

他汀类降血脂药的非降脂作用评价

张启祥(浙江省建德市第一人民医院药剂科,浙江 建德 311600)

中图分类号:R972.6

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2006)08-0747-04

羟甲戊二酰辅酶 A (HMG—CoA)还原酶抑制剂类血脂调节药,又称“他汀类”降脂药,是近年全球最为热销的药品类别。国外阿伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀都进入单品种销售额领先前 20 种药品。随着人类疾病结构的改变,由高血脂症引发的疾病成为威胁健康的劲敌,因此调血脂药成为医药市场最受关注的药品,全球销售额最大的畅销药物——阿托伐他汀和辛伐他汀名列榜首^[1]。但随着大量有关他汀类药物临床试验和临床应用的深入,发现他汀类药物不仅可以调整血脂水平,而且能够减少致死性和非致死性心血管事件^[2]。他汀类药物治疗带来的临床益处远远超出其调脂作用所产生的效率,虽然他汀类药物有其横纹肌溶解这一严重的不良反应,但他汀类药物降血脂效果对机体带来的益处和非降脂作用近年来却越来越受到重视。

1 他汀类药物与 C-反应蛋白及在心血管系统中的作用

1.1 C-反应蛋白与心血管系统的关系^[3]

C-反应蛋白(C-RP)最早于 20 世纪 30 年代在肺炎球菌性肺炎的急性期患者中被发现,因其可与细菌细胞壁的 C 多糖发生反应而得名,并不直接参与炎症过程,但新近的证据间接表明 C-RP 可直接导致一种促炎症状态;在粥样硬化性心血管疾病的发生和发展中,C-RP 密切参与了炎症过程,有可能是以因果性方式参与的,C-RP 水平有助于提高根据脂质参数对心血管疾病危险的预测,并可作为识别那些被认为属于低危而实际上可能在未来发生心血管事件的患者的一种方法,在已患有冠心病者,C-RP 可用于评价预后和长期危险性;多数研究显示,不稳定型心绞痛患者的 C-RP 水平与复发性心血管事件的危险显著相关;C-RP 与心血管疾病之间

的关系首先是在对急性心肌梗死的研究中被发现的,之后的多项研究表明 C-RP 水平可预测稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛患者的长期预后,在急性心肌梗死后的短期内则不能作为预测因素,提示急性心肌梗死患者的 C-RP 测定应等到急性期反应结束、C-RP 水平回落至基线水平后再进行。

1.2 他汀类药物对心血管的保护作用

许多研究已就某些心脏保护性药物与 C-RP 水平之间的关系进行了探讨。研究显示,他汀类药物可降低 C-RP 水平,此作用不依赖于血脂水平的降低而独立存在,提示他汀类药物具有抗炎作用的可能^[3-5]。当然他汀类药物降血脂作用也对心血管产生一定的良性影响,如降脂后改善血管的局部缺血作用而减轻炎症,同时亦减小 C-RP 水平,当 C-RP 水平 $>4.59 \text{ mg/L}$,极易发生动脉粥样硬化,病人经 24 周的普伐他汀的治疗,C-RP 水平平均降低了 16%,另一项研究结果采用洛伐他汀治疗,病人的 C-RP 水平降低 14.8%,MIR-ACL 的研究采用阿伐他汀可使 C-RP 水平下降 83%,虽然他汀类药物的降 C-RP 水平差别较大,但认为他汀类药物可以降低动脉硬化的危险^[6]。另一项对 3745 例采用阿托伐他汀和普伐他汀的治疗中,观察急性冠心病的发生率,LHL-cho1 低于 1.8 mmol/l 的冠心病发生率低于 LHL-cho1 高水平组;C-RP 低于 2 mg/l 的冠心病发生率低于 C-RP 高水平组;LHL-cho1 均高于 1.8 mmol/l 的病例中,C-RP 水平低的病组中,冠心病发生率低,因此从统计数据分析,C-RP 水平是冠心病发生的重要因素,同时,他汀类药物通过降低 C-RP 水平而起预防冠心病的发生^[7]。在 Lee^[8]的实验中使用阿伐他汀治疗高血脂病人,3 月后经实验检验测定,体内低密度脂蛋白

(LDL-cho1),C-RP 的测定值明显降低,但停药后第二天,C-RP 值又明显上升,因此他汀类药物可调节体内 C-RP 水平,这也预示着长期服用他汀类药物,一旦停药易发生心脏病的突然发生。

当然他汀类药物亦可能抑制血小板激活因子和白三烯 B4 刺激的粘附及迁移反应,抑制人单核细胞系 2U 937 膜上淋巴细胞功能相关抗原-1 和细胞间粘附分子-1 表达而起作用。

2 他汀类药物对影响心血管系统功能其他因素的作用^[9,10]

2.1 改善内皮功能障碍 体内异常的内皮功能障碍和内皮损伤往往会引起血管收缩应答,长期会引起动脉粥样硬化。辛伐他汀降胆固醇治疗对中度高胆固醇血症患者内皮功能影响的研究中证实,辛伐他汀治疗仅 4 周,不仅乙酰胆碱介导的血管内皮依赖性血流反应性有所改善,而且 L-NMMA (一种乙酰胆碱拮抗剂)诱导的血管收缩反应也有改善,表明内皮的基础舒张功能及受刺激后的舒张功能都有提高;患者在发生急性冠状动脉综合征早期接受普伐他汀治疗,其内皮功能迅速改善。他汀类药改善内皮功能可能通过缓和血管收缩使之正常化,阻止内皮一氧化氮合成酶的水平下降,增加酶活性,提高体内一氧化氮水平。因此冠状动脉粥样硬化早期患者使用他汀类药物其内皮功能改善,冠状动脉血流及心肌灌注明显好转,一过性缺血发作明显减少,是一个良好的血管性保护措施,但他汀类药物改变内皮功能的机制还需很多的研究。

2.2 抑制血管平滑肌细胞增殖及迁移 研究表明,氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀(cerivastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)均可剂量依赖性地抑制由血小板衍生生长因子(PDGF)和纤维蛋白原介导的大鼠主动脉血管平滑肌细胞和人股动脉血管平滑肌细胞的增殖和迁移,而且不依赖于它们的降胆固醇作用。他汀类药物抑制血管平滑肌细胞增殖的机制不甚明了,一些研究认为可能在于其显著减少甲羟戊酸(mevalonate)或使甲羟戊酸丧失,进而导致血管平滑肌细胞的脱氧核糖核酸合成受抑。

其他动物和体外实验表明,他汀类药物可减少内膜和中膜巨噬细胞,并增加胶原面积,减少细胞外脂质沉积,减少内膜新生血管,进而使斑块趋于稳定;氟伐他汀和辛伐他汀以剂量依赖性方式降低未受刺激的及受脂多糖刺激的巨噬细胞组织因子活性,也下调受乙酰化 LDL 刺激的巨噬细胞组织因子表达。这些都可能对动脉粥样硬化有一定的作用。

2.3 他汀类的抗骨质增生作用^[11,12] 骨质疏松的发病机理并不十分清楚,但当破骨细胞的活性超过成骨细胞时,骨质疏松症状就慢慢呈现出来。目前治疗骨质疏松的药物钙剂、维生素 D、二磷酸盐、激素替代治疗药物、他莫替芬、降钙素等。但这些药物只不过防止进一步的骨丢失、增加骨密度,但不能增加骨形成,一项对 3000000 种药物的遴选,发现他汀类药物具有促进骨细胞形成的潜力,他汀的药物可以增加骨形成蛋白-2 促进因子的活性,体外器官培养证明,他汀类药物可以使鼠颅盖骨的成骨细胞增加 2-3 倍,新的骨细胞形

成。但另一方面,他汀类药物同时通过胆固醇合成途径抑制羟甲基戊二酰辅酶 A,这不仅仅抑制胆固醇的合成,破骨细胞的激活也通过这种路径。目前认为甲羟戊酸通路在骨代谢中发挥重要作用,N--二磷酸盐可以有效抑制破骨细胞的骨吸收,其机制可能在于抑制甲羟戊酸通路中的法尼酯合酶,减少该通路甲羟戊酸下游代谢产物焦磷酸法尼酯(FPP)和二牛龙牛儿基二磷酸(GGPP)等异戊烯类的生物合成,而许多参与调节细胞间信号传导、细胞骨架组装、细胞生长与凋亡的三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白如 Rho、Rac、Rab、Rap 等的激活需要 GGPP 与 FPP,因此,N 一二磷酸盐可能通过抑制 GGPP 与 FPP 的合成而干扰破骨细胞活性,导致破骨细胞凋亡。他汀类药物可通过抑制 HMG—CoA 还原酶,减少甲羟戊酸的合成,同样可能影响 GGPP 与 FPP 的合成,因此,认为它与 N 一二磷酸盐作用于同一通路的不同位点,可能通过类似的途径抑制破骨细胞功能。

很多体外和体内动物实验表明,他汀类药物可以提高骨细胞合成代谢和抑制骨的再吸收,但在人体的研究是否有类似的结果呢?通过查阅大量的文献资料,他汀类药物主要对评价骨质疏松症的指标影响:如骨密度、血清骨钙素、血清骨特异性磷酸酶、尿吡啶诺林、尿胶原 I 型交联-N—端肽等。使用洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀治疗病人中,通过测定髌部、脊柱骨密度,与对照组相比,骨密度明显增加;在 69 例 II 型糖尿病中,随机选取 36 例病人服用洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀,另 33 例作对照,均未服其他骨质增生药,15 月后对照组的腰椎、股骨、臀部的骨密度明显下降,但他汀类治疗组股骨、臀部骨密度增加,但腰椎部骨密度没有明显变化,而且在男性对象中表现骨密度增加明显。另一研究中,使用他汀类药物治疗骨质疏松伴高血脂的女性病人,病人都采用所氟伐他汀 40mg/d 或加维生素 C,12 周后测定骨密度指标,没有明显变化,同样采用其他他汀类药物治疗 118 例女性高血脂病人,与 360 例高血脂或非高血脂女性病人相比,骨密度也没有明显变化;同是以女性病人为对象的研究中,血清的 CROSSLAPs 服用他汀类药物组明显下降,即骨吸收减少,奇怪的是骨密度强度指标:血清降钙素、骨磷酸酯酶与对照组相比明显下降,这与抑制骨质疏松机制相矛盾,因此有作者认为他汀类药物确实参与了骨代谢,但起抑制骨重吸收功能,而不是促骨生成。由于人种、性别、年龄的差异,研究选择对象、剂量大小的不同。他汀类药物防治骨质疏松的结果有很大差异,在临床就应用中应选择多大剂量才具有这种效果,或者采用什么给药途径,是作为一种辅助治疗手段,还是可以替代二磷酸盐药物治疗骨质疏松,还需要投入很大的研究。

3 他汀类药物的抗肿瘤治疗作用^[13]

3.1 他汀类药物的抗肿瘤作用机制 甲羟戊酸的合成受他汀类药物对 β -甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的抑制而减少,辅酶 Q10、多萜醇、牛龙牛儿(基)焦磷酸、焦磷酸法尼酯是由甲羟戊酸转化而来,而辅酶 Q10 在线粒体呼吸链起非常重要的作用,辅酶 Q10 的缺乏,可能导致肌病的发生,而多萜

醇影响糖蛋白这种具有生命调节功能的合成; 牛龙牛儿(基) 焦磷酸、焦磷酸法呢酯是异戊间二烯化合物, 与重要的细胞蛋白如 RAS 和横纹肌 GTP 结合蛋白起异戊间二烯反应, GTP 结合蛋白通过膜受体调节转录信号, 继而改变基因的转录包括增殖、分化和凋亡。肿瘤细胞的增殖比其他正常细胞更依赖 GTP 结合蛋白的活性。因此 GTP 结合蛋白作为一种抗肿瘤治疗的引人注目的靶位。通过抑制异戊间二烯反应, 他汀类药物可以破坏几种 GTP 结合蛋白的功能及改变细胞的病变, 特别是肿瘤细胞。他汀类药物的抗肿瘤效果包括生长抑制、血管生成抑制、增强免疫以及减弱肿瘤转移。在临床前的研究中, 他汀类药物能抑制大多数肿瘤类型的细胞生长, 特别是急性骨髓性白血病、横纹肌肉瘤、子宫鳞状细胞癌对他汀类药物敏感。另外研究还发现他汀类药物可抑制依赖细胞周期素激酶, 下调细胞分裂周期或上调细胞增殖抑制因子 P21、P27, 从而起抗细胞增殖作用。普伐他汀能抑制内皮细胞增殖, 干扰内皮细胞粘附在细胞外基质上。阻碍肿瘤细胞迁徙, 抑制内皮细胞选择素在内皮细胞上的吸附, 同样可以阻滞肿瘤细胞粘附在内皮组织上。再者他汀类药物抑制肿瘤细胞转移刺激因子的合成, 抑制肿瘤细胞向骨组织转移, 抑制 EGF 诱导的肿瘤细胞入侵, 增强细胞免疫功能。

3.2 他汀类药物的抗肿瘤临床应用 一项大样本的统计资料中, 口服他汀类药物的 2891 例老年患者中 4 年里有 245 例发现新的肿瘤, 比随机抽取的非口服他汀类药物有明显差异, 这固然与他汀类药物的抗肿瘤作用相悖。但在其他的研究中, 服用他汀类药物组比服用胆汁酸复合物或其他抗心血管药物的肿瘤发生率低得多, 对女性绝经期乳腺癌的发生率影响没有统计意义上的差异, 但对服用他汀类药物超过 5 年的患者, 可降低直肠癌的发生率, 而且与种族、年龄、服用非甾体抗炎药无关。因此从总体上讲, 他汀类药物不会增加患肿瘤的危险, 反而有保护作用, 当然这仍需要更多的实验和临床去验证。

其实很多肿瘤细胞株在体外对降血脂治疗剂量的他汀类药物是不敏感的; 对大剂量相对要敏感, 因此有研究者认为在肿瘤患者中应使用大剂量的他汀类药物, 但这方面的尝试研究并不多。若采取洛伐他汀 2-45mg/kg/d, 超过 25mg/kg/d 那么极有可能发生肌病的危险, 胆固醇和辅酶 Q10 水平与给药剂量关系不大, 停药后胆固醇水平恢复至治疗前水平, 因此洛伐他汀的给药剂量 25mg/kg/d, 不附加辅酶 Q10 是可行的。在 18 例高分化的神经胶质瘤病人中, 9 例单独连续使用洛伐他汀 30mg/kg/d, 7d 后停用 14d, 2 例出现中度的关节疼痛。另一项对复发或转移的头、颈鳞状癌或子宫癌的治疗中, 有提出延长给药时间的研究, 细胞培养对低剂量他汀类药物亦敏感, 采用 10mg/kg/d 的剂量, 机体会出现短暂的肌酐水平上升, 采用 7.5mg/kg/d 容易耐受。在肝癌姑息治疗的病人当中, 先每日给药 20mg, 两周后增加至 40mg, 出现他汀类相关的毒性反应和进展性疾病除外。虽然实验组中胆固醇水平明显降低, 其平均生存比对照组长, 但在统计分析并不完全合理。因此对于他汀类的高剂量使用在有限

的时间里是可行的, 从作用机制来看, 他汀类药物的作用是细胞生长抑制, 而不是细胞毒性作用, 低剂量长时间使用或许效果更理想。

在体外体内实验中他汀类药物与细胞毒性药物如顺铂、阿霉素、5-FU、卡莫司汀等具有协同效果, 特别是低剂量的他汀类药物对细胞毒性药物具增效作用, 这可能是他汀类药物具有下调起抗化疗耐药作用的 NF- κ B 和 bcl-2 因子作用。对干扰素- α 、TNF α 、放疗均有增效作用, 他汀类药物可以提高直肠癌手术的化疗反应性, 虽然这种联合应用已着手研究, 但其数据还不能作为临床推广依据。

4 他汀类药物的肾病治疗作用

4.1 他汀类药物的肾病作用机制^[14] 西立伐他汀对体外培养的大鼠肾小球系膜细胞的作用, 证实西立伐他汀可以显著抑制 10% 胎牛血清(fetus calf serum, FCS)诱导的肾小球系膜细胞的 DNA 合成。在人肾小球系膜细胞中, 普伐他汀同样可以抑制 FCS 或血小板源性生长因子诱导的细胞增殖, 用他汀类药物处理肾小球系膜细胞后, 细胞内的 Ras 蛋白总量没有改变, 但 Ras 蛋白异戊烯化修饰受抑制, 从而影响了 Ras 蛋白与细胞膜的结合, 使细胞膜上的 Ras 蛋白减少, 最终使依赖 Ras 蛋白的细胞内信号传导作用减弱或消失。他汀类药物通过对甲羟戊酸途径的抑制, 抑制体内胆固醇的合成过程的同时, 对肾小管上皮细胞也具有抑制增殖和诱导凋亡的作用。他汀还可以抑制系膜细胞合成纤维连接蛋白、层粘连蛋白、蛋白多糖、透明质酸酶、通过下调 PAI-1 的表达而促进基质蛋白的降解, 从而导致细胞外基质的减少。有些作者认为他汀可以通过抑制肾小球系膜细胞分泌单核细胞趋化蛋白, 减少单核巨噬细胞在肾组织的浸润, 从而减少单核巨噬细胞对肾小球系膜细胞分泌细胞外基质的刺激。

4.2 他汀类药物对肾脏临床保护作用 使用造影剂有时会引起急性肾功能衰竭, 和临时性肾终末期疾病, 有肾功能不全的病人更易引起造影剂诱导的肾病(CN)。一项对经心导管术, 稳态血清肌酐(SCr) $> 1.5\text{mg/dl}$ 的 1002 例病人的调查, 入院前均未使用过他汀类药物, 入院后 250 例服用他汀类药物, 7d 后测定 SCr。肾小球滤过率(GFR), 结果出现他汀组急性肾衰竭的病人明显减少, 住院时间比对照组短, 因此他汀类药物预防性使用具有对非离子、低渗透性造影剂引起的 CN^[15]。慢性肾脏疾病与心血管事件有一定联系, 血脂障碍是肾功能进一步恶化的重要影响因素, 因此慢性肾功能不全的病人同时需要进行降血脂治疗。通过收集的事件分析, 降血脂治疗可以减少肾功能损害, 大剂量使用他汀类药物, 可由近端小管受体介导的细胞内吞作用引起临时性蛋白尿, 但长期使用反而减少蛋白尿, 近期进行大样本实验, 可以进一步确定他汀类药物在高危人群中的心血管和肾脏保护作用^[16]。

5 他汀类药物对类风湿关节炎的治疗作用^[17] 他汀类药物对类风湿性关节炎(RA)病人具有降低心血管风险和减弱 RA 活动度的双重作用。这是他汀类药物的第一个治疗关节炎的对照试验。RA 是许多可增加心血管病发病和死亡的炎症性疾病中的一种, 其炎症活动性则是心血管病的主要危险因素

之一,而心血管疾病又是减少 RA 患者预期寿命的主要原因。研究将 116 例 RA 病人随机分为阿托伐他汀组(40mg)或安慰剂组,病人仍维持服用原有的缓解疾病的抗风湿药。在 6 个月的研究中,与安慰剂相比,阿托伐他汀组病人的疾病活动度记分(disease activity score,DAS)显著改善,病人达到欧盟抗风湿标准的比例明显升高(31%对 10%, $P=0.006$)。阿托伐他汀治疗还更大地降低了 C 反应蛋白水平(降低 50%, $P<0.001$)和红细胞沉降率(降低 28%, $P<0.0058$),关节肿胀数的下降也比安慰剂组显著($P=0.0058$)。阿托伐他汀的耐受性很好,不良反应与安慰剂组相似。

6 他汀类药物预防阿尔次海默病(AD)的发生^[18]

研究发现淀粉样蛋白斑与 AD 有关,大约 15% 的人口有一个遗传基因——载脂蛋白(ApoE4)能够使 AD 的发生率增加 3-4 倍,这种基因可使体内胆固醇浓度增加,进而使 α -分泌酶增加或清除减少。髓磷脂的合成需要胆固醇的参与,同时与 AD 发展有关。淀粉样前蛋白(APP)可以被三种酶 α 、 β 、 γ 分泌酶分解为约含有 40 种氨基酸的多肽类,APP 的形成为两步,若 α 分泌酶首先参与,形成 α -可溶性 APP(α APP),若 β -分泌酶首先参与,形成 β -可溶性 APP(β sAPP), β sAPP 继续被 γ -分泌酶分解,形成有害的有多肽 A β 40 和 A β 42。这种多肽失去了螺旋结构,相互结合成纤维,然后又与其他蛋白结合,难以溶解和清除,这种纤维化不断增加,形成淀粉样斑块,这与 AD 的形成极为有关。他汀类药物能减少体内胆固醇水平和低密度脂蛋白,洛伐他汀、辛伐他汀和色伐他汀能够透过中枢神经系统的血脑屏障,虽然阿伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀并不能,但都能减少体内和脑脊髓内的胆固醇水平,因此也能减少 A β 水平,因此可以减缓 AD 的进程。

他汀类药物治疗与减少 AD 事件的流行病学调查研究表明,对 55000 个病人的横向分析,使用他汀类药物的病人,AD 的发生率减少 67%,另一项对 60000 病人的调查,服用他汀类药物的 AD 的发生率减少 71%,研究还发现无论他汀类药物是否以透过中枢神经系统,他汀类药物均能降低 AD 的发生事件。另一项前瞻性评估表明,在 19 例病人测定中枢神经系统和血浆中他汀类药物的血药浓度,以及使用辛伐他汀 20mg/d,14 周后测定血清胆固醇和 LDL 以及 β -sAPP、 α -sAPP 的浓度,结果均降低,但 ADAS-cog 评分显得反而降低,当然没有平行对照不能确定他汀的预防效果和程度。还有一项研究表明,口服辛伐他汀 80mg/d,21d 后,体内血浆胆固醇和 LDL 明显降低,有趣的是对 AD 病人的 β -sAPP、 α -sAPP 有明显降低作用。

总之,他汀类药物通过降血脂作用,预防或减少由于高血脂引起的机体功能障碍,其他组织器官的损伤;同时由于其本身又具有如抑制 CRP、异戊间二烯反应、改善内皮功能,减少炎症反应等其他药理作用,所以起到非降血脂作用的其他直接作用,通过体内体外实验均证实以上作用,但在临床

上主要进行的一些前瞻性统计分析研究,通过对临床服用他汀类药物与非服用他汀类药物的比较,以及流行病学调查研究得出的可能临床治疗效果或预防作用。至于确切的治疗效果和有目的性的对照研究目前还很少,因此他汀类药物的非调脂作用的临床运用还需要更多的研究去验证。

参考文献

- [1] 任吉民 张立. 他汀类降血脂药物市场浅析[J]. 中国制药信息. 2005, 21(8):33.
- [2] Paragh G, Mark L. The non-lipid effects of statins. Orv Hetil. 2004, 145(37):1903.
- [3] 刘震宇 戴玉华. C 一反应蛋白: 心血管疾病危险的新标志物[J]. 世界医学杂志, 2003, 7(2):1.
- [4] 马兰 于卫刚 李颖. 氟伐他汀对不稳定心绞痛患者 C 一反应蛋白的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2003, 37(6):515.
- [5] Field KM. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on high-sensitivity C-reactive protein levels. Pharmacotherapy. 2005, 25(10):1365.
- [6] Chan KY Boucher ES Gandhi PJ. Et al HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. Am J Health Syst Pharm. 2004, 61(16):1676.
- [7] Ridker PM Caannon CP Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005, 352(1):20.
- [8] Lee KT Lai WT Chu CS, et al. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. Cardiology. 2004;102(3):166-167.
- [9] Jean Davignon, MD. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. Circulation. 2004;109:III-39 - III-43.
- [10] 张新超 徐成斌. 3-羟-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂非调脂抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国循环杂志, 2000 年, 15(4):249.
- [11] 吴智鸿 赵水平. 他汀类药物抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(1):64.
- [12] Michael J Gonyeau. Statins and Osteoporosis: A Clinical Review. Pharmacotherapy. 2005, 25(2):228.
- [13] Stefan Sleijfer Ate van der Gaast, Andre' S. Th. , et al. The potential of statins as part of anti-cancer treatment. Europ J Cancer, 2005, 41:516.
- [14] 刘书真. 他汀类药物治疗肾脏疾病的研究进展. 河南职工医学院学报. 2005, 47(2):124.
- [15] Attallah N Yassine L Musial, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. Clin Nephrol. 2004, 62(4):273.
- [16] Agarwal R Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. Am J Med Sci. 2005, 330(2):69.
- [17] Ooi SY, Ball SG. Statins and rheumatoid arthritis. Lancet. 2004, 363(9426):2015.
- [18] J. Caballero M. Nahata. Do statins slow down Alzheimer' disease? A review. J Clin Pharm Ther, 2004, 29:209.

收稿日期:2006-05-12