

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.048

匹伐他汀临床应用的最新进展

张 晶¹ 周立君¹ 栾天竹^{1△} 徐凤龙²

(1 哈尔滨医科大学第一附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 建三江人民医院 黑龙江 富锦 156300)

摘要: 匹伐他汀(pitavastatin)是新一代人工合成的降血脂类药物。该药是新一代 HMG-CoA 还原酶抑制剂,用于治疗原发性高脂血症和混合型血脂障碍,能够显著降低 LDL、TC、TG、及升高 HDL-C。药物动力学性质优良,具有肝细胞选择性,并且毒性低,安全性好,具有抗动脉粥样硬化、促进血管生成和抗炎作用。本文就匹伐他汀的临床研究进展进行综述。

关键词: 匹伐他汀;冠心病;降血脂

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)12-2383-04

Pitavastatin the Ting Clinical Applications Progress

ZHANG Jing¹, ZHOU Li-jun¹, LUAN Tian-zhu^{1△}, XU Feng-long²

(1 First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Department of Cardiology, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Sanjiang People's Hospital, Fujin, Heilongjiang, 156300, China)

ABSTRACT: Pitavastatin is the new generation of synthetic lipid-lowering drugs. The drug is a new generation of HMG-CoA reductase inhibitor, for the treatment of the original hairstyle hyperlipidemia and mixed dyslipidemia, low-density lipoprotein in cholesterol (LDL-C), Total cholesterol(TC), triglycerides (TG), and also increase high-density lipoproteincholesterol (HDL-C). The drug is well tolerated and safe. It not only has potent cholesterol-lowering effects, but also has anti-atherosclerotic, angiogenesis-promoting and anti-inflammatory effects by selectively acting on liver cells. The advancement of pitavastatin in current clinic newest researches are reviewed in this article.

Key words: pitavastatin; Coronary heart disease; lipids-lowering

Chinese Library Classification: R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)12-2383-04

前言

动脉粥样硬化所致冠心病是严重危害人类生命健康的疾病之一,高脂血症(LDL、TC、TG 升高)则是诱发冠心病,最终导致缺血性心脏病、心衰等严重心血管疾病的危险因素。20 世纪 80 年代末期上市的他汀类药物广泛应用于临床降脂一线,均属于 HMG-CoA 还原酶抑制剂^[1,2],化学名为:(3R,5S,6E)-(+)-7-[2-环丙基-4-(4-氟代苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6-庚烯酸钙盐(2:1),其分子量为 880.98^[3]。新型匹伐他汀属于第三代降脂新药,在我国正在进行 IV 期临床研究。该药与其它他汀类药物相比在药物动力学、代谢与排泄、以及体内活化形式上亦不同,在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)二级预防中具有重要地位。因具有良好的降低胆固醇作用,作用强,用量少,作用时间长,而被誉为“超级他汀”。

1 匹伐他汀(pitavastatin)药理机理

1.1 耐受性与吸收率

在健康志愿者的单剂量和多剂量药代动力学 I 期临床试验表明,人体对匹伐他汀的耐受性与吸收率较好^[4]。其吸收率高

(80%),达峰时间最短($t_{max}=0.5\sim 0.8\text{ h}$),作用更加持久($t_{1/2}=11\text{ h}$),与血浆蛋白结合度高,主要与血清白蛋白或 α 酸性糖蛋白结合,而绝对生物利用度大于 60%^[5]。健康受试者空腹给予单剂量匹伐他汀 0.5~0.8 mg/人,其达峰时间(T_{max})约为欧洲人的 3/4;而药物浓度峰值和药时曲线下面积则大约为欧洲人的 2~4 倍,AUC 和 C_{max} 在药动学上与剂量成线性比例关系。连服 7 d 后, C_{max} 上升 1.7 倍,但 $t_{1/2}(11\text{ h})$ 不变^[6]。6 名志愿者空腹口服匹伐他汀(2.0 mg),在服药后 24 h 血浆中即检测到 AUC 和 C_{max} 分别是 $26.1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 和 $16.7\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,同样与剂量成线性比例关系^[7]。健康受试者空腹口服匹伐他汀 4.0 mg,药物浓度峰值和药时曲线下面积大幅上升。其匹伐他汀在 4 mg 给药时具有较好的安全耐受性,更高剂量时则耐受性减弱。若匹伐他汀 2 mg 连续给予 5 d,则血浆中主要的代谢物为匹伐他汀内酯^[8],可观察到第 5 d 的未转化匹伐他汀比第 1 d 稍高,AUC 也增加大约 20%^[9]。Kajinami K 等^[10]也有相似报道,长期服用匹伐他汀,一周后其最低浓度增加 70%。因而匹伐他汀的吸收率及耐受性均优于其他他汀类药物,且首过效应低,有肝肠循环。

1.2 通过抑制 HMG-CoA 抑制还原酶来发挥其降脂作用

匹伐他汀也是通过抑制羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶来发挥强力拮抗抑制作用。HMG-CoA 还原酶是胆固醇生物合成过程中的限速酶,能够高效抑制人肝细胞 HepG2 中胆固醇的生成过程,可导致肝细胞中胆固醇含量减低,其作用强度是阿托伐他汀的 517 倍。该药能在超低浓度下诱导低密度脂

作者简介:张晶(1981-)女 硕士 主要研究方向:匹伐他汀临床应用疗效及不良反应,电话:18745094696,

E-mail: zhangjing6864@163.com

△通讯作者:栾天竹, E-mail: luantianzhu1997@163.com

(收稿日期:2012-11-06 接受日期:2012-11-30)

蛋白(LDL)受体 mRNA 的合成,使其数量增加,因而刺激肝细胞表面 LDL 受体密度表达增加,促进 LDL 和 LDL 前体从循环中清除,使血浆 LDL-C 浓度及血浆总甘油三酯浓度降低^[11]。

1.3 生物转化及排泄

匹伐他汀作用的主要部位是肝脏,与其它他汀类药物不同的是,匹伐他汀血浆蛋白结合率 96%,其在体内的分布具有肝选择性,而肝摄取的匹伐他汀超过 90% 是经过特异性分布于肝细胞基底膜上的一种转运蛋白有机阴离子—转运多肽 1B1 (编码基因 SLCO1B1)转运的,少部分是经过肝细胞膜的另一转运体 ABGG2(421C4A)转运的。只有极少部分经 CYP2C9^[12,13],肝微粒体酶(CYP)是药物生物转化的主要酶系统,其介导的药动学与药物相互作用、药物不良反应密切相关。所以匹伐他汀极少发生药物不良反应^[14]。显著不同的是,匹伐他汀不经过肝脏 CYP450 系统代谢。I 期和 II 期临床代谢研究显示:本品的主要代谢产物是内酯。分为游离型和内酯型,二者可以相互转化,但在体内摄取机制不明确^[15,16]。研究发现匹伐他汀其内酯代谢物均通过胆汁排入小肠后,大部分经过肝肠循环通过粪便而排泄体外^[17,18]。在人体尿中发现,匹伐他汀及内酯通过尿液排泄的不足 2%,匹伐他汀内酯和结合葡萄糖酸的匹伐他汀也在人体尿中发现,占口服剂量的 4%。

2 临床应用现状

新型匹伐他汀具有强效调脂及调脂外的多重效应,在临床上,匹伐他汀适用于治疗杂合子家族性高胆固醇血症、原发性高脂血症和伴有 II 型糖尿病的高脂血症。并且,在前两种疾病的治疗上,呈现明显的剂量依赖性(1~4 mg)^[2]。以下将评述匹伐他汀临床应用价值与疗效。

2.1 强效降脂

脂质代谢紊乱是冠状动脉粥样硬化发病的重要因素。降低血液中低密度脂蛋白和甘油三酯水平能预防和逆转冠心病的发生和发展。Budinski^[19]在一项对 821 例高胆固醇血症或混合型血脂异常患者,服用匹伐他汀为其 12 周的临床研究结果显示:匹伐他汀 2 mg 和 4 mg 分别同对照组阿托伐他汀 10 mg 和 20 mg 比较降低 LDL-C 效果相似。Fukutomi 等^[20]进行了一项针对 43 例低 HDL-C 血症患者所进行的研究显示:应用 12 个月匹伐他汀可使 HDL-C 水平从 36.0 mg/dl⁻¹ 升高到 40.5 mg·dl⁻¹ (P<0.001),载脂蛋白(Apo)A-I 水平从 108.4 mg·dl⁻¹ 升高到 118.7 mg·dl⁻¹ (P<0.01)。Kishimen^[21]研究了 178 例高胆固醇血症患者,服用匹伐他汀 1 mg 或者 2 mg 持续 6 到 12 个月,结果显示,LDL-C 和脂蛋白残粒(RLP-C)分别下降了 30.3% 和 22.8%。Sasaki 等^[22]对入选 207 例高胆固醇血症患者,比较匹伐他汀 2 mg 和阿托伐他汀 10 mg 升高 -C 效应的随机临床研究,用药 52 周后,匹伐他汀升高 HDL-C 明显优于阿托伐他汀(8.2% vs 2.9%, P=0.0310,匹伐他汀组升高载脂蛋白 AI(ApoAI)水平也优于阿托伐他汀(5.1% vs 0.6%, P=0.019)。Nozue 等^[23]研究,17 例杂合子家族性高胆固醇血症患者分别接受匹伐他汀 2 mg 和阿托伐他汀 10 mg 治疗 12 周后,两组中 RLP-C 和 LDL-C 均出现了明显下降,两组均无明显差别。

2.2 非降脂作用

2.2.1 抗动脉粥样硬化作用

动脉粥样硬化其发生发展又与

血管内皮功能的改变,血管内皮的炎症病变,动脉粥样硬化斑块稳定性,脂联素的水平和对氧磷酶水平有着密切的联系。Noriaki 等^[24]研究,匹伐他汀在循环水平对动脉粥样硬化标记物可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响实验,84 例动脉粥样硬化患者服用匹伐他汀(1-2 mg·d⁻¹)12 月后,结果显示匹伐他汀显著降低 hs-CRP 和 sLOX-1 水平,并且血液中的 hs-CRP 和 sLOX-1、LDL-C 和 HDL-C 水平改变没有密切的联系,是一个独立因素。此临床实验证实了匹伐他汀的抗动脉粥样硬化的作用,明显降低冠心病的发病率及死亡率,患者可以从他汀类药物治疗中明显获益。

匹伐他汀能够显著抑制血管紧张素 II 和血小板源性生长因子刺激引发的血管平滑肌细胞的增殖和迁移,发挥抗动脉粥样硬化作用,还能改变内皮细胞的基因表达轮廓,预防心脑血管系统疾病的发生^[25]。

2.2.2 促进血管新生作用 Sata 等^[26]发现他汀类药物具有不依赖其调脂特性的促进缺血组织血流恢复的作用。Tokoro 等^[27]报道匹伐他汀通过诱导 eNOS 活化,减少 TNF-α 诱导的炎症反应以保护血管内皮细胞,同时促进一氧化氮(NO)产生,其不依赖于转录后调节且参与磷酸肌醇 3-激酶和 Akt 途径。Pourati 等^[28]研究显示他汀类药物可增加冠状侧支血管形成。张月兰等^[29]发现匹伐他汀对 Klotho 基因敲除杂合子小鼠血管新生有促进作用,低剂量匹伐他汀与高剂量比较具有明显的加速侧支循环建立、改善缺血组织血流的作用^[30]。匹伐他汀可能通过 2 种机制参与促进小鼠血管新生、改善缺血组织血流,其一可能通过增强 PI3K/Akt 信号的传导,使 Akt 蛋白磷酸化酶活性增强而促进 NO 的产生。其二是通过促进血管内皮生长因子(VEGF)的分泌与释放。

2.2.3 抗炎作用 匹伐他汀对冠心病的治疗机制与其对心血管的保护作用相关,他汀类药物可改善心肌缺血血管内皮功能,使伴有动脉粥样斑块内炎性细胞减少,单核细胞与内皮细胞粘附反应降低以及血小板激活因子和白三烯 B₄ 的白细胞粘附反应减弱。Wang 等^[31]报道了在肝癌细胞中利用匹伐他汀对 TNF-α 活化的 NF-κB 的抗炎作用。通过检测 Huh7 细胞表层产生的 IL-6 蛋白量以评价匹伐他汀对炎症标志物的影响,匹伐他汀能够抑制 TNF-α 诱导产生的 IL-6,从而可以减少炎症前细胞因子 IL-6 的表达,此作用很可能是不依赖于 Rho 激酶途径并可能影响肝癌细胞炎症的发展。还可抑制巨噬细胞的活性,减少基质金属蛋白酶的产生,抑制炎症和及细胞凋亡,增加斑块稳定性,上述这些均有利于抗炎减轻心肌缺血,从而减少心肌损伤。

2.2.4 激活体内高分子脂联素 脂联素(adiponectin)由脂肪细胞分泌的一种激素蛋白,与动脉粥样硬化具有明显相关性。脂联素的生理浓度对诱导血管平滑肌的迁移和增殖有重要的抑制效应,可以降低降低单核细胞的粘附作用,还可以降低 VCAM-1、ICAM-1、选择素-E 等多种粘附分子在内皮细胞的表达。Yoshioka 等^[32]对 24 例患有高血脂的糖尿病患者服用匹伐他汀(2 mg·d⁻¹)12 周后,研究后发现:患者血清中高分子脂联素占总脂联素水平比例从 0.55±0.25 升高到 0.61±0.15(P=0.0005),显示匹伐他汀有激活体内高分子脂联素的作用。血中

的脂联素分为三种不同的亚型,其中高分子量的亚型高分子脂联素(HMW)被认为是脂联素生物学上最主要的活性形式。冠心病患者血浆高分子脂联素水平明显降低,高分子脂联素水平能预示抗动脉粥样硬化和抑制炎症的潜力。

2.2.5 抗氧化应激 目前研究现状,氧自由基生成增多所致心肌细胞受损是被公认的经典机制之一。如心衰时存在的氧自由基产生增多,清除减少,机体处于强氧化与抗氧化失衡的氧化应激状态,使左室重塑和心功能逐渐恶化,氧自由基性质极不稳定,是一类重要的细胞应激原,可造成细胞核分子变性,生物膜结构破坏等不良后果。再者,他汀类药物还通过抑制多种氧化酶的活化来发挥抗氧化作用。新型匹伐他汀就是以抑制HMG-CoA还原酶来发挥抗氧化作用,还可通过增加超氧化物歧化酶(SOD)活性、抑制中性粒细胞活化及粘附来实现抗氧化作用。Yagi^[33]等的研究,将排除严重心脏和肾脏损坏的65例高血脂病人,给予低剂量匹伐他汀($1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)12~16周的治疗后,结果为左心室舒张功能参数E/e从 10.8 ± 6.2 下降到 9.0 ± 4.5 ($P<0.05$),而在对照组未见此现象。经过对各种参数的变化作多元回归分析,结果匹伐他汀保护心肌免受氧化损伤,减轻内皮受损,改善心功能是通过非脂途径的抑制氧化应激发挥其作用的。Hounslow等^[34]研究了254例患有高血脂症、高胆固醇血症和冠心病危险因素的患者,给予匹伐他汀4 mg或2 mg,44~60周后,观察发现长期使用匹伐他汀能够降低这些患者的氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)和超敏蛋白C(hs-CRP)的水平,这与抗氧化应激密切相关。

2.3 不良反应

最严重的不良反应为横纹肌溶解和肌病,非常罕见,发生率为1/1000,与其他他汀类药物一致。匹伐他汀钙与CYP3A4抑制剂合用会增加肌病的发生率,可能是抑制他汀类药物的代谢,导致血药浓度升高^[35]。如肌病及时发现并停药,是可以逆转的。此外,在日本进行的一项为期两年的前瞻性药物流行病学对照研究(LIVES研究)中,包括了19925余例匹伐他汀使用者,临床研究表明,匹伐他汀与其它他汀类安全性情况显示:不良反应发生率仅为0.13%,副作用都无剂量相关性。匹伐他汀无论是在肌肉、肾脏和肝脏的安全性和耐受性都与目前上市的其它他汀类药物相似。临床试验中常见不良反应包括:肌酸激酶(CK)升高、乳酸脱氢酶、谷丙转氨酶(ALT)谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰胺转氨酶(γ -GTP)、乳酸脱氢酶(LDH)升高,肌痛、胃肠道症状、头痛、头晕、药疹、抑郁、倦怠感、麻木、瘙痒等症状。但头晕症状的出现匹伐他汀更多。由于匹伐他汀上市时间较短,其不良反应还需进一步临床观察。

3 小结及展望

匹伐他汀是一种新型、高效、安全、化学合成的最具成本效益比的剂效依赖性的他汀类降脂新药。还是一种较强HMG-CoA还原酶抑制剂、不仅具有强大的降低LDL-C、TC作用,存在显著的基因多态性、生物利用度高、半衰期长、并只有少数经过CYP2C9代谢。因此药物相互作用小、安全性和耐受性良好,但其临床安全性特别是罕见不良反应尚需要更大规模的临床研究和临床应用再评价,相信随着研究的不断深入,其应用范围将更进一步拓宽,以确定其在他汀家族中的重要地

位。此外,据报道,与其他他汀一样,匹伐他汀还具有良好的多效效应,其在冠心病防治的神奇功效是更多干预心血管病的危险因素水平,但独立心脑血管疾病以外多重作用的利害需清醒认识还处于探索阶段。例如在肝癌细胞中发挥抗炎作用^[36,37], Tsukasa Nakamura^[38]等证明匹伐他汀能够降低慢性肾衰患者蛋白尿及保护残存肾小球率过滤,进而有效延缓糖尿病肾病;还可改善局部脑血流量及降低高脂血症合并2型糖尿病患者sd-LDL-C等作用。随着经济的发展,生活水平的提高,心血管系统疾病成为临床常见病,多发病,匹伐他汀的问世是最好的福音,是冠心病治疗的基石,并且有越来越多的循证医学证据的支持,匹伐他汀类药物的临床应用将会有更好前景。

参考文献(References)

- [1] ShePherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of Vascular disease (PROSPER): A randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1623-1630
- [2] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation And Intervention Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504
- [3] Bolego C, Poli A, Cignarella A, et al. Novel statins: Pharmacological and clinical Results [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16 (3): 251-257
- [4] Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose finding study using the double-blind, three-group parallel comparison [J]. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52(4): 251-255
- [5] Bolego C, Baetta R, Bellocchio S, et al. Safety considerations for statins [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13(6): 637-644
- [6] Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin. Efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2003, 21(3): 199-215
- [7] Kojima J, Fujino H, Yosimura M, et al. Simultaneous determination of NK-104 and its lactone in biological samples by column switching high performance liquid chromatography with ultraviolet detection [J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999, 724(1): 173-180
- [8] Fujino H, Kojima J, Yamada Y, et al. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (4): Interspecies variation in laboratory animals and human [J]. *Xenobiot Metab Dispos*, 1999, 14(2): 79-81
- [9] Garcia MJ, Reinoso RF, Navarro AS, et al. Clinical pharmacokinetics of statins [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2003, 25 (6): 457-481
- [10] Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: A novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2000, 9 (11): 2653-2661
- [11] 竺平晖. 他汀类降脂药匹伐他汀钙 [J]. *中国药业*, 2003, 12(5): 77-79
Zhu Ping-hui. Statin lipid-lowering drug Pitavastatin calcium [J]. *China Pharmaceutical*, 2003, 12(5): 77-79
- [12] Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin in

- (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans [J]. *Arz eimittelforschung*, 2002, 52(10): 745-753
- [13] Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, et al. Interaction between several medicines and statins [J]. *Arzneimittelforschung*, 2003, 53 (3): 145-153
- [14] Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112(1): 71-105
- [15] Yamada I, Fujino H, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: Similarities and difference in the metabolism of pitavastatin in monkeys and humans [J]. *Xenobiotica*, 2003, 33(7): 789-803
- [16] Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: Human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization [J]. *Xenobiotica*, 2003, 33(1): 27-41
- [17] Kojima J, Fujino H, Abe H, et al. Identification of metabolites of NK-104, an HMG-CoA reductase inhibitor, in rat, rabbit and dog bile [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(2): 142-150
- [18] Kojima J, Ohshima T, Yoneda M, et al. Effect of biliary excretion on the pharmacokinetics of pitavastatin (NK-104) in dogs [J]. *Xenobiot Metab Disp*, 2001, 16(6): 497-502
- [19] Budinski D, Arneson V, Hounslow N, et al. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia [J]. *Clinical Lipidology*, 2009, 4(3): 291-302
- [20] Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, et al. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(3): 320-322
- [21] Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, et al. Kansai investigation of statin for hyperlipidemic intervention in metabolism and endocrinology investigators. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai investigation of statin for hyperlipidemic intervention in metabolism and endocrinology (KISHIMEN) investigators [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(6): 345-350
- [22] Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(6): 1089-1101
- [23] Nozue T, Michishita I, Ito Y, et al. Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(3): 146-153
- [24] Kume N, Koshiyama H. Pitavastatin reduces elevated soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 levels in subjects with hypercholesterolemia: subanalysis of Kansai investigation of statin for hyperlipidemic intervention in metabolism and endocrinology (Kishimen) [J]. *JACC*, 2011, 57(14): E592
- [25] 何笑荣, 邹定, 姜文清, 等. 降血脂新药匹伐他汀 [J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(4): 483-487
- He Xiao-rong, Zhou Ding, Jiang Wen-qing, et al. Hypolipidemic new drug pitavastatin [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2005, 14(4): 483-487
- [26] Satam, Nishimatsu, Suzukie, et al. Endothelial nitric oxide synthase is essential for the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia [J]. *FASEB J*, 2001, 15(13): 2530-2532
- [27] Tokoro T, Wang J, Kitajimai, et al. The novel HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, induces a protective action in vascular endothelial cells through the production of nitric oxide (NO) [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(3): 121-126
- [28] Pourati, Kimmelstiel, Randw, et al. Statins are associated with enhanced collateralization of severely diseased coronary arteries [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(5): 21-23
- [29] Katsumoto M, Shingu T, Kuwashima R, et al. Biphasic Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitor, Pitavastatin, on Vascular Endothelial Cells and Angiogenesis [J]. *Circ J*, 2005, 69(12): 1547-1555
- [30] 张月兰, 程颖, 李轶男, 等. 不同剂量匹伐他汀对小鼠缺血血流恢复的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2006, 35(3): 251-255
- Zhang Yue-lan, Cheng Ying, Li Zhi-nan, et al. Different doses of pitavastatin Statins restore ischemic limb blood flow in mice [J]. *China Medical University*, 2006, 35(3): 251-255
- [31] Wang J, Tokoro T, Higas, et al. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF- κ B activated by TNF- α in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(4): 634-639
- [32] Yoshioka K, Murakami Y, Ego K, et al. Effect of pitavastatin on serum high-molecular weight (HMW) adiponectin in total adiponectin in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Metabolic Syndr*, 2010, 4(2): 95-96
- [33] Yagi S, Akaike M, Aihara K, et al. Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(11): 1644-1649
- [34] Hounslow N, Wokingham K. Pitavastatin has pleiotropic anti-oxidative and anti-inflammatory benefits in patients with dyslipidaemia: results from the Aphase III study programme [J]. *Atheroscler Suppl*, 2011, 12(1): 55
- [35] 董亚琳, 董卫华. 他汀类药物的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(3): 175-178
- Dong Ya-lin, Dong Wei-hua. Research Progress of statins [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2003, 12(3): 175-178
- [36] Wang J, Tokoro T, Higa S, et al. Anti-inflammatory Effect of Pitavastatin on NF- κ B Activated by TNF- α in Hepatocellular Carcinoma Cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(4): 634-639
- [37] Han J, Parsons M, Zhou X, et al. Functional Interplay Between the Macrophage Scavenger Receptor Class B Type I and Pitavastatin (NK-104) [J]. *Circulation*, 2004, 110(22): 3472-3479
- [38] Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al. Effect of Pitavastatin on Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Levels in Patients With Early Diabetic Nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(11): 2728-2732