

常用他汀类药物的比较研究

许丹华, 王飞, 严伟* (浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006)

摘要: 他汀类药物是治疗高胆固醇血症的一线药物, 也是心脑血管病一级和二级预防的最重要药物之一。不同他汀类药物在药动学、药效学方面存在差异, 其不良反应对患者的健康也会产生一定的影响。本文总结了国内常用 7 种他汀类药物在药动学、临床应用、安全性方面的异同, 以期为临床医师选择合适的降脂措施, 降低不良反应发生率, 提供参考。

关键词: 他汀类; 药动学; 临床应用; 安全性

中图分类号: R972.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)07-1112-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.037

引用本文: 许丹华, 王飞, 严伟. 常用他汀类药物的比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1112-1117.

Comparison of Commonly Used Statins

XU Danhua, WANG Fei, YAN Wei* (Department of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: Statins, as the world-wide first-line drugs for the treatment of hypercholesterolemia, are the most important drugs for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Statins differ in their performances in pharmacokinetics and pharmacodynamics across sub-categories. In addition, the adverse reactions of statins may influence other health conditions in patients. This paper reviews the similarities and differences in pharmacokinetics, clinical application and safety of 7 statins. It aims to provide an empirical guidance for clinical practice in choosing suitable statin as well as reducing the incidence of adverse reactions.

KEY WORDS: statins; pharmacokinetics; clinical application; safety

随着人们生活方式的改变, 高脂血症患者数量呈逐年上升趋势。由高脂血症引发的疾病, 比如动脉粥样硬化等心脑血管疾病, 严重威胁着人们的生命安全。因此, 降脂治疗具有重要意义。他汀类药物通过抑制 3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶, 进而干预胆固醇的合成, 起到降脂的作用。目前, 他汀类药物主要用于杂合子家族性高胆固醇血症、其他原发性高胆固醇血症及遗传性家族性高胆固醇血症引起的混合性高胆固醇血症等 IIa 和 IIb 型高脂蛋白血症的治疗^[1], 是国际上治疗高胆固醇血症理想的一线药物, 也是心脑血管病一级和二级预防的最重要药物之一。他汀类药物的研究一直是新药研发的热点, 近十余年内陆续上市了瑞舒伐他汀和匹伐他汀这些较新的他汀类药物。本文对先后上市的几种他汀类药物在药动学、临床应用和安全性方面的异同进行了比较, 以期为临床医师更好地选择他汀类药物进行降脂治疗提供参考。

1 药动学

他汀类药物上市时间见表 1, 虽然结构类似, 但其体内吸收、分布、代谢及排泄过程却有很大的区别。由表 2 可见, 服药后血药浓度达峰时间, 瑞舒伐他汀相对稍长(3.0~5.0 h), 其余他汀类药物之间差别不大。匹伐他汀生物利用度相对较高(51%), 而其余他汀类药物均在 20%左右。血浆蛋白结合率方面, 除普伐他汀较低(50%)外, 其余他汀类药物均较高。不同他汀类药物的组织分布存在一定差异, 这与其亲脂亲水特性相关, 从而导致了疗效和不良反应的差异。大部分他汀类药物(洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀)属于脂溶性他汀, 普伐他汀和瑞舒伐他汀则属于水溶性他汀, 而阿托伐他汀属于脂水双溶性他汀。与脂溶性他汀相比, 水溶性他汀不易透过细胞膜的脂质层, 但可以通过肝细胞表面的输送载体, 选择性进入肝细胞。因此, 水溶性他汀能够选择性抑制肝脏胆固醇合成, 而对肾上腺、性腺、心脏、

作者简介: 许丹华, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)56007823
(0571)56007510 E-mail: yanwei_115@163.com

E-mail: 471689939@qq.com

***通信作者:** 严伟, 女, 主任药师 Tel:

大脑等部位的胆固醇合成影响极低。这样，既有效降低了血清胆固醇水平，又避免了肝外组织不良反应的发生^[2]。他汀类药物的代谢，除了普伐他汀，其他均需要肝脏细胞色素 P450(CYP)的参与，但参与代谢的酶的种类以及参与代谢的程度有所不同，从而决定了发生药物相互作用程度的差异。排泄方面，他汀类药物肾脏排出量较少，因此，肾功能对于药物的药动学及降脂作用影响较小。不同他汀类药物的血浆清除半衰期也存在差异，洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀的半衰期较短，大约 1~4 h，而阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀的半衰期大大延长，大约均在 10 h 以上。半衰期的不同导致了给药时间的差异。他汀类药物作用于 HMG-CoA 还原酶，正如机体的很多节律性生理活动一样，HMG-CoA 还原酶的活性和胆固醇的合成也有日夜节律性，正午时最低，

表 2 他汀类药物药动学比较^[3-5]

Tab. 2 Comparison of pharmacokinetics of statins^[3-5]

项目	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	阿(托)伐他汀	瑞舒伐他汀	匹伐他汀
血药达峰时间/h	2.0~2.9	1.4~3.0	1.0~1.3	0.5~1.0	1.0~2.0	3.0~5.0	1.0
生物利用度/%	<5	<5	18	29	12	20	51
血浆蛋白结合率/%	>95	>95	50	>95	>95	88	>96
CYP 代谢	3A4	3A4	不需要	2C9	3A4	2C9	2C9
活性代谢产物	有	有	无	无	有	有	
经胆汁/尿排泄/%	70/10	60/13	70/20	95/5	98/2	90/10	~100/<2
血浆清除半衰期/h	3-4	3	2	1	11-14	20	12

2 临床应用

2.1 抑制胆固醇合成，调节血脂

他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶，减少内源性胆固醇的合成，代偿性增加了肝脏低密度脂蛋白受体的表达，使得肝脏对脂蛋白的清除能力增加，从而达到降脂的作用。不同他汀类药物降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)不同百分比所需剂量见表 3。其中，辛伐他汀降脂作用明显高于洛伐他汀，两者对肝外组织胆固醇合成的影响远大于普伐他汀，而普伐他汀在肝内的作用强度远大于其他组织^[6]。国内 1 项比较研究^[7]显示，在降低胆固醇和 LDL-C 方面，辛伐他汀最强，普伐他汀次之，氟伐他汀最弱。随着阿托伐他汀的问世，其降脂疗效显示出较明显的优势，逐渐成为全球

午夜时最高。因此，半衰期较短的他汀类药物适宜睡前服用，而半衰期较长的他汀类药物可在 1 d 内的任何时间一次服用，提高了患者顺应性。

表 1 我国常用他汀类药物

Tab. 1 Commonly used statins

通用名	英文名	FDA 批准上市时间
洛伐他汀	Lovastatin	1987
辛伐他汀	Simvastatin	1991
普伐他汀	Pravastatin	1991
氟伐他汀	Fluvastatin	1993
阿(托)伐他汀	Atorvastatin	1996
瑞舒伐他汀	Rosuvastatin	2003
匹伐他汀	Pitavastatin	2009

使用最为普遍的降脂药物。1 项采用卫生技术评估方法对 9 种调血脂药物疗效进行的比较^[8]显示，阿托伐他汀疗效较好。然而，较新的比较研究结果显示，相对于阿托伐他汀，瑞舒伐他汀在疗效方面似乎略胜一筹。张峰菊和曾庆^[9-10]评价了瑞舒伐他汀和阿托伐他汀在老年原发性高脂血症中的治疗效果，结果显示，瑞舒伐他汀疗效较好。对于明确的冠心病患者，瑞舒伐他汀在降低 LDL-C，升高 HDL-C 方面优于阿托伐他汀^[11-12]。根据欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会(ESC/EAS)血脂指南对冠心病危险人群的强效降脂要求^[13]，极高危患者 LDL-C 须降低到 70 mg·dL⁻¹(1.8 mmol·L⁻¹)，如果不能达标，则 LDL-C 须降幅>50%，如表 3 所示，辛伐他汀 80 mg、阿托伐他汀 80 mg 和瑞舒

伐他汀 10~20 mg 均符合要求,而瑞舒伐他汀的剂量优势则显而易见。分析原因,瑞舒伐他汀在降脂方面的优越性归因于其抑酶活性更强,且亲水性较强,可选择性抑制肝脏合成胆固醇^[14]。期待进一步更大样品量的临床试验进行验证。他汀类药物在管理糖尿病患者血脂异常的有效性和安全性方面的研究^[15-16]显示,瑞舒伐他汀在降低 LDL-C 方面效果最佳,但糖尿病患者经常伴有肾功能的异常,而阿托伐他汀对糖尿病患者肾功能影响较小,较为安全,所以糖尿病合并慢性肾病的患者更适于用阿托伐他汀。匹伐他汀是他汀类家族的最新成员,在较低剂量时(1~2 mg),其降脂疗效与其他他汀类药物如阿托伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀(10~20 mg)相当^[5]。关于匹伐他汀的全球多中心临床试验仍在进行中。

然而,尽管他汀类药物的降脂疗效显著,但其降低 LDL-C 的效果与剂量不具有线性量效关系,而是存在“6 原则”,即剂量增加 1 倍,LDL-C 的降幅仅增加 6%,而剂量加倍导致了不良反应增加,同时服药依从性随之递减。因此,临床实际中仍有相当比例患者使用现有他汀类药物治疗方案脂质水平未能达标,这种情况下,他汀类药物与其他类降脂药物联用优于单用,比如胆固醇吸收抑制剂^[17]等。

表 3 他汀类药物降低 LDL-C 不同百分比所需剂量^[3]

Tab. 3 Doses of statins for lowering different percentages of LDL-C

LDL 下降百分比/%	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	阿(托)伐他汀	瑞舒伐他汀
<25	10~20	5	10~20	20	10	5
25~35	20~40	10~20	20~40	40~80	10	5
35~45	80	20~40	80		20~40	5~10
45~55		80			80	10~20
55~60						20~40
60~65						40~80

2.2 稳定动脉粥样硬化斑块,预防心脑血管疾病
脂质代谢异常是心脑血管疾病发病的危险因素,因此,合理控制脂质水平是预防心脑血管疾病的基础治疗方案之一。包括各种降脂治疗(他汀类药物、氯贝特、烟酸、胆汁酸多价螯合剂、饮食等)在内的大型荟萃分析显示,他汀类药物可以预防全身动脉粥样硬化性病变的进展,降低脑卒

中复发风险^[18]。不同他汀类药物在治疗动脉硬化疾病中的区别一直没有明确的结论,部分研究结果显示,在稳定动脉粥样硬化斑块和降血浆纤维蛋白原的疗效方面,不同他汀类药物的疗效无明显差异^[19-20]。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[21]肯定了他汀类药物,尤其是阿托伐他汀在预防全身动脉粥样硬化性病变中的作用。目前,在预防心脑血管疾病方面,阿托伐他汀成为了使用最为普遍的他汀类药物。有研究者对 203 例住院患者进行药物经济学评价,结果显示,相对于瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片,使用阿托伐他汀钙胶囊治疗冠心病,成本-效果比(C/E)最小,治疗方案更合理^[22]。然而,近年来越来越多的临床研究结果显示出瑞舒伐他汀相对于阿托伐他汀的优越性。有研究表明,对于颈动脉粥样硬化患者病情改善情况^[23]、延缓血管斑块形成^[24]、改善血管弹性^[25]、治疗老年冠心病伴高胆固醇血症的疗效和安全性^[26]、治疗早发冠心病急性心肌梗死的疗效^[27]、对 UAP 患者 PCI 术后心肌损伤与炎症因子的影响^[28],瑞舒伐他汀相对于阿托伐他汀更有优势。这可能是由于与同类药物相比,瑞舒伐他汀对肝脏 HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制作用更强,肝选择性高,肝代谢少,血浆半衰期长,药理活性无时辰差异,药动学无明显年龄、性别差异,患者依从性高,从而表现出更多的临床优势。

目前,《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[21]肯定了他汀类药物在大剂量使用过程中带来的心脑血管事件的获益,总体给出了强化使用他汀类药物的导向。但是,临床实际中,患者动脉粥样硬化发生发展的危险程度、基础疾病以及种群等均存在差异,是否都适合强化使用他汀类药物治疗,还需要更多思考和证据。比如,中国人群基础 LDL-C 水平偏低,对同等剂量他汀类药物的耐受性较差^[29],目前缺乏支持中国人群常规使用强化剂量的依据。CHILLAS 研究^[30]显示,强化使用他汀类药物(阿托伐他汀 20~40 mg 或其他同等强度他汀类药物)相较于中等强度他汀类药物(阿托伐他汀 10 mg),疗效并没有明确获益。美国国家脂质协会(NLA)《以患者为中心的血脂异常的管理》^[31]建议认为中等强度他汀类药物适合于多数动脉粥样硬化性心血

管病患者的二级预防,这有别于美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)《治疗胆固醇降低成人动脉粥样硬化性心血管风险指南》^[32]推荐的所有临床确诊的动脉粥样硬化性心血管疾病患者首选强化剂量他汀类药物进行治疗。

2.3 其他应用

他汀类药物除了调节血脂、稳定动脉粥样硬化斑块、恢复内皮功能、抗血小板抑制血栓形成、减少炎症反应等从而保护心脑血管外,还具有抗增殖作用,可能用于治疗肾小球肾炎和癌症,以及具有免疫抑制特性,能够降低骨质疏松、老年痴呆症的发生率等^[33]。他汀类药物在这些领域的治疗作用需进一步研究探讨。

3 安全性

临床上许多患者需要较长时间使用他汀类药物才能最大获益,此外,患者可能同时服用多种药物,因此,他汀类药物的安全性越来越受到关注。他汀类药物引起的一般不良反应有口干、腹痛、便秘、流感症状、消化不良、转氨酶升高等,停药后均可消失,但需监测肝损害和肌病等不良反应。他汀类药物的安全性和不良反应存在许多争议。2006年4月NLA对他汀类药物的评估结论向人们展示了其安全性^[34-35],而近期临床分析^[36]显示,在治疗高脂血症时,阿托伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀等5组均会出现不同程度的胃肠道反应、肝功能异常、横纹肌溶解、周围神经感觉异常、精神抑郁症等。他汀类药物的合理使用,关键是要在规定的适应症、规定的剂量范围内,并且避免配伍禁忌。对于特殊患者,比如合用某些药物及患肝、胆、肾疾病等,应分别选择不竞争肝代谢酶、排泄途径不受疾病影响的他汀类药物。

3.1 药物相互作用

大多数他汀类药物主要经CYP代谢,当它们与经该酶代谢的药物配伍使用时容易产生相互作用。他汀类药物中,普伐他汀在人体内由于不经CYP代谢,不发生竞争引起的药物相互作用,且无活性代谢物产生,进一步减少了全身不良反应。理论上普伐他汀的安全性较好,是同时服用多种药物患者的较优选择。临床研究^[37]也肯定了氟伐他汀在安全性方面的优越性,主要源于氟伐他汀不通过CYP3A4代谢,出现药物相互作用相

对较少。较晚上市的他汀类药物如瑞舒伐他汀和匹伐他汀,也不通过CYP3A4代谢,且只有少量通过CYP2C9代谢,其中,瑞舒伐他汀是CYP的弱底物,仅发生有限代谢(10%),而匹伐他汀主要通过UDP-葡萄糖醛酸基转移酶生成无活性的内酯体,极少量经CYP代谢,因此,当上述2种他汀类药物在与其他药物联用时,发生相互作用的可能性较小。他汀类药物中,洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀通过CYP3A4进行代谢,因此,与其他药物合用时,首先应考虑药物相互作用的可能性,应尽量避免选择相互作用较明确的药物,如胺碘酮、地高辛、华法林、维拉帕米、地尔硫卓、咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗菌药物、利福平、抗抑郁药等^[38],选择无或很少相互作用的药物,尤其是日剂量较高的情况下。当他汀类药物必须与CYP3A4抑制剂、诱导剂或底物合用时,应优先选择氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀,以减少药物相互作用的发生。

3.2 肝损害

他汀类药物的主要代谢场所是肝脏,其肝脏损害主要导致谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)升高,ALT或AST超过正常值3倍的发生率为0.5%~2.0%。研究^[39-40]结果显示,应用洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀治疗的患者转氨酶变化均不明显,而使用辛伐他汀的患者转氨酶在短期内很快升高。他汀类药物引起的肝脏损害通常在用药2周后出现,目前发病机制不明,严重程度与他汀类药物的种类和剂量有关,停用或换用其他降脂药,同时采取保肝治疗后,肝功能多能自行恢复。使用他汀类药物时,需定期监测肝功能,避免过度劳累,严格控制体重,并禁止饮酒、避免食用含酒精的饮料。研究指出,单纯转氨酶升高并非肝损伤或肝功能不全的表现,应减量或换用其他他汀类药物治疗,草率停药会导致心血管不良事件增加^[41]。当转氨酶升高至正常值上限的3倍以上,就需要减量或停药^[42]。

3.3 肌病

2001年,西立伐他汀由于导致严重横纹肌溶解而发生的“拜斯亭事件”从全球市场撤出^[43]。从此,人们更加重视他汀类药物引起的肌肉安全问题。各种他汀类药物都可能引起肌肉无力、肌

肉疼痛、肌酸磷酸激酶(CPK)值升高或横纹肌溶解等肌病,其中,脂溶性他汀能够穿过全身各组织细胞的脂质层,对所有细胞发挥抑制胆固醇合成的作用,因此引起CPK升高的可能性明显高于水溶性他汀,而阿托伐他汀的脂水双溶特性减少了细胞膜相关的肌肉安全问题。根据现有数据,横纹肌溶解发生率西立伐他汀最高,普伐他汀与氟伐他汀较低,辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀介于两者之间^[8]。他汀类药物治疗前及治疗中,应定期监测CPK变化,及时注意不明原因的肌肉疼痛或无力症状,不建议采用大剂量的单一药物,如出现CPK>5倍正常上限时应停药观察。此外,他汀类药物与贝特类药物(如非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐)联用,导致横纹肌溶解的危险性增加,因此在美国禁止这两类药物合用。如果出现横纹肌溶解征,应停止服用他汀类药物,及时补液,并指导患者多卧床休息,做好日常护理,增强体质。

4 总结

他汀类药物在调节血脂、心脑血管疾病防治方面发挥了极大的作用,然而长期使用他汀类药物也会出现一些不良反应,对患者的健康产生一定的影响。不同他汀类药物在药动学、药效学方面存在差异,如何为患者选择合适的他汀类药物,是保护患者健康的重要因素。水溶性他汀、脂溶性他汀、脂水双溶他汀,有各自不同的特点,临床医师可根据治疗指南,就患者的危险因素、合并症和具体病情进行危险分层,作出用药选择。为减少他汀类药物的不良反应,应严格掌握适应证和禁忌证,不宜轻易超剂量用药,用药过程中要密切监测不良反应。阿托伐他汀是目前临床上应用最为广泛的他汀类降脂药,而近年来,越来越多的研究资料将瑞舒伐他汀和阿托伐他汀进行比较。结果显示,瑞舒伐他汀在降低LDL-C、逆转斑块方面明显优于阿托伐他汀,同时,与阿托伐他汀相比,瑞舒伐他汀并不会增加不良反应的发生风险。然而,不同研究结果并不完全一致,因此需要更多大规模多中心研究为临床提供依据。

REFERENCES

- [1] 张馨. 阿托伐他汀钙片对冠心病合并高脂血症调脂疗效观察[J]. 河北医药, 2011, 33(6): 882-883.
- [2] 裴保香, 周筱青. 不同他汀类调脂药物的药代动力学和安

全性比较[J]. 中国新医药, 2004, 3(1): 46-48.

- [3] WHITE C M. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin [J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(9): 963-970.
- [4] LI Y X, JIANG S. Research progress of rosuvastatin [J]. Adv Cardiovasc Dis(心血管病学进展), 2010, 31(4): 585-588.
- [5] 王伟, 谢淑红, 马力远. 新型 HMG-CoA 还原酶抑制剂匹伐他汀治疗高脂血症研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(7): 868-869.
- [6] MOSLEY S T, KALINOWSKI S S, SCHAFFER B I. Tissue-selective acute effects of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on cholesterol biosynthesis in lens [J]. J Lipid Res. 1989, 30(9): 1411-1420.
- [7] 叶月娥, 蔡思宇, 夏舜英. 3 种他汀类药物治疗高脂血症效果比较[J]. 浙江预防医学, 2004, 16(8): 66-67, 69.
- [8] YAN L, CAO L Y, LEI J J. Effect and safety assessment of nine lipid-lowering agents [J]. Chin J Evid-Based Med(中国循证医学杂志), 2005, 5(1): 8-21.
- [9] ZHANG F J, XUE Y L. Clinical efficacy of different statins in the treatment of primary hyperlipidemia [J]. China Mod Doc(中国现代医师), 2015, 53(22): 100-102.
- [10] ZENG Q, LI J, LIU F. A comparative study on safety and efficacy of rosuvastatin and atorvastatin in treatment of aged patients with hyperlipidemia [J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2014, 13(2): 102-104.
- [11] PITT B, LOSCALZO J, MONYAK J. Comparison of Lipid-Modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome(from the LUNAR Study) [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(9): 1239-1246.
- [12] 张海勋, 管仕春. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀在治疗冠心病中的比较分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(2): 119-120.
- [13] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [14] ARSHAD A R. Comparison of low-dose rosuvastatin with atorvastatin in lipid-lowering efficacy and safety in a high-risk pakistani cohort: an open-label randomized trial [J]. J Lipids, 2014, 2014: 875907. Doi: 10.1155/2014/875907.
- [15] BENER A, DOGAN M, BARAKAT L. Comparison of cost-effectiveness, safety, and efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in dyslipidemic diabetic patients with or without metabolic syndrome [J]. J Prim Care Community Health, 2014, 5(3): 180-187.
- [16] BARAKAT L, JAYYOUSI A, BENER A. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin, atorvastatin and pravastatin among dyslipidemic diabetic patients [J]. ISRN Pharmacol, 2013, 2013:146579. Doi: 10.1155/2013/146579.
- [17] FANG D F, WANG X Q, ZHANG H. Study on the effect of simvastatin combined with ezetimibe on glycolipid and level of VEGF, IL-1 β , CRP of type 2 diabetes mellitus with atherosclerosis rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(1): 49-52.
- [18] CORVOL J C, BOUZAMONDO A, SIROL M. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials [J]. Arch Intern Med, 2007, 163(6): 669-676.

- [19] FENG Q C, LIU X. Comparison of the intervention effects of different statins on the stability of atherosclerotic plaque [J]. J Clin Res(医学临床研究), 2011, 28(3): 431-433.
- [20] ZHU Z J, ZHOU X Q. Clinical analysis of statins treatment of atherosclerosis [J]. China Mod Med(中国当代医药), 2013, 20(29): 28-29.
- [21] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [22] 钱彦华, 蒋潇, 方甜甜. 3 种他汀类药物治疗冠心病的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 146-148.
- [23] CHEN Z S. Comparative study on the efficacy of different statins in the treatment of atherosclerosis [J]. Med Recap, 2015, 21(1): 147-149.
- [24] 曹健, 蒋跃绒. 不同他汀类药物治疗冠心病的疗效对比[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(8): 1060-1061.
- [25] SUN Y L, WANG P, GUO P. Comparison of different types of statin joint with regular exercise in improvement of the artery elasticity coronary in patients with coronary heart disease [J]. Chin J Pract Med(中国实用医刊), 2013, 40(19): 29-30.
- [26] LI L, WANG Y L, CAO J N. Comparison of curative effects among different statin drugs on senile patients with coronary artery disease complicated with hypercholesterolemia [J]. Med J Nat Defend Forces Southwest China(西南国防医药), 2013, 23(12): 1302-1304.
- [27] 曲会君. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗早发冠心病急性心肌梗死近期疗效比较[J]. 当代医学, 2015, 21(388): 127-128.
- [28] PEI F, HUANG J, HUANG J. Effect comparison of statins on myocardial injure and inflammatory factors in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Chongqing Med(重庆医学), 2015, 44(6): 749-751.
- [29] 胡大一. 从 HPS2-THRIVE 研究得到的启示[J]. 浙江医学, 2015, 37(1): 2, 4.
- [30] ZHAO S P, YU B L, PENG D Q. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial [J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 707-712.
- [31] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1-executive summary [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5): 473-488.
- [32] STONE N J, ROBINSON J G, LICHENSTEIN A H. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
- [33] 刘钰华. 他汀类药物的临床应用进展[J]. 中国中医药咨询, 2011, 3(22): 69.
- [34] 胡大一, 全其广. 全面正确认识他汀的安全问题, 积极推动他汀的合理使用(上)——美国脂质学会(NLA)他汀安全性评估工作组报告解读[J]. 中国医刊, 2006, 41(10): 2-4.
- [35] 胡大一, 全其广. 全面正确认识他汀的安全问题, 积极推动他汀的合理使用(下)——美国脂质学会(NLA)他汀安全性评估工作组报告解读[J]. 中国医刊, 2006, 41(11): 4-6.
- [36] 王加良, 张艳丽, 赵玉梅. 他汀类药物治疗高脂血症不良反应临床分析[J]. 卫生软科学, 2014, 28(1): 51-52.
- [37] 李雪梅, 宋桂芝. 他汀类药物治疗高胆固醇血症合并脂肪肝的疗效和安全性比较[J]. 中国中医药咨询, 2010, (2): 152-154.
- [38] 江铃, 谭蓉. 细胞色素 P450 在他汀类药物相互作用中的重要性[J]. 医学信息, 2015, 28(17): 85.
- [39] 戴炜, 常雪君. 四种他汀类药物导致肝功能异常的比较研究[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(10): 1167-1168.
- [40] 张莉, 任玉汝, 张红. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠心病时肝功能损害的比较[J]. 中国实用医药, 2014, 9(5): 163-164.
- [41] COHEN D E, ANANIA F A, CHALASANI N. An assessment of statin safety by hepatologists [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(8A): 77C-81C.
- [42] WANG L X, ZHAO Y, CAO Y F. Comparison of different strategies in patients with hepatic lesion induced by statins [J]. Clin Focus(临床荟萃), 2012, 27(16): 1396-1399, 1402.
- [43] THOMPSON C A. Cerivastatin withdrawn from market [J]. Am J Health Syst Pharm, 2001, 58(18): 1685.

收稿日期: 2017-06-21

(本文责编: 曹粤锋)