

他汀类药物抗凝作用的研究进展

王 震, 魏玉杰, 刘惠亮

(安徽医科大学武警总医院临床学院, 北京市 100039)

[关键词] 他汀类药物; 血液凝固; 凝血因子; 抗凝物质

[摘 要] 他汀类药物可以用于降低血清胆固醇,因其降脂作用而被应用于冠心病等心血管疾病的预防和控制。随着对他汀类药物研究的不断深入,发现他汀类药物具有抗凝作用,主要体现在降低深静脉血栓形成风险、调节凝血因子的表达、影响生理性抗凝物质,以及通过对炎症和内皮功能调节等方面。文章就他汀类药物的抗凝作用做一综述。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

The Anticoagulant Effects of Statins

WANG Zhen, WEI Yu-Jie, and LIU Hui-Liang
(General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces Clinical College of Anhui Medical University, Beijing 100039, China)

[KEY WORDS] Statins; Blood Coagulation; Coagulation Factor; Anticoagulation Protein

[ABSTRACT] Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductase inhibitors, inhibit the rate-limiting enzyme in cholesterol synthesis and lead to a significant reduction of plasma lipid concentrations. As a clear correlation exists between serum cholesterol and cardiovascular risk, statins have become increasingly important in current preventive medicine. It is now widely accepted that cardiovascular disease prevention by statins is dependent not only on their lipid lowering effects, but also on their beneficial effects on anticoagulation etc. Anticoagulant effects of statins included prevention of venous thromboembolism, influence on the expression of coagulation factors, impact on physiological anticoagulants, suppression of inflammation and improvement in endothelial function. In this review, we provide an update on the current understanding of the interactions between statins and blood coagulation.

心血管疾病是严重威胁人类,特别是中老年人健康的常见病。冠心病等心血管疾病,因其血脂异常,常需要降脂治疗。而他汀类药物可以通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,使细胞内胆固醇合成减少,刺激肝细胞表面低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体数量和活性增加,从而降低血浆胆固醇水平。故他汀类药物因其降脂作用而被广泛应用于冠心病等心血管疾病,而现有的研究亦证实他汀类药物的应用可以改善心血管疾病的预后,但随着对他汀类药物研究的不断深入,发现他汀类药物除降脂作用外,还有稳定斑块、抗炎、抗凝等非降脂作用。其中抗凝作用主要体现在调节凝血因

子的表达和激活,以及对抗凝物质等方面的影响。

1 他汀类药物与静脉血栓的形成

近年来的研究表明他汀具有抗凝作用,其相关的临床证据提示,静脉血栓形成风险的下降,可能与他汀类药物的使用相关。Glynn 等^[1]人入选了17802名健康人群,分为瑞舒伐他汀组和安慰剂组,并随访了1.9年,发现瑞舒伐他汀组患者有症状的静脉血栓栓塞发生的风险要明显低于安慰剂组,提示瑞舒伐他汀可以预防静脉血栓的形成。Lötsch 等^[2]人入选了1434名恶性肿瘤患者,并随访了729天,其中170人服用了他汀类药物(主要是阿托伐

[收稿日期] 2015-05-15 [修回日期] 2015-10-22

[作者简介] 王震,硕士研究生,研究方向为心血管内科,E-mail 为 wzlunwen@126.com。魏玉杰,博士,副主任医师,研究方向为动脉粥样硬化的防治,E-mail 为 weiyujie6980@sina.com。通讯作者刘惠亮,博士,主任医师,研究方向为心血管病介入及动脉粥样硬化的防治,E-mail 为 huiliangl531@163.com。

他汀和辛伐他汀),其静脉血栓栓塞发生率是 3.5%,发生率明显低于未服用他汀药物的患者人群,这提示他汀类药物的使用与恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症的发生率下降相关。以上结果均提示,他汀类药物可能因其抗凝作用,而与静脉血栓形成的风险降低相关。

2 他汀类药物与凝血因子

凝血因子是血浆与组织中直接参与凝血的物质的统称。其中已按国际命名法,用罗马数字按发现的次序编号的凝血因子有 12 种:凝血因子 I、II、III、IV、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII。

2.1 凝血因子 III 的表达

凝血因子 III 别名为组织因子(tissue factor,TF),是一种位于细胞膜上的糖蛋白,位于血管壁外膜,当细胞表面表达的 TF 暴露于血浆蛋白时,TF 就会与其有高亲和力的凝血因子 VII (clotting factor VII, FVII) 相粘连,从而启动外源性凝血途径,引起血液凝固级联反应。相关的研究^[3-4]证实他汀类药物可以降低单核细胞的 TF 表达,其可能机制是高胆固醇血症可以导致氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的产生增加,同时增加循环中单核细胞 CD36/Toll 样受体 4 (toll-like receptor4, TLR4)/Toll 样受体 6 (toll-like receptor6, TLR6) 异源三聚体的表达,而 ox-LDL 可以激活该三聚体从而导致 TF 的表达增加,他汀类药物则可以抑制 LDL 转化为 ox-LDL,并且可以抑制 CD36、TLR4 和 TLR6 的表达。Mobarrez 等^[5]人证实外周动脉闭塞性疾病的患者接受阿托伐他汀治疗 8 周后,其血小板来源微粒的 TF、P-选择素和糖蛋白 IIIa 表达均下降,且凝血酶的生成减少。关于他汀下调 TF 表达的具体机制,除了上述提到的 CD36/TLR4/TLR6 三聚体依赖通路,其他的研究提示他汀类药物下调 TF 表达的通路可能不止一条。例如, Banfi 等^[6]人的研究表明:蛋白酶活化剂受体 1 (protease-activated receptors, PAR1) 激动剂作用于 PAR1 可以上调人脐静脉内皮细胞的 TF 表达,而他汀可以通过类异戊二烯依赖性通路完全阻断 PAR1 激动剂下调 TF 的表达,其具体机制是他汀诱导 PAR1 和其他与 TF 表达相关蛋白的易位,同时抑制了对于 TF 表达至关重要的细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2) 的激活。此外,以往研究证实 TF 的调控区有转录因子核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 的结

合位点,其表达受 NF- κ B 调控,而多种他汀类药物均可通过抑制 NF- κ B 来下调 TF 的表达^[7]。

2.2 纤维蛋白原(凝血因子 I)、凝血因子 VII

在凝血酶的作用下,溶于血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体,使纤维蛋白单体相互连接形成不溶于水的纤维蛋白多聚体,并彼此交织成网,形成血凝块,完成凝血过程。而凝血因子 VII 则是与 TF 形成活性 FVII-TF 复合物,激活 X 因子和 IX 因子,启动外源性凝血途径。Krysiak 等^[8]人入选 39 例高甘油三酯血症的患者,给予辛伐他汀或者安慰剂治疗 90 天后,发现他汀组的患者血浆中纤维蛋白原、FVII 和纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的水平相对于安慰剂组均明显降低。另外,研究^[9]证实高胆固醇血症的患者,分别给予依折麦布和辛伐他汀治疗 90 天后,仅辛伐他汀组的患者血浆中纤维蛋白原、凝血因子 VII、X 因子、血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF) 和 PAI-1 的水平和活性较治疗前明显降低。对于代谢综合征的患者,其血浆高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、纤维蛋白原、FVII 和 PAI-1 的水平均较高,给予辛伐他汀治疗后上述指标明显下降^[10]。

2.3 凝血因子 V

凝血因子 V 主要的功能是加速活化的 X 因子对凝血酶原的激活。冠心病患者接受阿托伐他汀治疗后, FV a 轻链、重链的生成和 X III 因子的激活均明显下降^[11]。另外对于高胆固醇血症的患者给予辛伐他汀 40 mg/d, 连续口服 3 天后,患者凝血酶和 FV a 的生成明显降低,同时也加快了活化的蛋白质 C 所介导的 FV a 的灭活,他汀治疗后加速了 FV a 的灭活可能是通过上调内皮细胞表面的血栓调节蛋白的表达来介导的^[12]。

2.4 血管性假血友病因子

vWF 是由内皮细胞和巨核细胞合成并分泌的糖蛋白。vWF 与暴露的内皮下组织结合,从而介导血小板与血管内膜之间的结合,促进血栓形成。胆固醇水平正常的急性心肌梗死患者,入院后检测其 vWF 水平作为基线水平,之后即开始每日 10 mg 阿托伐他汀口服治疗,1 周后对照组 vWF 水平较基线水平明显上升,而阿托伐他汀组的 vWF 水平明显低于对照组,但是血浆中 PAI-1 和组织型纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator, t-PA) 的水平在两组之间差异无显著性^[13]。对于急性冠状动脉综合征的患者分别给予低剂量(10 mg/d)和高剂量(80 mg/d)的阿托伐他汀口服 2 周后,高剂量阿托

伐他汀组的患者其第 1 周的血浆 C 反应蛋白水平明显下降,同时低剂量和高剂量组的患者血浆中 vWF 水平均明显低于安慰剂组^[14]。

2.5 凝血酶的产生

血液凝固的过程是由凝血因子按一定顺序相继激活而生成凝血酶,凝血酶再使纤维蛋白原变为纤维蛋白。51 例高胆固醇血症患者,给予他汀治疗 2 个月后,凝血酶的产生显著降低^[15],对于 ST 段抬高型心肌梗死的患者,心肌梗死前已经服用他汀类药物 1 个月以上的患者血浆中可溶性 CD40L 和凝血酶/抗凝血酶复合物的生成量明显低于未服用他汀类药物的患者^[16]。

3 他汀类药物与生理性抗凝物质

体内含有多种天然抗凝物质,这些物质大多在凝血过程被启动后由激活的凝血因子所活化,并反过来对凝血过程中的一些环节加以控制,使凝血过程在适当的情况下终止,主要包括:抗凝血酶Ⅲ、蛋白质 C 系统及组织因子途径抑制物等等。

3.1 抗凝血酶Ⅲ

抗凝血酶Ⅲ是由肝脏血管内皮细胞产生的一种丝氨酸蛋白酶抑制物,可灭活Ⅸa 因子~Ⅺa 因子,是最主要的抗凝物质。人为致使大鼠的肝脏缺血再灌注损伤时,其血浆抗凝血酶Ⅲ水平明显下降,阿托伐他汀预处理的大鼠在缺血再灌注损伤后,其抗凝血酶Ⅲ下降幅度较空白对照组明显降低^[17]。此外,心衰的患者给予阿托伐他汀治疗 4 周后,抗凝血酶Ⅲ、蛋白质 C 和 V 因子的血浆水平较前均明显下降^[18]。

3.2 蛋白 C 系统

蛋白 C 系统包括蛋白质 C、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、蛋白质 S 和蛋白质 C 的抑制物、内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial cell protein C receptor, EPCR)。活化的蛋白质 C 可水解灭活 FⅧa、FⅤa,抑制 FX 及凝血酶原的激活,活化的蛋白质 C 还可促进纤维蛋白溶解。

3.2.1 血栓调节蛋白 TM 是主要表达于血管内皮细胞表面的单链跨膜糖蛋白,与凝血酶结合从而快速活化蛋白 C,并导致凝血酶底物发生特异性改变,从而发挥抗凝作用。近年来的研究证实他汀类药物可以上调 TM 的表达,可能的机制是他汀类药物可以上调转录因子 KLF2(Krüppel-like factor 2)的表达,后者可以上调 TM 的表达,从而发挥抗凝作用

^[19]。

3.2.2 内皮细胞蛋白 C 受体 EPCR 是存在于细胞膜上的跨膜蛋白,可以与蛋白质 C 特异性结合, EPCR 将蛋白质 C 呈递给邻近的凝血酶/TM 复合物,从而加快了蛋白质 C 的激活。研究证实香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)可以引起可溶性 EPCR(soluble EPCR, sEPCR)含量升高及膜联 EPCR(membrane associated EPCR, mEPCR) mRNA 减少,导致机体凝血功能障碍,参与血栓形成,辛伐他汀可以增加人脐静脉内皮细胞 mEPCR 的 mRNA 水平,从而使 sEPCR 含量减少,对 CSE 介导的血管内皮细胞凝血功能障碍具有保护作用^[20]。

3.3 组织因子途径抑制物

组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是控制凝血启动阶段的一种体内天然抗凝蛋白,它对组织因子途径(即外源性凝血途径)具有特异性抑制作用。入选 25 例冠状动脉搭桥术后的患者,每日给予 20 mg 他汀口服治疗 2 周,2 周后患者血浆中的 TFPI 水平较术前明显升高^[21]。Atalar 等^[22]人入选了 57 例不稳定型心绞痛或者非 ST 段抬高型心肌梗死的患者,分为对照组和每日口服 80 mg 氟伐他汀的试验组,所有患者均给予除他汀药物以外的标准抗心绞痛治疗,两组患者服药 6 h 后血浆中游离的 TFPI 均高于药物治疗前,但氟伐他汀组的 TFPI 升高幅度大于对照组。Cho 等^[23]人的研究表明心肌梗死所致心衰的大鼠中,其心房中 TFPI、TM 和 t-PA 的表达均明显下降,而辛伐他汀可以抑制这三种蛋白的表达下降。

4 他汀类药物与炎症因子

急性冠状动脉综合征中,炎症反应参与斑块破裂及血栓形成,他汀类降脂药可明显降低 γ-干扰素、肿瘤坏死因子 α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素 6 及 C 反应蛋白等炎症因子。对于急性冠状动脉综合征的患者,给予大剂量的瑞舒伐他汀,可显著降低高敏 C 反应蛋白等炎症因子^[24]。Meta 分析结果亦显示,不同的他汀类药物能不同程度的降低 C 反应蛋白^[25]。而其他相关研究^[26]显示,对于 2 型糖尿病伴有微血管并发症的患者,其血浆中白细胞介素 6 和 C 反应蛋白含量的明显升高可能与血液凝固性增加及血栓易形成倾向相关。Ezzelarab 等^[27]人亦证实,在异种移植受体当中,其血浆中早期升高的白细胞介素 6 和 C 反应蛋白可能通过上调免疫细胞表面 TF 的表达来增强凝血途

径的激活。故他汀类药物可能通过抗炎的作用来间接发挥抗凝的作用。

5 他汀类药物与内皮功能

内皮细胞具有调节血管平滑肌的张力、抗血小板聚集、抗凝、纤溶、抗炎等功能。临床上通常用内皮细胞受到剪切力、乙酰胆碱等刺激产生一氧化氮的能力作为内皮功能的评价指标。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的异常表达导致一氧化氮合成减少参与了心血管疾病的发生和发展。许多因素可以降低 eNOS 的 mRNA 稳定性,从而降低 eNOS 的表达量,TNF- α 可以降低 eNOS 的表达和 NO 的生成,给予辛伐他汀后,可以上调 eNOS 的表达,从而发挥保护内皮功能的作用^[28]。此外尼古丁所致的内皮功能异常,瑞舒伐他汀可以通过激活过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 以及上调 eNOS 来保护内皮的完整性和改善内皮功能^[29]。细胞实验亦证实 TNF- α 可以抑制人脐静脉内皮细胞的 TM 和 eNOS 的表达,而辛伐他汀则可以逆转其对 TM 和 eNOS 的抑制作用^[30]。Lantvit 等^[31]人发现具有一氧化氮释放功能的材料与对照组材料相比可以吸附更多的纤维蛋白原,这提示一氧化氮对血液凝固的影响不仅仅是抑制血小板的激活。此外有研究^[32]证实一氧化氮可以调节 TF 的表达。故他汀类药物可能通过促进一氧化氮的合成和维持正常的内皮功能间接发挥抗凝作用。

6 他汀类药物其他的可能抗凝机制

Jalkanen 等^[33]人发现在外周动脉疾病的患者中,给予他汀治疗后,患者血浆二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)的水平降低,这提示他汀还可能通过降低血浆 ADP 的水平来发挥抗血栓的作用。

综上所述,静脉血栓形成风险下降,可能与他汀类药物的使用相关。同时他汀类药物可以抑制凝血因子的生成和(或)表达,其中,近年来的研究逐渐揭示了他汀下调 TF 表达的具体机制,其中包括 CD36/TLR4/TLR6 三聚体依赖通路、类异戊二烯依赖性通路和 NF- κ B 通路等;而对于其他凝血因子下调的具体机制罕见报道,仍需进一步的相关研究探讨其具体机制。他汀对于生理性抗凝物质表达

的调节虽有临床研究证实,但其具体机制仍有待进一步揭露。此外,他汀还可能通过抗炎、改善内皮功能等方式间接发挥抗凝作用,但仍需直接有力的证据来证实。因此,他汀可以通过多种途径发挥抗凝作用,从而改善心血管疾病等临床预后。

[参考文献]

- [1] Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 1 851-861.
- [2] Lötsch F, Königsbrügge O, Posch F, et al. Statins are associated with low risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective and observational cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(5): 1 008-013.
- [3] Owens AP, Byrnes JR, Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin[J]. Trendenc Cardiovasc Med, 2013, 24: 95-98.
- [4] Owens AP, Passam FH, Antoniak S, et al. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin[J]. J Clin Invest, 2012, 122(2): 558-568.
- [5] Mobarrez F, He S, Brüijers A, et al. Atorvastatin reduces thrombin generation and expression of tissue factor, P-selectin and GP IIIa on platelet-derived microparticles in patients with peripheral arterial occlusive disease[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(2): 344-352.
- [6] Banfi C, Brioschi M, Lento S, et al. Statins prevent tissue factor induction by protease-activated receptors 1 and 2 in human umbilical vein endothelial cells in vitro[J]. J Thromb Haemost, 2011(8): 1 608-619.
- [7] Colli S, Eligini S, Lalli M, et al. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17: 265-272.
- [8] Krysiak R, Okopien B. Effect of simvastatin on hemostasis in patients with isolated hypertriglyceridemia[J]. Pharmacology, 2013, 92(3-4): 187-190.
- [9] Krysiak R, Zmuda W, Okopień B. The effect of ezetimibe and simvastatin on hemostasis in patients with isolated hypercholesterolemia[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2012, 26(3): 424-431.
- [10] Krysiak R1, Gdula-Dymek A, Bachowski R, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2 266-270.
- [11] Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor X III and by enhancing factor Va

- inactivation[J]. *Circulation*, 2001, 103(18): 2 248-253.
- [12] Undas A, Celinska-Löwenhoff M, Brummel-Ziedins KE, et al. Simvastatin given for 3 days can inhibit thrombin generation and activation of factor V and enhance factor Va inactivation in hypercholesterolemic patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(7): 1 524-525.
- [13] Stefanadi E, Tousoulis D, Antoniadou C, et al. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 133(2): 266-268.
- [14] Ordulu E, Erdogan O. Early effects of low versus high dose atorvastatin treatment on coagulation and inflammation parameters in patients with acute coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 128(2): 282-284.
- [15] Tripodi A, Pellegatta F, Chantarangkul V, et al. Statins decrease thrombin generation in patients with hypercholesterolemia[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25: 449-451.
- [16] Pastuszczyk M, Kotlarz A, Mostowik M, et al. Prior simvastatin treatment is associated with reduced thrombin generation and platelet activation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(5): 382-386.
- [17] Cámara-Lemarroy CR, Guzmán-de la Garza FJ, Alarcón-Galván G, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury is diminished by atorvastatin in Wistar rats[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(3): 210-216.
- [18] Tousoulis D, Antoniadou C, Bosniakou E, et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperaemia and the thrombolytic system in patients with heart failure[J]. *Heart*, 2005, 91(1): 27-31.
- [19] Yang LX, Zhou XB, Guo RW. Role of krüppel-like factor 2 and protease-activated receptor-1 in vulnerable plaques of ApoE^{-/-} mice and intervention with statin[J]. *Canad J Cardiol*, 2013, 1-9.
- [20] 樊芳芳, 胡晓芸, 扈丽娟, 等. 辛伐他汀对香烟烟雾提取物诱导的人脐静脉内皮细胞表达 sEPCR 和 mEPCR 的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(4): 727-729.
- [21] Tetik S, Ak K, Sahin Y, et al. Postoperative statin therapy attenuates the intensity of systemic inflammation and increases fibrinolysis after coronary artery bypass grafting[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(5): 526-531.
- [22] Atalar E, Coskun S, Haznedaroglu IC, et al. Immediate effects of fluvastatin on circulating soluble endothelial protein C and free tissue factor pathway inhibitor in acute coronary syndromes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19(3): 177-181.
- [23] Cho KI, Koo SH, Cha TJ, et al. Simvastatin attenuates the oxidative stress, endothelial thrombogenicity and the inducibility of atrial fibrillation in a rat model of ischemic heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 14 803-818.
- [24] 孙秀才, 曾辉, 施霞, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对 ACS 患者血清 hs-CRP、TXB₂ 及 Hcy 浓度的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 387-390.
- [25] Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of atorvastatin versus rosuvastatin for reductions in C-reactive protein[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154(1): 78-81.
- [26] Zheng N, Shi X, Chen X, et al. Associations between inflammatory markers, hemostatic markers, and microvascular complications in 182 chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Lab Med*, 2015, 46(3): 214-220.
- [27] Ezzelarab MB, Eksler B, Azimzadeh A, et al. Systemic inflammation in xenograft recipients precedes activation of coagulation[J]. *Xenotransplantation*, 2015, 22(1): 32-47.
- [28] Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase[J]. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1 407-414.
- [29] Kathuria S, Mahadevan N, Balakumar P. Possible involvement of PPAR γ -associated eNOS signaling activation in rosuvastatin-mediated prevention of nicotine-induced experimental vascular endothelial abnormalities[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 374(1-2): 61-72.
- [30] Bergh N, Larsson P, Ulfhammer E, et al. Effect of shear stress, statins and TNF- α on hemostatic genes in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(1): 166-171.
- [31] Lantvit SM, Barrett BJ, Reynolds MM. Nitric oxide releasing material adsorbs more fibrinogen[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(11): 3 201-210.
- [32] Duse LM, Cooper AJ, Lwaleed BA. Tissue factor and nitric oxide: a controversial relationship[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 23(2): 129-133.
- [33] Jalkanen J, Yegutkin GG, Hollmén M, et al. Aberrant circulating levels of purinergic signaling markers are associated with several key aspects of peripheral atherosclerosis and thrombosis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1 206-215.
- (此文编辑 许雪梅)