

运中, 经过转铁蛋白和叶酸修饰过的脂质体, 其摄取和转运速率均较阿霉素普通脂质体有明显提高, 并受到转铁蛋白受体介导的内吞作用; 但与溶液组相比, 尽管转运速率偏低, 但阿霉素双配体脂质体显示出了与溶液组在穿过 BBB 后于 C6 细胞中相似的毒性, 提示了双配体修饰的脂质体在透过 BBB 后, 可促进药物进一步进入 C6 细胞发挥治疗作用。

体外实验表明转铁蛋白和叶酸共同修饰的 DOX-lipo 具有一定的靶向作用和缓释作用。还须完善的部分包括: 进一步优化该脂质体的处方, 使其在体内有更好的长循环和靶向效果, 从而增加靶部位药物浓度和作用时间, 同时也减小给药剂量和减轻全身性不良反应, 以取得更好的脑胶质瘤治疗效果。

REFERENCES

- [1] COLMAN H, ALDAPE K. Molecular predictors in glioblastoma: toward personalized therapy [J]. Arch Neurol, 2008, 65(7): 877-883.
- [2] SILBERGELD D L, CHICOINE M R. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain [J]. J Neurosurg, 1997, 86(3): 525-531.
- [3] HO J A, HUNG C H, WU L C, et al. Folic acid-anchored PEGylated phospholipid bioconjugate and its application in a liposomal immunodiagnostic assay for folic acid [J]. Anal Chem, 2009, 81(14): 5671-5677.
- [4] GABIZON A, HOROWITZ A T, GOREN D, et al. Targeting folate receptor with folate linked to extremities of poly(ethylene glycol)-grafted liposomes: *in vitro* studies [J]. Bioconjug Chem, 1999, 10(2): 289-298.

- [5] XIANG Y, LIANG L, WANG X, et al. Chloride channel-mediated brain glioma targeting of chlorotoxin-modified doxorubicin-loaded liposomes [J]. J Control Release, 2011, 152(3): 402-410.
- [6] ISHIDA O, MARUYAMA K, TANAHASHI H, et al. Liposomes bearing polyethyleneglycol-coupled transferrin with intracellular targeting property to the solid tumors *in vivo* [J]. Pharm Res, 2001, 18(7): 1042-1048.
- [7] ANABOUSI S, BAKOWSKY U, SCHNEIDER M, et al. *In vitro* assessment of transferrin-conjugated liposomes as drug delivery systems for inhalation therapy of lung cancer [J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 29(5): 367-374.
- [8] YING X, WEN H, LU W L, et al. Dual-targeting daunorubicin liposomes improve the therapeutic efficacy of brain glioma in animals [J]. J Control Release, 2010, 141(2): 183-192.
- [9] IMAMURA S, TABUCHI M, KUSHIDA H, et al. The blood-brain barrier permeability of geissoschizine methyl ether in *Uncaria hook*, a galenical constituent of the traditional Japanese medicine yokukansan [J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(5): 787-793.
- [10] LEE R J, LOW P S. Folate-mediated tumor cell targeting of liposome-entrapped doxorubicin *in vitro* [J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 1233(2): 134-144.
- [11] DU J, LU W L, YING X, et al. Dual-targeting topotecan liposomes modified with tamoxifen and wheat germ agglutinin significantly improve drug transport across the blood-brain barrier and survival of brain tumor-bearing animals [J]. Mol Pharm, 2009, 6(3): 905-917.
- [12] WEITMAN S D, LARK R H, CONEY L R, et al. Distribution of the folate receptor GP38 in normal and malignant cell lines and tissues [J]. Cancer Res, 1992, 52(12): 3396-3401.
- [13] DENG Y H. Research on long cycle liposome [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 1999.
- [14] BROWN R C, MORRIS A P, O'NEIL R G. Tight junction protein expression and barrier properties of immortalized mouse brain microvessel endothelial cells [J]. Brain Res, 2007, 1130(1): 17-30.
- [15] HU K, LI J, SHEN Y, et al. Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery: *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. J Control Release, 2009, 134(1): 55-61.

收稿日期: 2012-05-28

血脂康对自发性高血压大鼠心肌重构的作用及其可能机制

吴坚¹, 何红^{2*}, 赖东武², 胡宪清³ (1.绍兴第二医院心血管内科, 浙江 绍兴 312000; 2.浙江大学附属邵逸夫医院心血管内科, 杭州 310016; 3.金华市中心医院心血管内科, 浙江 金华 321000)

摘要: 目的 观察血脂康(Xuezhikang, XZK)对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)左室肥厚和心肌间质纤维化的影响, 探究其可能机制。方法 30只SHR, ♂, 随机分为3组, 血脂康(300 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗组(XZK组, n=10), 辛伐他汀(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗组(SIM组, n=10), SHR对照组(SHR组, n=10), 同时入组同龄Wistar-Kyoto大鼠为正常对照组(WKY组, n=10), 均予等容量0.9%生理盐水灌胃。12周后, 分离心脏, 左室称重并计算左室重量指数(LVWI), 心肌组织固定包埋后Masson染色并计算心肌胶原容积分数(CVF)及心肌血管周围胶原面积(PVCA), 测定血清I型前胶原羧基末端前肽(P I CP)浓度、心肌组织超氧歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)浓度。结果 与SHR组相比, XZK组和SIM组可以显著降低LVWI(P<0.05)、CVF(P<0.01)、PVCA(P<0.01)及血清P I CP浓度(P<0.01), 但SOD活力及MDA浓度差

作者简介: 吴坚, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (0575)85220811
导师 Tel: (0571) 86006494 E-mail: hehong179@163.com

E-mail: jeenboy@126.com *通信作者: 何红, 女, 硕士, 主任医师,

异无统计学意义。结论 血脂康能够显著减轻 SHR 的左室肥厚,降低心肌间质纤维化程度,并与血压和胆固醇水平的变化无关,血脂康表现出与辛伐他汀相同的抗心肌重构作用,作用机制可能与心肌 SOD 活性和 MDA 浓度相关不大。

关键词:大鼠;血脂康;心肌间质纤维化;抗氧化作用

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1007-7693(2012)11-0970-05

Effects of Xuezhikang on Ventricular Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rats and the Possible Mechanism

WU Jian¹, HE Hong^{2*}, LAI Dongwu², HU Xianqing³ (1. Department of Cardiology, Shaoxing Second Hospital, Shaoxing 312000, China; 2. Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China; 3. Department of Cardiology, Central Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of Xuezhikang on left ventricular hypertrophy and myocardial interstitial fibrosis in spontaneously hypertensive rats (SHR) and the possible mechanism. **METHODS** Thirty male SHRs were randomly treated with Xuezhikang (300 mg·kg⁻¹·d⁻¹) (XZK group, n=10), simvastatin (5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) (SIM group, n=10) or 0.9% normal saline (SHR group, n=10). Age-matched Wistar-Kyoto rats (WKY) (WKY group, n=10) were also gavaged by 0.9% normal saline for 12 weeks. Left ventricular weight index (LVWI) was calculated. In addition, the serum lipid concentrations, the blood pressure levels, the myocardial collagen volume fraction (CVF) and perivascular collagen area (PVCA), the serum levels of procollagen type I C-terminal peptide (P I CP), the levels of myocardial superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were also measured in this study. **RESULTS** After 12 weeks of treatment, the LVWI ($P<0.05$), CVF ($P<0.01$), PVCA ($P<0.01$) and serum P I CP concentrations ($P<0.01$) of XZK group and SIM group were significantly lower than those of SHR group. Myocardial SOD activity and MDA concentrations had no significant changes among four groups. **CONCLUSION** This study demonstrates that Xuezhikang significantly inhibited left ventricular hypertrophy and myocardial interstitial fibrosis was independent of its antihypercholesterolemic role and exhibited the same effects as simvastatin. The levels of myocardial SOD activity and MDA concentrations seem to be uninvolved in the reverse effects of Xuezhikang.

KEY WORDS: rats; Xuezhikang; myocardial interstitial fibrosis; antioxidant

心肌重构(myocardial remodeling)是致死性心血管事件的一个重要的独立危险因素,极大地增加了心血管疾病的发病率和死亡率。常表现为心肌细胞肥大、心肌间质纤维化、心肌细胞坏死和凋亡及相关基因表达的改变等,致使心肌肥厚及室壁功能的下降。已有众多研究表明^[1-8]他汀类药物除了有效的降低胆固醇外,还有改善内皮功能,抗氧化作用,抗炎作用,稳定斑块及改善心肌及血管的重构等作用。血脂康胶囊是红曲源性的天然他汀,其降低血脂的功效已得到公认,更是在多中心的随机双盲对照临床试验^[9]中,有效降低冠心病事件危险 45%,降低冠心病死亡危险 31%,降低总死亡 33%。本实验设想血脂康是否与其他合成他汀一样,具有改善心肌重构作用,并进一步探究其中可能的机制。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

Beckman LX20 自动生化分析仪(美国);HX-II 型鼠尾动脉测压仪(湖南湘雅医学院机能学实验中心);ELX-800 型全自动定量绘图酶标仪(美国)。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测试盒(南京建成生物研究所,批号:20070815)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒(南京建成生物研究所,批号:20070723)。大鼠 I 型前胶原羧基末端前肽(procollagen type I C-terminal peptide, P I CP)ELISA 试剂盒(美国 ADL 公司, Catalogue: QRCT-301203EIA\UTL)。血脂康粉(北大维信生物科技有限公司,批号:20070915)。辛伐他汀(规格:20 mg·片⁻¹,杭州默沙东制药有限公司,批号:07412)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及药物干预 选用自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)30 只[12 周龄, ♂, 体质量(264±11)g]。随机分为 3 组,每组 10 只。血脂康治疗组(XZK 组)予血脂康 300 mg·kg⁻¹·d⁻¹(加生理盐水制成混悬液,浓度为 30 mg·mL⁻¹)灌胃;辛伐他汀治疗组(SIM 组)予辛伐他汀 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹(加生理盐水制成混悬液,浓度为 0.5 mg·mL⁻¹)灌胃,于每日上午 9 时按 10 mL·kg⁻¹容量灌胃给药;SHR 对照组(SHR 组)及 Wistar-

Kyoto 大鼠正常对照组(WKY 组)每日同时予生理盐水 10 mL·kg⁻¹灌胃。连续给药 12 周。本实验动物均由上海斯莱克试验动物有限公司提供, 实验动物合格证号: SCXK(沪)2007-0005。

1.2.2 收缩压及体重的测定 收缩压测定在大鼠清醒状态下进行, 每 2 周 1 次。测定入组时及 12 周后体重(body weight, BW)。

1.2.3 标本采集 用 2% 盐酸戊巴比妥钠(15 mg·kg⁻¹)腹腔注射麻醉后, 从股动脉取血约 3 mL, 以转速 3 000 r·min⁻¹离心 15 min 后取血清, 部分做血脂测定, 其余置于-80 °C 冰箱备用。然后迅速开胸取出心脏, 以 4 °C 生理盐水漂洗后, 分离心房及右心室, 吸干水分, 称重。在心脏冠状沟下约 1 mm 处取左室横切面, 投入福尔马林中固定做病理切片, 其余放入-80 °C 冰箱备用。

1.2.4 血脂测定 使用 Beckman LX20 自动生化分析仪测定甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.2.5 LVWI 和 HW/BW 测定 用分析天平称量全心重量(heart weight, HW)、左心室重量(left ventricular weight, LVW), 计算左室重量指数(left ventricular weight index, LVWI)=LVW/BW (mg·g⁻¹), 评估心肌肥厚的程度。

1.2.6 CVF 及 PVCA 测定 心肌用福尔马林常温下固定 24 h 后, 常规石蜡包埋, 制片, 切片厚约 5 μm。Masson 染色^[10], 心肌细胞呈红色, 胶原纤维呈蓝色, 细胞核蓝黑色, 由另一不知晓本研究设计者在光学显微镜下随机选取上下左右 4 个视野(40×), 用 NIH imageJ 图像分析软件分析后计算 CVF(心肌胶原面积/视野面积×100%), PVCA(血管周围胶原面积/血管管腔面积×100%)。

1.2.7 P I C P 测定 严格按照试剂盒说明书进行血清 P I C P 浓度测定, 以波长 450 nm 酶标仪上读取的标准品孔 OD 值, 拟合出标准曲线。再根据标准曲线方程计算出各样本孔的 P I C P 浓度(pmol·L⁻¹), 取各组平均值。

1.2.8 SOD 活性、MDA 浓度测定 严格按照试剂盒说明书操作, SOD 活性(U·mgprot⁻¹)采用黄嘌呤氧化酶法检测, MDA 含量(nmol·mgprot⁻¹)用硫代

巴比妥酸微量法检测, 取各组平均值。

1.3 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 SPSS 15.0 软件包进行统计学处理。多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析; 两两比较采用 LSD 法检验, 若方差不齐, 用 Dunnett's T3 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂康对血压的影响

治疗前: SHR 组、SIM 组和 XZK 组血压明显比 WKY 组高($P < 0.01$), SHR 组、SIM 组和 XZK 组之间血压差异无统计学意义。治疗 12 周后: SHR 组、SIM 组和 XZK 组血压明显比 WKY 组高($P < 0.01$), SHR 组、SIM 组和 XZK 组之间血压差异无统计学意义。治疗前后 WKY 组血压无明显改变, 其余组均显著($P < 0.01$)升高, 结果见表 1。

表 1 血脂康对大鼠收缩压的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effect of XZK on systolic blood pressure in rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	收缩压/mmHg	
	治疗前	治疗 12 周后
WKY 组	119.3±1.55	120.8±2.50
SHR 组	147.2±2.50 ¹⁾	189.7±20.70 ¹⁾²⁾
SIM 组	148.7±10.60 ¹⁾	182.8±24.70 ¹⁾²⁾
XZK 组	148.5±11.80 ¹⁾	187.8±19.10 ¹⁾²⁾

注: 与 WKY 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与治疗前比较, ²⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with WKY group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with before treated, ²⁾ $P < 0.01$

2.2 血脂康对血脂的影响

治疗 12 周后 XZK 组、SIM 组和 SHR 组间 TC、LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义($P > 0.05$), WKY 组 TG 水平明显低于 SHR 组($P < 0.01$), XZK 组、SIM 组均显著降低了 SHR 大鼠 TG 水平($P < 0.01$), 结果见表 2。

表 2 血脂康对大鼠血脂的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effect of XZK on serum lipid in rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	TG/mg·dl ⁻¹	TC/mg·dl ⁻¹	LDL-C/mg·dl ⁻¹	HDL-C/mg·dl ⁻¹
WKY 组	52.80±9.33 ¹⁾	52.67±8.98	19.00±4.00	33.89±7.92
SHR 组	81.62±22.91	53.67±6.86	20.83±2.71	33.78±5.46
SIM 组	36.58±16.96 ¹⁾	48.67±7.92	20.00±3.85	31.66±7.86
XZK 组	40.70±6.80 ¹⁾	50.83±9.45	20.68±5.88	33.50±6.16

注: 与 SHR 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with SHR group, ¹⁾ $P < 0.01$

2.3 血脂康对 LVWI 的影响

治疗 12 周后各组大鼠的体重差异无统计学意义 ($P>0.05$), XZK 组明显降低 SHR 大鼠 LVW($P<0.01$)及 LVWI($P<0.05$), SIM 组亦可明显降低 LVWI ($P<0.05$), 虽对左室重量有一定的下降, 但不具有统计学意义, 结果见表 3。

表 3 血脂康对大鼠 LVWI 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effect of XZK on LVMI in rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	LVW/mg	BW/g	LVWI/mg·g ⁻¹
WKY 组	819.62±46.88 ¹⁾	344.87±25.50	2.31±0.07 ¹⁾
SHR 组	1 151.50±154.05	333.67±23.55	3.44±0.31
SIM 组	1 044.73±52.23	357.83±30.80	2.93±0.19 ²⁾
XZK 组	966.67±72.67 ¹⁾	332.83±24.60	2.91±0.09 ²⁾

注: 与 SHR 组比较, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with SHR group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$

2.4 血脂康对 CVF 及 PVCA 的影响

与 WKY 组相比, SHR 组心肌胶原含量显著升高, 表明自发性高血压大鼠心肌胶原含量增多, 心肌间质发生明显纤维化, 结果见图 1。治疗 12 周后血脂康、辛伐他汀显著降低心肌胶原含量 ($P<0.01$), 表明有改善心肌纤维化的作用, 结果见表 4。

表 4 血脂康对大鼠 CVF 和 PVCA 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effect of XZK on CVF and PVCA in rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	CVF/%	PVCA/%
WKY 组	2.23±0.77 ¹⁾	34.15±8.25 ¹⁾
SHR 组	8.04±1.43	93.73±16.29
SIM 组	4.48±1.54 ¹⁾	53.04±12.86 ¹⁾
XZK 组	3.29±1.86 ¹⁾	48.15±10.88 ¹⁾

注: 与 SHR 组比较, ¹⁾ $P<0.01$

Note: Compared with SHR group, ¹⁾ $P<0.01$

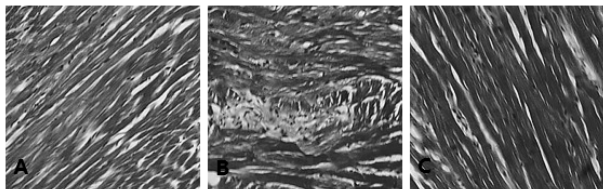


图 1 Masson 染色(400×)

A-WKY 组; B-SHR 组; C-XZK 组

Fig 1 Masson trichrome staining(400×)

A-WKY group; B-SHR group; C-XZK group

2.5 血脂康对血清 P I CP 的影响

SHR 组、XZK 组及 SIM 组大鼠中血清 P I CP

浓度均显著高于 WKY 组($P<0.01$), 与 SHR 组相比, 血脂康、辛伐他汀显著降低了 SHR 血清 P I CP 浓度, 表明其显著抑制心肌胶原的合成, 对抗心肌纤维化, 结果见图 2。

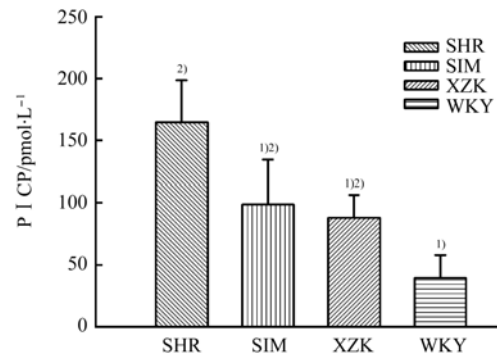


图 2 各组血清 I 型前胶原羧基末端前肽($n=10, \bar{x} \pm s$)

与 SHR 组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 WKY 组比较, ²⁾ $P<0.01$

Fig 2 Serum P I CP concentrations in each groups($n=10, \bar{x} \pm s$)

Compared with SHR group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with WKY group, ²⁾ $P<0.01$

2.6 血脂康对心肌 SOD 活力、MDA 浓度的影响

统计分析发现各组间心肌 SOD 活力、MDA 浓度差异无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 5。

表 5 血脂康对大鼠 SOD 及 MDA 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effect of XZK on SOD and MDA in rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD/U·mgprot ⁻¹	MDA/nmol·mgprot ⁻¹
WKY 组	44.84±12.67	3.75±0.79
SHR 组	37.92±7.69	4.09±0.53
SIM 组	37.94±10.17	3.88±0.96
XZK 组	41.92±11.44	3.34±0.80

3 讨论

本实验以血脂康和辛伐他汀为干预因素, 12 周龄 SHR 作为左室重构模型, 观察上述因素对心肌重构的影响。实验结果中 SHR 治疗组和非治疗组的血压在治疗前后均明显高于 WKY 组 ($P<0.01$), 说明实验模型符合设计要求。但从血压的数据可以观察到本实验所用剂量的血脂康未对自发性高血压大鼠的血压产生明显的影响。而通过对各组大鼠血脂水平的测定发现 TC、LDL-C 和 HDL-C 水平各组之间差异无统计学意义, 但血脂康和辛伐他汀显著降低高血压大鼠的 TG 水平 ($P<0.01$), 与 Bezerra 等^[11]研究结果一致。

在心肌重构的发展过程中受到血液动力学因素(室壁张力的增加)和非血液动力学因素(基因表型的改变)多重影响,其中最常见的表现为心肌肥厚,本实验结果显示,SHR组较WKY组LVW及LVWI显著增加,说明自发性高血压大鼠存在心肌肥厚,而经过血脂康和辛伐他汀的治疗,心肌肥厚均得到显著改善($P<0.05$)。心肌间质纤维化是心室壁僵硬增加,舒张功能减退的原因之一,主要表现为心肌胶原含量的增加。本实验CVF及PVCA结果提示血脂康和辛伐他汀均能显著减少心肌的胶原含量($P<0.01$)。PICP是I型胶原合成过程中的产物^[12],对SHR血清PICP含量的检测发现,血清PICP浓度与CVF呈正相关^[7]。故本实验检测了各组血清PICP浓度,结果显示血脂康和辛伐他汀同样显著降低PICP浓度($P<0.01$)。血脂康与辛伐他汀均可以显著改善心肌间质纤维化。从上述结果分析,血脂康和辛伐他汀改善心肌肥厚和心肌间质纤维化的作用并不依赖于对血压及胆固醇水平的改变,是基于其非降脂作用。

Joaquin等^[13]发现辛伐他汀可以显著增加自发性高血压大鼠和WKY大鼠红细胞膜SOD活性。但本实验的结果提示,虽然SHR组较WKY组心肌SOD活性有一定下降,心肌MDA浓度有所升高,但变化不具有统计学意义;XZK组和SIM组较之SHR组心肌SOD活力及MDA浓度的变化也不具有统计学意义。因SOD及MDA本身不稳定,组织保存时间及温度均可影响实验结果,故本实验虽未能发现他汀类药物有升高SOD活力及降低MDA浓度的作用,并不能说明他汀类药物对心肌重构的作用与抗氧化作用无关,而且整个生物氧化系统中有相当多的酶和抗氧化作用相关,如过氧化氢酶(catalase, CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPx)等,故仍需进一步探究分析。

综上所述,血脂康能够显著减轻SHR的左室肥厚,降低心肌间质纤维化程度,并与血压和胆固醇水平的变化无关。血脂康表现出与辛伐他汀相同的抗心肌重构作用,其作用机制可能与心肌

SOD活性和MDA浓度相关不大。

REFERENCES

- [1] DAVIGNON J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins [J]. *Circulation*, 2004, 109(23): 39-43.
- [2] PAN Y B, BAO L F, CHEN H, et al. Effect of different doses of rosuvastatin on blood NF- κ B and sICAM-1 in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2011, 28(6): 572-575.
- [3] MCFARLANE S I, MUNIYAPPA R, FRANCISCO R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1451-1458.
- [4] FUTTERMAN L G, LEMBERG L. Statin pleiotropy: fact or fiction? [J]. *Am J Crit Care*, 2004, 13(3): 244-249.
- [5] MA J J, WANG J, ZHANG X L, et al. Different doses of atorvastatin on hyperlipidemia in patients with high-sensitivity C-reactive protein and carotid artery intima-media thickness [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2010, 27(1): 72-74.
- [6] ENDRES M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions [J]. *Atheroscler Suppl*, 2006, 7(1): 31-35.
- [7] BAUERSACHS J, GALUPPO P, FRACCAROLLO D, et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2001, 104(9): 982-985.
- [8] WANG G P, CAO G Q. Effect of rosuvastatin with different doses on C-reactive protein and blood-fat in patients suffered from coronary artery disease and hypercholesterolemia [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2010, 27(13): 1166-1169.
- [9] Collaborative Group for China Coronary Secondary Prevention Using xuezhikang. China coronary secondary prevention study (CCSPS) [J]. *Chin J Cardiol*(中华心血管病杂志), 2005, 33(2): 109-115.
- [10] DIEZ J, PANIZO A, GIL M J, et al. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis [J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 1026-1032.
- [11] BEZERRA D G, MANDARIM-DE-LACERDA C A. Beneficial effect of simvastatin and pravastatin treatment on adverse cardiac remodelling and glomeruli loss in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108(4): 349-355.
- [12] MIYAHARA M, NJIEHA F K, PROCKOP D J. Formation of collagen fibrils *in vitro* by cleavage of procollagen with procollagen proteinases [J]. *J Biol Chem*, 1982, 257(14): 8442-8448.
- [13] PEREZ-GUERRERO C, ALVAREZ S M, JIMENEZ L, et al. Effects of simvastatin on endothelial function after chronic inhibition of nitric oxide synthase by L-NAME [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(2): 204-210.

收稿日期: 2012-03-30