

以非高密度脂蛋白胆固醇为靶标的联合降脂药物治疗急性冠脉综合征患者的疗效[△]

李晚泉, 方长庚, 涂军荣, 梁建光, 郑晓东

(广东医学院附属三水医院 佛山市三水区人民医院, 广东佛山 528100)

摘要:目的 以血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)浓度为靶标,探讨阿托伐他汀和非诺贝特联合用药在急性冠脉综合征患者中的疗效和安全性。方法 选取 200 例急性冠脉综合征患者,网络随机分为他汀降脂组($n=100$, 阿托伐他汀 20 mg/d)和联合降脂组($n=100$, 阿托伐他汀 20 mg/d+非诺贝特 250 mg/d),分别于治疗前及治疗后 3 个月、12 个月、24 个月检测两组血清血脂浓度和高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C reaction protein, hs-CRP)浓度,计算 non-HDL-C 变化率及达标率,并记录两组患者主要心血管事件发生情况。结果 联合降脂组血脂和 hs-CRP 浓度降低幅度明显优于他汀降脂组;达标率、斑块消退率、血清 C 反应蛋白浓度 <2 mg/L 率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在预防非致死性心肌梗死、再次血运重建、缺血性卒中、不稳定型心绞痛的事件发生上,联合降脂组明显优于他汀降脂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但两组全因病死亡率、心脏性死亡事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 对急性冠脉综合征患者予以阿托伐他汀联合非诺贝特的降脂治疗较单药治疗效果更显著,具有良好的耐受性和安全性。

关键词:冠状动脉疾病;联合降脂;低密度脂蛋白胆固醇

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2014)04-0425-05

Effect of combination lipid-lowering therapy for patients with acute coronary syndrome targeting at non-high-density lipoprotein cholesterol

LI Wan-quan, FANG Chang-geng, TU Jun-rong, LIANG Jian-guang, ZHENG Xiao-dong

(Sanshui Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, The People's Hospital of Sanshui, Foshan, Guangdong 528100, China)

Abstract: Objectives To investigate the efficacy and safety of combination lipid-lowering therapy with atorvastatin and fenofibrate for patients with acute coronary syndrome (ACS) targeting at non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). **Methods** Totally 200 patients with ACS were randomly divided into two groups: single medication group ($n=100$, atorvastatin 20 mg/d) and combination medication group ($n=100$, atorvastatin 20 mg/d + fenofibrate 250 mg/d). Before treatment, concentrations of blood lipids and high-sensitivity C-reaction protein (hs-CRP) were recorded. They were re-examined in 3 months, 12 months and 24 months after treatment. Change and compliance rate of non-HDL-C and major adverse cardiovascular events were assessed. **Results** Combination therapy was much more effective in normalizing lipid profile and hs-CRP concentration than single medication ($P<0.05$). Compliance rate, plaque regression rate and C-reaction protein <2 mg/L rate in combination therapy group were much higher than those in single medication group ($P<0.05$). In prevention of incidence of non-fatal myocardial infarction, repeat revascularization, ischemic stroke and unstable angina, combination therapy was significantly better than single medication therapy ($P<0.05$). But rates of all-cause mortality and cardiac death were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Combination therapy with atorvastatin and fenofibrate for patients with ACS is more effective than single medication. It is safe and well tolerated.

Key words: coronary artery disease; combined lipid-lowering therapy; low-density lipoprotein cholesterol

[△]基金项目:佛山市科技立项;以 non-HDL-C 为靶标的联合降脂在 ACS 患者中的疗效及安全性观察(项目编号:201308343)。

作者简介:李晚泉(1972-),男,副主任医师,研究方向为心血管介入、心血管危重症救治。

血脂代谢异常在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发生、发展中发挥着重要的作用,他汀类药物能通过显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的浓度而减少主要心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)风险^[1]。多项研究表明,约70%的MACE不能通过他汀类药物单药的使用来预防^[2],他汀类药物和贝特类药物的联合降脂治疗有望通过更全面地改善血脂异常而取得更好的临床疗效^[3]。为探讨他汀类药物和贝特类药物的联合应用在急性冠脉综合征患者中的疗效和安全性,以血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)浓度为靶标,将拟诊断为ACS的200例患者进行前瞻性随机对照研究,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2010年1月至2011年10月期间于佛山市三水区人民医院心血管内科住院,拟诊断为ACS的患者200例为研究对象。研究得到医院医学伦理委员会审查批准,并与患者或家属签署知情同意书。

入选标准:(1)年龄18~80岁,男女不限;(2)符合ACS诊断标准,急性心肌梗死1周后病情稳定的患者,或不稳定型心绞痛患者,病情稳定(无需静脉用药维持血压和心功能)后24h。不稳定型心绞痛包括近1个月内新出现的心绞痛、恶化性心绞痛(发作频率增多或程度加重)、心肌梗死1个月内心绞痛,并在入院前24h内心绞痛发作;(3)三酰甘油(triglyceride, TG)>200 mg/dL。

排除标准:(1)过敏体质、对他汀类药物或贝特类药物过敏的患者;(2)确诊时正在使用阿托伐他汀>20 mg/d或其他相当剂量的他汀类药物治疗的患者;(3)合并严重的肝、胆、肾及内分泌病患者或原因不明的肌酸激酶(CK)升高大于3倍正常上限的患者;(4)基础血清LDL-C<1.3 mmol/L;(5)理解能力差、语言交流障碍、配合情况差的患者。

1.2 试验方法和分组

网络随机分为两组:(1)他汀降脂组($n=100$),予以20 mg/d阿托伐他汀(晚上服)治疗;(2)联合降脂组($n=100$),采用20 mg/d阿托伐他汀(晚上服)联合250 mg/d非诺贝特(晨服)治疗。分别于

治疗前和治疗后3个月、12个月、24个月对患者进行体检和血清学测定,随访期2年。若药物使用过程中,出现谷草转氨酶(AST) \geq 正常高限3倍、肌酐浓度 $\geq 221 \mu\text{mol/L}$ 等严重不良反应,立即停药,研究者退出此次研究。

1.3 检测指标和随诊项目

血脂控制水平:所有患者于研究基线时、研究3个月、12个月、24个月时分别进行血脂检测,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇,并计算non-HDL-C。药物的降脂外效应:所有患者于研究基线时、研究3个月、12个月、24个月时检测高敏C反应蛋白(high-sensitivity C reaction protein, hs-CRP)浓度。血清学指标:所有患者于研究基线时、研究3个月、12个月、24个月时分别检测谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、血肌酐(CREA)浓度。

1.4 临床终点指标

一级复合临床终点:包括心脏性死亡,非致死性心肌梗死,再次血运重建(经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术),缺血性卒中,不稳定型心绞痛需住院治疗,严重心力衰竭需住院治疗。以上任何非致死性终点发生后应继续维持患者的干预方案并观察和记录患者至试验结束。二级临床终点以non-HDL-C为靶标,检测(1)non-HDL-C参数变化率:(基线浓度-治疗后的浓度)/基线浓度 $\times 100\%$;(2)达标率:以治疗后non-HDL-C降至100 mg/dL以下为达标,达标率=(达标人数/总病例数) $\times 100\%$;(3)总病死率;(4)斑块消退率;(5)C反应蛋白浓度<2 mg/L。

1.5 统计学分析

使用统计学分析软件SPSS 13.0对收集到的数据进行计算。计数资料采用率或百分数表示,两组间计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

全组符合纳入标准223例。其中3例患者(均为联合用药组)因药物使用过程中,出现谷草转氨酶(AST) \geq 正常高限3倍、肌酐浓度 $\geq 221 \mu\text{mol/L}$ 等严重不良反应,退出此次研究。13例因患者或其家属要求停药或不能按方案进行治疗,退出此项研究,其中他汀降脂组6例,联合降脂组7例。

7例患者失访,他汀降脂组 3 例,联合降脂组 4 例。最终纳入研究 200 例,各组均为 100 例。两组在年龄[(57.4±8.47)岁 vs.(56.9±9.73)岁, $t=0.388$, $P=0.699$]、性别、吸烟史、糖尿病史、原发性高血压(高血压)史、体质量指数[(24.3±1.72)kg/m² vs.(24.1±1.67)kg/m², $t=0.8318$, $P=0.407$]比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [n=100, n(%)]

项目	他汀降脂组	联合降脂组	χ^2 值	P 值
男性	45(45.0)	51(51.0)	0.721	0.396
吸烟史	33(33.0)	41(41.0)	1.373	0.241
糖尿病史	21(21.0)	24(24.0)	0.258	0.611
高血压史	34(34.0)	37(37.0)	0.197	0.658

2.2 两组治疗前、后各项指标比较

两组治疗后 3 个月、12 个月、24 个月血清 TC、TG、LDL-C、non-HDL-C 浓度与同组治疗前相比明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);联合降脂组在治疗后 3 个月、12 个月、24 个月血清 TC、TG、LDL-C、non-HDL-C 浓度明显低于他汀降脂组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后 3 个月、24 个月血清 hs-CRP 浓度与治疗前相比明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);联合降脂组在治疗后 3 个月、24 个月血清 hs-CRP 浓度明显低于他汀降脂组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

2.3 安全性评估结果

联合降脂组在药物使用过程中,有 3 例患者出现谷草转氨酶(AST)≥正常高限 3 倍、肌酐浓度≥221 μmol/L 等严重不良反应,但与他汀降脂组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 一级复合临床终点事件

他汀降脂组和联合降脂组心脏性死亡、严重心力衰竭事件的发生率比较,差异无统计学意义

($P>0.05$);联合降脂组在非致死性心肌梗死、再次血运重建(经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术)、缺血性卒中、不稳定型心绞痛等 MACE 发生率上明显低于他汀降脂组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

2.5 二级临床终点

(1)non-HDL-C 参数变化率:联合降脂组在治疗第 3 个月、12 个月、24 个月的参数变化率分别为 27.8%、65.8%、74.4%,他汀降脂组分别为 21.5%、55.8%、68.6%。联合降脂组降低幅度均明显优于他汀降脂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)达标率:至随访结束时,联合降脂组的达标率为 90%,明显优于他汀降脂组 73%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(3)总病死率:他汀降脂组总共死亡 11 例,其中心脏性死亡 7 例,脑梗死 3 例,自然死亡 1 例。联合降脂组总共死亡 6 例,其中心脏性死亡 4 例,自然死亡 2 例。两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(4)斑块消退率:至随访结束时,联合降脂组斑块消退率为 85%,明显优于他汀降脂组 67%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(5)C 反应蛋白<2 mg/L 率:至随访结束时,联合降脂组 C 反应蛋白<2 mg/L 率为 93%,明显优于他汀降脂组 70%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

non-HDL-C 是指除高密度脂蛋白以外的其他脂蛋白中胆固醇含量的总和,其计算公式为 TC-HDL-C,既包含了富含胆固醇脂蛋白颗粒,又涵盖了富含 TG 脂蛋白(TRL)如乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白颗粒中的胆固醇^[4]。有研究表明,TG 脂蛋白特别是它们被降解后所形成的残粒,能进入动脉壁,滞留在血管壁内,并被巨噬细胞吞噬,继而发展为动脉粥样硬化^[5]。故与 LDL-C 相比,non-HDL-C 是心血管风险评估及急性冠心

表 2 两组治疗前、后各项指标比较

[n=100, $\bar{x}\pm s$]

项目	他汀降脂组				联合降脂组			
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
TC/mmol·L ⁻¹	6.81±0.17	5.57±0.13 ^{*,1)} *	3.43±0.12 ^{*,1)} *	3.02±0.14 ^{*,1)} *	6.79±0.16	5.35±0.15 ^{*,1)} *	3.13±0.07 ^{*,1)} *	2.89±0.08 ^{*,1)} *
TG/mmol·L ⁻¹	3.72±0.23	3.21±0.33 ^{*,1)} *	2.78±0.14 ^{*,1)} *	2.44±0.21 ^{*,1)} *	3.71±0.26	2.57±0.24 ^{*,1)} *	2.14±0.23 ^{*,1)} *	1.87±0.15 ^{*,1)} *
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.21±0.27	1.34±0.23 ^{*,1)} *	1.47±0.13 ^{*,1)} *	1.51±0.21 ^{*,1)} *	1.20±0.28	1.37±0.19 ^{*,1)} *	1.55±0.17 ^{*,1)} *	1.67±0.17 ^{*,1)} *
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.55±0.49	2.33±0.43 ^{*,1)} *	2.11±0.23 ^{*,1)} *	1.76±0.43 ^{*,1)} *	2.54±0.47	2.11±0.34 ^{*,1)} *	1.97±0.55 ^{*,1)} *	1.52±0.47 ^{*,1)} *
non-HDL-C/mmol·L ⁻¹	5.57±0.34	4.31±0.37 ^{*,1)} *	2.17±0.15 ^{*,1)} *	1.50±0.21 ^{*,1)} *	5.58±0.33	4.01±0.35 ^{*,1)} *	1.67±0.17 ^{*,1)} *	1.11±0.22 ^{*,1)} *
hs-CRP/mg·L ⁻¹	21.4±5.8	8.1±4.78 ^{*,1)} *		3.74±1.12 ^{*,1)} *	21.3±6.0	6.1±3.12 ^{*,1)} *		1.75±0.98 ^{*,1)} *

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$,与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$

表 3 两组患者临床终点情况比较 [n=100, n(%)]

项目	他汀降脂组	联合降脂组	χ^2 值	P 值
心脏性死亡	7(7.0)	4(4.0)	0.886	0.537
非致死性心肌梗死	12(12.0)	4(4.0)	4.348	0.037
血运重建	11(11.0)	3(3.0)	4.916	0.027
缺血性卒中	6(6.0)	0	6.186	0.013
不稳定型心绞痛	22(22.0)	7(7.0)	9.074	0.003
心力衰竭	5(5.0)	3(3.0)	0.521	0.470

病事件预测更为有效的指标,以 non-HDL-C 为靶标的降脂治疗更有临床意义^[6]。本研究采用 non-HDL-C 为靶标,评价药物降脂水平,更为全面客观。

目前认为 ACS 的发生机制是由于在动脉粥样硬化斑块的溃蚀、破裂的基础上导致血栓形成。高脂血症、炎症反应^[7]在 ACS 的发生、发展中起着重要的作用^[8],高脂血症能引起血管内皮细胞损伤和功能的降低,造成脂质堆积,形成斑块,增加血栓形成的风险。斑块内炎症反应易造成斑块破裂、动脉壁血栓形成和血管收缩。大量来自动物和临床的实验证实:在 ACS 患者中应用他汀类药物能改善临床结局,使得患者早期获益^[9]。他汀类药物可以降低全因死亡,患者住院期间应用他汀类药物,会减少心肌梗死复发、降低病死率、减少因缺血或再次血运重建的住院次数^[10]。这可能得益于其具有的降脂和抑制炎症反应等多种效能。他汀类药物一方面通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶降低 LDL-C 浓度;一方面通过降低巨噬细胞活性、改善血管内皮功能,稳定斑块。本组研究 ACS 患者使用他汀类药物降脂治疗后血脂水平均有明显好转。这提示他汀类药物确实能在 ACS 中发挥作用,取得临床疗效。

本组研究发现,他汀类药物和贝特类药物的联合降脂治疗能更全面地改善血脂异常情况,较单药相比更加有效。使用他汀类药物和贝特类药物的联合降脂治疗的 non-HDL-C 达标率、斑块消退率、C 反应蛋白 <2 mg/L 率明显高于他汀降脂组,且降脂幅度、抗炎作用更显著。在非致死性心肌梗死、再次血运重建、缺血性卒中、不稳定型心绞痛的事件发生的预防上均明显优于他汀降脂组。这可能得益于两药在作用机理上的相互协调作用^[11]。贝特类药物能通过激活过氧化物酶增殖激活受体- α , 增加载脂蛋白 A-I、SRB-I 等的合成,从而降低 TG 浓度、升高 HDL-C 浓度。他汀类药物与贝特类药物的联用能更全面地改善血脂异

常的情况,取得更好的降脂效果。但两者在全因病死率、心脏性死亡事件的发生上差异无统计学意义。

有研究表明,联合降脂治疗可能产生横纹肌裂解及肝功能损坏,可能引起严重的不良反应^[12]。本组研究中,我们亦观察到联合降脂组在药物使用过程中,有 3 例患者出现谷草转氨酶(AST) \geq 正常高限 3 倍、肌酐浓度 \geq 221 $\mu\text{mol/L}$ 等严重不良反应。尽管与单药治疗组相比,差异无统计学意义,但这提示联合用药中对于肝、肾功能的检测尤为重要。对 ACS 患者予以阿托伐他汀和非诺贝特联合治疗是安全的,但其安全性仍需要大量临床病例进一步的评估。

参考文献:

- [1] Retraction. The effect of early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or nonsustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(8): 494.
- [2] LIU Y, SU Q, LI L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(12): E41-E48.
- [3] ARCA M, NATOLI S, MICHELETTA F, et al. Increased plasma levels of oxysterols, in vivo markers of oxidative stress, in patients with familial combined hyperlipidemia: reduction during atorvastatin and fenofibrate therapy[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 42(5): 698-705.
- [4] DAI S, YANG Q, YUAN K, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010[J]. J Pediatr, 2013, 164(2): 247-153.
- [5] MILLER M, STONE N J, BALLANTYNE C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123(20): 2292-2333.
- [6] SMITH S J, ALLEN J, BLAIR S N, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. Circulation, 2006, 113(19): 2363-2372.
- [7] 赖汝标,江权锋,钟飞雁.急性冠脉综合征患者死亡率与内皮细胞激活因子的相关性研究[J].岭南急诊医学杂志, 2013(2): 87-89.
- [8] BEZIN J, PARIENTE A, LASSALLE R, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 70(4): 429-436.

[9] BENJO A M, EL-HAYEK G E, MESSERLI F, et al. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events; A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013 Nov 23. doi: 10.1002/ccd.25302. [Epub ahead of print]

[10] OJEIFO O, WIVIOT S D, ANTMAN E M, et al. Concomitant Administration of Clopidogrel With Statins or Calcium Channel Blockers: Insights From the TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) Trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(12):1275-1281.

[11] WAKELEE H A, TAKIMOTO C H, LOPEZ-ANAYA A, et al. The effect of bexarotene on atorvastatin pharmacokinetics: results from a phase I trial of bexarotene plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(2): 563-571.

[12] ARCA M, CAMBULI V M, MONTALI A, et al. Serum adiponectin is decreased in patients with familial combined hyperlipidemia and normolipemic relatives and is influenced by lipid-lowering treatment[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(9): 660-666.

(收稿日期:2013-12-26)

(上接第 420 页)

待进一步的研究证实。

参考文献:

[1] BRUCE I N, GLADMAN D D, UROWITZ M B. Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, 16(4): 435-440.

[2] ESDAILE J M, ABRAHAMOWICZ M, GRODZICKY T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (10): 2331-2337.

[3] MANZI S, MELLAHN E N, RAIRIE J E, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study[J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 145(5): 408-415.

[4] 陈灏珠. 实用内科学(下册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342-347.

[6] PETRI M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins lupus cohort [J]. *Lupus*, 2000, 9(3): 170-175.

[7] SYMMONS D P, GABRIEL S E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011, 7(7): 399-408.

[8] 贾友宏, 崔广凯, 李一石. 系统性红斑狼疮合并冠心病患者的临床分析[J]. *中国循环杂志* 2011, 169(3): 186-189.

[9] 钱赓, 王峙峰, 刘宏斌, 等. 系统性红斑狼疮合并冠心病患者的临床特点分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 378-381.

[10] 戴宇翔, 张抒扬, 杜臻雁. 系统性红斑狼疮合并冠心病临床特点[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(7): 541-543.

[11] 叶益聪, 张抒扬. 系统性红斑狼疮与动脉粥样硬化[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(5): 190-192.

[12] SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study [J]. *Circulation*, 2003, 108(4): 414-419.

[13] RIDKER P M, RIFAI N, PFEFFER M A, et al. Inflammation pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators [J]. *Circulation*, 1998, 98(9): 839-844.

[14] RHO Y H, SOLUS J, RAGGI P, et al. Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2011, 63(4): 535-541.

[15] BICAKCIGIL M, TASAN D, TASDELEN N, et al. Role of fibrinolytic parameters and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) promoter polymorphism on premature atherosclerosis in SLE patients [J]. *Lupus*, 2011, 20(10): 1063-1071.

[16] PAUL M R, CHRISTOPHER P C, DAVID M, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 20-28.

(收稿日期:2014-02-10)