

阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血红素氧合酶和 Th 细胞的影响^{*}

刘大男, 吴立荣, 方 颖, 刘兴德, 李 屏

(贵阳医学院附院 心血管内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 探讨阿托伐他汀对急性冠脉综合征(ACS)患者血红素氧合酶—一氧化碳(HO-1/CO)系统、1型-2型辅助性T细胞(Th1/Th2)及其细胞因子(IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10)的影响。方法: 207例ACS患者随机分为阿托伐他汀治疗组(104例)和对照组(103例),检测治疗前后外周血Th1/Th2频率及其相关细胞因子、HO-1、CO浓度及血脂等指标。结果: (1)两组治疗前后血脂水平变化均无显著性($P>0.05$); (2)与治疗前及对照组比较,阿托伐他汀组Th1频率、IFN- γ 、IL-2水平显著下降,而HO-1、CO和IL-10水平均显著升高($P<0.01$),Th2(IL-4)频率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 阿托伐他汀既能调节ACS患者Th1/Th2分化失衡,又能促进HO-1/CO系统表达,从而发挥免疫调节、抑制炎症反应、改善内皮功能等心血管保护作用。

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 血红素氧合酶; 一氧化氮; T淋巴细胞; 阿托伐他汀

[中图分类号] R543.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2013)01-0027-04

Effect of Atorvastatin on Heme Oxygenase-1, and T Helper Cells of Patients with Acute Coronary Syndrome

LIU Danan, WU Lirong, FANG Ying, LIU Xingde, LI Ping

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of atorvastatin on heme oxygenase-1/carbon monoxide (HO-1/CO) system and T helper cells (Th) and their cell factors of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** Two hundred and seven patients with ACS were randomly divided into atorvastatin group and control group. Th1/Th2 cell frequencies, related cytokine concentrations in peripheral blood, and levels of HO-1, CO and lipid were detected before and after treatment of atorvastatin. **Results:** Lipid levels did not change significantly in the two groups ($P>0.05$). Levels of HO-1, CO and IL-10 increased significantly, while Levels of IFN- γ and IL-2, and Th1 cell frequency decreased significantly in atorvastatin group than these in the control group ($P<0.01$). There was not statistically significant difference of Th2 cell frequency between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Atorvastatin could modulate imbalance of Th1/Th2, and promote expressions of HO-1 and CO as well, which can reduce protective function to heart and blood vessels including immuno-modulating reaction, inflammation inhibit, and endothelial function improvement.

[Key words] acute coronary syndrome; heme oxygenase; nitric oxide; T-lymphocytes; atorvastatin

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病最严重的临床类型。60%~70% ACS患者仅有轻度或中度冠脉狭窄,而内皮功能失调、局部炎症活跃导致斑块破裂,是ACS发生的主

要机制^[1]。研究证实,他汀类药物能降低急性冠脉事件的发生率。他汀类药物除降脂作用外,尚有许多非降脂效应,包括抗炎、抗氧化、改善内皮功能及抑制血管平滑肌细胞增殖等,但其具体作用机制

^{*}[基金项目] 贵州省科技教育人才省长资金项目[黔科专合字(2007)72号]; 贵州省科学基金资助项目[黔科合字(2006)2074号]

尚待阐明。血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 为诱导型抗氧化酶类,能分解血红素产生一氧化碳(CO)、胆绿素和铁离子。HO-1/CO 系统具有抗炎和抗氧化等细胞保护作用,是机体重要的内源性防御体系。研究证实该系统能防治动脉粥样硬化形成。他汀类药物可诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞表达 HO-1 并抑制平滑肌细胞增殖^[2-3]。ACS 与炎症和免疫因素密切相关,T 淋巴细胞参与粥样硬化斑块的形成并加速不稳定斑块的活化^[4]。ACS 患者外周血辅助性 T 细胞(Th)存在分化失衡,分泌致炎细胞因子的 Th1 亚群过度增殖,而分泌抗炎细胞因子的 Th2 亚群功能显著降低^[5-6]。前期的研究表明,他汀类药物可调节 ACS 患者 Th 分化失衡,发挥免疫调节、抑制炎症、修复内皮的作用^[7]。本研究通过观察阿托伐他汀短期干预对 HO-1/CO 系统、Th 亚群及其细胞因子的影响,探讨他汀类药物对 ACS 患者的心血管保护作用及其机制。

1 资料与方法

1.1 对象

为 2008 年 1 月~2010 年 10 月收住我院心内科的 ACS 患者,共 207 例,均符合 ACC/AHA 对 ACS 的诊断标准^[8]。随机分为:阿托伐他汀治疗组:104 例,男 59 例,女 45 例,平均年龄(63.75 ± 7.89)岁,除予低分子肝素、氯吡格雷、阿司匹林、硝酸酯类药物、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等常规治疗外,予阿托伐他汀(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司)20 mg/d 治疗。对照组 103 例,男 56 例,女 47 例,平均年龄(63.24 ± 8.95)岁,予上述常规治疗,不用调脂药。两组 ST 段抬高型、非 ST 段抬高型心肌梗死、不稳定型心绞痛病例比例相当。排除标准:严重肝肾功能不全、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、结缔组织病和风湿性疾病患者;有甲状腺及肾上腺等内分泌疾病者;近 3 周内服用抗炎药,服用免疫抑制剂患者;3 个月内有创伤、手术史者;入院前偶尔或间断服用他汀类药物者。

1.2 方法

患者入选后即刻及治疗 3 d 后分别采血检测 HO-1 活性、CO 生成量、血脂(TC、TG、LDL-C、HDL-C)、流式分型及细胞因子等指标。

1.2.1 血清 HO-1 浓度 采用酶联免疫吸附法

(ELISA)检测,试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.2.2 血清碳氧血红蛋白(HbCO)测定 取抗凝血 10 μ l,加入盛有 15 ml 0.02 mol/L Tris 稀释液的具塞试管中充分混合,再加入 60 mg 连二亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)混匀,室温下放置 10 min,用 Beckman DU640 型分光光度计光谱扫描,波长范围 400 ~ 500 nm,观察吸收光谱形状及吸收峰位置,并记录 420 nm 和 430 nm 处的吸光度值。再根据以下公式计算出血清样品碳氧血红蛋白浓度: $\text{HbCO}\% = [0.94 (A_{420}/A_{430})x - 0.69] \times 100\%$ 。

1.2.3 外周血单个核细胞的分离(PBMC) 外周血 10 ml,肝素抗凝,加入等体积 1640 培养液,Ficoll 淋巴细胞分离液(皓洋,天津)分离,1640 培养液洗 2 次,10% 1640 培养液重悬。

1.2.4 PBMC 胞内细胞染色及流式细胞仪分析 PBMC 培养液中加入 12-肉豆蔻酰-13-乙酸佛波酯(1 mg/L)、离子霉素(50 mg/L)和布雷菲德菌素 A (500 mg/L),均为 Sigma-Aldrich 公司产品。孵箱中孵育,加入兔血清封闭细胞表面 Fc 受体,冰浴孵育,加入鼠抗人 CD3-PerCP 抗体(BD Pharmingen 公司),冰浴孵育,加入 fix/perm 液破膜,加入鼠抗人抗体或小鼠 IgG1 FITC/IgG1 PE 的同型抗体,均购自 BD Pharmingen 公司,室温避光孵育,流式细胞仪检测。前向散射光及侧向散射光圈出淋巴细胞,CD3⁺细胞设门,每一样品检测 1×10^4 个细胞。

1.2.5 细胞因子(IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10)检测 肝素化血样,离心后收集上二层血浆,储存于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,采用 ELISA 法同批检测。试剂盒购自美国 eBioscience 公司。Th1 相关细胞因子为 IFN- γ 、IL-2, Th2 相关细胞因子为 IL-4、IL-10。

1.2.6 血脂及心肌坏死标记物的测定 血脂及心肌坏死标记物用全自动生化分析仪(Aboot2000)测定。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件。成组资料比较采用 t 检验,配对资料比较采用配对 t 检验,频数变量的组间差异的比较应用 Nemenyi 检验,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

各组年龄、性别构成差异无统计学意义,TC、LDL-C、HDL-C、TG 及空腹血糖水平差异均无统计

学意义。

2.2 血脂情况

两组血脂(TC、LDL-C、HDL-C、TG)水平治疗前差异无显著性($P>0.05$),治疗前后比较差异亦无显著性($P>0.05$),见表1。

2.3 血清 HO-1 浓度及 CO 生成量变化

阿托伐他汀组与对照组即刻 HO-1 浓度无显著性差异($P>0.05$);治疗3 d后,阿托伐他汀组 HO-1 浓度较对照组及治疗前显著升高($P<0.01$),对照组治疗前后 HO-1 浓度变化无统计学意义($P>0.05$)。CO 生成量呈现相同的变化趋势。见表2。

2.4 外周血中 Th1 和 Th2 相关细胞因子水平

阿托伐他汀组与对照组即刻 Th1 相关细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平,Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-10 水平,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3 d

后,较对照组及治疗前,阿托伐他汀组 IFN- γ 、IL-2 水平显著降低($P<0.01$);而 IL-10 水平显著升高($P<0.01$),见表2。IL-4 低于试剂盒的最低检测水平,未测出。

2.5 外周血 Th1 和 Th2 频率变化

对照组与阿托伐他汀组即刻 Th1 频率差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3 d后,与对照组及治疗前比较,阿托伐他汀组 Th1 频率显著降低($P<0.01$),而 Th2 频率差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前后 Th1/Th2 频率变化无显著性,见表2。

2.6 相关性分析

阿托伐他汀组治疗后 HO-1 与 IFN- γ 、IL-2 呈显著负相关(分别为 $r = -0.75, r = -0.69$,均 $P<0.05$);CO 与 IFN- γ 、IL-2 呈显著负相关($r = -0.72, r = -0.65$,均 $P<0.05$)。

表1 两组治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of lipid levels of the two groups before and after treatment

| 组 别 | | 例数 | TC (mmol/L) | TG (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) |
|--------|-----|-----|-------------|-------------|----------------|----------------|
| 阿托伐他汀组 | 治疗前 | 104 | 4.6 ±0.8 | 1.8 ±0.6 | 2.6 ±0.5 | 0.97 ±0.12 |
| | 治疗后 | | 4.4 ±0.7 | 1.9 ±0.6 | 2.8 ±0.6 | 1.01 ±0.22 |
| 对照组 | 治疗前 | 103 | 4.5 ±0.8 | 1.8 ±0.4 | 2.7 ±0.6 | 1.10 ±0.15 |
| | 治疗后 | | 4.6 ±0.8 | 1.8 ±0.5 | 2.5 ±0.5 | 1.08 ±0.14 |

表2 两组治疗前后 HO-1、CO、Th1/Th2 频率及其细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of HO-1, CO, cytokine levels, and Th cell frequencies of the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | HO-1 ($\mu\text{g/L}$) | CO (%) | IFN- γ (mg/L) | IL-2 (mg/L) | IL-10 (mg/L) | Th1 频率 (%) | Th2 频率 (%) |
|------------|-----|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 阿托伐他汀组 104 | | | | | | | | |
| | 治疗前 | 74.1 \pm 8.2 | 6.50 \pm 0.60 | 146.2 \pm 41.2 | 83.7 \pm 31.3 | 14.7 \pm 4.3 | 24.69 \pm 7.53 | 0.71 \pm 0.19 |
| | 治疗后 | 85.4 \pm 9.1 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 7.98 \pm 0.80 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 101.8 \pm 38.2 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 50.3 \pm 28.6 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 19.1 \pm 3.5 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 16.20 \pm 5.90 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 0.75 \pm 0.21 |
| 对照组 103 | | | | | | | | |
| | 治疗前 | 73.6 \pm 8.3 | 6.30 \pm 0.70 | 132.7 \pm 42.1 | 81.9 \pm 16.4 | 15.1 \pm 4.1 | 23.98 \pm 7.01 | 0.79 \pm 0.23 |
| | 治疗后 | 75.1 \pm 8.3 | 6.60 \pm 0.70 | 131.9 \pm 43.4 | 83.4 \pm 15.8 | 14.8 \pm 4.3 | 24.12 \pm 7.33 | 0.84 \pm 0.24 |

⁽¹⁾ 与治疗前比较, $P<0.01$; ⁽²⁾ 与对照组治疗后比较, $P<0.01$

3 讨论

本研究结果显示,阿托伐他汀治疗前后患者的血脂水平变化不显著,表明阿托伐他汀的短期干预未能调节 ACS 患者的血脂代谢。本研究结果也表明,阿托伐他汀在对脂质水平产生显著影响前能够上调 HO-1/CO,证实了阿托伐他汀独立于调脂以外的心血管保护作用。Tzong 等^[9]研究表明,辛伐他汀能够诱导大鼠主动脉平滑肌细胞 HO-1 表达

而发挥其抗炎、抗增殖作用。Heeba 等^[10]在实验性动脉粥样硬化研究中发现,他汀类药物能够通过上调 HO-1/eNOS,重置[NO]/[ONOO⁻]平衡而发挥抗动脉粥样硬化作用。Pae 等^[11]研究显示 HO 激动剂能抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞 NF- κ B 激活,该作用能被 HO 抑制剂逆转。前期的研究证实,在动脉粥样硬化、再狭窄形成中 HO-1 表达和 CO 生成增加,HO-1/CO 系统能代偿和调节 eNOS/iNOS/NO 系统,下调 NF- κ B、TNF- α 、ET-1、c-myc 和 c-fos 表达,从而抑制炎症反应、平滑肌细胞增殖和

减轻内皮损伤^[12-14]。本研究中,阿托伐他汀治疗后致炎细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平显著降低,与 HO-1、CO 呈显著负相关,提示二者变化密切相关,HO-1/CO 系统可能通过下调 IFN- γ 、IL-2 水平,抑制炎症反应,阻止 ACS 进展。ACS 进展中 HO-1、CO 产生增加是机体对抗损伤的一种自身保护性反应。由于 HO-1/CO 系统具有抗氧化、抗炎、抗增殖和内皮保护功能,上调 HO-1/CO 可能是阿托伐他汀发挥心血管保护作用的机制之一。

T 淋巴细胞是一个异质性的细胞群体,包括促进动脉粥样硬化进展的 Th1 亚群及对多种炎症反应起调节作用的 Th2 亚群。生理状态下,Th1 与 Th2 相互调节使细胞功能处于动态平衡。ACS 患者存在特异性免疫系统激活,导致 Th1 亚群激活,Th1/Th2 比例失衡,以及分泌 IFN- γ 增加,直接参与动脉粥样硬化斑块的侵蚀和破坏,导致斑块不稳定^[15]。冠状动脉痉挛性心绞痛患者 Th1 型细胞因子表达显著增加^[16]。致炎细胞因子 IFN- γ 、IL-2 分泌增加可促进 Th1 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等效应细胞的进一步活化,上调细胞间黏附分子、血管内皮细胞黏附分子的表达,加剧斑块的不稳定。反之,抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 均可抑制 Th 细胞向 Th1 亚群分化,避免 Th1 细胞过度激活。本研究表明,阿托伐他汀能显著降低 Th1 频率及其相关细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平,同时上调 Th2 相关细胞因子 IL-10 水平。证明阿托伐他汀能有效地逆转 Th1/Th2 失衡及抑制 T 细胞产生致炎细胞因子。此与相关研究结果相吻合^[7,17]。进一步证实他汀类药物具有免疫调节作用,能减轻 ACS 患者体内免疫与炎症反应,实施心血管保护作用。从而也表明他汀类药物能快速、有效地稳定斑块及防止斑块破裂,可能与其免疫调节效应及炎症控制有关。阿托伐他汀能调节细胞因子水平可能与其直接调节 Th1/Th2 分化失衡及抑制 T 细胞产生致炎细胞因子,以及增加 HO-1、CO 生成,从而下调致炎细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平有关。

综上所述,阿托伐他汀既能调节 ACS 患者 Th1/Th2 分化失衡,又能上调 HO-1/CO 表达,从而发挥免疫调节、抑制炎症反应、减轻内皮损伤等心血管保护作用。此作用并非通过其调脂功能实现。他汀类药物抗动脉粥样硬化机制有待深入研究,HO-1、Th 亚群有可能成为防治动脉粥样硬化的新靶点。

4 参考文献

- [1] Kinlay S, Selwyn AP, Delagrang D, et al. Biological mechanisms for the clinical success of lipid-lowering in coronary artery disease and the use of surrogate end points [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1996(7):389-397.
- [2] Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, et al. Rosuvastatin up-regulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004(325):871-876.
- [3] Lee TSM, Chang CC, Zhu Y, et al. Simvastatin induces heme oxygenase-1: A novel mechanism of vessel protection [J]. *Circulation*, 2004(11):1296-1302.
- [4] Khallou-Laschet J, Caligiuri G, Gmyer E, et al. Nephrotoxic role of T cells requires cell division and is independent on the stage of the disease [J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2006(26):353-358.
- [5] Methe H, Brunner S, Wiegand D, et al. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005(45):1939-1945.
- [6] 韩淑芳, 李晓燕, 刘科, 等. 急性冠状动脉综合征患者外周血中辅助性 T 细胞亚群失衡促进血管内皮细胞的损伤作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2008(12):1070-1073.
- [7] 刘科卫, 李晓燕, 韩淑芳, 等. 阿托伐他汀调节急性冠状动脉综合征患者外周血辅助性 T 细胞亚群失衡的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010(2):120-122.
- [8] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002(7):1366-1374.
- [9] Tzong S L, Chieh C, Yi Zhu, et al. Simvastatin induces heme oxygenase-1: A novel mechanism of vessel protection [J]. *Circulation*, 2004(110):1296-1302.
- [10] Heeba G, Moselhy ME, Hassan M, et al. Anti-atherogenic effect of statins: role of nitric oxide, peroxynitrite and heme oxygenase-1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2009(156):1256-1260.
- [11] Pae HO, Oh GS, Lee BS, et al. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2006(2):274-284.

(下转第 34 页)

成量降低。而低 ATP 水平可导致细胞死亡^[12]。由上可以推测,UCP2 是 Genipin 作用于肾癌细胞的一个核心环节。Genipin 通过抑制 UCP2 的表达对肾癌细胞线粒体解偶联功能和能量代谢造成影响,破坏线粒体的稳定结构,最终对肾癌细胞产生抑制作用。姚志文等^[13]报道,使用 Genipin 对糖尿病小鼠进行灌胃后(低、高剂量 Genipin 干预后),下丘脑的细胞凋亡指数明显高于正常对照组,而且随着 Genipin 剂量的增加,UCP2 mRNA 和蛋白的表达量均明显降低,与本实验结果相符。

本实验发现 Genipin 对肾癌细胞株 GRC-1 的抑制作用,并初步探讨了其可能的作用机制,为临床肾癌术后复发、转移及晚期肾癌的治疗,从中药提纯物角度研究肿瘤治疗方法提供了新的思路。但本实验尚不能说明 Genipin 对肾癌细胞的抑制作用具体的作用通路,加之有研究报道 Genipin 不仅在线粒体层面具有其特殊作用,在其他细胞器(如内质网)的作用更有待深入研究^[14]。后续实验将从亚细胞器层面围绕 Genipin 在肾癌细胞中的作用及机制进行更深入的研究。

4 参考文献

- [1] 闫东. 肾癌术后的生物免疫治疗新进展[J]. 现代泌尿外科杂志,2012(4):422-424.
 - [2] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007(2):125-134.
 - [3] 马建辉. 晚期肾癌靶向治疗临床研究现状[J]. 实用肿瘤杂志,2010(3):257-260.
 - [4] Hye A, Byung AB. Mixed lineage kinase 3 connects reactive oxygen species to c-Jun NH2-terminal kinase induced mitochondrial apoptosis in genipin-treated PC3 human prostate cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007(362):307-312.
 - [5] 张红杰,施瑞华,罗云,等. 解偶联蛋白 2 在结肠肿瘤发生发展中的作用研究[J]. 中华消化杂志,2011,31(12):808-811.
 - [6] Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, et al. Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004(37):755-767.
 - [7] Sanchis D, Busquets S, Alvarez B, et al. Skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression in a rat cancer cachexia model[J]. *FEBS Letters*, 1998(3):415-418.
 - [8] 邓三明. UCP2 在非小细胞肺癌中表达与缺氧关系的探讨[D]. 西安:第四军医大学.
 - [9] 曹蕊,吴雄志. 中药对肿瘤细胞周期影响的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2012(10):749-752.
 - [10] CY Zhang, LE Parton, CP Ye, et al. Genipin inhibits UCP2-mediated proton leak and acutely reverses obesity- and high glucose-induced β cell dysfunction in isolated pancreatic islets[J]. *Cell Metabolism*, 2006(6):417-427.
 - [11] Esteves TC, Brand MD. The reactions catalysed by the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005(1):35-44.
 - [12] Takeda M, Shirato I, Kobayashi M, et al. Hydrogen peroxide induces necrosis apoptosis, on-cosis and apoptotic oncosis of mouse terminal proximal straight tubule cells[J]. *Nephron*, 1999(2):234-238.
 - [13] 姚志文,孙高慧,段磊,等. Genipin 对糖尿病小鼠下丘脑细胞凋亡指数及解偶联蛋白 2 表达的影响[J]. 临床神经病学杂志,2012(2):123-125.
 - [14] 宋璐璐,萧建中,杨文英,等. 京尼平抑制饱和脂肪酸诱导的 HepG2 细胞凋亡和内质网应激[J]. 国际内分泌代谢杂志,2011(2):80-83.
- (2013-01-16 收稿)
编辑:张丽君
-
- (上接第 30 页)
- [12] Danan Liu, Zuoyun He, Lirong Wu, et al. Effects of induction/inhibition of endogenous heme oxygenase-1 on lipid metabolism, endothelial function, and atherosclerosis in rabbits on a high fat diet[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2012(118):14-24.
 - [13] 刘大男,何作云,方颖,等. 血红素氧合酶-1—一氧化碳系统对球囊损伤后再狭窄血管的保护作用[J]. 中华老年医学杂志, 2011(3):232-236.
 - [14] 牟娇,何作云,喻陆,等. 家兔动脉粥样硬化进程中内皮依赖性因子的变化及其相互关系研究[J]. 中华心血管病杂志,2005(4):354-359.
 - [15] Nakajima T, Schulte s, Warrington KJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2002(105):570-575.
 - [16] Methe H, Brunner S, Wiegand D, et al. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005(45):1939-1945.
 - [17] Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006(5):358-370.
- (2013-01-14 收稿, 2013-01-18 修回)
编辑:张丽君