

普罗布考联合瑞舒伐他汀对脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及炎症因子的影响

董晓柳, 朱丽霞, 徐士军

(唐山市人民医院神经内科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 普罗布考; 瑞舒伐他汀; 脑梗死; 糖尿病; 颈动脉粥样硬化斑块

[摘要] **目的** 探讨普罗布考联合瑞舒伐他汀对脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂、炎症因子的影响。**方法** 选取脑梗死合并糖尿病患者 146 例, 采用随机数字表法分为两组, 73 例患者采用瑞舒伐他汀治疗为对照组, 73 例患者采用普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗为观察组, 比较两组患者颈动脉超声检查结果、血脂指标变化情况、炎症因子变化情况、S100 β 与 NIHSS 评分变化情况及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 两组患者颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉内膜斑块面积、易损斑块检出率、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、S100 β 、尿微量白蛋白、NIHSS 评分均显著降低, 高密度脂蛋白胆固醇均显著增加。观察组患者颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉内膜斑块面积、易损斑块检出率、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、S100 β 、尿微量白蛋白、NIHSS 评分均明显低于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者不良反应 (肾功能异常、头晕头痛、皮疹、肌痛、恶心呕吐、胃肠道反应) 发生率与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 普罗布考联合瑞舒伐他汀是治疗脑梗死合并糖尿病的有效方案, 能减小颈动脉粥样硬化斑块, 改善血脂状况, 降低炎症因子水平, 具有较高安全性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Influence of Probucol Combined with Rosuvastatin on Carotid Atherosclerotic Plaque, Blood Lipid, Inflammatory Factor in Patients with Cerebral Infarction Complicated with Diabetes Mellitus

DONG Xiao-Liu, ZHU Li-Xia, and XU Shi-Jun

(Department of Internal Neurology, The people's Hospital of Tangshan City, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] Probucol; Rosuvastatin; Cerebral Infarction; Diabetes Mellitus; Carotid Atherosclerosis Plaque

[ABSTRACT] **Aim** To investigate influence of probucol combined with rosuvastatin on carotid atherosclerotic plaque, blood lipid, inflammatory factor in patients with cerebral infarction complicated with diabetes mellitus. **Methods** 146 patients with cerebral infarction complicated with diabetes mellitus were selected in hospital from December 2011 to December 2013, who were randomly divided into two groups. 73 patients were treated with rosuvastatin as control group. 73 patients were treated with probucol combined with rosuvastatin as observation group. Carotid artery ultrasound results, serum lipid index changes, inflammatory factor changes, S100 β and NIHSS score changes, adverse reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, carotid artery intima-media thickness (CAIMT), carotid intimal plaque area, detection rate of vulnerable plaque, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), S100 β , urine micro albumin, NIHSS score reduced significantly in two groups, while high density lipoprotein cholesterol (HDLC) increased significantly. CAIMT, carotid intimal plaque area, detection rate of vulnerable plaque, TC, TG, LDLC, hs-CRP, IL-6, TNF- α , S100 β , urine micro albumin, NIHSS score in observation group were significantly lower than

[收稿日期] 2015-03-02

[修回日期] 2015-05-14

[作者简介] 董晓柳, 硕士, 主治医师, 研究方向为普罗布考对老年动脉硬化患者基因表达及认知功能的研究, E-mail 为 28710694@qq.com。朱丽霞, 副主任护师, 研究方向为运动疗法对脑梗死偏瘫步态的影响, E-mail 为 12128012@qq.com。徐士军, 硕士, 副主任医师, 研究方向为药物对老年患者踝肱指数的影响, E-mail 为 xushijun00000@163.com。

control group, while HDLC was significantly higher than control group. Differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant difference between observation group and control group in incidence of adverse reactions (abnormal liver and kidney function, dizziness headache, rash, myalgia, nausea and vomiting, gastrointestinaltract reaction, $P > 0.05$). **Conclusion** Probuco combined with rosuvastatin is an effective method in treatment of cerebral infarction complicated with diabetes mellitus, which can reduce carotid atherosclerotic plaque and improve blood lipid status, decrease inflammatory factor level and has high safety.

脑梗死是临床常见病,高发于老年人^[1],具有起病急、病情进展快、致残率高、致死率高等特点,能够直接危及患者的生命。合并糖尿病,会恶化脑梗死患者的病情^[2],增加治疗的难度。在疾病发展的前期,颈动脉会出现不同程度的动脉粥样硬化,形成斑块^[3],因而通过监测颈动脉粥样硬化斑块状况,就可了解到患者病情。瑞舒伐他汀是一种传统的他汀类药物,具有较好的降脂效果,能够显著改善机体的血脂状况^[4]。普罗布考是一种新型的降脂药物,可有效促进载脂蛋白 E mRNA 的表达而降低血浆胆固醇,还具有抗炎、抗平滑肌增殖的效果^[5]。为了探讨普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块的临床效果,此次研究选取 2011 年 12 月至 2013 年 12 月诊治的脑梗死合并糖尿病患者 146 例,采用随机数字表法分为两组,实施不同的治疗方案进行对比分析,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本院 2011 年 12 月至 2013 年 12 月诊治的脑梗死合并糖尿病患者 146 例,脑梗死均符合第四届全国脑血管病学术会议制定的临床诊断标准^[6],均为动脉粥样硬化血栓性脑梗死。糖尿病均符合《中国 2 型糖尿病防治指南》的临床诊断标准^[7],排除患有其他心肺疾病、肝肾疾病、血液性疾病、免疫性疾病、精神疾病、药物过敏的患者。采用随机数字表法分为两组,对照组患者 73 例,年龄为 53 ~ 72 (61.5 ± 4.7) 岁,体质量为 40 ~ 78 (58.3 ± 6.2) kg,糖尿病病程为 3 ~ 18 (5.7 ± 1.6) 年,其中男性 48 例,女性 25 例;高脂血症 2 例,颈动脉狭窄 $> 50\%$ 23 例,多发软斑块或大粥样硬化斑块伴溃疡 8 例。观察组患者 73 例,年龄为 51 ~ 74 (61.8 ± 6.3) 岁,体质量为 41 ~ 77 (57.9 ± 5.6) kg,糖尿病病程为 2 ~ 19 (5.8 ± 1.7) 年,其中男性 47 例,女性 26 例;高脂血症 3 例,颈动脉狭窄 $> 50\%$ 21 例,多发软斑块或大粥样硬化斑块伴溃疡 9 例。两组患者间基础情况(年龄、性别、体质量、糖尿病病程等)差异均无统计

学意义($P > 0.05$),具有可比性。此次研究已取得患者及家属同意,且经医院伦理委员会通过。

1.2 治疗方法

两组患者均行相同的常规治疗,可使用降糖药物或胰岛素控制血糖。①对照组患者采用瑞舒伐他汀(浙江京新药业股份有限公司生产,国药准字 H20080483,规格 10 mg)治疗。口服每次 10 mg,每天 1 次,疗程 1 年。最早入组时间为 2011 年 12 月,最晚入组时间为 2012 年 12 月,2013 年 12 月结束研究。73 例患者均未失访。②观察组患者采用普罗布考(承德颈复康药业集团生产,国药准字 H10960161,规格 250 mg)联合瑞舒伐他汀治疗。瑞舒伐他汀的用法同对照组。普罗布考口服每次 500 mg,每天 2 次,疗程 1 年。最早入组时间为 2011 年 12 月,最晚入组时间为 2012 年 12 月,2013 年 12 月结束研究。73 例患者均未失访。

1.3 观察指标

颈动脉超声检查结果[颈动脉内膜中膜厚度(CA-IMT)、颈动脉内膜斑块面积、易损斑块(也叫不稳定性斑块,是指那些不稳定和有血栓形成倾向的斑块,主要包括破裂斑块、侵蚀性斑块和部分钙化结节性病变)检出情况]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、炎症因子[高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、相关指标(S100 β 、尿微量白蛋白、NIHSS 评分)、不良反应情况(肝肾功异常、头晕头痛、皮疹、肌痛、恶心呕吐、胃肠道反应)。

1.4 评定标准

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评定脑梗死合并糖尿病患者神经功能状况^[8],分数越低,患者的神经功能状况越好。

1.5 统计学方法

数据资料采用 SPSS16.0 软件行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者颈动脉超声检查结果

治疗后,两组患者 CAIMT、内膜斑块面积较治疗前

均显著减小,易损斑块检出率均显著降低。观察组患者治疗后 CAIMT、颈动脉内膜斑块面积均明显小于对照组,易损斑块检出率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者颈动脉超声的检查结果比较

Table 1. Comparison of carotid artery ultrasound results in two groups

指 标	对照组 ($n = 73$)		观察组 ($n = 73$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CAIMT (mm)	1.64 ± 0.52	1.25 ± 0.38 ^a	1.63 ± 0.67	1.08 ± 0.41 ^{bc}
内膜斑块面积 (cm ²)	0.98 ± 0.26	0.63 ± 0.17 ^b	0.97 ± 0.18	0.50 ± 0.13 ^{bc}
易损斑块 (例)	71 (97.3%)	42 (57.5%) ^b	70 (95.9%)	29 (39.7%) ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.2 两组患者血脂指标的变化

治疗后,两组患者 TC、TG、LDLC 水平较治疗前均显著降低, HDLC 均显著增加; 观察组患者治疗后 TC、TG、LDLC 水平均明显低于对照组, HDLC 明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 两组患者血脂指标的变化情况 (mmol/L)

Table 2. Changes of blood lipids in the two groups (mmol/L)

血 脂	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	5.61 ± 0.47	4.39 ± 0.25 ^a	5.59 ± 0.38	3.68 ± 0.34 ^{bc}
TG	1.67 ± 0.21	1.51 ± 0.13 ^a	1.68 ± 0.17	1.38 ± 0.11 ^{ac}
LDLC	3.86 ± 0.53	2.84 ± 0.32 ^a	3.81 ± 0.46	2.13 ± 0.37 ^{bc}
HDLC	1.03 ± 0.08	1.14 ± 0.12 ^a	1.02 ± 0.10	1.26 ± 0.14 ^{ac}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.3 两组患者炎症因子的水平变化

治疗后,两组患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平较治疗前均显著降低; 观察组患者治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 两组患者炎症因子的水平变化

Table 3. Changes of inflammatory factor in two groups

炎症因子	对照组 ($n = 73$)		观察组 ($n = 73$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs-CRP (mg/L)	16.57 ± 1.28	6.52 ± 0.73 ^b	16.60 ± 1.34	3.25 ± 0.47 ^{bd}
IL-6 (ng/L)	105.43 ± 13.26	81.37 ± 9.52 ^a	104.72 ± 12.93	70.15 ± 8.36 ^{ac}
TNF- α (μ g/L)	5.31 ± 0.54	3.12 ± 0.38 ^b	5.30 ± 0.47	2.61 ± 0.29 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

2.4 两组患者 S100 β 、尿微量白蛋白和 NIHSS 评分变化情况

治疗后,两组患者 S100 β 、尿微量白蛋白和

NIHSS 评分较治疗前均显著降低; 观察组患者治疗后 S100 β 、尿微量白蛋白和 NIHSS 评分均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$; 表 4)。

表 4. 两组患者 S100 β 、尿微量白蛋白和 NIHSS 评分变化情况

Table 4. Changes of S100 β , urinary albumin, NIHSS score in two groups

指 标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
S100 β (μ g/L)	0.61 ± 0.13	0.25 ± 0.08 ^b	0.60 ± 0.12	0.14 ± 0.03 ^{bd}
尿微量白蛋白 (mg/L)	34.17 ± 5.38	26.53 ± 6.24 ^a	34.09 ± 4.26	21.35 ± 7.01 ^{bc}
NIHSS 评分 (分)	12.73 ± 1.14	9.84 ± 0.87 ^a	12.65 ± 1.03	8.26 ± 0.64 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况

观察组患者不良反应(肝肾功能异常、头晕头痛、皮疹、肌痛、恶心呕吐、胃肠道反应)发生率与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表5)。

表 5. 两组患者不良反应发生情况比较

Table 5. Comparison of adverse reactions in two groups

不良反应	对照组	观察组	χ^2 值	P
肝肾功能异常(例)	2(2.7%)	3(4.1%)	0.207	0.649
头晕头痛(例)	5(6.8%)	6(8.2%)	0.098	0.754
皮疹(例)	3(4.1%)	4(5.5%)	0.150	0.698
肌痛(例)	0(0.0%)	1(1.4%)	1.007	0.316
恶心呕吐(例)	7(9.6%)	8(11.0%)	0.074	0.785
胃肠道反应(例)	9(12.3%)	11(15.1%)	0.232	0.630

3 讨论

脑梗死是临床常见病症,是脑血液供应障碍引起的脑部病变^[9]。由于脑组织局部供血动脉血流的突然减少或停止,会造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧导致脑组织坏死、软化,并伴有相应部位的临床症状和体征,是严重影响人类生命与健康的常见病,是目前导致人类死亡的三大疾病之一。脑梗死患者多伴有不同程度的血脂指标异常改变^[10]。随着人口老龄化的发展和身体机能的减弱,老年人成了脑梗死的高发人群^[11]。此次研究选取了动脉粥样硬化血栓性脑梗死患者作为研究对象。

持续高血糖与长期代谢紊乱等可导致全身组织器官,特别是眼、肾、心血管及神经系统的损害及其功能障碍和衰竭,还可引起失水、电解质紊乱和酸碱平衡失调等。长时间处于高血糖,会恶化体内的血脂状况。因而认为糖尿病是脑梗死重要的独立危险因素^[12],会让脑梗死的发病率、致残率、死亡率大幅提升,直接影响着患者的预后。

在脑梗死合并糖尿病患者病情进展过程中,会发生动脉粥样硬化。而动脉粥样硬化是动脉壁变厚并失去弹性的几种疾病的统称,是动脉硬化中最常见而重要的类型。动脉粥样硬化的主要病变特征为动脉某些部位的内膜下脂质沉积,并伴有平滑肌细胞和纤维基质成分的增殖,逐步发展形成动脉粥样硬化性斑块。因而通过监测颈动脉粥样硬化斑块,就可了解患者疾病的发展程度^[13]。

本研究结果显示,治疗后,两组患者颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉内膜斑块面积、易损斑块检出率均显著降低。说明瑞舒伐他汀可有效消减脑梗

死合并糖尿病患者的颈动脉粥样硬化斑块。观察组患者颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉内膜斑块面积、易损斑块检出率明显低于对照组,说明普罗布考联合瑞舒伐他汀的消减效果更佳,可通过各自的途径进行治疗,能进一步扩大治疗效果。

治疗后,两组患者 TC、TG、LDLC 均显著降低, HDLC 均显著增加。说明瑞舒伐他汀可在一定程度上改善机体的血脂状况。观察组患者 TC、TG、LDLC 均明显低于对照组, HDLC 明显高于对照组,说明普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗效果更好,使得血脂更加趋近于正常。

分析原因如下:瑞舒伐他汀是一种选择性羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,而 HMG-CoA 还原酶抑制剂是转变 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 为甲戊酸盐胆固醇的前体限速酶。瑞舒伐他汀的主要作用部位是肝,这是降低胆固醇的靶向器官。瑞舒伐他汀增加了肝细胞表面 LDLC 受体数目,促进 LDLC 的吸收和分解代谢,抑制了极低密度脂蛋白胆固醇(VLDLC)的肝合成,由此降低 VLDLC 和 LDLC 微粒的总数。瑞舒伐他汀可有效抑制内源性胆固醇的合成,通过调脂可有效对抗动脉粥样硬化,起到稳定和消减斑块的作用^[14],从而缓解疾病的发生进程。

普罗布考是一种新型的血脂调节药,通过降低胆固醇合成、促进胆固醇分解使血胆固醇和低密度脂蛋白降低,通过改变高密度脂蛋白亚型的性质和功能、影响卵磷脂胆固醇酰基转移酶和胆固醇脂转移蛋白和载脂蛋白 E 的功能、使脂质化的胆固醇/总胆固醇比率回复正常等作用加强血高密度脂蛋白胆固醇的逆转运,通过抑制细胞间黏附因子 1 和 P-选择素的表达抑制单核细胞黏附到内皮细胞。普罗布考还具有抗脂质过氧化作用,可抑制致炎因子、致动脉粥样硬化因子的基因表达和自由基介导的炎症,改善内皮舒张功能,从而抑制泡沫细胞和动脉粥样硬化斑块的形成,消退或减小动脉粥样硬化斑块^[15]。

治疗后,两组患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 均显著降低。说明瑞舒伐他汀可在一定程度上改善机体的炎症因子状况。观察组患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 均明显低于对照组,说明普罗布考联合瑞舒伐他汀能进一步降低炎症因子水平。

治疗后,两组患者 S100 β 、尿微量白蛋白、NIH-SS 评分均显著降低。经瑞舒伐他汀治疗后,患者的神经功能状况得到了有效改善,脑氧代谢功能有所改善,体现在 S100 β 降低,尿微量白蛋白降低体现

了肾功能的改善。观察组患者 S100 β 、尿微量白蛋白、NIHSS 评分均明显低于对照组,说明普罗布考联合瑞舒伐他汀可进一步改善患者的临床症状,改善脑氧代谢功能、神经功能和肾功能。S100 β 是一种钙结合蛋白,正常情况下,是难以通过血脑屏障的,因而血中含量极低。当脑损伤后,由于星状胶质细胞释放 S100 β 以及血脑屏障破坏、通透性增加,可致血浆中 S100 β 含量显著升高,因而认为 S100 β 可间接反映出机体脑损伤的严重程度。尿微量白蛋白是糖尿病肾病早期肾脏受损的表征,可用于评价患者的肾功能状况。NIHSS 评分能直接反映出机体的脑神经功能。

观察组患者不良反应(肝肾功能异常、头晕头痛、皮疹、肌痛、恶心呕吐、胃肠道反应)发生率与对照组差异无统计学意义,说明普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块是安全有效的,引发不良反应未见明显增多,具有较高的安全性。

综上所述,普罗布考联合瑞舒伐他汀是治疗脑梗死合并糖尿病的有效方案,能减小颈动脉粥样硬化斑块,改善血脂状况,降低炎症因子水平,具有较高安全性。但此次研究也存在一定的不足,样本量较少,仍需要进一步扩大。普罗布考联合瑞舒伐他汀能否彻底治愈脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块仍需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] 李秀霞. 糖尿病合并脑梗死老年患者医院感染的高危因素与干预措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(13): 2 724-726.
- [2] Hiroo I, Ayako K, Ryuta K, et al. Occurrence and clinicotopographical correlates of brainstem infarction in patients with diabetes mellitus [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(8): 890-897.
- [3] Marcel H, Rona JS, Peter A, et al. GWAS-identified loci for coronary heart disease are associated with intima-media thickness and plaque presence at the carotid artery bulb [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 304-310.
- [4] Ichiro D, Yohsuke H, Takeshi H, et al. Effects of rosuvastatin on serum lipids and arteriosclerosis in dyslipidemic patients with cerebral infarction [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(8): 2 007-011.

- [5] Takatoshi K, Katsumi M, Naozumi K, et al. Probuocol therapy improves long-term (>10 year) survival after complete revascularization: a propensity analysis [J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2): 463-469.
- [6] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 1-37.
- [8] 贺曦, 王进平, 张敏, 等. 普罗布考对急性脑梗死患者神经功能变化及血清 S100 β 、NSE、hs-CRP 的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(30): 4 102-104.
- [9] 朱沈辉, 柳四新. 颈动脉粥样硬化及血清炎症因子与老年 2 型糖尿病合并无症状性脑梗死的关系 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(11): 35-36.
- [10] 姚丽颖, 耿妍丽. 老年糖尿病患者并发脑梗死与血脂水平的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(17): 3 794-795.
- [11] 顾献忠, 张慧儒, 马素伟, 等. 老年人脑梗死合并 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与脑梗死体积大小的关系 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(2): 143-144.
- [12] Kyoung JK, Eun JL, Min KK, et al. Diabetes augments cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion by increasing neuronal cell death: Implication of cilostazol for diabetes mellitus-induced dementia [J]. Neurobiol Dis, 2015, 73(1): 12-23.
- [13] Ravi KS, Sirisha D, Boaz DR, et al. Association of subclinical atherosclerosis using carotid intima-media thickness, carotid plaque, and coronary calcium score with left ventricular dyssynchrony: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 412-418.
- [14] Yuji U, Kazuo Y, Yasutaka T, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 476-482.
- [15] Danúbia BS, Kaite CP, Renata PR, et al. Probuocol, a lipid-lowering drug, prevents cognitive and hippocampal synaptic impairments induced by amyloid β peptide in mice [J]. Exp Neurol, 2012, 233(2): 767-775.

(此文编辑 许雪梅)