

阿托伐他汀在糖尿病大血管病变中的防治作用

范国洽, 周亚茹, 王战建

(河北医科大学第三医院内分泌科 河北省骨科生物力学重点实验室, 河北省石家庄市 050051)

[关键词] 糖尿病; 大血管病变; 阿托伐他汀

[摘要] 糖尿病大血管病变是糖尿病患者主要的致残、致死原因,是危害最大的糖尿病慢性并发症。糖尿病大血管病变的病理基础为动脉粥样硬化,它与单纯的动脉粥样硬化相比病变范围大、程度重、发生早。他汀类药物除降脂作用外还具有改善血管内皮功能、抗炎、稳定斑块等作用,其代表药物阿托伐他汀能明显降低糖尿病患者心血管事件,在糖尿病大血管病变的预防和治疗中起重要作用。

[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A

Preventive and Therapeutic Effect of Atorvastatin in Diabetes Macrovasculopathy

FAN Guo-Qia, ZHOU Ya-Ru, and WANG Zhan-Jian
(Department of Endocrinology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Macroangiopathy; Atorvastatin

[ABSTRACT] Diabetic macroangiopathy is the leading cause of death in diabetic patients. The remarkable pathological change of diabetic macroangiopathy is atherosclerosis. Diabetes mellitus can lead to premature and accelerated atherosclerosis. In addition to lipid-lowering effects, statins have pleiotropic effects including anti-atherogenic and anti-inflammatory actions. As its representative drugs, atorvastatin plays an important role in the prevention and treatment of diabetic macroangiopathy.

糖尿病大血管病变是糖尿病患者主要的致残、致死原因,是危害最大的糖尿病慢性并发症,约80%的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者死于大血管并发症,如脑卒中、心肌梗死等。糖尿病大血管病变的病理基础为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As),它与单纯的As相比病变范围大、程度重、发生早^[1]。他汀类药物能够降低血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)水平,减少低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的生成,并且具有改善血管内皮功能、抗炎、稳定斑块等作用,因此在糖尿病大血管病变的预防和治疗中起重要作用。研究显示,其代表药物阿托伐他汀降低糖尿病患者心血管事件机制具有多效性,本文综述如下。

1 阿托伐他汀的调脂作用

阿托伐他汀是选择性羟甲基戊二酰辅酶A(hy-

droxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过抑制HMG-CoA还原酶和胆固醇在肝脏的生物合成降低血浆胆固醇水平,并能通过增加肝细胞表面LDL受体数目而增加LDL的摄取和分解代谢,从而降低LDL水平。T2DM患者高甘油三酯(triglyceride, TG)、低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)血症较非糖尿病患者更为常见,而TC、TG水平升高、HDL水平降低是糖尿病大血管病变的重要危险因素,可促进糖尿病大血管病变的发生、发展^[2]。阿托伐他汀能有效降低T2DM合并高LDL患者的血浆TC、LDL、TG水平,同时升高血浆HDL水平^[3]。氧化型LDL由血浆中LDL氧化修饰而成,它能直接导致泡沫细胞的形成,是最主要的致As的胆固醇。T2DM患者的高血糖水平可促进LDL氧化,导致体内氧化型LDL水平升高。游洋等^[4]研究证实,以阿托伐他汀10 mg/(kg·d)灌胃

[收稿日期] 2014-04-10 [修回日期] 2014-10-16

[基金项目] 中华医学会临床科研专项资金(09010220177)

[作者简介] 范国洽, 硕士, 医师, 研究方向为糖尿病大血管并发症, E-mail 为 fanguoqia@163.com。通讯作者周亚茹, 博士, 主任医师, 研究方向为糖尿病大血管并发症, E-mail 为 zhouyaru_hc@163.com。王战建, 主任医师, 研究方向为糖尿病慢性并发症的发病机制和防治, E-mail 为 hbsywjz@126.com。

处理高脂喂养的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 12 周,能有效降低小鼠血清氧化型 LDL 水平(3.8 ± 2.2 mg/L 比 15.8 ± 5.4 mg/L, $P < 0.01$)。Hogue 等^[5]则观察到 T2DM 患者每晚口服 20 mg 阿托伐他汀治疗 6 周后,血浆氧化型 LDL 水平明显下降(46 ± 12 U/L 比 74 ± 18 U/L, $P < 0.001$),有效的降低了糖尿病大血管病变的发生风险。

2 阿托伐他汀对血管内皮的保护作用

2.1 阿托伐他汀与 p38 丝裂原活化蛋白激酶

研究显示,As 的病理改变与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的过度激活有关^[6]。p38MAPK 是 MAPK 家族成员之一,其信号转导通路与血管内皮细胞损伤关系密切,是参与血管内皮细胞炎症反应的重要通路。糖尿病状态下,高糖、糖基化终产物产生增多,高胰岛素血症及氧化应激可激活 p38MAPK,导致糖尿病大血管并发症^[7]。

糖尿病时尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)氧化酶产生增多,而血管内皮 NADPH 氧化酶过度表达可导致内皮细胞 p38MAPK 磷酸化^[8]。Bao 等^[9]观察到,以 1 mmol/L 同型半胱氨酸培养人脐静脉内皮细胞,内皮细胞凋亡率、NADPH 氧化酶活性、细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平呈时间依赖性升高;以 10 μ mol/L 阿托伐他汀预处理 30 min,可使内皮细胞凋亡率、NADPH 氧化酶活性、细胞内 ROS 水平降低;以 NADPH 氧化酶抑制剂[10 μ mol/L 二苯基碘(diphenylene iodonium, DPI)]、抗氧化剂[1 mmol/L N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)]预处理 30 min,也可使同型半胱氨酸诱导的 ROS 水平、细胞凋亡率降低。上述结果表明阿托伐他汀具有抗氧化应激、减少内皮细胞凋亡的能力。Bao 等^[9]进一步观察到,人脐静脉内皮细胞 p38MAPK 磷酸化程度随同型半胱氨酸浓度增加、培养时间延长呈时间-浓度依赖性增高,而用 10 μ mol/L 阿托伐他汀、10 μ mol/L DPI、1 mmol/L NAC 以及 10 μ mol/L SB203580 预处理 30 min,可使磷酸化程度明显减低,证明 p38MAPK 磷酸化与氧化应激有关。以上结果表明,NADPH 氧化酶来源的活性氧参与了同型半胱氨酸诱导的细胞凋亡,而阿托伐他汀、DPI、NAC 预处理可减少同型半胱氨酸诱导的 p38MAPK 的磷酸化,表明阿托伐他汀可通过减少 NADPH 氧化酶来源的氧化应激抑制 p38MAPK

的磷酸化,从而减少内皮细胞凋亡,改善内皮功能。

2.2 阿托伐他汀抑制一氧化氮合酶解偶联

人血管一氧化氮合酶是血管系统中一氧化氮的主要生理来源,一氧化氮是重要的血管舒张因子,能扩张血管,有效解聚血小板,抑制血小板、淋巴细胞、粒细胞和单核细胞在血管内皮黏附,是防止 As 形成的重要因素。一氧化氮功能的异常必然会影响血管的正常防护机制,导致血管的结构和功能异常。目前内皮型一氧化氮合酶解偶联是糖尿病大血管病变的研究热点。在糖尿病状态下,内皮型一氧化氮合酶解偶联可使一氧化氮的生物活性降低,过氧化产物、超氧自由基生成增加,内皮依赖性的血管舒张功能受损,血管壁内一氧化氮合酶二聚体结构破坏^[10]。

内皮型一氧化氮合酶解偶联反应主要由过氧硝酸盐(ONOO⁻)介导的一氧化氮合酶辅基生物四氢叶酸氧化所触发,导致生物二氢叶酸生成。而细胞内四氢叶酸的耗竭可被四氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶激活所抵消。

Wenzel 等^[11]观察到,和对照组相比,链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型主动脉舒张功能降低,主动脉 NADPH 氧化酶活性、超氧自由基水平升高,四氢叶酸水平明显降低,二氢叶酸水平明显升高,同时内皮型一氧化氮合酶及二氢叶酸还原酶蛋白表达水平明显升高,四氢叶酸合成酶蛋白表达水平显著降低;经阿托伐他汀[20 mg/(kg · d)]混入饲料中喂养 7 周后,可恢复四氢叶酸、二氢叶酸、内皮型一氧化氮合酶、四氢叶酸合成酶、二氢叶酸还原酶的表达水平,降低 NADPH 氧化酶活性、超氧自由基水平;以过氧化物敏感的荧光染料进行染色,结果显示,与对照组相比,糖尿病组血管内皮细胞层的荧光染色明显增强,该现象可被一氧化氮合酶抑制剂 N-硝基-L-精氨酸(N-nitro-L-arginine, L-NNA)所阻断,这表明糖尿病组过氧化物生成增加,L-NNA 可使过氧化物生成减少。Wenzel 等^[11]研究发现,虽然糖尿病大鼠血管内皮型一氧化氮合酶水平升高,但内皮型一氧化氮合酶二聚体/单体比值降低,导致一氧化氮功能异常;经阿托伐他汀 20 mg/(kg · d)治疗 7 周后,糖尿病大鼠血管内皮型一氧化氮合酶表达水平降低,四氢叶酸合成酶表达水平升高,内皮型一氧化氮合酶二聚体水平恢复,表明内皮型一氧化氮合酶的解偶联部分归因于四氢叶酸合成的关键酶四氢叶酸合成酶水平降低;故在糖尿病状态下,阿托伐他汀可通过恢复四氢叶酸合成酶水平、抑制 NADPH 氧化酶活性、抑制内皮型一氧化氮

合酶解偶联,改善一氧化氮功能。

3 阿托伐他汀的抗炎作用

糖尿病时,体内各种炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)及细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)等水平升高。TNF- α 可通过其位于血管内皮细胞的受体引起血管内皮通透性增加,导致白细胞渗透直接损伤血管;TNF- α 还可直接或间接刺激血管内皮细胞诱导、合成、释放内皮素1;此外,TNF- α 还能通过刺激血管内皮产生ROS,参与As的发生发展。

Mandosi等^[12]分离了22名T2DM患者应用阿托伐他汀(每天20 mg,共8周)治疗前后的外周血单核细胞,他们以1 mg/L的脂多糖处理上述患者的外周血单核细胞1 h,以刺激其释放TNF- α ,并比较阿托伐他汀治疗前后,脂多糖刺激下产生TNF- α 的单核细胞比例;结果显示,与治疗前相比,阿托伐他汀治疗后,脂多糖诱导的单核细胞TNF- α 释放率明显降低(28.8%比47.7%, $P<0.05$),证实阿托伐他汀具有抗炎作用。Zhang等^[13]也证明,经谷氨酸-钠饲养诱导的肥胖胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)大鼠模型,其脂肪组织TNF- α 水平较对照组明显升高($3.790 \pm 0.062 \mu\text{g/g}$ 比 $1.440 \pm 0.029 \mu\text{g/g}$, $P<0.01$);经胃管内给予阿托伐他汀[$80 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]治疗30天后,肥胖IR大鼠脂肪组织中的TNF- α 水平显著降低($2.200 \pm 0.021 \mu\text{g/g}$ 比 $3.790 \pm 0.062 \mu\text{g/g}$, $P<0.05$),同时血浆胰岛素水平($177.3 \pm 34.2 \text{ mIU/L}$ 比 $805.0 \pm 10.4 \text{ mIU/L}$, $P<0.05$)及IR指数(429.0 ± 55.5 比 1071.3 ± 225.7 , $P<0.05$)明显下降,胰岛素敏感性增加,IR状态改善。

NF- κ B是一种由p50和p65亚基组成的重要二聚体核转录因子,存在于多种细胞中,并参与调控免疫和炎症细胞增殖等多种生理、病理过程的基因转录。NF- κ B的p65亚基(核转移信号部位)与其抑制蛋白(inhibitory κ B, I κ B)结合后,因掩盖了NF- κ B的核转移信号部位,故而以非活化方式存在于细胞质中,并阻止NF- κ B进入细胞核与核内特异的DNA结合;在胞核内,I κ B- α 还可使NF- κ B从DNA中解离并将其转移至胞质内,从而降低NF- κ B的活性。NF- κ B激活剂能诱导I κ B磷酸化,磷酸化的I κ B经泛素化途径被迅速降解,从而活化NF- κ B并

向核内转移,调节基因表达。糖尿病时多种因素如氧化应激反应、糖基化终产物(advanced glycosylation end product, AGE)、氧化型LDL、细胞因子等均能激活NF- κ B,继而产生炎症因子。

Mandosi等^[12]观察到,与治疗前相比,T2DM患者经阿托伐他汀(每天20 mg)治疗8周后,其单核细胞裂解物NF- κ B蛋白表达水平明显上升($22.9 \pm 6.8 \text{ RU}$ 比 $18.4 \pm 8.4 \text{ RU}$, $P<0.01$)[RU:相对单位(relative unit)];为证实增高的NF- κ B来源于胞核还是胞质,他们进一步测定了胞核、胞质内的NF- κ B蛋白表达水平,结果显示,与治疗前相比,胞质内NF- κ B蛋白表达水平明显升高($26.5 \pm 4.0 \text{ RU}$ 比 $17.9 \pm 0.6 \text{ RU}$, $P<0.05$),而胞核内NF- κ B蛋白表达水平则显著降低($0.7 \pm 0.1 \text{ RU}$ 比 $9.2 \pm 0.2 \text{ RU}$, $P<0.05$),表明阿托伐他汀通过降低胞核内NF- κ B的水平,有效改善T2DM患者单核细胞的功能,改善T2DM患者的炎症反应。Zhang等^[13]观察到,与对照组相比,谷氨酸-钠诱导的IR大鼠脂肪组织中NF- κ B蛋白表达水平明显升高,I κ B mRNA、I κ B- α 蛋白表达水平显著降低;经阿托伐他汀[胃管内给药, $80 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]治疗30天后,谷氨酸-钠诱导的肥胖IR大鼠脂肪组织中NF- κ B的蛋白表达水平显著降低,I κ B- α 的蛋白表达水平明显升高,充分证明了阿托伐他汀的抗炎能力。

VCAM及ICAM表达于活化的血管内皮细胞,可介导白细胞与内皮细胞的黏附。炎症时,ICAM、VCAM固着于炎症部位的血管内皮,在As发生发展中起重要作用。T2DM患者体内可溶性VCAM(soluble VCAM, sVCAM)、可溶性ICAM(soluble ICAM, sICAM)水平明显升高^[14],sVCAM-1、sICAM-1和T2DM心血管病变密切相关,降低sVCAM-1、sICAM-1水平可降低心血管疾病的进展,故应降低VCAM、ICAM水平以减少糖尿病大血管并发症的发生危险^[15,16]。

Hogue等^[5]证实,与治疗前相比,T2DM患者接受阿托伐他汀(每天20 mg)治疗6周后,血浆sVCAM(降低4.4%, $P=0.008$)、sICAM(降低5.4%, $P=0.03$)水平显著降低。Du等^[17]研究发现,和正常饮食的新西兰白兔相比,高脂饮食16周可导致白兔主动脉发生明显的As改变,如内皮细胞肿胀、泡沫细胞聚集、血管内膜扩张、中膜血管平滑肌细胞脂质浸润,主动脉ICAM蛋白、mRNA表达也明显升高;而以 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 阿托伐他汀干预16周可使扩张的内膜恢复40.9%,明显改善动脉As状态,同时主动脉ICAM蛋白、mRNA表达分别降低37.6%、

46.4% ($P < 0.01$), 表明阿托伐他汀能通过降低 ICAM 的过度表达有效的阻止 As 的发生。

4 阿托伐他汀的稳定斑块作用

4.1 阿托伐他汀和基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是一组可降解细胞外基质的蛋白酶家族, 对组织的重构、胞外基质的动态平衡起重要作用。MMP 可以降解包括胶原在内的几乎所有细胞外基质, 使 As 斑块易损性增加。糖尿病时, 血浆 MMP 水平明显升高, 合并大血管病变时血浆 MMP 水平进一步升高^[18], 证明 MMP 水平升高在糖尿病大血管病变中起到作用。

游洋等^[4]研究证实, 高脂饮食喂养载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 12 周可导致小鼠 As, 以 10 mg/(kg · d) 阿托伐他汀灌胃处理 12 周, 和高脂饮食组相比, As 小鼠斑块面积/血管面积明显减少 (13.11 ± 3.56 比 49.87 ± 9.37 , $P < 0.01$), 同时主动脉 MMP-9 蛋白表达水平明显降低。T2DM 患者口服 20 mg 阿托伐他汀治疗 6 周后, 其血浆 MMP-9 水平明显减低^[3]。表明阿托伐他汀能抑制 MMP 的产生, 延缓 As 形成, 降低糖尿病大血管病变危险。

4.2 阿托伐他汀和糖基化终产物

糖尿病患者长期高糖刺激下, 体内蛋白质和脂质发生非酶糖基化, 导致多种异构体在体内蓄积, 称为 AGE。这些非酶糖化的蛋白、脂质在血管壁聚积, 是 AGE 受体 (receptor for advanced glycosylation end product, RAGE) 信号转导的配体, 可激活 RAGE, 导致糖尿病大血管病变的发生; AGE、RAGE 在增加 As 斑块不稳定性及破裂中同样起重要作用^[19]。

作为 As 进展的第一步, 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 在单核细胞的激活和向动脉内膜募集方面具有重要作用, MCP-1 位于 AGE-RAGE 通路下游, 也是 RAGE 的重要配体, 可反过来刺激 RAGE 的表达。Feng 等^[20]观察到, 以高糖 (30 mmol/L) 和 AGE (400 μ mol/L) 培养人脐静脉内皮细胞 24 h, 可导致大量细胞死亡, 内皮细胞 RAGE mRNA 表达水平升高; 加用阿托伐他汀 (12 mg/L) 共同培养, 可有效降低细胞死亡及 RAGE mRNA 的表达水平。此外, 阿托伐他汀治疗还使人脐静脉内皮细胞内 MCP-1 mRNA 的表达水平下调。Feng 等^[20]还观察到, 与对照组相比, 高脂饲料喂养诱导的 T2DM 大鼠主动脉 RAGE mRNA 和 MCP-1

mRNA 表达水平升高, 且二者升高水平呈显著正相关 ($r = 0.482$, $P = 0.031$)。阿托伐他汀能降低 T2DM 大鼠主动脉 RAGE mRNA 和 MCP-1 mRNA 的表达水平, 但是, RAGE mRNA 表达的下调和血糖水平变化无关^[17]。因此, Feng 等^[20]认为, 阿托伐他汀可能通过阻断炎症因子 MCP-1 的表达, 抑制 AGE/RAGE 途径的激活, 从而建立自体负反馈通路, 延缓 As 的发生发展。RAGE mRNA 表达的下调及阻断 RAGE 的下游信号可能是干预糖尿病大血管病变的有效治疗方向。

T2DM 发生大血管病变的危险为正常人的 2 倍以上, 而 T2DM 患者血脂水平升高, p38MAPK 激活, 各种炎症因子增多, 可导致 As 发生及斑块不稳定性增加, 他汀类药物, 尤其是阿托伐他汀, 通过调脂、抗炎、稳定斑块作用保护血管内皮细胞功能, 能够防治 T2DM 大血管并发症。

[参考文献]

- [1] Keymel S, Heinen Y, Balzer J, et al. Characterization of macro-and microvascular function and structure in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2011, 1(1): 68-75.
- [2] 陈燕铭, 熊肇军, 尹琼丽, 等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(10): 842-846.
- [3] Shabana MF, Mishriki AA, Issac MS, et al. Do MDR1 and SLC01B1 polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin-A study on a cohort of Egyptian patients with hypercholesterolemia [J]. Mol Diagn Ther, 2013, 17(5): 299-309.
- [4] 游洋, 段岩, 张效林, 等. 黄芪水提取物对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块部位基质金属蛋白酶 9 表达及斑块形成的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6): 522-526.
- [5] Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, et al. Differential effect of atorvastatin and fenofibrate on plasma oxidized low-density lipoprotein, inflammation markers, and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2008, 57(3): 380-386.
- [6] Liu Y, Liang C, Liu X, et al. AGEs increased migration and inflammatory responses of adventitial fibroblasts via RAGE, MAPK and NF-kappa B pathways [J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1): 34-42.
- [7] 李艳波, 邓华聪, 郑丹, 等. p38 信号通路对人脐静脉内皮细胞单核细胞趋化蛋白 1 表达的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(4): 287-289.
- [8] Goettsch C, Goettsch W, Muller G, et al. Nox4 overex-

- pression activates reactive oxygen species and p38MAPK in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(2): 355-360.
- [9] Bao XM, Wu CF, Lu GP. Atorvastatin attenuates homocysteine-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via inhibiting NADPH oxidase-related oxidative stress-triggered p38MAPK signaling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(10): 1392-398.
- [10] Thum T, Fraccarollo D, Schultheiss M, et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(3): 666-674.
- [11] Wenzel P, Daiber A, Oelze M, et al. Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(1): 65-76.
- [12] Mandosi E, Fallarino M, Gatti A, et al. Atorvastatin downregulates monocyte CD36 expression, nuclear NF kappa B and TNF alpha levels in type 2 diabetes[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(6): 539-545.
- [13] Zhang N, Huan Y, Huang H, et al. Atorvastatin improves insulin sensitivity in mice with obesity induced by monosodium glutamate[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(1): 35-42.
- [14] Mendivil CO, Robles-Osorio L, Horton ES, et al. Young Hispanics at risk of type 2 diabetes display endothelial activation, subclinical inflammation and alterations of coagulation and fibrinolysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 37.
- [15] Li Q, Zhang Z, Du R, et al. Association analysis between endothelial function related factors and coronary artery stenosis degree in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(7-8): 711-716.
- [16] 仲英洁, 张子为, 徐郁, 等. 阿托伐他汀对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉粥样硬化和钙化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(4): 305-310.
- [17] Du B, Xu G, Cao H, et al. Effects of atorvastatin on expression of ICAM-1 in atherosclerotic rabbits[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14(2): 120-126.
- [18] 李丽疆, 王海娇, 吕少春, 等. 血清抵抗素、基质金属蛋白酶2与2型糖尿病大血管病变相关性的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(3): 243-245.
- [19] Del Turco S, Basta G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis[J]. *Biofactors*, 2012, 38(4): 266-274.
- [20] Feng B, Xu L, Wang H, et al. Atorvastatin exerts its anti-atherosclerotic effects by targeting the receptor for advanced glycation end products[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(9): 1130-137.

(此文编辑 曾学清)