

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.020

文章编号: 1005-8982(2017)14-0093-06

他汀类药物对动脉粥样硬化的疗效研究

陶蕾, 纪立伟, 王艳春

(北京市航空总医院 药学部, 北京 100021)

摘要:目的 探讨他汀类药物对动脉粥样硬化患者的疗效及其作用机制。**方法** 选取该院收治的动脉粥样硬化患者 104 例, 随机分为对照组、辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组, 分别给药治疗。测定 4 组患者在治疗前和治疗 6 个月后的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDC-C)水平, 同时测定其双侧总动脉内膜-中层的厚度、粥样斑块的最大直径和厚度, 用分光光度计检测血液中一氧化氮 NO 和一氧化氮合成酶(NOS)的含量, 并统计患者出现不良反应的例数。**结果** 实验组在治疗后 TG、TC 和 LDC-C 值呈现下降趋势, HDL-C 值呈上升趋势, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组治疗有效率高达 70.08%, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组的 IMT 及斑块的最大直径与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而各组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组 NO 及 NOS 水平与治疗前及对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 实验组 NO 和 NOS 水平升高。随访结果表明, 他汀类药物在使用过程中安全有效。**结论** 他汀类药物治疗动脉粥样硬化安全、有效、可靠, 并能有效调节患者血液中 NO、NOS 含量, 值得在临床上大力推广。

关键词: 动脉粥样硬化; 他汀类药物; 辛伐他汀; 普伐他汀; 阿托伐他汀

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Effect of statins on atherosclerosis

Lei Tao, Li-wei Ji, Yan-chun Wang

(Department of Pharmacy, Beijing Aviation General Hospital, Beijing 100021, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of statins on atherosclerosis and its mechanism. **Methods** Totally 104 patients with atherosclerosis were selected and randomly divided into control group, Simvastatin group, Pravastatin group and Atorvastatin group. The levels of triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDC-C) were determined. And the maximum length and thickness of atherosclerotic plaques and the intima-media thickness (IMT) were measured, and the content of NO and NOS in blood were measured by spectrophotometry. The number of patients with adverse reactions were counted. **Results** The levels of TG, TC and LDL-C in the treatment groups showed a decreasing trend, but HDL-C was in a rising trend after treatment; the differences were statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$), while there were no significant differences among the three treatment groups ($P > 0.05$). The treatment efficiency was up to 70.08% in the treatment groups, there were significant differences compared to the control group ($P < 0.05$). In the statin groups, the maximum diameter of the atherosclerotic plaques and IMT after treatment were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$), but there were no significant differences among the three statin groups ($P > 0.05$). Compared with the control group and before treatment, the levels of NO and NOS in the treatment groups were significantly increased after treatment ($P < 0.05$). Follow-up results showed that statins were safe and effective in the process of treatment. **Conclusions** Statins are safe, effective and reliable for the treatment of atherosclerosis, and can effectively regulate the content of NO and NOS, which are worthy to be popularized in clinical practice.

Keywords: atherosclerosis; statins; Simvastatin; Pravastatin; Atorvastatin

近些年,心脑血管疾病的发病率和死亡率逐年升高^[1-3],动脉粥样硬化是诱发心脑血管疾病的主要病理学基础。研究证实,调血脂药物可以有效地控制心脑血管疾病的病发率和死亡率,戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的临床应用最为广泛^[6-9]。其可以通过抑制 HMG-CoA 还原酶的活性从而降低胆固醇的合成,同时降低肝脏脂蛋白的分泌从而来调节血糖。本研究旨在探讨不同他汀类药物对动脉粥样硬化患者的疗效及其作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 4 月 -2016 年 4 月北京市航空总医院收治的动脉粥样硬化患者 104 例。其中,男性 68 例,女性 36 例;年龄 38 ~ 79 岁,平均(56.9 ± 4.9)岁。纳入标准:①经过彩色多普勒超声检测确诊为动脉粥样硬化患者;②患者在接收治疗前 15 d 内未服用过任何调血脂药物;③患者未发生过明显的免疫排斥反应;④患者半年内无手术史;⑤患者无血液系疾病。排除标准:自身存在严重的肝功能异常、肾功能不全,以及甲状腺功能严重衰竭者。将 104 例动脉粥样硬化患者按数字法随机分为 4 组,即对照组、辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组,每组 26 例。所有患者或其家属于治疗前与本院签订医学伦理研究会制定的患者知情同意书。

1.2 研究药物

辛伐他汀片(商品名舒降之)购自杭州默沙东制药有限公司,20 mg/片;普伐他汀(商品名普拉固)购自中美上海施贵宝制药有限公司,20 mg/片;阿托伐他汀(商品名立普妥)购自美国辉瑞制药有限公司,20 mg/片。

1.3 方法

所有患者在入院治疗期间采用低糖、低脂饮食。对照组患者给予常规的饮食控制、抗血小板药物、抗凝剂及非他汀类药物进行治疗;辛伐他汀组患者在常规治疗的基础上给予辛伐他汀进行治疗,普伐他汀组患者在常规治疗的基础上给予普伐他汀进行治疗;阿托伐他汀组患者在常规治疗的基础上给予阿托伐他汀进行治疗。剂量均为 20 mg/次,1 次/d。

1.4 检测指标

所有患者治疗前抽取静脉血,测定其三酰甘油(Triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein

cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,治疗 6 个月后再次按照同法对其 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平进行测定。4 组患者在接受治疗前后对其颈动脉进行彩超检查,测定其双侧总动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)并取平均值,测量粥样斑块的最大直径和厚度。采用分光光度计检测血液中的一氧化氮 NO 和一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)的含量。NO、NOS 按照相应试剂盒说明书进行操作(南京建成生物工程研究所)。统计患者出现不良反应的例数。

1.5 疗效评定

参考 MCKINNEY 等^[10]的研究,若 TG 下降 ≥ 40%、TC 下降 20% ~ 40%、HDL-C 升高 ≥ 0.26 mmol/L 或 LDL-C 下降 ≥ 20%,均代表为治疗显效;若 TG 下降 ≥ 20%、TC 下降 10% ~ 20%、HDL-C 升高 ≥ 0.10 mmol/L 或 LDL-C 下降 ≥ 10%,均代表治疗有效;若以上任意一项指标都未达到,则代表无效。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组治疗前后的比较用重复测量设计的方差分析,等级资料用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者治疗前后的血脂变化

各实验组与对照组治疗后 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 水平比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组与对照组治疗后 TG 水平值差异有统计学意义($F=10.447, P=0.000$);②辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组与对照组治疗后 TC 水平值差异有统计学意义($F=14.979, P=0.000$);③辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组与对照组治疗后 HDL-C 水平差异有统计学意义($F=21.614, P=0.000$);④辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组与对照组治疗后 LDL-C 水平差异有统计学意义($F=34.427, P=0.000$)。见表 1 和图 1 ~ 4。

2.2 各组患者治疗前后的调脂效果比较

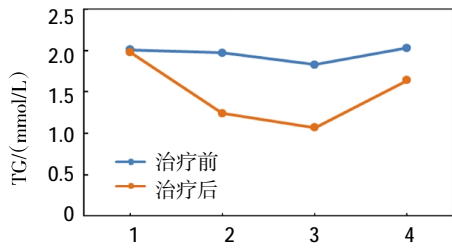
辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组有效率与对照组比较,经秩和检验,差异有统计学意义($Z = -3.000, -2.333$ 和 $-2.530, P=0.003, 0.020$ 和 0.011),辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组有效率高于

对照组。见表 2。

表 1 各组患者治疗前后的血脂变化 (n=26,mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

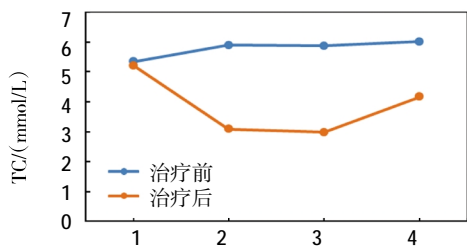
组别	TG	TC	HDL-C	LDL-C
对照组				
治疗前	2.01 ± 0.49	5.34 ± 1.34	1.24 ± 0.36	4.97 ± 1.02
治疗后	1.98 ± 0.76	5.22 ± 1.39	1.43 ± 0.63	4.87 ± 0.98
辛伐他汀组				
治疗前	1.97 ± 0.98	5.90 ± 1.98	1.07 ± 0.92	4.88 ± 1.33
治疗后	1.24 ± 0.36 [†]	3.09 ± 1.09 [†]	2.42 ± 0.36 [†]	1.98 ± 0.99 [†]
普伐他汀组				
治疗前	1.83 ± 0.84	5.87 ± 1.83	1.64 ± 0.35	4.35 ± 1.34
治疗后	1.07 ± 0.92 [†]	2.98 ± 1.06 [†]	2.30 ± 0.47 [†]	2.03 ± 0.74 [†]
阿托伐他汀组				
治疗前	2.03 ± 0.86	6.01 ± 1.94	2.15 ± 0.63	4.93 ± 1.22
治疗后	1.64 ± 0.35 [†]	4.17 ± 1.87 [†]	2.83 ± 0.48 [†]	2.05 ± 0.68 [†]

注:† 与对照组比较, P<0.05



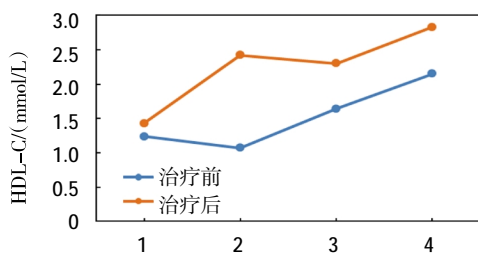
1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 1 各组治疗前后 TG 水平变化趋势



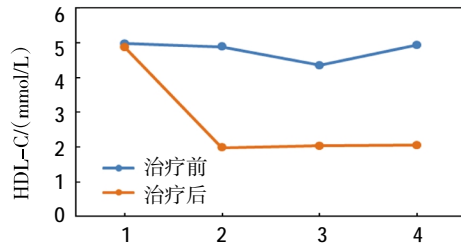
1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 2 各组治疗前后 TC 水平变化趋势



1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 3 各组治疗前后 HDL-C 水平变化趋势



1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 4 各组治疗前后 LDL-C 水平变化趋势

表 2 4 组患者治疗前后的调脂疗效评定

[n=26, 例(%)]

组别	有效率	显效率	无效率
对照组	10(38.46)	16(61.54)	0(0.00)
辛伐他汀组	19(73.08) [†]	7(26.92)	0(0.00)
普伐他汀组	18(69.23) [†]	7(26.92)	1(3.85)
阿托伐他汀组	19(73.08) [†]	6(23.08)	1(3.85)

注:† 与对照组比较, P<0.05

2.3 各组患者治疗前后 IMT 及斑块变化

实验组与对照组治疗后 IMT、斑块最大直径及厚度比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀钙组与对照组治疗后 IMT 水平比较,差异有统计学意义(F=6.426, P=0.000),辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组 IMT 低于对照组;②辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀钙组与对照组治疗后斑块最大直径比较,差异有统计学意义(F=8.933, P=0.000),辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组斑块最大直径低于对照

表 3 各组患者治疗前后 IMT、斑块的直径和厚度变化

(n=26, mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	IMT	斑块最大直径	斑块厚度
对照组			
治疗前	1.08 ± 0.67	8.35 ± 1.43	2.24 ± 0.63
治疗后	1.09 ± 0.44	8.22 ± 1.46	2.23 ± 0.26
辛伐他汀组			
治疗前	1.07 ± 0.89	8.09 ± 1.08	2.07 ± 0.29
治疗后	0.85 ± 0.33 [†]	7.20 ± 1.09 [†]	2.02 ± 0.16 [†]
普伐他汀组			
治疗前	1.03 ± 0.48	8.78 ± 1.38	2.04 ± 0.53
治疗后	0.87 ± 0.29 [†]	6.98 ± 1.16 [†]	2.00 ± 0.17 [†]
阿托伐他汀组			
治疗前	1.03 ± 0.86	8.10 ± 1.34	2.05 ± 0.23
治疗后	0.84 ± 0.43 [†]	6.97 ± 1.87 [†]	2.03 ± 0.18 [†]

注:† 与对照组比较, P<0.05

组;③辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀钙组与对照组治疗后斑块厚度比较,差异有统计学意义($F=10.508, P=0.000$),辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组斑块厚度低于对照组。见表 3 和图 5~7。

2.4 各组治疗前后 NO 和 NOS 含量比较

实验组与对照组治疗后 NO 及 NOS 的含量比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀钙组与对照组治疗后 NO 含量比较,差异有统计学意义($F=21.801, P=0.000$),辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组 NO 低于对照组;②辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀钙组与对照组治疗后 NOS 含量比较,差异有统计学意义($F=7.358, P=0.000$),辛伐他汀组、普伐他汀组、阿托伐他汀组 NOS 低于对照组。见表 4 和图 8、9。

2.5 安全性反应

对本实验中所有接受治疗的患者进行随访,记录患者在接受治疗后 6 个月内出现的不良反应情

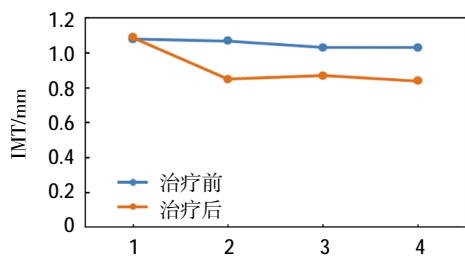
况。结果显示,所有患者无不良反应出现,表明他汀类药物在使用的过程中安全有效。

表 4 各组治疗前后 NO 和 NOS 的含量比较

($n=26, \mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

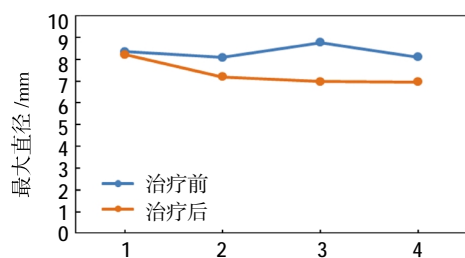
组别	NO	NOS
对照组		
治疗前	33.5 ± 7.4	11.8 ± 7.3
治疗后	55.3 ± 8.18	20.2 ± 8.08
辛伐他汀组		
治疗前	34.6 ± 6.8	12.5 ± 7.6
治疗后	38.5 ± 7.3 [†]	15.6 ± 8.2 [†]
普伐他汀组		
治疗前	35.2 ± 8.0	12.9 ± 6.9
治疗后	39.0 ± 8.2 [†]	16.0 ± 5.58 [†]
阿托伐他汀组		
治疗前	36.5 ± 7.8	11.9 ± 8.2
治疗后	39.9 ± 9.4 [†]	12.9 ± 8.68 [†]

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$



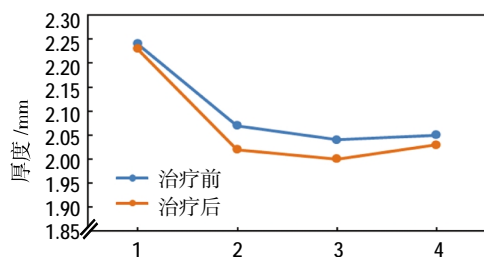
1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 5 各组治疗前后 IMT 变化趋势



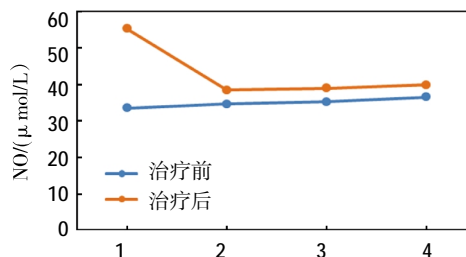
1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 6 各组治疗前后斑块最大直径变化趋势



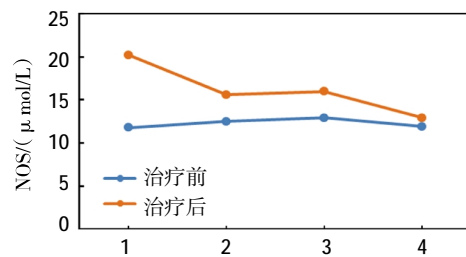
1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 7 各组治疗前后斑块厚度变化趋势



1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 8 各组治疗前后 NO 含量变化趋势



1: 对照组; 2: 辛伐他汀组; 3: 普伐他汀组; 4: 阿托伐他汀组

图 9 各组治疗前后 NOS 含量变化趋势

3 讨论

动脉粥样硬化是一种常见的多发性、系统性疾病,主要特点为动脉内膜上聚集大量的脂质物质,使其动脉管壁增厚,从而降低其生理弹性和柔韧性^[11-12]。与此同时,动脉管壁的增厚也间接缩小其管腔的容积,从而出现粥样病变。大多数动脉粥样硬化的诱发原

因为原发性或继发性高血压、高脂血症,过度脂肪饮食和吸烟、酒等^[13-15]。但也有一些不常见的诱发原因存在如自身半胱氨酸较高等。文献报道,动脉粥样硬化的并发症较多,如心绞痛、心肌梗死和脑梗死等,故对于动脉粥样硬化的不及时诊治势必会升高患者的致死率,给人们的生命安全造成隐患^[16-17]。近年来,随着人口老龄化的逐渐加剧,动脉粥样硬化的发病率也在老龄人中逐渐升高,且成为其最主要的病发人群,故对于老年患者动脉粥样硬化的防治已经成为一个至关重要的问题。研究表明,在动脉硬化的病理学研究中,炎症反应和斑块的破裂的程度呈正相关趋势,炎症反应越明显,其动脉粥样斑块的破裂程度越大,因此相关学者提出,通过对炎症反应的调节来控制动脉硬化斑块的破裂,从而调节动脉粥样硬化的治愈率^[18-19]。

他汀类药物是一种有效的还原酶抑制剂,其可以通过抑制肝内胆固醇的合成来降低胆固醇生成物的含量,从而降低血浆和组织细胞内胆固醇的浓度。此外,他汀类药物可以通过抑制血管内皮中的炎症反应来降低血管平滑肌细胞的增殖能力和增长速率,促进血管细胞的自我调节力,改善其动脉硬化的程度,降低血栓的并发率。研究表明,他汀类药物抗动脉粥样硬化的疗效是通过多种机制,包括直接作用于动脉管壁粥样硬化斑块取得^[20]。氟伐他汀和辛伐他汀也可在培养的巨噬细胞中通过乙酰化低密度脂蛋白,抑制胆固醇脂化和沉积。氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀的实验显示^[21],该药物均可独立于其调脂性能以外,以剂量依赖方式减慢平滑细胞移行和增生。在体内,氟伐他汀的抗增生效能对抗正常胆固醇兔的新内膜增生,实验证明他汀类调脂药的作用已超出其单纯的调脂性能,该药可从局部抑制异戊二烯的生物合成,在动脉壁直接产生抗动脉粥样硬化作用^[22]。阿托伐他汀和辛伐他汀对血小板沉积产生抑制作用来抗动脉粥样硬化作用。他汀类调脂药的调脂疗效相似,但对动脉粥样硬化发展及血小板反应的调控作用则明显不同。他汀类调脂药是通过控制血小板对血管损伤的反应起调节作用。一项新的研究以胆固醇喂饲猪作模型,观察阿托伐他汀治疗对血小板沉积和防止动脉粥样硬化发展的作用,结果发现,阿托伐他汀可明显降低血小板以高切应率沉积于轻度损伤的血管壁,并延缓冠状动脉损伤的发展^[23]。上述发现与临床上该药治疗早期动脉粥样硬化取得的良好疗效一致。

本研究中,笔者主要通过对辛伐他汀、普伐他汀及阿托伐他汀对动脉粥样硬化患者的治疗效果进行考察,分析患者治疗前后的血脂水平、颈动脉 IMT 及斑块的最大直径和厚度等因素,同时对他汀类药物的安全性进行研究,实验得出他汀类药物治疗动脉粥样硬化安全、有效、可靠,值得临床推广使用。研究结果还显示,服用他汀类药物 6 个月后,血 NO 和 NOS 含量上升,颈动脉内中膜厚度变薄及斑块积分减少。血管内皮细胞损伤及其功能失调是动脉粥样硬化的始动因素。NO 是血管内皮细胞分泌的重要活性物质,其生成与释放的失衡与内皮功能的损伤关系密切。在基础状态下,NO 有调节血管张力、抗血小板聚集、白细胞黏附、防止血栓形成的作用,从而抑制血管早期动脉粥样硬化的形成,而在病理情况下,内皮功能失调,NO 水平下降,导致血管发生增殖反应,促进动脉粥样硬化的发生、发展。本研究结果与相关报道相似^[24],他汀类药物可降低动脉粥样硬化患者 NO、NOS 水平。但是在本研究中,由于样本量较小且研究时间较短,对结果的准确性存在一定程度的误差。考虑他汀类药物在发挥作用的时间及在患者体内的稳定性考察仍需要更多的作用时间,故本实验结果具有一定的指导意义但其准确性仍需要进一步的大样本考察分析。本研究分析药物对患者血 NO、NOS 水平的影响,推测他汀类药物对动脉粥样硬化患者可能的作用机制,为阐明药物在机体作用提供一定的依据。

参 考 文 献:

- [1] HUANG Y, LI W, DONG L, et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1): 108-121.
- [2] CHEN J, CHEN M H, GUO Y L, et al. Plasma big endothelin-1 level and the severity of new-onset stable coronary artery disease[J]. *Journal of Atherosclerosis Thrombosis*, 2014, 22(2): 126-135.
- [3] 潘涛. 彩色多普勒超声对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的临床诊断价值[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(19): 2840-2841.
- [4] KOTSIA A, BRILAKIS E S, HELD C, et al. Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: Insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Am Heart J*, 2014, 168: 68-75.
- [5] 郭文波, 韩春娥, 刘文阁, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作 196 例临床分析[J]. *河北医科大学学报*, 2014, 35(5):

- 599-567.
- [6] SCHWARTZ G G, ABT M, BAO W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins [J]. *Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 2267-2275.
- [7] 孙丽丽, 黄淑田. 急性冠脉综合征患者 PCI 术后他汀类药物使用依从性及对预后的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13: 1110-1113.
- [8] WU W, GUAN Y, XU K, et al. Plasma homocysteine level predict the risk of acute cerebral infraction in patients with carotid artery lesion[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [9] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1607-1618.
- [10] MCKINNEY J S, KOSTIS W J. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. A meta-analysis of 31 randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2149-2156.
- [11] 李梦, 蔡荣林, 孙旭, 等. 针刺对冠状动脉粥样硬化性心脏病模型大鼠血脂水平及 CD40L、基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2013, 38(2): 123-128.
- [12] 徐素琴, 王丽. 阿托伐他汀对动脉硬化性脑梗死患者血液流变学和血脂的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2012, 33(3): 289-292.
- [13] 唐少文, 施敏红, 许珍林, 等. 阿托伐他汀抗动脉粥样硬化疗效的 Meta 分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(6): 248-251.
- [14] 李召晨, 杜瑞艳, 王洪娟, 等. 颈动脉粥样硬化与急性脑梗死关系的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(6): 89-93.
- [15] 寿峰勤, 金轶, 杨小英, 等. 胆固醇酯转运蛋白 I405V 多态位点与辛伐他汀对血脂异常患者调脂疗效的关联性[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(3): 48-51.
- [16] MASAKI M, YOSHITAKA Y, KATSUYA K, et al. Atrial natriuretic peptide alleviates cardiovascular and metabolic disorders in a rat endotoxemia model: a possible role for its anti-inflammatory properties[J]. *J Nippon Med Sch*, 2010, 77(6): 296-305.
- [17] HERRERA-GUTIERREZ M, SELLER-P6REZ G. Development of a septic shock imental model oriented at training. Application in the training of depuration techniques in the management of severe sepsis[J]. *Med Intensiva*, 2011, 35(2): 84-91.
- [18] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 2: 141-152.
- [19] KASTORINI C M, GEORGIOUSOPOULOU E, VEMMOS K N, et al. Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3): 349-354.
- [20] UPADHYAY A, EARLEY A, LAMONT J L, et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(4): 251-262.
- [21] 杨静, 张保华, 蒋薇, 等. 他汀类药物对脑梗死患者急性期血脂和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(6): 567-569.
- [22] SOARES E A, NOVAES R D, NAKAGAKI W R, et al. Metabolic and structural bone disturbances induced by hyperlipidic diet in mice treated with simvastatin[J]. *Int J Exp Pathol*, 2015, 96(4): 261-268.
- [23] 董秋婷. 阿托伐他汀提高猪骨髓间充质干细胞治疗急性心肌梗死疗效及机制的研究[D]. 北京: 北京协和医学院(中国医学科学院), 2011.
- [24] 肖正军, 王薇. 他汀类药物对颈动脉粥样硬化斑块及 NO、NOS 含量的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 8(21): 64-65.

(童颖丹 编辑)