

他汀类药物的抗炎作用

秦晋梅 综述, 李建军 审校

(武汉大学人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 药理学; 他汀类药物的抗炎作用; 综述; C-反应蛋白; 粘附分子; 一氧化氮

[摘要] 他汀类药物是目前临床应用最广泛的调脂药物,但其调脂作用并不能解释其全部临床收益。越来越多的临床和基础实验研究证明,他汀类药物有直接的抗炎作用。本文将从其抑制炎症细胞生长、活性、细胞因子分泌,抑制炎症细胞向炎症区域聚集、浸润等方面加以。

[中图分类号] R9

[文献标识码] A

他汀类药物即 3-羟基-3-甲基-戊二酸单酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂,是目前临床应用最广泛的调脂药物,它通过竞争性抑制胆固醇合成的限速酶而降低血中胆固醇浓度,在大剂量的情况下,也能降低血中甘油三酯水平。临床试验证明,不论是否为冠心病患者,也不论是否为高脂血症患者,他汀类药物均能降低心血管相关疾病的发病率和死亡率^[1-3]。同时,他汀类药物降低中风的危险性^[4],减少心脏移植患者急性排斥事件和冠状动脉血管病的发生^[5,6],这些都不能单用其降脂作用解释。因为在冠心病、中风、移植排斥反应病理中,炎症过程都起着关键作用,所以,认为他汀类药物有调脂作用之外的抗炎作用,并被一些试验所证明。

1 他汀类药物抗炎作用的临床研究

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是在炎症、组织损伤和感染时由肝脏产生的急性期蛋白,高敏感性 CRP 测定 (high-sensitivity testing for CRP, hsCRP) 能检测 CRP 正常范围水平,用于亚临床炎症水平评估。1999 年,Strandberg 等^[7]首次报道了阿托伐他汀和辛伐他汀的降 CRP 作用。在随后的胆固醇和复发事件研究 (cholesterol and recurrent event, CARE) 亚组分析中,评价了长期的普伐他汀治疗对 CRP 水平的影响。该亚组分析随机选取 472 例 CARE 研究中 5 年随访期内无再发冠状动脉事件的患者,对他们基线和第 5 年随访血样进行 hsCRP 分析,结果发现,普伐他汀组 CRP 水平在研究过程中明显下降 (中位 CRP 水平下降 17.4%, $P = 0.004$; 平均 CRP 水平下降 0.7 mg/L, $P = 0.002$), 而安慰剂组有逐渐增高的趋势 (中位 CRP 水平上升 4.2%, $P = 0.2$; 平均 CRP 水平上升 0.7 mg/L, $P = 0.04$)。随访 5 年时,普伐他汀组中位 CRP 水平较安慰剂组降低 21.6% ($P = 0.007$), 平均 CRP 水平降低 37.8% ($P = 0.002$), CRP 绝对对平均值降低 1.37 mg/L ($P = 0.003$)。这些结果在不同年龄、体重指数、吸烟状况、血压和基

线血脂水平的亚组结果中一致,且两组均未发现 CRP 和血脂水平变化之间的相关性^[8]。

普伐他汀炎症评估研究 (the pravastatin inflammation CRP evaluation, PRINCE) 旨在观察普伐他汀作用于 CRP 的时间曲线及程度,比较在冠心病一级和二级预防中,普伐他汀降低 CRP 的程度是否相似。一级预防研究中,入选 1 702 名无冠心病病史者,随机分为普伐他汀 (40 mg/d) 组及安慰剂组; 二级预防研究中,入选 1 182 名曾有心肌梗死、中风或冠状动脉血运重建术病史者,均接受普伐他汀治疗。采集所有研究对象基线、12 周和 24 周血样,测血脂及 CRP 水平^[9]。结果发现,一级预防中,12 和 24 周时,与安慰剂相比,普伐他汀分别降低中位 CRP 水平 14.7% 和 16.9% (P 均小于 0.001); 二级预防中,分别降低 14.3% 和 13.1% (P 均小于 0.005)。CRP 降低和 LDLC 降低间无相关性^[10]。

新近研究发现,经皮冠状动脉成形术前应用他汀类药物能降低高 hsCRP 水平患者一年死亡率。Chan 等^[11]选取了 1 552 名急诊或择期经皮冠状动脉成形术患者,测基线和术后随访一年时 hsCRP 水平。结果发现,术前应用他汀类药物治疗者 (占 39.6%) 与未应用者相比,中位 hsCRP 水平明显下降 (4.0 比 5.0 mg/L, $P = 0.012$), 且不依赖于基线胆固醇水平。随访一年时,他汀类药物预防治疗组中,基线 hsCRP 水平在最高四分位数的患者生存率显著提高 (当基线 hsCRP > 11.1 mg/L 时,预防治疗组死亡率与非预防治疗组相比为 5.7% 比 14.8%, $P = 0.009$)。多因素分析表明,术前 hsCRP 水平只能作为非预防治疗组患者一年死亡率或心梗率的独立预测因素,对基线 hsCRP 水平在最高四分位数范围内的患者,他汀类药物预防治疗是一年生存率的独立预测因素。

多数研究表明,他汀类药物降 CRP 的作用发生相当早,约在 4~8 周内^[12-14],且长期降低效果的一半发生在第一月内^[12]。此外, Van de Ree 等^[15]研究发现,对 2 型糖尿病患者,高剂量阿托伐他汀与低剂量相比更有效降低 CRP 水平,研究提示我们,对于可能并发心血管疾病的高危人群,可用大剂量的阿托伐他汀治疗。

可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (soluble cluster of differentiation 40 ligand, sCD40L) 是肿瘤坏死因子超基因家族的一种,

[收稿日期] 2003-07-24

[修回日期] 2004-02-22

[作者简介] 秦晋梅, 硕士研究生。李建军, 主任医师, 教授, 留美博士后, 博士研究生导师。

在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块内,它激活淋巴细胞并刺激它们表达和产生血管粘附分子、白细胞介素和基质金属蛋白酶等,参与As发生过程中的免疫反应,可能是炎症发展的基础。彭道泉和李江等^[16,17]研究发现急性冠状动脉综合征患者血浆中sCD40L水平明显升高,普伐他汀(40 mg/d)短期治疗(3天)能明显降低急性心肌梗死患者血浆sCD40L水平,提示普伐他汀治疗减轻As并发症急性期的免疫反应,可能直接抑制了炎症的上级调节机制,从而减少了一系列与As及斑块稳定有关的炎症介质、细胞因子的生成和表达。此外,以肿瘤坏死因子 α ^[18],巨噬细胞集落刺激因子^[19],基质金属蛋白酶9^[16]等作为炎症标志物,研究他汀类药物抗炎作用的试验均得到了阳性结论。

2 他汀类药物抗炎作用机制

2.1 抑制炎症细胞聚集

动脉粥样硬化(As)过程中,单核细胞迁入内皮下间隙受多种因素影响,其中最重要的是平滑肌细胞分泌的单核细胞趋化蛋白1。核因子 κ B是一种重要的转录调控蛋白,趋化因子、粘附分子和其它炎症相关蛋白基因启动子中都有核因子 κ B的识别位点。他汀类药物可以抑制核因子 κ B的表达和活性,从而降低斑块和血管壁中单核细胞趋化蛋白1的表达^[20,21]。此外,普伐他汀还可减弱fMet-Leu-Phe(N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine,由甲酰甲硫氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸组成的多肽,来源于细菌)对中性粒细胞和单核细胞的趋化效应,并可被甲羟戊酸逆转^[22]。

2.2 抑制炎症细胞与内皮细胞粘附

动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症反应,而炎症反应的一个重要特征就是炎症细胞通过粘附和穿越血管内皮细胞,向炎症部位渗出,其分子基础是白细胞与血管内皮细胞粘附分子间的相互作用。高脂血症时,内皮细胞和炎性细胞间粘附分子表达异常,其间粘附力增加,可加重As病变。粘附分子主要有五大类:整合素家族、免疫球蛋白超家族、选择素家族、钙粘蛋白家族及其它。由内皮细胞和白细胞表达与其间粘附相关的粘附分子有:整合素家族 β 1组的迟现抗原4、 β 2组的淋巴细胞功能相关抗原1、巨噬细胞分化抗原1,免疫球蛋白超家族的细胞间粘附分子1、2、3、血管细胞粘附分子1,选择素家族的P、E、L选择素等。L选择素与其配体E选择素的结合对白细胞与血管内皮细胞的最初粘附发挥重要作用,在随后的加强粘附和穿越血管内皮细胞过程中,整合素家族的淋巴细胞功能相关抗原1、巨噬细胞分化抗原1与其配体细胞间粘附分子1的作用上升到关键地位。他汀类药物通过作用于内皮细胞和白细胞的多个靶点调节粘附。有实验表明,他汀类药物显著减少内皮细胞E、P选择素表达,抑制白细胞内整合素淋巴细胞功能相关抗原1、巨噬细胞分化抗原1、迟现抗原4表达和整合素迟现抗原4的活性,降低受炎症刺激的内皮细胞和单核细胞细胞间粘附分子1表达^[23-27],他汀类药物的上述对粘附分子的作用大多与其抑制HMG-CoA还原酶有关,且在加入甲羟戊酸后可逆转^[23-31]。另有研究表明,他汀类药物还可直接与粘附分子作用而抑制白

细胞粘附。洛伐他汀、辛伐他汀、美伐他汀等通过作用于淋巴细胞功能相关抗原1上的洛伐他汀位点,抑制淋巴细胞功能相关抗原1变构活化而抑制其与细胞间粘附分子1结合,抑制白细胞粘附^[32,33]。

2.3 抑制炎症细胞生长、活性、细胞因子分泌

他汀类药物还可抑制氧化型低密度脂蛋白促鼠腹腔巨噬细胞生长作用,并通过抑制巨噬细胞表达清道夫受体,阻断炎症细胞细胞周期,抑制抗体依赖性细胞毒性,抑制自然杀伤细胞和T淋巴细胞增殖等而发挥抗炎作用。但也有学者发现,52例患者服用洛伐他汀后,其血浆对自然杀伤细胞、T淋巴细胞及B淋巴细胞的数目与功能等无影响,是否与患者的基础免疫状况及药物浓度有关,尚有待讨论。

白细胞介素6是活动性肾炎和肾小球损害进展的标志物。Massy等^[34]研究表明,洛伐他汀呈剂量依赖性抑制低密度脂蛋白和氧化型低密度脂蛋白刺激的人肾小球细胞内白细胞介素6的表达和分泌,且此作用可部分被甲羟戊酸消除。Iketa等^[35]发现,高胆固醇血症患者服用普伐他汀治疗7周后,其全血在接受脂多糖刺激时产生肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素6减少30%。此外,他汀类药物还可抑制干扰素诱导蛋白10表达,抑制巨噬细胞产生超氧负离子并通过上调核受体、过氧化体增殖物激活型受体 α 、 γ 而抑制细胞因子的释放^[36-38]。

2.4 增加内皮细胞一氧化氮生成、保护内皮功能

一氧化氮(nitric oxide, NO)是左旋精氨酸和分子氧在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化作用下合成的。它在血管系统中以微量而持续的形式从内皮细胞中释放,是机体重要的保护因子。NO可抑制血小板聚集,抑制白细胞粘附浸润,消除氧自由基,抑制脂质过氧化,扩张血管,改善微循环,作用于炎症反应的多个环节。由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化的NO合成途径是一条高度潜在的抗炎信号途径,他汀类药物可通过多种机制作用于eNOS使NO合成增加。这是近年来研究的一个热点。内毒素血症是血管炎症的潜在刺激因子,以白细胞向微血管内皮细胞聚集增加为特征。Pruefer等^[36]发现,在啮齿类动物,短期临床相关剂量的辛伐他汀治疗可通过上调eNOS表达而削弱内毒素血症诱导的白细胞变形和迁移。Allan等^[39]也发现,辛伐他汀和洛伐他汀通过提高eNOS水平而对实验性中风模型产生剂量依赖性保护效应。另有研究证实,他汀类药物可激活eNOS基因转录,延长内皮细胞eNOS mRNA半衰期,并通过抑制L-甲羟戊酸和类异戊二烯(GGPP)合成而增加内皮细胞NOS活性。GGPP是一些蛋白质转译修饰过程中所必需的,包括eNOS和类Ras蛋白,例如Rho。而Rho是内皮NO生成的内源性抑制剂,抑制Rho将导致eNOS和亚硝酸盐生成增加3倍。此外,Kureishi等^[40]研究表明,辛伐他汀还可通过抑制蛋白激酶A而提高eNOS磷酸化水平,增加NO生成,快速提高内皮功能,这不依赖于eNOS mRNA水平变化。

3 他汀类药物抗炎作用和调脂作用关系

任何降低低密度脂蛋白的治疗方法都是通过降低血管壁中的氧化型低密度脂蛋白来控制炎症的,他汀类药物当然也有此作用。但是在个体研究中,应用相似剂量的他汀类药物或低密度脂蛋白降低因子,血浆低密度脂蛋白降低却与 CRP 降低无相关性,说明他汀类药物有不依赖于调脂作用的抗炎作用,这被一些动物试验所证实。Diomede 等^[28]研究发现,在气囊损伤的急性炎症动物模型中,口服洛伐他汀 5~10 mg/kg 可抑制白细胞聚集。动物模型中的这种短期治疗方案,抑制肝脏 HMG-CoA 还原酶活性而不影响血浆胆固醇水平。Stalker 等^[41]也发现对正常血脂水平鼠全身给罗伐他汀(0.50~1.25 mg/kg)可抑制凝血酶诱导的白细胞变形、粘附和迁移。

但是,我们必须注意,体外试验所获得的他汀类药物的抗炎作用中,药物浓度在微摩尔范围,而体内抑制白细胞聚集作用发生在他汀类药物浓度为纳摩尔范围内。这种体内药物浓度显著差异的机制目前还不清楚。可能的解释为:一是他汀类药物抑制白细胞粘附和迁移在体内动态环境下比体外静态条件下更敏感;二是体内低胆固醇活性对于他汀类药物发挥抗粘附作用是重要的,而这在体外实验中不易被充分模拟^[42]。

总之,他汀类药物通过多种机制发挥抗炎作用,临床试验不易区分其直接抗炎作用和依赖其降脂作用的抗炎作用,且体外研究中所获得的他汀类药物的直接抗炎作用在其临床全部收益中所作的贡献仍不确定。对他汀类药物抗炎作用机制的进一步研究,将有助于确定其在以慢性炎症为特征的疾病(如动脉粥样硬化、器官移植排斥反应等)中的应用前景^[43,44]。

[参考文献]

- Simes J, Furlberg CD, Braunwald E, Davis BR, Ford I, Tonkin A, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling project. *Eur Heart J*, 2002, 23 (3): 207-215
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1 383-389
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc*, 1998, 279 (20): 1 615-622
- Plutzky J, Ridker PM. Statins for Stroke: The Second Story? *Circulation*, 2002, 103 (3): 348-350
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 1995, 333 (10): 621-627
- Wenke K, Meiser B, Thierly J, Nagel D, Scheidt WV, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. *Circulation*, 1997, 96 (5): 1 398-402
- Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein with coronary artery disease. *Lancet*, 1999, 353(9147): 118-119
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Braunwald E. For the cholesterol and recurrent event (CARE) investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, 1999, 100 (3): 230-235
- Albert MA, Staggars J, Chew P, Rider PM. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design. *Am Heart J*, 2001, 141 (6): 893-898
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels - The Pravastatin Inflammation / CRP Evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *J Am Med Assoc*, 2001, 286 (1): 64-70
- Chan AW, Blatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, et al. Relation of inflammation and benefit of stents after percutaneous coronary interventions. *Circulation*, 2003, 107 (13): 1 750-756
- Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 2002, 89 (10): 1 205-207
- Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*, 2001, 103 (15): 1 933-935
- Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*, 2001, 103 (9): 1 191-193
- Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HMG, Meinders AE, Kluit C. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2003, 166 (1): 129-135
- 李江, 赵水平, 彭道泉, 许竹, 胡敏. 急性心肌梗死早期普伐他汀治疗对血浆 CD40L、金属蛋白酶-9 及 C 反应蛋白的影响. *中华心血管病杂志*, 2003, 31 (3): 165-168
- 彭道泉, 赵水平, 李毅夫, 周宏年, 聂赛, 李江. 急性冠状动脉综合征患者血浆 CD40L 变化及其与可溶性血管黏附分子关系. *中华心血管病杂志*, 2002, 30 (3): 141-144
- 傅广, 赵水平, 阳旭军, 王建湘, 符岭华. 老年急性心肌梗死患者肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 10 的变化及辛伐他汀的干预作用. *中华老年心脑血管病杂志*, 2003, 5 (1): 33-35
- 秦纲, 李茹香, 贾永平, 刘虹, 习玲, 高云. 辛伐他汀对不稳定型心绞痛患者巨噬细胞集落刺激因子的影响. *中国循环杂志*, 2003, 18 (1): 56
- Bustos C, Hernandez-Press MA, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Perez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Cardiol*, 1998, 32 (7): 2 057-064
- Ortego M, Bustos C, Hernandez-Press MA, Tunon J, Diaz C, Hernandez G, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*, 1999, 147 (2): 253-261
- Dunendorfer S, Rothbuecher D, Schratzberger P, Reinisch N, Kahler CM, Wiedemann CJ. Mevalonate-dependent inhibition of transendothelial migration and chemotaxis of human peripheral blood neutrophils by pravastatin. *Circ Res*, 1997, 81 (6): 963-969
- Yoshida M, Sawada T, Ishii H, Gerszten RE, Rosenzweig A, Gimbrone MA Jr, et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (7): 1 165-171
- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30 (5): 1 212-217
- Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol*, 1996, 18 (11): 669-675
- Liu L, Moesner P, Kovach NL, Bailey R, Hamilton AD, Sebti SM, et al. Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s). *J Biol Chem*, 1999, 274 (47): 33 334-340
- 吕以杰, 张丽华, 颜淑红, 张峰, 朱世明. 脑梗死并高脂血症患者血浆 P 选择素水平的变化及降脂干预. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10 (2): 152-155
- Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (8): 1 327-332
- Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol*, 2001, 133 (3): 406-412

- [30] Romano M, Diomedè L, Sironi M, Massiriliano L, Sottocorno M, Polentarutti N, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest*, 2000, **80** (7): 1 095-100
- [31] Inoue I, Goto SI, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai SI, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: Reduction of mRNA levels for interleukin-1 β , interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary endothelial cells. *Life Sci*, 2000, **67** (8): 863-876
- [32] Kallen J, Welzenbach K, Ramage P, Geyl D, Kriwacki R, Legge G, et al. Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a I-domain. *J Mol Biol*, 1999, **292** (1): 1-9
- [33] Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*, 2001, **7** (6): 687-692
- [34] Massey ZA, Kim Y, Guijarro C, Kasiske B, Keane WF, O'Donnell MP. Low-density lipoprotein induced expression of interleukin-6, a maker of human mesangial cell inflammation: effects of oxidation and modulation by lovastatin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **267** (2): 536-540
- [35] Ikeda U, Shimada K. Statins and monocytes. *Lancet*, 1999, **353** (9169): 2070
- [36] Pruefer D, Makowski J, Schnell M, Buerke U, Dahm M, Oelert H, et al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of staphylococcus aureus α -toxin. *Circulation*, 2002, **106** (16): 2 104-110
- [37] Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR- γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res*, 2002, **51** (2): 58-62
- [38] Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPAR γ and NF κ B expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res*, 2002, **45** (2): 147-154
- [39] Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2001, **49** (2): 281-287
- [40] Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*, 2000, **6** (9): 1 004-010
- [41] Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol*, 2001, **133** (3): 406-412
- [42] Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2002, **23** (10): 482-487
- [43] 李凝旭. 他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用机制. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 268-270
- [44] 覃军, 李爱民. 他汀类药物对血管平滑肌细胞的直接作用及其意义. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **8** (4): 373-375
- (此文编辑 胡必利)