

变异模式没有相关性的结果一致。本研究发现 B 基因型易发生 rtM204I 变异 (53.8%), C 基因型易发生综合变异 (73.7%), 可能与 rtM204V 比, rtM204I 不易与 rtL180M 发生联合变异有关^[9]。

目前对基因型与 HBV 在出现耐药变异时 HBV DNA, 及 P 区基因变异关系进行系统报道的文献少见, 本研究发现 B、C 基因型基线 HBV DNA 无明显差异, 但在出现耐药后 C 基因型 HBV DNA 高于 B 基因型, 证实了“不同基因型可能决定了 HBV 在出现耐药变异时病毒复制水平”这一观点^[2]。本研究进一步分析发现不同基因型在出现耐药变异时病毒复制水平与 YMDD 变异模式无关, 而与耐药位点综合变异有关, 其原因可能是 rtM204V/I 变异株的复制能力显著低于野生株, 伴随变异通常可以加强变异株的复制能力, 当伴有 rtL180I 变异时, 变异株的复制能力得到部分代偿, rtV173L 变异可以显著增强 HBV 的复制能力。本研究结果显示 B 基因型主要变异形式为单位点 rtM204I 变异, 而 C 基因型主为综合变异, 且以 rtM204I/V 联合 rtL180I 为主, 并且 C 基因型不论在 173、181、184、202、205 等变异位点上, 还是在相同变异位点氨基酸替代的形式上均较 B 基因型复杂, 这些可能是 C 基因型在发生耐药变异时 HBV DNA 高于 B 基因型的原因之一, 同时, 还说明 C 基因型对 HBV 耐药株适应性更强, 可能也是 C 基因比 B 基因较难治的原因之一。

近年来核苷类似物抗病毒治疗在我国普遍使用, HBV 耐药变异的情况也日趋突出, 所以加强对 HBV 变异特征的研究, 有助于我们更深刻地认识变异对病毒复制能力的影响, 从而采取有效的防治措施, 防止

疾病进一步进展。

参考文献

- 1 Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, *et al.* A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype [J]. *J Viral*, 2009, 83(10): 538–547
- 2 Pan XP, Li LJ, Du WB, *et al.* Differences of YMDD mutational patterns, precore/core promoter mutations, serum HBV DNA levels in lamivudine-resistant hepatitis B genotypes B and C [J]. *J Viral Hepat*, 2007, 14: 767–774
- 3 倪勤, 刘克洲. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗若干热点 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(3): 172–175
- 4 吴菲, 吕铁锋, 郭晓凤, 等. 阿德福韦酯耐药株感染者乙型肝炎病毒基因型和多聚酶区基因变异分析 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(1): 122–124
- 5 Li SY, Qin L, Zhang L. Molecular epidemiological characteristics of Lamivudine-resistance mutations of HBV in southern China [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(10): 75–80
- 6 张书楠, 余文辉, 周大桥, 等. 慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒耐药基因型研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(16): 1543–1545
- 7 杨彦麟, 肖萍, 高鹏, 等. HBeAg 阳性患者中乙型肝炎病毒基因型分布及 YMDD 变异位点分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(6): 428–430
- 8 Tan Y, Ding K, Su J, *et al.* The naturally occurring YMDD mutation among patients chronically infected HBV and untreated with lamivudine: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32789
- 9 汤佳良, 周建康. 拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者 HBV P 区基因突变模式与基因型的关系 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25(5): 342–344
- 10 陈立, 张欣欣. 核苷(酸)类似物耐药变异对乙型肝炎病毒生物学特性的影响 [J]. *中国实用内科学杂志*, 2007, 27(15): 1230–1203

(收稿日期: 2013-06-26)

(修回日期: 2013-07-24)

阿托伐他汀钙序贯治疗在 ACS 患者应用的安全性研究

王欣欣 陈金国 刘俊 张军 沈童童

摘要 目的 探讨阿托伐他汀钙序贯治疗(患者均在经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)前 24h 内给予阿托伐他汀钙 80mg, 再以每日 40mg, 维持 1 个月)在急性冠脉综合征(ACS)患者应用的安全性研究。**方法** 选择滁州市第一人民医院收治的 ACS 患者 120 例, 随机分为阿托伐他汀钙常规治疗组 A 组(20mg/d)和阿托伐他汀钙序贯组 B 组, 收集两组临床资料, 并监测入院用药前、用药后 1、4、7、14、21、30 天肝肾功能、肌酶指标。记录 PCI 术后 30 天内两组主要心血管不良事件(MACE)。**结果** 两组用药后比较: ALT 升高 <3 倍正常值上限(ULN), A 组 12.50% 和 B 组 29.63%, 差异有统计学意义($P=0.03$), 并且均发生在 1 周内; ALT ≥ 3ULN, A 组 3.57% 和 B 组 5.56%, 差异无统计学意义($P=0.97$); 碱性磷酸酶 > 1ULN、总胆红素 > 1ULN、肌酸激酶 >

作者单位: 239000 安徽医科大学滁州临床学院心血管内科

通讯作者: 陈金国, 电子信箱: chenjinguo2011@126.com

10ULN 无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组主要 MACE 发生率, A 组 20.69% 和 B 组 7.27%, 差异有统计学意义($P=0.04$)。结论 阿托伐他汀序贯治疗除早期存在一过性 ALT 轻度升高外,无其他严重不良反应的增加;阿托伐他汀序贯治疗减少主要 MACE 的发生。

关键词 急性冠脉综合征 经皮冠状动脉介入治疗术 阿托伐他汀钙 序贯疗法 不良反应

Clinical Effect and Safety of Sequential Therapy of Atorvastatin on Acute Coronary Artery Syndrome Patient Undergoing PCI. Wang Xinxin, Chen Jinguo, Liu Jun, Zhang Jun, Shen Tongtong. Department of Cardiology, Chuzhou Clinical College of Anhui Medical University, Anhui 239000, China

Abstract Objective To observe the clinical effect and safety of sequential therapy of atorvastatin on acute coronary artery syndrome (ACS) patient undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The clinical data of 120 consecutive patients with ACS who were treated in the first people's hospital of chuzhou were analyzed. All of the patients were enrolled into 2 groups. Group A received only post-PCI atorvastatin 20mg for 30 days and group B received 80 mg of atorvastatin before PCI, and post-PCI follow-up atorvastatin 40mg for 30days. Alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBL), creatinine (Cr), Creatine kinase (CK) were measured before administration and after 1, 4, 7, 14, 21, 30days. 30-day major adverse cardiac event (MACE) after PCI was monitored. **Results** After treatment, one times upper limit of normal (ULN) < ALT elevation < 3 ULN 12.50% (A) and 29.63% (B) was found, and the difference was statistically significant ($P=0.03$). ALT elevation ≥ 3 ULN 3.57% (A) and 5.56% (B) was found, and the difference was not statistically significant ($P=0.97$). ALP elevation > 1 ULN, TBL elevation > 1ULN, CK elevation > 10ULN were found, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). MACE, 20.69% (A) and 7.72% (B) were found, and the difference was statistically significant ($P=0.04$). **Conclusion** Sequential therapy of atorvastatin is safety in ACS patient. Atorvastatin sequential therapy can reduce the MACE in ACS patients 30days after PCI.

Key words Acute coronary artery syndrome; Percutaneous coronary intervention; Atorvastatin; Sequential therapy; Adverse reaction

急性冠脉综合征 (ACS) 是心血管疾病中的危急重症,主要发病机制是动脉粥样硬化易损斑块的破裂和血栓形成。强化降脂治疗可降低心肌损伤及冠状动脉事件的发生,甚至可以逆转动脉粥样硬化^[1-4]。

目前强化降脂以他汀类为主,而阿托伐他汀在临床上较为常用。大剂量阿托伐他汀强化降脂的应用出现肝毒性等不良反应的风险增加,肝毒性和肌病限制了他汀类药物在临床上的应用。因此,在选择如何合理使用而达到其安全性和有效性并受到广泛关注。目前针对阿托伐他汀围手术期序贯治疗(患者均在 PCI 术前 24h 内给予阿托伐他汀钙 80mg,之后以 40mg/d,维持 1 个月)有效性临床研究已多有报道,但对其不良反应研究报道并不多见。

资料与方法

1. 研究对象:分析笔者医院 2012 年 4 月~2013 年 5 月 ACS 患者 120 例,男性 83 例,女性 37 例,患者年龄 38~90 岁。病例入选标准:①均以临床诊断和冠脉造影术确诊的 ACS(包括不稳定心绞痛和急性心肌梗死)急诊或择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者为研究对象;②均长期在笔者医院就诊的患者,患者就诊资料均可通过门诊或住院病历获得。病例排除标准:排除入院前其他炎症性疾病及严重肝肾功能不全,阿托伐他汀过敏等。入院后均予以常规处理,包括抗血小板、抗凝、硝酸酯类、 β 受体阻断剂等,入选患者不管是否既往已

用调脂药物,分为阿托伐他汀钙常规治疗组 A 组(20mg/d)和阿托伐他汀钙序贯组 B 组。

2. 研究方法:(1)围手术期处理:所有介入操作均按照 2011 年美国心脏病学会 PCI 指南进行。所有患者术前 1 天氯吡格雷 300mg 负荷剂量,继以 75mg,1 次/天,连续服用 1 年。术前阿司匹林 300mg,继以 100mg,1 次/天,长期服用。术者根据病情判定术中是否应用替罗非班以及术后是否继续维持,术后是否应用低分子肝素。(2)诊断标准:急性药物性肝损伤是指由药物本身或其代谢产物而引起的肝脏损害,病程在 3 个月以内,胆汁淤积型肝损伤病程较长,可超过 1 年。根据用药后发生血清生化检测异常情况,肝损伤被定义为丙氨酸转氨酶(ALT)升高至正常值上限 3 倍以上,或碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBL)同时升高,且其中至少有一项升高至正常值上限 2 倍以上^[5]。肌病定义为肌肉疼痛或肌肉乏力,同时伴肌酸激酶(CK) > 10ULN。(3)观察指标:记录所有患者的临床特点、临床用药。测量入院用药前、用药后 1、4、7、14、21、30 天肝肾功能、肌酸激酶。观察患者 PCI 术后 30 天内主要心血管不良事件(MACE),包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶病变再次血运重建、再发心绞痛。如果在用药后 ALT 持续性升高[在 4~10 天内 2 次超过正常值上限(ULN)3 倍以上],阿托伐他汀钙原剂量减半观察 1 周,若无下降则停药;如果出现 ALT > 5ULN 立即停药;出现 CK > 10ULN 伴肌肉疼痛或肌肉乏力,中断阿托伐他汀钙治疗。

3. 统计学方法:使用 SPSS 16.0 统计学软件包对所得数据进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数

资料的比较采用 χ^2 或 Fisher 精确检验,计量资料的比较采用 t 检验和方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者在 30 天内药物依从性良好,A 组 62 例,因客观原因不愿继续参加研究或不能如期复诊共失访 4 例;B 组 58 例,失访 2 例,不能依从 1 例,可用于统计学处理各有 113 例,由表 1 可以看出入院用药前两组患者临床特征之间具有可比性和均衡性。

1. 两组用药后比较:ALT 升高 $<3\text{ULN}$,A 组 12.5% 和 B 组 29.63%,差异有统计学意义($P=0.03$),并且均发生在 1 周内;ALT $\geq 3\text{ULN}$,A 组 3.57% 和 B 组 5.56%,两组差异无统计学意义($P=0.97$)。ALP $>1\text{ULN}$ 、TBL $>1\text{ULN}$ 、CK $>10\text{ULN}$ 均无

明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

2. 主要 MACE 发生率:A 组 20.69% 和 B 组 7.27%,差异有统计学意义($P=0.04$)。两组心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶病变再次血运重建发生率、再发心绞痛均无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。

3. 安全性终点:两组 ALT 升高 $<3\text{ULN}$,未停药,观察 1 月内恢复正常。ALT $\geq 3\text{ULN}$ 的患者仅有 4 例,但均 ALT $<5\text{ULN}$,在阿托伐他汀钙减半量后,30 天内 ALT 峰值下降 $>50\%$ 。未出现 ALP $\geq 2\text{ULN}$ 或 TBL $\geq 2\text{ULN}$;两组用药前存在 CK 升高 $>10\text{ULN}$,但均无肌肉疼痛或肌肉乏力,均继续用药未出现患者出现肌肉疼痛、肌肉乏力、持续性 CK 升高 $>10\text{ULN}$ 、肾功能恶化。

表 1 两组患者临床特点和病变特征比较

变量	常规治疗组($n=58$)	序贯治疗组($n=55$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	68.26 $\pm$ 10.99	64.69 $\pm$ 12.05	-1.65	0.10
男性/女性(例)	40(69)	37(67)	0.04	0.85
不稳定心绞痛[$n(\%)$]	28(48)	20(36)	1.64	0.20
非 ST 抬高型心肌梗死[$n(\%)$]	9(16)	7(13)	1.81	0.67
ST 抬高型心肌梗死[$n(\%)$]	21(36)	28(51)	2.49	0.12
Killip 或心功能Ⅳ级[$n(\%)$]	3(5)	4(7)	0.01	0.94
高血压病[$n(\%)$]	40(69)	39(71)	0.05	0.82
糖尿病[$n(\%)$]	9(16)	12(22)	0.74	0.39
慢性肾功能不全[$n(\%)$]	10(17)	13(24)	0.71	0.40
吸烟[$n(\%)$]	22(38)	19(35)	0.14	0.71
饮酒[$n(\%)$]	1(2)	2(4)	0.00	0.96
用药前生化指标				
ALT(U/L)	28.47 $\pm$ 6.60	27.42 $\pm$ 7.77	-0.78	0.44
ALP(U/L)	73.52 $\pm$ 12.79	73.42 $\pm$ 13.35	-0.04	0.97
TBL($\mu\text{mol/L}$)	9.40 $\pm$ 2.28	10.01 $\pm$ 2.37	1.45	0.15
CK(U/L)	412.59 $\pm$ 632.66	482.29 $\pm$ 661.59	0.57	0.57
CR($\mu\text{mol/L}$)	92.42 $\pm$ 44.15	89.38 $\pm$ 42.34	-0.37	0.71
治疗方法				
阿司匹林[$n(\%)$]	56(97)	54(98)	0.00	1.00
氯吡格雷[$n(\%)$]	57(98)	54(98)	0.00	1.00
硝酸酯类[$n(\%)$]	41(71)	39(71)	0.00	0.98
低分子肝素[$n(\%)$]	48(83)	51(93)	2.59	0.11
替罗非班[$n(\%)$]	12(21)	15(27)	0.67	0.41
β 受体阻断剂[$n(\%)$]	42(72)	45(82)	1.41	0.24
ACEI 或 ARB[$n(\%)$]	53(91)	50(91)	0.00	1.00
急诊 PCI[$n(\%)$]	12(21)	17(31)	1.55	0.21
病变特征				
单支病变[$n(\%)$]	23(40)	21(38)	0.03	0.87
双支病变[$n(\%)$]	21(36)	22(40)	0.17	0.68
三支病变[$n(\%)$]	14(24)	12(22)	0.09	0.77
左主干[$n(\%)$]	1(2)	1(2)	0.00	1.00
前降支[$n(\%)$]	31(53)	30(55)	0.01	0.91
回旋支[$n(\%)$]	11(19)	9(16)	0.13	0.72
右冠状动脉[$n(\%)$]	15(26)	15(27)	0.03	0.87

表 2 比较两组患者阿托伐他汀不良事件

变量	常规治疗组(<i>n</i> = 56)		序贯治疗组(<i>n</i> = 54)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
ALT 升高 < 3ULN	2	7	3	16 *
ALT ≥ 3ULN	0	2	0	3
ALP 升高 < 2ULN	0	0	0	1
ALP ≥ 2ULN	0	0	0	0
TBL 升高 < 2ULN	1	0	2	1
TBL ≥ 2ULN	0	0	0	0
CK > 10ULN	4	0	3	0

用药后生化指标异常患者均为在规定监测时间内连续 2 次或 2 次以上符合范围的例数。两组用药后比较, * $P < 0.05$

表 3 比较两组患者心血管不良事件 [*n* (%)]

结果	常规治疗组 (<i>n</i> = 58)	序贯治疗组 (<i>n</i> = 55)	χ^2	<i>P</i>
再发心绞痛	5 (9)	2 (4)	0.50	0.48
非致死心肌梗死	2	0		0.26
再次血运重建	3 (5)	1 (2)	0.21	0.65
心源性死亡	2 (3)	1 (2)	0.00	1.00
MACE 总例数	12 (21)	4 (7)	4.18	0.04

讨 论

ACS 患者行 PCI 术后仍然有较高的冠状动脉事件的发生, 已有多种他汀治疗策略用于降低围手术期心肌损伤及冠状动脉事件的发生。Naples II 研究采用术前 24h 内高剂量 80mg 负荷量阿托伐他汀、ARMYDA - RECAPETURE 研究采用 12h 阿托伐他汀 80mg + 术前 40mg 策略均能降低围手术期心肌损伤, 但都存在早期大剂量阿托伐他汀负荷应用, 不良反应是否也随之增加^[1,2]。

本研究发现, 与 A 组相比, B 组并未增加 ALP 和 TBL 发生率, 只是增加早期轻度 ALT 升高。LaRosa 等^[6] 和 Waters 等^[7] 国外研究发现, 阿托伐他汀引起的转氨酶升高可能存在剂量依赖性。Juliana 等^[8] 研究发现在亚洲患者与整体人口相比阿托伐他汀的不良反应的发生率基本一致。罗育坤等^[3] 发现在择期 PCI 术患者 30 天内阿托伐他汀序贯治疗组与常规治疗组出现 ALT ≥ 3ULN 分别有 5 例 (3.94%) 和 1 例 (0.5%), 本研究与国内外相关报道结果基本一致。而瑞典药品不良反应咨询委员会报告明确指出由阿托伐他汀引起的肝损害大多为胆汁淤积型和混合型^[9]。阿托伐他汀及其代谢物可能通过抑制胆盐和胆汁酸排泄的相关转运蛋白的活性而引起胆汁淤积型肝损伤或出现黄疸等症状^[10]。根据国际医学科学组织理事会标准, 美国食品药品监督管理局药物肝毒性委员会修订分类标准, 胆汁淤积型或混合型肝损伤均多伴有 ALP > 2ULN, 本研究两组均未见 ALP >

2ULN。Black^[11] 发现, 应用他汀类药物后只有当 ALT 或 AST > 3ULN 并持续 1 ~ 2 周, 提示可能存在潜在肝损伤, 而单纯 ALT 升高并不一定表示出现肝损伤。本研究与 A 组相比 B 组 ALT ≥ 3ULN 发生率无统计学差异。两组 ALT ≥ 3ULN 的患者共有 5 例, 仅有 2 例持续 1 周, 在阿托伐他汀钙减量后, 均逐渐下降。Bays^[12] 研究证实他汀药物引起 ALT > 3ULN 多数是短暂的, 即使不停药不减量也有 70% 患者自行恢复正常。ACS 应激状态、多种药物的负荷应用和 ACS 急性期心功能不全引起肝脏缺血缺氧均能导致一过性转氨酶升高。此外, 正常人在熬夜、疲劳、饮酒的情况下也会出现转氨酶波动。

他汀类药物的并发肌病的风险是非常低的, 有临床研究发现肌病的发生率大约为 0.1%^[13]。本组研究中, 与 A 组相比 B 组并未增加肌病的发生, 可能因为样本量少、发生率低, 影响统计, 不能排除存在轻度短暂的肌肉酸痛患者被临床医生漏诊。曾有报道阿托伐他汀偶有报道横纹肌溶解引起肌红蛋白蛋白尿继发肾衰竭, 但同样存在肾损害病史可能是出现横纹肌溶解的一个危险因素, 这类患者需密切监测药物对骨骼肌的影响。患者在用药前均存在 CK 升高 > 10ULN, 但均无肌肉疼痛或肌肉乏力, 考虑部分患者处于心肌梗死急性期, 均在 1 周内恢复正常。

国内外研究报道对于无症状心绞痛、稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛患者序贯治疗与常规治疗相比减少主要 MACE 的发生^[2,3]。本研究表明 ACS 患者应用阿托伐他汀序贯治疗同样能减少主要 MACE 的发生, 与国内外研究基本一致, 大量研究也证明序贯治疗有助于 PCI 术后减轻炎症反应、改善微血管、增加心肌灌注、减少心肌损伤^[14-16]。

总之, 阿托伐他汀序贯治疗并未增加早期严重不良反应发生, 而单纯转氨酶轻度升高, 均能自行恢复正常, 说明阿托伐他汀序贯治疗是安全的, 并且能减少早期主要 MACE 的发生。由于本研究样本量较少, 肝功能异常的患者数量有限和随访时间较短, 可能影响统计结果, 尚有待于扩大样本量做更深入的远期随机研究。

参考文献

- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, *et al.* Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA - RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial during Angioplasty) Randomized Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(6): 558 - 565

(下转第 143 页)

- col Sci, 2011(1), 121: 31 – 42
- 8 Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation[J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2): 124 – 131
- 9 Bolisetty S, Traylor AM, Kim J, *et al.* Heme oxygenase – 1 inhibits renal tubular macroautophagy in acute kidney injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(10): 1702 – 1712
- 10 Kawakami T, Inagi R, Takano H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces autophagy in renal proximal tubular cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(9): 2665 – 2672
- 11 Bensaad K, Cheung EC, Vousden KH. Modulation of intracellular ROS levels by TIGAR controls autophagy[J]. EMBO J, 2009, 28(19): 3015 – 3026
- 12 Isaka Y, Suzuki C, Abe T, *et al.* Bcl – 2 protects tubular epithelial cells from ischemia/reperfusion injury by dual mechanisms [J]. Transplant Proc, 2009, 41(1): 52 – 54
- 13 Chang NC, Nguyen M, Germain M, *et al.* Antagonism of Beclin 1 – dependent utophagy by BCL – 2 at the endoplasmic reticulum requires NAF – 1[J]. EMBO J, 2010, 29(3): 606 – 618
- 14 Gao W, Shen Z, Shang L, *et al.* Upregulation of human autophagy – initiation kinase ULK1 by tumor suppressor p53 contributes to DNA – damage – induced cell death[J]. Cell Death Differ, 2011, 18(10): 1598 – 1607
- 15 Di Bartolomeo S, Corazzari M, Nazio F, *et al.* The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy[J]. J Cell Biol, 2010, 191(1): 155 – 168
- 16 Liu S, Hartleben B, Kretz O, *et al.* Autophagy plays a critical role in kidney tubule maintenance, aging and ischemia – reperfusion injury [J]. Autophagy, 2012, 8(5): 826 – 837
- 17 Takahashi A, Kimura T, Takabatake Y, *et al.* Autophagy guards against cisplatin – induced acute kidney injury [J]. Am J Pathol, 2012, 180(2): 517 – 525
- 18 Kroemer G, Marifio G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response[J]. Mol Cell, 2010, 40(2): 280 – 293
- 19 Fujishima Y, Nishiumi S, Masuda A, *et al.* Autophagy in the intestinal epithelium reduces endotoxin – induced inflammatory responses by inhibiting NF – kB activation[J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 506(2): 223 – 235
- 20 Chen Y, Klionsky DJ. The regulation of autophagy unanswered questions[J]. J Cell Sci, 2011, 124(2): 161 – 170
- 21 Eisenberg – Lerner A, Bialik S, Simon HU, *et al.* Life and death partners; apoptosis, autophagy and the cross – talk between them[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(7): 966 – 975
- 22 Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, *et al.* Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging[J]. Autophagy, 2012, 8(7): 1009 – 1031

(收稿日期:2013 – 07 – 15)

(修回日期:2013 – 07 – 29)

(上接第 116 页)

- 2 Briguori C, Visconti G, Focaccio A, *et al.* Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastation on periprocedural myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23): 2175 – 2163
- 3 罗育坤,林朝贵,范林,等. 阿托伐他汀序贯治疗择期经皮冠状动脉介入患者的有效性和安全性[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(9):824 – 828
- 4 Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, *et al.* Effect of rosuvastatin therapy on coronaryartery stenoses assessed by quantitative coronary angiography:a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascularultrasound – derivedcoronary atheromaburden [J]. Circulation, 2008, 117(19):2458 – 2466
- 5 Navarro VJ, Senior JR. Drug – related hepatotoxicity [J]. N Engl J Med, 2006, 354:731 – 739
- 6 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. N Engl J Med,2005, 352(14): 1425 – 1435
- 7 Waters DD. Safety of high – dose atorvastatin therapy[J]. Am J Cardiol,2005,96(5A):69F – 75F
- 8 Juliana C, Weihang B, Rana F, *et al.* Analysis of safety of atorvastatin in Asian patients in clinical trials[J]. Heart,2012,98(Suppl 2): E316 – E319
- 9 Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post – marketing[J]. J Hepatol,2012,56(2):374 – 380
- 10 曾含清,张琼,彭文兴. 阿托伐他汀致肝损伤的机制[J]. 药物不良反应杂志,2012,14(4):232 – 236
- 11 Black DM. A general assessment of the safety of HMG CoA reductase inhibitors (statins) [J]. Curr Atheroscler Rep,2002,4(1):34 – 41
- 12 Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005 [J]. Am J Cardiol,2006,97(8A):6C – 26C
- 13 Newman CB, palmer G, silbershatz H, *et al.* safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients [J]. Am J cardiol,2003,92:670 – 676
- 14 Kim JS, Kim J, Choi D, *et al.* Efficacy of high – dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST – segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial [J]. JACC Cardiovasc Interv,2010,3(3):332 – 339
- 15 Liu HL, Yang Y, Yang SL, *et al.* Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study [J]. Clin Ther,2013,35(3):261 – 272
- 16 Sun Y, Qi G, Gao Y, *et al.* Effect of different loading doses of atorvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes [J]. Can J Cardiol,2010,26(9):481 – 485

(收稿日期:2013 – 07 – 13)

(修回日期:2013 – 07 – 28)