

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.04.003

阿托伐他汀预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心室重构、炎症反应和氧化应激的影响*

赵 灿¹ 王永亮¹ 沈絮华¹ 彭 晖¹ 吴永全²

(1 首都医科大学附属北京友谊医院心内科 北京 100050; 2 首都医科大学附属北京安贞医院心内科 北京 100029)

摘要 目的:研究阿托伐他汀预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心室重构、炎症反应和氧化应激的影响。**方法:**选取 90 只 SD 级大鼠进行研究,将其随机分成假手术组、缺血再灌注组、阿托伐他汀组,每组 30 只。假手术组与缺血再灌注组大鼠予以生理盐水(5 mL/d)连续灌胃 7d 处理,阿托伐他汀组予以阿托伐他汀 20 mg/(kg·d)连续灌胃 7 d,上述干预结束后,缺血再灌注组与阿托伐他汀组大鼠通过阻断大鼠冠状动脉左前降支的方式建立心肌缺血再灌注损伤模型。比较三组大鼠心室重构指标水平、炎症反应以及氧化应激相关指标水平。**结果:**缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的左室相对重量、右室相对重量、室间隔厚度、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)水平均高于假手术组,且阿托伐他汀组大鼠上述指标均低于缺血再灌注组(均 $P < 0.05$);缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠白介素-10(IL-10)、超氧化物歧化酶(SOD)水平低于假手术组,且阿托伐他汀组大鼠 IL-10、SOD 水平高于缺血再灌注组(均 $P < 0.05$)。**结论:**阿托伐他汀预处理可有效预防心肌缺血再灌注损伤大鼠心室重构,同时可在一定程度上改善大鼠的炎症反应和氧化应激反应。

关键词:心肌缺血再灌注损伤;阿托伐他汀;心室重构;炎症反应;氧化应激

中图分类号:R-33;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)04-614-04

Effects of Atorvastatin Preconditioning on Ventricular Remodeling, Inflammatory Response and Oxidative Stress in Rats with Myocardial Ischemia-reperfusion Injury*

ZHAO Can¹, WANG Yong-liang¹, SHEN Xu-hua¹, PENG Hui¹, WU Yong-quan²

(1 Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China;

2 Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of atorvastatin preconditioning on ventricular remodeling, inflammatory response and oxidative stress in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury. **Methods:** 90 SD rats were selected for study, they were randomly divided into sham operation group, ischemia-reperfusion group and atorvastatin group, 30 in each group. The rats in the sham operation group and the ischemia-reperfusion group were treated with normal saline (5 mL/d) continuous gavage for 7 days. Atorvastatin group was given atorvastatin at 20 mg/(kg·d) continuous gavage for 7 days. After the above intervention, the ischemia-reperfusion group and atorvastatin group established the myocardial ischemia-reperfusion injury model by blocking the left anterior descending branch of the coronary artery. The indexes of ventricular remodeling, inflammatory response and oxidative stress in the three groups were compared. **Results:** The relative weight of left ventricle, relative weight of right ventricle, ventricular septal thickness, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β), malondialdehyde (MDA), lactate dehydrogenase (LDH) of rats in the ischemia-reperfusion group and atorvastatin group were higher than those in the sham operation group, and all above indexes of rats in the atorvastatin group were lower than the ischemia-reperfusion group (all $P < 0.05$). The levels of interleukin-10(IL-10) and superoxide dismutase (SOD) of rats in the ischemia-reperfusion group and atorvastatin group were lower than those in the sham operation group, and the levels of IL-10, SOD in the atorvastatin group were higher than the ischemia-reperfusion group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Atorvastatin preconditioning can effectively prevent ventricular remodeling in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury, and improve the inflammatory response and oxidative stress in rats to a certain extent.

Key words: Myocardial ischemia reperfusion injury; Atorvastatin; Ventricular remodeling; Inflammatory response; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)04-614-04

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7145214)

作者简介:赵灿(1985-),男,博士,主治医师,研究方向:心肌缺血再灌注,E-mail: fangcanz@126.com

(收稿日期:2020-05-27 接受日期:2020-06-23)

前言

心肌缺血再灌注损伤属于临床较为常见的一种病理生理表现,其发病机制可能和自由基生成增多、心肌纤维能力代谢障碍、一氧化氮增加、血管内皮细胞功能紊乱及中性粒细胞激活等多种因素密切相关^[1,2],其中细胞凋亡可能在心肌缺血再灌注损伤的发病过程中起着至关重要的作用^[3-5]。有相关报道证实,减少心肌细胞的凋亡有利于改善心肌缺血再灌注损伤的预后^[6],其中氧化应激以及炎症反应均在心肌细胞凋亡过程中起着至关重要的作用。随着近年来相关研究的日益深入,越来越多的学者发现阿托伐他汀具有显著的心血管保护作用^[7,8]。目前阿托伐他汀对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响机制尚不完全明确,而氧化应激及炎症反应指标与此凋亡过程密切相关,鉴于此,本文通过研究阿托伐他汀预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心室重构、炎症反应和氧化应激的影响,旨在探讨阿托伐他汀作用于心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡的可能影响机制,现作以下报道。

1 材料与方法

1.1 实验动物来源及分组

选取 90 只 SD 级大鼠进行研究,将其随机分成假手术组、缺血再灌注组、阿托伐他汀组,每组 30 只。体质量为 200~250 g,平均(231.12±10.37)g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号 SCXK(京)2016-0011 号。

1.2 研究方法

1.2.1 造模前的预处理 造模前 7 d,假手术组与缺血再灌注组大鼠分别予以生理盐水 5 mL/d 灌胃处理,阿托伐他汀组予以阿托伐他汀 20 mg/(kg·d)灌胃,连续 7 d。

1.2.2 结扎大鼠冠状动脉左前降支法构建心肌缺血再灌注损伤模型 以乙醚对大鼠进行麻醉,取仰卧位固定在手术台上。开胸部位选择左侧 3~4 肋间,彻底暴露心脏,明确冠状动脉左前降支部位后采用 0 号线对左冠脉实施结扎处理,30 min 后二次开胸,通过剪断丝线的方式保证血流再通,复灌 120 min。假手术

组仅穿线,不予以结扎。所有大鼠术前禁食、禁水,麻醉完成后实施气管插管,连接动物呼吸机维持呼吸。开放尾静脉输液,实时监测心电图、心率以及中心动脉压。造模成功标准:松开结扎线恢复冠状动脉血量,缺血部位心肌颜色逐渐恢复正常,抬高的 ST 段下降。

1.2.3 相关指标的检测 (1)心室重构相关指标检测:于术后 28 d 称重,分别处死三组大鼠,分离心脏后称取其重量,将左右心室重量和体重的比值记作左右心室相对重量,通过千分尺完成对室间隔厚度的测量。(2)炎症因子检测:处死时收集其血液,经 3800 r/min 离心处理 12 min 后采用酶联免疫吸附法主要检测指标为肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10),具体操作务必以试剂盒说明书进行,相关试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。(3)氧化应激相关指标水平检测:心室重构指标检测完成后,低温环境下将心肌组织研磨成匀浆,以化学比色法检测三组大鼠心肌内超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD),乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)以及丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的浓度,LDH 以酶联免疫吸附法进行检测,SOD 以黄嘌呤氧化酶法检测,MDA 则以硫代巴比妥酸法检测,相关试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,具体操作务必遵循相关试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

文中数据应用 SPSS 22.0 软件分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较行 F 检验,计数资料以%表示,实施 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠的心室重构相关指标对比

缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的左室相对重量、右室相对重量、室间隔厚度均高于假手术组,且阿托伐他汀组大鼠的左室相对重量、右室相对重量、室间隔厚度均低于缺血再灌注组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 三组大鼠的心室重构相关指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of indexes related to ventricular remodeling in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Relative weight of left ventricle (mg/g)	Relative weight of right ventricle (mg/g)	Ventricular septal thickness (mm)
Sham operation group	30	1.24±0.23	0.18±0.11	1.25±0.35
Ischemia-reperfusion group	30	1.98±0.34 [#]	0.40±0.214 [#]	2.04±0.404 [#]
Atorvastatin group	30	1.52±0.314 ^{*#}	0.27±0.094 ^{*#}	1.66±0.374 ^{*#}
F	-	6.077	8.305	11.052
P	-	0.001	0.000	0.000

Notes: Compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$; Compared with the ischemia-reperfusion group, ^{*} $P < 0.05$.

2.2 三组大鼠炎症因子水平对比

缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的 TNF- α 、IL-1 β 水平均高于假手术组,而 IL-10 水平低于假手术组(均 $P < 0.05$);阿托伐他汀组大鼠的 TNF- α 、IL-1 β 水平均低于缺血再灌注组,而 IL-10 水平高于缺血再灌注组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 三组大鼠氧化应激相关指标水平对比

缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的 MDA、LDH 均高于假手术组,SOD 均低于假手术组(均 $P < 0.05$),且阿托伐他汀组大鼠的 MDA、LDH 低于缺血再灌注组,SOD 高于缺血再灌注组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 2 三组大鼠炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of inflammatory factor levels in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TNF- α (ng/mL)	IL-1 β (ng/mL)	IL-10(pg/mL)
Sham operation group	30	5.72 $\pm$ 1.44	1.35 $\pm$ 0.12	55.29 $\pm$ 5.28
Ischemia-reperfusion group	30	52.30 $\pm$ 8.01 [#]	13.05 $\pm$ 1.34 [#]	21.05 $\pm$ 6.92 [#]
Atorvastatin group	30	26.75 $\pm$ 4.22 ^{*#}	6.28 $\pm$ 0.84 ^{*#}	40.78 $\pm$ 6.11 ^{*#}
F	-	24.020	18.934	20.495
P	-	0.001	0.000	0.000

Notes: Compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$; Compared with the ischemia-reperfusion group, ^{*} $P < 0.05$.

表 3 三组大鼠氧化应激相关指标水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of indexes related to oxidative stress in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MDA(U/mL)	SOD(U/mL)	LDH(μ L)
Sham operation group	30	2.01 $\pm$ 0.24	78.22 $\pm$ 10.20	184.28 $\pm$ 25.96
Ischemia-reperfusion group	30	5.01 $\pm$ 0.53 [#]	53.28 $\pm$ 9.25 [#]	307.22 $\pm$ 51.83 [#]
Atorvastatin group	30	3.44 $\pm$ 0.25 ^{*#}	68.30 $\pm$ 9.57 ^{*#}	255.97 $\pm$ 37.85 ^{*#}
F	-	21.305	17.394	26.926
P	-	0.000	0.000	0.000

Notes: Compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$; Compared with the ischemia-reperfusion group, ^{*} $P < 0.05$.

3 讨论

既往研究指出,心肌缺血再灌注损伤的发生可能与炎症因子、黏附分子表达以及内皮损伤等密切相关^[9-11]。炎症反应最早可发生于心肌缺血出现时,而再灌注的发生可导致上述炎症反应加重,进一步刺激促炎因子的生成、释放,继而促进疾病的进展^[12]。由此可见,炎症反应可能在心肌缺血再灌注损伤过程中起着至关重要的作用^[13]。而如何有效改善炎症反应,或许对心肌缺血再灌注损伤具有抑制作用。阿托伐他汀是目前临床上广泛用以调脂的有效药物之一,而随着相关研究的不断深入,不少研究报道证实该药具有改善内皮功能、抑制炎症反应以及稳定动脉粥样硬化斑块等作用^[14-16]。不少相关研究报道更是提示了他汀类药物在改善心肌缺血再灌注损伤中的效果显著^[17-19],且有动物实验提示,在AMI前期采用大剂量的他汀类药物可促使再灌注后心肌梗死面积减小,同时有助于心功能的改善^[20-22]。

本文结果表明,缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的左室相对重量、右室相对重量、室间隔厚度均高于假手术组,且阿托伐他汀组大鼠的左室相对重量、右室相对重量、室间隔厚度均低于缺血再灌注组,这和刘兆奕等人的研究结果相吻合^[23],即阿托伐他汀预处理可显著改善心肌缺血再灌注损伤大鼠的心室重构,分析原因,笔者认为阿托伐他汀预处理可在一定程度上增加核转录因子 NF-E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)的表达,进一步增强心肌清除自由基的能力,从而降低心肌凋亡,减轻再灌注损伤,最终达到改善心室重构的目的^[24-25]。此外,缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的 TNF- α 、IL- β 水平均高于假手术组,IL-10 水平低于假手术组,且阿托伐他汀组大鼠的 TNF- α 、IL-1 β 水平均低于缺血再灌注组,IL-10 水平高于缺血再灌注组,提示阿托伐他汀预处理可显著抑制大

鼠再灌注心肌炎症反应,究其原因,可能和阿托伐他汀有效抑制核转录因子 - κ B(Nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)的表达有关,发生心肌缺血再灌注后,NF- κ B 于多种细胞中均有所表达,可发挥调控多种因子的功能,其对氧化还原状态敏感,且对炎症反应、免疫应答以及细胞凋亡均有不同程度的调节作用,更是介导炎症反应的新的作用靶点,随着 NF- κ B 表达的增高,会促进 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的活化,同时对 IL-10 等多种抗炎因子的活性起到抑制作用,因此 TNF- α 、IL-1 β 水平升高,IL-10 水平降低,而阿托伐他汀通过对 NF- κ B 表达的有效抑制,减轻了炎症反应,因此 TNF- α 、IL-1 β 水平降低,IL-10 水平升高^[26-28]。另外,缺血再灌注组、阿托伐他汀组大鼠的 MDA、LDH 均高于假手术组,SOD 均低于假手术组,且经阿托伐他汀预处理后大鼠的 MDA、LDH 低于缺血再灌注组,SOD 高于缺血再灌注组,说明阿托伐他汀预处理可显著减轻心肌缺血再灌注损伤大鼠的氧化应激反应,其中主要原因可能在于:阿托伐他汀可有效增强过氧化氢酶、一氧化氮合酶等抗氧化酶的活性,进一步达到减轻氧化应激反应的目的^[29-30]。然而,本研究因研究时间有限,并未研究分析不同浓度的阿托伐他汀对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响,今后将增设不同浓度阿托伐他汀对心肌缺血再灌注损伤大鼠作用效果的考察,以期获取更为精确全面的数据。

综上所述,阿托伐他汀预处理可有效改善心肌缺血再灌注损伤大鼠心室重构,其可能作用机制与调节炎症以及氧化应激反应有关。

参考文献(References)

- [1] Jiang T, You H, You D, et al. A miR-1275 mimic protects myocardiocyte apoptosis by regulating the Wnt/NF- κ B pathway in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion-induced myocardial injury [J].

- Mol Cell Biochem, 2020, 466(1): 129-137
- [2] Alencar AKN. Antioxidant Effects of Euterpe Oleracea Mart.(Açai) on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Would it Represent a Good Way To Follow[J]. Arq Bras Cardiol, 2020, 114(1): 87-89
- [3] Li J, Zhou W, Chen W, et al. Mechanism of the hypoxia inducible factor 1/hypoxic response element pathway in rat myocardial ischemia/diazoxide post conditioning [J]. Mol Med Rep, 2020, 21 (3): 1527-1536
- [4] Amini N, Sarkaki A, Dianat M, et al. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(6): 1059-1066
- [5] Xing X, Guo S, Zhang G, et al. miR-26a-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(2): 9106-9108
- [6] Yang M, Mao G, Ouyang L, et al. Crocetin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating inflammation and the unfolded protein response[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(2): 641-648
- [7] 陈瑜, 秦艳. 目标剂量螺内酯联合阿托伐他汀对老年慢性心力衰竭患者心室重构及心功能的影响 [J]. 广西医学, 2018, 40(21): 2548-2551
- [8] 许永梅. 不同剂量阿托伐他汀对急性心肌梗死患者心室重构和血小板活化的影响[J]. 中国基层医药, 2018, 25(14): 1824-1828
- [9] Cui ZH, Zhang XJ, Shang HQ, et al. Glutamine protects myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(1): 444-451
- [10] Abudunaibi M, Mulati A, Aisikaer S, et al. Myocardial protective effects of Munziq in myocardial ischemia-reperfusion injury rats with abnormal savda syndrome[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 3426-3435
- [11] Wu H, Tang Q, Yang J, et al. Atorvastatin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 4915-4923
- [12] Liang J, Yin K, Cao X, et al. Attenuation of Low Ambient Temperature-Induced Myocardial Hypertrophy by Atorvastatin via Promoting Bcl-2 Expression[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1): 286-295
- [13] Chen L, Cai P, Cheng Z, et al. Pharmacological postconditioning with atorvastatin calcium attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by phosphorylating GSK3 β [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 25-34
- [14] Pei WN, Hu HJ, Liu F, et al. C-reactive protein aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of extracellular-signal-regulated kinase 1/2 [J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15 (7): 492-503
- [15] Cao B, Bi G, Wang Y, et al. Pharmacology of atorvastatin on myocardial ischemia-reperfusion in rats and drug effect analysis [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5): 2443-2447
- [16] García-Méndez RC, Almeida-Gutiérrez E, Serrano-Cuevas L, et al. Reduction of No Reflow with a Loading Dose of Atorvastatin before Primary Angioplasty in Patients with Acute ST Myocardial Infarction [J]. Arch Med Res, 2018, 49(8): 620-629
- [17] 孙磊, 孟锦, 赵宏伟, 等. 不同剂量阿伐他汀联合阿司匹林治疗原发性高血压并动脉粥样硬化的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 681-684
- [18] Reichert K, Pereira do Carmo HR, Gallucci Torina A, et al. Correction: Atorvastatin Improves Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction by Interfering with Collagen Metabolism[J]. PLoS One, 2017, 12(2): 172453-172455
- [19] Lu J, Hao J, Du H, et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(1): 47-60
- [20] Lu J, Liu F, Liu D, et al. Amlodipine and atorvastatin improved hypertensive cardiac hypertrophy through regulation of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa B/osteoprotegerin system in spontaneous hypertension rats [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(11): 1237-1249
- [21] Chen Y, Chang Y, Zhang N, et al. Atorvastatin Attenuates Myocardial Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats via the C/EBP β /PGC-1 α /UCP3 Pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46 (3): 1009-1018
- [22] Wang YY, Cheng XD, Jiang H, et al. Effect of atorvastatin on pulmonary arterial hypertension in rats through PI3K/AKT signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23): 10549-10556
- [23] 刘兆奕, 刘丽敏. 阿托伐他汀对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(1): 22-25
- [24] 郑学鹏, 刘慧峰, 华先平, 等. 阿托伐他汀对射血分数保留型慢性心力衰竭患者心室重构及血清几丁质酶 3 样蛋白 1 和基质金属蛋白酶 9 水平的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(4): 489-492
- [25] 李伟刚, 刘素阁, 齐亚娟, 等. 阿托伐他汀对射血分数保留慢性心力衰竭患者心室重构及 CHI3L1 和 MMP-9 水平的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(12): 930-933
- [26] Yu B, Liu D, Zhang H, et al. Anti-hypertrophy effect of atorvastatin on myocardium depends on AMPK activation-induced miR-143-3p suppression via Foxo1 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 11 (106): 1390-1395
- [27] An L, An S, Jia Z, et al. Atorvastatin improves left ventricular remodeling and cardiac function in rats with congestive heart failure by inhibiting RhoA/Rho kinase-mediated endothelial nitric oxide synthase [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 960-966
- [28] 史晓静, 赵琳, 王高频, 等. 羟基红花黄色素 A 联合阿托伐他汀对抗大鼠缺血再灌注心肌炎症反应和凋亡 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 170-172
- [29] Xu JY, Qian HY, Huang PS, et al. Transplantation efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells combined with atorvastatin for acute myocardial infarction (TEAM-AMI): rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, Phase II TEAM-AMI trial[J]. Regen Med, 2019, 14(12): 1077-1087
- [30] 魏刚, 包小敏, 张英, 等. 阿托伐他汀与一氧化氮供体分子 3 联用对动脉粥样硬化易损斑块模型大鼠炎症及氧化应激指标的影响 [J]. 中国药房, 2019, 30(3): 338-343