

瑞舒伐他汀对同型半胱氨酸损伤的人脐静脉内皮细胞超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量的影响

郝宝顺, 余舒杰, 刘勇, 刘定辉, 钱孝贤

(中山大学附属第三医院内科, 广东省广州市 510630)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 内皮细胞; 同型半胱氨酸; 氧化应激; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨瑞舒伐他汀对同型半胱氨酸(Hcy)损伤的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量的影响。**方法** 原代培养 HUVEC, 2~3 代进行实验, 用一定浓度 Hcy 损伤 HUVEC 建立细胞损伤模型, 然后瑞舒伐他汀干预研究, 采用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 的活性, 硝酸还原酶法检测细胞上清的一氧化氮(NO)含量, 硫代巴比妥酸法检测 MDA 的水平; Real-time PCR 检测 SOD1 mRNA 表达的变化。**结果** Hcy 刺激 24 h SOD1 mRNA 表达量、NO、SOD 浓度较空白对照组显著降低, MDA 含量较空白对照组显著升高 ($P < 0.05$); 瑞舒伐他汀预处理 2 h 后再加入等浓度 Hcy, 刺激 24 h 后 SOD1 mRNA 表达量、NO、SOD 浓度显著升高, MDA 含量显著下降 ($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀可通过改善 SOD 活性和减低 MDA 水平发挥抗氧化作用, 且这种作用独立于它的降脂作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Rosuvastatin on Superoxide Dismutase and Malondialdehyde in Human Umbilical Vein Endothelial Cells Injured by Homocysteine

HAO Bao-Shun, YU Shu-Jie, LIU Yong, LIU Ding-Hui, and QIAN Xiao-Xian

(Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Endothelial Cell; Homocysteine; Oxidative Stress; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of rosuvastatin on superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) injured by homocysteine (Hcy). **Methods** The HUVEC were primary cultured. HUVEC from the second to third generations were stimulated with different concentrations of Hcy and model of cell injury was set up. Then the HUVEC were pretreated with rosuvastatin in different concentration. Real-time PCR was used to detect the expression of SOD1 mRNA. Activity of SOD was detected by xanthine oxidase technique. The content of MDA was determined by TBA method. The level of nitric oxide (NO) in culture cell supernate of HUVEC was measured by nitrate reductase method using NO assay kit. **Results** Compared with control group, the expression level of SOD1 mRNA and the content of NO and SOD was significantly decreased, the content of MDA was significantly increased after 24 hours in Hcy group ($P < 0.05$), while pretreated with rosuvastatin for 2 hours, the expression level of SOD1 mRNA and the content of NO and SOD was significantly increased, the level of MDA was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin shows its anti-oxidative effect through improving SOD activity and reducing the level of MDA in HUVEC injured by Hcy, and the effect is independent on its lipid-lowering effect.

当前冠心病、高血压病、脑卒中等心脑血管疾病已成为全球的“第一杀手”, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是这些疾病共同的病理生理基础。同

型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是目前公认与冠状动脉、脑动脉 As 相关的一个重要的独立危险因素^[1]。内皮细胞损伤和功能紊乱是 As 发生发展的

[收稿日期] 2013-06-01

[作者简介] 郝宝顺, 博士研究生, 主治医师, 主要研究方向为冠心病心肌缺血的基础和临床, E-mail 为 13798008850@139.com。余舒杰, 博士研究生, 主治医师, 主要研究方向为冠心病血管内皮功能研究, E-mail 为 yushujie_ashan@163.com。通讯作者钱孝贤, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病心肌缺血的防治, E-mail 为 xiaoxianq@qq.com。

重要始动环节。最新的研究^[2]表明, Hcy 可通过特异性抑制谷胱甘肽过氧化物酶、氧化应激损伤、促进炎症等途径引起内皮细胞功能紊乱。他汀类药物临床上用来治疗高脂血症和 As 相关性疾病。大量临床研究证实他汀类药物可显著降低 As 相关疾病患者的病死率, 其原因除与调脂作用有关之外, 还有调脂以外的作用如抗炎、改善血管内皮功能、抗氧化、稳定斑块、促进纤溶、抗血栓形成等^[3]。瑞舒伐他汀(rosuvastatin, Rosu)是目前上市他汀中作用最强的他汀, 有“超级他汀”之称, 有关其在内皮细胞抗氧化应激方面的研究较少。本研究通过体外原代培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), 通过 Hcy 损伤 HUVEC 建立细胞氧化应激损伤模型, 探讨瑞舒伐他汀对 Hcy 损伤的 HUVEC 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和丙二醛(methylenedioxymphenamine, MDA)含量等氧化指标的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料

M199 粉剂、I 型胶原酶、0.02%~0.05% EDTA 胰酶、胎牛血清、无血清培养基购自美国 GIBCO 公司, 谷氨酰胺购自北京鼎国生物技术有限公司, 内皮细胞生长添加剂购自美国 BD 公司, Rosu 购于阿斯利康公司, Hcy 购于 Sigma-Fluka 公司; 一氧化氮(nitric oxide, NO)检测试剂盒、SOD 及 MDA 检测试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司; TRizol 试剂购于美国 Invitrogen 公司, 逆转录试剂盒和荧光定量试剂盒购于大连宝生物工程有限公司, 无水乙醇和异丙醇购于广州化学试剂厂, 引物由广州瑞真生物技术有限公司设计、合成。

1.2 HUVEC 原代培养与鉴定

参考 Baudin 等^[4]报道的 HUVEC 原代培养的方法。脐带取自中山大学附属第三医院产科健康剖腹产产妇, 并排除乙型肝炎、丙型肝炎、高血糖(糖尿病或者妊娠期糖尿病)、高血压、高脂血症以及获得性免疫缺陷综合征感染者或患者等产妇。无菌条件下取新生儿脐带, 磷酸盐缓冲液(PBS)反复冲洗后, 加入 0.1% I 型胶原酶, 室温消化 20~30 min, 1000 r/min 离心 7 min 后, 转移至铺有 0.2% 明胶的 T25 培养瓶中, 置于 37℃、含 5% CO₂ 的无菌培养箱中培养。24 h 后换液, 细胞融合 90% 以上时用含 EDTA 的 0.05% 胰酶消化传代至 T25 培养瓶中,

按 1:3 或 1:4 传代, 经鉴定后第 2~3 代用于实验。

1.3 MTT 实验

取对数生长期 HUVEC 用完全培养基按 1×10^4 /孔接种于 96 孔培养板中, 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养 24 h, 待细胞生长单层融合后, 换无血清培养 2 h, 使细胞处于增殖相对静止期。按空白对照组、Hcy 组、Rosu 组分组, 各组设 3 个复孔。不同浓度药物(0.2~1.2 mmol/L Hcy)或预先加入不同浓度的 Rosu(0.5 mmol/L、1.0 mmol/L 和 2.0 mmol/L)与细胞孵育 2 h, 然后加入 0.6 mmol/L Hcy 继续作用 24 h。每孔加入 20 μL MTT(5 g/L), 孵育 4 h。弃上清, 每孔加 DMSO 100 μL, 振荡 10 min, 使蓝紫色结晶充分溶解。全自动酶标仪上于 490 nm 处测定吸光度。

1.4 HUVEC 的分组和干预

取对数生长期的第一、二代 HUVEC 消化计数后, 按实验目的以 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^5$ cells/mm² 种入 6 孔培养板。培养 24 h 后, 换用含 2% 血清的 M199 培养基饥饿细胞 8 h, 然后加药进行刺激处理。按不同的实验目的加药, 加药顺序依次为: 先加入不同浓度的 Rosu(0.5 mmol/L、1.0 mmol/L 和 2.0 mmol/L), 2 h 后再加入 0.6 mmol/L Hcy, 培养 24 h。

1.5 NO、SOD、MDA 检测

收集 6 孔培养板内细胞培养上清液, 按上海碧云天生物技术有限公司提供的 NO 试剂盒、SOD 试剂盒和 MDA 试剂盒的说明书进行操作。

1.6 Real-time PCR 检测 SOD1 mRNA 表达

用 RNA-OUT 提取总 RNA, 逆转录, 荧光定量 PCR 法测定 mRNA。反应按照大连宝生物工程有限公司荧光定量试剂盒 SYBR Premix Ex Taq™ Kit 说明书操作。荧光定量 PCR 反应于 ABI 7000 PCR 进行, 95℃ 预变性 30 s 后, 95℃ 5 s, 60℃ 31 s。SOD1 (GenBank No. NM_000454.4) 前向引物 5'-CAA AGA TGG TGT GGC CGA TG-3', 逆向引物 5'-TTT CCA CCT TTG CCG AAG TCA-3'; 内参 GAPDH (GenBank No. NM_001101.3) 前向引物 5'-GAG CTG AAC GGG AAA CTC AC-3', 逆向引物 5'-AAA CTG TGA AGA GGG GCA GA-3'。表达用 $2^{-[Ct(SOD1) - Ct(GAPDH)]}$ 法进行计算。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行数据处理, 所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 通过 LSD-test 进行均数的两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HUVEC 的培养及鉴定

经胶原酶从脐静脉内壁脱落下来的 HUVEC 初为圆形, 单个或多成团存在。接种 4 h 后部分细胞开始贴壁, 24 h 后, 细胞完全贴壁, 细胞贴壁后为单层排列。细胞早期呈圆形、梭形或多角形, 胞核圆形或椭圆形, 清晰, 位于中央, 胞浆丰富, 细胞持续生长融合后, 呈典型“铺路石”样排列(图 1)。约 48 ~ 96 h 后原代细胞融合度 80% ~ 90%, 可以 1: (3 ~ 4) 传代。

CD31 鉴定内皮细胞结果显示: 第一代 HUVEC 阳性率为 99.9% (图 2)。

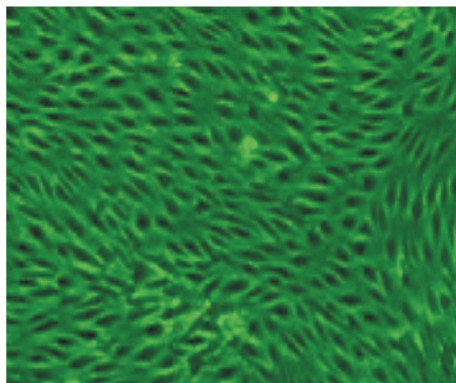


图 1. HUVEC 显微镜下形态 (10 × 物镜)

Figure 1. Normal appearance of HUVEC

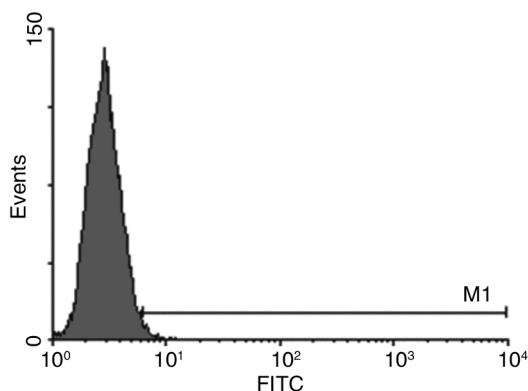
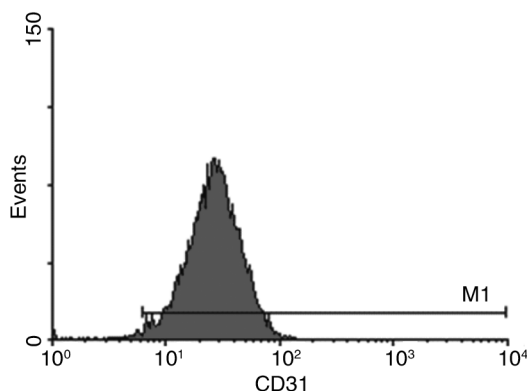


图 2. 流式细胞术检测细胞表面 CD31 鉴定内皮细胞

Figure 2. The identification of HUVEC via CD31



2.2 MTT 法确定 Hcy 损伤 HUVEC 的适宜浓度

用不同浓度的 Hcy 与 HUVEC 共孵育 24 h 后了解 Hcy 对 HUVEC 增殖活性的影响, 以不加 Hcy 作为空白对照组, Hcy 浓度从 0.2 ~ 1.2 mmol/L, 可剂量依赖性降低 HUVEC 存活率, 0.6 ~ 1.2 mmol/L 各组细胞活性均明显小于空白对照组 ($P < 0.05$; 表 1)。Hcy 0.6 mmol/L 以上会明显抑制细胞增殖, 因此采用 0.6 mmol/L Hcy 损伤 HUVEC 以建立细胞损伤模型。

2.3 MTT 法检测瑞舒伐他汀对 Hcy 致 HUVEC 损伤的细胞活性的影响

预先加入不同浓度的 Rosu, 2 h 后再加入 0.6 mmol/L 的 Hcy 与 HUVEC 共孵育 24 h 后了解细胞增殖情况。Rosu 预先作用 2 h, 可以显著地抑制由 Hcy 所导致的内皮细胞活性的下降, 这种抑制作用随浓度逐渐增大而逐渐增强, 0.5 mmol/L、1.0 mmol/L、2.0 mmol/L Rosu 组的细胞活性比 Hcy 组均有增强 ($P < 0.05$); 与 1.0 mmol/L Rosu 组相比, 2.0 mmol/L Rosu 组的细胞活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 1. 不同浓度 Hcy 对 HUVEC 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1. Effects of different concentrations of Hcy on the viability of HUVEC ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Hcy 浓度 (mmol/L)	OD _{490nm} 值
0 (空白对照组)	0.950 ± 0.008
0.2	0.880 ± 0.010
0.4	0.860 ± 0.012
0.6	0.730 ± 0.010 ^a
0.8	0.580 ± 0.027 ^a
1.0	0.430 ± 0.018 ^a
1.2	0.360 ± 0.010 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与空白对照组比较。

2.4 瑞舒伐他汀对 Hcy 损伤的 HUVEC 分泌 SOD、NO 和 MDA 的影响

为了进一步探讨 Hcy 损伤 HUVEC 后, Rosu 对细胞 NO 和 SOD 释放的影响, MTT 结果提示 1.0 mmol/L 和 2.0 mmol/L Rosu 预处理后效果最佳, 本实验采用了这两个剂量的 Rosu 进行实验检测了各组细胞培养液中 SOD、NO 和 MDA 的浓度。Hcy 组 NO 和 SOD

含量明显低于空白对照组,MDA 含量明显高于空白对照组($P < 0.05$);经 1.0 mmol/L 和 2.0 mmol/L Rosu 预处理 2 h 后再加入等浓度的 Hcy,两组 NO 和 SOD 水平均明显升高,MDA 水平明显下降,与 Hcy 组比较,1.0 mmol/L 和 2.0 mmol/L Rosu 组差异均有统计学意义($P < 0.05$);1.0 mmol/L Rosu 组与 2.0 mmol/L Rosu 组之间 NO、SOD 和 MDA 的含量差异无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

表 2. 瑞舒伐他汀对 Hcy 致 HUVEC 损伤的细胞活性的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2. Effects of different concentrations of Rosu on the viability of HUVEC injured by Hcy($\bar{x} \pm s, n = 5$)

分 组	OD490nm 值
空白对照组	0.952 ± 0.008
Hcy 组	0.639 ± 0.017 ^a
0.5 mmol/L Rosu 组	0.662 ± 0.027 ^a
1.0 mmol/L Rosu 组	0.817 ± 0.011 ^b
2.0 mmol/L Rosu 组	0.874 ± 0.013 ^b

a 为 $P < 0.05$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 Hcy 组比较。

表 3. 瑞舒伐他汀对同型半胱氨酸损伤的人脐静脉内皮细胞分泌 SOD、NO 和 MDA 的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Figure 3. Effects of Rosu on the secretion of SOD NO and MDA in HUVEC injured by Hcy($\bar{x} \pm s, n = 5$)

分 组	SOD(U/L)	NO(μ mol/L)	MDA(mmol/L)
空白对照组	0.54 ± 0.027	0.69 ± 0.013	0.65 ± 0.020
Hcy 组	0.38 ± 0.047 ^a	0.61 ± 0.021 ^a	0.79 ± 0.099 ^a
1.0 mmol/L Rosu 组	0.48 ± 0.020 ^b	0.73 ± 0.017 ^b	0.53 ± 0.018 ^b
2.0 mmol/L Rosu 组	0.51 ± 0.021 ^b	0.78 ± 0.018 ^b	0.48 ± 0.038 ^b

a 为 $P < 0.05$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 Hcy 组比较。

2.5 实时荧光定量 PCR 检测瑞舒伐他汀对 Hcy 致 HUVEC 损伤 SOD1 mRNA 表达的影响

与空白对照组相比,0.6 mmol/L Hcy 处理 24 h 后,SOD1 mRNA 水平降低了 2.02 倍($P < 0.05$),经 1.0 mmol/L 和 2.0 mmol/L Rosu 预处理 2 h 后再加入等浓度 Hcy,与 Hcy 组相比,SOD1 mRNA 升高了 1.57 和 1.79 倍($P < 0.05$),提示瑞舒伐他汀可上调 HUVEC 的 SOD1 mRNA 的表达。1.0 mmol/L Rosu 组与 2.0 mmol/L Rosu 组 SOD1 mRNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$;图 3)。

3 讨 论

Hcy 已被确认是 As 的独立危险因素之一,越来越多的证据^[5]表明氧化应激可损伤血管内皮细胞,

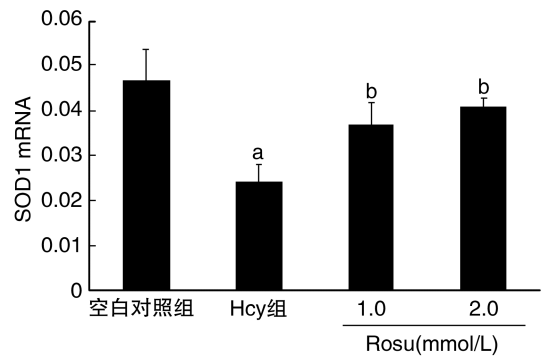


图 3. 瑞舒伐他汀对 Hcy 损伤的 HUVEC SOD1 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$) a 为 $P < 0.05$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 Hcy 组比较。

Figure 3. Effects of Rosu on the expression of SOD1 mRNA in HUVEC injured by Hcy($\bar{x} \pm s, n = 5$)

继而参与并促进 As 的发生发展。内皮细胞是 Hcy 攻击的主要靶细胞。研究表明 Hcy 可通过增加氧化应激产物,主要是活性氧(ROS)如过氧化氢(H_2O_2)、超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和羟自由基(OH^{\cdot})来损伤细胞膜,引起一系列氧化应激反应和膜脂质过氧化,最终导致细胞膜结构破坏,细胞膜通透性增加^[6]。活性氧是细胞内多种氧化还原反应的正常代谢产物,当活性氧的生成速率大于清除速率时,即造成活性氧的蓄积,机体处于氧化应激状态。过多的活性氧通过介导低密度脂蛋白(LDL)氧化、促进细胞内多种蛋白质磷酸化及转录因子活化而激活炎症相关基因的表达,从而改变内皮细胞的功能,使单核细胞向血管壁浸润并释放炎症分子,促进血管平滑肌细胞增殖、移行和发生炎症免疫反应,导致 As 病变的发生、发展^[7]。

NO 是内皮细胞合成的一种重要的血管活性物质,具有舒张血管、抑制白细胞黏附和血小板聚集、减少氧自由基产生、抑制平滑肌细胞增殖、降低低密度脂蛋白氧化等抗 As 的作用,因此有“内源性抗动脉粥样硬化因子”的称号^[8]。SOD 是体内抗氧化系统中的重要酶,是体内重要的自由基清除剂,可以歧化氧离子,进一步转化为水和氧气,从而发挥氧自由基清道夫的作用^[9]。生物体内,自由基可作用于细胞膜脂质发生过氧化反应,氧化终产物为 MDA,其含量常用来反映机体的脂质过氧化程度,是衡量氧化应激对机体损伤程度的可靠指标^[10]。MDA 具有细胞毒性,会引起蛋白质、核酸等生物大分子的交联聚合。本研究发现 0.6 mmol/L 的 Hcy 既可以损伤 HUVEC,又不至于明显影响细胞增殖,故选择 0.6 mmol/L Hcy 建立 HUVEC 氧化应激损伤

模型,这与吴琳等^[11]报道的基本一致。实验显示 0.6 mmol/L Hcy 可明显降低 HUVEC 分泌 NO、SOD 的含量,升高 MDA 的含量,降低 SOD1 mRNA 的表达,显示 Hcy 可通过氧化应激明显损伤 HUVEC。目前多数研究认为,Hcy 可通过促进活性氧的生成,通过氧化应激损伤 NO 系统致 NO 减少或生物利用度下降而出现内皮依赖性血管舒张功能障碍,导致内皮功能障碍,进而导致血压升高促进 As^[12]。

近年来大量研究显示,包括高血脂、高血压、糖尿病和吸烟在内的多种冠心病危险因素均可导致血管壁中各种细胞成分产生过多的 ROS,并通过后者启动 As 复杂的病理生理过程,如黏附分子表达、平滑肌细胞增殖与迁移、内皮细胞凋亡、基质金属蛋白酶活化及 LDL 氧化修饰等^[13],而他汀类药物可以起到抗氧化应激的作用。Kisbfino 等^[14]发现血液透析患者服用辛伐他汀(5 mg/d)24 周后也能使血浆 MDA 明显降低。Resch 等^[15]在人体用 10~20 mg/d 瑞舒伐他汀研究其在抗氧化应激及对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)自身抗体调节的作用,发现在治疗 24 周后血浆内源性的过氧化物浓度及过氧化物酶活性明显下降,血浆中 ox-LDL 复合物浓度显著下降,且上述改变与调脂作用和治疗剂量均不相关。

瑞舒伐他汀是继辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀等之后的第 7 种他汀。研究^[16]显示瑞舒伐他汀可选择性地作用于肝脏细胞,用新鲜制备的大鼠肝细胞培养,其抑制胆固醇合成的 IC₅₀ 是 0.16 nmol/L,明显强于其他他汀类药物(1.16~6.93 nmol/L),是阿托伐他汀抑制强度的 7 倍,因其用量少,作用强,被称为强效血脂调节药或超级他汀。

实验证明瑞舒伐他汀可以提高 Hcy 损伤后 HUVEC 的 NO、SOD 水平、降低 MDA 水平,并在基因水平提高 SOD mRNA 的表达,维持氧化-还原系统平衡,发挥抗氧化作用保护内皮细胞功能。有研究^[17]发现瑞舒伐他汀能通过异戊二烯通路抑制内皮细胞 NADPH 氧化酶,减少氧自由基形成,这被认为是瑞舒伐他汀的抗氧化途径之一,也提示瑞舒伐他汀的抗氧化应激作用是其抗 As 的机制之一。因为本试验是在细胞的水平上进行的,与血脂作用无关,所以瑞舒伐他汀的这种抗氧化能力是独立于它的降脂作用的。对于瑞舒伐他汀这些作用的进一步研究将有助于揭示 As 及其病理机制。

[参考文献]

[1] Noll C, Raaf L, Planque C, et al. Protection and reversal of hepatic fibrosis by red wine polyphenols in hyperhomocysteinemic mice[J].

J Nutr Biochem, 2011, 22 (9): 856-864.

- [2] Zhang BQ, Qiu LH, Fu M, et al. Interference in mevalonate pathway ameliorates homocysteine-induced endothelium-dysfunction[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692 (1): 61-68.
- [3] Patterson KA, Zhang X, Wroblewski SK, et al. Rosuvastatin reduced deep vein thrombosis in ApoE gene deleted mice with hyperlipidemia through non-lipid lowering effects [J]. Thromb Res, 2013, 131 (3): 268-276.
- [4] Baudin B, Bruneel A, Bosselut N, et al. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells[J]. Nat Protoc, 2007, 2(3): 481-485.
- [5] 邓彬,方立,陈晓彬. Ghrelin 对血管紧张素 II 诱导的脐静脉内皮细胞氧化应激和内皮功能损伤的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35(10): 1 037-047.
- [6] Yokoyama M. Oxidant stress and atherosclerosis[J]. Curr Opin Pharmacol, 2004, 4 (2): 110-115.
- [7] Patel RP, Moellering D, Murphy-Ullrich J, et al. Cell signaling by reactive nitrogen and oxygen species in atherosclerosis[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(12): 1 780-794.
- [8] Norbert W, Louisa P, Naoaki M, et al. Aged garlic extract restores nitric oxide bioavailability in cultured human endothelial cells even under conditions of homocysteine elevation[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 162-167.
- [9] 荣惠,谭茗月. 普罗布考对原发性高血压患者血清 MDA 含量和 SOD 活性的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37 (5): 458-462.
- [10] Pooya M, Djalali J, Djazayeri J, et al. The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, 20(5): 326-331.
- [11] 吴琳,刘勇,熊肇军. 通心络对同型半胱氨酸诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (5): 385-389.
- [12] Heydrick SJ. L-Homocysteine and L-homocystine stereospecifically induce endothelial nitric oxide synthase-dependent lipid peroxidation in endothelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(5): 632-640.
- [13] Harrison D, Kathy K, Griendling, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. Am J Cardiol, 2003, 91 (supl): 7A-11A.
- [14] Kisbfino M, Tone Y, Otani H, et al. Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 1999, 56 (Suppl71): S219-221.
- [15] Resch U, Tatzber F, Budinsky A, et al. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 61(3): 262-274.
- [16] Kennedy SP, Barnas GP, Schmidt MJ, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly rosuvastatin in patients with previous statin intolerance[J]. J Clin Lipidol, 2011, 5(4): 308-315.
- [17] Pasquale P, Roberto C, Serena D. Rosuvastatin reduces platelet recruitment by inhibiting NADPH oxidase activation[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(12): 1 635-642.

(此文编辑 许雪梅)