

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.009

阿托伐他汀通过 RGS6 改善糖尿病心肌病大鼠心功能的作用及其机制研究*

鄂维琴¹ 陈瑶¹ 王莉¹ 周静¹ 孙晔子^{2Δ}

(1 张家港市第五人民医院 江苏 张家港 215621; 2 张家港市第一人民医院 江苏 张家港 215600)

摘要 目的:探讨阿托伐他汀通过调节 RGS6/NAD(P)H 氧化酶/活性氧生成通路保护糖尿病心肌病大鼠心功能的药理作用机制。**方法:**40 只 6 周龄雄性 Wistar 大鼠按随机数字表法随机分为对照组,糖尿病心肌病模型组,低剂量阿托伐他汀组,高剂量阿托伐他汀组,每组 10 只。实验过程中动态监测大鼠体质量及血脂水平;实验结束后脉冲多普勒检测各组大鼠心功能指标;组织活性氧检测试剂盒检测心肌组织中活性氧的水平;免疫组化法检测大鼠心肌组织中 RGS6 的表达;Western blot 法检测大鼠心肌组织中 RGS6 及 NAD(P)H 氧化酶活性亚单位 p47^{phox} 和 p67^{phox} 的水平。**结果:**与对照组相比,糖尿病心肌病模型大鼠体质量明显减少 ($P<0.01$),血脂水平明显升高 ($P<0.01$),心脏 E/A、LVEF、FS 值降低 ($P<0.01$),心肌组织活性氧生成明显增多 ($P<0.01$),心肌组织 RGS6 及 p47^{phox}、p67^{phox} 表达明显上调 ($P<0.01$),而不同剂量阿托伐他汀干预均可有效逆转上述指标的改变。**结论:**阿托伐他汀对糖尿病心肌病大鼠的心脏具有明显保护作用,其机制可能与对 RGS6/NAD(P)H 氧化酶/活性氧生成通路的抑制有关。

关键词:糖尿病心肌病;阿托伐他汀;G 蛋白信号通路调节因子 6;活性氧;NAD(P)H 氧化酶

中图分类号:R-33;R587.2;R542.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)15-2848-05

Atorvastatin Improves Cardiac Function in Diabetic Cardiomyopathy Rats by Regulating RGS6*

E Wei-qin¹, CHEN Yao¹, WANG Li¹, ZHOU Jing¹, SUN YE-zhi^{2Δ}

(1 Department of Endocrinology, The Fifth People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang, Jiangsu, 215621, China;

2 Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang, Jiangsu, 215600, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the pharmacological mechanism of atorvastatin in protecting cardiac function in diabetic cardiomyopathy rats by regulating RGS6/NAD(P)H oxidase/reactive oxygen (ROS) production pathway. **Methods:** 40 6-week-old male Wistar rats were randomly divided into control group, diabetic cardiomyopathy model group, low-dose atorvastatin group and high-dose atorvastatin group according to the random number table method (10 rats in each group). During the experiment, the body mass and lipid levels of rats were monitored dynamically. After the experiment, pulse doppler method was used to detect the cardiac function indexes of rats in each group. Tissue ROS detection kits were used to detect the ROS levels in myocardial tissues. The expression of RGS6 in myocardial tissue was measured by immunohistochemistry and Western blot. The levels of RGS6 and NAD(P)H oxidase subunits p47^{phox} and p67^{phox} in rat myocardial tissues were detected by Western blot. **Results:** Compared with control group, the rats from diabetic cardiomyopathy model group displayed significant decreased body mass ($P<0.01$), increased levels of blood lipids ($P<0.01$), lower E/A heart, LVEF, FS value ($P<0.01$), increased production of ROS in myocardial tissue ($P<0.01$), enhanced expressions of RGS6, p47^{phox} and p67^{phox} in myocardial tissues ($P<0.01$), while different dose of atorvastatin intervention can effectively reverse these changes. **Conclusion:** Atorvastatin has a significant protective effect on the heart of diabetic cardiomyopathy rats, and its mechanism may be related to the inhibition of RGS6/NAD(P)H oxidase/ROS production pathway.

Key words: Diabetic cardiomyopathy; Atorvastatin; G-protein signaling 6 (RGS6); Reactive oxygen species (ROS); NAD(P)H oxidase

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2; R542.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2848-05

前言

在现代社会中,心血管疾病导致的死亡病例和致残病例仍位居各类疾病之首。众多危险因素可以导致心血管疾病的发生,其中糖尿病是引起心血管疾病及心功能衰竭的作用越来越

受到临床研究的重视^[1,2]。当糖尿病发生后数年,即使经过良好的血糖控制,不少糖尿病人也会发展成糖尿病心肌病甚至表现出心功能衰竭^[3]。以往的研究表明糖尿病引起的心肌肥厚、氧化应激及炎症水平的升高、心肌细胞凋亡、心肌间质纤维化是糖尿病心肌病的主要病理特征^[4-7]。

* 基金项目:张家港市科技支撑项目(2KS1728)

作者简介:鄂维琴,女,本科,副主任医师,主要研究方向:糖尿病及并发症,电话:0512-58663909, E-mail:25930429@qq.com

Δ 通讯作者:孙晔子,男,本科,副主任医师,研究方向:糖尿病及并发症,电话:0512-58663909, E-mail:bgycyj2005@sina.com

(收稿日期:2019-12-28 接受日期:2020-01-23)

他汀类药物是一类羟甲基戊二酰辅酶A (Ahydroxymethyl-glutaryl coenzyme A, HMGCoA) 还原酶的抑制剂, 主要药理作用是降低循环中的胆固醇水平, 目前他汀类药物作为治疗动脉粥样硬化性疾病的一线用药在临床中广泛使用^[8-10]。已有文献报道了他汀类药物除了降脂外还具有更加广泛的心血管作用, 如在体外培养的心肌细胞及大鼠心肌肥厚模型中, 辛伐他汀可以有效抑制血管紧张素 II 和异丙肾上腺素引起的心肌细胞肥大^[11]。最新的研究也表明他汀类药物可以明显改善实验性慢性心功能不全动物的心功能^[12-14]。但是仍然缺乏他汀类药物是否能够改善糖尿病心肌病大鼠心肌肥厚的报道。

G 蛋白信号通路调节因子 6 (G-protein signaling 6, RGS6) 高表达于心脏组织, 主要通过激活心肌细胞 GTP 酶而发挥多种生物学功能^[15,16]。以往研究指出 RGS6 的激活能够介导各种病理刺激引起的心肌组织活性氧生成增多并参与 ATM/p53 途径引起的心肌细胞凋亡^[17,18]。因此在本研究中, 我们主要观察了目前临床上常用的他汀类药物阿托伐他汀是否能够逆转糖尿病心肌病大鼠的心功能, 并观察其作用是否与对 RGS6 的调节有关。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6 周龄 Wistar 40 只, 雄性, 体重 180 - 220 g。所有大鼠均购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京) 2018-0010。所有实验用大鼠饲养于恒温(22±2)℃、恒湿(55±5)%、人工光照明暗各 12 h 的安静饲养室内。

1.2 实验药物与试剂

阿托伐他汀片(批号: 20181010), 规格: 10 mg/片, 购自辉瑞制药有限公司; 普通饲料及高脂饲料购自江苏协同生物技术有限公司, 其中高脂饲料脂肪供能比占 60%; 链脲佐菌素(STZ)购自美国 Sigma 公司; 组织活性氧检测试剂盒购自上海贝博生物技术有限公司; BCA 蛋白含量检测试剂盒均购自江苏碧云天生物技术有限公司; 大鼠 RGS6、NAD (P)H p47^{phox}、p67^{phox}、GAPDH 抗体购自美国 Sigma 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与给药 40 只 6 周龄雄性 Wistar 大鼠适应性喂养 1 周后, 根据大鼠体重排序并采用随机数字法将大鼠分为 4 组, 每组 10 只, 1) 正常对照组; 2) 糖尿病心肌病模型组; 3) 低剂量阿托伐他汀组; 4) 高剂量阿托伐他汀组。相应处理: 对照组大鼠采用标准饲料喂养; 余下 30 只大鼠 1 次性腹腔注射 50 mg/kg STZ, 饲养 7 d 后检测空腹血糖, 血糖值高于 16.7 mmol/L 说明建模成功, 继续予以高脂饲料喂养 12 周诱导糖尿病心肌损伤, 期间低剂量阿托伐他汀组大鼠给予每天 10 mg/kg 阿托

伐他汀灌胃, 高剂量阿托伐他汀组给予每天 20 mg/kg 阿托伐他汀灌胃, 正常对照组和模型组采用等体积生理盐水灌胃。

1.3.2 心功能测定 异氟烷麻醉大鼠后, 采用脉冲多普勒超声检测仪检测各组大鼠心功能指标, 包括左室舒张早期最大血流/二尖瓣心房收缩期最大血流(E/A)、左室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(FS)。

1.3.3 心肌组织活性氧水平测定 心肌活性氧水平测定严格按照试剂盒厂家说明书进行: 将新鲜取得的心脏标本用 PBS 洗净, 准确称取 50 mg 心肌组织加入缓冲液后用匀浆器匀浆, 1000×g, 4℃离心 10 min, 取上清, 加入探针后混匀, 37℃避光孵育 30 min, 置于酶标仪中于激发波长 488 nm, 发射波长 530 nm 处检测荧光强度。

1.3.4 免疫组化 采用即用型 SABC 免疫组化试剂盒, 主要按以下实验步骤进行: 1) 脱蜡、水化; 2) 封闭内源性过氧化物酶; 3) 抗原修复; 4) 封闭非特异性抗原; 5) 滴加适当稀释的第一抗体; 6) 滴加生物素化羊抗兔 IgG; 7) 滴加链霉亲和素; 8) DAB 显色, 苏木素复染; 9) 脱水、透明、封片; 10) 图像采集与处理。

1.3.5 Western blot 准备蛋白样品, 98℃变性后冰上冷却, SDS-PAGE 电泳后使用半干转膜系统进行转膜, 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 1.5 h。一抗 4℃孵育过夜, TBST 洗涤 10 min, 3 次。二抗室温孵育 1 h, TBST 洗涤 10 min, 3 次。加入化学发光底剂至膜的正表面, 采用 Bio-Rad ChemiDoc XRS+ 成像系统进行拍照分析。

1.4 统计学处理

运用 SPSS22.00 软件进行统计学分析。计量资料以用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 检验水准 α 为 0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

对照组大鼠在整个实验过程中状态良好, 刺激反应正常, 进食、饮水情况好, 体重正常增长, 毛发光泽。模型组大鼠 STZ 腹腔注射后, 体重质量逐渐降低, 且饮水量和小便量明显增多, 体毛光泽减弱, 精神萎靡, 刺激反应性降低。与模型组大鼠相比, 不同剂量阿托伐他汀干预组大鼠上述情况均有不同程度好转。与对照组大鼠相比, 模型组及不同剂量阿托伐他汀组大鼠血清总胆固醇、甘油三酯水平显著升高($P < 0.01$), 而与模型组大鼠相比, 不同剂量阿托伐他汀均能显著降低大鼠的总胆固醇、甘油三酯水平($P < 0.01$), 且高剂量阿托伐他汀组的降脂效果更加明显($P < 0.05$)。结果见表 1 及表 2。

表 1 各组大鼠干预前后体质量比较 (mean±s, g)

Table 1 Comparison of body mass before and after intervention (mean±s, g)

Groups	n	baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Control	10	248.51±10.47	291.96±11.17	321.86±21.89	360.34±7.36
Model	10	247.12±10.08	213.39±10.82**	180.49±13.82**	152.72±5.93**
Low-dose group	10	247.68±15.15	221.71±10.23 [#]	210.53±11.86 ^{###}	198.51±20.62 ^{###}
High-dose group	10	238.30±20.66	226.22±6.42 [#]	211.25±14.58 ^{###}	197.33±11.59 ^{###}

Note: ** $P < 0.01$, compared with control; [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$, compared with model.

表 2 各组大鼠干预后总胆固醇、甘油三酯水平比较 (mean±s, mg/dL)
Table 2 Comparison of TC and TG among different groups (mean±s, mg/dL)

Groups	n	TC	TG
Control	10	59.71±5.32	68.70±5.64
Model	10	149.61±16.48**	162.81±13.45**
Low-dose group	10	102.27±5.54 [#]	89.51±6.91 [#]
High-dose group	10	89.04±12.32 ^{#&}	80.75±8.00 ^{#&}

Note: ** $P < 0.01$, compared with control; [#] $P < 0.01$, compared with model; [&] $P < 0.05$, ^{&&} $P < 0.01$, compared with low-dose group.

2.2 各组大鼠心功能情况比较

为评价糖尿病心肌病对心功能到的损害程度以及阿托伐他汀的心脏保护作用,本研究通过多普勒超声检测仪检测了实验过程中大鼠的 E/A、LVEF、FS 值。与对照组相比,模型组大鼠

E/A、LVEF、FS 值明显降低 ($P < 0.05$),而不同剂量阿托伐他汀干预后可一定程度上恢复下降的 E/A、LVEF、FS 值 ($P < 0.05$),且高浓度阿托伐他汀组的效果更加明显 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 各组大鼠干预后 E/A、LVEF、FS 值比较 (mean±s)
Table 3 Comparison of E/A, LVEF and FS among different groups (mean±s, mg/dL)

Groups	n	EA	LVEF(%)	FS(%)
Control	10	2.41±0.39	76.44±2.39	58.72±5.42
Model	10	1.45±0.20**	61.72±5.14**	36.30±3.61**
Low-dose group	10	1.89±0.31 [#]	70.97±7.52 [#]	49.56±5.87 [#]
High-dose group	10	2.17±0.21 ^{#&}	73.93±3.99 [#]	53.25±3.99 [#]

Note: ** $P < 0.01$, compared with control; [#] $P < 0.01$, compared with model; [&] $P < 0.05$, compared with low-dose group.

2.3 各组大鼠心肌组织活性氧水平检测

由活性氧生成增多引起的过度氧化应激是不同原因诱发的心肌损伤中一个共同的病理基础。通过检测造模后和阿托伐他汀干预后大鼠心肌组织中活性氧的水平,本研究发现模型组大鼠心肌组织中活性氧的生成水平明显增多 ($P < 0.01$),而不同剂量阿托伐他汀干预后均可明显降低已经升高的活性氧水平 ($P < 0.01$),但不同剂量阿托伐他汀组间活性氧生成量无显著差别 ($P > 0.05$),详细结果见图 1。

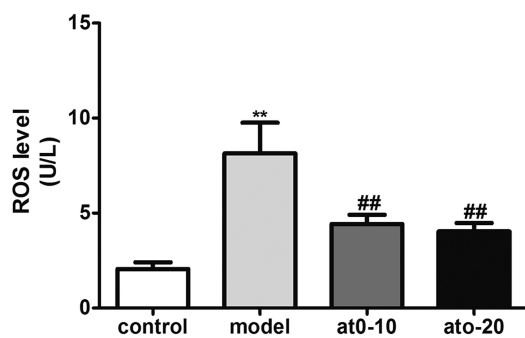


图 1 各组大鼠心肌组织活性氧水平差异

Fig.1 Comparison of ROS level among different groups

Note: ** $P < 0.01$, compared with control; [#] $P < 0.01$, compared with model.

2.4 各组大鼠心肌组织中 RGS6 的表达水平

RGS6 的激活能够介导各种病理刺激引起的心肌组织活性氧生成增多,因此本研究关注了糖尿病心肌病大鼠心肌组织中 RGS6 的表达情况。如图 2 所示,免疫组化实验表明糖尿病心肌病大鼠心肌组织中 RGS6 的表达水平较对照组明显升高,而不同剂量阿托伐他汀干预后 RGS6 表达量均显著下降;

研究中运用 Western blot 方法更加准确地分析了 RGS6 在不同组中的表达差异,结果与免疫组化结果一致,不同剂量阿托伐他汀可显著抑制 RGS6 在心肌组织中的表达水平 ($P < 0.05$) (结果见图 3)。

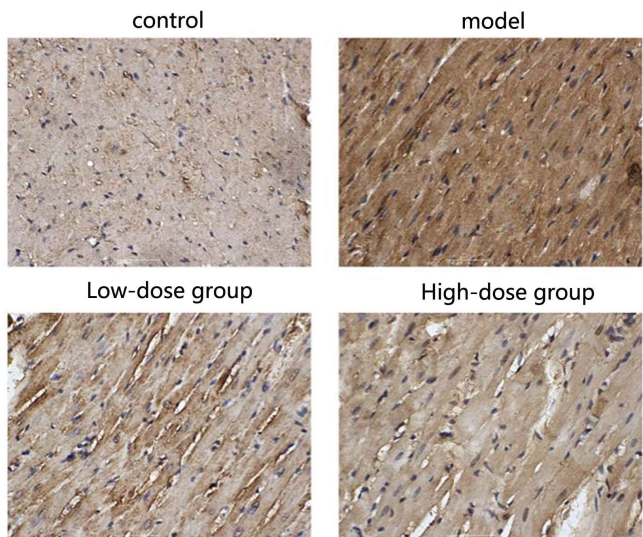


图 2 各组大鼠心肌组织 RGS6 免疫组化结果

Fig.2 Immunohistochemical results of RGS6 level in rat myocardium among different groups

2.5 各组大鼠心肌组织中 NAD(P)H 氧化酶 p47^{phox} 和 p67^{phox} 活性亚单位的表达水平

由于 NAD(P)H 氧化酶的活性增加是导致组织中活性氧水平升高的重要原因,而 RGS6 又是活性氧生成的上游重要调控因子,因此本研究还观察了阿托伐他汀干预对 NAD(P)H 氧化

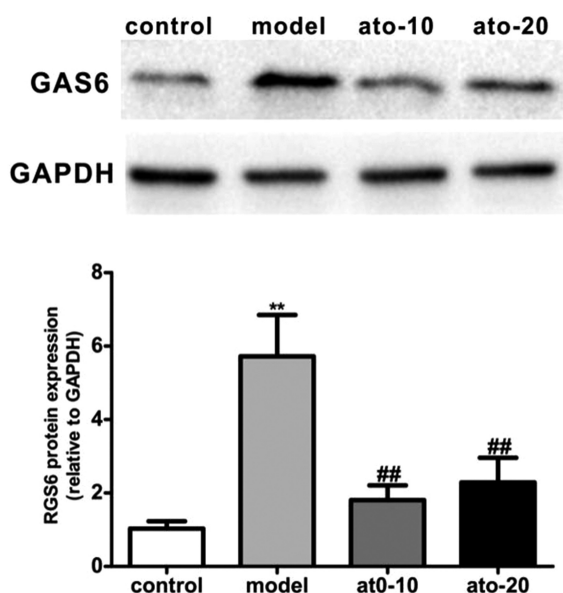
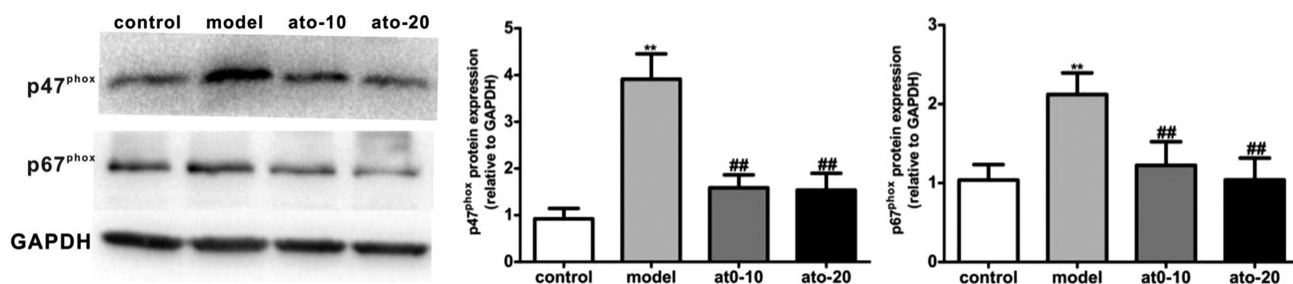


图3 各组大鼠心肌组织 RGS6 表达变化

Fig.3 Comparison of RGS6 level in rat myocardium among different groups

Note: ** $P < 0.01$, compared with control; ## $P < 0.01$, compared with model.图4 各组大鼠心肌组织 p47^{phox} 和 p67^{phox} 表达变化Fig.4 Comparison of p47^{phox} and p67^{phox} level in rat myocardium among different groupsNote: ** $P < 0.01$, compared with control; ## $P < 0.01$, compared with model.

酶活性的调节。结果如图4所示,与对照组相比,模型组大鼠心肌组织中 NAD(P)H 氧化酶活性亚单位 p47^{phox} 和 p67^{phox} 的水平明显升高($P < 0.01$),不同剂量阿托伐他汀干预后均可明显降低 p47^{phox} 和 p67^{phox} 的水平($P < 0.05$),但不同剂量组间 p47^{phox} 和 p67^{phox} 的水平无显著差异($P > 0.05$)。

3 讨论

糖尿病心肌病特发于糖尿病患者,最终导致心肌结构改变及心功能受损,其发病不能由常见的高血压心脏病、动脉粥样硬化性心脏病、病毒性心肌病等解释^[19]。糖尿病心肌病的发病机制十分复杂,但普遍认为与高血压及高血脂引起的氧化应激水平升高有着密不可分的关系^[20]。此外,心肌细胞线粒体功能失调、炎症、细胞凋亡等均与糖尿病心肌病的发病机理相关^[21,22]。在实验动物模型中,多种干预策略,如通过相关抑制剂或者基因敲除的手段进行抗氧化、抗凋亡治疗等均能够明显改善糖尿病心肌病导致的心功能异常,但是如何将这些治疗手段上升到临床应用的水平仍然进一步研究。阿托伐他汀作为一种临床上治疗动脉粥样硬化性疾病的一线用药,其安全性已得到多年的临床检验^[23]。并且近年来已有多篇文献报道了他汀类药物除降

脂外的心血管药理作用。如瑞舒伐他汀能够通过激活 PI3K-Akt-GSK-3 β 通路来改善缺血再灌注引起的心肌损伤^[24]。长期服用他汀类药物可以明显保护急性心肌梗塞发生后的微血管完整性从而提高心肌灌注水平并减少心肌梗死面积^[25,26]。因此,本研究考察了阿托伐他汀是否具有改善糖尿病心肌病大鼠心功能的作用。与以往关于他汀类药物心血管保护作用的报道一致,本研究结果显示阿托伐他汀可显著改善糖尿病心肌病引起的心功能损伤,提示其可以作为一种预防糖尿病心肌病发生的药物用于糖尿病患者中。

在确定了阿托伐他汀在糖尿病心肌病大鼠模型中具有心脏保护作用后,本研究进一步探讨了其可能的作用靶点。活性氧在心血管组织中的生成增多是多种心血管疾病发生的最早期改变^[27,28],前文也已提到了活性氧增多引起的氧化应激水平升高在糖尿病心肌病发病中的核心作用,因此本研究中也考察了阿托伐他汀对糖尿病心肌病大鼠心肌组织中活性氧水平的影响,结果发现阿托伐他汀可显著降低糖尿病心肌病大鼠心肌组织的活性氧水平,由于本研究中还同时检测到阿托伐他汀干预后心肌组织中中介导活性氧生成的 NAD(P)H 氧化酶的活性亚单位 p47^{phox} 和 p67^{phox} 的水平明显下降,因此提示阿托伐他汀可

能通过降低心肌组织中异常升高的氧化应激水平而对抗糖尿病引起的心肌损伤。已有文献报道了 RGS 家族成员在不同的细胞模型和动物模型中能够通过调节 NAD(P)H 氧化酶的活性而参与病理状态下的活性氧生成^[29,30]。在心肌组织中,RGS 家族成员 RGS6 特异性高表达,因此本研究通过免疫组化和 Western blot 的方法检测了糖尿病心肌病大鼠心肌组织中 RGS6 的表达水平以及阿托伐他汀干预对其表达的影响。研究结果证实阿托伐他汀能够显著抑制糖尿病心肌病大鼠心肌组织中异常升高的 RGS6 的水平,表明了阿托伐他汀的心肌保护作用机制可能是通过对 RGS6/ NAD(P)H 氧化酶 / 活性氧生成通路的抑制来发挥作用的。

综上所述,阿托伐他汀对糖尿病心肌病大鼠具有明确的心脏保护作用,能够显著改善糖尿病引起的心功能损伤。阿托伐他汀在糖尿病心肌病大鼠中的心脏保护作用可能与其对心肌细胞中 RGS6/ NAD (P)H 氧化酶 / 活性氧生成通路的抑制有关。由于他汀类药物具有调脂、抗炎等一系列心血管保护作用,因此阿托伐他汀有望成为今后糖尿病患者预防心肌病发生的一种有效的预防用药。而 RGS6 作为心肌细胞中介导活性氧生

成的重要节点,也有可能成为今后心血管药物研发的一个潜在靶点。

参考文献(References)

- [1] Sousa GR, Pober D, Galderisi A, et al. Glycemic Control, Cardiac Autoimmunity, and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(6): 730-743
- [2] Gupte M, Lal H, Ahmad F, et al. Chronic Neuregulin-1beta Treatment Mitigates the Progression of Postmyocardial Infarction Heart Failure in the Setting of Type 1 Diabetes Mellitus by Suppressing Myocardial Apoptosis, Fibrosis, and Key Oxidant-Producing Enzymes [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 887-899
- [3] Lorenzo-Almoros A, Tunon J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 28
- [4] Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 8-24
- [5] Yang X, Li X, Lin Q, et al. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK3CA[J]. *Gene*, 2019, 143995
- [6] Yang D, Wang Y, Jiang M, et al. Downregulation of Profilin-1 Expression Attenuates Cardiomyocytes Hypertrophy and Apoptosis Induced by Advanced Glycation End Products in H9c2 Cells [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9716087
- [7] Chirinos JA, Bhattacharya P, Kumar A, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e11457
- [8] Svaneson M, Rollefstad S, Klow NE, et al. Effects of long-term statin-treatment on coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e226479
- [9] Horodinschi RN, Stanescu A, Bratu OG, et al. Treatment with Statins in Elderly Patients[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(11)
- [10] Pirro M, Simental-Mendia LE, Bianconi V, et al. Effect of Statin Therapy on Arterial Wall Inflammation Based on 18F-FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1)
- [11] Wu L, Zhao L, Zheng Q, et al. Simvastatin attenuates hypertrophic responses induced by cardiotrophin-1 via JAK-STAT pathway in cultured cardiomyocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 284(1-2): 65-71
- [12] Gonzalez-Herrera F, Cramer A, Pimentel P, et al. Simvastatin Attenuates Endothelial Activation through 15-Epi-Lipoxin A4 Production in Murine Chronic Chagas Cardiomyopathy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3)
- [13] Sun J, Zhang C, Zhang Z. Atorvastatin attenuates cardiac hypertrophy through AMPK/miR-143-3p/Bcl2 axis [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 1-7
- [14] Gao G, Jiang S, Ge L, et al. Atorvastatin Improves Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction by Modulating Hsp70, Akt, and MAPK Signaling Pathways[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(4): 223-231
- [15] Patane S. Regulator of G-protein signaling 6 (RGS6) in cardiology and oncology[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 99-102
- [16] Wydeven N, Posokhova E, Xia Z, et al. RGS6, but not RGS4, is the dominant regulator of G protein signaling (RGS) modulator of the parasympathetic regulation of mouse heart rate[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(4): 2440-2449
- [17] Stewart A, Maity B, Fisher RA. Two for the Price of One: G Protein-Dependent and -Independent Functions of RGS6 In Vivo[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 133: 123-151
- [18] Huang J, Yang J, Maity B, et al. Regulator of G protein signaling 6 mediates doxorubicin-induced ATM and p53 activation by a reactive oxygen species-dependent mechanism [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6310-6319
- [19] Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 140(19): 1569-1577
- [20] Khanra R, Dewanjee S, K DT, et al. *Abroma augusta* L. (Malvaceae) leaf extract attenuates diabetes induced nephropathy and cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 6
- [21] Othman AI, El-Sawi MR, El-Missiry MA, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide- induced diabetic rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 362-373
- [22] Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, et al. Simvastatin Ameliorates Diabetic Cardiomyopathy by Attenuating Oxidative Stress and Inflammation in Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1092015
- [23] Niezgoda A, Winnicki A, Kosmalski T, et al. The Evaluation of Vitiligious lesions Repigmentation after the Administration of Atorvastatin calcium salt and Simvastatin-acid sodium salt in patients with active vitiligo (EVRAAS), a pilot study: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 78
- [24] Liu CW, Yang F, Cheng SZ, et al. Rosuvastatin postconditioning protects isolated hearts against ischemia-reperfusion injury: The role of radical oxygen species, PI3K-Akt-GSK-3beta pathway, and mitochondrial permeability transition pore[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(1): 3-9
- [25] Arinze N, Farber A, Sachs T, et al. The effect of statin use and intensity on stroke and myocardial infarction after carotid endarterectomy[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(5): 1398-1405
- [26] Tian Y, Linden J, French BA, et al. Atorvastatin at reperfusion reduces myocardial infarct size in mice by activating eNOS in bone marrow-derived cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114375
- [27] Xu T, Ding W, Ji X, et al. Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9030563
- [28] Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 1-19
- [29] Romero M, Jimenez R, Toral M, et al. Vascular and Central Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-beta Attenuates Angiotensin II-Induced Hypertension: Role of RGS-5[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358(1): 151-163
- [30] Lee HK, Park DW, Bae JH, et al. RGS2 is a negative regulator of STAT3-mediated Nox1 expression[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(3): 803-809