

文章编号: 1001-6325(2022)03-0366-06

聚焦动脉粥样硬化斑块稳定性

## 腔内影像学方法评价 降脂治疗对冠状动脉粥样硬化斑块影响的研究进展

张爽, 李之凡, 钱杰, 吴娜琼\*

(中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心 心血管代谢中心, 北京 100037)

**摘要:** 动脉粥样硬化斑块与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)的发生及发展密切相关。借助腔内影像学,如血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)、光学相干成像(optical coherence tomography, OCT)和近红外光谱成像(near-infrared spectroscopy, NIRS)可以更为清晰显示斑块大小、体积及细微形态学特征。有研究证实降胆固醇药物通过降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平等途径可实现斑块稳定甚至逆转。本文旨在对采用腔内影像学方法观察降胆固醇治疗对ASCVD患者斑块影响的相关研究作一综述。

**关键词:** 腔内影像学;血管内超声;光学相干成像;近红外光谱成像;降胆固醇治疗;动脉粥样硬化斑块

中图分类号:R541.6 文献标志码:A

### Effects of lipid-lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque evaluated by intravascular imaging

ZHANG Shuang, LI Zhi-fan, QIAN Jie, WU Na-qiong\*

(Cardiometabolic Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

**Abstract:** The progression of atherosclerotic plaque is one of the most important causes of cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). With the help of intravascular imaging, such as intravascular ultrasound (IVUS), optical coherence tomography (OCT) and near-infrared spectroscopy (NIRS), it is possible to show the details of the plaque morphological characteristics. Current research suggested that lipid-lowering drugs lead to plaque stabilization and regression mainly by reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). This review focuses on the effects of lipid-lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque evaluated by intravascular imaging.

**Key words:** intravascular imaging; intravascular ultrasound (IVUS); optical coherence tomography (OCT); near-infrared spectroscopy (NIRS); lipid-lowering therapy; atherosclerotic plaque

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)在我国患病率和致死率逐年上升。动脉粥样硬化斑块进展或者斑块破裂是引起心血管事件的最主要原因之一<sup>[1]</sup>。大量证

据证实低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在内皮下沉积是ASCVD发病的主要病因之一,而且目前大量研究证实降低LDL-C可以有效改善患者预后。腔内影像学方法,包括血管内超声(intravascular ultra-

收稿日期:2021-11-23 修回日期:2022-01-08

\*通信作者(corresponding author): fuwainaqiongwu@163.com

sound, IVUS) 以及光学相干成像 (optical coherence tomography, OCT) 等手段均可以获得血管壁结构以及斑块成分和特征等信息<sup>[2]</sup>。本综述旨在回顾有关腔内影像学方法对于降脂治疗在稳定或逆转动脉粥样硬化斑块影响的相关研究进展。

## 1 腔内影像学斑块特征

IVUS 通过超声波原理采集声学信号进行成像。而 OCT 则通过光学信号对冠脉血管进行成像, 两者都可以获得冠脉横截面图像来检测斑块结构特征<sup>[2]</sup>。

患者心血管事件的发生并不仅仅与斑块数量、病变狭窄程度相关, 而且与斑块的性质也存在紧密联系, 即斑块是否为具备不稳定因素的易损斑块。这是由于不稳定斑块容易发生破裂, 继发腔内血栓形成, 进而导致心血管事件发生。易损斑块其特征一般为薄帽纤维脂质斑块 (thin-cap fibroatheroma, TCFA)、较大坏死核心 (necrotic core, NC) 体积、血管重构活跃、钙化以及炎性反应细胞浸润等<sup>[1, 3-4]</sup>。通过腔内影像学手段可以获得更为细致的斑块结构特征<sup>[2, 4]</sup>。纤维帽变薄、NC 体积增大和点状钙化增加等意味着斑块进展; 反之, 纤维帽增厚、NC 体积缩小以及钙化程度增加等则意味着斑块逆转<sup>[2, 4]</sup>。除 IVUS 和 OCT 外, 基于光谱算法的近红外光谱成像 (near-infrared spectroscopy, NIRS) 还可识别斑块中的脂质成分, 主要可以评价不稳定斑块中脂质核心的大小, 最大脂质核心负荷指数 (lipid core burden index, LCBI) 作为 NIRS 的主要指标, 其中以  $>4$  mm 节段 LCBI ( $\max LCBI_{4\text{mm}}$ ) 的斑块视为不稳定斑块<sup>[2]</sup>。目前认为患者 LCBI 水平较高, 斑块稳定性较差, 则患者预后越差<sup>[5-6]</sup>。

## 2 借助腔内影像学评价传统降脂药物对于斑块影响的相关研究

他汀类药物作为 ASCVD 患者降脂治疗的基石药物, 在临床上广泛使用。业已证实他汀类药物降低 LDL-C 并能有效降低患者主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生率。依折麦布作为肠道胆固醇吸收抑制剂, 在联合他汀类药物的基础上可以进一步降低 LDL-C, 并有效降低患者 MACE 事件发生率。

### 2.1 斑块体积

目前研究认为斑块体积较大的患者预后较差<sup>[2, 4]</sup>。对于斑块体积的研究一般以斑块体积百分比 (percent atheroma volume, PAV) 和斑块总体积 (total atheroma volume, TAV) 为研究对象。既往一系列随机对照试验以及回顾性研究认为他汀类药物降低患者 LDL-C, 从而使得斑块体积减小, 甚至发生斑块逆转。在 ASTEROID 研究中, 采用瑞舒伐他汀 40 mg/d 干预后, 患者 LDL-C 从基线水平的  $(130.4 \pm 34.3)$  mg/dL 降低至  $(60.8 \pm 20.0)$  mg/dL ( $1$  mg/dL LDL-C =  $0.026$  mmol/L LDL-C), 结果显示较基线相比, PAV 减少 0.98%, TAV 减少  $14.7$  mm<sup>3</sup><sup>[7]</sup>。SATURN 研究证实了他汀类药物对斑块体积的长期作用, 随机对患者应用瑞舒伐他汀 40 mg/d 或者阿托伐他 80 mg/d 干预 24 个月, 采用 IVUS 检查发现, PAV 较基线减少  $1.6\% \pm 3.6\%$  ( $P < 0.001$ ), TAV 较基线减少  $(11.0 \pm 23.3)$  mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ), 并且 PAV 的减少与 LDL-C 降低呈正相关<sup>[8]</sup>。STABLE 研究纳入 312 例患者, 随机给予瑞舒伐他汀 40 mg/d 或 10 mg/d 干预 24 个月, 采用虚拟组织成像 IVUS (VH-IVUS) 检测其斑块体积, 结果显示经他汀类药物干预后, TAV、PAV 均较基线显著减少 [TAV ( $202.9 \pm 72.3$ ) mm<sup>3</sup> vs. ( $188.5 \pm 67.8$ ) mm<sup>3</sup>,  $P < 0.01$ ; PAV  $51.4\% \pm 8.3\%$  vs.  $50.4\% \pm 8.8\%$ ,  $P < 0.05$ ]。虽然瑞舒伐他汀 40 mg/d 组的 LDL-C 降低更为显著, 但斑块体积改变程度在两组间无显著差异<sup>[9]</sup>。PURI 等人分析发现, 相较中等强度他汀而言, 高强度他汀可显著减少斑块 TAV 以及 PAV<sup>[10]</sup>。

依折麦布联合他汀类药物可以进一步降低 LDL-C, 部分研究对比了他汀单药和联合用药对患者斑块的影响。HEAVEN 研究入选 89 例稳定性心绞痛患者随机接受阿托伐他汀 80 mg/d 联合依折麦布或者仅使用常规剂量他汀。经 12 个月干预后, 经 VH-IVUS 发现, 联合用药组患者 PAV 减少 0.4%, 而常规组增加 1.4% ( $P < 0.05$ )<sup>[11]</sup>。除在稳定性心绞痛患者外, Hougaard 等纳入 87 例急性冠脉综合征患者, 随机接受阿托伐他汀 80 mg/d 联合依折麦布 (或者安慰剂) 12 个月, IVUS 检查结果显示, 联合依折麦布组 TAV 从基线  $200$  mm<sup>3</sup> 下降至  $189.3$  mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ), PAV 从基线  $40.1\% \pm 8.6\%$

下降至  $39.2\% \pm 9.0\%$  ( $P < 0.05$ )<sup>[12]</sup>。PRECISE-IVUS 研究则同时纳入 100 例急性冠脉综合征患者和 102 例稳定性冠心病患者,随机给予阿托伐他汀单药或阿托伐他汀联合依折麦布,经干预 9~12 个月后,联合用药组 LDL-C 水平降低优于他汀单药组 [ $63.2 \pm 16.3$  mg/dL vs. ( $73.3 \pm 20.3$ ) mg/dL,  $P < 0.001$ ]。经 IVUS 检查,联合用药组 PAV 显著减少 ( $78\%$  vs.  $58\%$ ,  $P < 0.01$ )。并且联合治疗下急性冠脉综合征患者 PAV 以及 TAV 变化较稳定性心绞痛患者更大,鉴于此,针对高危患者联合治疗是有效的治疗手段<sup>[13]</sup>。目前鉴于降脂治疗研究的结果认为,对于患者 LDL-C 为  $1.80 \sim 2.08$  mmol/L 则斑块不会进展,LDL-C 在  $1.80$  mmol/L 以下或者更低,则斑块发生逆转<sup>[4, 7, 11]</sup>。

Lee 等人发现患者经过他汀联合依折麦布干预 3 个月后较他汀单药 LDL-C 降低更显著 [ $-(20.4 \pm 17.1)$  mg/dL vs.  $-(36.8 \pm 17.4)$  mg/dL,  $P < 0.001$ ] ,然而患者基线和随访 TAV 变化无统计学意义,两组的斑块体积改变同样无统计学差异<sup>[14]</sup>。Masuda 等人纳入 51 例稳定性心绞痛患者,随机接受 6 个月瑞舒伐他汀  $5$  mg/d 单药或者联合依折麦布,联合用药组降低 LDL-C 效果显著 ( $P < 0.01$ ) ,然而 IVUS 检查发现联合用药组 PAV 改变并不显著 ( $-13.2\%$  vs.  $-3.1\%$ ,  $P = 0.050$ )<sup>[15]</sup>。ZIPANGU 研究中纳入 131 例稳定型心绞痛患者,随机接受阿托伐他汀联合或不联合依折麦布,干预 9 个月后经 IVUS 检查发现,联合治疗下 PAV 较基线显著减少 ( $50.0\% \pm 9.8\%$  vs.  $49.3\% \pm 9.8\%$ ,  $P < 0.05$ ) ,而他汀单药却没有统计学差异。然而,通过冠脉内镜对斑块颜色的检验发现,他汀单药组和联合组都可以在短期内实现患者黄色斑块分级下降(他汀单药组,  $2.1 \pm 1.1$  vs.  $1.7 \pm 1.0$ ,  $P < 0.01$ ; 联合组,  $2.2 \pm 1.2$  vs.  $1.8 \pm 1.2$ ,  $P < 0.01$ )<sup>[16]</sup>。据目前研究发现,短期降脂治疗的患者斑块体积逆转并不明显,但是短期内患者斑块趋于稳定。

他汀类药物除通过降低 LDL-C 使得斑块体积减小外,还可通过抗炎作用使坏死核心(necrotic core, NC)减小,其中 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和高敏 C-反应蛋白(hypersensitive-CRP, hs-CRP)与患者 NC 改变相关<sup>[17]</sup>。SATURN 研究中,经降脂干预后患者 CRP 降低  $0.2$  mg/L,并且与 NC 改变相关( $r =$

$0.25$ ,  $P = 0.03$ )<sup>[8]</sup>。STABLE 研究同样得出 NC 与 hs-CRP 相关( $r = 0.184$ ,  $P = 0.015$ )<sup>[9]</sup>。

## 2.2 纤维帽厚度

TCFA(斑块核心  $< 65 \mu\text{m}$ )易发生斑块破裂而导致心血管事件。对于斑块纤维帽的检测,OCT 比 IVUS 具备更高的分辨能力,能检测斑块中更为精细的形态学特征<sup>[2, 4, 18]</sup>。CHIA 等人回顾了 48 例接受 OCT 检查的患者,其中使用他汀的患者 LDL-C 水平较低 [ $(2.23 \pm 0.78)$  mmol/L vs.  $(3.26 \pm 0.62)$  mmol/L,  $P < 0.001$ ] ,TCFA 比例无统计学差异 ( $31\%$  vs.  $50\%$ ,  $P = 0.24$ )。但使用他汀后纤维帽出现增厚趋势 ( $78 \mu\text{m}$  vs.  $49 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.07$ )<sup>[19]</sup>。OCT-Formidable 注册研究则回顾了 285 例患者,与未使用他汀组相比,使用他汀组 TCFA 和纤维帽厚度存在显著性差异 [TCFA, 他汀组  $51.3\%$  vs. 非他汀组  $71.9\%$ ,  $P < 0.001$ ; 纤维帽厚度,他汀组 ( $83.1 \pm 50.9$ )  $\mu\text{m}$  vs. 非他汀组 ( $67.1 \pm 47.5$ )  $\mu\text{m}$ ,  $P < 0.01$ ] ,他汀可以稳定斑块并减少斑块破裂(他汀组  $55.3\%$  vs. 非他汀组  $76.3\%$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[3]</sup>。IBIS-4 研究同样采用瑞舒伐他汀  $40$  mg/d 干预 13 个月,患者纤维帽厚度从基线 ( $64.9 \pm 19.9$ )  $\mu\text{m}$  增加至 ( $87.9 \pm 38.1$ )  $\mu\text{m}$  ( $P < 0.01$ ) ,并且  $69.2\%$  TCFA 逆转为非 TCFA 形态<sup>[20]</sup>。以上研究均发现他汀类药物可以增加患者纤维帽厚度,此外不同强度他汀的研究中,EASY-FIT 研究认为不仅  $20$  mg/d 阿托伐他汀比  $5$  mg/d 阿托伐他汀降低 LDL-C 显著 ( $-46\%$  vs.  $-38\%$ ,  $P < 0.01$ ) ,并且增加纤维帽厚度也更为显著 ( $69\%$  vs.  $17\%$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[21]</sup>。较 EASY-FIT 研究采用最大剂量  $20$  mg/d 的阿托伐他汀相比,而后的 2 组 RCT 研究对患者随机使用阿托伐他汀  $60$  mg/d 或  $20$  mg/d,12 个月后发现高强度他汀对于患者纤维帽厚度改变更为显著,高强度他汀更为有效地稳定斑块<sup>[22-23]</sup>。STABLE 研究发现经他汀类干预后 TCFA 从基线  $44\%$  降至  $20\%$  ( $P < 0.001$ )<sup>[9]</sup>。以上研究均针对他汀类对纤维帽厚度的长期影响,而 ESCORT 研究则通过患者接受阿托伐他汀  $4$  mg/d 干预时间不同,探究接受 3 周、36 周他汀治疗对纤维帽厚度影响。3 周随访结果显示患者纤维帽厚度增加 ( $160 \mu\text{m}$  vs.  $140 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.05$ )<sup>[24]</sup>。该研究发现短期他汀治疗就可以增加患者纤维帽厚度。

### 2.3 脂质核心

在识别斑块脂质成分上,NIRS较OCT和IVUS更为敏感<sup>[2,5]</sup>。YELLOW研究纳入87例患者,随机接受40 mg/d瑞舒伐他汀或者标准强度他汀,经NIRS检查发现,高强度他汀组LCBI显著降低,而标准强度组则没有显著变化,高强度他汀较低强度对maxLCBI<sub>4mm</sub>改变更为明显<sup>[25]</sup>。除此之外,Honda等纳入49例患者,发现HDL与maxLCBI<sub>4mm</sub>改变相关( $P<0.001$ ),但LDL-C降低和脂质核心减少之间却无显著相关性( $P=0.63$ )<sup>[26]</sup>。现阶段的研究结果还存在一定争议,可能与研究本身样本量较小、观察时间较短以及其他一些混杂因素有关。

### 2.4 钙化

钙化斑块在动脉粥样硬化患者中常见,现有研究认为钙化程度和不同钙化类型与心血管事件发生密切相关,其中点状钙化(钙化直径 $<3\text{ mm}$ )更容易导致患者斑块破裂<sup>[2,4]</sup>。研究认为斑块体积改变也与钙化相关,高强度他汀治疗不仅促进斑块体积的减小,而且还会引起钙化程度的增加。尤其高剂量他汀显著提升斑块钙化程度,而钙化程度较高的斑块较为稳定<sup>[10,27]</sup>。如SATURN研究发现患者在长期使用他汀的情况下较基线患者钙化密度增加 $0.32\text{ mm}^3$ ( $P<0.01$ ),钙化体积增加<sup>[8]</sup>。

## 3 借助腔内影像学评价 PCSK9 抑制剂对于斑块影响的相关研究

除他汀类药物和依折麦布外,新近上市的PCSK9抑制剂亦可显著降低LDL-C。GLAGOV研究纳入968例患者随机接受PCSK9抑制剂evolcumab 420 mg/d或者安慰剂。经过76周干预后,与安慰剂组相比,PCSK9组患者经时间加权的LDL-C水平较低( $93\text{ mg/dL vs. }36.6\text{ mg/dL}$ , $P<0.001$ ),PAV在PCSK9组降低0.95%,显著优于安慰剂组(增加0.05%)( $P<0.001$ ),而TAV在两组间亦存在显著差异(PCSK9组 $-5.8\text{ mm}^3$  vs. 安慰剂组 $-0.9\text{ mm}^3$ , $P<0.001$ )<sup>[28]</sup>。ODYSSEY J-IVUS研究,206例患者随机接受PCSK9抑制剂和他汀36周干预后,PCSK9抑制剂组患者的LDL-C下降更为显著

( $P<0.0001$ )。虽然,PCSK9组患者PAV、TAV改善比例更高,但两组间改变并无统计学意义<sup>[29]</sup>。借助NIRS和IVUS,Hideaki等人纳入53例患者使用PCSK9抑制剂或者高强度他汀,12个月后经NIRS-IVUS随访患者,分析显示TAV和PAV改变与患者LDL-C改变相关(TAV, $r=0.316$ , $P<0.01$ ; PAV, $r=0.386$ , $P<0.001$ ),PCSK9组的患者maxLCBI<sub>4mm</sub>显著降低[ $57.0(0\sim 223.0)$  vs.  $25.5(-5.5\sim 119.3)$ , $P<0.01$ ]<sup>[30]</sup>。

除斑块体积外,Yano等人报道OCT观察发现,较仅使用他汀的患者,在他汀基础上联合使用PCSK9抑制剂可以增加患者纤维帽厚度<sup>[31]</sup>。高飞等人同样在他汀基础上联合PCSK9抑制剂,发现联合用药可进一步降低患者LDL-C水平[( $1.72\pm 0.51$ ) mmol/L vs. ( $0.96\pm 0.59$ ) mmol/L,  $P<0.0001$ ],并且纤维帽厚度增加显著( $18\text{ }\mu\text{m vs. }13.2\text{ }\mu\text{m}$ , $P<0.05$ )<sup>[32]</sup>。脂蛋白a[Lp(a)]作为心血管疾病发病残余风险的重要因素也同样受到重视,Niccoli等人研究发现高水平Lp(a)水平是不稳定的高危斑块形成的独立危险因素(罪犯血管狭窄、形成TCFA和脂质弧变大)<sup>[33]</sup>。而PCSK9抑制剂作为目前可以降低患者Lp(a)的药物,Muramatsu等人借助OCT发现高水平Lp(a)和TCFA密切相关( $P=0.001$ )。尤其在同时伴有LDL-C $>100\text{ mg/dL}$ 的情况下,Lp(a)水平和斑块纤维帽厚度相关<sup>[34]</sup>。Omori等人回顾了5例使用PCSK9抑制剂患者的9根狭窄 $\geq 50\%$ 的血管,LDL-C水平从 $115\text{ mg/dL}$ 降低至 $44\text{ mg/dL}$ ( $P<0.01$ )。经NIRS检查,病变处maxLCBI<sub>4mm</sub>从基线442显著下降至191( $P<0.01$ )<sup>[35]</sup>。在更大样本量研究中,Ota等人同样也发现使用PCSK9抑制剂后患者maxLCBI<sub>4mm</sub>下降显著( $P=0.01$ ),并且其报道maxLCBI<sub>4mm</sub>的改变与LDL-C降低程度相关<sup>[30]</sup>。目前借助腔内影像学探讨PCSK9抑制剂对斑块的影响仍需要更多的研究。

综上所述,目前借助腔内影像学手段可以提供斑块结构及特征等方面更为细致和更为客观的图像,并可以帮助医生识别高危斑块。利用腔内影像学手段可为发现降脂治疗(包括他汀类药物、依折麦布以及新型降脂药物PCSK9抑制剂等)对斑块的稳定和逆转提供有力证据。

## 参考文献:

- [1] TAKATA K, IMAIZUMI S, ZHANG B, *et al.* Stabilization of high-risk plaques [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6: 304-321.
- [2] MINTZ GS, GUAGLIUMI G. Intravascular imaging in coronary artery disease[J]. *Lancet*, 2017, 390: 793-809.
- [3] GILI S, IANNACCONE M, COLOMBO F, *et al.* Effects of statins on plaque rupture assessed by optical coherence tomography in patients presenting with acute coronary syndromes: insights from the optical coherence tomography (OCT)-FORMIDABLE registry [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19: 524-531.
- [4] AHMADI A, ARGULIAN E, LEIPSIC J, *et al.* From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC State-of-the-Art Review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74: 1608-1617.
- [5] WAKSMAN R, DI MARIO C, TORGUSON R, *et al.* Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 394: 1629-1637.
- [6] SCHURMAN AS, VROEGINDEWEY M, KARDYS I, *et al.* Near-infrared spectroscopy-derived lipid core burden index predicts adverse cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease during long-term follow-up [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39: 295-302.
- [7] 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: 1556-1565.
- [8] PURI R, LIBBY P, NISSEN SE, *et al.* Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15: 380-388.
- [9] PARK SJ, KANG SJ, AHN JM, *et al.* Effect of statin treatment on modifying plaque composition: adouble-blind, randomized study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 1772-1783.
- [10] PURI R, NICHOLLS SJ, SHAO M, *et al.* Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1273-1282.
- [11] KOVARNIK T, MINTZ GS, SKALICKA H, *et al.* Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study [J]. *Circ J*, 2012, 76: 176-183.
- [12] HOUGAARD M, HANSEN HS, THAYSSSEN P, *et al.* Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial; Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18: 110-117.
- [13] TSUJITA K, SUGIYAMA S, SUMIDA H, *et al.* Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 495-507.
- [14] LEE JH, SHIN DH, KIM BK, *et al.* Early effects of intensive lipid-lowering treatment on plaque characteristics assessed by virtual histology intravascular ultrasound [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 1087-1094.
- [15] MASUDA J, TANIGAWA T, YAMADA T, *et al.* Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2015, 56: 278-285.
- [16] UEDA Y, HIRO T, HIRAYAMA A, *et al.* Effect of ezetimibe on stabilization and regression of intracoronary plaque - The ZIPANGU Study [J]. *Circ J*, 2017, 81: 1611-1619.
- [17] KUBO T, MATSUO Y, HAYASHI Y, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein and plaque composition in patients with stable angina pectoris: a virtual histology intravascular ultrasound study [J]. *Coron Artery Dis*, 2009, 20: 531-535.
- [18] KUBO T, INO Y, MINTZ GS, *et al.* Optical coherence tomography detection of vulnerable plaques at high risk of developing acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021.doi:10.1093/ehjci/jeab028.
- [19] CHIA S, RAFFEL OC, TAKANO M, *et al.* Association of statin therapy with reduced coronary plaque rupture: an

- optical coherence tomography study [J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19: 237-242.
- [20] RÄBER L, KOSKINAS KC, YAMAJI K, *et al.* Changes in coronary plaque composition in patients with acute myocardial infarction treated with high-intensity statin therapy (IBIS-4): a serial optical coherence tomography study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12: 1518-1528.
- [21] KOMUKAI K, KUBO T, KITABATA H, *et al.* Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 2207-2217.
- [22] WANG Z, CHO YS, SOEDA T, *et al.* Three-dimensional morphological response of lipid-rich coronary plaques to statin therapy: a serial optical coherence tomography study [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27: 350-356.
- [23] HOU J, XING L, JIA H, *et al.* Comparison of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on fibrous cap and atheroma volume of coronary lipid-rich plaque using serial optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117: 800-806.
- [24] NISHIGUCHI T, KUBO T, TANIMOTO T, *et al.* Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome: The ESCORT Study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11: 829-838.
- [25] 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: 21-29.
- [26] HONDA S, SIDHARTA SL, SHISHIKURA D, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol associated with change in coronary plaque lipid burden assessed by near infrared spectroscopy [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 110-116.
- [27] LEE SE, CHANG HJ, SUNG JM, *et al.* Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: The PARADIGM Study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11: 1475-1484.
- [28] NICHOLLS SJ, PURI R, ANDERSON T, *et al.* Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2016, 316: 2373-2384.
- [29] AKO J, HIBI K, TSUJITA K, *et al.* Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome-The ODYSSEY J-IVUS Trial [J]. *Circ J*, 2019, 83: 2025-2033.
- [30] OTA H, OMORI H, KAWASAKI M, *et al.* Clinical impact of PCSK9 inhibitor on stabilization and regression of lipid-rich coronary plaques: a near-infrared spectroscopy study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021. doi:10.1093/ehjci/jeab034.
- [31] YANO H, HORINAKA S, ISHIMITSU T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2020, 75: 289-295.
- [32] GAO F, WANG ZJ, MA XT, *et al.* Effect of alirocumab on coronary plaque in patients with coronary artery disease assessed by optical coherence tomography [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20: 106. doi: 10.1186/s12944-021-01528-3.
- [33] NICCOLI G, CIN D, SCALONE G, *et al.* Lipoprotein (a) is related to coronary atherosclerotic burden and a vulnerable plaque phenotype in angiographically obstructive coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246: 214-220.
- [34] MURAMATSU Y, MINAMI Y, KATO A, *et al.* Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 24: 100382. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100382.
- [35] OMORI H, OTA H, HARA M, *et al.* Effect of PCSK-9 inhibitors on lipid-rich vulnerable coronary plaque assessed by near-infrared spectroscopy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13: 1639-1641.