

他汀类药物的临床多效性研究进展

杨冬梅^{1,2*},袁白杨¹(1.安徽医学高等专科学校,合肥 230022;2.安徽省第二人民医院,合肥 230061)

中图分类号 R972.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)04-0378-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.32

摘要 目的:为认识他汀类药物的临床多效性提供参考。方法:对近年来他汀类药物的临床多效性研究相关国内、外文献进行系统检索,并分析、归纳和总结。结果:他汀类药物在循环系统可用于冠心病、高血压、慢性充血性心力衰竭、心律失常、心肌疾病等的治疗,在神经系统可用于帕金森病、脑卒中、痴呆症、多发性硬化等的治疗,在呼吸系统可用于慢性阻塞性肺疾病等的治疗,此外还可用于糖尿病及其并发症、肾脏疾病、骨质疏松症、恶性肿瘤等的治疗。结论:大量循证资料有力地证实了他汀类药物的临床多效性,相信随着研究的不断深入,其在临床多领域的预防和治疗作用及地位会更加明确。

关键词 他汀类药物;临床多效性;研究;进展

他汀类药物为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,临床除用于治疗高胆固醇血症和混合型高脂血症,还用于冠心病和脑中风的防治,且对冠心病和脑中风的防治已列入辛伐他汀和阿托伐他汀适应证范围。近年来,随着人们对他汀类药物的深入研究,其临床多效性日益显现,其作用机制除降低总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平,还包括提高一氧化氮生物利用度、修复受损内皮、抗炎、抗氧化、促新生血管生成、稳定动脉粥样硬化斑块、改善内皮细胞、抑制心肌肥厚等。本文拟就他汀类药物在循环系统、神经系统、呼吸系统、内分泌系统及其他领域的临床多效性研究进展作一综述。

1 循环系统疾病

1.1 冠心病

动脉粥样硬化斑块的破裂及多层血栓的形成是急性冠脉综合征发生的主要原因,斑块的稳定性取决于纤维帽中胶原蛋白的含量,胶原蛋白含量减少导致斑块脆性增加,易于破裂,而基质金属蛋白酶在胶原蛋白含量减少及动脉粥样硬化斑块机械稳定性下降中起着至关重要的作用。Cevik C等^[1]研究发现,他汀类药物可以减少组织中基质金属蛋白酶的表达,从而起到稳定斑块的作用。Hiro T等^[2]对服用他汀类药物治疗8~12个月的252例急性冠脉综合征患者采用血管内超声(IVUS)对冠状动脉粥样硬化斑块治疗前、后面积进行比较,发现斑块面积有显著的减小,表明他汀类药物能够使易损斑块稳定化,减少血栓栓塞的危险,甚至逆转斑块。方东升等^[3]观察了不同剂量阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛(UAP)的疗效,将180例UAP患者随机分为治疗组和对照组(各90例),对照组在常规治疗基础上给予阿托伐他汀钙10 mg/d,治疗组在常规治疗基础上给予阿托伐他汀钙加至20 mg/d,连用12周,观察2组患者临床疗效、心电图及血脂的变化。结果,治疗组心绞痛总有效率为92.2%,对照组为80.2%,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组心电图总有效率为92.2%,对照组为82.2%,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$);2组患者治疗前、后血脂下降差异有统计学意义,治疗组下降更为显著($P<0.01$)。由此表明,较大剂量阿托伐他汀钙能有效改善UAP患者的症状、心电图和血脂水平,是治疗UAP安全、有效的药物。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是冠心病治疗的重要手段之一。NAPLES II研究证实,单次、大剂量(80 mg)、短时(24 h)内给予阿托伐他汀具有心脏保护作用,可降低择期PCI围术期心肌梗的发生率^[4]。2009年公布的ARMYDA-RECAPTURE研究是对长期接受他汀类药物治疗的PCI患者再应用阿托伐他汀的疗效进行观察,进一步验证了PCI术前强化他汀治疗的重要意义^[5]。对于冠心病合并高胆固醇血症的患者降低心肌血管再通手术(冠状动脉搭桥术及经皮气囊冠状动脉成形术)的危险性已被列入辛伐他汀适应证范围。

1.2 高血压

临床试验证实了他汀类药物的降压作用,他汀类药物降压的机制包括:抑制血管平滑肌细胞的肥大、增殖,纤维素沉积和胶原蛋白的交叉粘连;改善内皮功能,减少炎症反应的细胞因子和活性氧簇;下调血管紧张素I型受体的合成,降低血管紧张素转换酶浓度和活性,减少血管紧张素II生成,从而拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性^[6]。Strazzullo P等^[7]对研究他汀类药物降压作用的20个(828例受试者)随机对照试验进行了荟萃分析,发现他汀治疗组患者的收缩压比安慰剂组或者其他调脂药物组明显降低[平均差异: -1.9 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);95%CI: 3.8~-0.1];如果选择基线收缩压大于130 mm Hg的试验进行分析,他汀类药物的降压效果更明显(平均差异: -4.0 mm Hg;95%CI: -5.8~-2.2),即基线时血压越高,他汀类药物的降压作用越明显。董丽萍^[8]报道了氟伐他汀联合非洛地平治疗老年收缩期高血压的临床试验,结果表明氟伐他汀与非洛地平联用有助于降低脉压,是老年收缩期高血压患者尤其是伴高脂血症时治疗的重要辅助药物。

1.3 慢性充血性心力衰竭

慢性充血性心力衰竭(CHF)是心脏疾病发展的较严重的表现,他汀类药物可以改善心力衰竭患者预后。CHF患者由于机体处于持续氧化应激状态,故心脏中大量的活性氧簇(ROS)不断地加速心力衰竭的进展,而他汀类药物可以通过增加内皮型一氧化氮的产生来改善血管内皮功能,还可以通过抗氧化应激作用来阻止ROS的产生,从而改善心脏功能^[9]。邹水平等^[10]观察了阿托伐他汀钙辅助治疗CHF患者的临床疗效,治疗组和对照组各25例,对照组患者进行CHF的常规治疗,治疗组患者在常规治疗的基础上加用阿托伐他汀钙20 mg、每日1次口服,连续治疗16周,治疗结束后比较2组患者

* 主任药师,副教授,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0551-3818305。E-mail:ydm127@126.com

治疗前后左室射血分数、每搏量、左室舒张末内径、每分心排血量,并观察患者的不良反应。经过8周的治疗,治疗组患者的左室舒张末内径减小($P<0.05$),左室射血分数增加($P<0.05$),与对照组患者相比差异有统计学意义。显示CHF患者在常规治疗的基础上加用阿托伐他汀能够更好地改善患者的心脏功能。赵能君^[11]观察了辛伐他汀和辅酶Q₁₀在CHF治疗中的抗氧化应激作用。选择心功能Ⅲ级以上的CHF患者70例,均分为2组,对照组患者给予常规的强心、利尿、扩血管、抗感染和维持水、电解质及酸碱平衡等综合治疗,研究组在此基础上加服辛伐他汀20 mg/d,辅酶Q₁₀10 mg,每日3次,于治疗前及治疗后3个月分别行心脏彩超检查,测定患者的左室舒张末内径和射血分数。结果显示,研究组较对照组心功能明显改善,表明辛伐他汀和辅酶Q₁₀具有协同治疗CHF的作用。

1.4 心律失常

心房颤动是临床最为常见的一种心律失常,恢复窦性节律、控制心室律、预防血栓栓塞是治疗心房颤动的主要临床策略。阿托伐他汀可通过减少氧自由基生成、改善血管内皮系统功能、减轻炎症反应来发挥抗炎、抗氧化、抗增生等作用,使形成心律失常的病理基础大为减少,从而减少心房颤动的发生^[12]。Patti G^[13]将200例无心房颤动病史的心脏手术患者随机分为2组,阿托伐他汀组于术前1周口服每日40 mg,另一组口服安慰剂作为对照,结果术后心房颤动发生率阿托伐他汀组为35%,安慰剂组为57%,2组患者发生率比较差异具有统计学意义($P=0.003$),表明心脏手术前应用阿托伐他汀可减少术后心房颤动的发生。黎启华等^[14]报道了阿托伐他汀对急性心肌梗死(AMI)患者心律失常的影响,将133例急性AMI患者随机分为治疗组(67例)和对照组(66例),治疗组在常规治疗基础上加用阿托伐他汀片(每晚服20 mg,共6个月),对照组则加用烟酸缓释片(第1周每晚服0.5 g,自第2周起每晚服1 g,疗程相同)。结果发现,治疗组患者发病6个月内,心肌梗死以及猝死发生率均明显低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),血清总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)和脂蛋白a(Lp-a)水平均明显低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而HDL-C明显高于对照组($P<0.05$)。此项研究表明,阿托伐他汀不仅可明显降低TCH、LDL-C、TG和Lp-a水平,升高HDL-C水平,同时可明显降低AMI患者室性心律失常和心房颤动发生率,降低再发心脏缺血事件的几率,减少AMI6个月内猝死的发生,与对照组比较差异有统计学意义;此外,临床应用阿托伐他汀治疗AMI伴心律失常,安全性较好。

1.5 心肌疾病

原发性心肌病的基础病理变化为心肌纤维化或心肌肥厚,表现出以心内膜、心肌弹性纤维增生为特征和以心肌肥厚为特征的2种主要形式。基础研究业已证实,炎症过程可促使多种促增生因子聚积于心肌,引起增生性反应,导致心肌的纤维化,促进心肌病的形成;氧自由基增多可造成心肌细胞的损害,加速了心肌肥厚的进程。他汀类药物可通过减少氧自由基生成、减轻炎症反应来发挥抗炎、抗氧化、抗增生等作用。一项前瞻性研究^[15]共收入108例非缺血性心肌病患者,治疗组服用阿托伐他汀20 mg/d,连用12个月,血浆中C反应蛋白、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)水平与安慰剂对照组比较均有明显下降($P<0.05$)。2个前瞻性研究和11个回顾性分析^[16]均表明,阿托伐他汀可使心肌病患者血液中的炎症因子浓度降低、氧自由基生成减少,改善患者心功能及预后。

2 神经系统疾病

2.1 帕金森病

研究^[17]表明,他汀类药物可降低帕金森病(PD)的发病率,其通过干扰 α 突触核蛋白的聚集、抗炎作用、上调脑源性神经营养因子的表达、抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)的表达及其磷酸化阻断丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路发挥防治PD的作用。Wolozin B等^[18]对大约450万例受试者(来自美国退伍军人服务部的决策支持系统数据库)进行了关于洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀对PD作用的队列研究。在分别排除了年龄、相关疾病(如高血压、心血管疾病、糖尿病)干扰及其他精神安定药物的干扰等因素后,研究结果显示,辛伐他汀能显著减少PD的发病率(风险比=0.51, $P<0.0001$);洛伐他汀和阿托伐他汀没有显著效果,可能与药物剂量和血脑屏障通透性有关。Mutez E等^[19]回顾性研究了他汀类药物或贝特类药物对419例PD患者的作用,结果显示提前预防性服用他汀类药物或贝特类药物的患者与未接受降脂药物治疗的患者相比,PD的发病时间分别延后9年($P=0.045$)或8.7年($P=0.009$)。这些临床研究都提示他汀类药物防治PD的潜力。

2.2 脑卒中

卒中有出血性和缺血性两类,无论出血或缺血均与血管分布及病变有关,其中动脉粥样硬化是卒中发生的主要病因。阿托伐他汀具有抑制血小板聚集和促进纤维蛋白溶解及减少胶原降解、稳定动脉粥样硬化斑块等作用,可延迟动脉粥样硬化病变的进程。强化降低胆固醇预防卒中(SPARCL)研究^[20]采用随机、双盲、安慰剂对照试验方法,共收入4731例新近发生卒中和一过性脑缺血发作患者,平均年龄63岁,随访时间为4.9年。治疗组服用阿托伐他汀80 mg/d,对照组服用安慰剂。结果,新发生致死性和非致死性卒中的治疗组为11.2%,对照组为13.1%。张炳俊等^[21]对他汀类药物预防脑卒中的效果做了Meta分析,共纳入随机对照试验16个,结果发现高危人群中,他汀组比对照组所有卒中发生率降低13%(95%CI 3%~22%, $P=0.01$),除肾病血液透析和肾移植患者等高危人群,所有卒中发生率降低19%(95%CI 13%~24%, $P<0.001$),他汀组比对照组致死性卒中发生率降低16%(95%CI 0~30%, $P=0.05$)。由此表明,他汀类药物能降低脑卒中的发生率和死亡率,对脑出血没有预防作用,也不会增加脑出血发生率。但肾病血液透析及肾移植患者、有脑出血病史的患者使用他汀类药物要慎重。脑中风的防治已被列入辛伐他汀和阿托伐他汀适应证范围,而对于冠心病合并高胆固醇血症的患者辛伐他汀可以减少卒中和短暂性脑缺血的危险性也已得到确认。

2.3 痴呆症

广泛应用于预防心脏病及脑卒中的他汀类药物,同时具有降低阿尔茨海默病(AD)及其他痴呆症风险系数的功效。 β 淀粉样蛋白(A β)在AD的发病中起着至关重要的起始及枢纽作用,证据表明,脑A β 的生成与胆固醇的量有关。他汀类药物是胆固醇合成的限速酶——羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶的抑制剂,能抑制胆固醇的合成,减少A β 的生成^[22]。一项针对轻、中度AD降胆固醇治疗(ADCLT)的随机、双盲、安慰剂对照研究^[23]中,治疗组给予阿托伐他汀80 mg/d,持续给药6个月,治疗组患者的认知和记忆及表达能力等明显优于安慰剂组($P=0.003$),表明阿托伐他汀对脑内小血管壁的淀粉样病变、神经细胞外老年斑沉积及神经细胞内的神经原纤维缠结等病理基础均具有不同程度的改善作用。朱天瑞^[24]就他汀类药物对AD的治疗作用作了详细阐述,介绍了他汀类药物及Rho/ROCK途径与AD的关系,探索了他汀类药物通过Rho激酶抑制途径,影响A β 前体蛋白(APP)代谢,发挥对AD防治作用的

机制。

2.4 多发性硬化

多发性硬化(MS)是一种中枢神经系统自身免疫性疾病。他汀类药物的抗炎及神经保护作用,可能对一些神经系统自身免疫性疾病诸如MS等有治疗作用。Vollmer T等^[25]在一项开放性试验中观察了辛伐他汀在临床确诊的复发-缓解型MS中的应用效果。30例患者在治疗前3个月每月接受一次MRI检查,接下来的6个月给予辛伐他汀最大用量80 mg/d治疗,接受治疗的后3个月每月进行一次MRI检查,结果发现MRI增强病灶总数和容积平均值较治疗前减少44%和41%,差异有统计学意义。尽管这些试验只是研究的开端,尚需要大量试验来明确其治疗效果,但这些结果却提供了他汀类药物对于MS有益的一些临床依据,是MS治疗研究上的一个进步。近年来,关于他汀类药物对于多发性硬化的治疗作用试验研究正在不断探索之中。

3 呼吸系统疾病

近年来发现,他汀类药物对部分呼吸系统疾病有一定作用。他汀类药物的抗炎、抗细胞增殖机制和临床循证医学证据,为肺部的慢性炎症疾病的防治提供一条新的途径。

研究^[26]发现,他汀类药物通过抗金属蛋白酶、抗氧化、抗炎介质及细胞因子、抑制黏附分子表达、降低C反应蛋白等环节起到抗炎作用,改善慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的肺功能,降低发病率和病死率。Blamoun AI等^[27]进行了一项回顾性队列研究,用1年时间追踪了185名COPD患者,发现未使用他汀类药物的COPD患者病情恶化的风险是使用他汀类药物组的2.35倍(95%CI为1.01~5.50),气管插管风险是他汀类药物组的10.36倍(95%CI为2.77~38.76)。在另一项关于他汀类药物对COPD患者死亡率影响的研究^[28]中发现,使用他汀类药物组的患者近期(30 d)病死率是未使用他汀类药物组的0.48倍(95%CI为0.23~1),远期(10年)病死率是未使用他汀类药物组的0.67倍(95%CI为0.52~0.86)。

肺动脉高压(PH)是COPD的重要并发症。COPD相关的PH发生率高,是导致肺源性心脏病的中心关键环节,而他汀类药物减轻和逆转PH的机制可能包括:扩张肺血管、改善肺血管重塑、抑制炎症和肺小血管内微血栓形成。Kao PN^[29]应用辛伐他汀(20~80 mg/d)对16例原发性或继发性PH患者进行治疗,结果显示患者6 min步行距离明显增加,心输出量提高,右心室收缩压降低,同时未出现肝功能损害、肌肉坏死或其他他汀类药物的不良事件。程爱花等^[30]关于辛伐他汀联合磷酸川穹嗪治疗60例PH的临床观察结果显示,治疗组患者相比对照组肺动脉压明显下降($P<0.05$)。

2010年,美国哮喘、过敏和免疫学会年会上报告,他汀类药物可以改善哮喘患者的肺功能,服用他汀类药物的患者比未服用者更能够缓解哮喘症状,展现出他汀类药物在哮喘治疗中具有潜在的临床应用价值。

4 其他

4.1 糖尿病及其并发症

患糖尿病时,体内自由基产生增加,活性氧簇增多,机体抗氧化防御能力降低,氧化应激水平升高,对此他汀类药物可充分发挥其抗氧化功能^[31]。已完成的糖尿病患者心血管疾病预防方面的大规模临床试验,包括一级和二级预防的降脂试验,干预获益证据最充分的是他汀类药物,虽然糖尿病以及代谢综合征患者的血脂代谢异常特征常有HDL-C降低和TG升高,但只要LDL-C未达标,他汀类药物仍应作为首选。并且,在LDL-C无明显升高甚至低于人群平均水平的糖尿病患者

中,他汀类药物干预也可获益。对于18 686名糖尿病患者进行的14个随机他汀类药物试验的荟萃分析^[32]表明,每降低1 mmol/L的LDL-C,就能显著降低21%的大血管并发症的发生率,无论患者有无血管疾病史,而且,这种危险系数降低的程度在2种类型糖尿病中很接近。另外一组临床试验^[33]显示,他汀类药物在预防和治疗糖尿病多种并发症中的应用价值,包括预防糖尿病患者心血管病变、防治糖尿病肾病、降低糖尿病神经病变风险、延缓糖尿病视网膜病变等,源于他汀类药物的促新生血管生成、稳定动脉粥样硬化斑块、改善内皮细胞等功能。

4.2 肾脏疾病

他汀类药物可以通过改善内皮细胞功能,抗炎,抑制系膜细胞分泌Ang II和表达转化生长因子 β_1 ,改善肾髓质的血流、灌注压、肾脏静水压、钠盐的排泄来降低血压、减少蛋白尿等,从而起到改善肾功能的作用^[22]。Sandhu S等^[34]进行了一项他汀类药物改善肾功能结果的系统评价和荟萃分析共涉及22个随机对照临床试验、38 867例患者,评估他汀类药物对肾功能和尿蛋白排泄的影响。荟萃分析结果显示,他汀类药物具有显著的肾脏保护作用。王一如等^[35]观察了术前联用不同剂量阿托伐他汀与普罗布考改善对比剂对急性肾损伤(CI-AKI)的影响,发现阿托伐他汀联合普罗布考强化或单用阿托伐他汀强化均可改善CI-AKI,对于肾功能轻、中度损伤患者,前者改善作用更显著。

4.3 骨质疏松症

临床^[22]研究发现,他汀类药物可以有效地治疗骨质疏松症,降低骨折的发生率,促进骨形成,提高骨密度。他汀类药物可减少甲羟戊酸合成,而甲羟戊酸可阻断荧光素酶活性,骨的形成作用与此酶的抑制有关。Schoofs MW等^[36]对3 469例志愿者进行了长达6.5年的随访观察,结果发现,服用辛伐他汀的试验组较对照组发生腰椎骨折的相对危险系数为0.58(95%CI为0.34~0.99),并且服用时间越长,骨折危险度越低。辛伐他汀通过增加骨细胞中骨形态发生蛋白22的基因表达而激活成骨细胞,促进新骨形成。曹亚薇^[37]选择了门诊及住院的60岁以上2型糖尿病合并动脉硬化、骨质疏松症的78例患者,常规治疗基础上加用氟伐他汀口服,治疗前及疗程结束后分别测定血钙素及股骨颈、第2~4腰椎、股骨三角的骨密度,观察治疗前、后骨密度改变。结果显示,使用氟伐他汀治疗12个月后骨质疏松患者腰椎、股骨颈骨密度均有显著改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明氟伐他汀对老年2型糖尿病骨质疏松患者腰椎和股骨颈骨密度均有正性的影响。

4.4 恶性肿瘤

近年来的研究^[22]发现,他汀类药物对肿瘤细胞有抑制作用,其作用机制包括:抑制肿瘤细胞的增殖,抑制肿瘤细胞的浸润和转移,联合增敏作用和化学预防作用等。Boudreau DM等^[38]关于使用他汀类药物与癌症风险的系统评价汇总了大量临床试验,在临床和流行病学方面证明他汀类药物对癌症的预防和治疗效果。该研究从他汀类药物与结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和女性生殖器官癌症等5个方面收集大量随机对照临床试验进行荟萃分析,研究显示他汀类药物对癌症有较好的治疗效果,越来越多的证据表明使用他汀类药物使癌症的风险降低,显示其对抗癌症的潜力和前景。

5 结语

综上所述,一系列循证医学资料表明了他汀类药物在循环系统、神经系统、呼吸系统、内分泌系统等临床多领域取得

的研究进展,有力地证实了他汀类药物的临床多效性。部分研究属前瞻性研究,大部分研究属于多中心、大样本且随访时间足够的大型随机对照试验。国外报道的相关系统评价具有较高的参考价值,国内新近的临床试验则进一步验证了他汀类药物的临床多效性。但部分研究样本量较小,文献质量不高,对阴性结果无从考证,尚需要进行设计合理、执行严格、多中心、大样本的随机对照试验来验证。冠心病和脑中风的防治已被列入辛伐他汀和阿托伐他汀适应证范围;辛伐他汀对于冠心病合并高胆固醇血症的患者可减少脑卒中和短暂性脑缺血的危险性以及降低心血管再通手术(冠状动脉搭桥术及经皮气囊冠状动脉成形术)的危险性也已被列入其适应证范围,其他报道目前均属临床试验研究。虽然他汀类药物有如此多的作用,但仍然要客观地予以分析,必须正确认识该药的耐受性和不良反应,包括药物的相互作用和对肝药酶的影响,尤其是对肌肉和肝脏的副作用以及可能会导致横纹肌溶解这样的严重并发症^[39]。相信随着他汀类药物临床研究的不深入,其在临床多领域的预防和治疗作用及地位会更加明确。

参考文献

[1] Cevik C, Otahbachi M, Nugent K, *et al.* Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on serum matrix metalloproteinase-13 and tissue inhibitor matrix metalloprotease-1 levels as a sign of plaque stabilization[J]. *J Cardiovasc Med: Hagerstown*, 2008, 9(12):1 274.

[2] Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.* Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4):293.

[3] 方东升,杨俊赵,高阳.不同剂量阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛临床观察[J].*中国实用医药*,2011,6(3):36.

[4] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, *et al.* Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II Trial impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23):2 157.

[5] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, *et al.* Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angio plasty) Randomized Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(6):558.

[6] 闫杰,宋玉娥.他汀类药物降压作用的研究进展[J].*内科急危重症杂志*,2010,16(2):97.

[7] Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, *et al.* Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Hypertension*, 2007, 49(4):792.

[8] 董丽萍.氟伐他汀联合非洛地平治疗老年收缩期高血压的临床分析[J].*当代医学*,2011,17(3):131.

[9] 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(10):930.

[10] 邹水平,卢海崧.阿托伐他汀钙辅助治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效观察[J].*医学信息*,2011(1):242.

[11] 赵能君.辛伐他汀和辅酶Q10在慢性充血性心力衰竭治疗中的抗氧化应激作用的临床研究[J].*职业与健康*, 2011,27(3):348.

[12] 孙维娜,王蓓蓓.阿妥伐他汀多效性作用临床应用进展[J].*中华全科医学*,2011,9(1):110.

[13] Patti G, Chello M, Candure D, *et al.* Randomized trial of atorvastation for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study[J]. *Circulation*, 2006, 114(14):1 455.

[14] 黎启华,张斌霞,张琪,等.阿托伐他汀对急性心肌梗死患者心律失常的影响[J].*河北医药*,2010,32(15):2 015.

[15] Sola S, Mir WQ, Lerakis S, *et al.* Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(2):332.

[16] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 5(4):415.

[17] 祁敏,魏显招,姜秀峰.他汀类药物防治帕金森病的临床效果及作用机制研究进展[J].*第二军医大学学报*,2011, 32(1):92.

[18] Wolozin B, Wang SW, Li NC, *et al.* Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease[J]. *BMC Med*, 2007(5):20.

[19] Mutez E, Duhamel A, Defebvre L, *et al.* Lipid-lowering drugs are associated with delayed onset and slower course of Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(1): 41.

[20] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6):549.

[21] 张炳俊,胡学强,陆正齐,等.他汀类药物预防脑卒中的 Meta分析[J].*中山大学学报*,2011,32(1):126.

[22] 曲莉,刘宗武,赵学忠.他汀类药物多效性研究进展[J].*中国老年学杂志*,2010,30(2):280.

[23] Sparks DL, Sabbagh M, Connor D, *et al.* Statin therapy in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006, 185(1):78.

[24] 朱天瑞.他汀类药物对阿尔茨海默病的治疗作用[J].*国际神经病学神经外科学杂志*,2010,37(1):77.

[25] Vollmer T, Ker L, Durkalski V. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2004, 363(9 421):1 607.

[26] 张涛,王小茅.他汀类药物与呼吸系统疾病研究进展[J].*实用心脑血管病杂志*,2011,19(1):160.

[27] Blamoun AI, Batty GN, Debari VA, *et al.* Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(9): 1 373.

[28] van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, *et al.* Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial

药物制剂技术专业“三真一化”人才培养模式创新实践[△]

潘卫东*,陈 春,薛迎迎,赵琰玲(江苏联合职业技术学院连云港中医药分院,江苏 连云港 222007)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0382-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.33

摘 要 目的:对药物制剂技术专业人才培养模式进行创新与实践。方法:引进企业生产与管理模式,构建职业场所即工作场所的学习氛围,依托工厂培养学生现代制药生产技术,以真实的产品生产考核学生的学习过程。结果:“三真一化”人才培养模式在培养学生职业能力、职业素质方面有着非常大的作用,也有助于提高教师职业能力及教学管理水平,促进整体教学水平的提高。结论:“三真一化”人才培养模式的创新与实践为专业人才培养提供新思路。

关键词 药物制剂技术;三真一化;人才培养模式;实践

Innovation Practice of “Three Actualization + One Enterprization” Talents Training Mode for Pharmaceutical Preparation Technology

PAN Wei-dong, CHEN Chun, XUE Ying-ying, ZHAO Yan-ling (Lianyungang Traditional Chinese Medicine Branch of Jiangsu Union Technical Institute, Jiangsu Lianyungang 222007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for “Three Actualization + one Enterprization” talents training mode for pharmaceutical preparations technology. METHODS: Taking pharmaceutical preparations technology major of our institution as example, talents training mode for pharmaceutical preparations technology were innovated and practiced. RESULTS: The innovation training measures of our institute included: introducing enterprise production and management mode, establishing learning environment of working space, training modern pharmaceutical production technology based on factory, and checking learning process of students by production. CONCLUSION: The talents training mode not only increases students’ vocational ability and quality, but also enhances the teachers’ professional ability and teaching level which facilitates the whole teaching level of our college. The innovation and practice of “Three Actualization +One Enterprization” mode provides a novel method for professional talents training.

KEY WORDS Pharmaceutical preparation technology; Three Actualization + One Enterprization; Talents training mode; Practice

根据经济社会发展对高职人才培养的需求,我院药物制剂技术专业已经形成“一个专业、二个专门化方向和三个就业层面”的多方向、多层次的专业发展体系,以适应医药产业结

构的调整与升级。“一个专业”为药物制剂技术专业,“二个专门化方向”为药品质量控制方向与药物合成方向,“三个就业层面”为药物制剂高级工、车间生产工艺员与生产工段班组管

disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(2):192.

[29] Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: An observational case series[J]. *Chest*, 2005, 127(4):1 446.

[30] 程爱花,赵文静,叶喜科,等.辛伐他汀联合磷酸川穹嗪治疗肺动脉高压的临床观察[J].山西医药杂志,2011,40(3):259.

[31] 王丽丽,杨水祥.他汀类药物治疗糖尿病血管病变新进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(11):2 193.

[32] Rajpathak SN, Kumbhani DJ, crandall J, et al. Statin therapy and risk of deveiopping type 2 diabetes: meta-anaiysis[J]. *Diabete Care*, 2009, 32(10):1 924.

[33] 杜娟.他汀类药物用于预防和治疗糖尿病多种并发症的

研究进展[J].中国临床药学杂志,2011,20(1):58.

[34] Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7):2 006.

[35] 王一然,李曦铭,张迎怡,等.阿托伐他汀联合普罗布考改善对比剂急性肾损伤的临床观察[J].天津医药,2011,39(1):31.

[36] Schoofs MW, Sturkenboom MC, van der Klift M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(9):1 525.

[37] 曹亚薇.氟伐他汀对老年2型糖尿病骨质疏松患者骨密度的影响[J].实用糖尿病杂志,2010,7(1):37.

[38] Boudreau DM, Yu O, Johnson J, et al. Statin use and cancer risk: a comprehensive review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(4):603.

[39] 曹淑云,白秋江,王玉红,等.他汀类药物致横纹肌溶解症相关危险因素分析[J].中国药房,2010,21(10):937.

(收稿日期:2011-11-21 修回日期:2012-06-04)

[△] 江苏省卫生厅科技项目(No.JZ201114)

* 副教授,硕士。研究方向:药物制剂及药品质量控制。E-mail: pdw1212@sohu.com