

# 匹伐他汀对冠心病患者血糖影响的研究进展

刘雨玲<sup>1</sup> 徐日新<sup>1,2</sup>

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225002; 2. 江苏省苏北人民医院心血管内科, 江苏 扬州 225002)

**【摘要】**随着他汀类药物在冠心病预防中地位不断提高,其所带来的不良影响越来越受到关注,有研究指出他汀类药物会影响糖代谢,甚至导致新发糖尿病发病率升高,匹伐他汀作为新一代人工合成的羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,自上市以来其疗效和安全性备受关注,其对血糖的影响结论不一,有研究表明其对糖代谢无明显影响,甚至有积极作用,也有研究指出其影响糖代谢,但新发糖尿病发病率相对较低。现针对匹伐他汀对冠心病患者的血糖影响和作用机制进行系统性综述。

**【关键词】**匹伐他汀;冠心病;血糖

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.010

## Effect of Pivastatin on Blood Glucose in Patients with Coronary Heart Disease

LIU Yuling<sup>1</sup>, XU Rixin<sup>1,2</sup>

(1. School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

**【Abstract】**As statins continue to play an important role in the prevention of coronary heart disease, the adverse effects of statins have attracted more and more attention. Several studies have shown that statins affect glucose metabolism and even lead to an increase in the rate of new-onset diabetes. As a new generation of synthetic HMG-CoA reductase inhibitors, pivastatin has been paid much attention to its efficacy and safety since its marketing. The results of the study on the effect and mechanism of pivastatin on blood glucose are different, and there is no uniform conclusion. Some studies have shown that it has no obvious effect on sugar metabolism, even positive effect. Some studies have also pointed out that it affects sugar metabolism, but the rate of new-onset diabetes is relatively low. The effect and mechanism of pivastatin on blood glucose in patients with coronary heart disease were systematically reviewed in this article.

**【Key words】**Pivastatin; Coronary heart disease; Blood glucose

冠心病(coronary heart disease, CHD)是最常见的心血管疾病,具有高患病率和高病死率。众所周知,血脂代谢紊乱会增加心血管疾病的发生,而他汀类药物是调整血脂的常用药物,已广泛用于冠心病的一级和二级预防<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>证实他汀类药物除调脂外,还具有改善血管内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖、诱导平滑肌细胞凋亡、抗炎、缓解动脉硬化、减慢斑块形成和稳定斑块等多效性作用。

糖尿病是导致心血管疾病的主要危险因素之一,美国糖尿病协会(ADA)发布的2018年糖尿病诊疗标准中建议,对于所有年龄段的糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者,在生活方式干预的基础上均应使用高强度他汀类药物进行治疗(A级证据)<sup>[3]</sup>,尽管他汀类药物在预防和延缓心血管疾病方面起着重要作用,但近年来多项研究<sup>[4-6]</sup>表明他汀类药物对

冠心病患者的血糖状况有不利影响,甚至导致新发糖尿病(new-onset diabetes, NOD)发病率升高9%~13%,然而不同他汀类药物对糖代谢的影响程度不同<sup>[7]</sup>,其中匹伐他汀对血糖的影响相对较弱,甚至可能对糖代谢有积极作用,但相关研究较少,至今尚无统一结论。现主要针对匹伐他汀对冠心病患者血糖的影响及作用机制进行系统性综述,为匹伐他汀在冠心病患者尤其是合并2型糖尿病患者中的应用和推广提供最新研究依据。

### 1 匹伐他汀降脂的作用机制及药理学特性

匹伐他汀是新一代全人工合成的竞争性羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂,可降低血浆低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,并适度增加血浆高密度脂蛋白胆固醇(high-density

lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平<sup>[8]</sup>, 于 2003 年 10 月在日本上市, 临床上主要用于降低成人原发性高胆固醇血症患者的血浆总胆固醇和 LDL-C, 包括家族性高胆固醇血症和混合性血脂异常<sup>[9]</sup>, 其使用剂量小, 降脂疗效显著, 被称为“超级他汀”。

匹伐他汀降脂的作用机制与其他他汀类药物类似, 主要是通过竞争性地抑制 HMG-CoA 还原酶而抑制肝脏中的胆固醇合成, 使肝脏中 LDL-C 受体表达增加, 促进了血液循环对低密度脂蛋白的摄取, 从而降低总胆固醇和 LDL-C 浓度, 这个过程持续进行, 最终减少极低密度脂蛋白的分泌, 降低血浆甘油三酯水平, 其降脂疗效显著, 可使低密度脂蛋白水平降低 29.1% ~ 42.6%<sup>[10]</sup>。大多数他汀类药物是由细胞色素 P450 (CYP3A4) 同工酶肝脏代谢, 但匹伐他汀不是 CYP3A4 的底物, 只有一小部分药物被临床上并不重要的 CYP2C9 代谢, 不会经历显著的肝脏代谢, 从而提高了其安全性, 降低了药物之间的相互作用<sup>[9,11]</sup>, 相较于其他他汀类药物具有更高的生物利用度, 作用时间相对更长, 药物相互作用的机会也更小, 因此安全性更高。不同他汀类药物的代谢途径有所差异, 匹伐他汀的药动力学和药效学特性也可能是其对血糖影响的非“类别效应”的初步机制。

## 2 匹伐他汀对血糖影响的最新研究

### 2.1 他汀类药物对血糖的影响

随着经济水平的提高, 生活方式的改变, 糖尿病患病率不断增高, 糖代谢和脂代谢存在多方面的关系, 糖尿病患者常伴有典型的血脂异常, 这也是糖尿病和心血管疾病之间的主要联系 (可能是最重要的), 临床上改善血脂异常主要是口服他汀类药物, 近年来其对血糖的影响受到广泛关注。Sattar 等<sup>[5]</sup>对 13 项随机临床对照试验进行 meta 分析, 结果显示他汀类药物可显著增加 NOD 风险约 9%, 韩国的 NHISHEALS 研究<sup>[6]</sup>发现非糖尿病患者空腹血糖的增加与他汀类药物的使用有关, 并且不同他汀类药物对糖代谢有不同程度的影响, 同时在一项网状 meta 分析<sup>[12]</sup>中也发现他汀类药物的强化治疗会使这种风险进一步增加, 但此项研究仅针对糖尿病的发病风险, 并未考虑糖尿病相关并发症的恶化。所有这些数据已导致 2012 年 3 月美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局发出警告, 他汀类药物会增加糖尿病的风险, 然而尚无匹伐他汀增加糖尿病发病的报道。

他汀类药物对血糖的不良影响可能与多种因素有关, 如药物本身的特质、使用剂量<sup>[9]</sup>、使用对象的特质 (年龄、肾功能、基础血糖和存在冠心病危险因素等) 以及多种药物的相互作用等, 无论用药前血糖是

否异常, 均应考虑用药后可能会有轻微的血糖紊乱, 然而积极地改善生活方式可能会将这种血糖风险抵消<sup>[13]</sup>。有荟萃分析<sup>[5,12,14]</sup>显示虽然他汀类药物会使血糖有所波动, 但均在正常范围内, 其对心血管疾病特别是冠心病患者的积极作用明显大于导致 NOD 的风险, 因此关于他汀类药物使用的临床指南不应仅因为这一点而改变。

### 2.2 匹伐他汀对血糖的影响

他汀类药物的使用与糖尿病发展之间的相关性一直存在争议, 其对血糖的影响是由大量的 meta 分析发现, 但其中很少包括匹伐他汀, 因此这种“类别效应”是否适用于匹伐他汀尚不明确, 从现有的研究中发现匹伐他汀在疗效和安全性上似乎都更占优势。吴青青等<sup>[15]</sup>对 6 篇随机对照研究合并分析指出, 阿托伐他汀在降脂的同时会影响糖尿病患者的血糖调控, 而匹伐他汀在这一方面无明显影响。田静等<sup>[16]</sup>通过造模 2 型糖尿病大鼠进行对照实验, 发现匹伐他汀在有效降脂下对血糖水平并无影响。Barrios 等<sup>[17]</sup>发表了匹伐他汀对糖尿病患者或具有糖尿病风险患者的临床益处评估, 指出匹伐他汀是一种中高强度的他汀类药物, 能有效地改善血脂水平, 不仅不增加 NOD 风险, 还可能对糖代谢提供一个中性或积极影响, 并且药物相互作用的风险较低。Vallejo-Vaz 等<sup>[18]</sup>研究发现匹伐他汀试验组糖尿病的发病率或糖代谢恶化 [空腹血糖和糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)] 未增加, 这一证据与糖耐量受损患者所收集的数据一致, 在这些患者中, 匹伐他汀显示了一种中性作用, 甚至有一定的保护作用。Huang 等<sup>[19]</sup>在一项回顾性研究中发现, 匹伐他汀使血糖控制不良的 2 型糖尿病患者的 HbA1c 在 6 个月后从基线的 8.1% 降至 7.4% ( $P=0.018$ ), 服用阿托伐他汀至少半年以上改用匹伐他汀时, 6 个月后可使 HbA1c 从基线的 9.7% 降至 9.0% ( $P=0.015$ )。有关匹伐他汀对糖尿病患者血糖影响的研究报告还很有限, 目前为止更多的研究结果一致: 匹伐他汀对糖尿病患者的血糖无明显不良影响, 降脂疗效显著, 对于糖代谢异常甚至患有糖尿病的患者, 选择匹伐他汀更有意义。

对于非糖尿病患者, 目前的相关研究也都显示匹伐他汀对糖代谢的影响优于其他他汀类药物。刘思宁等<sup>[20]</sup>的临床数据显示匹伐他汀在升高血糖、HbA1c 及增大胰岛素抵抗指数方面均没有其他他汀类药物明显, 对糖代谢影响相对较小。临床上行经皮冠脉介入术治疗后无禁忌证情况下, 他汀类药物已被强制性服用, 主要用于调节血脂、稳定斑块和缓解动脉粥样硬化进展, 对心血管有保护作用, 但已被认为与 NOD

发生率升高有关,需做出最优选择,在预防冠心病的同时使不良风险降至最低。Choi 等<sup>[21]</sup>对 KAMIR 中心登记的非糖尿病急性心肌梗死患者进行回顾性研究,临床上中等强度他汀类药物比高强度他汀类药物更常用,此研究对比中等强度匹伐他汀(2~4 mg)与阿托伐他汀(10~20 mg)和瑞舒伐他汀(5~10 mg)对 NOD 的影响,这项研究包括 50.8% (1 240/2 443) 接受阿托伐他汀、38.9% (951/2 443) 接受瑞舒伐他汀和 10.3% (252/2 443) 接受匹伐他汀的患者,结果表明在 Kaplan Meier 曲线上三组他汀类药物均有 NOD 发生率上升趋势,但匹伐他汀的 NOD 发生率相对较低,这也是第一个比较中等强度他汀类药物对急性心肌梗死患者 NOD 发展影响的研究,2014 年 ACC/AHA 发布的最新指南已纳入这项研究,匹伐他汀作为他汀类药物的新成员,需更多前瞻性随机试验进一步证实其优势,目前尚无指南明确推荐在行经皮冠脉介入术患者中使用匹伐他汀,但其有潜力成为其他常用他汀类药物的良好替代品。Young 等<sup>[22]</sup>在 LAMIS-II 研究中发现匹伐他汀在急性心肌梗死中的安全性与剂量无明显相关性,低剂量和高剂量匹伐他汀对糖代谢无不良影响,但此研究随访时间较短。Jeong 等<sup>[23]</sup>前瞻性地比较了低剂量组(1 mg/d)和高剂量组(4 mg/d)匹伐他汀对急性冠脉综合征患者在 NOD 发展方面的差异,3 年随访中均未明显增加 NOD 的风险,因而对于急性冠脉综合征或伴有代谢综合征患者,可安全地接受最大剂量的匹伐他汀而不增加糖代谢异常风险。Kim 等<sup>[24]</sup>在研究中对阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀及匹伐他汀,发现匹伐他汀组从血糖正常至糖尿病前期状态、从糖尿病前期状态至糖尿病的进展率最低,那么使用时间延长是否仍具有此方面优势尚无研究报道。一项 DIANA 研究<sup>[25]</sup>的专家共识显示有约 91.1% 的专家支持匹伐他汀作为糖尿病前期状态的最佳选择,约 92.2% 的专家支持匹伐他汀作为已诊断为糖尿病患者的最佳选择,匹伐他汀也因此被视为“最安全”的他汀类药物。

目前的研究指出无论是对糖尿病还是非糖尿病患者而言,匹伐他汀对糖代谢影响较其他他汀类药物小,可能不进一步恶化血糖,甚至对改善糖代谢有少许有利作用,具有临床应用价值,值得推荐。但相关研究数据量较少,随访时间较短,还需大量的临床数据加以研究和证明。

### 3 匹伐他汀对糖代谢影响的作用机制

#### 3.1 他汀类药物对糖代谢影响的可能机制

阐明与他汀类药物相关的糖尿病发展机制可能有助于找出解决这一问题的新的预防或治疗方法,目

前他汀类药物对糖代谢影响的机制尚不完全清楚。Braut 等<sup>[26]</sup>指出他汀类药物引起 NOD 风险的作用机制可能与对细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  通道功能的改变、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4) 的抑制、脂肪细胞分化的减少、脂联素的降低以及其他新的途径有关,许多不同的机制可能导致胰岛素敏感性降低和胰岛 B 细胞功能改变,当前证据表明,可能是与 HMG-CoA 还原酶的活性调节有关<sup>[27]</sup>,或者是 LDL-C 本身导致了糖代谢的变化,亦或是某些细胞内的脂质浓度对葡萄糖代谢有调节作用,在肝脏和肌肉中,这可能导致胰岛素效应的减少,而在胰腺的胰岛 B 细胞中,则导致胰岛素分泌失调<sup>[28]</sup>。

Swerdlow 等<sup>[27]</sup>进行的一项大型遗传研究发现他汀类药物会使体重增加 0.24 kg (95% CI 0.10~0.38),这也可能是他汀类药物使 NOD 风险更高的原因之一。在体外研究<sup>[29]</sup>中发现他汀类药物抑制 3T3-L1 脂肪细胞中 GLUT-4 的表达,促进葡萄糖不耐受及胰岛素抵抗,而脂肪细胞中 GLUT-4 的下调可导致全身胰岛素抵抗,加速 2 型糖尿病的发生,这也部分解释了他汀类药物通过抑制 GLUT-4 表达最终影响糖代谢。

#### 3.2 匹伐他汀对糖代谢无明显影响的可能机制

同样在这项研究<sup>[27]</sup>中,未观察到匹伐他汀组体重指数的变化,这种对体重的中性影响可能导致匹伐他汀对糖代谢无明显影响,尽管它很可能不是导致这种结果的唯一因素。有体外临床研究试验<sup>[30]</sup>发现,临床浓度的匹伐他汀并不影响 3T3-L1 前脂肪细胞的分化和成熟,也不抑制 GLUT-4 的表达,同时也不影响脂联素的表达。匹伐他汀治疗 KKAy 小鼠 6 周后,时间-葡萄糖曲线减少 16% ( $P<0.05$ ),显著地改善胰岛素敏感性,小鼠重量无改变,推测匹伐他汀可能增加非肥大脂肪细胞的数量,从而改善脂肪细胞因子的表达模式,同时也增加了 KKAy 小鼠的血浆脂联素,以上研究结论可用匹伐他汀在脂肪组织中的直接胰岛素增敏作用进行解释。

匹伐他汀对糖代谢影响的另一个可能机制是引起血清脂联素水平升高,日本的一项研究<sup>[31]</sup>发现匹伐他汀治疗代谢综合征患者,可使 HDL-C 升高  $\geq 10\%$ ,脂联素随之增加  $(18\pm 35)\%$  ( $P=0.047$ ),相反, HDL-C 升高  $<10\%$ ,脂联素水平随之无明显变化 ( $P=0.370$ ),可见 HDL-C 与基线高分子量-脂联素有显著相关性。脂联素<sup>[32]</sup>是一种抗炎、抗动脉粥样硬化和抗糖尿病的脂肪衍生激素,较低的脂联素水平与更高的糖尿病发病率显著相关。匹伐他汀引起脂联素升高可部分地解释其对葡萄糖代谢和 NOD 发病率的中性或甚至有益的影响。



另外黄雪莲等<sup>[33]</sup>通过造模实验发现,匹伐他汀可能通过下调脂肪 CI<sup>-</sup>通道蛋白表达而改善胰岛素敏感性,这一研究从新的角度揭开匹伐他汀对血糖影响的可能作用机制,以上这些可能机制尚无指南明确指出,匹伐他汀对糖代谢的作用机制还需大量研究。

#### 4 小结

糖尿病和高脂血症是心脑血管疾病的独立危险因素,他汀类药物良好的降脂效果和积极的心血管益处已被反复证实,而对血糖的不良影响越来越受到人们的重视,在目前的研究中发现匹伐他汀降脂疗效显著,并且对糖代谢无明显影响,甚至可能起到积极作用。当然目前匹伐他汀在中国人群中的研究还不多,许多研究试验随访时间不长,影响因素的考虑还不全面,但现有的国外研究结果多倾向积极,对于已确诊为冠心病的糖尿病患者,在冠心病预防用药时,可优先选择匹伐他汀。关于匹伐他汀的长期疗效、安全性及其对糖代谢影响的作用机制还有待进一步研究,匹伐他汀有望成为临床应用中的标准他汀类药物。

#### 参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(1):40-65.
- [2] Waters DD. Exploring new indications for statins beyond atherosclerosis: successes and setbacks[J]. J Cardiol,2010,55(2):155-162.
- [3] 郭若一,郭艺芳. 糖尿病患者心血管合并症的防治——解析 2018 年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准[J]. 心血管病学进展,2018,39(2):157-159.
- [4] Cui JY, Zhou RR, Han S, et al. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: a network meta-analysis[J]. J Clin Pharmacy Ther,2018,43(4):556-570.
- [5] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. Lancet,2010,375(9716):735-742.
- [6] Jinkwon K, Hye SL, Kyung-Yul L. Effect of statins on fasting glucose in non-diabetic individuals: nationwide population-based health examination in Korea [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018,17(1):155.
- [7] Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2013,111(8):1123-1130.
- [8] Noji Y, Toshinori H, Inazu A, et al. Long-term treatment with pitavastatin (NK-104), a new HMG-CoA reductase inhibitor, of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2002,163(1):157-164.
- [9] 赵水平. 匹伐他汀的临床应用——来自东亚人群的疗效和安全性证据[J]. 中华内科杂志,2018,57(5):374-377.
- [10] Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies[J]. Expert Opin Pharmacother,2010,11(5):817-828.
- [11] Ahmad H, Cheng-Lai A. Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia[J]. Cardiol Rev,2018,18(5):264-267.
- [12] Thakker D, Sunita N, Amit P, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis[J]. Pharmacoevidemiol Drug Safety,2016,25(10):1131-1149.
- [13] Swerdlow DI, Sattar N. A dysglycaemic effect of statins in diabetes: relevance to clinical practice? [J]. Diabetologia,2014,57(12):2433-2435.
- [14] Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, et al. Effects of background statin therapy on glycemic response and cardiovascular events following initiation of insulin therapy in following initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a large UK cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol,2017,16:107.
- [15] 吴青青,方译,徐蔓,等. 匹伐他汀与阿托伐他汀对血糖影响的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志,2013,42(11):114-117.
- [16] 田静,李影,刘芳. 匹伐他汀对 2 型糖尿病模型大鼠肾脏损伤的保护机制[J]. 西北药学杂志,2019,34(1):68-71.
- [17] Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes[J]. Future Cardiol,2016,12(4):449-466.
- [18] Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes[J]. Atherosclerosis, 2015,241(2):409-418.
- [19] Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. J Diabetes Investig,2016,7(5):769-776.
- [20] 刘思宇,田学峰,王政,等. 不同品种他汀类药物对非糖尿病冠状动脉粥样硬化性心脏病患者糖代谢的影响[J]. 中国医药,2019,14(2):192-195.
- [21] Choi JY, Choi CU, Hwang SY, et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol,2018,122(6):922-928.
- [22] Young JH, Jeong MH, Jang HB, et al. Efficacy and safety of pitavastatins in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II [J]. Korean J Intern Med,2017,32(4):656-667.
- [23] Jeong HS, Hong SJ, Son S, et al. Incidence of new-onset diabetes with 1 mg versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up[J]. Cardiovasc Diabetol,2019,18(1):162.
- [24] Kim TM, Kim H, Jeong YJ, et al. The differences in the incidence of diabetes mellitus and prediabetes according to the type of HMG-CoA reductase inhibitors prescribed in Korean patients[J]. Pharmacoevidemiol Drug Safety, 2017,26(10):1156-1163.
- [25] Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gilmlio JF, et al. Consensus on the statin of choice in patients with impaired glucose metabolism: results of the Diana study[J]. Am J Cardiovasc Drugs,2017,17(2):135-142.
- [26] Brault M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms[J]. Metabolism,2014,63(6):735-745.
- [27] Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials [J]. Lancet (London, England), 2015, 385 (9965):351-361.
- [28] Parhofer G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia[J]. Diabetes Metab J,2015,39(5):353-362.
- [29] Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control[J]. Diabetologia,2006,49(8):1881-1892.
- [30] Ishihara Y, Ohmori K, Mizukawa M, et al. Beneficial direct adipotropic actions of pitavastatin in vitro and their manifestations in obese mice [J]. Atherosclerosis,2010,212(1):131-138.
- [31] Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: The PREMIUM Study [J]. J Cardiol,2012,60(5):389-394.
- [32] Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases[J]. Cell Metab,2013,17(2):185-196.
- [33] 黄雪莲,黄运英,任竹潇,等. 匹伐他汀通过影响脂肪 CIC-3 氯通道介导其降脂作用和改善胰岛素抵抗[J]. 中国医师杂志,2014,16(10):1309-1314.

收稿日期:2020-01-23