

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.038

心血管疾病在他汀类药物多效性中的获益*

王康¹ 徐亚伟^{2△} 彭文辉² 刁泓月²

(1 南翔镇社区卫生服务中心 上海 201802; 2 同济大学附属第十人民医院 上海 200072)

摘要:心血管疾病是危害人类健康的严重疾病,是造成死亡的重要原因。随着社会的发展,人们生活水平的提高,人口的老龄化,心血管疾病已经成为仅次于肿瘤的第二大杀手。他汀类药物在心血管疾病特别是冠状动脉粥样硬化性心脏病的防治中意义重大,其对血脂的确切调节作用已经被大家所认可,并被公认为是此类药物临床获益的首要机制。然而,随着他汀类药物的广泛应用与基础、临床研究的不断深入,越来越多的证据表明除了对血脂的调节作用,他汀类药物还有抗炎反应、抗氧化应激、减轻血管内皮损伤、改善心肌重塑、抑制血栓形成和抗血小板聚集、保护肾功能等其他作用,这些独立于降脂作用的其他作用统称为他汀类药物的多效性。他汀类药物多效性的发现进一步增加了其在心血管疾病防治中的临床应用价值。本文就几种常见心血管疾病在他汀类药物多效性中的获益做一简单介绍。

关键词:心血管疾病;他汀类药物;多效性;获益

中图分类号:R541 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3149-05

Cardiovascular Diseases Benefit from the Pleiotropic Effects of Statins*

WANG Kang¹, XU Ya-wei^{2△}, PENG Wen-hui², DIAO Hong-yue²

(1 Nan Xiang Town Community Health Care, Shanghai, 201802, China;

2 Tenth People's Hospital Of Tongji University, Shanghai, 200072, China)

ABSTRACT: Cardiovascular diseases seriously threaten the health of people, which is one of the important causes resulting in death. With the development of the society, the improvement of people's living standard, and the aging of the population, cardiovascular diseases have become the second biggest killer after tumor. Statins have played important roles in treating and preventing cardiovascular diseases, especially in the coronary atherosclerotic heart disease. It is universally recognized as the primary mechanism to get clinical benefit that statins can regulate blood lipid. However, with the development of basic and clinical researches, more and more evidences suggest that statins have pleiotropic effects independent of cholesterol lowering, including anti-inflammation, resistance to oxidative stress, improving endothelial function, improving myocardial remodeling, anti-platelet aggregation and inhibition of thrombosis, inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and protection of the kidney, etc. The finding of pleiotropic effects further increased the clinical value of statins in prevention and treatment of cardiovascular diseases. This review gives a brief introduction of the benefit, which several common cardiovascular diseases get from the pleiotropic effects of statins.

Key words: Cardiovascular diseases; Statins; Benefit; Pleiotropic effects

Chinese Library Classification(CLC): R541 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)16-3149-05

前言

据世界卫生组织(WHO)调查统计,全世界每年因为心血管疾病导致的死亡人数达1700万例,我国每年大约有300万人死于心血管疾病,占到了总死亡原因的41%^[1]。他汀类药物即3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,作为一种安全有效的降脂药物,目前已广泛应用于临床,是治疗高脂血症的首选药物,在冠心病的一、二级预防中发挥了重要作用。自此类药物上市以来,已经使心血管疾病总死亡率下降了20%~30%,确立了其在心血管疾病防治中的地位^[2]。因此,他汀类药物被称为“自然界送给人类的礼物”、“心血管领域

的青霉素”^[3],随着他汀类药物多效性作用机制日益明朗,以及相关的更多的循证学证据的支持,更有望使他汀类药物在心血管疾病的防治中得到更进一步的推广应用。

1 他汀类药物与常见心血管疾病

1.1 急性冠脉综合征

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征。冠状动脉内存在动脉粥样硬化斑块和斑块的破裂分别是导致ACS发生的根本原因和直接原因。斑块纤维帽中胶原蛋白的含量是影响斑块稳定性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81070107)

作者简介:王康(1988-),男,硕士,全科医师,主要研究方向:冠心病防治,电话:18817368057, E-mail: wangkang8833@126.com

△ 通讯作者:徐亚伟, E-mail: 627261433@qq.com

(收稿日期:2014-10-08 接受日期:2014-10-31)

的重要原因,胶原蛋白含量高则斑块稳定性高,胶原蛋白含量少则斑块稳定性差,更易于破裂。而近期研究发现,斑块中胶原蛋白含量受基质金属蛋白酶的影响颇大。他汀类药物的抗炎作用,可以减少巨噬细胞的活化及数量,抑制组织中基质金属蛋白酶的表达,增加胶原的生成,使斑块更加趋于稳定^[4];可以降低血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及白介素-6(IL-6)水平,而大量研究已证实,hs-CRP 水平是急性心血管事件发生和判断预后的较好的预测指标,hs-CRP 水平低的患者发生急性心血管事件的概率相对较小,预后相对较好^[5,6]。此外,他汀类药物还能改善血小板,抑制血栓形成,缩小斑块的面积,使斑块纤维帽更加牢固,从而最终减少 ACS 的发生。Kiyokuni^[7]等研究表明,他汀类药物强化预处理后急性心肌梗死 12 h 内溶栓治疗,可明显改善血流,减少梗死面积。此外,ACS 后介入治疗及干细胞治疗均能在他汀类药物多效性中获益,Man nacio^[8]等研究发现他汀类药物预处理降低了冠状动脉旁路移植术(CABG)后的心肌损伤,并可能改善预后。

1.2 高血压

高血压(hypertension)是引起心血管突发事件的重要因素之一,我国现有高血压病人超过 1.1 亿,其患病率仍在不断攀升。交感神经活性亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增加促进高血压的形成已被大家所熟知,目前研究发现,炎症反应亦促进了高血压的发展恶化。炎症反应可以使血管平滑肌释放的炎症因子增多,损伤血管内皮细胞,使一氧化氮等舒张血管物质产生减少,并同时减弱血管对舒张血管物质的反应性,增加血管对缩血管物质的敏感性,增加血管阻力,导致血管收缩,引起血压升高^[9]。他汀类药物可以改善炎症反应,减少炎症反应的细胞因子和活性氧簇,减少内皮损伤,抑制血管平滑肌细胞增殖,炎症因子的减少可以下调血管紧张素受体的表达,减少血管紧张素 II 生成,最终拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而达到降压效果^[10,11]。龚成云等^[12]证实阿托伐他汀可改善血脂正常的原发性高血压患者的动脉功能和血压控制。高血压患者使用他汀类药物控制血压,要比不使用他汀类药物效果更好,且更容易使血压控制于 <140 / 90 mm Hg^[13]。近期研究也证明他汀类药物对高血压患者的收缩压和舒张压都有降低作用,且与基线血压相关,降压效应较好的为基线血压高于 140 / 90 mm Hg 的患者,降压效应最为明显的是阿托伐他汀,且治疗 3~6 个月时效果最明显^[14]。

1.3 心脏病

心脏病(DDM)是一组由于心脏下部分腔室(即心室)的结构改变和心肌壁功能受损所导致心脏功能进行性障碍的病变。造成心肌病的直接原因是心肌肥厚和左室重构,炎症过程亦促进心肌病的发生、发展。炎症过程增高了血液中各种炎症因子的浓度,使促增生因子增多,引起心脏的增生性反应,使心肌和血管的增生变化加快,促进了心肌病的形成;炎症反应亦可以通过增加细胞粘附因子、激活补体系统、使机体产生抗心肌自身抗体,加重心肌损害,导致心肌病的发生、发展^[15]。他汀类药物能抑制炎症反应,降低心脏病患者血液中炎症因子浓度,减少心肌损害;能够抑制 RAS 系统,减少血管紧张素 II,从而抑制血管紧张素 II 介导的心肌肥大过程,同时通过多种途径抑制心肌细胞肥大信号转导,延缓心肌细胞肥大^[16];他汀类药物还能

直接抑制 I 型、III 型胶原 mRNA 的表达,减少前纤维多肽结缔组织生长因子的产生,并增加胶原纤维的降解,减轻心肌间质纤维化^[17]。Liu 等^[18]发现辛伐他汀能通过 JAK-STAT 途径逆转体外培养心肌细胞和压力负荷型大鼠模型中心肌细胞的肥大。RAMASUBBU^[19]等进行多个研究的荟萃分析结果也表明他汀类药物可使心脏病患者总死亡率降低。

1.4 退行性心脏瓣膜病

退行性心脏瓣膜病 (degenerated heart valvular disease, DHVD)是一种老年人常见的以瓣膜内大量钙质沉积导致瓣膜退行性变、纤维化和钙化为特征的心脏瓣膜病。随着人类寿命的不断延长,退行性心脏瓣膜病在老年人中的发生率不断增加^[20],已经成为老年心血管疾病致死的重要原因之一。瓣膜退行性变是一种主动钙化过程,由类成骨细胞分化介导。钙化的病理生理类似于动脉粥样硬化。研究发现,钙化性主动脉瓣膜狭窄患者血浆 C 反应蛋白水平增高,并与瓣膜病变进展呈正相关^[21]。血管紧张素 II 是炎症和纤维化的重要递质,对主动脉瓣钙化有潜在作用,碱性磷酸酶(ALP)在瓣膜钙化进程中亦扮演重要角色。他汀类药物可能通过多种途径抑制钙化过程^[22]。第一,通过降低瓣膜和血浆 CRP 水平延缓瓣膜钙化进程。第二,通过抑制 Rac-1 介导的反应性氧簇的产生来减缓溶血磷脂酸诱导的平滑肌细胞增殖。第三,减少可诱导瓣膜中 ALP 表达的 TGF- β 和 BMP 家族蛋白,使其不能参与由细胞凋亡发动的钙化过程。第四,增加可使 ALP 表达上调的 ATP 分解,使其分解为可抑制 ALP 表达的腺苷,从而抑制 ALP 活性;或直接减少瓣膜中的 ALP 和骨钙素蛋白,抑制瓣膜生成钙化结节。第五,干预肾素-血管紧张素系统抑制瓣膜钙化进展。第六,通过影响血管内壁金属蛋白酶来延缓血管平滑肌细胞的钙化过程。Antonini-Canterin^[23]等对 1046 例无症状主动脉狭窄的患者进行回顾性研究,结果显示他汀类药物可使轻、中度主动脉狭窄患者瓣膜狭窄的进程延缓,而对重度主动脉狭窄患者效果不佳。Moura^[24]等研究证实罗苏伐他汀可减缓主动脉瓣血流速度的增高及瓣膜面积的减小。尽管有临床循证医学及基础研究结果支持他汀类药物对抑制瓣膜钙化可能起作用,但此类药物到底能否使退行性心脏瓣膜病获益仍存在争论之处^[20]。SEAS 实验研究显示强化降脂并不能减缓主动脉瓣病的进展^[25]。因此,对于他汀类药物减缓退行性心脏瓣膜病进展的机制及效果都有必要作样本量更大、随访时间更长的多中心临床和基础研究。

1.5 心律失常

心律失常(cardiac arrhythmia)是指心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速度或激动次序的异常,为各种原因所引起的心脏电活动紊乱。心律失常的发生机制包括冲动形成的异常和冲动传导的异常。目前他汀类药物抗心律失常的作用机制尚不明确^[26],其中可能的机制有:1、影响细胞膜离子通道功能,改善心肌细胞生存环境,提高心肌细胞电稳定性;降低心室晚电位、降低溶血性卵磷脂对心肌的毒性作用,减少心律失常的发生。2、抑制炎症反应,影响新生血管生成,逆转心肌细胞变性和纤维化引发的心脏肥厚和左室重构,抑制神经内分泌激活等间接对心脏的电生理特性产生影响起到抗心律失常的作用。3、下调交感神经张力,提高心率变异性,使心室复极均匀化,增高副交感神经张力,降低心室兴奋性,从而发挥抗心律失常作用。Song

等^[27]观察发现阿托伐他汀可减少 CABG 术后房颤的发生率。Mitchell LB 等^[28]研究提示阿托伐他汀具有抗室性心律失常的作用,能减少室速或室颤的复发、降低全因死亡率和心脏事件死亡率。曾昭笔^[29]等研究证明他汀类药物治疗冠心病心律失常,可明显改善患者心脏早搏,总效率高,不良反应发生率低。已有多项临床研究及实验证据显示,他汀类药物对多种房性心律失常和室性心律失常均有抑制作用^[26,30],随着其抗心律失常作用机制和效应的不断明朗,他汀类药物有望在治疗心律失常方面得到进一步的应用。

1.6 心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈及射血能力受损而引起的一组综合征,是心血管疾病的终末阶段,被视为心血管病防治的最后一道防线。心力衰竭的根本原因是心室重构,体内多种神经内分泌和细胞因子的激活在心室重构发生中发挥重要作用^[31]。这些因素导致患者心肌细胞肥大、心肌间质纤维化,甚至心肌细胞的凋亡,进而引起心室重塑增加,心衰不断恶化。近年来炎症与心力衰竭的关系在心血管领域受到大家的关注。多数研究已证实,他汀类药物可以通过调节血脂延缓动脉粥样硬化病变进展,从而影响心力衰竭的病理生理进程。除此之外,汀类药物也可以通过抗炎反应、抗氧化应激、减轻内皮损伤以及改善心肌重塑等调脂以外的作用对心力衰竭产生有益影响。他汀类药物可抑制炎症细胞因子,降低白细胞与内皮细胞的黏附,上调内皮细胞源性的内皮型-氧化氮合成酶的表达,抑制血管平滑肌细胞和巨噬细胞的增殖,从而保护心肌细胞,改善心室重构及心功能。他汀类药物可提高充血性心力衰竭患者提高患者的左室射血分数,降低复合终点事件发生率,改善患者预后^[32]。有研究证实他汀类药物对慢性心力衰竭患者疗效较好,可以改善患者心功能,有较高应用价值^[33]。

1.7 肺动脉高压

肺动脉高压(Pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种以小肺动脉闭塞性重构为特征的恶性心脏血管疾病,肺血管阻力进行性增加,进而右心室肥厚扩张,最终导致右心衰竭。肺血管收缩、血管壁重塑以及血栓形成引起肺血管阻力增加,肺动脉内皮细胞和内膜平滑肌细胞无序增生和凋亡,导致进行性肺血管重构和肺血管床的毁损,从而使有效循环血管床面积减少,最终形成肺动脉高压。炎症机制在肺血管重塑中作用重要。在低氧血症和肺功能降低前可出现以血管周围炎细胞浸润为特征的肺血管改变^[34]。他汀类药物减轻 PAH 的机制包括:1、通过抑制支气管与肺血管周围的炎症细胞的渗出,减轻肺血管的炎性损害。2、通过减轻内皮损伤、下调基质金属蛋白酶的表达、调节细胞凋亡来改善肺血管重塑^[35]。3、通过升高一氧化氮、增加前列腺素产生来使肺血管舒张。4、通过下调血小板活性、减少血栓形成所材料来抑制肺小血管内微血栓形成。近年来他汀类药物在降低肺动脉压治疗中的作用日益受到临床重视。Lee^[36]等研究发现普伐他汀可降低患者肺动脉压力,改善患者的运动耐力。Kao 等^[37]应用辛伐他汀(20-80 mg/d)对 12 例特发性肺动脉高压患者和 4 例继发性肺动脉高压患者进行开放观察研究,结果显示他汀类药物对肺动脉高压患者有效,增加了患者 6 min 步行距离,降低了患者右心室收缩压,提高了患者心输出

量。肺动脉高压是一种预后不良的疾病,直到现在仍无特效治疗药物,他汀类药物多效性的发现可能会使其在将来成为治疗肺动脉高压的安全、有效、价廉的药物,有待大规模开放性临床实验来提供更多的循证学支持。

1.8 对比剂肾病

目前临床上把使用对比剂后 48~72 h 内发生,并排除其他肾损害因素后的急性肾功能损害称为对比剂肾病(contrast medium nephropathy, CIN)。随着对比剂越来越广泛的使用, CIN 已成为医源性急性肾功能衰竭的第三大原因。目前对 CIN 除了水化疗法外尚没有经过权威机构验证存在的对 CIN 可能有保护作用的药物。对于高危患者,即使给予了水化, CIN 也可能发生,有 11% 的慢性肾功能不全患者在补液后仍发生了 CIN^[38]。对比剂所致肾损害的病理基础为急性肾小管坏死,肾缺血是 CIN 的主要发病机制^[39]。 CIN 产生的因素除了比如分子直接化学毒性、黏度及渗透压及等对比剂本身特性外,还有炎症反应、氧化应激等因素^[40]。他汀类药物防治 CIN 的机制可能是在肾小球水平上保护内皮细胞功能来实现的,通过抗氧化应激,抑制核因子- κ B 减少炎症因子,减少内皮黏附分子,使一氧化氮合成增加,抑制补体复合物介导的内皮损伤,从而起到抗炎及改善血管内皮的功能作用^[41]。术前接受大剂量他汀类药物治疗的患者, CIN 和需要透析治疗的肾病发病率都低于未接受他汀类药物治疗的患者^[42]。国内研究也证实在水化基础上, PCI 术前使用阿托伐他汀可明显改善老年患者术后的肾脏功能,明显降低对比剂肾病的发生率^[38]。

2 小结及展望

他汀类药物能够依赖强有力的降脂效果及独立于其降脂作用外的多效性,减少心血管事件发生,改善心血管疾病的预后。抗炎作用可能是其多效性的核心。但事物都具有两面性,药物更是一把双刃剑,我们在重视他汀类药物众多心血管系统保护作用的同时,也要正确理性的面对它的副反应,像我们了解较多的横纹肌溶解及近期发现的“联珠”效应等^[43,44]。而且,他汀类药物多效性的作用机制到底如何,临床效应到底有多大,以及是否剂量依赖,是否所有他汀类药物都有这些多效性等都需要大量研究及分析提供更多的循证学依据。但不容否认,他汀类药物多效性的发现及其使心血管疾病防治的获益令人鼓舞。随着研究的不断深入,对他汀类药物多效性作用的不断充分认识,以及临床更合理的使用,他汀类药物将使心血管疾病甚至其他领域疾病的防治受益匪浅。

参考文献(References)

- [1] HuSS, KongLZ, GaoRL, et al. Outline of the on cardiovascular disease in China 2010[J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25(3): 251-256
- [2] 赵水平, 胡大一. 大剂量他汀类药物临床应用的理性思考 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(5): 353-356
Zhao Shui-ping, Hu Da-yi. Rational thinking of clinical application for high-dose statins [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2013, 41(5): 353-356
- [3] 陈航, 卢聪. 他汀类药物在冠心病治疗中的多效性 [J]. 现代临床医学, 2013, 39(5): 386-390
Chen Hang, Lu Cong. Pleiotropic effects of statins in the treatment of

- coronary heart disease [J]. Journal of Modern Clinical Medicine, 2013, 39(5): 386-390
- [4] 王雅锋, 苏洪亮. 他汀类药物的多效性[J]. 医学综述, 2009, 15(14): 2188-2190
- Wang Ya-feng, Su Hong-liang. The Pleiotropic Effects of Statins [J]. Medical Recapitulate, 2009, 15(14): 2188-2190
- [5] 李美琳. 瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征患者超敏C反应蛋白、纤维蛋白原及血管性血友病因子的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(22): 51-52
- Li Mei-lin. Influence of Rosuvastatin in Patients with ACS on hs-CRP, fibrinogen and von willebrand factor [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2011, 34(22): 51-52
- [6] 王小伟. 他汀类药物非调脂作用的研究进展 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(9): 137-138
- Wang Xiao-wei. Progress in Research on Pleiotrophic Effects of Statins[J]. Chin J of Clinical Rational Drug Use, 2010, 3(9): 137-138
- [7] Kiyokuni M, Kosuge M, Ebina T, et al. Effects of pretreatment with statin on infarct size in patients with acute myocardial infarction who receive fibrinolytic therapy[J]. Circ J, 2009, 73(2): 330-335
- [8] Mannacio VA, Iorio D, de Amicis V, et al. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: A randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 136(6): 1541-1548
- [9] 赵凯, 杨万松, 陈树涛, 等. C反应蛋白与原发性高血压及其危险因素的关系[J]. 天津医药, 2007, 35(4): 253-255
- Zhao Kai, Yang Wan-song, Chen Shu-tao, et al. Relationship between CRP and Essential Hypertension and Its Risk Factors [J]. Tianjin Medical Journal, 2007, 35(4): 253-255
- [10] 刘德敏, 崔伟. 他汀类药物的心血管非降脂作用研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2008, 29(5): 814-816
- Liu De-min, Cui Wei. Progress in Research into Cardiovascular Pleiotrophic Effects of Statins [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2008, 29(5): 814-816
- [11] 于福恩, 万明花, 孙红国, 等. 他汀类药物多效性临床应用新进展 [J]. 山东医药, 2011, 1(51): 114-115
- Yu Fu-en, Wang Ming-hua, Sun Hong-guo, et al. New Clinical Application Progress of Statins Pleiotropic [J]. Shandong Medical Journal, 2011, 1(51): 114-115
- [12] 龚成云, 阮长武. 阿托伐他汀对血脂正常的原发性高血压患者心踝血管指数的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(8): 20-23
- Gong Cheng-yun, Ruan Chang-wu. Effect of Atorvastatin on Cardio-ankle Vascular Index in Patients with Essential Hypertension but Normal Lipidemia [J]. Journal of Medical Forum, 2010, 31(8): 20-23
- [13] 王一锦, 徐彤彤. 他汀类药物治疗高血压的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(5): 725-727
- Wang Yi-jin, Xu Tong-tong. Research progress of statin in treatment of hypertension[J]. Medical Recapitulate, 2010, 16(5): 725-727
- [14] 阮燕萍, 赵肖奕, 严健华, 等. 他汀类药物对高血压患者降压效应的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(3): 227-232
- Ruan Yan-ping, Zhao Xiao-yi, Yan Jian-hua, et al. A Meta-analysis on statins for reducing blood pressure in hypertensive patients [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2013, 5(3): 227-232
- [15] 黄震华. 他汀类药物在心脏病预防和治疗中的作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(2): 85-88
- Huang Zhen-hua. Role of statins in prevention and treatment of cardiomyopathy[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2010, 29(2): 85-88
- [16] 万瑞融, 黄振光. 他汀类药物多效性的研究进展 [J]. 中国内科, 2013, 8(3): 300-301
- Wan Rui-rong, Huang Zhen-guang. Research progress of statins pleiotropic[J]. Internal Medicine of China, 2013, 8(3): 300-301
- [17] 林毅. 他汀类药物多效性及应用进展 [J]. 河北联合大学学报(医学版), 2013, 15(4): 490-491
- Lin Yi. Pleiotropic and application progress of statins [J]. Journal of Hebei United University(Health Sciences), 2013, 15(4): 490-491
- [18] Liu J, Shen Q, Wu Y. Simvastatin prevents cardiac hypertrophy in vitro and in vivo via JAK/STAT pathway [J]. Life Sciences, 2008, 82(19-20): 991-996
- [19] Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy[J]. Am J Coll Cardiol, 2008, 51(4): 415-426
- [20] 张薇. 他汀类药物延缓退行性瓣膜病进展疗效的再评价 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(3): 169-170
- Zhang Wei. Revalue of the effect on statins slowing down the progress of degenerated heart valvular disease [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2011, 3(3): 169-170
- [21] Mohler ER, Wang H, Medenilla E, et al. Effect of statin treatment on aortic valve and coronary artery calcification [J]. J Heart Valve Dis, 2007, 16(4): 378-386
- [22] 黄正林, 高大中. 药物防治钙化性心脏瓣膜病 [J]. 国际心血管病杂志, 2008, 35(2): 94-97
- Huang Zheng-lin, Gao Da-zhong. Prevention and Control of Calcified Heart Valve Disease with Drugs[J]. 2008, 35(2): 94-97
- [23] Antonini-Canterin, Hirsu M, Popescu BA, et al. Stage related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(6): 738-742
- [24] Moura LM, Ramos SF, Zamorano JJ, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(5): 554-561
- [25] Rossebbo AB, Pederseb TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1343-1356
- [26] 黄康勤. 他汀类药物在心律失常领域研究进展 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(10): 254-256
- Huang Kang-qin. research progress of statins in the field of cardiac arrhythmias[J]. China Practical Medicine, 2013, 8(10): 254-256
- [27] Song YB, On YK, Kim JH, et al. The effects of atorvastatin on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting surgery[J]. Am Heart J, 2008, 156(2): 9-16
- [28] Mitchell LB. Role of drug therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias[J]. Cardiol Clin, 2008, 26(3): 405-418
- [29] 曾昭笔. 他汀类药物对冠心病心律失常的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(14): 6-7
- Zeng Zhao-bi. Efficacy observation of statins on arrhythmias in coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2013, 6(14): 6-7

- [30] 边波, 孙跃民, 万征. 他汀类药的抗心律失常作用: 从临床循证证据到分子机制 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23(5): 377-379
Bian Bo, Sun Yue-min, Wan Zheng. Anti-arrhythmic effects of statins: From clinical evidence-based evidence to molecular mechanism [J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology, 2009, 23(5): 377-379
- [31] 胡慧, 高毅滨. 阿托伐他汀治疗非缺血性心力衰竭疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2011, 8(16): 62-64
Hu Hui, Gao Yi-bin. Atorvastatin treatment efficacy of non-ischemic heart failure[J]. Medical Innovation of China, 2011, 8(16): 62-64
- [32] 苏倩, 吴穷, 柴熙晨, 等. 他汀类药物治疗慢性心力衰竭的疗效及预后影响研究[J]. 内科理论与实践, 2013(1): 45-48
Su Qian, Wu Qiong, Chai Xi-chen, et al. Study on the curative effect and prognosis of statins in treating chronic heart failure [J]. Internal Medicine Theory and Practice, 2013(1): 45-48
- [33] 汪承炜, 张庆成, 李海军. 治疗慢性心力衰竭的研究和分析 [J]. 中国实用医药, 2013, (19): 41-43
Wang Cheng-wei, Zhang Qing-cheng, Li Hai-jun. Study and analysis of statins on the treatment of chronic heart failure [J]. China Practical Medicine, 2013(19): 41-43
- [34] Young RP, Hopkins RJ. Possible role of statins in COPD -related pulmonary hypertension[J]. Chest, 2010, 137(5): 1250-1253
- [35] 李庆宪, 查文菁. 他汀类药物非调脂作用的研究新进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(17): 1483-1485
Li Qing-xian, Cha Wen-qing. New Progress in Research on Pleiotrophic Effects of Statins [J]. Chin Hosp Pharm J, 2009, 29(17): 1483-1485
- [36] Lee TM, Chen CC, Shen HN, et al. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(6): 497-505
- [37] Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series [J]. Chest, 2005, 127(4): 1446-1452
- [38] 王金会, 李琳. 阿托伐他汀治疗对比剂肾病的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(10): 429-430
Wang Jin-hui, Li Lin. Efficacy of Atorvastatin Treatment of CIN [J]. Guide of China Medicine, 2013, 11(10): 429-430
- [39] Toso A, Maioli M, Lenocini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80mg) in presion of contrast-induced nephropathy in patient with chronic renal disease[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(3): 288-292
- [40] 马玉良, 王伟民, 刘健, 等. 超敏 C 反应蛋白与对比剂肾病关系的研究[J]. 中国循环, 2009, 6(24): 418-420
Ma Yu-liang, Wang Wei-min, Liu Jian, et al. study of the relationship between C-reactive protein and contrast medium nephropathy [J]. Chinese Circulation Journal, 2009, 6(24): 418-420
- [41] 吴云涛, 邢爱君, 关凤焕, 等. 不同常规剂量他汀预防对比剂肾病的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(9): 1471-1472
Wu Yun-tao, Xing Ai-jun, Guan Feng-huan, et al. A clinical research of preventing and treating CIN with different routine dose of statins [J]. The Journal of Practical Medicine, 2013, 29(9): 1471-1472
- [42] 周霞, 金元哲, 王琦, 等. 大剂量阿托伐他汀预防对比剂肾病 [J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(5): 394-396
Zhou Xia, Jin Yuan-zhe, Wang Qi, et al. Efficacy of high does atorvastatin on preventing contrast induced nephropathy in patients underwent coronary angiography [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2009, 37(5): 394-396
- [43] 黄春林, 邱万斌. 他汀类药物在治疗心血管疾病中的研究进展[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(28): 930-932
Huang Chun-lin, Qiu Wan-bin. Research progress of statins in treatment of cardiovascular disease [J]. Medical Forums in Basic, 2010, 14(28): 930-932
- [44] Robert Kraft, Allon Kahn, et al. A cell-based fascin bioassay identifies compounds with potential anti-metastasis or cognition-enhancing functions [J]. DiseaseModels & Mechanisms, 2013, 6(1): 217-235