

辛伐他汀联合依折麦布对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠糖脂及 VEGF、IL-1 β 、CRP 水平的影响

方达飞, 王小琴, 王长江, 张慧(浙江省嘉兴学院附属第二医院药学部, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: **目的** 探讨辛伐他汀联合依折麦布对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠糖脂及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平的影响。**方法** 选取 42 只 SD 大鼠, ♂, 选取 8 只给予普通饲料作对照组, 另 34 只复制 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化模型, 确定造模成功(处死 2 只)后, 随机分为 4 组: 模型组 8 只给予高脂饲料, 辛伐他汀组 8 只给予高脂饮食+辛伐他汀, 依折麦布组 8 只给予高脂饮食+依折麦布, 联合组 8 只给予高脂饮食+辛伐他汀+依折麦布。于分组完毕后继续喂养 12 周测定体质量、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗(insulin resistance, HOMA-IR), 血脂及 VEGF、IL-1 β 、CRP 水平。**结果** 5 组大鼠在治疗 12 周时体质量、FPG、FINS、HOMA-IR, 血脂及 VEGF、IL-1 β 、CRP 水平均存在变化。在体质量和 FPG 上, 模型组、辛伐他汀组、依折麦布组、联合组、对照组依次降低; 在 FINS 上, 对照组、联合组、依折麦布组和辛伐他汀组、模型组依次降低; 在 HOMA-IR 上, 联合组、依折麦布组、辛伐他汀组、模型组高于对照组; 在甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)上, 模型组、辛伐他汀组和依折麦布组、联合组、对照组依次降低; 在 HDL-C 上, 对照组、联合组、依折麦布组和辛伐他汀组、模型组依次降低; 在 VEGF、IL-1 β 及 CRP 水平上, 模型组、辛伐他汀组和依折麦布组、联合组、对照组依次降低。**结论** 辛伐他汀联合依折麦布可以调节血脂紊乱, 下调 VEGF 和致炎因子 IL-1 β 、CRP 水平。

关键词: 辛伐他汀; 依折麦布; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 血管内皮生长因子

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)01-0049-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.01.012

Study on the Effect of Simvastatin Combined with Ezetimibe on Glycolipid and Level of VEGF, IL-1 β , CRP of Type 2 Diabetes Mellitus with Atherosclerosis Rats

FANG Dafei, WANG Xiaoqin, WANG Changjiang, ZHANG Hui(Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of simvastatin and ezetimibe in the treatment of type 2 diabetes mellitus with atherosclerosis in rats in serum vascular endothelial growth factor(VEGF), interleukin-1 β (IL-1 β) and C reactive protein(CRP). **METHODS** The 42 male SD rats were selected, and 8 rats were given normal diet as control group, other 34 rats which were copied type 2 diabetes mellitus with atherosclerosis model, determined the success of the model, were randomly divided into four groups. Eight rats were given high fat die as model group, 8 rats were given high fat diet plus simvastatin as simvastatin group, 8 rats were given high fat diet plus ezetimibe as ezetimibe group, and 8 rats were given high fat diet + simvastatin plus ezetimibe as the combined group. Body mass, fasting blood glucose(FPG), fasting insu(FINS), insulin resistance(HOMA-IR), blood lipid and levels of VEGF, IL-1 β , CRP were compared at 12 weeks. **RESULTS** Body mass, FPG, FINS, HOMA-IR, blood lipid and levels of VEGF, IL-1 β , CRP changed after 12 weeks treatment. The body mass and FPG in model group, simvastatin group, ezetimibe group, combination group, control group were gradually reduced; the FINS in control group, combination group, simvastatin group, ezetimibe group, model group were gradually reduced; the HOMA-IR in combined group, ezetimibe group, simvastatin group, model group, control group were gradually reduced; the TC, TG and LDL-C in model group, simvastatin group, ezetimibe group, combination group, control group were gradually reduced; the HDL-C in control group, combined group, simvastatin group, ezetimibe group, model group were gradually reduced; the VEGF, IL-1 β and CRP level in model group, simvastatin group, ezetimibe group, combination group, control group were gradually reduced. **CONCLUSION** Simvastatin combined with ezetimibe can regulate the blood lipid disorder and down regulation of VEGF and IL-1 β and CRP levels.

KEY WORDS: simvastatin; ezetimibe; type 2 diabetes; atherosclerosis; VEGF

血管损害是糖尿病重要的并发症, 糖尿病患者动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发生率达 70%~80%^[1], 成为致残、致死的主要影响因素。

血糖控制良好可明显降低糖尿病微血管病变, 但对大血管病变的影响甚微^[2]。因而采取药物治疗干预 AS 的发展是临床研究热点。辛伐他汀是临床治

作者简介: 方达飞, 男, 主管药师 Tel: (0573)82055082 E-mail: 46773192@qq.com

疗 AS 的常用药物^[3], 动物研究发现其可抑制动脉平滑肌细胞的增殖, 从而防止 AS。目前他汀类药物初始剂量可使血脂降低 20%~30%, 剂量倍增则可再额外降低 5%~7%, 但肝毒性和肌病等不良反应显著增加, 因此仅依靠他汀类药物要达到靶目标值有一定的难度, 联合用药就显得极为重要。依折麦布是一种选择性胆固醇吸收抑制剂, 分布于肠肝循环, 与他汀类药物联用是否对血脂水平带来额外的降低, 及是否增加临床不良反应尚无定论^[4]。本研究探讨依折麦布与辛伐他汀合用对 2 型糖尿病合并 AS 大鼠糖脂及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平的影响。

1 材料

1.1 动物

42 只 SD 大鼠, ♂, 合格证号: 浙江医动证字第 02196.02 号, 实验动物许可证号: 浙 EADS003F, 均为 6 月龄, 清洁级, 体质量 160~200 g, 平均体质量(182.42 ± 12.35)g, 购于新疆医科大学动物中心。大鼠均分笼饲养, 每笼 4 只, 共 10 笼, 动物实验室温度为 20~27 °C, 湿度(70 ± 10)%。每日光照 >12 h, 依据国家标准啮齿类动物干燥饲料喂养。通风良好, 大鼠摄食、饮水自由, 定时采用 84 消毒液进行消毒, 每天 1 次。实验动物处理方法符合中华人民共和国科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》相关规定。

1.2 相关器材

CE0088 血糖仪(美国罗氏); EI-800 型全自动酶标分析仪(美国 PE 公司)。

1.3 检测试剂

大鼠 VEGF ELISA 试剂盒(批号: 20150313)、大鼠 TGF- β 1 ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司, 批号: 20160210); 胰岛素放免试剂盒(北京原子高科核技术应用股份有限公司, 批号: 20160411); 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ, Sigma 公司, 批号: 20160110); 维生素 D3(上海通用药业股份有限公司, 批号: 20151211); 辛伐他汀(海南海灵化学制药有限公司, 批号: 20161012, 规格: 5 mg)。

2 方法

2.1 模型制备

取大鼠, 适应性饲养 1 周后, 其中 8 只仅给

予普通二级清洁饲料喂养, 其余大鼠高脂饮食饲养 4 周后胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 禁食 12 h, 腹腔注射 STZ 溶液 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 破坏部分胰岛 B 细胞, 造成血糖升高, 72 h 后测尾静脉血糖, 糖尿病模型制模成功标志为空腹血糖(fasting blood glucose, FPG) $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和餐后血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。再给糖尿病大鼠维生素 D3 注射液, 按总剂量 $500\,000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分 3 d 灌胃, 破坏大鼠动脉壁完整性, 增高内皮通透性, 促进脂质及钙化, 造成动脉钙超负荷, 促使平滑肌细胞变性和钙化。继续高脂饮食 4 周。连续喂养 8 周后随机抽取 2 只实验大鼠, 评价模型是否成功建立。模型制备成功的条件以“镜下见到血管内膜增生, 脂质条纹突起明显”作为标志。

2.2 分组方法

造模成功后分组, 正常对照组 8 只: 给予普通二级清洁饲料喂养+等体积 0.5%羟甲基纤维素钠溶剂灌胃; 模型组 8 只: 继续应用高脂饲料喂养, 等体积的 0.5%羟甲基纤维素钠溶剂灌胃; 辛伐他汀组 8 只: 高脂饮食+辛伐他汀溶液 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃; 依折麦布组 8 只: 高脂饮食+依折麦布 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃; 联合组 8 只: 高脂饮食+辛伐他汀溶液 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ +依折麦布 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃。定期称量大鼠体质量, 根据体质量变化调整药物剂量, 实验总周期为 12 周。

2.3 观测指标

2.3.1 血脂指标及 VEGF、IL-1 β 、CRP 水平 于分组完毕后续喂养 12 周, 禁食 12 h 后放入乙醚麻醉诱导箱中, 麻醉时间一般 3~4 min 左右, 待麻醉稳定后, 通过眼球摘除法采血, 每只大鼠采血量约为 0.5 mL, 离心($3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 15 min), 取上清液存放 -80 °C 冰箱备用, 采用全自动生化分析仪测定大鼠血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 采用双抗体夹心 ELISA 法测定 VEGF、IL-1 β 、CRP 水平, 试剂盒均购于美国 BMS 公司, 具体实验步骤按照试剂盒说明书进行。

2.3.2 体质量、FPG、FINS、HOMA-IR 的测定 采用血糖仪测定 FPG, 采用液相平衡竞争放射免疫分析法检测血浆空腹胰岛素(FINS)水平。HOMA-IR=(FPG $\times$ FINS)/22.5, 具体实验步骤按照试剂盒说明书进行。

2.4 统计学分析

所有数据统一整理,采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,符合正态性的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据对比予以单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠模型治疗 12 周时体质量、FPG、FINS、HOMA-IR 的比较

与对照组比较,在治疗 12 周时各组体质量、FPG、FINS、HOMA-IR 均存在显著变化($P < 0.05$)。经单因素方差分析,在体质量和 FPG 上,模型组、辛伐他汀组、依折麦布组、联合组、对照组依次降低;在 FINS 上,对照组、联合组、辛伐他汀组和依折麦布组、模型组依次降低;在 HOMA-IR 上,联合组、依折麦布组、辛伐他汀组、模型组高于

对照组。结果见表 1。

3.2 各组大鼠模型治疗 12 周时血脂状况比较

5 组大鼠治疗 12 周时,TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 均存在显著变化。经单因素方差分析,在 TC、TG、LDL-C 上,模型组、辛伐他汀组和依折麦布组、联合组依次降低;在 HDL-C 上,对照组、联合组、辛伐他汀组和依折麦布组、模型组依次降低。结果见表 2。

3.3 各组大鼠模型治疗 12 周时 VEGF、IL-1 β 及 CRP 水平比较

5 组大鼠治疗 12 周时 VEGF、IL-1 β 及 CRP 水平均存在变化。经单因素方差分析,在 VEGF、IL-1 β 及 CRP 水平上,模型组、辛伐他汀组和依折麦布组、联合组、对照组依次降低,有差异($P < 0.05$),结果见表 3。

表 1 各组大鼠模型治疗 12 周时体质量、FPG、FINS、HOMA-IR 的比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of body mass, FPG, FINS and HOMA-IR in the treatment of 12 weeks in each group of rats($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	给药剂量	体质量/g	FPG/mmol·L ⁻¹	FINS/IU·L ⁻¹	HOMA-IR
对照组	0.5%羟甲基纤维素钠	264.52±27.86 ²⁾	4.53±0.89 ²⁾	17.02±2.09 ²⁾	3.19±1.07 ²⁾
模型组	0.5%羟甲基纤维素钠	335.67±24.59 ¹⁾	15.36±5.29 ¹⁾	9.53±3.16 ¹⁾	6.23±1.82 ¹⁾
辛伐他汀组	辛伐他汀溶液 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	302.58±24.59 ¹⁾	12.34±4.11 ¹⁾	11.23±2.16 ¹⁾²⁾	6.01±1.94 ¹⁾
依折麦布组	依折麦布 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	292.24±23.37 ¹⁾²⁾	10.19±3.56 ¹⁾²⁾	12.32±2.67 ¹⁾²⁾	5.76±1.72 ¹⁾
联合组	辛伐他汀溶液 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ +依折麦布 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	278.19±29.96 ¹⁾²⁾	8.46±2.02 ¹⁾²⁾	13.85±2.71 ¹⁾²⁾	5.64±1.69 ¹⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠模型治疗 12 周时 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 的比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of TC, TG, LDL-C and HDL-C in the treatment of 12 weeks in each group of rats($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	给药剂量	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹
对照组	0.5%羟甲基纤维素钠	2.23±0.68 ²⁾	0.39±0.09 ²⁾	0.49±0.12 ²⁾	1.45±0.38 ²⁾
模型组	0.5%羟甲基纤维素钠	12.29±3.57 ¹⁾	1.71±1.05 ¹⁾	5.23±3.21 ¹⁾	0.43±0.18 ¹⁾
辛伐他汀组	辛伐他汀溶液 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	7.16±2.56 ¹⁾²⁾	1.12±0.84 ¹⁾²⁾	1.67±1.02 ¹⁾²⁾	0.89±0.23 ¹⁾²⁾
依折麦布组	依折麦布 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	7.27±2.19 ¹⁾²⁾	1.03±0.79 ¹⁾²⁾	1.59±0.95 ¹⁾²⁾	0.91±0.25 ¹⁾²⁾
联合组	辛伐他汀溶液 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ +依折麦布 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5.23±1.41 ¹⁾²⁾	0.74±0.53 ¹⁾²⁾	1.13±0.76 ¹⁾²⁾	1.21±0.28 ¹⁾²⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠模型治疗 12 周时 VEGF、IL-1 β 及 CRP 水平比较($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of VEGF, IL-1 and CRP levels in the treatment of 12 weeks in each group of rats($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	给药剂量	VEGF/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-1 β / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP/mg·L ⁻¹
对照组	0.5%羟甲基纤维素钠	79.36±12.34 ²⁾	17.42±1.25 ²⁾	3.34±0.15 ²⁾
模型组	0.5%羟甲基纤维素钠	356.94±40.68 ¹⁾	29.86±2.43 ¹⁾	5.68±0.24 ¹⁾
辛伐他汀组	辛伐他汀溶液 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	243.26±35.27 ¹⁾²⁾	25.56±2.24 ¹⁾²⁾	3.51±0.19 ¹⁾²⁾
依折麦布组	依折麦布 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	219.64±31.97 ¹⁾²⁾	25.12±2.17 ¹⁾²⁾	3.46±0.22 ¹⁾²⁾
联合组	辛伐他汀溶液 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ +依折麦布 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	122.17±24.27 ¹⁾²⁾	20.52±2.76 ¹⁾²⁾	2.83±0.17 ¹⁾²⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

2 型糖尿病是一种代谢综合征,主要特点为血糖、脂质代谢紊乱,其临床危害性越来越受到重

视。血糖水平血管内皮异常损伤,加之 2 型糖尿病患者脂代谢异常,进一步加重了动脉硬化的病理过程^[5],颈 AS 与高血压、糖尿病、脂代谢异常

等多种因素有关。2 型糖尿病患者血管并发症明显增多,是多种心脑血管疾病的病理生理基础^[6]。因此调脂治疗对于糖尿病患者至关重要,预期降低血脂、预防粥样硬化程度可以减少心脑血管事件发生率。临床西医降脂药物上,他汀类药物具有调脂、抗炎、改善血管内皮功能、逆转血管重塑的作用,据报道辛伐他汀具有良好的调脂功能,可明显减轻 AS 病变^[7]。随着研究的不断深入,依折麦布作用于小肠上皮细胞刷状缘,通过选择性地抑制小肠胆固醇和植物甾醇的吸收来抑制 AS 的进展^[8]。研究发现糖尿病患者颈 AS 斑块在他汀类药物的基础上应用依折麦布治疗,可显著改善临床症状^[9]。

大多数 2 型糖尿病患者脂代谢紊乱,生化检查表现为 TG 升高和 HDL-C 降低,伴或不伴小而密 LDL-C 升高^[10-11]。降低血脂水平对于延缓 2 型糖尿病患者 AS 十分关键。辛伐他汀治疗手段具有显著降低血脂水平、稳定斑块的作用。对本次研究结果进行分析,5 组小鼠模型在治疗 12 周时血脂水平均存在显著变化,联合组的降脂水平显著优于单用组或模型组,说明依折麦布联合辛伐他汀联用效果优于单用,能够很好降低血脂水平,改善胰岛功能、降低血糖,稳定和消退 AS 斑块,在防治糖尿病并发大血管疾病中发挥重要作用。

近年来很多预测蛋白因子在 AS 的发病中起到重要预测价值。VEGF 是一种多功能细胞因子,具有高度特异性,其与受体结合后发挥作用^[12],其引起内皮细胞分裂、增殖和迁移,促进炎症细胞在血管壁黏附;还能增加血管通透性,加重 AS,并形成恶性循环。VEGF 作为 AS 形成过程中重要的危险因素越来越受到人们的重视^[13]。IL-1 β 在大鼠 AS 过程中有重要作用,并可通过 IL-1 β 和 IL-1Ra 的平衡影响 AS 发展^[14]。研究表明,CRP 能够反映 AS 斑块的成分,预测斑块破裂的可能性,是心血管疾病的独立预测因子。辛伐他汀能对糖尿病性 AS 发挥保护作用。据报道依折麦布抗 AS 的作用不仅依赖于其降脂疗效,而且还与其抗炎相关^[15]。本次研究发现在 VEGF、IL-1 β 及 CRP 水平上,模型组、辛伐他汀组、联合组、对照组依次降低,以辛伐他汀联合依折麦布降低 VEGF 水平的效果最佳,说明采用辛伐他汀联合依折麦布可能通过调节血脂紊乱、下调 VEGF 和致炎因子 IL-1 β 、CRP 水平,发挥抗 AS 作用。

本研究发现采用辛伐他汀联合依折麦布降糖作用较弱,调脂作用显著,对糖尿病性 AS 发挥保护作用。关于辛伐他汀联合依折麦布对 2 型糖尿病合并 AS 大鼠血清 VEGF 水平的影响还需进一步证实。

REFERENCES

- [1] 柳超萍,王海生. 健脾益肾疗法防治 2 型糖尿病伴动脉粥样硬化 60 例[J]. 福建中医药, 2015, 46(4): 22-23.
- [2] FANG Z H, ZHAO J D, NIU Y F, et al. Treating type 2 diabetes mellitus with carotid artery atherosclerosis by atorvastatin(20 mg) therapy: a Meta-analysis of efficacy and safety [J]. Chin J Diff Comp Cases(疑难病杂志), 2014, 13(7): 732-735.
- [3] DU B S, ZHANG Z Y, WANG S X. Effects of folic acid and simvastatin treatment on proliferation of smooth muscle cell in atherosclerosis of rat [J]. J Xinxiang Med Coll(新乡医学院学报), 2011, 28(1): 10-13.
- [4] 刘俊伏, 刘爽, 代洪燕, 等. 依折麦布治疗早期糖尿病肾病合并动脉粥样硬化患者 38 例疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(6): 629-631.
- [5] YAN M C, ZHAO C Z, ZHANG D J. Simvastatin on lipid levels, carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension and type 2 diabetes [J]. Chin Health Care Nutr(中国保健营养), 2013, 23(2): 308-309.
- [6] 李瀛秋, 陆健, 范秀凤, 等. 七味三芎汤对实验性动脉粥样硬化大鼠血脂、SOD、MDA 的影响[J]. 江苏中医药, 2011, 43(10): 85-86.
- [7] 李兰, 蒋文化, 李录花, 等. 阿托伐他汀与辛伐他汀治疗 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的疗效及安全性比较[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(13): 35-36.
- [8] ZHOU Y D, DENG Y H, CHEN Y H, et al. Effects of ezetimibe combined with atorvastatin on plaque of carotid artery in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2014, 12(19): 1-3.
- [9] LIU J F. Ezetimibe on carotid atherosclerosis plaque in patients with clinical treatment of diabetes research [J]. Med Recap(医学综述), 2014, 20(24): 4558-4560.
- [10] WANG W Q, SUN K, JIN J, et al. Serum levels of VEGF, TGF- β 1 and CTRP3 in type II diabetic rat with atherosclerosis and the interventional mechanism of simvastatin [J]. Tianjin Med J(天津医药), 2015, 43(4): 370-374.
- [11] 王婉秋. 辛伐他汀对 2 型糖尿病动脉硬化大鼠血浆 VEGF、TGF- β 1 及 CTRP3 水平的影响研究[D]. 石河子大学, 2015.
- [12] WANG W Q, SUN K, JIN J, et al. Expression of VEGF and TGF- β 1 on diabetic atherosclerosis in rats and the mechanism and protective effects of simvastatin [J]. Chin J Arteriosclerosis(中国动脉硬化杂志), 2014, 22(9): 929-933.
- [13] LIN J, YI X Y, CHI L F, et al. Relations of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor with carotid atherosclerotic plaques vulnerability in patients with cerebral infarction [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol(中国神经免疫学和神经病学杂志), 2010, 17(4): 269-272.
- [14] 乔琛琛. 动脉粥样硬化大鼠血清 IL-1 β 、IL-1Ra 的表达及辛伐他汀对其表达的影响[D]. 蚌埠医学院, 2012.
- [15] 铁春苗. 依折麦布抗动脉粥样硬化的作用及其机制研究[D]. 浙江大学, 2015.

收稿日期: 2016-08-16