

柿叶黄酮制剂及辛伐他汀对高血压病患者血清炎症因子和脂蛋白(a)水平的影响

杨志远, 马承华, 袁明远, 杨溢, 刘亚军, 刘连红

(中国人民武装警察部队广东省总队医院心内科, 广东省广州市 518029)

[关键词] 高血压病; 炎症因子; 柿叶黄酮制剂; 脂蛋白(a)

[摘要] **目的** 探讨高血压病患者常规降压治疗中加用柿叶黄酮制剂对血清部分炎症因子、脂蛋白(a)等因素的影响。**方法** 严格遵照纳入标准和排除标准, 纳入 2013 年 6 月至 12 月于本院确诊的 1~2 级高血压病患者共 90 例, 随机分为柿叶黄酮组(缬沙坦+脑心清片)、辛伐他汀组(缬沙坦+辛伐他汀)、对照组(缬沙坦), 每组 30 例。用蛋白芯片法检测所有患者入院时及药物治疗 6 个月后血清中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1、白细胞介素 6、白细胞介素 8、C 反应蛋白、内皮素及脂蛋白(a)水平。**结果** 经药物治疗后, 柿叶黄酮组、辛伐他汀组高血压病人血清中炎症因子及脂蛋白(a)水平均明显低于对照组($P < 0.01$); 柿叶黄酮组与辛伐他汀组比较, 血清中炎症因子及脂蛋白(a)水平无明显差异($P > 0.05$)。对照组患者治疗后血压较入院时降低($P < 0.05$); 柿叶黄酮组、辛伐他汀组治疗后与对照组相比血压下降幅度更大($P < 0.05$), 且低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇也有下降($P < 0.05$)。**结论** 柿叶黄酮制剂或辛伐他汀联合缬沙坦治疗方案均能显著降低高血压病患者血压水平, 此外, 柿叶黄酮制剂和辛伐他汀还能同时降低高血压病患者血清中多种炎症因子及脂蛋白(a)水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effects of Persimmon Leaves Flavonoid Preparation and Simvastatin on the Level of Inflammatory Cytokines and Lipoprotein(a) in Serum of the Hypertensives

YANG Zhi-Yuan, MA Cheng-Hua, YUAN Ming-Yuan, YANG Yi, LIU Ya-Jun, and LIU Lian-Hong

(Department of Cardiovascular Medicine, People's Armed Police Corps Hospital, Guangzhou, Guangdong 518029, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Inflammatory Factor; Persimmon Leaves Flavonoid Preparation; Lipoprotein(a)

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effects on inflammatory factors, lipoprotein(a) in hypertension patients by adding persimmon leaves flavonoid preparation in conventional antihypertensive therapy. **Methods** According to the inclusion and exclusion criteria strictly, from Jun to Dec 2013, 90 hypertensive patients graded 1~2 were included and randomly divided into three groups: persimmon leaves flavonoid preparation group (valsartan and Naoxinqing tablets), simvastatin group (valsartan and simvastatin), and control group (valsartan), 30 patients per group. Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, C-reactive protein (CRP), endothelin (ET) and lipoprotein(a) [Lp(a)] were determined by protein chip method before the therapy and 6 months later. **Results** After treatment, the inflammatory factors and Lp(a) levels of persimmon leaves flavonoid preparation group and simvastatin group were lower than control group ($P < 0.01$), but there were no significant differences on inflammatory factors and Lp(a) levels between the persimmon leaves flavonoid preparation group and the simvastatin group ($P > 0.05$). The blood pressure of patients in control group was significantly reduced after treatment ($P < 0.05$). The blood pressure of patients with the therapy of persimmon leaves flavonoid preparation and simvastatin decreased more than that of control group ($P < 0.05$), and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and triglyceride (TG) were reduced ($P < 0.05$). **Conclusions** The blood pressure of hypertensives will significantly be depressed after therapy of persimmon leaves flavonoid preparation and simvastatin. In addition, medicine effect of persimmon leaves flavonoid preparation and simvastatin can lead to reduce level of

[收稿日期] 2014-06-26

[基金项目] 广东省科技厅科技计划项目(20120613); 承担政府特定任务项目(2012B061700111) 立项课题

[作者简介] 杨志远, 主任医师, 研究方向为高血压病发病机制, E-mail 为 gzyzyxs@qq.com。马承华, 学士, 高级工程师, 研究方向为医学工程。袁明远, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管内科。

serum inflammatory factors and Lp(a) in hypertension patients.

炎性因子^[1-3]、血管内皮素(endothelin, ET)^[4,5]和脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]^[6]与高血压病的发生发展密切相关。周淑娴等^[1]的研究表明,高血压病患者血清中炎性因子、血管内皮素水平较高,且与血压呈正相关。Sesso 等^[2]发现 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎性因子与血压水平呈正相关。由柿叶制成的中成药可以治疗冠心病和高血压病等疾病^[7],其主要成分为柿叶黄酮(per-simmon leaf flavonoid, PLF),研究表明它具有降脂、抗炎、抗氧化和降低动脉粥样硬化等作用^[8,9]。他汀类药物与降压药物有协同作用,同时它还具有抗炎作用,能改善内皮功能^[10]。为进一步阐明柿叶黄酮的药理作用,我们以高血压病患者为研究对象,观察并比较柿叶黄酮制剂、辛伐他汀对血压水平的影响及对血清中炎性因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、CRP、ET 和 Lp(a)水平的调节作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

选取 2013 年 6 月至 12 月于本院确诊的高血压病患者 90 例。凡符合入选条件的病人,按病人的来院就诊顺序,随机分为 3 组:(1)柿叶黄酮组 30 例,男 19 例,女 11 例,平均年龄 42.8 岁;(2)辛伐他汀组 30 例,男 17 例,女 13 例,平均年龄 42.7 岁;(3)对照组 30 例,男 18 例,女 12 例,平均年龄 42.5 岁。3 组在性别、年龄、病情轻重、病程、并发症等方面无显著差异。本研究已通过本院医学伦理委员会批准,所有患者在入组前均已签署知情同意书。

纳入标准:(1)按照 1999 年世界卫生组织/国际高血压学会(WHO/ISH)诊断标准,并根据其病史、临床表现、血压检测、实验室及影像检查排除继发性高血压;(2)年龄 30~60 岁;(3)血压水平:1 和 2 级,心血管危险分层为低危和中危;(4)既往无高血压病史,本次入院首次诊断高血压病;(5)愿意参与治疗观察者。排除标准:(1)不符合上述高血压病诊断标准者;(2)合并其他疾病:如心、脑、肺、肝、肾等严重疾病及糖尿病患者;(3)6 个月内未能坚持遵医嘱规律服药者;(4)对缬沙坦和本研究项目涉及药物有禁忌症者;(5)伴发慢性炎症性疾病如风湿性疾病或哮喘等、急性炎症性疾病、肿瘤等。

1.2 药物与试剂

本研究中使用的柿叶黄酮制剂采用由广州向云山和记黄埔中药有限公司独家生产的脑心清片。缬沙坦胶囊为华润赛科药业有限公司生产;辛伐他汀胶囊为扬子江药业有限公司生产。TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、CRP、ET 及 Lp(a)蛋白芯片检测试剂盒均由湖州数康生物科技有限公司提供。

1.3 治疗方法

柿叶黄酮组:缬沙坦 80 毫克/次,每日 1 次,口服;脑心清片 1.23 克/次,每日 3 次,口服,连续 6 个月。辛伐他汀组:缬沙坦 80 毫克/次,每日 1 次,口服;辛伐他汀 10 毫克/次,每日 1 次,口服,连续 6 个月。对照组:缬沙坦 80 毫克/次,每日 1 次,口服,连续 6 个月。

1.4 标本收集

患者入院确诊后,于降压治疗前和治疗 6 个月,分别经肘静脉采集清晨空腹静脉血 4 mL。4℃, 3600 r/min 离心,分离血清后于 -30℃ 保存,备用。待所有标本收集齐后统一检测。血尿常规和肝肾功能指标在入组时和实验结束时按常规采样送化验。

1.5 血压测量

血压测量于每日上午患者服用降压药物前 10 min 进行,使用经过核准的水银血压计或电子血压计。患者处安静坐位,固定袖带于右侧上臂测量肱动脉血压;由同一医师测量,重复测量 3 次,取均值。

1.6 血清炎性因子及脂蛋白(a)检测

血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、CRP、ET 及 Lp(a)水平均采用蛋白芯片方法测定。操作按照检测试剂盒使用说明书进行。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。实验数据的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用方差分析,组间比较采用双样本 *t* 检验;一般情况中的计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

患者性别、年龄、体质指数、病程、吸烟、饮酒、高血压家族史等指标 3 组间比较无显著性差异($P > 0.05$;表 1)。3 组患者血尿常规和肝肾功能均未

发现明显异常。

表 1. 3 组基本资料比较

Table 1. Comparison of basic information in the three groups

项 目	柿叶黄酮组 (n = 30)	辛伐他汀组 (n = 30)	对照组 (n = 30)
男性(例)	19(63.3%)	17(56.7%)	18(60.0%)
年龄(岁)	42.8 ± 9.2	42.7 ± 9.2	42.5 ± 9.0
体质指数(kg/m ²)	25.06 ± 2.05	25.52 ± 2.06	25.54 ± 2.16
病程(年)	3.7 ± 1.7	3.9 ± 1.6	3.6 ± 1.7
吸烟(例)	7(23.3%)	8(26.7%)	6(20.0%)
饮酒(例)	6(20.0%)	5(16.7%)	6(20.0%)
高血压家族史(例)	2(6.7%)	3(10.0%)	2(6.7%)

2.2 3 组治疗前后血压、血脂和空腹血糖比较

3 组治疗前后收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、脉压

(pulse pressure, PP)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平见表 2。对照组患者治疗后血压较入院时降低($P < 0.05$)；柿叶黄酮组、辛伐他汀组治疗后与对照组相比血压下降幅度更大($P < 0.05$)，且低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇也有下降($P < 0.05$)。3 组治疗前 SBP、DBP、PP、LDLC、TC、HDL、TG、FBG 等指标经方差分析，差异无统计学意义($P > 0.05$)。柿叶黄酮组、辛伐他汀组治疗后 SBP、DBP、PP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组治疗后 HDLC、TG、FBG 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2. 3 组治疗前后血压、血脂和空腹血糖比较

Table 2. Comparison of blood pressure, serum lipids and fasting blood glucose before and after treatment in the three groups

项 目	柿叶黄酮组(n = 30)		辛伐他汀组(n = 30)		对照组(n = 30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP(mmHg)	156.37 ± 12.01	129.00 ± 5.84 ^{bc}	156.07 ± 10.45	128.00 ± 5.75 ^{bc}	155.57 ± 10.51	133.27 ± 3.46 ^a
DBP(mmHg)	97.83 ± 5.61	79.00 ± 5.68 ^{bc}	98.33 ± 4.89	78.50 ± 6.20 ^{bc}	98.33 ± 5.56	82.73 ± 3.38 ^a
PP(mmHg)	58.53 ± 8.19	50.00 ± 1.17 ^b	57.77 ± 7.33	49.50 ± 8.94 ^b	57.23 ± 7.07	50.53 ± 5.39 ^a
LDLC(mmol/L)	4.18 ± 0.70	3.20 ± 0.64 ^{ac}	4.26 ± 0.80	3.24 ± 0.68 ^{ac}	4.22 ± 0.70	4.03 ± 0.52
TC(mmol/L)	4.12 ± 0.83	3.08 ± 0.80 ^{ac}	4.10 ± 0.80	3.10 ± 0.46 ^{ac}	4.22 ± 1.10	4.06 ± 0.80
HDL(mmol/L)	1.14 ± 0.16	1.16 ± 0.18	1.16 ± 0.20	1.10 ± 0.10	1.10 ± 0.68	1.12 ± 0.56
TG(mmol/L)	2.56 ± 0.42	2.32 ± 0.46	2.22 ± 0.42	2.00 ± 0.46	2.30 ± 0.80	2.38 ± 0.65
FBG(mmol/L)	5.14 ± 1.03	5.18 ± 1.02	5.17 ± 1.20	5.18 ± 1.00	5.34 ± 1.08	5.32 ± 1.09

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.3 3 组治疗前后血清炎性因子、脂蛋白(a)比较

患者入院确诊后,检测血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、CRP、ET 和 Lp(a)水平,并分别于治疗 6 个月后来院复查上述指标;各组治疗前后血清炎性因子和脂蛋白(a)水平见表 3。治疗后,柿叶黄酮组、辛伐他汀组

血清各炎性因子及脂蛋白(a)水平均明显低于本组治疗前及对照组($P < 0.01$)。治疗后柿叶黄酮组、辛伐他汀组比较,血清各炎性因子及脂蛋白(a)水平无显著差异($P > 0.05$)。对照组治疗前后血清各炎性因子及脂蛋白(a)水平无显著差异($P > 0.05$)。

表 3. 3 组治疗前后血清炎性因子、脂蛋白(a)水平比较

Table 3. Comparison of inflammatory factors, lipoprotein(a) before and after treatment in the three groups

项 目	柿叶黄酮组(n = 30)		辛伐他汀组(n = 30)		对照组(n = 30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF- α (μ g/L)	129.16 ± 13.65	102.79 ± 2.25 ^a	129.20 ± 13.78	60.04 ± 26.33 ^a	131.66 ± 13.84	128.79 ± 13.56
IL-1(ng/L)	208.02 ± 8.61	155.58 ± 2.32 ^a	209.84 ± 7.41	140.11 ± 6.59 ^a	212.67 ± 8.57	209.96 ± 7.69
IL-6(ng/L)	60.26 ± 3.43	46.63 ± 0.79 ^a	61.80 ± 4.14	39.79 ± 3.26 ^a	61.38 ± 3.90	60.82 ± 4.96
IL-8(ng/L)	210.61 ± 7.64	155.19 ± 2.70 ^a	209.47 ± 9.06	139.33 ± 5.75 ^a	209.81 ± 8.94	211.52 ± 9.97
CRP(mg/L)	10.089 ± 0.113	8.260 ± 0.016 ^a	9.989 ± 0.122	3.574 ± 0.211 ^a	9.934 ± 0.100	9.906 ± 0.123
ET(μ g/L)	76.90 ± 6.68	60.46 ± 1.20 ^a	76.73 ± 6.29	50.05 ± 3.84 ^a	75.47 ± 6.49	76.05 ± 7.33
Lp(a)(mg/L)	391.79 ± 41.42	309.87 ± 5.93 ^a	376.74 ± 40.05	151.56 ± 79.68 ^a	370.80 ± 45.31	386.07 ± 46.81

a 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前及对照组治疗后比较。

2.4 不良反应

整个治疗过程中,3 组病例对药物耐受性良好,皆未发生明显毒性反应和药物副作用;未出现因药物不良反应而退出治疗及观察过程的病例。

3 讨论

在高血压病患者中,原因不明的高血压即原发性高血压患者占 90% 以上,其发生、发展病理机制很复杂。目前研究认为:它是一种由遗传、环境因素和多种炎症细胞、递质、细胞因子共同作用所导致的疾病。高血压病发生、发展的始动因子究竟是什么?一直为业界所关注。近年关于炎性细胞及炎性因子在高血压病发生、发展中的作用^[11]及脂蛋白(a)促炎性反应在高血压病发生所起的作用^[12]越来越受到重视。

炎性因子是指机体的免疫细胞(淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞等)、非免疫细胞(血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等)合成和分泌的一组具有广泛生物学活性的小分子多肽,它们参与了多种细胞的炎症和免疫应答。按照在炎症过程中所起的不同作用,炎性因子可分为促炎性因子和抗炎性因子。目前发现与高血压密切相关的一些促炎性因子包括 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、CRP 等^[13]。内皮素是由内皮细胞释放的活性物质,这是一个由 21 个氨基酸组成的肽家族,具有很强的缩血管作用^[14]。ET 和一氧化氮(nitric oxide, NO)的失衡导致血管内皮舒缩功能障碍,与高血压的发生发展最直接相关^[4];此外,ET 还参与动脉粥样硬化的形成。当内皮细胞受到损伤就会导致炎症反应使得内皮素水平失衡。在人体的血压调节系统中,交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)及炎性因子 IL-6、TNF- α 对血压调节作用影响较大。RAAS 可刺激炎性因子的释放,导致动脉紧张度增加。RAAS 中的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)可增加炎性因子 TNF- δ 、IL-6 的合成,激活单核细胞趋化蛋白 1 和核因子 κ B^[15]。

他汀类药物除了降脂作用以外,还具有协同降压、保护内皮细胞、抗炎、稳定易损斑块等作用^[16]。John 等^[17]发现应用他汀类药物改善内皮细胞功能可能与降脂作用无关,而可能与下列机制有关:(1)调节一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)水平和活性;(2)抗氧化作用;(3)促进损伤后的血管再

内皮化。Romano 等^[18]研究表明氟伐他汀显著降低高胆固醇血症患者的可溶性 P 选择素水平,同时下调内皮细胞黏附分子 1 的表达,而辛伐他汀可降低 CRP、TNF- α 、IL-6 及其他促炎因子水平,从而减轻炎性反应对血管壁的损害。

柿叶黄酮是一种从柿叶中提取的生物活性物质,具有广泛的药理作用,其可明显抑制低密度脂蛋白刺激下的大鼠血管平滑肌细胞增殖^[19];柿叶乙醇提取物可明显减少心肌梗死面积及心肌酶的释放,增加冠状动脉血流量,减少心肌梗死造成的损伤,其机理可能是柿叶黄酮的抗氧化作用发挥了治疗功效^[20]。黄酮类化合物具有的多酚结构,能够提供活泼的质子,与自由基结合成较稳定的产物,因而有较强的抗氧化抗炎作用^[21]。一定剂量的柿叶黄酮能明显抑制由 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 蛋白表达,具有抗动脉粥样硬化病变和抗血管成形术后再狭窄等作用^[22]。柿叶黄酮作为一种具有潜在治疗心血管疾病的药物,值得进一步研究。

本研究结果显示,高血压病患者降压治疗时联合使用柿叶黄酮制剂或他汀类药物,治疗后柿叶黄酮组、辛伐他汀组与对照组比较血压降低更显著($P < 0.05$),LDLC、TC 水平也有明显下降($P < 0.05$)。治疗后柿叶黄酮组、辛伐他汀组血清炎性因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、CRP、ET 和 Lp(a) 均有显著下降($P < 0.01$)。刘镜泉^[23]报道阿托伐他汀可显著降低 CRP、IL-1 和 IL-6 等炎性因子的水平,从而改善高血压患者的炎症状态;我们的结果与此相同。

综上所述,柿叶黄酮制剂或辛伐他汀联合缬沙坦治疗方案均能显著降低高血压病患者的血压水平,同时还能降低患者血清中多种炎性因子及脂蛋白(a)水平。然而,高血压病的治疗是一个漫长过程,文本未能观察柿叶黄酮制剂对高血压病患者的长期效应,这需要以后更进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 周淑娟,雷娟,张玉玲,等. 高血压患者胰岛素抵抗与血清脂联素及炎症标志物水平[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(2): 166-170.
- [2] Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension[J]. J Am Med Assoc, 2003, 290(22): 2945-2951.
- [3] Lamarca BB, Bennett WA, Alexander BT, et al. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the

- pregnant rat role of tumor necrosis factor- α [J]. Hypertension, 2005, 46(4): 1 022-025.
- [4] Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension [J]. Eur J Physiol, 2010, 459(6): 995-1 004.
- [5] Bagnato A, Cartt KJ. Endothelins as autocrine regulators of tumor cell growth[J]. Trends Endocrin Metab, 1998, 9(9): 378-383.
- [6] 蒙恩绩, 邓家强, 韦金儒. 高血压病患者血清脂蛋白(a)水平的变化[J]. 广西医学, 2004(2): 202-203.
- [7] 王树松. 柿叶的研究进展[J]. 河北中医, 1998, 20(1): 63.
- [8] 陈英珠, 白卫娜, 吴萌, 等. 柿叶黄酮对载脂蛋白E缺失小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12): 2 233-234.
- [9] Kullo IJ, Bailey KR, McConnell JP, et al. Low-density lipoprotein particle size and coronary atherosclerosis in subjects belonging to hypertensive sibships [J]. Am J Hypertens, 2004, 17(9): 845-851.
- [10] 陈林祥, 余泽洪, 容永怡, 等. 瑞舒伐他汀对高血压患者的降压作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(5): 462.
- [11] Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium[J]. Heart Fail Rev, 2004, 9(1): 43-51.
- [12] Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, et al. High lipoprotein(a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases[J]. Heart, 2009, 95(24): 1 997-2 002.
- [13] 钟海兰, 卢新政. 高血压与炎症的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(2): 204.
- [14] 张蕾, 阮君山, 严令耕, 等. 内皮素和一氧化氮致血管损伤性疾病的分子机制及药物研发策略[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 162.
- [15] Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediel E, et al. Effect of ATI receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NF-kappa B/I kappa B system[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(1): H111-H115.
- [16] 杨涵, 段淼, 孙世光, 等. 他汀类药物治疗心血管疾病的非降脂作用研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(3): 233.
- [17] John S, Schneider MP, Delles C, et al. Lipid Independent effect of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patient[J]. Am heart J, 2005, 149(3): 473.
- [18] Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide[J]. Investig Med, 2000, 48(3): 183-189.
- [19] 欧阳平, 贝伟剑, 赖文岩, 等. 柿叶黄酮抑制 LDL 刺激的大鼠血管平滑肌细胞增殖[J]. 中药材, 2004, 27(8): 600-602.
- [20] 邓瑞春, 张文生, 杨洪军, 等. 柿叶乙醇提取物抗大鼠心肌缺血作用的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(7): 591-592.
- [21] Chen G, Lu H, Wang C, et al. Effect of five flavonoid compounds isolated from leaves of Diospyros kaki on stimulus-induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation of proteins in human neutrophils[J]. Clin Chim Acta, 2002, 326(1-2): 169-175.
- [22] 欧阳平, 张彬, 贝伟剑, 等. 柿叶黄酮对肿瘤坏死因子 α 诱导大鼠血管平滑肌细胞凋亡信号调节激酶1表达的影响[J]. 中药材, 2007, 30(7): 819-822.
- [23] 刘镜泉. 阿托伐他汀对高血压合并高血脂患者炎症因子的影响[J]. 中外医疗, 2008, 20: 21-23.
- (此文编辑 曾学清)