

在冠状动脉移植术中他汀类药物应用于静脉移植后狭窄机制研究进展

马宪鲁, 张培喜, 周成运

(济宁市第一人民医院心外科, 山东省济宁市 272011)

[关键词] 冠状动脉旁路移植; 他汀类; 静脉移植; 内皮功能

[摘要] 相比于左侧乳内动脉及桡动脉, 大隐静脉在冠状动脉移植后的长期通畅率较低。一系列的临床试验和观察研究表明他汀类药物在静脉移植通畅率治疗上有显著的益处。除了能降低血脂外, 他汀类药物可以在移植静脉的血管壁上直接抑制甲羟戊酸途径发挥多效性, 并且可以降低小 GTP 酶比如 Rho 和 Rac 的香叶酰化。他汀类药物能够改善内皮功能的同时减少血管炎性反应及氧化应激, 并且抑制平滑肌细胞的增殖与迁移。为了能将这些机制安全地运用到临床实践中, 更多的临床试验需要聚焦于他汀类药物对静脉移植通畅率的干预作用, 文章将对上述问题做一综述。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

Advances in the application of statins to stenosis after vein graft in coronary artery bypass graft surgery

MA Xianlu, ZHANG Peixi, ZHOU Chengyun

(Department of Cardiac Surgery, Jining NO. 1 People's Hospital, Jining, Shandong 272011, China)

[KEY WORDS] coronary artery bypass grafting; statins; vein grafts; endothelial function

[ABSTRACT] Saphenous vein grafts used in coronary artery bypass graft surgery suffer from lower patency rates of long term compared with left internal mammary artery and radial artery. A number of clinical trials and observational studies have demonstrated a significant benefit of statin treatment on vein graft patency. Statins exert pleiotropic effects by direct inhibition of the mevalonate pathway in the wall of these grafts. This leads to reducing geranylgeranylation of small GTPases such as Rho and Rac. Through this LDL-independent mechanism, statins can improve endothelial function and reduce vascular inflammation and oxidative stress, and inhibit the proliferation and migration of smooth muscle cell. Although the existing evidence support a beneficial effect of statins on vein grafts biology, more clinical trials focused on the effect of aggressive statin treatment on vein graft patency are required, in order to safely translate this strategy into clinical practice. This article will make a discussion of the issues.

目前冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 仍是治疗终末期冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的首要治疗方法。虽然左乳内动脉 (left internal mammary artery, LIMA) 是左前降支血管血运重建的首选^[1], 并且越来越多的医疗机构采用一侧或双侧桡动脉 (radial artery, RA) 作为移植血管材料达到全动脉化 CABG。早期的 CABG 术中所需要大量的移植血管使得自体大隐静

脉 (saphenous vein grafts, SVG) 成为最常用的血管移植材料, 但现阶段 CABG 术后 5 ~ 10 年的患者数量逐步增加, 术后 SVG 的远期通畅率一直是影响患者生活质量的主要因素。研究表明, 冠状动脉移植术后第一年静脉移植失败率高达 20%, SVG 在术后 1、5、10 年的通畅率分别是 78%、65%、57%, 而 LIMA 则是 93%、88% 以及 90%^[2], CABG 术后第一年 SVG 失败的最常见的机制是急性血栓形成及内

[收稿日期] 2018-10-26

[修回日期] 2019-01-27

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2016WS0152)

[作者简介] 马宪鲁, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉疾病的外科诊疗, E-mail 为 maxianlu@163.com。通信作者周成运, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的外科诊疗, E-mail 为 474752099@qq.com。

膜增生,在此后的阶段是动脉粥样硬化^[3]。此外 SVG 还受血管直径、获取血管技术以及血管吻合技术的影响。目前极少医疗机构因 SVG 移植后狭窄而采取再次手术治疗,从而加强药物辅助治疗来提升血管的远期通畅具有重要意义。在这个意义上,他汀类药物因其广泛的降脂能力及多效性成为患者 CABG 术后改善疗效的首选药物。本文回顾性总结了他汀类药物在 SVG 通畅率的作用并且讨论了其在 SVG 生物学中的具体影响。

1 他汀类在 CABG 术后临床应用结果

在过去的 10 年间,他汀类药物的应用已经在心血管事件的二级预防措施中被确认为关键性环节^[4]。CABG 围手术期强化他汀类药物治疗作为一个潜在的方向正在被广泛的研究。CABG 术后使用负荷剂量他汀类药物可以显著降低患者低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平及心肌梗死、二次 CABG 手术等不良心脏事件发生^[5]。另外,CABG 术前 3~7 天连续使用阿托伐他汀 20 mg/d 能够持续性降低阵发性心房颤动的发生率^[6]。然而,Hong 等^[7]研究显示匹伐他汀在心肌梗死后模型的主要最终治疗中对 PCI 术后及非心脏手术展示出了强大的保护作用而对 CABG 仅是一个作用趋势,这可能与可用的 CABG 研究数据较少有关。在 SVG 相关疾病背景下,具有里程碑意义的 POST-CABG 多中心随机试验显示,洛伐他汀±消胆胺在 CABG 后的强化 LDL 降低治疗中(目标水平低于 85 mg/dL),相比于更为保守的治疗(目标水平低于 140 mg/dL)来说,能够明显延迟 SVG 后的动脉粥样硬化改变^[8]。积极的他汀类药物治疗维持 LDL 中位水平(79 mg/dL)对减少术后并发症的风险具有显著益处,包括 CABG 后的冠状动脉血运重建的需要。CABG 最新的 ACC/AHA 指南确认了他汀类药物对 LDL 降低治疗在 SVG 疾病预防中的关键作用,并建议在高危患者中 LDL 最佳治疗目标水平<100 mg/dL 甚至<70 mg/dL^[9]。

2 甲羟戊酸途径:他汀类药物在静脉移植的多效性影响

他汀类药物通过阻断底物酶的结合方式来发挥抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶的作用^[10]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine

dinucleotide phosphate, NADPH) 介导的 HMG-CoA 还原是甲羟戊酸途径的限速步骤,其负责人类内源性胆固醇生物合成。甲羟戊酸途径中通过底物乙酰辅酶 A (acetyl-CoA) 来合成二甲基烯丙基焦磷酸盐 (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP) 和异丙烯基焦磷酸盐 (isopentenyl pyrophosphate, IPP), 它们的前体是异戊二烯和地角鲨烯与胆固醇的合成产物^[11]。因此,他汀类药物通过抑制甲羟戊酸途径导致内源性胆固醇合成减少和 LDL 水平降低,因为胆固醇是 LDL 分子的主要成分。降低 LDL 水平导致氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL) 的含量减低,从而延缓动脉粥样硬化的过程^[12]。

另外,甲羟戊酸途径的下游中间体类异戊二烯基焦磷酸盐 (isoprenoids farnesylpyrophosphate, FPP) 和香叶基-香叶基焦磷酸盐 (geranyl-geranylpyrophosphate, GGPP) 是蛋白异戊烯基化的重要调节体,是涉及异戊二烯单元翻译后修饰的重要介质。蛋白异戊烯基化的主要目标是三磷酸鸟苷 (guanosinetriphosphate, GTP) 酶家族 (Rho, Rac, Ras 等), Rho 的香叶酰化允许脂质锚定到膜上并且激活 Rho 激酶^[13]。由于甲羟戊酸途径在内皮细胞、血管平滑肌细胞等血管细胞中是有活性的,所以他汀类药物通过抑制甲羟戊酸途径同时也抑制这些细胞增生的过程^[14]。这也解释了他汀类药物所谓“多效性”的重要部分。

3 他汀类药物与静脉移植失败机制见解

3.1 他汀类药物与 SVG 的内皮功能

冠状动脉移植术后,SVG 的内皮由于暴露在动脉血流中,特别容易被破坏及产生功能障碍。内皮功能障碍的特征是一氧化氮 (nitric oxide, NO) 在动脉和静脉内皮的生物利用度降低^[15]。NO 的生物利用度绝大多数体现在动脉壁上,而在静脉的利用度是有限的。然而,内皮功能在 SVG 的动态平衡中作为一个关键特征已被广泛接受,从而在 CABG 术后内皮细胞的 NO 利用度已成为 SVG 的合理治疗靶向。事实上,SVG 产生的 NO 可能在短期和长期静脉移植通畅中起关键作用,因为它具有血管舒张、抗血栓形成和抗炎特性^[16]。此外,长期维持足够的 NO 生物利用度也可能在这些移植中发挥抗动脉粥样硬化作用,改善其长期通畅性。

积极的他汀类药物治疗与 SVG 的内皮功能改善有关。Margaritis 等^[17]通过血流介导扩张的评估中发现,在随机实验中 4 周的辛伐他汀治疗比依泽

替米贝能更好的改善内皮功能,这个过程与 LDL 的降低又是独立的。LDL 与胆固醇是 SVG 内皮功能障碍的主要决定因素,即便在 CABG 术前短期的他汀类药物应用,都可以迅速改善内皮功能,不论是动脉还是静脉^[18]。然而,已经证明他汀类药物通过直接抑制血管壁中的 HMG-CoA 还原酶对内皮功能产生直接影响,并且独立于对 LDL 水平的任何影响,成为识别甲羟戊酸途径作为改善 SVG 生物学特性合理的直接治疗靶点^[10]。

通过普伐他汀孵育分离内皮细胞能够显著增加内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性及后续的 NO 生物利用度,这被认为是通过他汀类药物介导抑制 Rho 的香叶酰化使得 eNOS mRNA 进行稳定的表达引起的^[19]。用匹伐他汀或氟伐他汀孵育人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)来激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 Akt(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt, PI3K/PKA)途径,使得 eNOS 的磷酸化增强及活性增加^[20]。类似地,通过他汀类药物孵育 HUVEC 能够增加 eNOS 和抗衰老因子 1 的表达来抑制过氧化氢诱导的内皮衰老^[21]。此外,通过瑞舒伐他汀治疗敲除载脂蛋白 E 基因的大鼠能够显著降低小窝蛋白 1(一种结合在 eNOS 且抑制其酶活性的分子)的表达^[22]。eNOS 产生 NO 的能力取决于它的必需辅助因子四氢生物喋呤(tetrahydrobiopterin, BH4)的结合能力,GTP 环化水解酶(GTP cyclohydrolase, GTPCH)是 BH4 生物合成中的限速酶,氟伐他汀孵育的 HUVEC 能够显著上调 GTPCH 基因表达改善 NO 释放^[23]。Antoniades 等^[24]的早期研究表明,术前 3 天采用高剂量阿托伐他汀治疗通过改善 SVG 和 LIMA 移植中的 eNOS 偶联来改善内皮功能和血管氧化还原状态,这是由于编码 GTPCH 的 GCH1 基因上调导致 BH4 生物利用度增加所介导的,这种作用是由于在血管壁内直接抑制 HMG-CoA 还原酶造成的,与 LDL 降低无关。因此,他汀类药物治疗通过不同的机制来改善 eNOS 基因表达和活性,有助于提高 NO 的生物利用度和内皮功能的改善。

3.2 他汀类药物与 SVG 的血管痉挛及急性血栓形成

内皮素 1(endothelin-1, ET-1)和血管紧张素能够拮抗 NO 的血管扩张作用,并且在血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)迁移增殖及新生内膜形成中具有潜在影响^[25]。近期研究发现他汀类药物通过 Rho 介导机制抑制前内皮素原 1 基

因表达,同时在该项研究中,辛伐他汀通过增强 NO 释放来减弱小鼠左心室、肺动脉及冠状动脉血管中 ET-1 的收缩反应^[26]。因此,他汀类药物可能有助于预防 CABG 后 SVG 的痉挛。

血小板活化和血栓形成是 SVG 急性衰竭的重要机制,马士程等^[27]在大鼠大脑总动脉急性脑梗死模型研究中,给予阿托伐他汀可以抑制血小板聚集和血栓形成,并协同溶栓药物。他汀类药物通过改善其细胞内氧化还原状态,来减弱血栓依赖性血小板活化和改良血小板聚集,从而治疗高胆固醇血症^[28]。通过这种方式,他汀类药物给药可以为 SVG 提供抗急性血栓形成的作用,而与其 LDL 降低作用无关。

3.3 他汀类药物与 SVG 的内膜增生

SVG 中内膜增生的特征在于 VSMC 的迁移和增殖,细胞外基质累积在内膜最后形成斑块。他汀类药物通过甲羟戊酸可逆机制来减弱冠状动脉移植血管的内膜增生能力,并通过阻碍 Rho/ROCK 在内皮细胞中的特异性激活来抑制静脉移植物的内膜增生^[29]。根据这些发现,在人脐静脉 VSMC 的循环离体模型中,他汀类药物通过抑制 RhoA/ROCK 途径阻止其内膜增生,同样的机制介导辛伐他汀抑制基质金属蛋白酶 9 的分泌来抑制内膜增生^[30]。

3.4 他汀类药物与 SVG 的血管炎症

动脉粥样硬化主要是一种炎症过程,由于促炎细胞因子和细胞黏附分子的水平升高,单核细胞从循环中迁移至内皮间隙^[31]。辛伐他汀孵育内皮细胞和单核细胞通过抑制蛋白香叶酰化降低趋化因子受体和促炎因子基因的表达。在 HUVEC 上,辛伐他汀的治疗减少了通过 TNF- α 介导的单核细胞募集反应^[32]。在载脂蛋白 E/LDL 受体双重敲除小鼠中,口服阿托伐他汀降低了单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的循环水平,同时抑制了血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)在动脉粥样硬化斑块形成过程中的表达^[33]。在胆固醇水平正常人群中,辛伐他汀通过抑制 CC 趋化因子受体 2(CC chemokine receptor 2, CCR)减轻单核细胞募集反应^[34]。

3.5 他汀类药物与 SVG 的氧化还原状态调节

氧化应激是增加血管内皮功能障碍及动脉粥样硬化的主要决定因素,线粒体源性活性氧族(reactive oxygen species, ROS)正日益被确认为血管氧化应激的重要贡献者,对动脉粥样硬化有显著作

用。在脉管系统中 ROS 的主要细胞酶源是 NADPH 氧化酶,是从分子氧形成的通过降低 NADPH 超氧化物的酶复合物^[35]。Antoniades 等^[24]证实在 CABG 手术前使用高剂量阿托伐他汀治疗,显著降低人 SVG 中总 NADPH 氧化酶衍生的血管超氧化物。这是由甲羟戊酸可逆性降低所介导的 Rac1 活化及其相关膜易位来调节的。

他汀类药物不仅能通过降低 LDL 胆固醇和抑制促氧化酶系统而且还能通过增强内源性抗氧化防御能力来改善血管氧化还原状态,同时也可上调冠心病合并高血压病、糖尿病患者的冠状动脉血管的过氧化氢酶的表达减少氧化应激程度^[36]。辛伐他汀能够提高大鼠和人类 VSMC 血红素加氧酶 1 (oxygenase 1, HO-1) 的水平,HO-1 作为一种重要的抗氧化酶,通过减少氧化应激来介导他汀类药物的一些抗炎作用^[37]。Margaritis 等^[17]随机试验研究表明,相比于依泽替米贝,他汀类药物能够显著增加细胞外超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性。类似地,在心力衰竭患者的研究中,辛伐他汀能够显著增加内皮细胞 SOD 的活性来降低氧化应激作用^[38]。

通过对血管氧化还原状态的影响,他汀类药物也影响血管内的氧化还原敏感性转录途径,如核因子 κ B (nuclear factor kappaB, NF- κ B) 和激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1)。这些途径诱导血管壁上各种促炎性反应、促血栓形成及总体动脉粥样硬化分子如细胞因子、趋化因子及黏附分子等的表达,NF- κ B 是通过氧化应激和促炎症刺激的 GGPP/FPP 依赖方式来激活的^[39]。Giordano 等^[40]研究表明阿托伐他汀能够通过改变细胞内氧化还原状态并增加 NF- κ B 抑制剂 I κ B 的水平来抑制内皮细胞和 VSMC 中 NF- κ B 的激活。以这种方式,他汀类药物可以减弱 SVG 动脉粥样硬化过程中的氧化应激和炎症的协同影响。

因此,他汀类药物通过提高内源性抗氧化防御和抑制血管壁中 ROS 酶源的产生,对 SVG 的氧化还原状态发挥多重作用。抑制移植血管壁中的氧化还原信号是否与改善通畅性和更好的临床结果相关联仍有待研究。

4 亲脂性与亲水性他汀类的作用差异:“血管”他汀类药物的概念

肝细胞是产生 LDL 的主要细胞,也是他汀类药物被摄取的主要场所,对他汀类药物的吸收主要取

决于主动转运和被动扩散。然而,对于非肝细胞而言可能不是这样,这些细胞对他汀类药物的选择可以显著影响细胞内的药物水平。更具体地说,亲脂性他汀类药物如阿托伐他汀和辛伐他汀(也称为“血管他汀类药物”)比亲水性他汀类如瑞舒伐他汀更容易在细胞膜上扩散^[41],这也解释了上述观察到的他汀类药物对脉管系统的影响,不同的他汀类药物离体孵育人原代 VSMC 的比较研究发现亲脂性他汀类药物对细胞迁移和增殖的保护作用显著高于亲水性他汀类药物。由此,他汀类药物治疗的类型可能会影响血管多效性的程度,但需要更多的临床证据才能得出结论。

5 结 论

目前,早期接受 CABG 术患者大多常规使用 SVG,但其短期和长期通畅率远低于 LIMA 或者 RA。因此,针对这些患者的研究方向重要的是确定针对 SVG 生物学的新药物策略,以改善这些移植物的通畅率。他汀类药物无疑能够改善接受 PCI 或 CABG 冠状动脉血运重建患者后期血管二级预防的临床效果。事实上,他汀类药物可以减少 SVG 的血管氧化应激,提高 NO 的生物利用度,减少血管炎症,这些都是 SVG 再狭窄机制的重要组成部分。此外,他汀类药物还具有全身抗血栓形成和抗炎作用,因此可用于预防 CABG 后的急性 SVG 狭窄。

总之,他汀类药物在二级预防中提供了特别有用的药理学干预,并改善了 CABG 后的临床疗效。这只是部分他汀类药物对 SVG 生物学的有益影响,仍需要详细探讨其影响人类 SVG 短期和长期通畅的分子机制。这将确定这些移植物中的新型治疗靶点,并可能促进未来针对 SVG 生物学的新药理学策略的发展。

[参考文献]

- [1] zülkü M, Aygün F. Effect of LIMA harvesting technique on postoperative drainage in off-pump CABG[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2016, 31(2): 120-126.
- [2] Oshima H, Tokuda Y, Araki Y, et al. Predictors of early graft failure after coronary artery bypass grafting for chronic total occlusion [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 23(1): 142-149.
- [3] Yang J, Wang L, Li H, et al. Distal anastomosis support for coronary artery bypass grafting: a new surgical technique and current outcomes[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(11): 1224-1230.

- [4] Khan H, Uzzaman M, Benedetto U, et al. On- or off-pump coronary artery bypass grafting for octogenarians: a meta-analysis of comparative studies involving 27,623 patients [J]. *Int J Surg*, 2017, 22(47): 42-51.
- [5] 程斌, 穆军升, 张健群, 等. 冠状动脉旁路移植术后使用负荷剂量他汀类药物中长期疗效的 Meta 分析[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(11): 679-682.
- [6] Carrascal Y, Arnold RJ, De la Fuente L, et al. Efficacy of atorvastatin in prevention of atrial fibrillation after heart valve surgery in the PROFACE trial (PROphylaxis of post-operative atrial Fibrillation After Cardiac surgEry) [J]. *J Arrhythm*, 2016, 32(3): 191-197.
- [7] Hong YJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Efficacy and safety of pitavastatin in patients with acute myocardial infarction: livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(4): 656-667.
- [8] Domanski M, Tian X, Fleg J, et al. Pleiotropic effect of lovastatin, with and without cholestyramine, in the post coronary artery bypass graft (Post CABG) trial [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(8): 1023-1027.
- [9] Ronan G, Wolk MJ, Bailey SR, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease; a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *J Nucl Cardiol*, 2014, 21(1): 192-220.
- [10] Martín-Navarro CM, Lorenzo-Morales J, Machin RP, et al. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and application of statins as a novel effective therapeutic approach against *acanthamoeba* infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(1): 375-381.
- [11] Wang M, Wang D, Zhang Q, et al. Identification and cytochemical immunolocalization of acetyl-CoA acetyltransferase involved in the terpenoid mevalonate pathway in *Euphorbia helioscopia laticifers* [J]. *Bot Stud*, 2017, 58(1): 62-73.
- [12] Damián-Zamacona S, Toledo-Ibelle P, Ibarra-Abundis MZ, et al. Early transcriptomic response to LDL and ox-LDL in human vascular smooth muscle cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163924.
- [13] Sawada N, Liao JK. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. *Antioxidants & redox signaling* [J]. 2014, 20(8): 1251-1267.
- [14] Matera MG, Calzetta L, Gritti G, et al. Role of statins and mevalonate pathway on impaired HDAC2 activity induced by oxidative stress in human airway epithelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 832(5): 114-119.
- [15] Luo M, Tian R, Lu N. Nitric oxide protected against NADPH oxidase-derived superoxide generation in vascular endothelium: Critical role for heme oxygenase-1 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 126(27): 549-554.
- [16] Sartoretto SM, Santos FF, Costa BP, et al. Involvement of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptor ESR2 (ER β) in the vascular dysfunction in female type 1 diabetic rats [J]. *Life Sci*, 2019, 216(1): 279-286.
- [17] Margaritis M, Channon KM, Antoniadou C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8): 1198-1215.
- [18] McKavanagh P, Yanagawa B, Zawadowski G, et al. Management and prevention of saphenous vein graft failure: a review [J]. *Cardiol Ther*, 2017, 6(2): 203-223.
- [19] Li H, Wang C, Sun J, et al. Pravastatin decreases infarct size induced by coronary artery ischemia/reperfusion with elevated eNOS expression in rats [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1): 154-160.
- [20] Jing C, Guo M, Bao X, et al. Pitavastatin up-regulates eNOS production by suppressing miR-155 expression in lipopolysaccharide-stimulated human umbilical vein endothelial cells [J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(5): 12282-12292.
- [21] Ahmad KA, Ze H, Chen J, et al. The protective effects of a novel synthetic β -elemene derivative on human umbilical vein endothelial cells against oxidative stress-induced injury: involvement of antioxidation and PI3k/Akt/eNOS/NO signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106(10): 1734-1741.
- [22] 吕文轩, 李文耀, 范思佳, 等. 瑞舒伐他汀对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的治疗作用及其机制 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2016, 42(2): 240-244.
- [23] Aoki C, Nakano A, Tanaka S, et al. Fluvastatin upregulates endothelial nitric oxide synthase activity via enhancement of its phosphorylation and expression and via an increase in tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(1): 55-61.
- [24] Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. Preoperative atorvastatin treatment in CABG patients rapidly improves vein graft redox state by inhibition of Rac1 and NADPH-oxidase activity [J]. *Circulation*, 2010, 122

- (11): 66-73.
- [25] Mu YP, Huang QH, Zhu JL, et al. Magnesium attenuates endothelin-1-induced vasoreactivity and enhances vasodilatation in mouse pulmonary arteries: modulation by chronic hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Exp Physiol*, 2018, 103(4): 604-616.
- [26] Chen IC, Tan MS, Wu BN, et al. Statins ameliorate pulmonary hypertension secondary to left ventricular dysfunction through the Rho-kinase pathway and NADPH oxidase[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(4): 443-457.
- [27] 马士程, 陈立云, 张敏, 等. 阿托伐他汀对大鼠中动脉阻塞大鼠尿酸酶溶栓治疗的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(1): 87-89.
- [28] Toso A, De Servi S, Leoncini M, et al. Effects of statin therapy on platelet reactivity after percutaneous coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(3): 355-361.
- [29] Yin E, Hara M, Uchiyama M, et al. Graft protective effect of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin in murine cardiac allograft transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(9): 2804-2806.
- [30] Osgood MJ, Hocking KM, Voskresensky IV, et al. Surgical vein graft preparation promotes cellular dysfunction, oxidative stress, and intimal hyperplasia in human saphenous vein[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(1): 202-211.
- [31] Kim YH, Noh JR, Hwang JH, et al. *Sicyos angulatus* ameliorates atherosclerosis through downregulation of aortic inflammatory responses in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5863-5870.
- [32] Imanparast F, Faramarzi MA, Vatannejad A, et al. mZD7349 peptide-conjugated PLGA nanoparticles directed against VCAM-1 for targeted delivery of simvastatin to restore dysfunctional HUVECs[J]. *Microvasc Res*, 2017, 112(6): 14-19.
- [33] Nie P, Li D, Hu L. Atorvastatin improves plaque stability in ApoE-knockout mice by regulating chemokines and chemokine receptors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): 970-981.
- [34] Ohshima K, Mogi M, Nakaoka H, et al. Inhibition of MCP-1/CCR2 signaling pathway is involved in synergistic inhibitory effects of irbesartan with rosuvastatin on vascular remodeling[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6(6): 375-384.
- [35] Blacker TS, Duchon MR. Investigating mitochondrial redox state using NADH and NADPH autofluorescence[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100(11): 53-65.
- [36] Husain I, Akhtar M, Madaan T, et al. Rosuvastatin alleviates high-salt and cholesterol diet-induced cognitive impairment in rats via Nrf2-ARE pathway[J]. *Redox Rep*, 2018, 23(1): 168-179.
- [37] Fredenburgh LE, Merz AA, Cheng S. Haeme oxygenase signalling pathway: implications for cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(24): 1512-1518.
- [38] Deo SH, Fisher JP, Vianna LC, et al. Statin therapy lowers muscle sympathetic nerve activity and oxidative stress in patients with heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(3): 377-385.
- [39] Yamasaki M, Nishimura M, Sakakibara Y, et al. Delta-tocotrienol induces apoptotic cell death via depletion of intracellular squalene in ED40515 cells[J]. *Food Funct*, 2014, 5(11): 2842-2849.
- [40] Giordano A, Romano S, Nappo G, et al. Atorvastatin sensitises vascular smooth muscle cells, but not endothelial cells, to TNF- α -induced cell death[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(38): 6331-6338.
- [41] Tokuhisa H, Murai H, Okabe Y, et al. Differential effects of lipophilic and hydrophilic statins on muscle sympathetic nerve activity in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Auton Neurosci*, 2018, 213(9): 8-14.
- (此文编辑 许雪梅)