

阿托伐他汀的肝毒性机制研究

【安全性评价】

苏萍¹, 陈影², 张广平¹, 张海静¹, 陈腾飞¹, 杨依霏¹, 侯红平¹, 李晗¹, 杜保民^{3*}, 蒲云熙⁴, 叶祖光^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 辽宁师范大学, 辽宁 大连 116000

3. 北京北大维信生物科技有限公司, 北京 100080

4. 中国人民大学附属中学ICC, 北京 100080

摘要: **目的** 研究阿托伐他汀肝毒性损伤作用及机制。**方法** 将24只Wistar han雄鼠分为对照组和阿托伐他汀低(68.5 mg/kg)、高剂量组(205.5 mg/kg), 按照10 mL/kg的药液体积给药, 溶媒对照组ig等体积5% CMC-Na, 连续ig 28 d。检测血清中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)和血肌酐(CRE)的含量, HE染色观察肝组织病理。在体外, HepG2细胞经传代培养后, 给予阿托伐他汀干预24 h, 检测细胞存活率, 丙二醛(MDA)水平、Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性及线粒体膜电位。**结果** 与对照组比较, 阿托伐他汀高剂量组大鼠肝细胞弥漫性肿胀, 核分裂多见, 部分肝细胞极性消失, 排列紊乱($P<0.05$)。与对照组比较, 阿托伐他汀高剂量组给药后血清中ALT和AST显著升高($P<0.05$ 、 0.01)。在体外, 与对照组比较, 阿托伐他汀125、250、500 μmol/L能明显抑制细胞存活率($P<0.05$ 、 0.001)。与对照组比较, 阿托伐他汀500 μmol/L HepG2细胞MDA含量明显升高($P<0.01$)。与对照组比较, 阿托伐他汀125 μmol/L能使Na⁺-K⁺-ATP酶活性增强, 500 μmol/L使Na⁺-K⁺-ATP酶活性降低($P<0.001$)。与对照组比较, 阿托伐他汀125、250、500 μmol/L均能使Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性降低($P<0.01$ 、 0.001)。与对照组比较, 阿托伐他汀125、250、500 μmol/L均能降低线粒体膜电位($P<0.001$)。**结论** 阿托伐他汀高剂量可导致肝组织损伤, 其毒性作用通过破坏细胞的线粒体膜电位, 抑制Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性, 细胞膜脂质过氧化, 从而破坏细胞内微环境的平衡, 导致细胞凋亡和坏死。

关键词: 阿托伐他汀; 肝毒性; 丙二醛; Na⁺-K⁺-ATP酶; Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2174-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.009

Study on the hepatotoxic mechanism of atorvastatin

SU Ping¹, CHEN Ying², ZHANG Guangping¹, ZHANG Haijing¹, CHEN Tengfei¹, YANG Yifei¹, HOU Hongping¹, LI Han¹, DU Baomin³, PU Yunxi⁴, YE Zuguang¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Liaoning Normal University, Dalian 116000, China

3. Beijing WBL Peking University Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100080, China

4. International Class of High School Affiliated to Renmin University of China, Beijing 100080, China

Abstract: Objective To study the hepatotoxic effects and mechanism of atorvastatin. **Methods** A total of 24 Wistar han male rats were divided into control group, atorvastatin low dose group (68.5 mg/kg) and atorvastatin high dose group (205.5 mg/kg). The rats were ig administered with atorvastatin according to the volume of 10 mL/kg. The rats in the control group were given 5% CMC-Na with the same volume for 28 d. Serum AST, ALT, ALP, BUN, and CRE were measured 28 days later. Liver histopathology was observed by HE staining. *In vitro*, HepG2 cells were subcultured and treated with atorvastatin for 24 h. The cell survival rate, MDA

收稿日期: 2019-04-01

基金项目: 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-SD-42)

第一作者: 苏萍, 助理研究员, 从事中药药理和毒理学研究。Tel: 18601288909 E-mail: suping1223@126.com

*通信作者: 叶祖光, 研究员, 从事中药药理与毒理学研究。Tel: (010)84252805 E-mail: yezuguang@sina.com

杜保民, 教授级高级工程师, 执业药师, 从事中药研究。Tel: (010)52819500 E-mail: dubm@wpu.com.cn

levels, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ activity, and the mitochondrial membrane potential were detected. **Results** Compared with the control group, diffuse hepatocyte swelling and mitosis were more common in the high dose group of atorvastatin, and some hepatocyte polarity disappeared and arranged disorderly ($P < 0.05$). Compared with the control group, ALT and AST levels in high-dose group after administration with atorvastatin were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). *In vitro*, compared with the control group, the cell viability rate was significantly inhibited by atorvastatin in concentration of 125, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05, 0.001$). Compared with the control group, the MDA content of HepG2 cells in the atorvastatin 500 $\mu\text{mol/L}$ group was increased significantly ($P < 0.01$). Compared with the control group, the activity of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ was significantly increased in the atorvastatin 125 $\mu\text{mol/L}$ group, and decreased in the atorvastatin 500 $\mu\text{mol/L}$ group ($P < 0.001$). Compared with the control group, 125, 250 and 500 $\mu\text{mol/L}$ of atorvastatin reduced the activity of $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ ($P < 0.01, 0.001$). Compared with the control group, atorvastatin 125, 250 and 500 $\mu\text{mol/L}$ could reduce mitochondrial membrane potential ($P < 0.001$). **Conclusion** Atorvastatin can lead to liver tissue damage, and its toxic effects may be by inhibiting $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ activity and increasing lipid peroxidation of cell membrane, and destroying the mitochondrial membrane potential of cells, thus damaging the balance of intracellular microenvironment and leading to cell apoptosis and necrosis.

Key words: atorvastatin; hepatotoxicity; MDA; $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$; $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$

随着人们生活水平的提高,以动脉粥样硬化为基础的心血管疾病发病率逐渐升高。血清中总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇升高是心脑血管疾病的主要危险因素之一^[1]。临床研究表明^[2],他汀类药物在减少高危患者的主要冠脉事件、冠脉手术和降低卒中发生率方面的作用十分肯定。然而在临床实践中,发现使用他汀类药物随剂量增大降脂作用增加,但不良反应也会增多,最常见的不良反应为血清转氨酶升高^[3]。阿托伐他汀是一种全合成的第三代他汀类药物,临床引发转氨酶升高的发生率为1.53%,较其他他汀类药物的安全性低^[4]。为了深入研究他汀类药物的肝毒性作用机制,本实验选用阿托伐他汀进行体内和体外实验。

1 材料与仪器

1.1 动物

Wistar han大鼠,SPF级,雄性,体质量(300~320)g,购自北京维通利华试验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2013-0001,本实验所进行的所有相关操作均在中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会的批准下进行,批准号20171015。

1.2 细胞

人肝癌HepG2细胞,为本实验室所储存。接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基中,37℃、5%CO₂的培养箱中培养,实验使用对数生长期的细胞。

1.3 试剂与仪器

1.3.1 试剂 阿托伐他汀原料药(湖北康宝泰精细化工有限公司,批号170311);阿托伐他汀标准品(中国食品药品检定研究院,批号100509-201804);DMEM高糖培养基(Gibco公司,美国);胎牛血清(FBS)(Hyclone公司,美国);0.25%胰

酶(Gibco公司,美国);青链霉素混合液(Biotech公司,美国);二甲基亚砜(DMSO)(Sigma公司,美国);3-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑(MTS):(Promega,美国);丙二醛(MDA)测试盒(南京建成生物工程研究所,中国);超微量 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,中国);BCA蛋白测定试剂盒(Thermo公司,中国);线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)(南京建成生物工程研究所,中国)。

1.3.2 仪器 多功能酶标仪(Molecular devices,美国);5424 R冷冻离心机(Eppendorf,德国);40FR型全自动生化测试仪(日本东芝);石蜡包埋机(Shandon Histocentre 3);切片机(Shandon Finesse 325);全自动染色机(Shandon Varistain Gemini);显微镜及图像分析系统(Olympus BX51);ExcelsiorES型全自动脱水机;Histocentre3型石蜡包埋机;Finesse325型切片机;Varistain Gemini型全自动染色机(美国Shandon公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药

SPF级Wistar han大鼠24只,实验前进行5d适应性喂养,期间大鼠自由饮水、取食。依据体质量分层随机平均分为3组,分别为溶媒对照组、阿托伐他汀高剂量组(205.5 mg/kg)、阿托伐他汀低剂量组(68.5 mg/kg)。按照10 mL/kg的药液体积给药,各给药组使用0.5% CMC-Na配制,溶媒对照组ig等体积5% CMC-Na。连续给药28 d后,禁食并处理全部动物。

2.2 血清生化检测

腹主动脉取血,3 000 r/min,15 min,取血清,全

自动生化仪检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)和血肌酐(CRE)的含量。

2.3 病理学观察大鼠肝组织病理的变化

取肝脏组织置于福尔马林中固定,经梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋后,4 μm 切片,进行HE染色,在显微镜下观察肝肾组织病理学变化。

2.4 HepG2细胞培养

细胞贴壁生长至90%时进行传代。使用PBS清洗细胞2次,加入1 mL 0.25%胰酶均匀覆盖整个培养皿,移至显微镜下观察,待细胞形态由多角形变为圆形时,轻轻吸掉胰酶,加入5~6倍体积的完全培养基终止消化,将细胞轻柔吹打均匀,接种至相应培养皿或培养板中即可,第2天换液去除未贴壁细胞。

2.5 HepG2细胞活力测定

细胞以 2×10^4 个/mL密度接种于96孔板,待长至90%时加入无血清DMEM培养基饥饿培养24 h后,弃原培养基,加入培养基或药物37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱孵育24 h后,弃去原液每孔加入100 μL 无血清培养基,再加入20 μL MTS溶液(全程避光操作),振荡均匀,CO₂恒温箱中孵育2 h,酶标仪490 nm测量吸光度(*A*)值并计算细胞存活率。

2.6 HepG2细胞MDA测定

细胞以 1.2×10^6 个/mL密度接种于6孔板中,待细胞长至90%时加入无血清DMEM培养基饥饿培养24 h后,弃原培养基,加入相应培养基/药物孵育24 h后每孔加入300 μL 1%的Triton-X100溶液,混匀静置1 min,使用细胞刮将各孔细胞收集至1.5 mL Ep管中,样本先进行蛋白浓度测定,再进行MDA含量测定。

2.7 HepG2细胞Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性测定

细胞以适宜密度接种于6 cm²皿,待融合度到90%时,使用无血清DMEM培养基饥饿培养24 h后,弃原培养基,加入相应培养基/药物孵育24 h后

弃去原液,每皿加入1 mL 1%的Triton-X100溶液(使用生理盐水配制,严禁磷污染),混匀静置1 min,使用细胞刮将各孔细胞收集至1.5 mL Ep管中,样本先进行蛋白浓度测定,再进行Na⁺-K⁺-ATP、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性测定。

2.8 HepG2细胞线粒体膜电位测定

细胞以适宜密度接种于6 cm²皿,待融合度到90%时,使用无血清DMEM培养基饥饿培养24 h后,弃原培养基,加入相应培养基/药物孵育24 h后弃去原液,加200 μL 0.25%的胰酶进行消化,1 000 r/min离心5 min,弃上清。加1 mL无血清DMEM重悬细胞,制成单细胞悬液。按线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)操作,每孔加150 μL 至新的96孔板,用酶标仪先检测JC-1单体为绿色荧光,将激发光设置为490 nm,发射光设置为530 nm测定*A*值,再检测JC-1聚合物为红色荧光,将激发光设置为525 nm,发射光设置为590 nm测定*A*值。用*A*_{红色}/*A*_{绿色}衡量线粒体去极化的比例。

2.9 统计学方法

使用SPSS 21.0统计软件对实验数据激进行处理分析,所得正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance ANOVA)检验。

3 结果

3.1 阿托伐他汀对大鼠一般状态、体质量、肝脏质量和肝脏系数的影响

实验期间,各组大鼠的饮食饮水皆正常,空白组大鼠毛色光泽,行为正常。阿托伐他汀高剂量组ig 14 d后,出现腹泻,体质量增长迟缓等现象。

给药28 d后,与对照组比较,阿托伐他汀低剂量组禁食体质量下降,肝脏质量升高,但无显著性差异。与对照组比较,阿托伐他汀高剂量给药28 d后肝脏系数显著升高($P < 0.05$),见表1。

3.2 阿托伐他汀对大鼠肝组织病理的影响

通过病理学观察发现,溶媒对照组大鼠给药28

表1 阿托伐他汀对大鼠禁食体质量、肝脏质量和肝脏系数的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 1 Effects of atorvastatin on fasting body mass, liver mass and liver coefficient in rats($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	禁食体质量/g	肝脏质量/g	肝脏系数
对照	—	353.4±13.2	9.147±0.553	2.587±0.106
阿托伐他汀	205.5	321.2±25.2	9.475±0.596	2.937±0.246*
	68.5	344.3±16.9	9.276±0.534	2.694±0.296

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

d后肝组织未见明显的病理性损害。阿托伐他汀低剂量组大鼠汇管区周围的肝细胞不同程度的肿胀,可见核分裂相,部分大鼠肝细胞嗜酸性变,与对照组比较,无统计学差异。阿托伐他汀高剂量组大鼠肝细胞弥漫性肿胀,核分裂多见,部分肝细胞极性消失,排列紊乱($P<0.05$);结果见表2、3,图1。

3.3 阿托伐他汀对大鼠血清生化指标的影响

与对照组比较,阿托伐他汀高剂量组给药后血清中ALT和AST显著升高($P<0.05, 0.01$),ALP的表达均升高,但无显著性差异,见表4。

3.4 阿托伐他汀对HepG2细胞存活率的影响

与对照组比较,阿托伐他汀125、250、500 $\mu\text{mol/L}$ 能明显抑制细胞存活率,差异具有显著性意义($P<0.05, 0.001$),见图2。

3.5 阿托伐他汀对HepG2细胞MDA的影响

与对照组比较,阿托伐他汀500 $\mu\text{mol/L}$ HepG2细胞MDA含量明显升高,结果具有显著差异($P<0.01$),见图3。

3.6 阿托伐他汀对HepG2细胞 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶和

表2 肝脏病理学分级评分标准

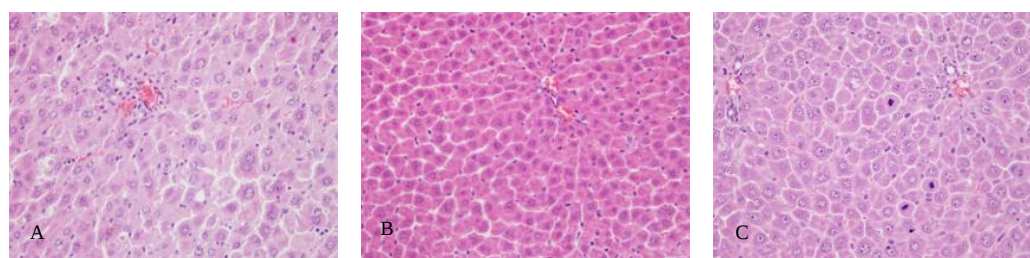
Table 2 Liver pathological grading criteria

分级	肉芽肿改变	肝细胞肿胀
-	肝组织结构正常,未见明显改变	肝细胞形态正常,未见肿胀、变性
+	肝内见少量肉芽肿	部分肝细胞轻微肿胀、变性,范围局限
++	肝内见较多肉芽肿	较多肝细胞轻度肿胀、变性,范围较广
+++	肝内见大量肉芽肿	弥漫性肝细胞中度肿胀、变性

表3 阿托伐他汀对大鼠肝脏病理学的影响

Table 3 Effects of atorvastatin on liver pathology in rats

组别	n/只	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	肉芽肿				肝细胞肿胀				肝脏病理改变汇总				P值
			-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
对照	8	—	8	0	0	0	8	0	0	0	8	0	0	0	—
阿托伐他汀	8	205.5	8	0	0	0	2	4	2	0	2	4	2	0	>0.05
	8	68.5	8	0	0	0	0	2	4	2	0	2	4	2	<0.05



A-溶媒对照组;B-阿托伐他汀低剂量组;C-阿托伐他汀高剂量组

A-solvent control group; B-atorvastatin low dose group; C-atorvastatin high dose group

图1 大鼠肝组织的病理改变

Fig. 1 Pathological changes of liver tissue in rats

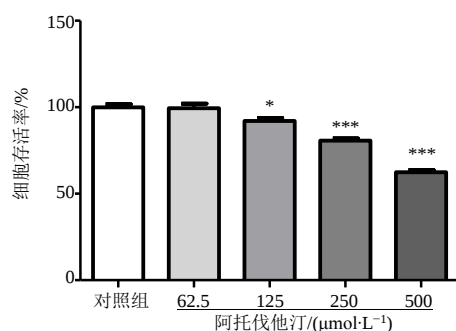
表4 阿托伐他汀对雄鼠血液生化指标的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Table 4 Effect of Otorvastatin on blood biochemical indicators in male rats($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	ALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	CRE/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	—	126.5 $\pm$ 21.74	35.80 $\pm$ 6.22	148.60 $\pm$ 24.10	48.00 $\pm$ 5.80	7.98 $\pm$ 0.60
阿托伐他汀	205.5	226.67 $\pm$ 36.85	338.50 $\pm$ 64.31**	561.00 $\pm$ 151.70*	83.67 $\pm$ 43.20	24.60 $\pm$ 34.41
	68.5	273.60 $\pm$ 48.58	58.80 $\pm$ 32.84	229.17 $\pm$ 51.70	51.67 $\pm$ 3.20	8.53 $\pm$ 1.28

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

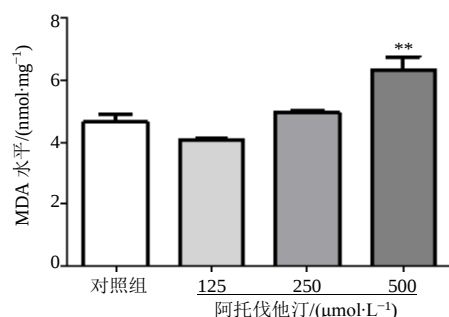


与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group

图2 阿托伐他汀对HepG2细胞存活率的影响

Fig. 2 Effect of atorvastatin on survival rate of HepG2 cells



与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

图3 阿托伐他汀对HepG2细胞MDA的影响

Fig. 3 Effects of atorvastatin on MDA in HepG2 cells

Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶的影响

与对照组比较,阿托伐他汀 125 μmol/L 能使 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性增强,500 μmol/L 能使 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,差异具有显著性($P < 0.001$)。

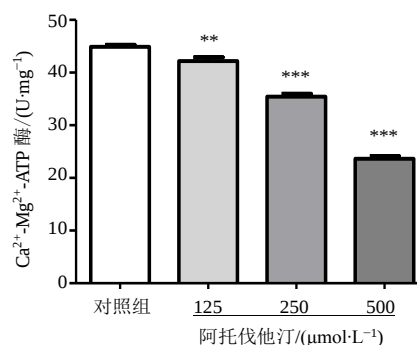
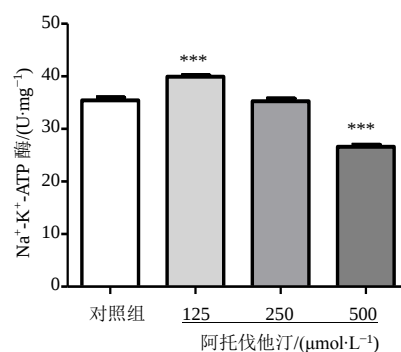
与对照组比较,阿托伐他汀 125、250、500 μmol/L 均能使 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性降低,差异具有显著性($P < 0.01, 0.001$),见图4。

3.7 阿托伐他汀对HepG2细胞线粒体膜电位的影响

与对照组比较,阿托伐他汀 125、250、500 μmol/L 均能降低线粒体膜电位,差异具有显著性($P < 0.001$),见图5。

4 讨论

他汀类药物的主要毒副作用是肝细胞膜降解,血清中转氨酶升高可作为指示指标,而 ALP、ALT 和 AST 是反映肝功能受损的主要指标。在本研究中采用 Wistar han 雄性大鼠作为研究对象,并对动物的血液生化 and 肝组织病理进行检测。病理结果表明,阿托伐他汀高、低剂量组均对大鼠肝脏有损

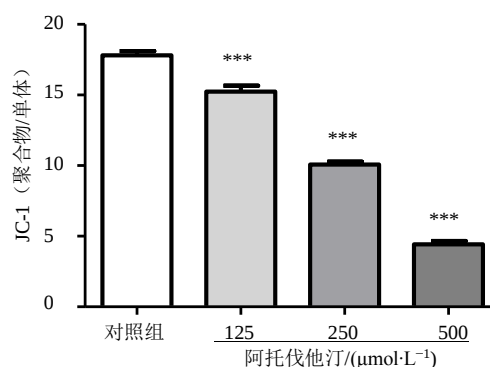


与对照组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

图4 阿托伐他汀对HepG2细胞Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶的影响

Fig. 4 Effects of atorvastatin on Na⁺-K⁺-ATP ase and Ca²⁺-Mg²⁺-ATP ase in HepG2 cells



与对照组比较: *** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs control group

图5 阿托伐他汀对HepG2细胞线粒体膜电位的影响

Fig. 5 Effects of atorvastatin on mitochondrial membrane potential in HepG2 cells

伤作用。血清生化结果表明,阿托伐他汀高剂量对大鼠的ALP有明显升高。根据已发表的病理报告,对导致肝损伤的他汀药物进行分类,其中阿托伐他汀属于A类,与50例以上肝损伤相关,且能导致肝损伤所致的死亡^[5]。同临床报告数据相一致,本大

鼠实验结果显示阿托伐他汀高剂量灌胃1个月对大鼠肝脏有毒作用。

在体外实验进行阿托伐他汀对HepG2细胞活性的检测,结果显示阿托伐他汀能显著抑制HepG2细胞活性,并呈剂量相关性。MDA是脂质过氧的产物,阿托伐他汀可使HepG2细胞中MDA含量增加,导致肝细胞氧化损伤增加。 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶对于维持跨膜离子梯度和基本的细胞功能及存活至关重要^[6-7]。本实验研究发现,低浓度阿托伐他汀使细胞内 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性升高,高浓度阿托伐他汀使细胞内 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低、并且使 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性降低,从而破坏肝细胞内 $\text{Na}^+\text{、K}^+\text{、Ca}^{2+}\text{、Mg}^{2+}$ 离子平衡,引起细胞损伤。

线粒体功能异常是造成线粒体膜电位下降的主要原因,可能会导致线粒体去极化、致凋亡蛋白释放到细胞质中进而参与细胞凋亡^[8]。在本研究中,阿托伐他汀可导致HepG2细胞线粒体膜电位下降,这一结果表明,线粒体膜电位的下降是阿托伐他汀诱导HepG2细胞凋亡发生的关键所在。

总之,在体内实验中,阿托伐他汀高剂量可导致大鼠血清中ALT和AST的升高,肝组织病理发生损伤;在体外实验中,阿托伐他汀能明显抑制肝细

胞活性,破坏细胞的线粒体膜电位,抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性,从而破坏细胞内微环境的平衡,诱发细胞凋亡和坏死,最终表现出阿托伐他汀对HepG2细胞的毒性作用。

参考文献

- [1] 黄卓,李东栋.洛伐他汀最新研究进展[J].中国生化药物杂志,2010,31(2):144-147.
- [2] 李勇.积极调脂 谨慎用药[N].中国医药报,(2008-05-06).
- [3] 李荣,赵志刚,司延斌.他汀类药物肝脏安全性的研究进展及合理选用[J].药品评价,2013,10(4):36-42.
- [4] Parra J L, Reddy K R. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs[J]. Clin Liver Dis,2003,7(2):415-433.
- [5] Björnsson E S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents [J]. Liver Int, 2017, 37(2): 173-178.
- [6] 凌诒萍,柳晓慧,沈秀成,等.体外冲击波对肝细胞及其质膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性的影响[J].电子显微学报,1997,16(3):170-175.
- [7] 翟艺宗,黄昌林,常祺,等.中频脉冲电流经皮刺激肝区对运动性疲劳大鼠肝细胞线粒体 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATP}$ 酶活性的影响[J].解放军医学杂志,2015,40(4):327-330.
- [8] Ly J D, Grubb D R, Lawen A. The mitochondrial membrane potential in apoptosis; an update [J]. Apoptosis, 2003, 8(2): 115-128.