

# 慢性肾脏病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的调脂治疗进展

黄毕

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

**【摘要】**慢性肾脏病患者血脂代谢紊乱发生率高,同时,慢性肾脏病也是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要危险因素,动脉粥样硬化性心血管疾病是慢性肾脏病患者主要死亡原因。因此,调脂治疗是慢性肾脏病患者重要的治疗策略,尤其是探索安全有效的调脂治疗策略对于防治动脉粥样硬化性心血管疾病,延缓慢性肾脏病进展具有重要意义。现就慢性肾脏病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的调脂策略进行简要综述。

**【关键词】**慢性肾脏病;动脉粥样硬化性心血管疾病;调脂治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.016

## Lipid Management in Patients with Chronic Kidney Disease and Arteriosclerotic Cardiovascular Disease

HUANG Bi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】**Dyslipidaemia is prevalent in patients with chronic kidney disease. Meanwhile, chronic kidney disease is a risk factor for arteriosclerotic cardiovascular disease, which is the main cause of mortality in patients with chronic kidney disease. Therefore, lipid-lowering agents play an important role in management of chronic kidney disease. In recent years, studies have explored the safety and efficiency of lipid-lowering agents in patients with chronic kidney disease in order to reduce the risk of arteriosclerotic cardiovascular disease and the progression of kidney disease. This review will introduce recent advances in lipid-lowering agents management in patients with chronic kidney disease and arteriosclerotic cardiovascular disease.

**【Key words】**Chronic kidney disease; Arteriosclerotic cardiovascular disease; Lipid management

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是临床常见病,且两种疾病常合并存在,相互影响,共同加重患者的预后不良。调脂治疗是ASCVD治疗的基石,近年来的研究显示,调脂治疗亦可使CKD患者获益。因此,调脂治疗是CKD合并ASCVD患者共同面临的问题,安全有效的调脂策略可显著降低CKD合并ASCVD患者心血管事件的风险,改善患者的预后。

### 1 CKD合并ASCVD的流行病学特征

CKD的定义为各种原因引起的肾脏结构和功能异常(包括病理学检查异常、血、尿成分异常或影像学检查异常),或肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降[ $<60$  mL/(min ·

1.73 m<sup>2</sup>)]超过3个月<sup>[1]</sup>。据统计,中国成人CKD的患病率达10.8%<sup>[2]</sup>。ASCVD是CKD患者常见合并症,一项对112万人的研究发现,中度以上肾功能不全(肌酐清除率 $<60$  mL/min)的患者中,14.9%合并冠心病<sup>[3]</sup>。同时,CKD患者易并发急性冠脉综合征,据美国国家心血管资料注册系统的数据显示,30.5%的ST段抬高心肌梗死患者合并CKD,42.9%的非ST段抬高心肌梗死患者合并CKD<sup>[4]</sup>。CKD也是影响ASCVD患者预后的危险因素,研究证实,急性冠脉综合征合并CKD患者预后差,CKD显著增加急性冠脉综合征患者心血管不良事件的风险,是急性冠脉综合征患者预后不良的独立危险因素<sup>[4]</sup>。

### 2 CKD和ASCVD的关系及机制

CKD和ASCVD相互影响,一方面,CKD促进

ASCVD 的形成及进展;另一方面,ASCVD 加重肾脏缺血及肾功能损害。目前研究发现,CKD 除存在诸多 ASCVD“传统”危险因素,如高血压、糖尿病和血脂代谢异常等,还存在一些 CKD“非传统”的危险因素,如氧化应激、钙磷代谢异常和血管钙化等<sup>[5]</sup>。这些危险因素通过巨噬细胞炎性激活、炎症和内皮功能损害等促进 ASCVD,导致其心血管事件风险增加<sup>[6]</sup>。

### 3 CKD 患者血脂代谢紊乱的特点

脂代谢涉及到肝脏、小肠、巨噬细胞和内皮细胞等多个环节,CKD 会影响上述脂代谢的相关环节,引起内源性和外源性脂蛋白代谢异常,造成混合型高脂血症如甘油三酯(triglyceride, TG)增高、总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)正常或增高、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)降低等血脂代谢紊乱<sup>[7]</sup>。血脂异常介导 CKD 患者心、脑血管病变,肾动脉粥样硬化和靶器官损害,引起心血管事件。同时,升高的血脂成分和异常的脂质组分如氧化低密度脂蛋白、糖化低密度脂蛋白可损伤肾小球固有细胞和肾小管间质,促使细胞外基质产生增多,导致肾小球硬化和肾间质纤维化,使肾功能恶化。

### 4 CKD 合并 ASCVD 的调脂策略

CKD 患者多合并 ASCVD,心血管事件的风险较高,但由于目前大多数 ASCVD 相关的临床研究均排除了 CKD 患者,因此 ASCVD 合并 CKD 患者的治疗尚缺乏足够循证医学的证据<sup>[8]</sup>。对于 ASCVD 患者,调脂治疗是降低心血管事件的主要策略之一,但调脂药物可能加重 CKD 患者的肾脏损害。因此,应个体化评估 CKD 合并 ASCVD 患者调脂药物的获益与风险。下面对临床常用的他汀类、胆固醇吸收抑制剂依折麦布、贝特类、烟酸、胆酸螯合剂、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂和  $\omega$ -3 脂肪酸在 CKD 合并 ASCVD 患者中的调脂研究进展进行综述。

#### 4.1 他汀类调脂药物

对于 ASCVD 患者,他汀类药物是调脂治疗的基石。根据目前的指南建议,对于 ASCVD 合并严重 CKD 的患者[GFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],LDL-C 目标值为<70 mg/dL,中度 CKD[GFR 为 30~59 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],LDL-C 目标值为<100 mg/dL<sup>[9]</sup>。对于 CKD 患者,多个随机对照研究证实了普伐他汀(普伐他汀汇聚研究项目)<sup>[10]</sup>、瑞舒伐他汀(JUPITER 研究)<sup>[11]</sup>和阿托伐他汀(TNT 研究)<sup>[12]</sup>显著降低 CKD 患者[eGFR 为 30~59 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]主要心血管不良事件的风险。他汀类药物剂量方面,对于肌酐清除率>

30 mL/min 的患者,往往无需调整他汀类药物的剂量,因为大部分他汀类药物经过肝脏代谢,但对于肌酐清除率<30 mL/min 的患者,部分他汀类药物的最大用量可能受到限制(如瑞舒伐他汀 5~10 mg),而阿托伐他汀无需调整剂量<sup>[13]</sup>。因此,对于肾功能严重受损又需血脂达标的患者可选择阿托伐他汀。目前,全球肾病预后(kidney disease:improving global outcomes, KDIGO)指南推荐,他汀类药物可用于年龄≥50 岁的 CKD 患者和年龄 18~49 岁的 ASCVD 高危患者<sup>[14]</sup>。ESC/EAS 指南也推荐非透析依赖的 CKD 患者,特别是已有 ASCVD 的患者推荐使用他汀类药物(或他汀+依折麦布)<sup>[9]</sup>。

对于透析依赖的 CKD 患者,虽然属于心血管事件高危人群,但目前尚无证据表明能从他汀类药物治疗获益。Deutsche 糖尿病透析研究(4D 研究)对 1 255 例透析依赖的 CKD 患者阿托伐他汀治疗随访 5 年,发现他汀类药物对心血管事件无显著影响<sup>[15]</sup>。SHARP 研究的亚组分析显示,透析依赖的 CKD 患者辛伐他汀获益不显著,亦不能延缓 CKD 的进展<sup>[16]</sup>。因此, KDIGO 指南推荐,对于未接受他汀类药物治疗的透析或等待肾移植的 CKD 患者不推荐他汀类药物治疗,但如已在使用,则建议继续使用<sup>[14]</sup>。

除调脂、降低心血管事件的风险外,他汀类药物还具有改善动脉僵硬度,改善非酒精性脂肪肝患者的肝脏脂肪变和纤维化程度,减少造影剂相关的急性肾损伤等作用<sup>[17]</sup>。因此,调脂外的作用可能也是他汀类药物改善 CKD 患者预后的机制。

他汀类药物对肾脏是否有保护作用是近年来研究关注点之一,研究显示,他汀类药物或可延缓肾功能的恶化或降低尿蛋白的排泄率。Sandhu 等<sup>[18]</sup>对 27 项随机对照临床研究的荟萃分析显示,他汀类药物治疗可减少蛋白尿,延缓肾小球滤过率降低,这种效应在有心血管疾病的患者中更为明显,他汀类药物的这种肾脏保护机制可能与抑制肾小球系膜细胞增殖,减少炎症反应和氧化应激,抑制肾脏纤维化等有关<sup>[19]</sup>。

#### 4.2 依折麦布

依折麦布是胆固醇吸收抑制剂,可降低 LDL-C、TG 和小而密 LDL<sup>[20]</sup>,因此可改善 CKD 患者血脂代谢异常。随机对照研究显示,他汀类药物+依折麦布可显著降低 ASCVD 和 CKD 患者主要心血管不良事件的风险。SHARP 研究显示,辛伐他汀+依折麦布可有效降低 LDL-C,降低动脉粥样硬化事件的发生风险<sup>[16]</sup>。IMPROVE-IT 研究也显示,辛伐他汀+依折麦布可显著降低急性冠脉综合征患者心血管死亡、主要冠状动脉事件和非致死性卒中的复合终点<sup>[21]</sup>。对 IMPROVE-IT 研究事后分析显示,辛伐他汀+依折麦布较单用辛伐

他汀对 CKD 患者 [eGFR 为  $30 \sim 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 的主要心血管不良事件有显著降低<sup>[22]</sup>。和他汀类药物相似,对于透析依赖的 CKD 患者,目前尚无证据支持依折麦布可使透析依赖的 CKD 患者获益,目前不推荐用于透析依赖的 CKD 患者<sup>[14]</sup>。安全性方面,由于依折麦布主要通过肝脏和肠道代谢,对于 CKD 患者依折麦布可不调整剂量<sup>[23]</sup>,不管是 SHARP 研究还是 IMPROVE-IT 研究均显示,依折麦布联合辛伐他汀未加重肾脏损害<sup>[16,21]</sup>。目前尚缺乏单用依折麦布对 CKD 患者心血管事件及肾功能影响的研究。有小样本 ( $n=37$ ) 研究显示,CKD 患者使用依折麦布后显著降低尿白蛋白和肌酐比值,糖尿病和高脂血症患者可减少尿白蛋白的排泄<sup>[24]</sup>,但研究随访时间较短,需更多的研究评估对于 CKD 患者单用依折麦布对肾功能的影响。对于他汀类药物不耐受或单用他汀类药物 LDL-C 不能达标的患者,KDIGO 指南推荐使用他汀+依折麦布,透析或肾移植的患者如果已使用依折麦布,建议继续使用,如果未使用过,则不推荐<sup>[14]</sup>。

#### 4.3 贝特类调脂药物

贝特类药物可通过降低 TG 水平和小而密 LDL 颗粒大小、升高 HDL-C 改善动脉粥样硬化。研究发现,非诺贝特能改善糖尿病微血管并发症如视网膜病变和肾脏微血管病变。FIELD 研究显示,在糖尿病伴 CKD 的患者中 [eGFR 为  $30 \sim 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ],非诺贝特可显著降低心血管事件发生风险,这种获益推测可能和贝特类药物能改善微血管病变有关<sup>[25]</sup>。由于 CKD 患者多合并混合型高脂血症及微血管病变,非诺贝特对于 CKD 患者,尤其是合并糖尿病患者可能是合理的调脂策略<sup>[26]</sup>。此外,贝特类也可作为他汀类调脂药不耐受患者的选择<sup>[27]</sup>,meta 分析显示,贝特类药物也可显著降低 CKD 患者 [eGFR 为  $30 \sim 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 心血管事件的风险<sup>[28]</sup>。对肾功能的影响方面,贝特类调脂药可降低肾小球滤过率和肾血流,可能引起肌酐水平升高,但这种升高可能不一定代表肾功能的恶化,而可能只是代表肌酐产生增加<sup>[29]</sup>。尽管如此,如果肌酐水平升高 30%,建议停用贝特类降脂药<sup>[30]</sup>。美国肾脏病基金会推荐,非诺贝特在 GFR 为  $60 \sim 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者剂量应减少 50%;对于 GFR 为  $15 \sim 59 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的患者,剂量应减少 75%;GFR  $< 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  或透析患者,停用非诺贝特<sup>[31]</sup>。

#### 4.4 烟酸

烟酸可有效降低 TG、LDL-C 和升高 HDL,理应是对心血管有保护作用,但 HPS-2 研究<sup>[32]</sup>和 AIM-HIGH 研究<sup>[33]</sup>均显示,在他汀类药物治疗基础上加用烟酸不能使心血管获益。此外,他汀类药物联合烟酸显著增加

严重不良事件如胃肠道不良反应、肌病、感染、出血和新发糖尿病的风险<sup>[32]</sup>。因此,目前的指南未推荐烟酸常规作为 ASCVD 的预防。对于 CKD 患者,烟酸对肾小球可能有独特的影响,包括 HDL 颗粒的数量和功能、甘油三酯水平、氧化应激、炎症和内皮功能,降低血磷等作用减缓肾小球滤过率的下降,改善 CKD 的结局,降低心血管疾病的风险<sup>[34]</sup>。因此,对于低 HDL 合并高 TG 的 CKD 人群,烟酸对肾脏保护及 ASCVD 的预防可能具有较好的潜力,需更多的研究进行证实。

#### 4.5 胆酸螯合剂

胆酸螯合剂可与肠道内胆汁酸不可逆地结合,阻碍胆汁酸的肠肝循环,促进胆汁酸从粪便排出,从而加速胆固醇向胆汁酸转化,降低胆固醇水平,降低 LDL-C 水平 10% ~ 28%。虽然目前指南推荐胆酸螯合剂可作为 ASCVD 的二线药物,但有研究显示,对于他汀类药物不耐受的患者,胆酸螯合剂降低心血管不良事件风险的效果与他汀类药物相当<sup>[35]</sup>。胆酸螯合剂安全性相对较好,但对 TG 水平可能有一定程度地升高,因此限制了其在 CKD 患者中的应用<sup>[7]</sup>。目前,胆酸螯合剂在 CKD 患者中使用的临床证据有限,是否具有肾脏保护效应也需更多的研究明确。

#### 4.6 PCSK9 抑制剂

PCSK9 抑制剂是新型降脂药,主要通过 PCSK9 介导的低密度脂蛋白受体在肝内降解,增加肝细胞表面低密度脂蛋白受体的水平,从而增进 LDL-C 的摄取和清除,降低血浆内 LDL-C 的水平<sup>[36]</sup>。研究证实,在他汀类药物(或他汀+依折麦布)基础上使用 PCSK9 抑制剂可进一步降低 LDL-C 水平 60%,可显著降低心血管事件的发生风险<sup>[37]</sup>。目前上市的 PCSK9 抑制剂主要有 Evolocumab 和 Alirocumab,其随机对照研究评估了对心血管事件的影响。FOURIER 研究显示,对于有明确心血管疾病的患者,在他汀类药物治疗的基础上,Evolocumab 能安全、有效地降低主要心血管事件的发生风险<sup>[38]</sup>。ODYSSEY OUTCOMES 研究显示,对于 1 年内发生急性冠脉综合征的患者,在强化他汀类药物治疗的基础上,使用 Alirocumab 在显著降低 LDL-C 的同时,可进一步减少主要心血管不良事件、心肌梗死和缺血性卒中,并降低全因死亡<sup>[39]</sup>。ESC/EAS 指南建议,对于他汀类药物不耐受或使用最大可耐受他汀类药物(或他汀+依折麦布)后 LDL-C 仍未达标的患者,推荐使用 PCSK9 抑制剂<sup>[9]</sup>。对于 CKD 患者,最近 ODYSSEY 研究分析显示,Alirocumab 可显著改善 CKD 患者的血脂代谢,且不影响肾功能<sup>[40]</sup>。目前,PCSK9 抑制剂对于蛋白尿的影响证据尚不一致<sup>[36]</sup>,目前尚无 PCSK9 抑制剂在透析患者中使用的报道,透析依赖

的 CKD 患者能否从 PCSK9 抑制剂中获益需更多的研究进一步证实。

#### 4.7 $\omega$ -3 脂肪酸

研究显示,每天 2~3 g 的  $\omega$ -3 脂肪酸可降低 TG 水平 30%,且  $\omega$ -3 脂肪酸在 CKD 各阶段患者中均较安全<sup>[9]</sup>。目前指南推荐,如使用他汀类药物(或加用贝特类药物)后 TG>200 mg/dL,建议加用  $\omega$ -3 脂肪酸<sup>[9]</sup>。Meta 分析也显示, $\omega$ -3 脂肪酸可降低 CKD 患者 TG 和 LDL-C 水平<sup>[41]</sup>。虽然  $\omega$ -3 脂肪酸有助于血脂达标,但除了 REDUCE-IT 研究发现  $\omega$ -3 脂肪酸显著降低了心血管事件的风险<sup>[42]</sup>,其他研究均显示中性的结果<sup>[43]</sup>。最近有 meta 分析显示, $\omega$ -3 脂肪酸在透析依赖的 CKD 患者中显著降低了心血管事件并能预防 CKD 的恶化<sup>[44]</sup>。还有研究发现, $\omega$ -3 脂肪酸可减少 CKD 患者蛋白尿,改善肾功能,尤其是糖尿病患者获益更明显<sup>[45]</sup>。因此, $\omega$ -3 脂肪酸对 CKD 患者可能是较有希望的药物之一,需更多的研究进一步证实。

#### 5 小结

CKD 患者多合并 ASCVD,是发生心血管事件的高危人群。调脂方案中,他汀类调脂药相对安全,对于他汀类药物不耐受或单用他汀类药物 LDL-C 未能达标者,建议使用依折麦布或他汀+依折麦布。贝特类药物和  $\omega$ -3 脂肪酸对于高脂血症患者有益,但使用非诺贝特的 CKD 患者需调整剂量。PCSK9 抑制剂对于他汀类药物不耐受或使用他汀类药物(或他汀+依折麦布)后 LDL-C 仍未达标的患者能安全有效地使血脂达标。目前尚无证据显示,透析依赖的 CKD 患者能从常用的调脂药物中获益,这类患者的调脂策略需更多的研究来明确。

#### 参考文献

- [1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 suppl 1): S1-S266.
- [2] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [3] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1296-1305.
- [4] Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry [J]. *Circulation*, 2010, 121(3): 357-365.
- [5] Jagiela J, Bartnicki P, Rysz J. Selected cardiovascular risk factors in early stages of chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(2): 303-314.
- [6] Nakano T, Katsuki S, Chen M, et al. Uremic toxin indoxyl sulfate promotes proinflammatory macrophage activation via the interplay of OATP2B1 and Dll4-Notch signaling [J]. *Circulation*, 2019, 139(1): 78-96.
- [7] Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(12): 727-749.
- [8] 李国斌, 蒋颖, 刘冰洁, 等. 冠心病合并慢性肾脏病患者的抗栓治疗进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(1): 117-120.
- [9] Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [10] Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1557-1563.
- [11] Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk" [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(5): 447-452.
- [12] Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15): 1448-1454.
- [13] Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 101(1): 9-17.
- [14] Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6): 1303-1309.
- [15] Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(3): 238-248.
- [16] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192.
- [17] Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(16): 2007-2017.
- [18] Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7): 2006-2016.
- [19] Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 571-576.
- [20] Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, et al. Ezetimibe and low density lipoprotein subfractions: an ongoing debate [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(3): 693-695.
- [21] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [22] Stanifer JW, Charytan DM, White J, et al. Benefit of ezetimibe added to simvastatin in reduced kidney function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 3034-3043.
- [23] Katsiki N, Theocharidou E, Karagiannis A, et al. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: an update [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(17): 3107-3114.
- [24] Morita T, Morimoto S, Nakano C, et al. Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease [J]. *Intern Med*, 2014, 53(4): 307-314.
- [25] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861.
- [26] Tsimihodimos V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Summarizing the FIELD study: lessons from a 'negative' trial [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(18): 2601-2610.

(下转第 1073 页)

- myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1553-H1568.
- [30] Yue RC, Lu SZ, Luo Y, et al. Effect of NLRP3 mediated pyroptosis in myocardial cells undergoing hypoxia/deoxygenation injury [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2019, 47(6): 471-478.
- [31] Frantz S, Ducharme A, Sawyer D, et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(6): 685-694.
- [32] Mastrocola R, Penna C, Tullio F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5271251.
- [33] Bian Y, Li X, Pang P, et al. Kanglexin, a novel anthraquinone compound, protects against myocardial ischemic injury in mice by suppressing NLRP3 and pyroptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(3): 319-326.
- [34] Ye B, Chen X, Dai S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 975-990.
- [35] Zheng X, Zhong T, Ma Y, et al. Nlrp3 mediates doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via caspase-3/GSDME [J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117186.
- [36] Hariharan N, Zhai P, Sadoshima J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11): 2179-2190.
- [37] Nazir S, Gadi I, Al-Dabet MM, et al. Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury via mTORC1 inhibition [J]. *Blood*, 2017, 130(24): 2664-2677.
- [38] Dupont N, Jiang S, Pilli M, et al. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 $\beta$  [J]. *EMBO J*, 2011, 30(23): 4701-4711.
- [39] Pilli M, Arko-Mensah J, Ponpuak M, et al. TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation [J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 223-234.
- [40] Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation-the negative regulation of NF- $\kappa$ B and the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 861-869.

收稿时间: 2020-03-13

(上接第 1068 页)

- [27] Agouridis AP, Nair DR, Mikhailidis DP. Strategies to overcome statin intolerance [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(6): 851-855.
- [28] Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2061-2071.
- [29] Sica DA. Fibrate therapy and renal function [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11(5): 338-342.
- [30] Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(5): 522-531.
- [31] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 3C-18C.
- [32] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.
- [33] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [34] Streja E, Kovesdy CP, Streja DA, et al. Niacin and progression of CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(5): 785-798.
- [35] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1289-1297.
- [36] Zheng-Lin B, Ortiz A. Lipid management in chronic kidney disease: systematic review of PCSK9 targeting [J]. *Drugs*, 2018, 78(2): 215-229.
- [37] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy [J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 76-91.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [39] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [40] Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1397-1408.
- [41] Xu T, Sun Y, Sun W, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on serum lipids and vascular inflammation in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39346.
- [42] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [43] Perez-Martinez P, Katsiki N, Mikhailidis DP. The role of n-3 fatty acids in cardiovascular disease: back to the future [J]. *Angiology*, 2020, 71(1): 10-16.
- [44] Saglimbene VM, Wong G, van Zwielen A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(2): 358-368.
- [45] Han E, Yun Y, Kim G, et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on diabetic nephropathy progression in patients with diabetes and hypertriglyceridemia [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e154683.

收稿日期: 2020-03-15