

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.006

强力定眩片及联合他汀类对高脂血症小鼠的降脂作用*

李 瑶¹ 罗欢欢¹ 田惠玲² 胡 静¹ 段林瑞¹ 王四旺^{1,3} 谢艳华^{1Δ}

(1 西北大学生命科学与医学部 陕西 西安 710069; 2 陕西汉王药业股份有限公司 陕西 汉中 723000;

3 空军军医大学 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨强力定眩片及联合他汀类药物的降脂作用,通过对上市药品再评价,指导临床合理用药。**方法:**采用 60% kcal 高脂饲料建立高脂血症小鼠模型,同时灌胃给予强力定眩片或瑞舒伐他汀钙片 8 周,于给药 2、4、8 周分别检测血清中血脂水平,8 周给药结束后检测血清及肝脏中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)含量,H&E 染色和油红 O 染色观察肝脏脂肪病变情况。**结果:**给药 2 周、4 周和 8 周,瑞舒伐他汀钙片组、强力定眩片高、中剂量组以及联合给药组 TC、TG 和 LDL-C 水平均低于模型组,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL-C 高于模型组($P<0.05$),随着给药时间延长,药物的降脂作用更明显。H&E 和油红 O 染色结果显示,模型组小鼠肝脏脂肪病变严重,出现脂肪空泡和红色脂滴,强力定眩片能成剂量依赖性改善肝脏脂肪病变,联合用药后肝脏脂肪病变改善最为显著,肝脏细胞基本恢复正常,肝脏细胞排列整齐,仅存在少量红色脂滴和脂肪空泡。**结论:**在观察的时间段(2 周~8 周),随着用药时间的延长,除强力定眩片低剂量组外,各组对血脂指标改善明显,肝脏脂肪病变程度减轻,脂滴减少,强力定眩片呈现剂量依赖性,联合用药后强力定眩片和瑞舒伐他汀钙片具有协同降脂作用。本研究为临床合理用药提供了实验依据。

关键词:强力定眩片;瑞舒伐他汀钙片;高脂血;联合用药

中图分类号:R-33;R589.3;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)01-29-06

Effects of Qianglidingxuan Tablet and its Combination with Statins on Hyperlipidemia Mice*

LI Yao¹, LUO Huan-huan¹, TIAN Hui-ling², HU Jing¹, DUAN Lin-rui¹, WANG Si-wang^{1,3}, XIE Yan-hua^{1Δ}

(1 Department of Life Science and Medicine, Northwest University, Xi'an, Shaanxi, 710069, China; 2 Shaanxi Hanwang Pharmaceutical Co., Ltd, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China; 3 Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of Qiangli Dingxuan Tablets (QLDX) combined with rosuvastatin calcium on the treatment of hyperlipidemia mice, which may give some guides to doctors working for the rational use of post-marketing drugs. **Methods:** Hyperlipidemia mice models were established successfully by feeding with 60% KCAL high-fat diet. Mice were administered QLDX or rosuvastatin calcium tablets by gavage for 8 weeks. Blood lipid levels were detected at 2, 4, and 8 weeks after administration. The contents of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL-C) and low-density lipoprotein (LDL-C) in serum and liver were detected after 8 weeks of administration. HE staining and oil red O staining were used to observe hepatic adipose lesions. **Results:** After 2, 4 and 8 weeks of administration, the contents of TC, TG and LDL-C in rosuvastatin calcium tablet group, high-dose, medium-dose and combined administration groups were lower than those in the model group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$), HDL-C was higher than that of model group ($P<0.05$), the hypolipidemic effect was more obvious with the prolongation of administration time. HE and oil-red O staining results showed that the hepatic adipose lesions in model group were serious with fat vacuoles and red fat droplets. QLDX can improve hepatic adipose lesions in a dose-dependent manner, and the improvement was most significant after combined administration. The liver cells basically returned to normal, and the liver cells were arranged neatly, with only a few red lipid droplets and fat vacuoles. **Conclusion:** During the observation period (2 weeks to 8 weeks), with the extension of the medication time, except for the QLDX low-dose group, the indexes of blood lipid of each group were significantly improved, the degree of hepatic adipose lesions was reduced, the lipid droplets were reduced and the effects are dose-dependent. The results showed that the combination of QLDX and rosuvastatin calcium tablets had synergistic hypolipidemic effect. This study provides an experimental evidence for the rational use of QLDX and rosuvastatin calcium tablets in clinical practice.

Key words: Qianglidingxuan table; Rosuvastatin calcium tablet; Hyperlipidemia; Combination of drugs

* 基金项目:陕西省生物医药重点实验室项目(2018SZS-41);陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF03-07);

陕西省科技厅技术创新引导专项(2021YFBT-109-02)

作者简介:李瑶(1991-),女,博士研究生,主要研究方向:中药药理,E-mail: 18792768149@163.com

Δ 通讯作者:谢艳华(1969-),女,硕士生导师,副教授,主要研究方向:中药药理,E-mail: 1987743525@qq.com

(收稿日期:2022-04-29 接受日期:2022-05-26)

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R589.3; R285.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)01-29-06

前言

强力定眩片由天麻、杜仲、野菊花、杜仲叶、川芎组成,具有"降压、降脂、定眩"功能,用于高血压、动脉硬化、高脂血症以及上述诸病引起的头痛、头晕、目眩、耳鸣、失眠等症的治疗^[1]。强力定眩片上市 30 多年以来,在治疗上述疾病尤其是眩晕症方面积累了丰富的经验,至今仍在临床发挥重要作用。现有文献显示,强力定眩片的临床前和临床研究多集中于眩晕的治疗,其降脂作用的研究数据十分匮乏,降脂作用的药理研究未见报道,仅见一篇临床应用疗效观察研究:刘卫红将强力定眩片联合阿托伐他汀钙治疗高脂血症病人,结果显示二药联用能显著改善血脂异常,且能减轻因使用阿托伐他汀钙片所致的不良反应(如肌痛),临床效果显著,但由于该研究样本量较小,缺乏循证医学方面证据,需扩大样本量进行深入探讨^[2]。他汀类药物是临床上应用最广泛的一类降脂药物,而中药因其在安全性方面的优势,一直以来都是心脑血管疾病研究的热点。为弥补强力定眩片降脂药理作用研究的空白,探讨强力定眩片及联合他汀类药物的降脂作用,更好地进行上市药品再评价,我们采用高脂小鼠模型对强力定眩片的降脂作用及联合用药效果进行了研究,为临床合理用药提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 BALB/c 小鼠 84 只, 雄性, 7~8 周龄, 18~20 g, 购于空军军医大学实验动物中心, 动物合格证号 SCXK (陕) 2014-002。控制室温 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $60\pm 5\%$, 人工控制光照和黑暗各 12 h, 动物实验符合空军军医大学动物使用以及伦理管理委员会的规定。

1.1.2 药物与试剂 强力定眩片, 陕西汉王药业股份有限公司生产, 批号 094808; 瑞舒伐他汀钙片, 阿斯利康药业(中国)有限公司, 批号 135848; 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)检测试剂盒均购买于深圳迈瑞医疗股份公司。

1.1.3 仪器 独立换气笼盒(IVC)饲养系统(上海绍丰实验动物设备有限公司); ME235S 电子分析天平(德国赛多利斯公司); 全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗股份公司); Modle 型酶联免疫检测仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 造模及给药 BALB/c 小鼠 84 只, 随机取 12 只作为正常组, 剩余 72 只用于建立高脂血症模型。模型组小鼠连续喂养 60% kcal 高脂饲料 10 周(戴茨生物科技有限公司, 美国)建立高脂血症模型。正常组常规饲料喂养。造模 4 周后, 72 只小鼠随机分为模型组、强力定眩片低剂量组(0.75 g/kg)、强力定眩片中剂量组(1.5 g/kg)、强力定眩片高剂量组(3.0 g/kg)、瑞舒伐他汀钙片组(2.0 mg/kg)和联合用药组(强力定眩片 1.5 g/kg + 瑞舒伐他汀钙片 2.0 mg/kg)。各给药组连续灌胃给药 8 周, 正常组和模型组小鼠灌胃等容量生理盐水。

1.2.2 取材 造模 4 周、给药 2 周、4 周、8 周时, 小鼠眼底静脉丛采血, 分离血清, 用于血清中 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平检测。小鼠用预冷生理盐水灌注后, 分离肝脏, 一部分多聚甲醛固定用于 H&E 染色, 一部分冰冻切片后进行油红染色, 剩余部分冻存于 -80°C , 用于肝脏中 TC 和 TG 含量检测。

1.2.3 血清中血脂水平检测 严格按照迈瑞生物 TC、TG、LDL-C、HDL-C 试剂盒步骤操作, 采用迈瑞生物全自动生化仪对小鼠血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 进行检测。

1.2.4 肝脏中 TC、TG 检测 取出冻存于 -80°C 冰箱的肝脏组织, 称量约 50 mg, 眼科剪剪碎成细末状, 加入预冷 PBS 清洗后离心, 按照每 1 mg 组织加 20 μL 比例加入裂解液, 手动玻璃匀浆器研磨 30 次左右使充分匀浆, 静置 10 min。转移上清液至 1.5 mL 离心管中, 70°C 加热 10 min, 室温 2000 r/min 离心 5 min, 得上清。按 4:1 比例将 R1 和 R2 混合得工作液, 96 孔板, 空白孔中加入 10 μL 蒸馏水, 样品孔和标品孔加入 10 μL 样品或标品, 各孔再加入 190 μL 工作液, 37°C 反应 15 min, 550 nm 处检测吸光度值, 根据标准曲线计算肝脏中 TC 和 TG 的含量。

1.3 统计分析

所有实验数据采用 Mean SD 表示, SPSS23.0 软件进行组间差异分析, 多组间差异比较用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P<0.05$ 即代表有显著性差异。

2 结果

2.1 高脂血症小鼠模型的建立

由表 1 可知, 高脂饲料连续饲喂 4 周后, 与正常组比较, 高脂血症模型组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 均升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而 HDL-C 有升高趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。血脂指标检测结果提示小鼠高脂血症模型成功建立。

表 1 造模 4 周小鼠血脂水平($\bar{x}\pm s$; $n=10$, mmol/L)

Table 1 The serum lipid levels of mice after modeling hyperlipemia for 4 weeks ($\bar{x}\pm s$; $n=10$, mmol/L)

Groups	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Control group	3.28 ± 0.49	0.96 ± 0.39	1.92 ± 0.78	0.89 ± 0.25
Model group	$6.85\pm 1.05^{##}$	$1.53\pm 0.50^{#}$	2.55 ± 0.86	$1.83\pm 0.65^{##}$

Note: compared with control group $^{#}P<0.05$, $^{##}P<0.01$.

2.2 给药不同时间小鼠血脂变化情况

结果显示,与模型组比较,给药 2 周后,瑞舒伐他汀钙片组、强力定眩片高剂量组以及联合给药组 TC、TG 和 LDL-C 水平均低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其对

TC 的抑制率分别为 14.84%、13.32%和 16.49%;对 TG 的抑制率分别为 20.20%、26.76%和 24.24%;对 LDL-C 的抑制率分别为 16.55%、20.00%和 24.14%(见表 2)。

表 2 给药 2 周各组动物的血脂水平($\bar{x}\pm s$; $n=10$, mmol/L)

Table 2 The serum lipid levels of mice after 2 weeks of administration ($\bar{x}\pm s$; $n=10$, mmol/L)

Groups	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Control group	3.68± 0.55	0.81± 0.27	1.84± 0.69	0.94± 0.21
Model group	7.88± 1.01 ^{###}	1.98± 0.30 ^{###}	2.23± 0.56	2.90± 0.49 ^{###}
QLDXP high dose group	6.83± 0.82*	1.45± 0.17**	2.68± 0.45	2.32± 0.35*
QLDXP medium dose group	7.07± 0.99	1.59± 0.32	2.49± 0.55*	2.58± 0.31
QLDXP low dose group	7.19± 0.97	1.75± 0.48	2.39± 0.36	2.69± 0.26
Rosuvastatin calcium group	6.71± 0.79**	1.58± 0.44*	2.42± 0.54	2.42± 0.24*
Combination group	6.58± 0.77**	1.50± 0.24**	2.58± 0.45	2.20± 0.15**

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

给药 4 周,瑞舒伐他汀钙片组、强力定眩片高、中剂量组以及联合给药组 TC、TG 和 LDL-C 水平均低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL-C 高于模型组($P<0.05$),上述四组对于 TC 的抑制率分别为 35.22%、31.41%、23.78 和

44.68%;对 TG 的抑制率分别为 25.48%、34.90%、21.23%和 37.26%;对 LDL-C 的抑制率分别为 38.14%、32.69%、29.49%和 42.95%(见表 3)。

表 3 给药 4 周各组动物的血脂水平($\bar{x}\pm s$; $n=10$, mmol/L)

Table 3 The serum lipid levels of mice after 4 weeks of administration ($\bar{x}\pm s$; $n=10$, mmol/L)

Groups	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Control group	3.79± 0.65	0.95± 0.36	1.80± 0.57	0.88± 0.35
Model group	7.61± 0.91 ^{###}	2.12± 0.41 ^{###}	2.11± 0.40	3.12± 0.66 ^{###}
QLDXP high dose group	5.22± 0.82**	1.38± 0.27**	2.66± 0.37*	2.10± 0.45**
QLDXP medium dose group	5.80± 0.93**	1.67± 0.42*	2.61± 0.46*	2.20± 0.51**
QLDXP low dose group	6.81± 0.96	1.79± 0.40	2.41± 0.47	2.59± 0.36
Rosuvastatin calcium group	4.93± 0.67**	1.58± 0.40*	2.59± 0.42*	1.93± 0.43**
Combination group	4.21± 0.87**	1.33± 0.39**	2.69± 0.41**	1.78± 0.35**

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

给药 6 周,瑞舒伐他汀钙片组、强力定眩片高、中剂量组以及联合给药组 TC、TG 和 LDL-C 水平低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL-C 高于模型组($P<0.05$),上述四组对于 TC 的抑制率分别为 43.82%、36.81%、28.92%和 48.79%,对 TG 的抑制率分别为 32.73%、43.95%、28.70%和 50.22%;对 LDL-C 的抑制率分别为 45.02%、42.90%、25.08%和 51.96%(见表 4)。给药不同时间血脂水平的变化显示,随着用药时间的延续,除强力定眩片低剂量组外,各组均呈现良好的疗效,联合用药疗效愈加明显。

2.3 给药 8 周小鼠肝脏中 TC、TG 水平

给药 8 周后,小鼠肝脏中 TC 和 TG 检测结果显示,与正常组相比,模型组小鼠肝脏组织中的 TC 和 TG 显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,强力定眩片各剂量组能够降低肝脏中 TC 和 TG 含量,且具有剂量依赖性,阳性对照

药及联合用药组肝脏 TC 和 TG 也显著降低,且联合用药后的降脂效果更优(见图 1)。

2.4 给药 8 周小鼠肝脏组织病理学变化

由图 2 可知,正常组小鼠肝细胞排列整齐,中央静脉肝细胞呈放射状排列,肝小叶完整,肝细胞内无脂肪沉积。与正常组比较,模型组小鼠中央静脉周围部分肝细胞内充满大小不等的脂滴,部分肝细胞重度脂肪样变性。与模型组比较,给药 8 周后,强力定眩片低、中剂量组能部分改善肝脏脂肪变性,肝脏中脂肪空泡变小,部分肝细胞恢复正常;强力定眩片高剂量组、瑞舒伐他汀钙片组和联合用药组能显著改善小鼠肝脏脂肪变性,肝脏细胞排列整齐紧密,肝脏中脂肪空泡几乎消失,其中联合用药组肝脏病理改善最为显著。

2.5 给药 8 周小鼠肝脏脂肪改善情况

肝脏油红染色结果显示,正常组小鼠肝脏无脂肪堆积,未

见红色脂滴。与正常组比较,模型组小鼠肝脏中出现大量红色脂滴,弥漫在整个肝脏中。与模型组比较,强力定眩片能随着剂量增加减少肝脏中的红色脂滴,阳性对照药和联合给药组也能

显著减少肝脏中的红色脂滴,说明强力定眩片能够呈剂量依赖性减少肝脏脂肪生成,并且和瑞舒伐他汀钙片联合用药后具有协同降脂作用(见图3)。

表4 给药6周各组动物的血脂水平($\bar{x} \pm s$; n=10, mmol/L)

Table 4 The serum lipid levels of mice after 6 weeks of administration ($\bar{x} \pm s$; n=10, mmol/L)

Groups	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Control group	3.56± 0.59	0.99± 0.31	1.94± 0.52	0.98± 0.32
Model group	7.85± 0.87 ^{###}	2.23± 0.37 ^{###}	2.08± 0.41	3.31± 0.66 ^{###}
QLDXP high dose group	5.01± 0.92 ^{**}	1.25± 0.17 ^{**}	2.50± 0.35 [*]	1.89± 0.35 ^{**}
QLDXP medium dose group	5.58± 0.73 [*]	1.59± 0.32 [*]	2.37± 0.45	2.48± 0.31 ^{**}
QLDXP low dose group	6.34± 1.77	1.75± 0.48	2.29± 0.33	2.67± 0.66
Rosuvastatin calcium group	4.41± 0.65 ^{**}	1.50± 0.44 [*]	2.56± 0.27 ^{**}	1.82± 0.34 ^{**}
Combination group	4.02± 0.59 ^{**}	1.11± 0.24 ^{**}	2.77± 0.32 ^{**}	1.59± 0.27 ^{**}

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

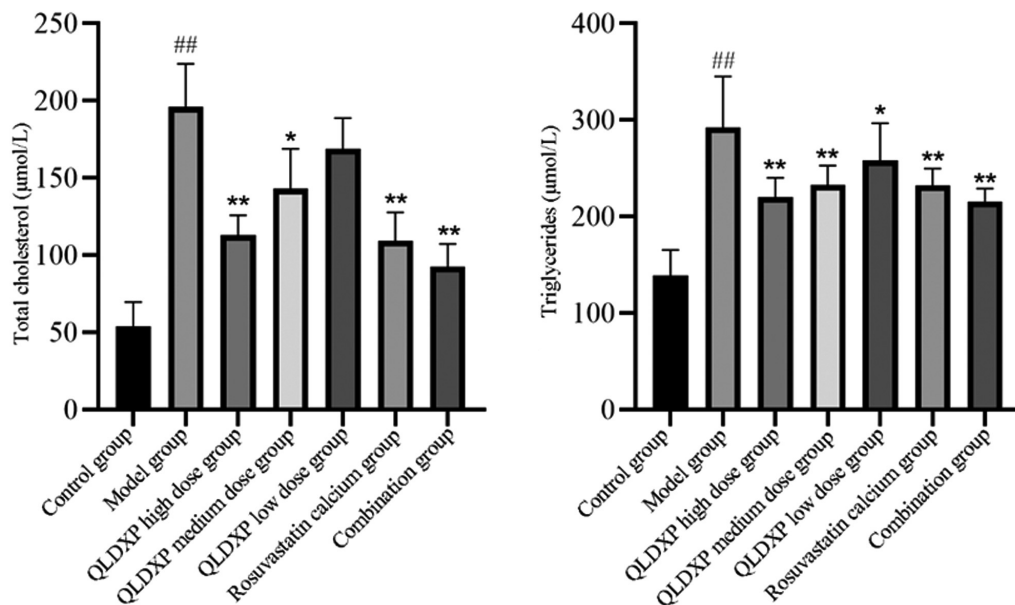


图1 各组小鼠肝脏中 TC、TG 含量

Fig.1 TC and TG levels in liver of mice in each group

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

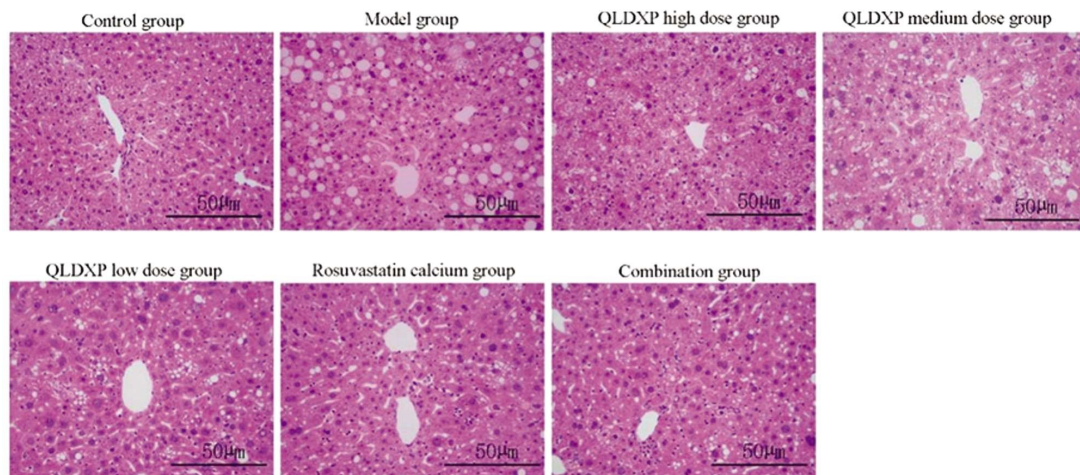


图2 各组小鼠肝脏 H&E 染色图

Fig.2 H&E staining of liver of mice in each group

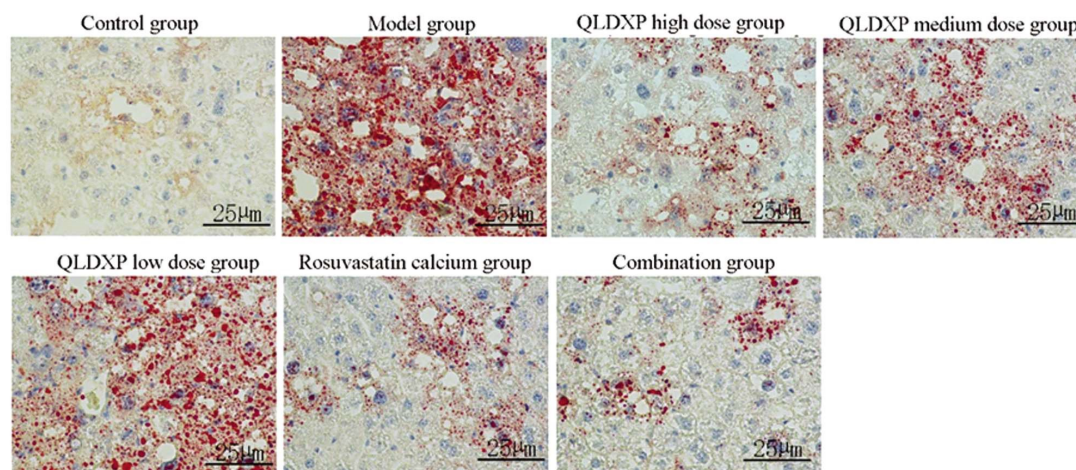


图3 各组小鼠肝脏油红染色图

Fig.3 Oil red staining of liver in each group

3 讨论

近年来,高脂血症的发病率逐年升高,且其发病日趋年轻化,严重影响人类健康^[3]。在美国,大约 53%的成年人 LDL-C 水平升高,而只有不足 50%的高 LDL-C 患者接受降血脂治疗,并且在接受治疗的患者中 LDL-C 水平得到控制的不足 35%^[4]。此外,约有 3100 万美国成年人的总胆固醇水平超过 240 mg/dL,与总胆固醇正常的人群相比,他们患 ASCVD 的风险增加了两倍^[5]。据报道,2012 年台湾地区的高脂血症患病率约为 9.7%^[6],2012 年吉林省农村地区的血脂异常患病率为 46.4%^[7],2016 年河南省禹州市农村地区中老年人血脂异常的患病率高达 50.72%^[8],2018 年衡阳市农村地区高脂血症患病率约为 38.8%^[9]。高脂血症目前多采用药物治疗,结合饮食习惯和生活方式的调整,从而达到控制血脂的目的,并无完全根治的方法^[10-12]。他汀类药物是临床上公认的疗效确切的调脂药物,可用于高脂血症及家族性高胆固醇血症的治疗,其可通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶(HMG-CoA)还原酶来降低 TC 和 LDL-C,从而高 LDL-C 患者发生 CVD 的风险,降低临床 ASCVD 患者的死亡率^[13,14]。虽然他汀类药物具有良好的耐受性,但仍会引起诸多不良反应,如胃肠道反应、肌肉骨骼疼痛、呼吸道感染和头痛,他汀类药物还可能与血糖升高和糖化血红蛋白水平升高有关^[15-17]。据报道,约有 10%接受他汀类药物治疗的患者出现包括双侧肌肉疼痛、无力和炎症等肌肉相关症状^[18,19]。

中医上虽无高脂血症病名的记载,但根据其症状可归属于“痰饮”“心悸”“胸痹”“眩晕”“胁痛”等疾病,其病机主要是“本虚标实”,以气、血、阴、阳亏虚为本,痰浊、瘀血为标^[20,21]。目前有多种中成药明确指出可用于高脂血症的治疗,如血脂康片、脂必妥片、血脂宁丸和降脂通络软胶囊等^[22,23]。然而,单纯使用中药或中成药治疗高脂血症治疗周期长,治疗效果欠佳,西药治疗血脂异常疗效显著,患者短期内可见到明显效果,但其伴随的肝损伤及横纹肌溶解等副反应发生率较高,因此临床医生常通过中西药联合应用的方法治疗高脂血症^[24]。

强力定眩片为现代中药复方制剂,文献报道强力定眩片能改善血瘀证患者的血液流变学,抑制血栓形成,具有活血化瘀作用^[25,26]。临床已有报道将强力定眩片联合阿托伐他汀治疗高

脂血症取得良好疗效^[27,28],但二者联用的临床前研究基础,用药剂量及疗程等均未见实验研究。

本研究在剂量设置方面,两药均以临床推荐的起始剂量推算小鼠有效剂量,结果显示,3.0 g/kg 强力定眩片给药 2 周即可降低高脂血症小鼠 TC、TG 及 LDL-C,用药 4 周及 8 周,更低剂量 1.5 g/kg 亦可改善血脂水平。而瑞舒伐他汀钙片临床推荐剂量为每日 10~20 mg,我们以低剂量 10 mg 推算至小鼠用量,确定联合使用剂量为 2 mg/kg,研究结果显示联合用药对小鼠血清 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 的改善作用优于单独用药,且使用药物剂量小,从而避免因大剂量应用他汀类药物而产生的不良反应。该结果提示强力定眩片联合瑞舒伐他汀钙片用药的降脂作用较单独给药方案更具优越性。随着用药时间从 2 周延续到 8 周,除强力定眩片低剂量组外,各组均呈现良好的疗效,联合用药疗效愈加明显,提示两药联用发挥了较好的药效协同作用。

综上所述,强力定眩片具有明显的降血脂作用,同时我们也发现各给药组在降低血脂各项指标方面表现略有差异,瑞舒伐他汀钙片降低 TC 及 LDL-C 方面作用强于强力定眩片,二者较低剂量联用则增强了降低 TG 的作用。本研究对上市药物的药效学重新进行了研究,探讨了强力定眩片发挥降脂药效的剂量及时间关系,比较了与瑞舒伐他汀钙片联合用药的协同作用,为临床合理用药提供了实验依据。

参考文献(References)

- [1] 王禹,高超,杨丹凤. 强力定眩片对高血压性眩晕症的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2019, 14(31): 98-99
- [2] 刘卫红. 强力定眩片联合阿托伐他汀钙治疗高脂血症的疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(04): 94-96
- [3] Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes [J]. Current Pharmaceutical Design, 2019, 25(38): 4063-4084
- [4] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133(4): e38-e360
- [5] Budak U, Bogdan M, Kajdaniuk D, et al. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia [J]. Endokrynol Pol, 2019, 70 (6):

511-519

- [6] Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients[J]. J Formos Med Assoc, 2017, 116(4): 217-248
- [7] 高迎, 刘彦斌, 李忠民. 吉林地区农村中老年体脂肪分布与血脂水平的关系[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2107-2109
- [8] 侯宜坦, 李玉姣, 田翔宇, 等. 河南省禹州市农村中老年人血脂异常患病现状及其影响因素[J]. 医学与社会, 2016, 29(12): 1-3
- [9] 肖豪, 周桂娟, 李兰, 等. 衡阳市农村地区中老年人高脂血症现状及相关危险因素研究[J]. 当代医学, 2021, 27(27): 1-4
- [10] Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review[J]. Current Cardiology Reviews, 2021, 17(6): e051121189015
- [11] Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia [J]. Pediatr Rev, 2020, 41(8): 393-402
- [12] He N, Ye H. Exercise and Hyperlipidemia [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1228: 79-90
- [13] Pengwei H, Dharmayat KI, Stevens C, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Circulation, 2020, 141(22): 1742-1759
- [14] 王贵平. 他汀类药物治疗高脂血症的研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(8): 42-43
- [15] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25): 2889-2934
- [16] 杨永革, 王占庆, 姜楠, 等. 他汀类药物的不良反应 [J]. 医药导报, 2011, 30(6): 817-820
- [17] Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance-an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel[J]. Arch Med Sci, 2015, 1(1): 1-23
- [18] 赵蛟, 董云霞. 他汀类药物的临床应用及不良反应[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(4): 243-244
- [19] Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function[J]. Circulation, 2013, 127(1): 96-103
- [20] Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, et al. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(9): 871-875
- [21] 逢冰, 赵林华, 何丽莎, 等. 中医对高脂血症的认识和展望[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 1107-1109
- [22] 马贵萍, 章怡祎. 高脂血症的中医药治疗研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(14): 2116-2119
- [23] 庞晴, 杨亚男, 吴倩, 等. 口服中成药治疗高脂血症临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 214-221
- [24] 王倩婷. 2015 年版《中国药典》记载治疗高脂血症的中成药用药特点研究[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(08): 25-26
- [25] 包丹丹, 宋宗良, 赵峰, 等. 中成药联合他汀类治疗高脂血症的 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2020, 15(13): 1946-1952
- [26] 陈涛. 强力定眩片治疗眩晕疗效观察 [J]. 北方药学, 2019, 16(11): 45-46
- [27] 许嘉蕊, 毛丽军, 赵文灏, 等. 补阳还五汤联合强力定眩片对后循环缺血性眩晕患者眩晕症状、氧化应激及血流指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(03): 463-466+417
- [28] 林晓茵, 张联合, 吉金燕. 强力定眩片对大鼠血液流变学及体外血栓形成的影响[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(3): 195-197
- (上接第 28 页)
- [30] Kitazawa T, Kaiya H. Motilin Comparative Study: Structure, Distribution, Receptors, and Gastrointestinal Motility [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 700884
- [31] Verbeure W, van Goor H, Mori H, et al. The Role of Gasotransmitters in Gut Peptide Actions[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 720703
- [32] 李方, 高纺. 针刺 "足三里" 穴干预胃肠功能紊乱 - 腹泻模型大鼠胃肠激素 GAS, MTL 水平的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2017(4): 271-273