

瑞舒伐他汀钙干预对高尿酸血症所致大鼠内皮功能紊乱的影响

迪丽达尔·希力甫¹, 阿布力孜·阿布杜拉², 赵平¹, 宋丽娟¹, 尼加提·热合木³, 张向阳¹

1. 新疆医科大学第一附属医院心血管中心, 乌鲁木齐 830011
2. 新疆医科大学; 新疆地方病分子生物学实验室, 乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学基础医学院病理学教研室, 乌鲁木齐 830011

摘要 为探讨瑞舒伐他汀钙(rosuvastatin)对高尿酸血症大鼠模型及其内皮功能紊乱的影响, 将 72 只 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠随机分组, 采用酵母膏和氧嗪酸钾腹腔注射方法, 建立高尿酸血症动物模型。设别嘌呤醇干预为阳性对照, 以 2.5、5.0 和 10.0mg 瑞舒伐他汀钙/kg 剂量干预动物模型, 采用专用试剂盒测定尿酸(UA)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管紧张素 II (AngII) 的血清水平, 免疫组织化学鉴定主动脉组织的一氧化氮合酶(eNOS)蛋白质表达水平变化。结果显示, 与对照组比较, 高尿酸血症动物模型组血清 UA、ET-1 和 AngII 显著升高, 血清 NO 降低, 主动脉内皮组织 eNOS 表达水平降低。瑞舒伐他汀钙干预动物模型后发现, 随着药物剂量和干预时间的增加, 该药改善以上内皮功能紊乱相关的指标, 使之逐渐恢复至正常水平, 当瑞舒伐他汀钙干预剂量为 10mg/(kg·d) 和干预 6 周时, 与非药物干预的模型组有显著差异, 其改善内皮功能效果明显高于嘌呤组(阳性对照组)。由此表明, 瑞舒伐他汀钙通过升高血清中 NO 和 eNOS 的蛋白表达, 降低血浆 ET-1 及 AngII, 从而改善高尿酸血症大鼠的血管内皮功能, 并且该作用呈剂量依赖性。

关键词 瑞舒伐他汀钙; 尿酸; 高尿酸血症; 内皮功能紊乱

中图分类号 R589.7, R453.9

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.23.003

Effect of Rosuvastatin on Endothelial Dysfunction of Rats Caused by Hyperuricemia

XILIFU Dilidaer¹, ABUDULA Abulizi², ZHAO Ping¹, SONG Lijuan¹, REHEMU Nijati³, ZHANG Xiangyang¹

1. Center of Cardiology, First Hospital Affiliated of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
2. Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology and Endemic Diseases; Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
3. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract To study the effect of rosuvastatin on hyperuricemia rats and their endothelial dysfunction. 72 male SD rats were randomly grouped, and a hyperuricemia animal model was established by intraperitoneal injection of yeast extract and oxonic acid potassium salt. By setting up the treatment with allopurinol as positive control, the hyperuricemia rats were treated with various doses of rosuvastatin, the levels of Uric Acid (UA), Nitric Oxide (NO), Endothelin 1 (ET-1) and Angiotensin II (Ang II) were detected in serum using commercially available detection kits and the protein expression level of endothelial NO synthase (eNOS) was detected in tissue specimens of aorta by immunohistochemistry. The results show that, compared to the normal control, the serum levels of UA, ET-1 and Ang II of hyperuricemia rats are increased while the serum level of NO and the eNOS expression in tissue specimens of aorta, as an important profile for altered endothelial function of the experimental animal model are decreased. After treatment of the animal model with rosuvastatin, it is found that the drug has improved the profile of endothelial function, which has gradually recovered to the normal level, and the curative effect is significantly higher than the allopurinol group (positive control) at the dosage of 10mg/(kg·d) and intervention time of 6 weeks, as

收稿日期: 2011-04-25; 修回日期: 2011-07-11

作者简介: 迪丽达尔·希力甫, 博士研究生, 研究方向为高尿酸血症及其治疗, 电子信箱: dildar444@yahoo.com.cn; 张向阳(通信作者), 教授, 研究方向为冠心病, 电子信箱: dildar328@hotmail.com

compared to the normal control group, with significant differences from the animal model without treatment. The results suggest that the rosuvastatin treatment can improve the profile of endothelial function via recovering the serum levels of ET-1, Ang II and NO, eNOS induced by hyperuricemia, and the effect is enhanced in a dose-dependent manner.

Keywords rosuvastatin; uric acid; hyperuricemia; endothelial dysfunction

0 引言

高尿酸血症不仅是痛风最重要的生化基础,而且与高血压等心血管疾病的发生密切相关^[1],已成为威胁人类健康的严重代谢性疾病。由于饮食习惯的改变,国内高尿酸血症的发病率呈上升趋势^[2]。动物实验中,升高的尿酸可引起肾小球前动脉的病理改变,自身调节的失调,肾小球动脉血压过高及内皮功能紊乱^[3]。众多研究发现,血管内皮功能紊乱与高尿酸血症密切相关,是动脉硬化的危险因素^[4],同时也是高尿酸血症所致继发高血压、高脂血症、肾功能损害的重要病理基础^[5-8]。高尿酸血症呈时间依赖性的损伤血管内皮细胞功能,促进心血管疾病的发生发展^[9]。故血管内皮被认为是治疗高尿酸血症的药物靶点,而改善内皮功能是高尿酸血症的预防、治疗及预后的重要前提。瑞舒伐他汀钙(rosuvastatin,商品名为可定,Ros)是近年来上市的降脂药,是一种强效他汀,其分子结构包括一个他汀类的共性药效基团二羟基庚烯酸,及其所特有的一个极性的甲基磺酰胺基团,目前临床上主要用于高脂血症和高胆固醇血症方面的治疗^[10]。瑞舒伐他汀钙还具有抑制细胞增殖、减轻炎症反应、恢复血管内皮细胞功能,以及抑制新生内膜增生^[11]等多种心血管保护效应,并且上述的效应不依赖于其调脂作用^[12]。

本研究拟采取酵母膏和氧嗪酸钾盐为诱导剂,建立高尿酸血症动物模型,以不同剂量瑞舒伐他汀钙干预,鉴定该药对实验动物模型及其血管内皮功能相关指标的影响效果,为该药在临床上用于治疗高尿酸血症提供客观依据。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

尿酸(Uric Acid,UA)测定试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司;瑞舒伐他汀钙由英国阿斯利康公司生产;酵母膏(YEP)和氧嗪酸钾盐(Oxonic Acid Potassium Salt,OAPS)分别购自北京奥博星生物技术有限责任公司和德国 Sigma Aldrich 公司;酶联免疫吸附试剂盒(ELISA)均为美国 R&D 公司产品;DM16000B 荧光倒置显微镜,德国莱卡公司;TGL-16G 高速离心机,上海安亭科学仪器厂;XSP-2CA 型普通光学显微镜,上海精密仪器仪表有限公司。

1.2 动物

雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 72 只,体重(203.8±32.15)g,均由新疆医科大学动物实验中心(SPF 级)提供。所有动物均给予新疆医科大学动物实验中心提供的繁殖饲料块喂养 1 周后实验;每周称重 2 次,根据体重调整给药剂量。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型的建立及药物干预

本研究选用 72 只雄性 SD 大鼠,随机分为 6 组(12 只/组),模型制作和药物干预同步进行,持续 6 周。用于制作动物模型的 YEP 和 OAPS 分别以饲料混合和腹腔注射方式供给,其中含有 YEP 的动物饲料按 YEP 对普通饲料的 1:4 比例配置而成,以 YEP 21g/(kg·d)给予喂养,其方法参照文献[13]—[14],而 OAPS 用灭菌热蒸馏水配成 20g/L 母液,以 200mg/(kg·d)腹腔注射,其空白对照组动物以普通饲料喂养,自由饮水。为了实施药物干预,参照瑞舒伐他汀钙的临床用药剂量和实验动物研究报道^[14-15]以灭菌热蒸馏水配成 5mg/mL 母液,按 2.5、5.0 和 10.0mg/(kg·d)剂量灌胃,而阳性对照组为 53.57mg/(kg·d)别嘌呤醇。

1.3.2 标本收集

药物干预开始后,分周(0、2、4 和 6 周)和分批采集大鼠,摘眼球取抗凝血 2mL,经自然凝血和离心(3000r/min,15min)分离后,将血清保存于-80℃冰箱。采血前日大鼠禁食水 12h,次日早晨空腹取血。6 周后,所有动物用 1%戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉,开腹取出胸主动脉并用 1%—4%甲醛溶液固定和常规石蜡包埋,用蜡块以 4—5μm 厚度连续切片,用于免疫组织化学鉴定。

1.3.3 血清指标鉴定

取 1μL 血清,利用专用 ELISA 试剂盒和 DXC800 SYNCHRON 生化分析系统,检测 UA、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管紧张素 II(AngII)的血清水平,具体操作方法遵照厂家提供的说明书和仪器操作常规方法。

1.3.4 免疫组织化学方法

取胸主动脉切片,切片脱蜡、梯度乙醇脱水,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,每次 5min;柠檬酸抗原修复 10min,自然冷却,PBS 冲洗 3 次,每次 5min;体积分数 3%的 H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,室温 20min,PBS 冲洗 3 次,每次 5min;每张切片加入兔抗鼠 eNOS 抗体(一抗,Santa Cruz),置于 4℃冰箱过夜。PBS 冲洗 3 次,每次 5min,加入山羊抗兔辣根过氧化物酶标记抗体(二抗,Goat-anti-rabbit-HRPO,北京中山金桥科贸有限公司),37℃,30min,PBS 冲洗 3 次,每次 5min;滴加辣根酶标记霉链卵白素 50μL/片,37℃,30min,PBS 冲洗 3 次,每次 5min,DAB 显色,普通光学显微镜下控制,自来水中止反应;苏木精复染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封固。PBS 代替一抗作为阴性对照^[16]。eNOS 阳性细胞的特征为细胞胞浆内可见棕黄色颗粒,观察切片至少 5 个以上具有代表性



的高倍视野,不少于 1000 个细胞,对免疫组化结果进行评估。每张切片在动脉中膜随机选取 10 个不重复的高倍镜视野下观察每个阳性细胞比例:无阳性细胞为 0 分,阳性细胞数<25%为 1 分,25%<阳性细胞数<50%为 2 分,阳性细胞数>50%为 3 分。阳性细胞着色强度参照 Garcial 等^[17]的判断结果:淡棕黄色 1 分,深棕色 2 分,然后根据两项打分之和确定其阳性程度。取 10 个肾小球的平均得分 n 。0 分为阴性(-), $0 < n \leq 2$ 分为弱阳性 (+), $2 < n \leq 4$ 分为阳性 (++) , $n > 4$ 分为强阳性 (+++)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理。所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 One-Way ANOVA 作统计推断,多组间两两比较采用单因素方差分析 (LSD 法),方差不齐者采用 Tamhane 法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 瑞舒伐他汀钙对高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响

本研究中,经酵母膏(灌胃)及不同剂量的氧嗪酸钾盐(腹

腔注射)诱导,制作高尿酸血症大鼠实验动物模型,当以氧嗪酸钾 200mg/(kg·d) 腹腔注射时,血清尿酸水平发生显著变化,动物肾脏、心脏及动脉形态和病理也明显改变,定为本研究制作动物模型的标准。用不同剂量瑞舒伐他汀钙干预动物模型发现,随着药物剂量的增加和干预时间的延长,该药控制或降低血清尿酸水平的效应逐步增强(表 1)。当瑞舒伐他汀钙干预 2 周时,尽管药物干预组动物血清高尿酸水平低于模型组,但仍然明显高于空白对照组动物。4 周后,药物干预明显降低或控制动物血清尿酸水平,与空白对照组和别嘌醇组比较,差异缩小并产生剂量效应,但是有一定的统计学差异 ($P < 0.05$),而模型组动物血清尿酸水平继续上升。当瑞舒伐他汀钙干预 6 周时,药物干预组动物血清尿酸水平出现明显的恢复趋势,其高剂量(瑞舒伐他汀钙 10.0mg/(kg·d))已使动物血清尿酸水平恢复至正常水平,与空白组和别嘌醇组比较,无统计学差异 ($P > 0.05$),而模型组动物血清尿酸升高趋势更为严重。可见,瑞舒伐他汀钙呈剂量依赖性的降低血清尿酸,其效果与别嘌醇相当或更佳,但是在毒副作用方面的差异有待进一步探讨。

表 1 各组大鼠血清尿酸水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of the uric acid in rats of different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	YEP+OAPS 腹腔注射	瑞舒伐他汀钙剂量 /(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	别嘌醇剂量 /(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	血清尿酸/(μmol·L ⁻¹)			
				0 周	2 周	4 周	6 周
空白对照组				43.99±0.59	49.50±2.64 ^{bblccddeff}	45.31±1.66 ^{bblccdee}	45.14±0.89 ^{bbldee}
模型组	√	0		46.71±3.88	248±8.18 ^{aaccddeff}	352.25±5.35 ^{aaccddeff}	216.00±6.15 ^{aaccddeff}
瑞舒伐他	√	2.5		43.29±0.90	124.75±16.79 ^{aabhb}	118.50±4.65 ^{aabbcdf}	89.75±2.04 ^{aabbcddff}
汀钙干预	√	5.0		44.63±1.09	129.00±5.05 ^{aabhb}	100.50±1.72 ^{aabbcdf}	62.25±6.20 ^{abbcdf}
组	√	10.0		42.28±0.61	112.75±13.89 ^{aabhb}	67.00±10.27 ^{abbee}	41.75±4.76 ^{bbldee}
阳性对照组	√		53.75	40.69±5.51	103.75±10.03 ^{aabhb}	59.25±2.86 ^{abbee}	44.75±4.32 ^{bbldee}

注:各药物干预组与对照组相比,数字后 a, $P < 0.05$,aa, $P < 0.01$;各药物干预组与模型组相比,b, $P < 0.05$,bb, $P < 0.01$;瑞舒伐他汀钙高剂量组与各药物干预组相比,c, $P < 0.05$,cc, $P < 0.01$;瑞舒伐他汀钙中剂量组与各药物干预组相比,d, $P < 0.05$,dd, $P < 0.01$;瑞舒伐他汀钙低剂量组与各药物干预组相比,e, $P < 0.05$,ee, $P < 0.01$;别嘌醇组与各药物干预组相比,f, $P < 0.05$,ff, $P < 0.01$ 。下同。

Notes: Comparing all the drug intervention groups with control group, a, $P < 0.05$, aa, $P < 0.01$; comparing all the drug intervention groups with model group, b, $P < 0.05$, bb, $P < 0.01$; comparing Rosuvastatin high dosage group with all the drug intervention groups, c, $P < 0.05$, cc, $P < 0.01$; comparing Rosuvastatin middle dosage group with all the drug intervention groups, d, $P < 0.05$, dd, $P < 0.01$; comparing Rosuvastatin low dosage group with all the drug intervention groups, e, $P < 0.05$, ee, $P < 0.01$; comparing allopurinol group with all the drug intervention groups f, $P < 0.05$, ff, $P < 0.01$. The same as below.

2.2 瑞舒伐他汀钙对高尿酸血症大鼠血管内皮功能相关性血清指标的影响

研究发现,采用瑞舒伐他汀钙干预高尿酸血症大鼠后,对血清 ET-1 和 AngII 水平的效应显著,其效应随剂量的增加而增强(表 2)。瑞舒伐他汀钙干预 4 周起显著降低动物血清 ET-1 和 AngII 水平;6 周后,药物干预组动物血清 ET-1 和 AngII 水平出现明显的恢复趋势,其高剂量(瑞舒伐他汀钙 10.0mg/(kg·d))干预组血清 ET-1 和 Ang II 水平已恢复至正常水平,与空白组比较,无显著统计学差异 ($P > 0.05$);别嘌醇

醇组血清 ET-1 和 AngII 水平也有降低趋势,但是与空白组相比有一定的统计学差异 ($P < 0.05$);模型组动物血清 ET-1 和 AngII 严重升高。可见,瑞舒伐他汀钙能降低血清 ET-1 和 AngII,该作用呈剂量依赖性。但是,上述两个指标前两周在各药物干预组均有增高趋势,可能是瑞舒伐他汀钙的药物反应起效需要一定的时间。

瑞舒伐他汀钙干预高尿酸血症大鼠后,对血清 NO 水平的效应更加明显(表 2)。瑞舒伐他汀钙干预 2 周起,各药物干预组血清 NO 水平明显升高,甚至高于空白对照组 ($P < 0.05$);

人类 T 细胞,介导炎症反应^[24]。高尿酸血症引起内皮功能紊乱 (ECD),eNOS 活性的减少可能是 ECD 发生的重要原因^[25]。尿酸促进内皮功能缺陷、损伤及炎症反应,引起氧化作用^[26]。高尿酸导致内皮功能紊乱的可能机制:尿酸为黄嘌呤氧化酶、黄嘌呤脱氢酶降解嘌呤的代谢产物,黄嘌呤氧化酶主要由血管内皮细胞产生,尿酸增高时,黄嘌呤氧化酶氧化应激增强,产生更多氧自由基,包括内皮超氧阴离子及随后激化的羟基和过氧化氢,自由基激活环氧酶-1,产生内过氧化物,再激活酪氨酸蛋白激酶受体,最后导致对乙酰胆碱的内皮依赖性血管收缩、阻力增加,血管张力调节及内皮功能障碍^[27]。

本研究结果显示,通过瑞舒伐他汀钙干预高尿酸大鼠模型后,降低血清 UA 同时,显著下调高尿酸血症血清 ET-1 和 Ang II 水平,其效应随剂量的增加和干预时间的延长而增强。药物干预 6 周后,其高剂量(瑞舒伐他汀钙 10mg/(kg·d))干预组血清 UA,ET-1 和 Ang II 水平已恢复至正常水平。他汀^[28]通过抑制动脉内皮细胞前 ET-1 mRNA 表达,降低 ET-1 水平,增强一氧化氮合酶的表达和活性,抑制内皮细胞的增殖和迁移等生理、生化过程而改善内皮功能。程虹等^[29]认为,ET-1 与 Ang II 间存在密切联系及交叉反应,ET-1 可提高血管紧张素转化酶活性,促进 Ang I 向 Ang II 转化,而 Ang II 亦可提高 ET 转化酶活性。从而可以得出,他汀还可能通过减少内皮素的产生、下调血管紧张素受体这一途径起到保护血管内皮细胞功能的作用^[30],与本研究结果一致。血清 UA 的下降可能与瑞舒伐他汀钙改善内皮功能有关。

本研究显示,瑞舒伐他汀钙干预早期显著增加动物血清 NO 含量,6 周后,血清 NO 水平在各药物干预组明显恢复,其高剂量(瑞舒伐他汀钙 10.0mg/(kg·d))干预组血清 NO 水平恢复趋势更加显著。瑞舒伐他汀钙升高血清 NO 的同时增强 eNOS 的蛋白表达量,不同剂量瑞舒伐他汀钙对 eNOS 表达强度也不同。其中中剂量(瑞舒伐他汀钙 5.0mg/(kg·d))及高剂量(瑞舒伐他汀钙 10.0mg/(kg·d))干预组表达强度较模型组显著升高。瑞舒伐他汀钙是一种选择性、竞争性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,HMG-CoA 还原酶是胆固醇的前体—甲羟戊酸转化过程中的限速酶。已经证实他汀除调节血脂作用外,还有介导上调 eNOS 蛋白水平作用,从而引起 NO 增加,血管舒张,改善内皮功能^[31-32]。他汀类药物增加 eNOS 活性的可能机制包括:(1)通过酪氨酸磷酸化热休克蛋白 90 使 eNOS 上的丝氨酸磷酸化,从而增加 eNOS 的活性;(2)通过影响小窝蛋白-1 与 eNOS 的相互作用而影响其活性;(3)通过增加 eNOS 必需的辅助因子的浓度提高 eNOS 的活性^[33]。黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇在预防和治疗高尿酸血症时有一定的局限性,只有当积累的尿酸在循环中较明显时,别嘌呤醇阻碍尿酸生物合成作用才能得到体现^[3]。本研究结果显示别嘌呤醇也有改善内皮功能的作用,但是瑞舒伐他汀钙改善内皮功能效果明显高于嘌呤组。

综上所述,瑞舒伐他汀钙呈剂量依赖性的升高血清 NO

水平,降低 ET-1 水平同时下调 Ang II 水平,改善血管内皮功能,并可能通过上述机制达到降低血清尿酸的目的。本研究为临床上高尿酸血症患者瑞舒伐他汀钙药物治疗提供了依据。但是,瑞舒伐他汀钙降低高尿酸血症尿酸的作用机制较复杂,尚待进一步深入研究。

4 结论

本研究结果提示,高尿酸血症引起内皮功能紊乱,瑞舒伐他汀钙呈剂量依赖性的通过增加血清 NO 水平和 eNOS 的蛋白表达,降低血清 ET-1 及 Ang II 的浓度来改善高尿酸血症大鼠的血管内皮功能,该作用可能是瑞舒伐他汀钙重要的药理机制之一。

参考文献 (References)

- [1] 刘佳,李玲.高尿酸血症的发病机制与药物治疗研究进展[J].国际药学研究杂志,2010,37(1):24-28.
Liu Jia, Li Ling. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2010, 37(1): 24-28.
- [2] 喻志峰,杨澄,仇熙,等.瑞香苷对高尿酸血症小鼠的影响[J].中国医科大学学报,2002,33(2):142-145.
Yu Zhifeng, Yang Cheng, Qiu Xi, et al. *Journal of China Medical University*, 2002, 33(2): 142-145.
- [3] Hovind P, Rossing P, Johnson R J, et al. Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy [J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(1): 124-127.
- [4] Boratyńska M, Karbowska A, Klinger M, et al. The effect of hyperuricemia on endothelial biomarkers and renal function in kidney allograft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(10): 4074-4077.
- [5] Ho W J, Tsai W P, Yu K H, et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia[J]. *Rheumatology*, 2010, 49(10): 1929-1934.
- [6] Jia S D, Wang Y G, Li H F, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction at different serum uric acid levels [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2008, 47(8): 638-641.
- [7] Long C L, Qin X C, Pan Z Y, et al. Activation of ATP-sensitive potassium channels protects vascular endothelial cells from hypertension and renal injury induced by hyperuricemia[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(12): 2326-2338.
- [8] Edwards N L. The role of hyperuricemia in vascular disorders [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(2): 132-137.
- [9] 黄修献,吴新华,李利华,等.持续高尿酸血症对大鼠血管内皮细胞功能影响的实验研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(1):206-208.
Huang Xiuxian, Wu Xinhua, Li Lihua, et al. *Chinese Journal of Clinicians: electronic version*, 2011, 5(1): 206-208.
- [10] Henkin Y. Re-evaluating therapeutic target goals for statin-treated patients: Time for revolutionary changes?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8): 633-635.
- [11] 刘华东,董少红,姜昕,等.瑞舒伐他汀对损伤动脉一氧化氮合酶的影响[J].中国医疗前沿,2010,5(10):12-14.
Liu Huadong, Dong Shaohong, Jiang Xin, et al. *China Healthcare Innovation*, 2010, 5(10): 12-14.
- [12] 张泽锋,马海燕.他汀类药物在心血管疾病中多重效应分析[J].中西

- 医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4): 477-478.
- Zhang Zefeng, Ma Haiyan. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2010, 8(4): 477-478.
- [13] 陈光亮, 张清林, 马晓芹, 等. 酵母致小鼠高尿酸血症模型[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(4): 467-469.
- Chen Guangliang, Zhang Qinglin, Ma Xiaoqin, *et al. Chinese Pharmacology Bulletin*, 2003, 19(4): 467-469.
- [14] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1103-1105.
- Chen Qi. *Pharmacology research methodology of traditional Chinese medicine* [M], Beijing: People's Health Publishing House, 2000: 1103-1105.
- [15] 马培奇. 美 FDA 批准瑞舒伐他汀钙治疗无心血管疾病临床证据成人以降低他们的心血管疾病风险[J]. 上海医药, 2010, 31(4): 192.
- Ma Peiqi. *Shanghai Medical and Pharmaceutical Journal*, 2010, 31(4): 192.
- [16] 李永涛, 王喜梅, 刘林峰, 等. 单核细胞趋化蛋白 1 和骨形成蛋白 7 在病理性瘢痕中的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2): 261-264.
- Li Yongtao, Wang Ximei, Liu Linbo, *et al. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011, 15(2): 261-264.
- [17] 陈桑, 张史昭, 唐国良, 等. 痛风胶囊对实验性 IgA 肾病合并高尿酸血症大鼠血尿酸水平及肾组织 MCP-1 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(4): 258-260.
- Chen Shen, Zhang Shizhao, Tang Guoliang, *et al. Chinese Journal of Traditional Medicine Science and Technology*, 2009, 16(4): 258-260.
- [18] 夏城东, 殷惠军, 何可冀, 等. 他汀类药物改善内皮功能的多效应研究进展[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(6): 956-960.
- Xia Chengdong, Yin Huijun, He Keji, *et al. Advances in Cardiovascular Diseases*, 2008, 29(6): 956-960.
- [19] 金鑫, 李拥军. 他汀类药物在心血管疾病中应用的研究进展[J]. 临床荟萃, 2010, 25(1): 86-89.
- Jin Xin, Li Yongjun. *Clinical Focus*, 2010, 25(1): 86-89.
- [20] 夏城东, 殷惠军, 陈可冀, 等. 第一届全国中西医结合心脑血管病中青年医师论坛论文汇编[C]. 上海, 2008: 403-408.
- Xia Chengdong, Yin Huijun, Chen Keji, *et al. Young doctors forum proceedings of the first nationwide integrative medicine on cardiovascular disease*[C]. Shanghai, 2008: 403-408.
- [21] 胡慧, 高毅滨, 姚健, 等. 他汀对血管内皮功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(10): 997-998.
- Hu Hui, Gao Yibin, Yao Jian, *et al. Laboratory Medicine and Clinical*, 2010, 7(10): 997-998.
- [22] 刘淑芬, 曾学军. 尿酸与血管内皮功能障碍的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(1): 52-57.
- Liu Shufen, Zeng Xuejun. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, 3(1): 52-57.
- [23] Yu M A, Sánchez-Lozada L G, Johnson R J, *et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid -induced endothelial dysfunction*[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1234-1242.
- [24] Webb R, Jeffries M, Sawalha A H. Uric acid directly promotes human T-cell activation[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 337(1): 23-27.
- [25] Schwartz I F, Grupper A, Chernichovski T, *et al. Hyperuricemia attenuates aortic nitric oxide generation, through inhibition of arginine transport, in rats*[J]. *J Vasc Res*, 2010, 48(3): 252-260.
- [26] Martin A C, Brown M A. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia?[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(12): 744-748.
- [27] 杨海玉, 曾玉杰, 黄占军, 等. 高尿酸血症对血管内皮功能影响的观察[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(5): 289-90.
- Yang Haiyu, Zeng Yujie, Huang Zhanjun, *et al. Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2004, 24(5): 289-90.
- [28] Pasceri V, Willerson J T, Yehe T, *et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells* [J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2165-2168.
- [29] 程虹, 田雪飞, 董鸿瑞, 等. 糖尿病肾病大鼠肾脏内皮素-1 与血管紧张素-2 交叉作用的初步探讨 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84 (3): 248-252.
- Cheng Hong, Tian Xuefei, Dong Hongrui, *et al. National Medical Journal of China*, 2004, 84(3): 248-252.
- [30] 郑红艳, 刘神幼, 周天玖, 等. 他汀类药物的非降脂作用[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(24): 5818-5820.
- Zheng Hongyan, Liu Shenyong, Zhou Tianjiu, *et al. Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2010, 10(24): 5818-5820.
- [31] Gan Y, Shen Y, Utama B, *et al. Dual effects of histone deacetylase inhibition by trichostatin A on endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells*[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 340(1): 29-34.
- [32] 李峻. 他汀类药物改善血管内皮功能机制研究进展 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(3): 9.
- Li Jun. *Chinese Community Doctors: Medical Profession*, 2011, 13(3): 9.
- [33] 李庆宪, 查文菁. 他汀类药物非调脂作用的研究新进展[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(17): 1483-1486.
- Li Qingxian, Zha Wenjing. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2009, 29(17): 1483-1486.

(责任编辑 吴晓丽)

· 科学共同体介绍 ·

中国空间科学学会

中国空间科学学会成立于 1980 年 9 月 25 日, 是中国从事空间科学技术研究的科技工作者和有关单位自愿组成、依法登记、具有独立法人资格、非营利性的全国性学术团体, 是中国科学技术协会的组成部分, 是国家推动空间科学技术事业发展的重要社会力量。

中国空间科学学会设有空间物理、空间

探测、空间天文学等 10 个专业委员会。主办《空间科学学报》。

1990 年, 中国空间科学学会成为国际科学联合理事会 (ICSU) 日地物理科学委员会 (SCOSTEP) 的团体会员。

2006 年 8 月 15 日, 中国空间科学学会召开第七次全国会员代表大会, 选举王希季

为名誉理事长, 顾逸东为理事长, 吴季、叶培建、王家骥、陶平、廖小罕、陈善广、王建宇、李春来为副理事长, 邱理为秘书长。

中国空间科学学会第八次全国会员代表大会将于 2011 年 8 月 21-25 日在贵阳召开, 将选举产生第八届理事会。

(责任编辑 陈广仁)