25mg/d到10mg/d LDL-C下降呈剂量依赖性。若用10mg/d ezetimibe加阿托伐他汀10mg/d,LDL-C降低幅度可达64%,相当于阿托伐他汀80mg/d的LDL-C降低幅度,10mg/d ezetimibe加辛伐他汀合为vytorin,其降低LDL-C的幅度亦如此^[19]。②他汀与缓释烟酸制剂亦可较大幅度降低LDL-C,虽不及联用ezetimibe,但HDL-C升高得多。

可以设想,若强化降脂降低LDL-C,使极高危病人从基线LDL-C>130mg/dL降到<100mg/dL或

更低水平,有更多益处;对高危及中高危病人(如 LDL-C 100~129mg/dL者)强化降脂,将 LDL-C 降到<100mg/dL,降低幅度达30%~40%,会有更多益处。强化降脂还能从根本上逆转动脉粥样硬化为病理改变的心血管病,使致残致死率大幅度下降,还人类以健康长寿的生命。科学无国界,我们应当认真汲取全人类智慧为我所用。上述临床试验除个别外均来自欧美,动脉粥样硬化课题复杂,我们又有多方面有异于西方,如何结合我国特点强化降脂,大幅度降低心血管病事件以及逆转动脉粥样硬化,以保障我国人民健康,是一个重要的研究课题。

【参考文献】

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001, 285:2486~2249
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz C. NB, et al. (NCEP Report). Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation, 2004, 110:227~239
- [3] 徐成斌. 调脂防治冠心病重在降 LDL-C. 中华心血管病杂志, 2003, 31(5):398~400
- [4] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals; a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360(9326):7~22
- [5] MAAS Investigators: Effect of simvastatin on coronary atheroma: The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet, 1994, 344, 633~638
- [6] Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al. On behalf of the REGRESS Study Group: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation, 1995, 91:2528~2540
- [7] Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of intensive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts. N Engl J Med, 1997, 336:153~162
- [8] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome; the MIRACLE study; a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285:1711~1718
- [9] Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid lowering compared with angioplasty in stable artery disease (AVERT). N Engl J Med, 1999, 341:70~76
- [10] 国家“九五”科技攻关课题协作组. 我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从80年代初至90年代末的变化趋势. 中华心血管病杂志, 2001年, 29(2):74~79
- [11] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE-IT). N Engl J Med, 2004, 350:1495~1504
- [12] James A. de Lemos, Michael A. Blazing, Stephen D. Wiviott, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in patients with Acute Coronary Syndromes phase of the A to Z Trial. JAMA, 2004, 292:1307~1316
- [13] Jean Marc LaBlanche, Cardiologist. H, Little, et al. Reduction in Early Recurrent Coronary Ischemia from Early Administration for Myocardial Infarction; Results of the PRINCESS TRIAL. Circulation, 2004, 110:III-498
- [14] Vaughan, KJ, Goto, AM. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Circulation, 2004, 110:886~892
- [15] 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
- [16] 徐成斌. 强化调脂有望逆转动脉粥样硬化. 中华心血管病杂志, 2004, 32(9):862~864
- [17] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis; a randomized controlled trial. JAMA, 2004, 291:1071~1080
- [18] Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. For the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol, 2002, 90:1084~1091
- [19] Davidson MH, Mc Garry, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol, 2002, 40:2409~2415