

心血管外科

围手术期他汀治疗对心脏手术后发生
急性肾损伤影响的 meta 分析*李奇¹ 杨英¹ 杨简^{1,2} 范致星¹ 杨超君² 杨俊^{1,2}

【摘要】 目的:系统评价围手术期他汀治疗(PST)对心脏手术后急性肾损伤(AKI)发生的影响。方法:通过计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane library、万方、中国知网等数据库,选取 2003-01-01—2018-04-01 有关围手术期服用他汀类药物影响心脏手术患者术后 AKI 发生的随机对照试验(RCTs),获得相关数据后应用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果:最终纳入 8 项 RCTs 共包括 3 278 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,他汀组患者术后 AKI 的发生率显著增加($RR=1.17, 95\% CI:1.02\sim 1.34; P=0.03$);同样,他汀组患者术后 48 h 内血肌酐值增加亦明显高于对照组($MD=2.53, 95\% CI:0.09\sim 4.98; P=0.04$);而 2 组患者在术后肾脏替代治疗的需要率方面差异无统计学意义($RR=1.13, 95\% CI:0.43\sim 2.85; P=0.80$);2 组在术后病死率方面亦无显著差异($RR=3.66, 95\% CI:1.03\sim 13.08; P=0.05$)。结论:PST 可能与心脏手术后 AKI 发生率的增加以及短期内 SCr 的升高有关,且不能改善心脏手术患者的生存率。本 meta 分析受纳入 RCTs 数量的限制,尚需收集更多高质量的 RCTs 加以证实。

【关键词】 他汀类药物;心脏手术;急性肾损伤;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.019

【中图分类号】 R654.3 【文献标志码】 A

Effect of perioperative statin therapy on acute kidney injury
after cardiac surgery: a meta-analysisLI Qi¹ YANG Ying¹ YANG Jian^{1,2} FAN Zhixing¹
YANG Chaojun² YANG Jun^{1,2}

(¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443003, China; ²Institute of Evidence-Based and Translational Medicine, China Three Gorges University)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

Abstract Objective: The aim of this study was to determine the effect of perioperative statin therapy(PST) on acute kidney injury (AKI) in patients undergoing cardiac procedures. **Method:** PubMed, EMbase, the Cochrane library, Wanfang databases and CNKI databases were searched up from January 2003 to April 2018 for randomized controlled trials (RCTs) that assessed the effects of perioperative statin therapy (PST) on AKI after cardiac surgery and then the result of meta-analysis was performed by applying the soft of RevMan 5.3. **Result:** We included Eight RCTs with a total of 3278 participants in this meta-analysis. The results suggested that PST increased the incidence of AKI compared with placebo ($RR=1.17, 95\% CI:1.02\sim 1.34; P=0.03$). Postoperative serum creatinine(SCr) at 48 hours was higher in the PST group ($MD=2.53, 95\% CI:0.09\sim 4.98; P=0.04$). In addition, there was no significant difference in postoperative need for renal replacement therapy (RRT) ($RR=1.13, 95\% CI:0.43\sim 2.85; P=0.80$) and mortality ($RR=3.66, 95\% CI:1.03\sim 13.08; P=0.05$) between PST group and control group. **Conclusion:** Meta-analysis suggests that PST seems to be associated with an increase in AKI and SCr at short-term, while it has no effect on postoperative mortality. However, due to limited by the quantity of RCTs included, more high-quality RCTs should be conducted.

Key words statins; cardiac surgery; acute kidney injury; meta-analysis

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170133,81670333);湖北省科技支撑计划(No:2015BKA340)

¹三峡大学心血管病研究所 三峡大学第一临床医学院心内科(湖北宜昌,443003)

²三峡大学循证与转化医学研究所

通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)作为体外循环心脏手术后常见的严重并发症,与预后差、住院时间长及病死率高密切相关,其发病率高达18%~30%^[1-2]。研究显示,心脏手术相关性 AKI 与患者术后病死率独立相关,同时还伴随着术后心律失常、呼吸衰竭、全身感染和心肌梗死等并发症的发生^[3-4]。因此,降低术后 AKI 的发生对于体外循环心脏手术患者的预后具有重要的临床意义。

他汀类药物通常被推荐用于治疗血脂异常与冠心病。此外,除了降低血脂,他汀类药物还具有其他多重效应,其在心脏手术患者中快速的抗炎和抗氧化作用可以减少内皮功能障碍以及抑制血管氧化应激,从而有可能改善心脏手术后 AKI^[5-6]。基于这些证据,目前实践指南建议没有禁忌证的心脏手术患者在手术前持续服用他汀类药物直至术后^[7-9]。而且多项临床试验及 meta 分析亦表明围手术期他汀治疗(perioperative statin therapy, PST)显著降低了术后 AKI 的发生率^[10-12]。然而,最近的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)及相关荟萃分析却显示 PST 与心脏手术后 AKI 发生率降低无关,甚至还可能存在潜在的负面效应^[13-15]。关于他汀类药物是否能够改善心脏手术患者肾功能及生存率,目前仍存在争议,因此为了更好地确定 PST 的疗效,本研究结合 PST 对心脏手术影响的临床试验进行 meta 分析,以探讨 PST 对术后 AKI 及生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“statin or atorvastatin or simvastatin or rosuvastatin or HMG-CoA”、“cardiac surgery or coronary artery bypass surgery or heart surgery”、“acute renal failure or acute kidney injury or ARF or AKI”为英文关键词,“他汀类”、“心脏手术”、“肾功能或急性肾衰竭或急性肾损伤”为中文关键词,分别通过 PubMed、EMbase、Cochrane library 和万方、中国知网数据库检索 2003-01-01—2017-12-31 有关围手术期服用他汀类药物影响心脏手术患者 AKI 的 RCTs。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型:高质量前瞻性队列研究或 RCTs;②研究对象:所有接受体外循环心脏手术治疗(包括瓣膜置换术、冠状动脉搭桥术,主动脉夹层手术等)的成年患者(年龄>18岁);③干预措施:实验组为围手术期服用他汀类药物(包括辛伐他汀、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀等),对照组使用空白对照或安慰剂;④研究终点:主要指标为心脏手术后 AKI 的发生率,术后 AKI 的判断标准依据急性肾损伤网络工作组(the acute kidney injury network group, AKIN)标准[即术后 48 h 内肌酐升高

超过基线水平 50%或绝对值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl)]^[16]和急性透析质量指导组(acute dialysis quality initiative group, ADQI)制定的 RIFLE 标准[包括 3 个严重程度级别(危险、损伤、衰竭)和 2 个预后级别(肾功能丧失、终末期肾病)]^[17];次要指标包括术后血肌酐(serum creatinine, SCr)变化值、术后肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)需要率、住院期间或术后 30 d 内病死率。

排除标准:①非随机对照的观察性研究或回顾性研究;②非体外循环心脏手术的研究;③无法获得全文或提取数据的研究;④动物试验。

1.3 文献筛选及数据提取

由 2 名研究者独立完成文献的初步筛选,然后进一步阅读全文判读是否符合纳入标准并进行数据提取,如遇意见不统一则与第 3 位研究者协商解决。数据提取包括:作者、题目、发表年份、设计方案、样本量及基本特征、结局指标等相关资料。

1.4 质量评估

对纳入的 RCTs 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行质量评价,评价项目包括:①随机序列的产生;②分配隐藏;③是否采用盲法;④研究结局的盲目评价;⑤结局数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦有无其他偏倚。并按“低风险”、“不清楚”、“高风险”逐条回答。

1.5 统计学处理

采用 Revman5.3 软件进行数据分析,相对危险度(relative risk, RR)作为计数资料的效应量,均数差(mean difference, MD)作为计量资料的效应量以及 95%的可信区间(CI)用于本项研究,检验水准 $\alpha=0.05$ 。首先以 P 值和 I^2 值对纳入 RCTs 进行异质性分析,以 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 表示各项 RCTs 同质性较好,使用固定效应模型分析,否则使用随机效应模型分析,同时分析其异质性来源。

2 结果

2.1 文献检索结果及基本特征

在上述数据库中初步检索到 109 篇文献,通过阅读文题和摘要以及依照纳入与排除标准逐层筛选,最终获得符合标准的文献 8 篇^[12-14,18-22],共 3 278 例患者,筛选流程图见图 1,纳入 RCTs 的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的质量评估结果

根据 Risk of bias 对纳入的 8 篇文献进行质量评估,结果见图 2、3。

2.3 结局指标的比较

2.3.1 术后 AKI 发生率 纳入的 7 项 RCTs 中共包括 3 127 例患者比较了术后 AKI,他汀组共包括 1 563 例患者,其中发生术后 AKI 者 340 例;对照组

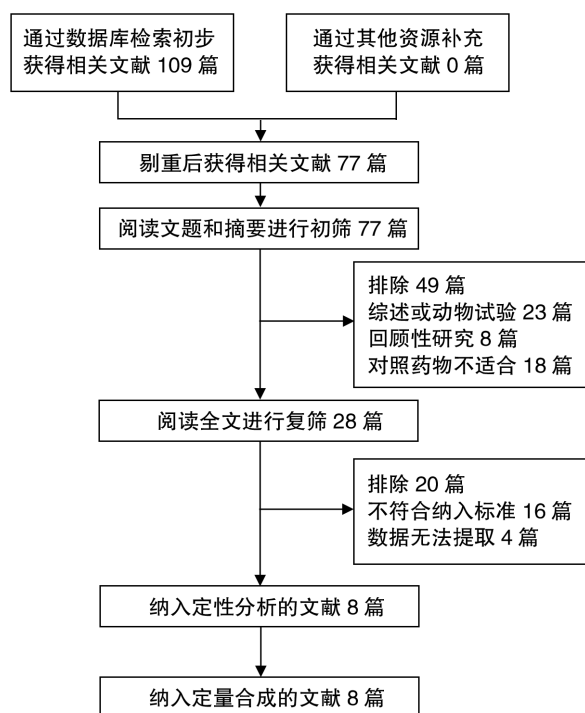


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow diagram of studies selection process

共纳入 1 564 例患者, 其中发生术后 AKI 者 291 例。各项研究结果间的异质性明显偏低 ($P=0.48, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析。分析结果显示, 与对照组相比, 他汀组术后 AKI 的发生率较高, 差异有统计学意义 ($RR=1.17, 95\% CI: 1.02\sim 1.34; P=0.03$)。见图 4。

2.3.2 术后 SCr 变化值 纳入的 2 项 RCTs 共 1 966 例患者比较了术后 48 h 的 SCr 水平, 在短期内 2 组 SCr 均出现升高, 其中他汀组 982 例, 对照组 984 例。各项研究结果间的异质性明显偏低 ($P=0.48, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析。分析结果显示, 与对照组相比, 他汀组在术后 48 h 内进一步引起 SCr 升高, 差异有统计学意义 ($MD=2.53, 95\% CI: 0.09\sim 4.98; P=0.04$)。见图 5。

2.3.3 术后 RRT 治疗需要率 纳入的 2 项 RCTs 共 717 例患者比较了术后是否使用 RRT 治疗, 他汀组共纳入 358 例患者, 其中术后采用 RRT 治疗 9 例; 对照组共纳入 359 例患者, 其中术后采用 RRT 治疗 8 例。各项研究结果间的异质性明显偏低 ($P=0.45, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析。分析结果显示, 2 组在术后 RRT 治疗需要率方面

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 The basic characteristics of studies

纳入研究	国家	例数 (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	他汀种类 和剂量	手术 类型	围手术期 用药时间	研究 类型	结局 指标
Chello 2006 ^[18]	意大利	20/20	65.7±7.7 /63.7±7.1	阿托伐他汀; 20 mg/d	CABG	术前 3 周	RCT	①
Mannacio 2008 ^[19]	意大利	100/100	61.3±9.2 /59.3±8.4	瑞舒伐他汀; 20 mg/d	CABG	术前 1 周	RCT	①
Tamayo 2009 ^[21]	西班牙	22/22	67.7±7.3 /68.0±6.9	辛伐他汀; 20 mg/d	CABG	术前 3 周	RCT	③
Spadaccio 2010 ^[22]	意大利	25/25	65.9±7.9 /64.8±7.4	阿托伐他汀; 20 mg/d	CABG	术前 3 周	RCT	①
Prowle 2012 ^[12]	澳大 利亚	50/50	69.0±11.1 /67.3±10.8	阿托伐他汀; 40 mg/d	心脏手术+ CPB	术前 1 d~术后 3 d	RCT	①④
Billings 2016 ^[13]	美国	308/307	66.0±6.7 /67.0±6.3	阿托伐他汀; 40~80 mg/d	CABG、瓣 膜置换术	80 mg: 术前 1 d 40 mg: 术后至出院	RCT	①②④
Park 2016 ^[20]	韩国	100/100	58.0±12.0 /58.0±14.0	阿托伐他汀; 40~80 mg/d	心脏手术+ CPB	80 mg: 术前 1 d 40 mg: 术后 2 d	RCT	①④
Zheng 2016 ^[14]	中国	960/962	59.3±9.4 /59.5±9.5	瑞舒伐他汀; 20 mg/d	CABG、瓣 膜置换术	术前 8 d~术后 5 d	RCT	①④

T/C: 他汀组/对照组; CABG: 冠状动脉旁路移植术; CPB: 体外循环; RCT: 随机对照试验; 结局指标: ① 术后 AKI 发生率, ② 术后透析需要率, ③ 术后 48 h 血肌酐值, ④ 术后病死率。

差异无统计学意义 ($RR=1.13, 95\% CI: 0.43\sim 2.85; P=0.80$)。见图 6。

2.3.4 术后病死率 纳入的 4 项 RCTs 共 2 837 例患者比较了住院期间或术后 30 d 内的病死率, 他汀组共纳入 1 418 例患者, 其中死亡 10 例; 对照组纳入 1 419 例患者, 死亡 2 例。各项研究结果间异

质性明显偏低 ($P=0.99, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析。分析结果显示, 2 组在住院期间或术后 30 d 内的病死率差异无统计学意义 ($RR=3.66, 95\% CI: 1.03\sim 13.08; P=0.05$)。见图 7。

2.4 发表偏倚分析

对纳入 RCTs 的术后 AKI 发生率进行漏斗图

分析(图 8),结果显示纳入资料所对应的点均在倒置的漏斗下方,但纳入研究未平均分布于中线两侧,因此不能完全排除潜在的发表偏倚。

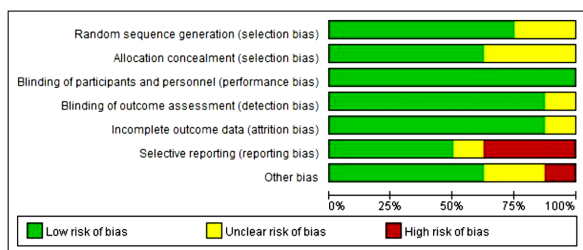


图 2 偏倚风险评估结果图
Figure 2 The result of bias risk graph

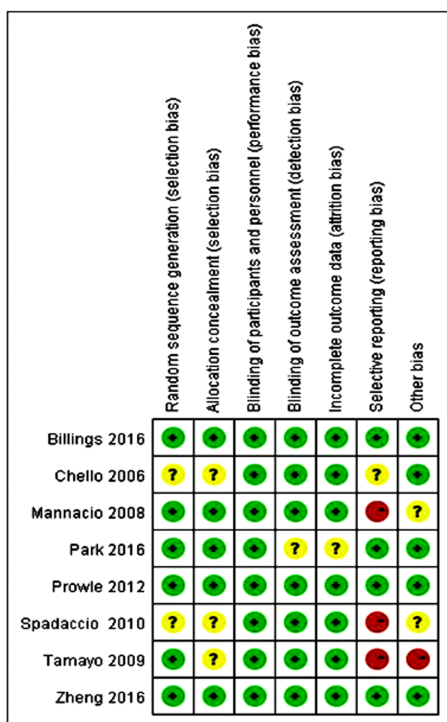


图 3 偏倚风险评估汇总
Figure 3 Risk of bias summary

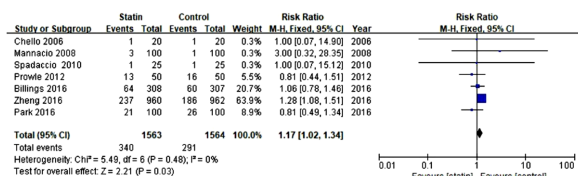


图 4 围手术期他汀治疗影响术后 AKI 发生的森林图
Figure 4 Forest plot depicting the effect of PST on the incidence of AKI

3 讨论

本研究共纳入 8 项 RCTs 共 3 278 例患者主要比较了 PST 对体外循环心脏手术患者术后 AKI 发生的影响,结果显示 PST 可能导致心脏手术后

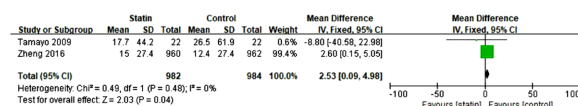


图 5 围手术期他汀治疗影响术后 SCr 变化的森林图
Figure 5 Forest plot depicting the effect of PST on the change of SCr

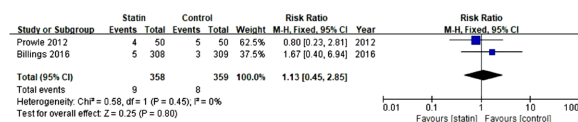


图 6 围手术期他汀治疗对术后 RRT 影响的森林图
Figure 6 Forest plot depicting the effect of PST on the requirement of RRT

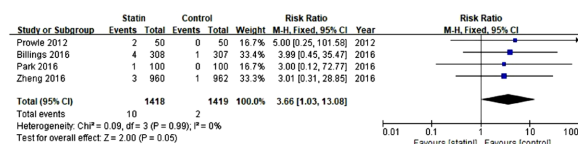


图 7 围手术期他汀治疗对术后病死率影响的森林图
Figure 7 Forest plot depicting the effect of PST on the rate of mortality

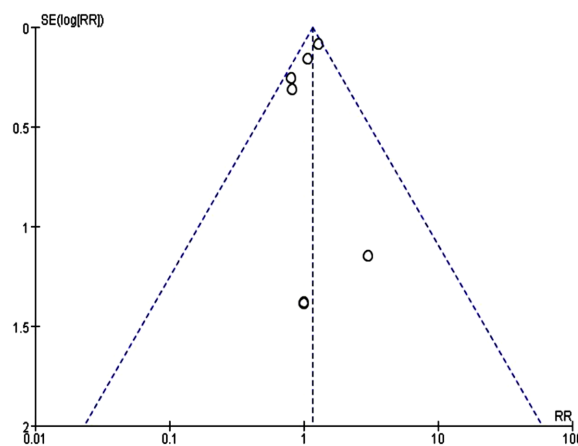


图 8 心脏手术后发生 AKI 的漏斗图
Figure 8 Funnel plot of the incidence of AKI after cardiac surgery

AKI 的发生率增加以及短期内 SCr 的升高,同时亦不能改善心脏手术患者的生存率。关于 PST 对术后 RRT 治疗需要率的影响,由于纳入研究少,尚未发现明显差异,这与国际上 Putzu 等^[15]的 meta 分析结果基本一致;同时本研究严格定义了 AKI 的标准(即 AKIN 和 RIFLE 标准),避免了对不同肾脏结局定义的混淆,提高了纳入 RCTs 的同质性及结果的可靠性。但在 PST 对术后短期内 SCr 升高的影响结果分析中,其中有 2 项研究 SCr 变化指标采用中位数和四分位间距数,最终只纳入 2 项研究

进行分析,所以,尚不能认为此差异具有临床意义。

他汀类药物作为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂具有广泛的抗炎、抗氧化以及调节纤维化作用,被长期推荐用于预防心脏手术后 AKI 的发生^[7,23]。Wang 等^[10]通过系统评价 21 项观察性研究和 5 项 RCTs 发现,PST 能够有效降低心脏手术后 AKI 的发生率。值得注意的是,上述阳性结果大多数是从观察性研究得出的,而观察性研究中选择,测量以及报告偏倚的高风险都可能会降低其结论的质量,这在一定程度上解释了目前结论与之相反的原因。关于 PST 对心脏手术后 AKI 负面影响的可能机制目前仍不清楚,可能是由于心脏手术常伴有缺血性损伤,并导致肝和肾功能降低,而主要由肝脏和肾脏代谢的他汀类药物可能会加重这些器官的负荷并引起术后 AKI 的发生;其次,他汀类药物还可引起线粒体缺陷进而引起整个细胞能量失衡,这也可能导致肌肉以外的器官如肾脏发生损伤^[24];此外,PST 带来的巨大差异也可能与试验人群中的种族群体或特定药物有关,相关研究表明相同剂量的他汀类治疗下亚洲人群比欧洲人群更容易出现副作用^[25]。因此,进一步研究他汀类药物在心脏手术后 AKI 中的作用及机制是十分必要的。与以往的 meta 分析相比,本研究剔除了观察性研究并纳入了近 2 年最新的高质量 RCTs 数据得到了更具有统计学意义的结果。但不容忽视的是,Zheng 等^[14]研究在本分析结果中所占权重较大($Weight=63.9\%$),且该项研究的主要人群为中国人,导致本分析结果可能是由单项研究所推动以及事件率低导致 CI 非常宽,所以尽管结果具有统计学意义,仍应谨慎对待。同时考虑到他汀类药物的药理特性,PST 带来的系统性作用也不能忽略,如抑制淋巴细胞活化,限制血管超氧化物的形成以及肾脏血流动力学效应^[6,26]。最新研究也发现,PST 可能会改善术后炎症以及心律失常等相关并发症,对心脏手术预后产生一定的积极效应^[27]。因此,需要全面认识他汀类药物对心脏手术患者带来的积极作用和负面作用,客观评估其疗效和安全性。

本研究的局限性:①尽管纳入研究的人群数量较多,但研究数量有限且比重不均,仍存在潜在的发表偏倚;②纳入的 RCTs 在 PST 的药物种类、剂量、服药天数以及手术类型方面均有所差异,可能会对分析结果产生一定影响;③本研究未对 PST 对其他(如房颤、炎症等)相关心脏手术的术后并发症进行分析;④纳入人群中基础疾病(如肝、肾功能不全)的差异也可能会影响 PST 的作用和效果。因此,今后的深入研究中尚需从以下几个方面进一步完善:①增加纳入研究数量;②干预措施标准化,明确他汀类药物剂量-效应关系;③进一步分析

PST 对术后房颤、炎症等相关并发症的影响;④加强随访,观察 PST 带来的远期效果。

综上所述,PST 并不会降低心脏手术后 AKI 的发生率,相反其还可能产生一定的负面作用并在短期内引起 SCr 的升高,同时还应警惕 PST 对术后生存率的影响。基于现有研究的局限性,本研究结论仍需开展大样本、多中心、高质量的 RCTs 予以证实,全面认识 PST 为心脏手术患者带来的影响对于他汀类临床用药具有重要的临床指导意义。

参考文献

- [1] Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015,10(3):500-514.
- [2] Parida S, Badhe AS. Cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. J Anesth, 2013,27(3):433-446.
- [3] Birnie K, Verheyden V, Pagano D, et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery[J]. Crit Care, 2014,18(6):606.
- [4] Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications[J]. J Crit Care, 2013,28(4):389-396.
- [5] 廖玉华,杨勇.炎症与动脉粥样硬化的新探索[J].临床心血管病杂志,2014,30(6):461-463.
- [6] Smith LE, Smith DK, Blume JD, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery[J]. J Am Heart Assoc, 2017,6(12):e006975.
- [7] Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015,10(3):500-514.
- [8] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2011,124(23):e652-e735.
- [9] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. Kardiol Pol, 2014,72(12):1253-1379.
- [10] Wang J, Gu C, Gao M, et al. Preoperative Statin Therapy and Renal Outcomes After Cardiac Surgery: A Meta-analysis and Meta-regression of 59,771 Patients [J]. Can J Cardiol, 2015,31(8):1051-1060.
- [11] Layton JB, Hansen MK, Jakobsen CJ, et al. Statin initiation and acute kidney injury following elective cardiovascular surgery: a population cohort study in Denmark [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016,49(3):995-1000.
- [12] Prowle JR, Calzavacca P, Licari E et al. Pilot double-

- blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(3): 215—224.
- [13] Billings FT, Hendricks PA, Schildcrout JS, et al. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 877—888.
- [14] Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(18): 1744—1753.
- [15] Putzu A, Capelli B, Belletti A, et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 395.
- [16] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [17] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. *Crit Care*, 2004, 8(4): R204—R212.
- [18] Chello M, Patti G, Candura D, et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3): 660—667.
- [19] Mannacio VA, Iorio D, De Amicis V, et al. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: a randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(6): 1541—1548.
- [20] Park JH, Shim J, Song J, et al. Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Intensive Care Medicine*, 2016, 42(9): 1398—1407.
- [21] Tamayo E, Alvarez FJ, Alonso O, et al. Effects of simvastatin on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2009, 50(5): 687—694.
- [22] Spadaccio C, Pollari F, Casacalenda A, et al. Atorvastatin increases the number of endothelial progenitor cells after cardiac surgery: a randomized control study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(1): 30—38.
- [23] Bellomo R. Perioperative Statins in Cardiac Surgery and Acute Kidney Injury [J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 873—874.
- [24] Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2008, 8(6): 373—418.
- [25] Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4): 330—341.
- [26] Tsai NW, Lee LH, Huang CR, et al. Statin therapy reduces oxidized low density lipoprotein level, a risk factor for stroke outcome[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R16.
- [27] An J, Shi F, Liu S, et al. Preoperative statins as modifiers of cardiac and inflammatory outcomes following coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(6): 958—965.

(收稿日期: 2018-06-05)