

[文章编号] 1007-3949(2009)17-02-0117-05

• 实验研究 •

普罗布考和阿托伐他汀联合用药对高脂饮食 自发性高血压大鼠肝脏的影响

衣桂燕¹, 杨庭树², 李云芝², 张华巍²

(1. 北京军区总医院心肺血管病中心, 北京 100700; 2. 解放军总医院心内科, 北京 100853)

[关键词] 普罗布考; 阿托伐他汀; 自发性高血压大鼠; 肝功能; 脂肪肝; 药物治疗, 联合

[摘要] 目的 对普罗布考和阿托伐他汀联合用药对肝脏的安全性进行评价。方法 将 92 只雄性自发性高血压大鼠随机分为 5 组, 对照组: 普通饲料 + 生理盐水; 高脂组: 高脂饲料 + 生理盐水; 普罗布考组: 高脂饲料 + 普罗布考 150 mg/(kg·d); 阿托伐他汀组: 高脂饲料 + 阿托伐他汀 10 mg/(kg·d); 联合用药组: 高脂饲料 + 阿托伐他汀 10 mg/(kg·d) + 普罗布考 150 mg/(kg·d), 实验 8 周后处死。实验结束时抽血测血脂、高敏 C-反应蛋白和肝功能, 留肝脏标本行病理切片观察其脂肪变性炎症程度。结果 高脂饮食各组总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇均高于对照组 ($P < 0.01$), 而二药合用组较普罗布考组、阿托伐他汀组明显降低 ($P < 0.05$); ④高脂组血清高敏 C-反应蛋白、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平较对照组明显升高 ($P < 0.01$), 二药合用组明显低于高脂组和阿托伐他汀组 ($P < 0.01$); ④高脂饮食各组均发生肝脏脂肪变性, 高脂组最重, 二药合用组较普罗布考组和阿托伐他汀组明显减轻 ($P < 0.05$); 肝脏炎性活动度评分二药合用组明显低于高脂组、阿托伐他汀组 ($P < 0.01$)。结论 高脂饮食可引起血脂、炎症因子的紊乱, 并可导致肝功能的损害和肝细胞脂肪变性及坏死; ④普罗布考联合阿托伐他汀可减轻血脂和炎症因子的紊乱以及肝脏的脂肪变性和坏死程度, 较二者单独用药效果更好; ④二者联合用药可明显减轻高脂饮食引起的肝功能损害, 且可减轻阿托伐他汀的肝毒性。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

The Hepatic Effects of Combination Therapy of Probucol and Atorvastatin in Spontaneously Hypertensive Rats with High Lipids Diet

YIGUANYAN¹, YANGTINGSHU², LIYUNZHIZHANGHUAWEI²

(1. General Hospital of Beijing Military Region, Beijing 100700 China; 2. The Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853 China)

[KEY WORDS] Probucol; Atorvastatin; Spontaneously Hypertensive Rat; Hepatic Function; Fatty Liver; Drugs Therapy; Combination

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the hepatic security of combination therapy of probucol and atorvastatin

Methods 92 spontaneously hypertensive rats were randomized into 5 groups: control group fed with normal diet; High lipids group; atorvastatin group; probucol group; and combination therapy group, all fed with high lipids diet. At the same time, probucol group [probucol 150 mg/(kg·d)], atorvastatin group [atorvastatin 10 mg/(kg·d)], and combination therapy group [probucol plus atorvastatin] were administered drugs. After 8 weeks, all rats were killed. Serum TC, TG, LDL-C, hs-CRP and ALT, AST levels were measured after experiment. At last, liver pathological sections were observed on fatty degeneration and inflammation degree. Above indexes were compared inter-groups. **Results** Serum TC and LDL-C levels in every groups with high lipids diet were higher than control group ($P < 0.01$). Combination therapy group were obviously lower than probucol group ($P < 0.01$) and atorvastatin group ($P < 0.01$). ④ Serum hs-CRP, ALT and AST levels in high lipids group were obviously higher than control group ($P < 0.01$), and combination therapy group were obviously lower than high lipids group and atorvastatin group ($P < 0.01$). ④ Every group with high lipids diet had fatty degeneration, and the degrees of fatty degeneration in high lipids group were severe, yet in combination therapy group were better than atorvastatin group and probucol group ($P < 0.05$). The scores of inflammation degree in combination therapy group were lower than high lipids group and atorvastatin group ($P < 0.01$). **Conclusion** High lipids diet may lead to the disorder of serum lipids and inflammatory factors, the damage of hepatic function, even hepatocyte fatty degeneration and necrosis. ④ Combination therapy of probucol and atorvastatin may lighten the disorder of serum lipids and inflammatory factors, and decrease obvious hepatocyte fatty degeneration and necrosis degree caused by high lipids diet, and the effects were better than that of monotherapy. ④ Combination therapy may decrease obviously the damage of hepatic function caused by high lipids diet, even reduce the hepatic negative effects of atorvastatin.

[收稿日期] 2008-04-23

[修回日期] 2008-11-25

[作者简介] 衣桂燕, 硕士, 主要研究方向冠心病和心衰, Email为 yiy_01@163.com。通讯作者杨庭树, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 从事冠心病介入治疗、心力衰竭和高血压病的防治研究。李云芝, 硕士研究生, 主要研究方向为冠心病防治。

调脂药物的应用是脂质代谢紊乱的治疗手段,也是目前冠心病患者的重要治疗措施之一。阿托伐他汀与普罗布考联合用药为近几年提出的调脂治疗联合方案之一。二者联合应用的调脂效果国外已有少量报道,但二者联合用药对肝脏的影响尚缺乏进一步的证据及研究。本研究以自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat SHR) 为研究对象,予以高脂饮食,同时予以 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀和 150 mg/(kg·d) 普罗布考,观察联合用药对肝脏的影响,为临床进一步了解调脂药物联合治疗的安全性提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 仪器、药品和试剂

Bonso MODEL-1238 电子称重仪、Heraeus Biofuge 22R 型高速冷冻离心机, HENG PNG FA 1104 上皿电子天平、OLYMPUS IX71 型倒置显微镜、大鼠尾动脉无创测压仪 (HX-①型动物血压心率测量仪, Medlab-U/4C501 生物信号采集处理系统)、北航病理图象采集分析系统。普罗布考由山东齐鲁制药有限公司提供原药粉剂,临用前用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配制。阿托伐他汀 (立普妥) 由德国 Godecke GmbH 生产,由大连辉瑞制药有限公司提供。乙醚、甲醛溶液均为市售分析纯。

1.2 动物分组及其喂养

92 只 12 周龄健康雄性普通级 SHR, 均购自北京市实验动物中心,合格证书编号 SCXK(京)2002-0003。实验分为 6 组,除对照组 12 只外,其余每组 20 只:对照组给予普通饲料 + 生理盐水;高脂组给予高脂饲料 + 生理盐水;普罗布考组给予高脂饲料 + 普罗布考 150 mg/(kg·d);阿托伐他汀组给予高脂饲料 + 阿托伐他汀 10 mg/(kg·d);二药合用组给予高脂饲料 + 阿托伐他汀 10 mg/(kg·d) + 普罗布考 150 mg/(kg·d)。普通饲料配方为大鼠生长繁殖期标准配方。高脂饲料配方为:4% 胆固醇:10% 蛋黄粉:10% 猪油:5% 蔗糖:0.5% 胆盐:0.2% 丙基硫氧嘧啶:70.3% 基础饲料。饲料由北京科奥协力有限公司加工制作,合格证书编号 SCXK(京)2005-0007。

先将大鼠以普通饲料适应性喂养 1 周,称重并测尾动脉收缩压。1 周后眶后静脉丛采血,按体重完全随机分为 5 组,开始喂饲相应饲料和药物。每周称重 1 次,根据体重调整用药量。实验 8 周后采血并处死大鼠留取肝脏标本。

1.3 血标本与肝脏的采集及处理

喂养 1 周后禁食不禁水 12 h 以上,乙醚吸入麻醉后眶后静脉丛采血,4℃ 冰箱静置后于冷冻离心机中离心取上清液。每只大鼠均留取部分血清测血脂、肝功能,剩余血清立即冻存于 -80℃ 冰箱,留待测定炎症指标。实验 8 周后于禁食 12 h 后以 20% 乌拉坦注射液 (5 mL/kg) 腹腔注射麻醉,开胸胸腔内直接采血,采取与实验前同样方法留取血清标本。采血后立即快速滴入 37℃ 生理盐水 100 mL 冲洗 (经左心室插管,剪开右心耳),再以 2% 甲醛溶液先快后慢持续冲洗 1 h,取大鼠肝脏标本观察称重后,取肝脏右叶置于 4% 甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋、切片后,行 HE 染色。

1.4 血脂和肝功能的测定

血脂测定包括总胆固醇 (total cholesterol TC)、甘油三酯 (triglyceride TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein, LDLC)。肝功能测定包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase AST)。以上指标都于日本日立公司生产的 7600-020 全自动生化分析仪上采用比浊法检测。

1.5 炎症指标的测定

测定高敏 C-反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)。采用美国 Rapdbio 公司的试剂盒,以双抗夹心 ELISA 法检测。

1.6 脂肪肝的检测

肉眼观察肝脏新鲜大体标本性状。光镜下观察肝脏切片组织形态学改变:观察肝组织脂肪变性程度,采集图像后以图像分析系统软件自动分析。参照病理分级标准^[1],并结合本次试验的实际情况,按脂肪变性肝细胞占肝细胞总数的比例,将其分为无 (未见脂肪变性),脂肪变性 < 1/3, 1/3~1/2, 1/2~3/4, > 3/4 和 ≈ 1, 分别评定肝脏脂肪变程度,进行半定量分析。

1.7 肝脏炎症程度评价

观察肝脏炎症及坏死情况并计分。计分标准参考文献 [2] 中的慢性肝炎组织学活动指数 (HAI),并结合文献 [3] 的慢性肝炎炎症活动计分方案,分为汇管区炎症 (P)、小叶内炎症 (L)、碎屑坏死 (PN) 及桥接坏死 (BN, 包括多小叶坏死) 4 项,每项依病变程度分别计分,按照计分公式 P+L+2(PN+BN), 算出炎症活动计分。计分标准参考文献 [3]。无任何炎症坏死 (0 分); 汇管区炎症 (P): 部分汇管区少量炎细胞浸润 (1 分) / 介于 1~3 分之间 (2 分) / 多数汇管区较多炎细胞浸润 (3 分) / 汇管

区扩大,炎细胞聚集,淋巴滤泡形成(4分);小叶内炎症(L):变性及少数点状坏死(1分)介于1~3之间(2分)/多数坏死灶(3分)/坏死灶融合成片(4分);碎屑坏死(PN):局限PN(1分)介于1~3分之间(2分)/多数汇管区PN,达周长50%(3分)/PN广泛,大于周长50%达小叶中带(4分);桥接坏死(BN):偶见BN,主要为汇管区-汇管区(1分)介于1~3分之间(2分)/少数桥接坏死,出现汇管区-中央区(3分)/BN范围广,小叶结构失常或多小叶坏死(4分)。

1.8 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,定性资料采用等级计数来表示。所有实验数据均采用 CHISS 统计软件处理,进行统计分析。各组内前后变化比较采用配对资料 t 检验,定量资料采用方差分析,定性资料组间比较采用单向有序列联表的等级资料秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 大鼠存活情况

实验中普罗布考组和阿托伐他汀组各死亡2只(2只肠梗阻,2只鼻咽出血被同窝大鼠咬死),二药合用组死亡1只(肺部大片坏死灶被纤维包裹,可能为灌胃时药物误入气管所致)。高脂模型组死亡4只(3只肠梗阻,1只肺栓塞)。剔除死亡大鼠,其余大鼠列入统计分析范围。

2.2 血脂水平的变化

可见高脂饮食使 TC 和 LDLC 明显升高,而三个用药组均可明显降低 TC 和 LDLC 水平,二药合用组效果优于单独用药组。高脂饮食后 TG 水平反而降低($P < 0.01$),二药合用组显著低于高脂组和普罗布考组($P < 0.05$ 表 1)。

表 1 实验前后各组血脂水平的变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	n	TC	TG	LDLC
对照组	12	1.95 ± 0.03	0.89 ± 0.45	0.28 ± 0.17
普罗布考组	18	7.45 ± 1.38 ^a	0.54 ± 0.09 ^a	4.26 ± 0.46 ^a
阿托伐他汀组	18	6.40 ± 1.94 ^{ab}	0.38 ± 0.16 ^{ab}	3.83 ± 1.21 ^{ab}
二药合用组	19	5.07 ± 1.52 ^{acd}	0.36 ± 0.21 ^{ab}	1.86 ± 0.85 ^{ace}
高脂组	16	11.97 ± 1.31 ^{acef}	0.61 ± 0.26 ^{acf}	8.15 ± 1.32 ^{acef}

a为 $P < 0.01$ 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ c为 $P < 0.01$ 与普罗布考组比较; d为 $P < 0.05$ e为 $P < 0.01$ 与阿托伐他汀组比较; f为 $P < 0.01$ 与二药合用组比较。

2.3 炎症指标及肝功能指标的变化

高脂饮食使血清 hs-CRP 水平明显升高,各用药

组可明显降低其 hs-CRP 水平($P < 0.01$),且二药合用较单独用药降低更为明显($P < 0.01$)。高脂饮食使血清 ALT 和 AST 水平明显升高($P < 0.01$),而三个用药组则血清 ALT 和 AST 水平明显降低。ALT 水平二药合用组显著低于阿托伐他汀组($P < 0.01$)。高脂组肝功能损害最重,各用药组可不同程度减轻高脂饮食对肝脏的损害,普罗布考组减轻最明显,二药合用组较阿托伐他汀组也明显减轻。

表 2 各组炎症指标和肝功能指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	hs-CRP(μ g/L)	ALT(u/L)	AST(u/L)
对照组	12	1.69 ± 0.26	64.40 ± 15.37	173.57 ± 24.42
普罗布考组	18	2.30 ± 0.61 ^b	76.27 ± 24.84	194.72 ± 20.42
阿托伐他汀组	18	2.37 ± 0.28 ^b	112.18 ± 18.78 ^{bc}	304.62 ± 48.06 ^{bc}
二药合用组	19	1.97 ± 0.24 ^{acd}	92.28 ± 40.31 ^{bcd}	284.52 ± 34.82 ^{bc}
高脂组	16	2.68 ± 0.32 ^{bcd}	134.15 ± 17.48 ^{bcd}	612.40 ± 143.23 ^{bcd}

a为 $P < 0.05$ b为 $P < 0.01$ 与对照组比较; c为 $P < 0.01$ 与普罗布考组比较; d为 $P < 0.01$ 与阿托伐他汀组比较; e为 $P < 0.01$ 与二药合用组比较。

2.4 肝脏大体标本的肉眼观察

对照组肝脏外观未见异常。高脂饮食各组肝脏颜色变浅,严重者呈黄白色,部分肝脏颜色不均呈花斑状,表面可见针尖至黄豆大小黄白色变性灶;部分肝脏显著增大,包膜紧张,边缘迟钝,极少数肝脏可见梗死灶。

2.5 肝脂肪变性的检测结果

光镜下观察对照组肝细胞呈条索状排列,核圆整,未见炎细胞浸润及坏死等。高脂饮食各组均可见不同程度的脂肪变性。高脂组肝细胞正常形态消失,肿大明显,边界模糊,脂肪变性严重,几乎全部肝细胞内充满大泡状脂滴空泡,空泡大者将胞核推向一侧,部分肝细胞破裂而出现脂肪融合,胞核形状不规则,肝窦消失,可见坏死灶及炎细胞浸润,严重者坏死融合成片。普罗布考组脂肪变性程度较高脂组明显减轻,但范围仍较广,细胞内充满中泡、小泡状脂滴,偶见大泡脂滴,细胞轮廓尚清晰,偶见坏死,轻度炎细胞浸润。阿托伐他汀组脂肪变性程度与普罗布考组相似,细胞肿大,细胞坏死程度较高脂组明显减轻,炎细胞浸润较多。二药合用组:脂肪变性程度较高脂组、普罗布考组、阿托伐他汀组明显减轻,肝细胞呈条索状排列,细胞边界清晰,胞体略为肿胀,细胞内有细颗粒状脂肪颗粒,偶见小泡状脂滴,有少许炎细胞浸润,未见明显坏死灶(图 1)。肝脏脂肪变性程度比较,高脂饮食各组与对照组差异有显著性($P < 0.01$),其中高脂组肝细胞脂肪变性程度最重。二药合用组较普罗布考组、阿托伐他汀组明显

减轻 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.6 肝脏炎症程度的检测结果

高脂饮食各组评分高于对照组 ($P < 0.01$), 而

各用药组评分明显低于高脂组 ($P < 0.01$), 二药合用组评分明显低于阿托伐他汀组 ($P < 0.01$, 表 4)。

表 3 各组肝脏脂肪变性程度比较

分组	n	无	< 1/3	1/3~ 1/2	1/2~ 3/4	> 3/4	≈ 1
对照组	12	10 (83.33%)	2 (16.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
普罗布考组 ^a	18	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (11.11%)	2 (11.11%)	6 (33.33%)	8 (44.44%)
阿托伐他汀组 ^a	18	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.56%)	3 (16.67%)	7 (39.89%)	7 (39.89%)
二药合用组 ^{abc}	19	0 (0.00%)	2 (10.53%)	6 (31.58%)	5 (26.32%)	3 (15.79%)	3 (15.79%)
高脂组 ^{abde}	16	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	15 (93.75%)

a为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ 与普罗布考组比较; c为 $P < 0.05$ d为 $P < 0.01$, 与阿托伐他汀组比较; e为 $P < 0.01$, 与二药合用组比较。

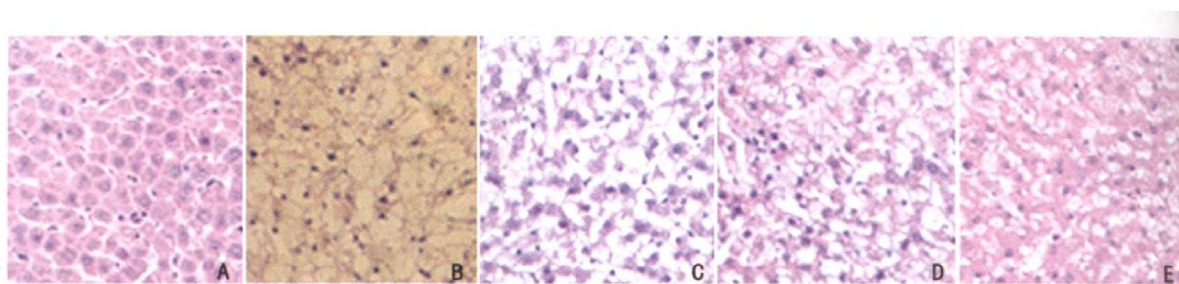


图 1 各组肝脏脂肪变性程度比较 (HE × 100) A 为对照组, B 为高脂组, C 为普罗布考组, D 为阿托伐他汀组, E 为二药合用组。

表 4 各组肝脏炎症程度评分 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	炎症活动度评分
对照组	12	0.625 ± 0.916
普罗布考组	18	10.200 ± 5.712 ^a
阿托伐他汀组	18	14.000 ± 5.235 ^{ab}
二药合用组	19	9.571 ± 4.415 ^{ad}
高脂组	16	21.000 ± 4.567 ^{aede}

a为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ c为 $P < 0.01$, 与普罗布考组比较; d为 $P < 0.01$, 与阿托伐他汀组比较; e为 $P < 0.01$, 与二药合用组比较。

3 讨论

在纠正血脂紊乱的同时, 调脂药物的调脂疗效及对其它脏器的影响均应被考虑。肝脏是脂肪代谢的重要场所, 血脂紊乱对肝脏的损害主要体现在肝细胞的脂肪变性和坏死上。高脂饮食时外源性脂肪增多, 肝细胞酯化形成 TG 增多; 血浆中 TG 降解减少, 故流入肝脏的 TG 和脂肪酸增加; 大量胆固醇摄入、游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 细胞毒性作用等使肝细胞功能受损, 肝细胞转运 TG 能力下降; 血浆脂质含量增高以及伴随的肠源性内毒素血症, 可

使肝脏枯否氏细胞聚集、增生并过量分泌炎症细胞因子, 引起肝细胞坏死^[4], 并减少外周脂肪分解, 促进肝细胞 TG 合成、蓄积; FFA 可明显增强细胞因子毒性而致肝细胞变性、坏死。以上原因均可引起肝细胞内脂肪蓄积并进一步加重肝脏损害。另外高脂饮食也可通过氧化损伤等机制而加重肝脏损伤。

近年来基于他汀类基础上的调脂药物的联合应用渐受重视, 与贝特类联用虽可增强其调脂和抗炎作用^[5], 但对肝脏损害的发生率却比同等剂量单药应用明显增加。普罗布考与阿托伐他汀联合用药可明显增强调脂和抗炎作用, 且可减轻阿托伐他汀与剂量相关的肝毒性。阿托伐他汀有调脂、抗炎和抗氧化等作用, 并且通过上述作用可稳定冠状动脉斑块, 减少急性冠状动脉事件的发生^[6], 并可通过调脂、抗炎等机制减轻高血脂对肝脏的损害。27例高脂性脂肪肝的病人口服阿托伐他汀 10 mg/d 6 个月后 TC、ALT 和 AST 明显下降, 肝脂肪变性减轻^[7]。另外因阿托伐他汀由肝细胞色素 P450 (CYP) 3A4 代谢, 故也可损害肝功能, 尤其是剂量较大或与钙通道阻滞剂、大环内酯类抗生素等药物同时应用时, 可显著增强其肝毒性, 甚至可发生肝坏

死。Newman等^[8]汇总了 44个已完成的临床研究结果,接受阿托伐他汀治疗(10~80 mg/d)的 9 416例患者中,肝脏转氨酶持续升高超过正常上限 3倍者占 0.5%。阿托伐他汀 80 mg/d口服 ALT、AST升高至正常上限 3倍以上的占 2.8%^[9]。故阿托伐他汀在减轻肝脏脂肪变性程度的同时,又有潜在的肝毒性。普罗布考不仅本身对肝脏无损害,而且在调脂减轻高脂饮食对肝脏损害的同时,还可通过抗炎、抗氧化、促进胆汁酸合成和排泄等机制显著改善肝功能。国外研究对 17名高血脂性脂肪肝病入予以 500 mg/d的普罗布考口服 12个月,发现 ALT和 AST分别从用药前的 93.5 U/L、80.4 U/L,降到了实验结束时的 41.8 U/L、35.9 U/L^[10]。本实验同样验证了普罗布考对肝脏的保护作用。二者合用对肝脏的具体影响如何,与高脂饮食对肝脏的损害、药物通过调脂、抗炎等作用而减轻高脂饮食对肝脏的损害以及药物本身代谢对肝脏的影响等几种因素密不可分,也与两种药物的剂量有关。本实验剂量下的联合用药对于改善肝脂肪变性程度效果是最好的;其改善高脂导致的肝脏炎症坏死程度和肝功能损害的效果优于阿托伐他汀,弱于普罗布考组,这可能与阿托伐他汀的肝毒性有关。

临床上对于严重脂质代谢紊乱等高危患者,尤其是高龄或肝功能受损情况下,单用阿托伐他汀可能会效果不理想或损害肝功能,此时联合普罗布考,

不仅可加强其调脂、抗炎作用,而且对肝脏有更好的安全性。

[参考文献]

- [1] Brunst EM, Tiniakos DG. Pathology of steatohepatitis [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16 (5): 691-707.
- [2] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [J]. *Hepatology*; 1981; 1 (5): 431-435
- [3] 王泰龄,刘霞,周元平. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案 [J]. *中华肝脏病杂志*, 1998; 6 (4): 130-133
- [4] 任红,张定风,贾小平,等. 病毒性肝炎肿瘤坏死因子和白细胞介素 6 的研究 [J]. *中华医学杂志*, 1989; 5 (3): 264
- [5] 王建飞,李天德,郑显东. 阿托伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及对肝功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; 16 (2): 121-124
- [6] 董少红,温隽珉,罗林洁,等. 大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征的调脂及抗炎作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006; 14 (7): 613-616
- [7] Kiyicim M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (12): 713-718
- [8] Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9 416 patients [J]. *Am J Cardiol* 2003; 92 (6): 670-676
- [9] Ballantyne CM, Blazing MA, Humminghake DB, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS) [J]. *Am Heart J*. 2003; 146 (5): 862-869
- [10] Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study [J]. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36 (3): 266-268

(此文编辑 李小玲)