

# 阿托伐他汀对高血压病早期肾损害患者 MMP-9 及 TIMP-1 的影响

李慧颖, 李静

(山东省医学科学院附属医院心内科, 山东省济南市 250031)

[关键词] 高血压病; 尿微量白蛋白; 基质金属蛋白酶9; 组织金属蛋白酶抑制物1; 阿托伐他汀

[摘要] **目的** 探讨阿托伐他汀对高血压病(EH)早期肾损害患者血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)和组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)的影响,及MMP-9、TIMP-1与尿微量白蛋白(MAU)的关系。**方法** 选择2012年1月至2013年9月在我院心内科门诊就诊的EH早期肾损害患者120例,随机分为美托洛尔+阿托伐他汀组60例和美托洛尔组60例。美托洛尔+阿托伐他汀组予阿托伐他汀口服,每晚10mg,另加美托洛尔口服,每天25~100mg;美托洛尔组口服美托洛尔,每天25~100mg。以坐位血压<140/90mmHg为目标血压来调整降压药物剂量,未达标者加吲达帕胺,连续观察12周。治疗前后采用双抗体夹心酶联免疫法检测血清MMP-9和TIMP-1,散射比浊法检测晨尿白蛋白含量,苦味酸法检测尿肌酐含量,计算尿白蛋白与尿肌酐比值。**结果** 治疗12周后,美托洛尔+阿托伐他汀组收缩压、舒张压、心率、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、MMP-9和MAU明显低于治疗前,TIMP-1明显高于治疗前,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );治疗后美托洛尔+阿托伐他汀组甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、MMP-9和MAU明显低于美托洛尔组,而TIMP-1则明显高于美托洛尔组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。治疗后美托洛尔组收缩压、舒张压和心率明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗12周后,美托洛尔+阿托伐他汀组收缩压、舒张压、心率、血糖、高密度脂蛋白胆固醇、谷丙转氨酶、血肌酐、血钾与治疗前比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。治疗12周后,美托洛尔组收缩压、舒张压、心率、血糖、高密度脂蛋白胆固醇、谷丙转氨酶、血肌酐、血钾与治疗前比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。直线相关分析显示,高血压病早期肾损害患者MMP-1与MAU呈显著正相关( $r=0.608, P<0.001$ ),而TIMP-1与MAU呈负相关( $r=-0.717, P<0.001$ )。多因素逐步回归分析显示高血压病早期肾损害患者MAU的影响因素从大到小依次为收缩压、TIMP-1、MMP-9。**结论** EH早期肾损害患者MAU与MMP-9及TIMP-1有关,阿托伐他汀治疗12周即可降低患者MAU。阿托伐他汀可能通过降低MMP-9水平和升高TIMP-1水平来减少EH早期肾损害患者MAU。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effects of Atorvastatin on MMP-9 and TIMP-1 in Essential Hypertension Patients with Early Renal Damage

LI Hui-Ying, and LI Jing

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250031, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Microalbuminuria; Matrix Metalloproteinase-9; Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1; Atorvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of atorvastatin on matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and relationship between MMP-9, TIMP-1 and microalbuminuria (MAU) in essential hypertension patients with early renal damage. **Methods** A total of 120 essential hypertension patients with early renal damage in our hospital were selected from January 2012 to September 2013, and then were randomly divided into the observation group and the control group. The observation group was given atorvastatin 10 mg, qn and metoprolol 25 ~ 100 mg/d. The control group was given metoprolol 25 ~ 100 mg/d. After continuous treatment for 12 weeks, the following indexes were detected at the beginning and end of the study: MAU, MMP-9 and TIMP-1. The microalbuminuria was calculated by urinary albumin and creatinine ratio. **Results** There was a significant difference in systolic pressure, diastolic pressure, MAU, MMP-9, TIMP-1, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cho-

lesterol (LDLC) and heart rate in the observation group before and after treatment ( $P < 0.05$ ). There was a significant difference in MAU, MMP-9, TIMP-1, TG, TC, LDLC between the observation group and the control group ( $P < 0.05$ ).

There was a significant difference in systolic pressure, diastolic pressure and heart rate in the control group before and after treatment ( $P < 0.05$ ). The MMP-9 was positively related and the TIMP-1 was negatively related to the MAU in the essential hypertension. Multiple stepwise regression showed that systolic pressure, MMP-9, and TIMP-1 were three independent factors of the MAU. **Conclusion** The mechanism of renoprotection of atorvastatin may be related to improvement of the glomerular extracellular matrix degradation.

高血压病(essential hypertension, EH)尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)是患者心血管病危险性增加和/或肾病发生的早期预测指标<sup>[1]</sup>,其发生机制目前尚不完全清楚,可能与肾血管内皮功能受损有关。阿托伐他汀除了有显著的降脂作用外,还能抑制动脉粥样硬化斑块的炎症反应,改善血管内皮功能,减少尿蛋白<sup>[2,4]</sup>。本研究拟通过对EH早期肾损害患者血清基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和组织金属蛋白酶抑制物1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)水平的测定,探讨MMP-9、TIMP-1与MAU的关系,进一步探讨阿托伐他汀对EH早期肾损害患者的肾脏保护机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2012年1月至2013年9月我院心内科门诊高血压病早期肾损害患者120例,其中男性58例,女性62例。所有患者均为1、2级高血压,符合《中国高血压防治指南2010》和1999年WHO/ISH的诊断标准<sup>[5]</sup>。早期肾损害MAU诊断标准为晨尿白蛋白排泄率在30~300 mg/gCr之间<sup>[6]</sup>[Cr:肌酐(creatinine)]。入选前所有对象均未接受降脂治疗。排除标准:(1)肝肾功能、尿常规异常者;(2)明显的肾脏疾病史,包括肾动脉狭窄、肾结石或原发性肾小球肾炎等;(3)近期有心功能不全、发热、尿路感染等疾病史;(4)继发性高血压;(5)糖尿病、冠心病;(6)严重周围血管病;(7)显著心动过缓(心率 $< 45$ 次/分)、II度或III度房室传导阻滞、病态窦房结综合征。57例同期门诊健康体检者作为正常对照组,男性27例,女性30例,年龄39~64岁;经常规体检、实验室检查、X线和心电图检查排除心、脑、肾疾病和其他系统疾病。本研究经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

按照随机数字法将120例患者随机分为两组:美托洛尔+阿托伐他汀组和美托洛尔组,每组各60例。美托洛尔+阿托伐他汀组:阿托伐他汀(商品

名:立普妥,大连辉瑞制药有限公司产品)口服,每晚10 mg,另外加琥珀酸美托洛尔缓释片(商品名:倍他乐克,阿斯利康制药有限公司产品)口服,每天25~100 mg,降压治疗;美托洛尔组:美托洛尔口服,每天25~100 mg。

两组病人连续观察12周,在试验前2周停用所有药物。美托洛尔从每天25 mg开始,将坐位血压 $< 140/90$  mmHg定为目标血压,每周测血压至少3次,1周后如血压 $\geq 140/90$  mmHg,则加大降压药物剂量,美托洛尔最大增至每天100 mg。2周后血压仍不能控制至目标水平者,可加用吲哒帕胺(商品名:寿比山,天津市力生制药厂产品)口服,每天2.5~5 mg,1周后,血压仍不能控制至目标水平者,则退出试验。血压 $< 140/90$  mmHg后以当前剂量维持,以后每周监测血压1~2次并观察心率及服药后不良反应。

### 1.3 尿白蛋白、尿肌酐检测

尿白蛋白采用散射比浊法测定,使用仪器为Beckman Image Immunochemistry System。尿肌酐采用苦味酸法测定,使用仪器为日立7170A全自动生物化学分析仪。计算尿白蛋白与尿肌酐的比值。

### 1.4 基质金属蛋白酶9、组织金属蛋白酶抑制物1检测

二者均采用双抗体夹心酶联免疫法检测。MMP-9试剂盒由武汉博士德生物制品公司提供。TIMP-1试剂盒由上海丰翔生物制品公司提供。操作严格按试剂盒说明书进行,随批质控,变异系数1.6%。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 11.0统计软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析,相关性分析采用直线相关分析法,对MAU影响因素的检验采用多因素逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 试验完成情况

在参与研究的120例患者中,共有117例完成

了试验。美托洛尔 + 阿托伐他汀组有 58 例患者完成了试验,1 例因失去联络而退出试验,1 例因难以坚持服药而退出试验;美托洛尔组有 59 例患者完成了试验,1 例因难以坚持服药而退出试验。美托洛尔 + 阿托伐他汀组有 13 人加服吡嗪帕胺(占 22.4%),美托洛尔组有 15 人加服吡嗪帕胺(占 25.4%),二者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.2 各组基线资料比较

美托洛尔 + 阿托伐他汀组、美托洛尔组和正常对照组在年龄、性别、吸烟史、病程、体质指数、心率、血糖、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、谷丙转氨酶、血肌酐和血钾

方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。美托洛尔 + 阿托伐他汀组和美托洛尔组的收缩压、舒张压、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, LDLC)、MMP-9 和 MAU 均高于正常对照组, TIMP-1 则低于正常对照组(均  $P < 0.05$ ; 表 1)。美托洛尔 + 阿托伐他汀组和美托洛尔组在年龄、性别、吸烟史、病程、体质指数、收缩压、舒张压、心率、血糖、TG、TC、LDLC、HDLC、谷丙转氨酶、血肌酐、血钾、MMP-9、TIMP-1 和 MAU 方面比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1),具有可比性。

表 1. 各组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data in each group

项 目	正常对照组( $n = 57$ )	美托洛尔 + 阿托伐他汀组( $n = 58$ )	美托洛尔组( $n = 59$ )
年龄(岁)	53.25 ± 7.54	53.15 ± 10.21	52.43 ± 10.02
男/女(例)	27/30	28/32	30/30
吸烟史(例)	15	18	17
病程(年)	-	8.29 ± 2.36	8.14 ± 2.57
体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	26.00 ± 2.54	24.58 ± 2.09	25.81 ± 2.85
收缩压(mmHg)	114.00 ± 5.89	159.32 ± 9.55 <sup>a</sup>	156.22 ± 10.09 <sup>a</sup>
舒张压(mmHg)	75.35 ± 6.65	94.21 ± 7.62 <sup>a</sup>	93.52 ± 8.43 <sup>a</sup>
心率(次/分)	75.7 ± 8.2	71.9 ± 10.5	73.2 ± 9.4
血糖(mmol/L)	4.69 ± 0.56	4.95 ± 0.54	5.01 ± 0.51
TG(mmol/L)	1.09 ± 0.13	1.77 ± 0.28 <sup>a</sup>	1.81 ± 0.19 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	4.66 ± 0.38	5.65 ± 0.44 <sup>a</sup>	5.56 ± 0.56 <sup>a</sup>
LDLC(mmol/L)	2.41 ± 0.47	3.45 ± 0.48 <sup>a</sup>	3.44 ± 0.45 <sup>a</sup>
HDLC(mmol/L)	1.22 ± 0.21	1.19 ± 0.12	1.16 ± 0.23
谷丙转氨酶(U/L)	22.30 ± 10.99	22.67 ± 7.05	21.98 ± 8.32
血肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	83.61 ± 14.18	88.26 ± 20.88	87.82 ± 16.05
血钾(mmol/L)	3.5 ± 0.4	3.6 ± 0.5	3.5 ± 0.5
MMP-9( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	95.67 ± 15.69	917.50 ± 98.62 <sup>a</sup>	926.37 ± 90.75 <sup>a</sup>
TIMP-1( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	160.12 ± 11.65	70.37 ± 13.05 <sup>a</sup>	69.52 ± 15.36 <sup>a</sup>
MAU(mg/gCr)	20.31 ± 7.94	110.64 ± 52.39 <sup>a</sup>	112.02 ± 65.36 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与正常对照组比较。

## 2.3 治疗前后观察指标的比较

治疗 12 周后,美托洛尔 + 阿托伐他汀组收缩压、舒张压、心率、TG、TC、LDLC、MMP-9 和 MAU 明显低于治疗前, TIMP-1 明显高于治疗前,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );治疗后美托洛尔 + 阿托伐

他汀组 TG、TC、LDLC、MMP-9 和 MAU 明显低于美托洛尔组,而 TIMP-1 则明显高于美托洛尔组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。治疗后美托洛尔组收缩压、舒张压和心率明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗 12 周后,美托洛尔

+ 阿托伐他汀组收缩压、舒张压、心率、血糖、HDLC、谷丙转氨酶、血肌酐和血钾与治疗前比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 12 周后,美

托洛尔组收缩压、舒张压、心率、血糖、HDLC、谷丙转氨酶、血肌酐和血钾与治疗前比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 2. 治疗前后观察指标比较

Table 2. Comparison of indexes before and after treatment

指 标	美托洛尔 + 阿托伐他汀组		美托洛尔组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
收缩压 (mmHg)	159.32 ± 9.55	120.56 ± 9.30 <sup>a</sup>	156.22 ± 10.09	117.97 ± 11.35 <sup>a</sup>
舒张压 (mmHg)	94.21 ± 7.62	81.09 ± 4.35 <sup>a</sup>	93.52 ± 8.43	80.35 ± 5.11 <sup>a</sup>
心率(次/分)	71.90 ± 10.53	52.46 ± 9.57 <sup>a</sup>	73.25 ± 9.47	53.58 ± 9.33 <sup>a</sup>
血糖 (mmol/L)	4.95 ± 0.54	4.88 ± 0.57	5.01 ± 0.51	4.98 ± 0.51
TG (mmol/L)	1.77 ± 0.28	1.44 ± 0.18 <sup>ab</sup>	1.81 ± 0.19	1.83 ± 0.11
TC (mmol/L)	5.65 ± 0.44	3.86 ± 0.43 <sup>ab</sup>	5.56 ± 0.56	5.47 ± 0.54
LDLC (mmol/L)	3.45 ± 0.48	2.34 ± 0.43 <sup>ab</sup>	3.44 ± 0.45	3.45 ± 0.56
HDLC (mmol/L)	1.19 ± 0.12	1.17 ± 0.17	1.16 ± 0.23	1.15 ± 0.19
谷丙转氨酶 (U/L)	22.67 ± 7.05	22.43 ± 6.91	21.98 ± 8.32	22.52 ± 7.32
血肌酐 (μmol/L)	88.26 ± 20.88	89.62 ± 20.12	87.82 ± 16.05	87.49 ± 15.10
血钾 (mmol/L)	3.63 ± 0.51	3.55 ± 0.60	3.56 ± 0.51	3.52 ± 0.54
MMP-9 (μmol/L)	917.50 ± 98.62	423.61 ± 32.85 <sup>ab</sup>	926.37 ± 90.75	925.74 ± 101.36
TIMP-1 (μmol/L)	70.37 ± 13.05	116.26 ± 17.91 <sup>ab</sup>	69.52 ± 15.36	70.21 ± 13.93
MAU (mg/gCr)	110.64 ± 52.39	63.41 ± 40.13 <sup>ab</sup>	112.02 ± 65.36	107.17 ± 58.24

a 为  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与美托洛尔组治疗后比较。

## 2.4 MMP-9、TIMP-1 与 MAU 的相关性

直线相关分析发现, 高血压病早期肾损害患者 MMP-9 与 MAU 呈正相关 ( $r = 0.608, P < 0.001$ ), 而

TIMP-1 与 MAU 呈负相关 ( $r = -0.717, P < 0.001$ ) (图 1)。

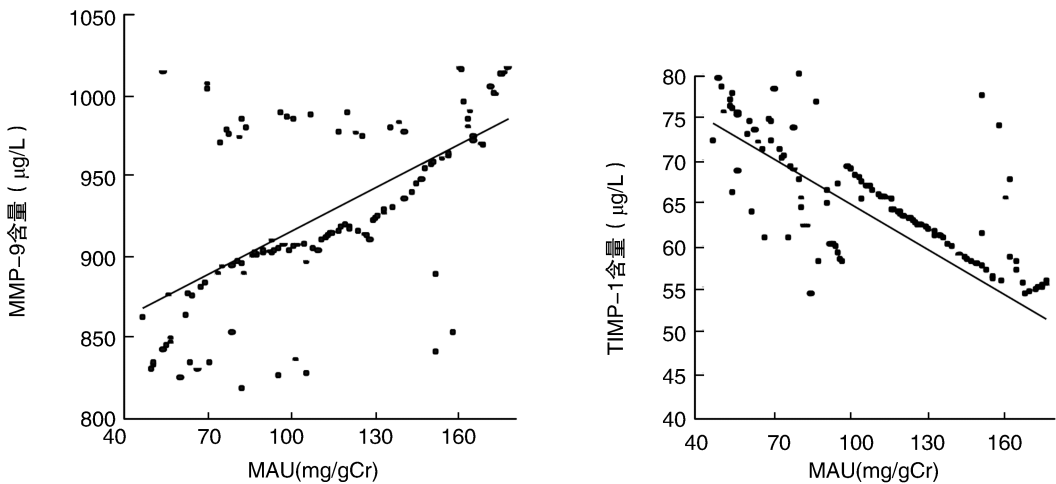


图 1. EH 早期肾损害患者 MMP-9、TIMP-1 与 MAU 相关性散点图 ( $n = 117$ )

Figure 1. Correlation scatter diagram of MMP-9, TIMP-1 and MAU in EH patients with early renal damage ( $n = 117$ )

## 2.5 以 MAU 为应变量的多因素逐步回归分析

在 117 例高血压病早期肾损害患者中, 治疗前

以 MAU 为应变量, 以年龄、性别 (男 = 1, 女 = 0)、体质指数、收缩压、舒张压、心率、血糖、TG、TC、HDLC、

LDLC、谷丙转氨酶、血肌酐、血钾、MMP-9 和 TIMP-1 共 16 个因素为自变量,进行多因素逐步回归分析,得到 MAU 标准化回归方程为: $Y = 0.512X_{\text{收缩压}} - 0.328X_{\text{MMP-9}} - 0.337X_{\text{TIMP-1}}$ 。复相关系数  $r = 0.745$ ,决定系数  $R^2 = 0.552$ ,逐步拟和的多元线性回归方程的应变变量(MAU)能被自变量(MMP-9 和 TIMP-1)解释占 55.2%。经  $F$  显著性检验( $F = 20.707, P = 0.000$ ),拟和的多元线性回归方程有统计学意义。结果表明高血压病早期肾损害患者 MAU 的影响因素从大到小依次为收缩压、TIMP-1、MMP-9。

### 3 讨论

高血压病是一种临床上常见的严重威胁人类健康的心血管疾病,血压的持续升高可引起血管重构,从而导致重要靶器官心、脑、肾的损害。肾损害在 EH 早期较隐匿,仅表现为 MAU 排出增加,逐渐发展为肾功能衰竭。因此选择一种减少 MAU、保护肾功能的药物,可以延缓肾病进程,对 EH 人是非常有益的。以往研究表明<sup>[7,8]</sup>,他汀类降脂药物除了有显著的降脂作用外,还可抗炎、免疫调节以及阻止神经内分泌的过度激活,抗氧化,延缓动脉粥样斑块进展,稳定斑块,减少心血管事件,对慢性肾脏病可能产生降脂以外的益处。而基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制物在动脉粥样硬化斑块内细胞外基质的降解平衡中起着主要作用。

基质金属蛋白酶是一类锌离子依赖性内肽酶所组成的酶家族,明胶酶类 MMP-9 是细胞外降解的关键酶,在其家族中起着重要作用,它主要降解 IV 型、V 型、VII 型、X 型胶原以及明胶,在肾小球基膜的重塑中起着重要作用,MMP-9 降低时可能导致尿蛋白的产生。TIMP-1 是 MMP-9 抑制物,主要抑制活化的 MMP-9、MMP-3。高血压患者存在血清 MMP-9 和 TIMP-1 代谢异常。MMP-9 的活性增强可导致胶原裂解增加。在不稳定粥样斑块中常见到巨噬细胞增多,分泌 MMP-9,使基质降解增强,TIMP-1 对 MMP-9 产生降解,起到很主要的平衡作用,纤维帽的胶原分解与否则有赖于 MMP-9 与 TIMP-1 的平衡。以往对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的研究<sup>[9,10]</sup>显示, DN 患者存在不同程度的 MMP/TIMP 表达及活性紊乱,表现为 MMP 高表达, TIMP 活性受抑制, MMP/TIMP 比值升高,从而加速 DN 血管病变的发生,导致糖尿病高血压;同时细胞

外基质在肾小球及肾间质逐渐堆积,引起肾小球硬化,尿蛋白排出增加。近年来的研究<sup>[11-13]</sup>显示, EH 患者血 MMP-9 升高,而 TIMP-1 降低,二者的含量与大动脉弹性、左心室重量及高血压合并脑梗死等疾病相关。

有研究<sup>[14,15]</sup>表明,阿托伐他汀可以降低冠心病患者血 MMP-9 的活性,延缓动脉粥样斑块进展,使斑块稳定,减少心血管事件。本研究显示, EH 早期肾损害患者收缩压、舒张压、TG、TC、LDLC、MMP-9 和 MAU 均高于正常对照组, TIMP-1 则低于正常对照组,说明 EH 早期肾损害患者存在 MMP-9 和 TIMP-1 异常。治疗 12 周后,美托洛尔 + 阿托伐他汀组收缩压、舒张压、心率、TG、TC、LDLC、MMP-9 和 MAU 明显低于治疗前, TIMP-1 明显高于治疗前,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );治疗后美托洛尔 + 阿托伐他汀组 TG、TC、LDLC、MMP-9 和 MAU 明显低于美托洛尔组,而 TIMP-1 则明显高于美托洛尔组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明阿托伐他汀除降脂外,还能降低 MAU、MMP-9 水平,升高 TIMP-1 水平,这与国内外报道一致。

直线相关分析显示, EH 早期肾损害患者中 MMP-9 与 MAU 呈正相关( $r = 0.608, P < 0.001$ ),而 TIMP-1 与 MAU 呈负相关( $r = -0.717, P < 0.001$ )。多因素逐步回归分析显示, EH 早期肾损害患者 MAU 的影响因素从大到小依次为收缩压、TIMP-1、MMP-9。EH 早期肾损害患者一方面由于血压升高,导致肾小球毛细血管静水压升高,或者通过血管重塑,引起肾小球结构改变,从而出现尿蛋白;还可能由于细胞因子或血流动力学的改变损伤血管内皮细胞,致单核细胞活化、迁移和分泌 MMP-9 增加,使肾小球基膜  $Ca^{2+}$  内流增加,导致活性氧代谢产物增加,破坏 IV 型胶原多肽链结构;肾小球上皮细胞表型发生改变,新的细胞外基质成分分泌增加,肾小球基膜重塑,尿微量白蛋白排出增加。

综上所述,阿托伐他汀治疗 12 周可明显降低 EH 早期肾损害患者 MAU 和 MMP-9,升高 TIMP-1。他汀类药物对 EH 早期肾损害患者的肾脏保护作用可能与改善肾小球细胞外基质的降解有关。

#### [参考文献]

- [1] Wada M, Nagasawa H, Kurita K, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-base elderly subjects[J]. J Neurol Sci, 2007, 255(1-2): 27-34.
- [2] Tziakas DN, Chalikiak GK, Parissis JT, et al. Serum pro-

files of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes: The effects of short-term atorvastatin administration [J]. *Int J Cardiol*, 2003, 94(2): 269-277.

- [3] 刘文君, 李莹, 吴娟, 等. 不同剂量的阿托伐他汀对急性心肌梗死患者血管内皮功能及动脉粥样斑块稳定性的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(15): 2940-943.
- [4] 付士玲. 阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏保护作用研究[J]. *临床医学*, 2012, 32(5): 42-43.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010) [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-742.
- [6] 中国医师协会高血压专业委员会, 中国高血压联盟, 中华高血压杂志编辑委员会. 高血压伴糖尿病患者血压和微量白蛋白尿诊治简化流程[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(5): 413-414.
- [7] 方伟进, 李瑞芳, 曹珊珊, 等. 阿托伐他汀对肾性高血压大鼠心肌肥厚及活性氧信号通路的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(11): 1071-075.
- [8] 李作成, 马洪俊, 王一如, 等. 阿托伐他汀联合普罗布考降低冠状动脉性心脏病介入治疗围手术期血尿酸水平[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(3): 260-263.
- [9] 王广利, 杨毅华. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与糖尿病肾病的关系[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 6

(21): 6862-864.

- [10] Thraikill KM, Moreau CS, Cockrell GE, et al. Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2010, 37(2): 336-343.
- [11] 侯春霞, 张学兰, 陆玉琴, 等. 高血压病患者颈动脉硬化与基质金属蛋白酶-3 基因多态性的研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2012, 14(8): 517-520.
- [12] 李必龙, 汤圣兴, 朱春甲, 等. 基质金属蛋白酶-9 在自发性高血压大鼠心室重构的变化及  $\gamma$ -干扰素的干预研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2013, 32(3): 361-365.
- [13] 徐梦怡, 周俊山, 刘宇恺, 等. 中青年脑梗死患者颈动脉粥样硬化及其血清基质金属蛋白酶-9、组织基质金属蛋白酶抑制剂-1、超敏 C 反应蛋白水平的改变[J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25(2): 85-88.
- [14] Izidoro-Toledo TC, Guimaraes DA, Belo VA, et al. Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2011, 383(6): 547-554.
- [15] 吕水利, 于军, 马文涛, 等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征血脂、基质金属蛋白酶-8 和组织抑制因子-1 的影响[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(5): 1091-093.

(此文编辑 曾学清)

## · 医学信息 ·

# 2014 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2014 年诺贝尔生理学或医学奖得主为: John O'Keefe(美国)、May Britt Moser(挪威)、Edvard Moser(挪威)。获奖理由: 发现构建大脑定位系统的细胞——“GPS”细胞。

我们在哪儿? 我们如何从一个地方找到另一个地方? 我们如何存储此类信息, 以便下次能迅速找到同一条道路? 上述 3 位杰出科学家回答了这些疑问, 他们发现了一种大脑定位系统——内部“GPS”, 可以指导我们进行空间定位, 为更高级的认知功能提供了细胞基础。

John O'Keefe 教授 1939 年生于美国纽约, 生理心理学博士, 拥有美国、英国双重国籍, 现为伦敦大学学院认知神经学教授、“Sainsbury Wellcome Centre”神经回路和行为主任。他以发现海马体中的位置细胞而闻名。2013 年与 Edvard Moser、May Britt Moser 同获霍维茨奖(Louisa Gross Horwitz Prize)。

May Britt Moser 教授 1963 年生于挪威, 神经生理学博士, 现为挪威大学教授、“Neural Computing Center of Trondheim”主任。Edvard Moser 教授 1962 年生于挪威, 神经科学博士, 现为挪威大学教授、“Kavli Institute for Systems Neuroscience in Trondheim”主任。May Britt Moser 教授(女)、Edvard Moser 教授为一对夫妻。夫妻二人在过去数十年中领导了一系列脑机理的前沿研究。2013 年同获霍维茨奖。