

# 阿托伐他汀钙片对肾病综合征模型大鼠肾损伤的改善作用及机制研究<sup>△</sup>

沈先敏\*,程瑾,刘恒\*(襄阳市中心医院/湖北文理学院附属医院药学部,湖北襄阳 441021)

中图分类号 R965;R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0314-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.07

**摘要** 目的:研究阿托伐他汀钙片对肾病综合征模型大鼠肾损伤的改善作用,并探讨其可能的作用机制。方法:取Wistar大鼠随机分为正常组、模型组和阿托伐他汀钙片组,每组10只,模型组和阿托伐他汀钙片组大鼠尾静脉注射剂量为6 mg/kg的阿霉素,连续给药21 d复制肾病综合征模型,从第22天起阿托伐他汀钙片组大鼠灌胃剂量为8 mg/kg的药物,同时正常组和模型组大鼠灌胃等量蒸馏水,每天给药1次,每周连续给药6 d,连续给药10周。末次给药第2天,检测各组大鼠血浆白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、胆固醇(CH)、尿蛋白排泄率(UAE)水平;采用实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)法和Western blot法检测肝组织中腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、沉默信息调节因子1(SIRT1)、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) mRNA及其蛋白的表达水平。结果:与正常组比较,模型组大鼠ALB、TP水平以及AMPK、SIRT1 mRNA和蛋白表达水平均明显降低( $P<0.01$ 或 $P<0.001$ ),CH、UAE水平以及NF- $\kappa$ B mRNA和蛋白表达水平均明显增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$ )。与模型组比较,阿托伐他汀钙片组大鼠ALB、TP水平以及AMPK、SIRT1 mRNA和蛋白表达水平均明显增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$ ),CH、UAE水平以及NF- $\kappa$ B mRNA和蛋白表达水平均明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$ )。结论:阿托伐他汀钙片具有明显改善肾病综合征模型大鼠肾损伤的作用,其作用机制可能与上调AMPK、SIRT1表达和下调NF- $\kappa$ B表达有关。

**关键词** 阿托伐他汀钙片;肾病综合征;大鼠;作用机制

## Study on Improvement Effects of Atorvastatin Calcium Tablets on Renal Injury in Nephrotic Syndrome Model Rats and Its Mechanisms

SHEN Xianmin, CHENG Jin, LIU Heng (Dept. of Pharmacy, Xiangyang Central Hospital/the Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Hubei Xiangyang 441021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the improvement effects of Atorvastatin calcium tablets on renal injury in nephrotic syndrome model rats, and to explore its possible mechanism. METHODS: Wistar rats were randomly divided into normal group, model group and Atorvastatin calcium tablets group, with 10 rats in each group. Model group and Atorvastatin calcium tablets group rats were given adriamycin 6 mg/kg intravenously for consecutive 21 d to induce nephrotic syndrome model. Since 22th day, Atorvastatin calcium tablets group was given drug 8 mg/kg intragastrically while normal group and model group rats were given equal amount of distilled water intragastrically, once a day, consecutive 6 days every week, for consecutive 10 weeks. At the second day after last medication, the plasma levels of albumin (ALB), total protein (TP), cholesterol (CH), urine albumin excretion rate (UAE) were determined in each group. RP-PCR and Western blot assay were used to detect mRNA and protein expression of AMP-activated protein kinase (AMPK), silent information regulator 1 (SIRT1) and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in liver tissue. RESULTS: Compared with normal group, the levels of ALB and TP, mRNA and protein expression of AMPK and SIRT1 were decreased significantly in model group ( $P<0.01$  or  $P<0.001$ ), while the levels of CH and UAE, mRNA and protein expression of NF- $\kappa$ B were increased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$  or  $P<0.001$ ). Compared with model group, the levels of ALB and TP, mRNA and protein expression of AMPK and SIRT1 were increased significantly in Atorvastatin calcium tablets group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$  or  $P<0.001$ ), while the levels of CH and UAE, mRNA and protein expression of NF- $\kappa$ B were decreased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$  or  $P<0.001$ ). CONCLUSIONS: Atorvastatin calcium tablets has significant improvement effect on the renal injury of nephritic syndrome model rats, the mechanism of which may be associated with up-regulating the expression of AMPK and SIRT1 and down-regulating the expression of NF- $\kappa$ B.

**KEYWORDS** Atorvastatin calcium tablets; Nephrotic syndrome; Rats; Mechanism

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81202539)

\* 主管药师。研究方向:药理学。电话:0710-3526459。E-mail: jfc55555@163.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:药理学。电话:0710-3523510。E-mail:8938144@qq.com

肾病综合征分为原发性肾病综合征和继发性肾病综合征,临床上对肾病综合征的诊断方法主要是通过检测尿蛋白、血浆蛋白的含量,以及是否发生水肿和高血

脂来判定是否为肾病综合征。肾病综合征通常伴随感染、血栓及栓塞性并发症、蛋白质及脂质代谢紊乱,严重时可导致急性肾衰竭<sup>[1]</sup>。有相关文献已经证实,肾病综合征的发生与炎症因子密切相关,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)/核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)这条信号通路对炎症因子的调控具有重要作用<sup>[2-3]</sup>。阿托伐他汀钙片说明书提示,其主要用于高胆固醇血症和混合型高脂血症的治疗以及冠心病和脑中风的防治。有研究表明,阿托伐他汀钙片对肾病综合征也具有良好的治疗作用,其主要是通过调节肾病综合征的脂质代谢异常以及减轻氧化应激来实现的<sup>[4]</sup>,但是其具体的作用机制尚不明确。本研究利用阿霉素复制肾病综合征大鼠模型,研究阿托伐他汀钙片对肾病综合征模型大鼠的改善作用以及与AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B信号通路相关的机制研究,以期为临床应用阿托伐他汀钙片治疗肾病综合征提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

2700型聚合酶链式反应(PCR)仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];1-16K型离心机(德国西格玛公司);DZY-212型电泳仪、DZY-ZZY型电转仪(北京六一仪器厂);7600-020型全自动生化仪(日本日立公司)。

### 1.2 药品与试剂

注射用盐酸多柔比星(多柔比星又名阿霉素,日本明治制药株式会社,批号:20180105,规格:10 mg);阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号:128972,规格:20 mg);反转录试剂盒、PCR试剂Premix Taq、实时定量(RT)-PCR试剂盒均购自生工生物工程(上海)股份有限公司;羊抗兔二抗和二氨基联苯胺(DAB)染液均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;兔源 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)单克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司);兔源AMPK多克隆抗体(英国Abcam公司);兔源SIRT1多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司);兔源NF- $\kappa$ B多克隆抗体(美国Santa Cruz公司);所有引物均采用Primer 6.0软件设计,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

### 1.3 动物

30只Wistar大鼠,♂,体质量约200 g,6周龄,购自中国药科大学实验动物中心,实验动物生产合格证号为SCKX(苏)2018-0010,本实验所有操作均遵守中国药科大学实验动物伦理委员会要求。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

将大鼠随机分为正常组、模型组和阿托伐他汀钙片组,每组10只,模型组和阿托伐他汀钙片组大鼠单次尾静脉注射剂量为6 mg/kg的阿霉素<sup>[5]</sup>,每天给药1次,连续给药21 d复制肾病综合征模型,从第22天起阿托伐他

汀钙片组大鼠灌胃剂量为8 mg/kg的阿托伐他汀钙片<sup>[6]</sup>,同时正常组和模型组大鼠灌胃等量蒸馏水,每天给药1次,每周连续给药6 d,连续给药10周。

### 2.2 血浆生化指标以及尿蛋白排泄率的测定

末次给药第2天,大鼠禁食12 h后称体质量,用10%水合氯醛腹腔麻醉后,颈动脉采血,装于高压蒸汽灭菌后的4 mL的离心管中,采用全自动生化仪测定其中血浆白蛋白(ALB)、总蛋白(TB)、胆固醇(CH)含量。用代谢笼收集大鼠末次给药12 h后的尿液,连续收集12 h,采用考马斯亮蓝法检测其中尿蛋白含量,计算尿蛋白排泄率(UAE)。

### 2.3 RT-PCR法检测肾组织中AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA表达

采用Trizol法提取肾组织中总RNA,2.5  $\mu$ g总RNA反转录合成cDNA第一链,再进行PCR扩增。扩增基因包括甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B。PCR反应条件:94  $^{\circ}$ C预变性3 min,94  $^{\circ}$ C变性30 s,55  $^{\circ}$ C退火30 s,72  $^{\circ}$ C延伸30 s,32个循环后72  $^{\circ}$ C延伸5 min,4  $^{\circ}$ C保存。PCR产物经3%琼脂糖凝胶电泳分离,并应用凝胶成像系统分析,以目的条带的灰度值与内参GAPDH的灰度值之比表示目的基因的相对表达量。引物序列与产物长度见表1。

表1 引物序列与产物长度

Tab 1 Primer sequence and product length

基因	引物序列(5'-3')	产物长度, bp
GAPDH	上游:GGCCAGTCAAGCTGAGAATG	123
	下游:ATGGTGTGAAGACGCCAGA	
AMPK	上游:TGGAGCCTGGTATGAGGATCTG	145
	下游:GAGGTGCTTGTGACCTCGCTG	
SIRT1	上游:TCAGCCACCGTAACAATCAAG	158
	下游:TCCAGTCAGATAAATGTACCCAGA	
NF- $\kappa$ B	上游:CCTGGAACAAAACGGAAACATG	190
	下游:AAAGGCTTGGCGAACTGAA	

### 2.4 Western blot法检测肾组织中AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B蛋白表达

用RIPA裂解液-苯甲基磺酰氟(PMSF)(1:100)混合裂解液提取大鼠肾组织的蛋白质后,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳分离,转膜,分别以兔源 $\beta$ -actin单克隆抗体(1:500)、兔源AMPK多克隆抗体(1:1 000)、兔源SIRT1多克隆抗体(1:1 000)、兔源NF- $\kappa$ B多克隆抗体(1:800)为一抗孵育过夜,再以羊抗兔二抗(1:10 000),摇床孵育1.5 h, TBST缓冲液漂洗15 min后,采用电化学发光显色系统显色成像,使用Image J软件计算目标蛋白与内参 $\beta$ -actin的比值评价目标蛋白的表达水平。

### 2.5 统计学方法

采用SPSS 12.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 血浆生化指标和 UAE

与正常组比较,模型组大鼠血浆中 ALB、TP 含量明显降低 ( $P < 0.001$ ), CH 含量和 UAE 明显升高 ( $P < 0.001$ )。与模型组比较,阿托伐他汀钙片组大鼠血浆中 ALB、TP 含量明显升高 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ ), CH 含量和 UAE 明显降低 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ )。各组大鼠血浆生化指标和 UAE 的测定结果见表 2。

表 2 各组大鼠血浆生化指标和 UAE 的测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 2 Results of plasma biochemical indicators and UAE of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	ALB, g/L	TP, g/L	CH, mmol/L	UAE, $\mu$ g/min
正常组	37.21 $\pm$ 3.21	70.51 $\pm$ 4.94	1.48 $\pm$ 0.32	3.64 $\pm$ 0.52
模型组	10.71 $\pm$ 2.5***	32.83 $\pm$ 5.74***	8.23 $\pm$ 2.32***	503 $\pm$ 64.21***
阿托伐他汀钙片组	26.51 $\pm$ 4.8###	55.32 $\pm$ 6.41##	4.73 $\pm$ 1.58##	302 $\pm$ 21.33###

注:与正常组比较,\*\*\* $P < 0.001$ ;与模型组比较,## $P < 0.01$ ,### $P < 0.001$

Note: vs. normal group, \*\*\* $P < 0.001$ ; vs. model group, ## $P < 0.01$ , ### $P < 0.001$

#### 3.2 肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA 表达

与正常组比较,模型组大鼠肾组织中,AMPK 和 SIRT1 mRNA 相对表达量明显降低 ( $P < 0.01$ ), NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量明显增加 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较,阿托伐他汀钙片组大鼠肾组织中,AMPK 和 SIRT1 mRNA 相对表达量明显增加 ( $P < 0.05$ ), NF- $\kappa$ B mRNA 相对表达量明显降低 ( $P < 0.05$ )。各组大鼠肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA 表达的电泳图见图 1,测定结果见表 3。

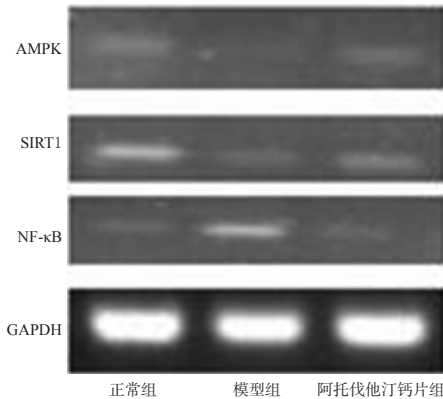


图 1 各组大鼠肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA 表达的电泳图

Fig 1 Electrophorogram of mRNA expression of AMPK, SIRT1 and NF- $\kappa$ B in renal tissue of rats in each group

#### 3.3 肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B 蛋白表达

与正常组比较,模型组大鼠肾组织中,AMPK 和 SIRT1 蛋白表达水平明显降低 ( $P < 0.01$ ), NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平明显增加 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,阿托伐他

表 3 各组大鼠肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA 表达的测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 3 Results of mRNA expression of AMPK, SIRT1 and NF- $\kappa$ B in renal tissues of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	AMPK/GAPDH	SIRT1/GAPDH	NF- $\kappa$ B/GAPDH
正常组	0.37 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	0.63 $\pm$ 0.01
模型组	0.28 $\pm$ 0.04**	0.65 $\pm$ 0.03**	1.10 $\pm$ 0.06*
阿托伐他汀钙片组	0.42 $\pm$ 0.03*	0.76 $\pm$ 0.04*	0.85 $\pm$ 0.04*

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. normal group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$

汀钙片组大鼠肾组织中,AMPK 和 SIRT1 蛋白表达水平明显增加 ( $P < 0.05$ ), NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。各组大鼠肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA 蛋白的电泳图见图 2,测定结果见表 4。

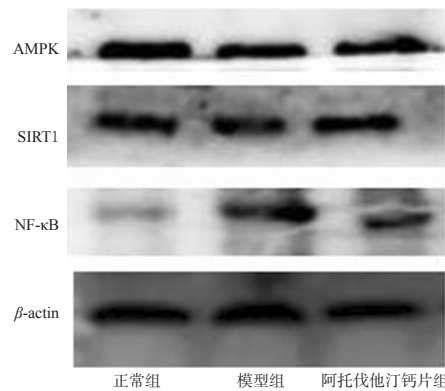


图 2 各组大鼠肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B 蛋白表达的电泳图

Fig 2 Electrophorogram of protein expression of AMPK, SIRT1 and NF- $\kappa$ B in renal tissues of rats in each group

表 4 各组大鼠肾组织中 AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B 蛋白表达的测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 4 Results of protein expression of AMPK, SIRT1 and NF- $\kappa$ B in renal tissues of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	AMPK/ $\beta$ -actin	SIRT1/ $\beta$ -actin	NF- $\kappa$ B/ $\beta$ -actin
正常组	0.87 $\pm$ 0.02	0.96 $\pm$ 0.22	0.53 $\pm$ 0.15
模型组	0.78 $\pm$ 0.04**	0.55 $\pm$ 0.13**	0.95 $\pm$ 0.04**
阿托伐他汀钙片组	0.82 $\pm$ 0.03*	0.76 $\pm$ 0.04*	0.80 $\pm$ 0.06*

注:与正常组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. normal group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$

### 4 讨论

AMPK 信号通路是一种抗炎信号途径,AMPK 相关的信号通路在炎症的发生和发展中起着重要的作用<sup>[2,7-8]</sup>。研究表明,AMPK 通过激活 SIRT1、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )共激活因子 1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )等途径,抑制 NF- $\kappa$ B、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等多种炎症蛋白的活

性,从而抑制炎症的发生和发展<sup>[9-11]</sup>。NF- $\kappa$ B是哺乳动物体内重要的核转录因子,与机体的炎症反应相关,NF- $\kappa$ B的过度表达或激活与肾病综合征密切相关<sup>[12-13]</sup>。阿托伐他汀钙片目前的主要用途是抗动脉粥样硬化、降低血压、抗心律失常等<sup>[14-16]</sup>,另外基础研究和临床研究也已经表明,阿托伐他汀钙片还可有效改善机体的血脂水平<sup>[17]</sup>,对肾病综合征患者的血脂水平有很好的调节作用<sup>[18]</sup>,可改善肾病综合征的病理状态,但是其具体的机制尚不明确。国内外有相关文献报道阿托伐他汀钙片作用机制与AMPK介导的炎症的信号密切相关<sup>[19]</sup>。基于此,本研究使用阿托伐他汀钙片(8 mg/kg)灌胃治疗肾病综合征模型大鼠,10周后检测其血浆生化指标和UAE,并通过RT-PCR和Western blot法检测各组大鼠肾组织中AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA及其蛋白的表达。研究结果发现,阿托伐他汀钙片能明显改善肾病综合征模型大鼠的血浆生化指标和UAE,并对AMPK、SIRT1、NF- $\kappa$ B mRNA和蛋白的表达具有调节作用。

综上所述,阿托伐他汀钙片具有明显改善肾病综合征模型大鼠肾损伤的作用,其作用机制可能与上调AMPK、SIRT1表达和下调NF- $\kappa$ B表达有关。但由于本研究阿托伐他汀钙片只设置了一个剂量组,且动物样本量较少,后期还需要增加不同剂量和扩大动物样本量来进一步验证。

## 参考文献

[1] NEUGARTEN J, GALLO GR, BALDWIN DS. Rifampin-induced nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis[J]. *American Journal of Nephrology*, 2016, 3(1):38-42.

[2] O'NEILL LA, HARDIE DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation[J]. *Nature*, 2013, 493(7432):346-355.

[3] GAO R, CHEN J, HU Y, et al. SIRT1 deletion leads to enhanced inflammation and aggravates endotoxin-induced acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0098909.

[4] 彭元求.阿托伐他汀调节2型糖尿病患者糖脂代谢的研究[J]. *中国处方药*, 2016, 14(2):4-5.

[5] 张勇,张蓓,宁华英,等.单次尾静脉注射法阿霉素大鼠肾病模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(1):1-4.

[6] 李苏芬,方敬爱,孙艳艳.阿托伐他汀对糖尿病肾病大鼠肾组织中JAK/STAT信号通路及其抑制因子SOCS-1表达的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2011.09.005.

[7] LIU Z, JIANG C, ZHANG J, et al. Resveratrol inhibits inflammation and ameliorates insulin resistant endothelial dysfunction via regulation of AMPK and SIRT1 activities[J]. *J Oral Microbiol*, 2015, 8(3):324-335.

[8] CANTÓ C, GERHART-HINES Z, FEIGE JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metab-

olism and SIRT1 activity[J]. *Nature*, 2009, 458(7241):1056-1060.

[9] FENG XJ, QIN HH, SHI Q, et al. Chrysin attenuates inflammation by regulating M1/M2 status via activating PPAR $\gamma$ [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 89(4):503-514.

[10] JIAO Y, LEI C, WANG G. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  in lung tissues of rats with acute lung injury by sepsis[J]. *Chin J Lung Dis*, 2015, 8(2):154-159.

[11] MUKHOPADHYAY S, ANTALIS TM, NGUYEN KP, et al. Myeloid p53 regulates macrophage polarization and venous thrombus resolution by inflammatory vascular remodeling in mice[J]. *Blood*, 2017, 129(24):3245-3255.

[12] SUTARIYA B, SARAF M.  $\alpha$ -asarone reduce proteinuria by restoring antioxidant enzymes activities and regulating necrosis factor  $\kappa$ B signaling pathway in doxorubicin-induced nephrotic syndrome[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.051.

[13] LI Y, LIU J, MCLAUGHLIN N, et al. Genome-wide analysis of the p53 gene regulatory network in the developing mouse kidney[J]. *Physiol Genomics*, 2013, 45(20):948-964.

[14] HAMZEH M, HOSSEINIMEHR SJ, MOHAMMADI HR, et al. Atorvastatin attenuates the ovarian damage induced by cyclophosphamide in rat: an experimental study[J]. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 2018, 16(5):323-334.

[15] KIM SH, JO SH, LEE SC, et al. Blood pressure and cholesterol-lowering efficacy of a fixed-dose combination with irbesartan and atorvastatin in patients with hypertension and hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, factorial, multicenter phase III study[J]. *Clinical Therapeutics*, 2016, 38(10):2171-2184.

[16] NAJJARI M, VAEZI G, HOJATI V, et al. Involvement of IL-1 $\beta$  and IL-6 in antiarrhythmic properties of atorvastatin in ouabain-induced arrhythmia in rats[J]. *Immunopharmacology & Immunotoxicology*, 2018, 40(3):256-261.

[17] 荆珊,孙灯玲,王鸿懿,等.匹伐他汀钙片治疗原发性高胆固醇血症疗效和安全性[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(9):775-786.

[18] 叶迎春,雷小光,何成章,等.复方苯磺酸氨氯地平/阿托伐他汀钙片单剂量与多剂量人体药动学研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(2):130-133.

[19] 冀元元,李纲,刘志远,等.阿托伐他汀对冠心病炎症因子hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和IL-6水平的干预作用[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(7):147-149.

(收稿日期:2018-06-27 修回日期:2018-11-10)

(编辑:邹丽娟)