

瑞舒伐他汀对内皮细胞功能变化的影响[△]

潘力健*, 龚辉, 王昕(复旦大学附属金山医院心血管内科, 上海 201508)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4069-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.13

摘要 目的:研究瑞舒伐他汀对内皮细胞功能变化的影响。方法:选择2013年6月—2014年6月我院健康体检者15例,冠心病患者30例。分成健康对照组、冠心病药物干预组、冠心病组,各15例。对比各组不对称二甲基精氨酸(ADMA)、一氧化氮(NO)及一氧化氮合酶(NOS)的血液酶联免疫吸附测定(ELISA)检测结果,分析酶标仪光密度(OD)值与其相关性;对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)培养4h及8h后,根据瑞舒伐他汀的浓度剂量分成5个组,即0 μmol/L对照组和0.1、1、10、100 μmol/L组,检测不同浓度瑞舒伐他汀对内皮细胞二甲基精氨酸二甲胺水解酶(DDAH)信使核糖核酸(mRNA)的表达变化。结果:冠心病药物干预组的ADMA水平均显著低于冠心病组,但仍高于健康对照组;NO及NOS水平均显著高于冠心病组,但仍低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。根据Pearson法分析相关性可知,酶标仪OD值与ADMA、NO及NOS均呈正相关。HUVEC细胞培养4h后的逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)结果显示,0.1、1、10及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达均上升,且10 μmol/L及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达较对照组的差异有统计学意义($P<0.05$)。培养8h后的RT-PCR结果显示,0.1、1、10及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达均上升,且10 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达较对照组的差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:瑞舒伐他汀对内皮细胞具有较好的保护作用,值得临床关注与重视。

关键词 瑞舒伐他汀;内皮细胞;HUVEC功能;影响分析

Analysis of the Impact of Rosuvastatin on Function Changes of Endothelial Cell

PAN Li-jian, GONG Hui, WANG Xin (Dept. of Cardiology, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study and analyze the impact of rosuvastatin on function changes of endothelial cell. **METHODS:** 30 patients with coronary heart disease were selected from our hospital during Jun. 2013 to Jun. 2014, and 15 healthy persons were included. They were divided into healthy control group, drug intervention of coronary heart disease group and coronary heart disease group with 15 cases in each group. The levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), NO and nitric oxide synthase (NOS) were determined by ELISA and compared among those groups. Its relationship with OD value was analyzed. After cultured for 4 h and 8 h, human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were divided into 5 groups, i.g. control group 0 μmol/L, 0.1 μmol/L group, 1 μmol/L group, 10 μmol/L group, 100 μmol/L group. The change of DDAH mRNA expression in endothelial cells treated with different concentrations of rosuvastatin was detected. **RESULTS:** The level of ADMA in drug intervention of coronary heart disease group were significantly lower than in coronary heart disease group, but still higher than that in healthy control group; NO and NOS levels were significantly higher than coronary heart disease group, but still lower than healthy control group, with statistical significance ($P<0.05$). According to Pearson method correlation analysis, OD value was positively correlated to ADMA, NO and NOS. 4h after HUVEC culture, RT-PCR showed that mRNA expression of DDAH were increased in 0.1 μmol/L, 1 μmol/L, 10 μmol/L and 100 μmol/L rosuvastatin groups, there was statistically significant difference between 10 μmol/L and 100 μmol/L rosuvastatin groups and control group ($P<0.05$). 8 h after HUVEC culture, RT-PCR showed mRNA expression of DDAH were increased in 0.1 μmol/L, 1 μmol/L, 10 μmol/L and 100 μmol/L rosuvastatin groups, and there was statistically significant difference between 10 μmol/L rosuvastatin group and control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Rosuvastatin is a new type of lipid-lowering drugs, which has a good protective effect on endothelial cells, it is worthy of attention in the clinic.

KEYWORDS Rosuvastatin; Endothelial cells; HUVEC function; Effect analysis

目前,我国糖尿病患者数量呈现逐年上升的趋势,而糖尿病引发的相关并发症已成为临床致死的一个重要原因^[1]。国外Wang W等^[2]报道,长期高血糖可使机体血管内皮细胞产生严重损伤,而其损伤机制以及怎样尽可能地降低此种损伤是目前临床上的一个研究热点。笔者通过探讨瑞舒伐他汀对于内皮细胞功能改变的影响,以期临床更好地改善内皮损伤

提供参考支持。

1 材料

达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM)高糖、胎牛血清、25%胰酶(德国GIB公司);细胞培养皿(美国Corning公司);瑞舒伐他汀片(Rosuvastatin tablet,由客户提供);二甲基亚砜(DMSO,美国Sigma公司);0.22 μmol/L滤膜(美国Millipore公司);MMLV逆转录酶(美国Promega公司);SYBR Green 2×mix(日本Toyobo公司);焦碳酸乙二酯(DEPC,美国Sigma公司);TRIzol Reagent(美国Invitrogen公司);氯仿、异丙醇、乙醇(国药集团医药股份有限公司)。

△基金项目:上海市金山区科学技术委员会科学技术创新基金项目(No.2012-3-04)

*副主任医师,硕士。研究方向:心血管病学。电话:021-34189990-5343。E-mail:pljhyt@163.com

荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪、Mastercycler Thermal Cycler PCR 仪及低温离心机(德国Eppendorf公司)。

2 方法

2.1 研究方法

2.1.1 酶联免疫吸附测定(ELISA) 选择2013年6月—2014年6月我院健康体检者15例,冠心病患者30例(15例应用瑞舒伐他汀药物行干预治疗,15例为初诊患者)。分成健康对照组,男性8例,女性7例,年龄35~68岁,平均年龄为(53.3±3.2)岁;冠心病药物干预组,男性9例,女性6例,年龄35~65岁,平均年龄为(52.9±2.7)岁;冠心病组,男性8例,女性7例,年龄36~69岁,平均年龄为(52.7±3.3)岁。入选标准:入选的冠心病病例均符合2006年美国心脏学会(AHA)/美国心脏学会(ACC)冠心病二级预防指南中的诊断标准;入选患者均签署知情同意书。排除标准:有活动性肝病或肝功能异常者;患有肾功能不全或出血倾向的患者;存在多种疾病并长期服用多种多类(>2种和/或>2类)药物的患者;既往服用他汀类药物进行治疗的患者。冠心病病例在住院期间所用的药物根据新指南进行选择,并录入基线资料进行统计。将所有受试者的血液样本行不对称二甲基精氨酸(ADMA)、一氧化氮合酶(NOS)、一氧化氮(NO)3个指标ELISA检测,选择人ADMA、NOS、NO ELISA试剂盒严格按照说明书步骤进行操作。

2.1.2 细胞培养 将购买的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)常规培养在含有10%胎牛血清的DMEM高糖内,置37℃、5% CO₂的培养箱中培养,待细胞生长并融合到80%时实施传代或者转板。分别根据瑞舒伐他汀的剂量分成5个组,即0 μmol/L对照组和0.1、1、10、100 μmol/L组。将细胞传代到12孔的细胞培养板,将倍比稀释的瑞舒伐他汀依照每孔2 μl加到12孔板HUVEC的细胞培养基内。对照组加入DMSO 2 μl,在37℃下孵育4 h或者8 h。而后观察细胞的状态良好,不含明显的药物毒性损伤,收集细胞,实施后续检测,每组重复2次。其中,瑞舒伐他汀的处理及倍比稀释根据试验所需的浓度比例,依据瑞舒伐他汀片10 mg稀释于DMSO 200 μl中,确保终浓度为5 mmol/L,经0.22 μm滤膜滤过,将此溶液依次实施10倍的倍比稀释,依次得到浓度为500、50、5 μmol/L的溶液。重复做3次,取平均值。

2.1.3 逆转录(RT)-PCR 试验测定二甲基精氨酸二甲胺水解酶(DDAH)表达 先进行总核糖核酸(RNA)的提取和鉴定,再行室温干燥2~3 min,加入灭菌DEPC 20 μl水溶解沉淀,测定RNA样品浓度并进行琼脂糖凝胶电泳。而后实施互补脱氧核糖核酸(cDNA)合成,其中反转录反应体系见表1;PCR反应引物序列及分析条件见表2;实时定量荧光(real-time)PCR反应体系见表3。

表1 反转录反应体系

Tab 1 Reverse transcription reaction system

试剂名称	使用量, μl	试剂名称	使用量, μl
5× Buffer	4	RNA酶	1
MMLV 逆转录酶	1	总RNA	800 ng
Oligo dT Primer (50 μmol/L)	1	RNase free dH ₂ O	Up to 20

2.2 观察指标

对比各组ELISA检测结果,分析酶标仪OD值与不对称二甲基精氨酸(ADMA)、一氧化氮(NO)及一氧化氮合酶(NOS)的相关性;培养4 h及8 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响。

表2 PCR反应引物序列及分析条件

Tab 2 PCR primer sequences and analysis requirements

基因	引物	产物长度, bp	T _m , °C
GAPDH	F:5- GGAACTGTGGCGTATG GCC -3	140	66.68
	R:5- GTTGGCAGTGGGACACGGAA -3		65.82
DDAH	F:5- CTGGGAGGTAAACTGAGGCAA -3	223	66.20
	R:5- GCCTTCTCGTCTCTATTTC -3		65.20

表3 Real-time PCR反应体系

Tab 3 Real-time PCR reaction system

试剂名称	使用量, μl	试剂名称	使用量, μl
SYBR Green 2× mix	10	cDNA溶液	1
primer F(10 μmol/L)	0.8	ddH ₂ O(灭菌蒸馏水)	7.4
primer R(10 μmol/L)	0.8	合计	20

2.3 统计学方法

采用SPSS13.0软件对数据进行统计学分析。计数比较采用χ²检验;计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,实施t检验。相关性分析使用Spearman法进行判定。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 临床基线特征指标

患者临床基线特征指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 各组ELISA检测结果

冠心病药物干预组的ADMA水平均显著低于冠心病组,但仍高于健康对照组;NO及NOS水平均显著高于冠心病组,但仍低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组ELISA检测结果见表4。

表4 各组ELISA检测结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Results of ELISA assay ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADMA, μmol/L	NO, μmol/L	NOS, μmol/L
冠心病药物干预组	15	6.96 ± 1.53 ^a	115.49 ± 7.52 ^a	28.34 ± 8.62 ^a
冠心病组	15	8.33 ± 1.78 ^b	101.56 ± 8.78 ^b	21.21 ± 6.94 ^a
健康对照组	15	6.37 ± 0.21 ^c	134.68 ± 5.24 ^a	35.83 ± 7.74 ^a

注:与冠心病组比较,^a $P < 0.05$;与健康对照组比较,^b $P < 0.05$

Note: vs. coronary heart disease group, ^a $P < 0.05$; vs. healthy control group, ^b $P < 0.05$

3.3 酶标仪OD值与ADMA、NO及NOS的相关性

根据Pearson法分析相关性可知,酶标仪OD值与ADMA、NO及NOS均呈正相关。相关性分析见图1。

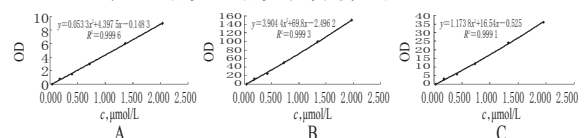


图1 相关性分析

A. OD值与ADMA; B. OD值与NO; C. OD值与NOS

Fig 1 Relationship analysis

A. OD value vs. ADMA; B. OD value vs. NO; C. OD value vs. NOS

3.4 培养4 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响

培养4 h后的RT-PCR结果显示,0.1、1、10及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达均上升,且10 μmol/L及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达较对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。培养4 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响见图2。

3.5 培养8 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响

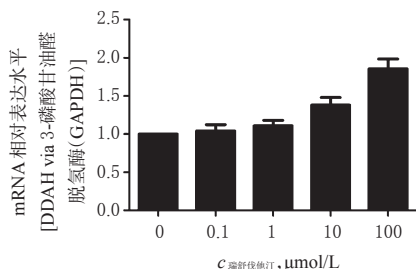


图2 培养4 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响

Fig 2 Effects of rosuvastatin on mRNA expression of DDAH in endothelial cells after cultured for 4 h

培养8 h后的RT-PCR结果显示,0.1、1、10及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达均上升,且10 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达较对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。培养8 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响见图3。

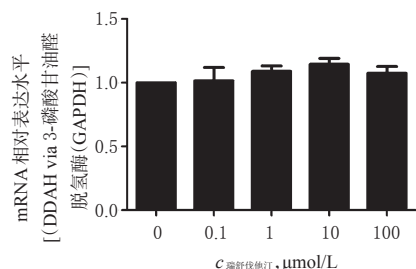


图3 培养8 h后瑞舒伐他汀对内皮细胞DDAH mRNA表达的影响

Fig 3 Effects of rosuvastatin on mRNA expression of DDAH in endothelial cells after cultured for 8 h

4 讨论

近年来,随着人们生活水平的普遍提高及饮食结构的逐渐变化,临床上糖尿病等慢性疾病的发病率普遍上升,由于此病可能会引发一系列较为严重的并发症,加之患者机体会长期处在氧化应激的状态,使得体内活性氧发生蓄积,进而致使其血管内皮细胞损伤,最终导致动脉粥样硬化等症状而更加严重地威胁患者健康^[3-4]。瑞舒伐他汀是一种新型降脂药,能通过调节血脂水平[尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]来稳定和逆转动脉粥样硬化斑块^[5],从而降低冠心病患者的复合终点事件和全因死亡率。近来发现,他汀类药物具有独立于调脂治疗以外的多效性作用,如抗炎作用,改善内皮细胞的作用,抑制平滑肌细胞增殖,抑制血栓形成的作用,抑制肿瘤细胞的增殖、诱导分化或凋亡等作用^[6-8]。本文通过分析瑞舒伐他汀对于内皮细胞功能变化的影响,旨在帮助临床医务人员更好地认识瑞舒伐他汀的相关作用。

笔者研究发现,冠心病药物干预组的ADMA水平均显著低于冠心病组,但仍高于健康对照组;NO及NOS水平均显著高于冠心病组,但仍低于健康对照组,根据Pearson法分析相关性可知,酶标仪OD值与ADMA、NO及NOS均呈正相关。表明使用瑞舒伐他汀药物对冠心病进行干预可有效改善内皮细胞损伤,符合国外相关的报道结果^[9-10]。

近期研究显示,体内存在内源性NOS抑制剂如ADMA,其在体内和体外均可抑制NO的合成,导致内皮功能不全^[10]。DDAH是ADMA的特异性水解酶,位于内皮样细胞中,其在调节组织和细胞内ADMA水平中起关键作用。因此,DDAH/

ADMA通路被认为是一个调节内源性NO生成和内皮功能的新系统^[11-12]。本研究将HUVEC细胞培养后通过RT-PCR检测DDAH表达发现,培养4 h后各瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达均上升,且10 μmol/L及100 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达较对照组的差异有统计学意义,而培养8 h后各瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达均上升,且10 μmol/L瑞舒伐他汀组的DDAH mRNA表达较对照组的差异有统计学意义。提示添加瑞舒伐他汀可较好促进DDAH表达,且呈现出一定的浓度依赖性,但以剂量为10 μmol/L的瑞舒伐他汀效果最佳。究其原因,笔者认为这可能是因为高糖条件能够促使HUVEC发生脂质过氧化,进而加重细胞损伤。瑞舒伐他汀能够改善内皮细胞损伤的主要机制:(1)增加血管舒张因子内皮源性NO的释放,减少血管收缩因子内皮素(ET-1)的合成来调整NO/ET-1的平衡,进而改善血管内皮功能,恢复内皮依赖性血管舒张反应;(2)增加LDL-C氧化阻力;(3)抑制炎症反应;(4)促进斑块稳定等^[13-14]。添加瑞舒伐他汀后,随着浓度水平的增加,在一定程度上抑制了HUVEC DDAH2基因的启动子的高甲基化,致使DDAH活性水平上升,ADMA水平下降,NOS活性及NO生成随之升高。瑞舒伐他汀根据DDAH/ADMA/NOS/NO这一途径最终改善患者内皮功能障碍。此外,在类似文献^[15]的报道中亦有指出,瑞舒伐他汀对于内皮细胞具有较好的保护作用,其作为选择性的羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,在疾病治疗方面具有更加广阔的应用前景。瑞舒伐他汀作为新型降脂药,其对内皮细胞具有较好的保护作用,值得临床关注与重视。

本试验分为两个过程,前一步试验是药物干预患者(15、15、15例)后再抽血行实验室检查;后一步试验是运用购买的人脐血内皮细胞进行细胞实验,运用药物干预细胞后行PCR来从细胞学上证明同一个问题,所以不存在患者例数多少,至于为什么设5个瑞舒伐他汀剂量组,那是为了探索瑞舒伐他汀类药物的干预合适剂量。

本研究样本量较小,观察时间较短,作用机制复杂,所得结论有待于进一步临床研究加以证实。

参考文献

- [1] 王萍,刘颖萍,王佐岩,等.瑞舒伐他汀对高胆固醇血症患者动脉僵硬度的影响[J].中华医学杂志,2014,23(31):2452.
- [2] Wang W, Zhang Y, Gao M, *et al.* Effect of rosuvastatin on atrial structural remodeling in rabbits with myocardial infarction [J]. *Biomed Rep*, 2014, 3(1):78.
- [3] 冯雪茹,张婧薇,刘梅林,等.瑞舒伐他汀对中国颈动脉粥样硬化患者内中膜厚度和安全性的荟萃分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(3):247.
- [4] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Dousti M, *et al.* Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes [J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5(8):927.
- [5] Yogo M, Sasaki M, Ayaori M, *et al.* Intensive lipid lowering therapy with titrated rosuvastatin yields greater atherosclerotic aortic plaque regression: Serial magnetic resonance imaging observations from RAPID study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1):31.
- [6] Matsuo S, Saiki Y, Adachi O, *et al.* Single-dose rosuvastatin ameliorates lung ischemia-reperfusion injury via up-regulation of endothelial nitric oxide synthase and inhibition of macrophage infiltration in rats with pulmonary hy-

我院微生物检查常见检出菌及耐药性分析

陈奕伸*, 杨盈盈, 梁嘉碧, 洪仲思[#](中山大学附属第五医院, 广东珠海 519000)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4072-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.14

摘要 目的:了解我院临床上常见检出菌株的分布及耐药情况,为临床经验治疗提供参考,指导临床合理使用抗菌药物。方法:收集2010年8月—2014年9月我院临床送检的微生物培养、分离、鉴定及药敏试验结果,将分离出的细菌及药敏资料进行统计、分析。结果:4年间共分离或培养出各种病原体14 687株,其中革兰阴性菌以铜绿假单胞菌1 790株居首,其次为大肠埃希菌1 313株,肺炎克雷伯菌肺炎亚种770株,鲍曼不动杆菌670株;革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌915株居首,其次为粪肠球菌223株,溶血葡萄球菌98株;其他微生物检出最多的是解脲支原体1 446株,白假丝酵母菌769株,人型支原体187株。结论:定期的检出菌分布调查及细菌耐药性监测有利于了解医疗机构内部的细菌耐药性变化,为临床经验用药提供指导,促进抗菌药物合理应用。

关键词 微生物检查;检出菌;抗菌药物;敏感性;合理用药

Analysis of Common Pathogens of Microorganism Examination and Drug Resistance in Our Hospital

CHEN Yi-shen, YANG Ying-ying, LIANG Jia-bi, HONG Zhong-si (The Fifth Hospital of Zhongshan University, Guangdong Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the distribution of common bacterial pathogens and their drug resistance in our hospital, and to provide guidance for clinical treatment and promote rational drug use. METHODS: The results of microorganism culture, isolation and identification, and drug sensitivity test were collected from our hospital during Aug. 2010-Sept. 2014. The isolated pathogens and drug sensitivity were analyzed statistically. RESULTS: 14 687 strains of bacterial pathogens were isolated or cultured in 4 years, among which 1 790 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were most common Gram-negative bacterium, followed by 1 313 strains of *Escherichia coli* and 770 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 670 strains of *Bauman acinetobacter*; 915 strains of *Staphylococcus aureus* were most common Gram-positive bacterium, followed by 223 strains of *Enterococcus faecalis*, 98 strains of *Staphylococcus haemolyticus*; 1 446 strains of *Mycoplasma urealytium* were the most common microorganism, followed by 769 strains of *Candida albicans*, 187 strain of *Mycoplasma hominis*. CONCLUSIONS: Regular detection of bacteria distribution and bacterial resistance monitoring are conducive to understand the bacterial resistance of the medical institutions so as to provide guidance for clinical treatment and promote reasonable application of antibacterial drugs.

KEYWORDS Microorganism examination; Detected bacterial; Antibacterial drugs; Sensitivity; Rational drug use

- hypertension [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 15(14): 1 535.
- [7] 王亚利, 胡申江, 王欢, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者血清高敏C反应蛋白和基质金属蛋白酶-9的影响[J]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2014, 7(3): 195.
- [8] Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation[J]. *Circulation*, 2009, 119(1): 131.
- [9] Seker FB, Kilic U, Caglayan B, et al. HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin improves abnormal brain electrical activity via mechanisms involving eNOS [J]. *Neuroscience*, 2014, 19(284): 349.
- [10] Shivkar RR, Abhang SA. Ratio of serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA)/nitric oxide in coronary artery disease patients[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(8): CC04.
- [11] Liu LH, Guo Z, Feng M, et al. Protection of DDAH2 overexpression against homocysteine-induced impairments of DDAH/ADMA/NOS/NO pathway in endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(6): 1 413.
- [12] Yuan Q, Hu CP, Gong ZC, et al. Accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes mellitus: Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 and asymmetric dimethylarginine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 869.
- [13] Ballard KD, Quann EE, Kupchak BR, et al. Dietary carbohydrate restriction improves insulin sensitivity, blood pressure, microvascular function, and cellular adhesion markers in individuals taking statins[J]. *Nutr Res*, 2013, 33(11): 905.
- [14] Hoshiga M, Arishiro K, Nakakoji T, et al. Switching to aggressive statin improves vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease[J]. *Atheroscler Thromb*, 2010, 17(7): 705.
- [15] He F, Zhao J, Guo R, et al. Effects of rosuvastatin on fibrinolytic system of human umbilical vein endothelial cells in vitro[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 348(4): 319.
- (收稿日期: 2015-05-05 修回日期: 2015-09-02)
(编辑: 李 劲)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0756-2528959。E-mail: supercys1979@163.com

[#] 通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 感染科医学。电话: 0756-2528050。E-mail: home503@126.com