

他汀类药物联合抗血小板药物降低冠状动脉搭桥术后血管再狭窄的研究

韦奇¹,高振轩¹,高阳¹,任京媛²

(1.首都医科大学 2015 级临床医学专业,北京 100069;

2.首都医科大学附属北京安贞医院高血压科,北京 100025)

摘要:冠状动脉旁路移植术(CABG)是治疗冠心病有效手段之一,但是其术后易发生桥静脉再狭窄甚至闭塞,发生复发性心绞痛、心肌梗死以及再次血运重建的风险增加。抗血小板药物和他汀类药物是临床提高桥血管通畅率的常用药物,抗血小板药物能减少早期的血栓形成,他汀类药物能够延缓中期的内膜增厚和晚期的粥样斑块的形成。本文就联合使用抗血小板药物和他汀类药物降低 CABG 术后血管再狭窄的研究作一综述,并对综合治疗 CABG 术后血管再狭窄的方法进行展望。

关键词:冠状动脉旁路移植术;血管再狭窄;抗血小板药物;他汀类药物

中图分类号:R543

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.20.012

文章编号:1006-1959(2019)20-0040-05

Study of Statins Combined with Antiplatelet Drugs to Reduce Vascular Restenosis after Coronary Artery Bypass Grafting

WEI Qi¹,GAO Zhen-xuan¹,GAO Yang¹,REN Jing-yuan²

(1.Major in Clinical Medicine,Grade 2015,Capital Medical University,Beijing 100069,China;

2.Department of Hypertension,Beijing Anzhen Hospital,Capital Medical University,Beijing 100025,China)

Abstract:Coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the effective methods for the treatment of coronary heart disease, but it is prone to restenosis or even occlusion of the bridge vein, and the risk of recurrent angina pectoris, myocardial infarction and revascularization is increased. Antiplatelet drugs and statins are commonly used drugs to improve the patency rate of bridge blood vessels. Antiplatelet drugs can reduce early thrombosis. Statins can delay the formation of metaphase intimal thickening and advanced atheroma. This article reviews the use of antiplatelet drugs and statins to reduce vascular restenosis after CABG, and prospects for the comprehensive treatment of vascular restenosis after CABG.

Key words:Coronary artery bypass grafting;Vascular restenosis;Antiplatelet drugs;Statins

冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)是治疗冠心病有效手段之一,美国每年有超过 30 万的冠心病患者接受 CABG 手术^[1]。有研究表明,CABG 的血管取材主要包括静脉血管桥和动脉血管桥^[2],虽然动脉血管桥的远期预后较好,但是由于静脉血管桥获取方便且较易游离目前仍是临床 CABG 手术的主要选择^[3]。CABG 的疗效主要通过桥血管近远期的通畅率来评价^[4],有研究表明,CABG 术后 5~10 年内约有 25%~50%的桥血管会出现血管再狭窄甚至闭塞^[5]。桥血管的再狭窄以及闭塞会增加复发性心绞痛、心肌梗死以及再次血运重建的风险,增加了患者的死亡率^[6]。CABG 术后静脉桥的狭窄受多种机制的影响,包括早期的血栓形成、中期的内膜增厚,以及晚期的粥样斑块形成及破裂。因此针对桥血管再狭窄的机制,术后合理用药尤其是联合用药显得尤为重要。本文就联合使用他汀类药物和抗血小板药物降低 CABG 术后血管再狭窄的国内外研究进行综述。

基金项目:首都医科大学“本科生科研创新”项目(编号:XSKY2018193)

作者简介:韦奇(1996.7-),男,安徽阜阳人,本科

通讯作者:任京媛(1974.4-),女,湖北荆州人,博士,副主任医师,主要从事高血压诊治及相关疾病的研究

1 CABG 术后血管再狭窄的危险因素

CABG 术后血管再狭窄主要分为三个时期,早期:术后至出院期,主要表现为血管内急性血栓形成;中期:术后 1 个月~1 年,此期血管发生内膜增厚;远期:术后 1 年以上,此时动脉斑块形成、破裂引起血管狭窄^[5-7]。

1.1 桥静脉早期病变 桥血管内皮细胞损伤,胶原组织暴露,引起促凝物质如血栓素 A₂、二磷酸腺苷的大量释放,使得血小板在损伤处大量聚集,形成血栓。同时,抗血栓物质释放减少,抗凝能力下降。内皮细胞能够释放一氧化氮舒张血管,而内皮细胞的损伤会使一氧化氮分泌减少,移植血管出现收缩,加重了血管的狭窄。Tseng CN 等^[8]在一项动物模型实验中发现,脊椎动物静脉桥血管内皮细胞中超氧化物生成增加,导致内皮细胞分泌一氧化氮减少,进一步引起血管舒缩功能障碍。造成血管内皮细胞损伤的原因主要包括三个方面:①手术过程中的静脉取材;②血管内皮细胞的缺血再灌注损伤;③术后静脉桥承受压力较高,血流动力学发生了改变,管壁张力增加,桥血管过度扩张。

1.2 桥静脉中期病变 内膜肥厚作为中期血管再狭窄的一个重要因素,主要是由平滑肌细胞增殖迁移造成。有研究表明使用外支架可以减少平滑肌增殖和内膜增厚,能够有效降低再狭窄的发生率^[9,10]。平

滑肌细胞增殖迁移主要受以下因素影响:①炎性介质:血管的损伤使中性粒细胞和单核细胞聚集,释放相应的细胞因子,促进平滑肌细胞的增殖迁移;②细胞外基质:细胞外基质能够促进平滑肌细胞增殖迁移,基质金属蛋白酶的作用尤为明显。研究发现,静脉桥血管中膜基质金属蛋白酶的高表达与不良预后相关^[11]。同时,脂蛋白作为心血管疾病的独立危险因素与 CABG 患者术后预后密切相关。有研究证实,脂蛋白高于 30 mg/dl 的患者 1 年内血管再狭窄的风险增加了 3 倍,而使用了脂蛋白血液分离术 1 年桥血管通畅率得到明显改善,但对其远期通畅率的影响有待进一步研究证实^[12]。因此使用他汀类药物降低脂蛋白能够有效减缓桥静脉中期病变的进程,改善 CABG 术后静脉桥的通畅率。

1.3 桥静脉远期病变 动脉粥样硬化是 CABG 术后 1 年桥血管再狭窄的主要原因,以中心性为主,较冠状动脉粥样硬化更弥散,同时也更易形成血栓^[13]。桥血管发生粥样硬化受多种因素影响^[5-7]:①患者不良的生活习惯如吸烟、喝酒;②慢性疾病如糖尿病、高血压未得到良好的控制;③HDL 水平较低;④高血脂^[14,15]。粥样斑块在静脉移植血管中可形成弥散、向心、少钙、缺少纤维帽的粉瘤,粉瘤易破裂导致桥血管再狭窄。有研究通过对患者 CABG 术后 9 个月、2 年及 6 年行静脉桥血管内超声(IVUS)检查,发现桥静脉再狭窄受个体的影响,并且部分晚期患者静脉桥内粥样硬化及斑块形成明显^[16]。

2 CABG 术后用药现状

目前用于预防 CABG 术后静脉桥再狭窄的药物较多,主要包括:①抗血小板药物:阿司匹林、氯吡格雷、潘生丁等;②他汀类药物:经 CYP3A4 途径代谢的阿托伐他汀和经 CYP2C19 途径代谢的舒瑞伐他汀;③其他药物:肝素、维生素 K 拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂等^[17]。已有研究证明阿司匹林、他汀类药物和潘生丁等疗效确切^[18]。但目前 CABG 术后的最佳二级预防策略仍不确定^[19,20]。

2.1 抗血小板药物 抗血小板治疗是 CABG 术后血管再狭窄的一种重要的二级预防,给予抗血小板治疗能够减少血管内血栓的形成,提高桥血管的通畅率。抗血小板类的常用药物主要有阿司匹林、氯吡格雷等。近期研究结果显示 CABG 术后使用双联抗血小板治疗有助于改善静脉桥中远期通畅率^[21,22]。

2.1.1 阿司匹林 阿司匹林是一种有效的抗血小板药物,其通过抑制 COX-1 的活性,减少血栓素 A₂ 和前列腺素 I₂ 生成,达到抑制血小板聚集的作用。2016 年美国 ACC/AHA 会议上发布了 CABG 术后抗血小板治疗更新推荐指南,对于 CABG 术后使用

双联抗血小板治疗的患者,推荐使用阿司匹林剂量为 81 mg(75~100 mg)(I 级)^[23]。有研究表明,术后早期使用阿司匹林可以改善桥静脉的通畅率,减少术后并发症的发生^[24]。阿司匹林虽然是抗血小板药物的一线用药,但是其抗血小板的能力较弱,且易发生阿司匹林抵抗(个体血小板对阿司匹林无应答,阿司匹林不能抑制体内的血小板聚集,抗血小板治疗失败)。有报道显示大约有 10% 的心血管疾病患者在长期服用阿司匹林后再次发生血栓栓塞事件,即阿司匹林抵抗^[25]。阿司匹林抵抗与高血压、糖尿病、高脂血症等均有关^[26]。目前临床解决阿司匹林抵抗的方法主要包括:①术后早期使用阿司匹林抗血小板治疗^[27];②对怀疑有阿司匹林抵抗的患者,术后早期给予小剂量(75 mg)的氯吡格雷^[26,28]。对于加大剂量减少阿司匹林抵抗的作用目前尚未明确报道。阿司匹林的不良反应主要包括胃肠道不适、皮疹、抗血小板药物性出血,患者较容易出现服药依从性不高,自行停药。在对血运重建术后抗血小板治疗依从性调查中发现术后 1 个月自行停药的被随访者占 5.3%,3 个月占 10.1%,12 个月时增高至 17.7%^[29]。

2.1.2 氯吡格雷 氯吡格雷是噻吩吡啶类抗血小板药物,该药通过干扰细胞色素氧化酶 P450(CYP 酶)系统活化,不可逆地与血小板表面 ADP 受体结合,抑制纤维蛋白原受体(GP II b/III a)活化,进而抑制血小板聚集。与阿司匹林相比,氯吡格雷还具有防止内膜增生和平滑肌细胞增殖等功能,因此双联使用抗血小板治疗可提高静脉桥的通畅率^[30]。双联抗血小板治疗可以在改善桥静脉通畅率的基础上,延缓原冠状动脉病变的进展^[31]。目前对于 CABG 术后患者,联合使用阿司匹林和氯吡格雷已经成为抗血小板治疗的重要方案^[23]。此外,还有多种抗血小板药物正在进行临床实验,新型口服抗凝药物也正逐渐用于 CABG 术后降低血管再狭窄的治疗^[32]。

2.2 他汀类药物 他汀类药物已成为心血管病治疗的基石,在预防 CABG 术后血管再狭窄中起到了重要的作用。其主要通过竞争抑制内源性胆固醇合成限速酶,减少细胞内胆固醇的合成,降低血液中低密度脂蛋白的含量,减少粥样斑块的形成,同时保护血管内皮细胞,促进功能恢复,减少血小板聚集,减少血栓形成。还能减少新生内膜的形成,抑制平滑肌的增殖,减缓桥静脉粥样硬化疾病的进展^[33,34]。他汀类药物具有以下作用:①降血脂;②抗血管粥样硬化;③抗炎,保护内皮细胞,减少血栓形成。有研究通过降低 LDL-C 的水平探讨降脂治疗对 CABG 术后桥血管通透性的影响,结果显示高 LDL-C 组(3.51 mmol/L)需要再次血管化的比率为 29%,而中等水平 LDL-C 组(2.47 mmol/L)的比率为 9.2%,低

水平 LDL-C 组 (2.21 mmol/L) 的比率仅为 6.5%^[35], 表明降脂治疗不仅能够有效提高远期桥血管的通畅率, 而且还能减少并发症发生。CABG 术后积极规范使用他汀类药物, 使 LDL 浓度降低到 79 mg/dl, 可增强术后血运重建^[36]。他汀类药物降低 CABG 术后血管再狭窄还与其药物的剂量有关, 一定范围内提高他汀类药物的剂量对降低静脉桥闭塞的发生有着积极地作用^[37]。一项 CABG 术后使用负荷剂量的他汀类药物中长期疗效的 Meta 分析中发现虽然负荷剂量的他汀类药物不良反应较正常水平多, 但是绝大多数患者未出现严重不良反应, 并且能够有效延缓 CABG 术后血管再狭窄的发生^[38], 因此使用负荷剂量的他汀类药物能有效地延缓 CABG 术后患者旁路血管再狭窄的发生。

3 抗血小板药物联合他汀类药物的作用

3.1 提高治疗效果 抗血小板药物联合他汀类药物已经成为临床 CABG 术后常用的用药方式, 其降低 CABG 术后桥静脉再狭窄的疗效优于单一用药。研究表明, 患者的血脂处于较低水平时, 低剂量的阿司匹林就能抑制凝血酶的生成; 但是当血脂水平过高时, 需要使用他汀类药物降低血脂, 才能发挥出阿司匹林抑制凝血酶生成的作用^[39]。另有研究表明负荷剂量的抗血小板药物联合辛伐他汀和氟伐他汀能够减少不良心血管事件的发生, 不仅不会降低抗血小板药物的抗血小板能力, 而且还能够协同降低血小板聚集率^[40]。抗血小板药物主要作用于 CABG 术后早期急性血栓形成的阶段, 而他汀类药物主要通过抑制中期内膜增生和远期粥样斑块形成发挥作用。但是他汀类药物也能在早期协同阿司匹林, 提高其抑制血小板聚集的能力。最近的一项研究表明阿司匹林联合阿托伐他汀对 CABG 术后血管再狭窄的治疗效果强于单一治疗, 而且能够减少炎症反应, 改善内皮功能, 降低血小板聚集以及抑制早期 (CABG 术后 14 d) 血栓的形成^[41]。同样, 联合用药在远期也可以抑制因斑块破裂而导致的血栓形成, 有研究指出, 他汀类药物与抗血小板药物联合治疗能够有效缩小粥样斑块面积, 减少斑块破裂出现, 从而发挥抑制血栓形成的作用^[42]。抗血小板药物联合使用他汀类药物有助于提高抗血小板聚集能力及调脂, 从而提升治疗效果, 改善患者预后^[43]。

3.2 减少不良反应 抗血小板药物的不良反应主要是凝血障碍导致的出血, 而他汀类药物的不良反应主要包括肝肾功能的损伤、横纹肌溶解等, 两者在不良反应上无重叠, 联合使用不仅不会加重不良反应, 还可以使每种药物的剂量减少, 但是却不影响预防降低血管再狭窄的效果。有研究发现, 抗血小板药物和他汀类药物在人体里的作用位置和作用机制

各不相同, 两者联合使用可以最大限度的发挥治疗作用, 并且能够降低不良反应^[44]。在一项强化他汀联合使用抗血小板药物的研究中发现, 强化阿托伐他汀联合使用阿司匹林和氯吡格雷引发的不良反应比较轻微, 患者仅产生轻微上腹部不适, 偶尔出现中性粒细胞减少, 表明他汀类药物联合使用阿司匹林安全性高^[45]。另外, 阿司匹林联合使用他汀类药物可以减少 CABG 术前冠心病血栓的形成, 值得临床应用^[46]。

4 总结与展望

CABG 术后血管再狭窄与血管早期的血栓形成、中期的内膜增厚以及晚期粥样斑块的形成密切相关, 抗血小板药物和他汀类药物分别对再狭窄机制中的一个或多个环节进行预防, 并且这两种药物能够相互影响、相辅而成。联合用药能够减少单一用药的剂量, 使单个药品的不良反应降低, 能够有效地提高 CABG 术后患者用药依从性, 减少因自行停药而造成的血管再狭窄。目前, 综合治疗已越来越成为预防桥血管再狭窄的新趋势, 综合抗血小板治疗、综合降脂治疗以及正在实验研究阶段的基因治疗, 这些将会为 CABG 术后血管再狭窄的患者提供新的预防和治疗策略。

参考文献:

- [1] Kim LK, Looser P, Swaminathan RV, et al. Outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery in the United States based on hospital volume, 2007 to 2011 [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 151(6): 1686-1692.
- [2] Tranbaugh RF, Schwann TA, Swistel DG, et al. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using the Radial Artery, Right Internal Thoracic Artery, or Saphenous Vein as the Second Conduit [J]. Annals of Thoracic Surgery, 2017, 104(2): S0003497516316198.
- [3] Yamasaki M, Deb S, Tsubota H, et al. Comparison of Radial Artery and Saphenous Vein Graft Stenosis More Than 5 Years After Coronary Artery Bypass Grafting [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(3): 712-719.
- [4] Yamane Y, Uchida N, Okubo S, et al. Impact of the size mismatch between saphenous vein graft and coronary artery on graft patency [J]. General Thoracic & Cardiovascular Surgery, 2016, 65(1): 1-7.
- [5] 刘巍, 周玉杰, 刘宇扬, 等. 静脉桥病变的介入治疗及临床预后的观察 [A] // 第七届北京五洲心血管病研讨会论文集 [C]. 首都医科大学附属北京安贞医院, 2013.
- [6] Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, et al. Saphenous Vein Graft Failure After Coronary Artery Bypass Surgery [J]. Annals of surgery, 2013, 257(5): 824-833.
- [7] Kim FY, Marhefka G, Ruggiero NJ, et al. Saphenous Vein Graft Disease: Review of Pathophysiology, Prevention, and Treatment [J]. Cardiology in Review, 2013, 21(2): 101-109.
- [8] Tseng CN, Karlöf E, Chang YT, et al. Contribution of Endothelial Injury and Inflammation in Early Phase to Vein Graft

- Failure: The Causal Factors Impact on the Development of Intimal Hyperplasia in Murine Models [J]. *PloS One*, 2014, 9 (6): e98904.
- [9] Longchamp A, Alonso F, Dubuis C, et al. The use of external mesh reinforcement to reduce intimal hyperplasia and preserve the structure of human saphenous veins [J]. *Biomaterials*, 2014, 35 (9): 2588–2599.
- [10] Taggart DP, Ben Gal Y, Lees B, et al. A Randomized Trial of External Stenting for Saphenous Vein Grafts in Coronary Artery Bypass Grafting [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2015, 99 (6): 2039–2045.
- [11] Pere kB, Malinska A, Misterski M, et al. Preexisting high expression of matrix metalloproteinase -2 in tunica media of saphenous vein conduits is associated with unfavorable long-term outcomes after coronary artery bypass grafting [J]. *Bio Med Research International*, 2013 (3): 730721.
- [12] Ezhov MV, Afanasieva OI, Il'Ina LN, et al. Association of lipoprotein (a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis [J]. *Atherosclerosis Supplements*, 2017 (30): 187–192.
- [13] Yahagi K, Kolodgie FD, Fran kD, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 13 (2): 79.
- [14] Yanagawa B, Algarni KD, Khaled D, et al. Clinical, biochemical, and genetic predictors of coronary artery bypass graft failure [J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2014, 148 (2): 515–520.
- [15] Balogh E, Darago A, Csapo K, et al. Homocysteine increases the risk of long term coronary artery saphenous venous graft progression [J]. *European Heart Journal*, 2013, 34 (1): 3115.
- [16] Wang B, Yamamoto MH, Nand P, et al. Long-term changes in plaque burden and vessel remodeling in saphenous vein grafts: insights from serial intravascular ultrasound [J]. *Coronary artery disease*, 2016, 27 (6): 523–527.
- [17] 程斌, 穆军升. 冠状动脉旁路移植术后的血管用药 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2013, 29 (5): 311–314.
- [18] Jing-Jing SU, Liu HY. Research Progress in Saphenous Vein Graft Restenosis after Coronary Artery Bypass Grafting [J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2013.
- [19] Hlatky MA, Solomon MD, Shilane D, et al. Use of Medications for Secondary Prevention After Coronary Bypass Surgery Compared With Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61 (3): 295–301.
- [20] Hage A, Voisine P, Erthal F, et al. Eight-Year Follow-up of the Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) Trial [J]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018, 155 (1): 212–222.
- [21] Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual Anti-platelet Therapy After Coronary Artery Bypass Grafting: Is There Any Benefit? A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Journal of Cardiac Surgery*, 2013, 28 (2): 109–116.
- [22] Ebrahimi R, Gupta S, Carr BM, et al. Comparison of Outcomes and Costs Associated with Aspirin +/- Clopidogrel after Coronary Artery Bypass Grafting [J]. *American Journal of Cardiology*, 2018, 121 (6): 709–714.
- [23] Levine GN, Glenn N, Bates ER, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 152 (5): 1243–1275.
- [24] Poston RS, Gu J, Brown M, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting [J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2006, 131 (1): 122–130.
- [25] Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance [J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 141 (1): 69–78.
- [26] 王学忠, 龚晓璇, 朱甜甜, 等. 联合氯吡格雷和阿司匹林抗血小板治疗对非体外循环冠状动脉旁路移植术后患者阿司匹林抵抗的影响 [J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35 (5): 495–502.
- [27] 吴文波, 吴明营, 周自强, 等. 阿司匹林剂量对非体外循环下冠状动脉旁路移植术后获得性阿司匹林抵抗的影响 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7 (13): 49–52.
- [28] Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T, et al. Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin-resistant patients following coronary artery bypass grafting [J]. *Am J Cardiol*, 2014 (113): 1660–1667.
- [29] 王秀珠, 范国峰. 经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板治疗依从性调查分析 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (31): 3570–3571.
- [30] Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting [J]. *American Journal of Cardiology*, 2013, 112 (10): 1576–1579.
- [31] Une D, Al-Atassi T, Kulik A, et al. Impact of clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone on the progression of native coronary artery disease after bypass surgery: analysis from the Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) randomized trial [J]. *Circulation*, 2014, 130 (1): 12–18.
- [32] Ohman EM, Roe MT, Matthew T, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10081): 1799–1808.
- [33] Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2016, 13 (2): 79–98.
- [34] Kang S, Liu Y, Liu XB. Effects of Aggressive Statin Therapy on Patients With Coronary Saphenous Vein Bypass Grafts: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials [J]. *Clinical Therapeutics*, 2013, 35 (8): 1125–1136.
- [35] Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient [J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2004, 78 (2): 730–740.
- [36] Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive Lipid-Lowering With Atorvastatin for Secondary Prevention in Patients After Coronary Artery Bypass Surgery [J]. *Journal of the American*

College of Cardiology,2008,51(20):1938-1943.

[37]Kulik A,Abreu AM,Boronat V,et al.Intensive versus moderate atorvastatin therapy and one-year graft patency after CABG: Rationale and design of the ACTIVE (Aggressive Cholesterol Therapy to Inhibit Vein Graft Events)randomized controlled trial(NCT01528709)[J].Contemporary Clinical Trials,2017(59):98-104.

[38]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):679-682,701.

[39]Musial J,Undas A,Undas R,et al.Treatment with simvastatin and low-dose aspirin depresses thrombin generation in patients with coronary heart disease and borderline-high cholesterol levels[J].Thrombosis&Haemostasis,2001,85(2):221-225.

[40]Xianghua F,Qian W,Yanbo W,et al.Influence on the platelet function of different statins combined with loading dose clopidogrel in patients with acute coronary syndrome[J].Heart,2010,96(3):A194-A195.

[41]Nakamura K,Masuda H,Kariyazono H,et al.Effects of atorvastatin and aspirin combined therapy on inflammatory responses in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J].Cytokine,2006,36(5-6):201-210.

[42]Gupta RK,Bapuraj JR.Prognostic indices for cerebral venous thrombosis on CT perfusion:A prospective study [J].European Journal of Radiology,2014,83(1):185-190.

[43]何中伏,李国瑞,段宪云.阿司匹林联合他汀类药物治脑血栓的疗效及对颈动脉斑块的影响分析[J].中国合理用药探索,2017,14(7):13-15,19.

[44]吴菁华.他汀类联合心血管药物治疗心血管疾病的临床效果分析[J].当代医学,2014(3):151-152.

[45]耿凡龙,张霞.强化他汀联用抗血小板药物对支架植入术后再狭窄防治效果的观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(1):61-62.

收稿日期:2019-6-20;修回日期:2019-7-17

编辑/宋伟