

维持血液透析合并冠心病患者降脂治疗的研究进展

杜明亮¹ 王泊然² 惠慧¹ 郑晓群¹

(1. 大连市中心医院冠心病内科, 辽宁 大连 116032; 2. 大连市中心医院病案室, 辽宁 大连 116032)

【摘要】 随着临床医生对罹患心血管疾病患者血脂管理理念的日益加深,他汀类药物的使用也更加规范。然而维持血液透析的患者具有独特的心血管疾病发病机制,该类患者使用他汀类药物与肾功能正常的患者使用是否具有相似的结局?现就这一临床问题结合最近循证证据做一阐述。

【关键词】 血液透析;血脂;他汀类药物

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.007

Lipid-Lowering Therapy in Maintenance Hemodialysis Patients with Coronary Heart Disease

DU Mingliang¹, WANG Boran², HUI Hui¹, ZHENG Xiaqun¹

(1. Department of Coronary Heart Disease, Dalian Central Hospital, Dalian 116032, Liaoning, China; 2. Medical Record Room, Dalian Central Hospital, Dalian 116032, Liaoning, China)

【Abstract】 With the deepening of clinicians' concept of lipid management in patients with cardiovascular disease, the use of statins has become more standardized. However, patients undergoing maintenance hemodialysis have unique cardiovascular disease pathogenesis. Do statins in these patients have similar outcomes as those in patients with normal renal function? In this paper, this clinical problem is described in combination with recent evidence-based evidence.

【Key words】 Hemodialysis; Lipid; Statin

当今肥胖、2 型糖尿病和高血压的发病率逐年增高,导致全球患慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的人群急剧上升。CKD 和 ESRD 患者死亡的主要原因是心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)。事实上,CKD 人群中 CVD 事件较肾功能正常的人群高 1.4 ~ 3.7 倍,接受血液透析的患者发生 CVD 事件的风险是普通人群的 20 ~ 30 倍^[1]。他汀类药物(羟甲基戊二酰辅

酶 A 还原酶抑制剂)在肝脏水平内抑制胆固醇的合成,继而降低体内胆固醇水平。目前已有大量的研究证明,他汀类药物可以显著改善 CVD 患者的预后,减少主要不良心血管事件的发生。然而维持血液透析患者发生冠状动脉粥样硬化性疾病的机制极其复杂(图 1)^[2],其血脂谱较肾功能正常的人群也有很大的差异。因此他汀类药物在该类人群中使用是否也会有相似的获益,现就这一临床问题结合最新循证证据做一综述。

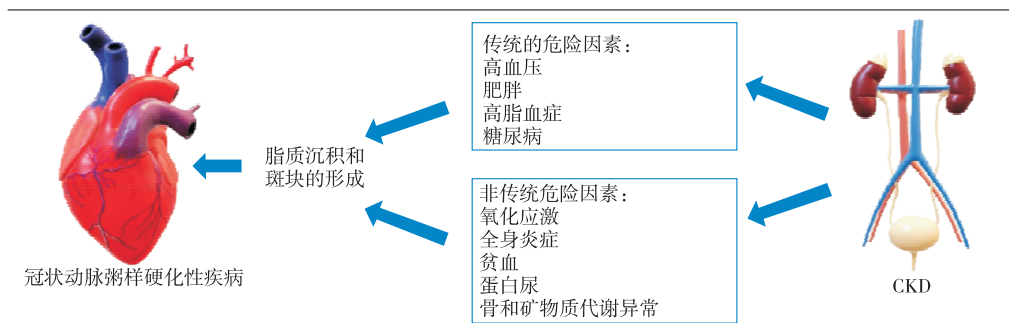


图 1 CKD 患者发生冠状动脉粥样硬化性疾病的病理生理学特征^[2]

1 维持血液透析患者血脂异常的特征及机制

维持血液透析患者的血脂异常通常以高甘油三酯血症以及富含甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白,如极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、中密度脂蛋白、乳糜微粒和致动脉粥样硬化的氧化脂质和脂蛋白的升高为特点。此外,维持血液透析的患者不仅与载脂蛋白 A-I 和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)缺乏相关,而且与 HDL 组成和功能异常有关,包括 HDL 介导的反向胆固醇转运减少, HDL 抗氧化和抗炎功能降低^[3]。同时,在维持血液透析的患者中血清总胆固醇和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平普遍正常或降低。在一项对 21 893 例透析患者的研究^[4]中,血脂异常的结果为:82% 的患者主要是高甘油三酯血症, VLDL 升高的占 52%, HDL 降低的占 51%, 而 LDL 升高的占 40%, 总胆固醇升高的占 24%。

1.1 ESRD 对 TG 和富含 TG 脂蛋白代谢的影响

ESRD 对 TG 和富含 TG 脂蛋白代谢的影响主要与脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)缺乏和功能障碍有关。在正常情况下, LPL 介导富含 TG 的 VLDL 和乳糜微粒水解,从而允许肌细胞和脂肪细胞释放和脂肪酸摄取。ESRD 会导致脂肪组织、骨骼肌和心肌细胞中 LPL 的表达降低。此外,糖基磷脂酰肌醇锚定结合蛋白 1(它是 LPL 锚定到内皮细胞的必要条件)的消耗,以及血清甲状旁腺激素浓度的增加(继发性甲状旁腺功能亢进)也导致了 LPL 的缺乏^[1]。

1.2 ESRD 对 LDL 代谢的影响

虽然 ESRD 可能与血清中 LDL 浓度升高无关,但

存在 LDL 代谢异常,如血清中富含 TG 和小而密 LDL 水平升高。这种类型的 LDL 颗粒极易被修饰,可显著增加动脉粥样硬化的风险。在 ESRD 中,具有这些特征的 LDL 产生主要是由于 LPL 的缺乏和活性降低。在正常情况下, LDL 的产生依赖于 LPL 的一系列作用, LPL 通过裂解 VLDL 和中密度脂蛋白,介导这些脂蛋白向 LDL 的转变。ESRD 中 LPL 活性的降低导致脂蛋白中 TG 的动员减少,从而导致血清中富含 TG 的 LDL 浓度增加。此外,在正常条件下, LDL 的胆固醇含量通过胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)的作用而富集, CETP 介导 LDL 与富含胆固醇的 HDL 中的胆固醇交换。虽然 ESRD 患者 CETP 的血清活性正常或升高,但这些患者缺乏富含胆固醇的 HDL,导致 CETP 缺乏胆固醇底物,继而导致小而密 LDL 水平升高^[5]。

1.3 ESRD 对 HDL 代谢的影响

HDL 的一个重要作用是转运血管组织中的胆固醇到肝脏进行代谢,与肾功能正常的对照组相比, ESRD 患者的胆固醇转运效率显著降低。这种变化主要是由于 HDL 必需成分,即载脂蛋白 A-I 和载脂蛋白 A-II 在 ESRD 患者中的表达减少。与此同时炎症和蛋白尿引起的低白蛋白血症,导致外周胆固醇向 HDL 转运的依赖性白蛋白减少,此外尿毒症毒素的积累也改变了 HDL 的结构^[3]。

2 透析患者使用他汀类药物治疗的相关研究

迄今为止,已有多项研究评估了他汀类药物改善 ESRD 接受血液透析患者心血管事件的安全性和有效性(见表 1)。

表 1 他汀类药物在血液透析患者中的应用研究

研究名称	研究类型	人群特征	干预方案	随访中位数/年	主要终点事件	结果
4D ^[6]	随机对照试验	n = 1 255 2 型糖尿病 LDL-C(中位数) = 3.13 mmol/L	阿托伐他汀 20 mg/d	4.0	心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中	RR = 0.92, 95% CI 0.77 ~ 1.10, P = 0.37
4D ^[7]	事后分析	n = 316 2 型糖尿病 LDL-C(基线) ≥ 3.76 mmol/L	阿托伐他汀 20 mg/d	4.0	心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中	HR = 0.69, 95% CI 0.48 ~ 1.00, P = 0.052
AURORA ^[8]	随机对照试验	n = 2 776 LDL-C(均值) = 2.6 mmol/L	瑞舒伐他汀 10 mg/d	3.8	心源性死亡、非致死性心肌梗死、卒中	HR = 0.96, 95% CI 0.84 ~ 1.11, P = 0.59
SHARP ^[9]	随机对照试验	n = 3 023 无心肌梗死或冠状动脉重建术史 LDL-C(均值) = 2.8 mmol/L	辛伐他汀 20 mg/d + 依折麦布 10 mg/d	4.9	冠状动脉性死亡、非致死性心肌梗死、非出血性卒中或任何动脉血运重建术	RR = 0.90, 95% CI 0.75 ~ 1.08, P = 0.21
DIALYSIS 研究 ^[10]	随机对照试验	n = 848 LDL-C > 2.8 mmol/L 或 总胆固醇 > 4.6 mmol/L	匹伐他汀 1 ~ 4 mg/d	3.0	全因死亡和心肌梗死	P = 0.007

注:LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇。

2.1 4D 试验

在 4D 试验^[6]中,1 255 例 2 型糖尿病维持血液透析的患者被随机分为阿托伐他汀(20 mg/d)组或安慰剂组并随访 4 年,研究结果显示因心脏原因或非致死性心肌梗死而导致的死亡风险没有显著降低。

2.2 AURORA 研究

在 4D 研究随后进行了另一项前瞻性双盲随机临床试验,该试验在一组未服用他汀类药物的血液透析患者中进行,即 AURORA 研究^[8]。该研究主要评估使用瑞舒伐他汀治疗常规血液透析患者的生存率和心血管事件。在这项研究中,纳入 2 776 例血液透析患者,其平均基线低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)约为 2.6 mmol/L,平均随访中位数时间为 3.8 年。在使用瑞舒伐他汀后其 LDL-C 降低了 43%,血清 C 反应蛋白水平显著降低,但瑞舒伐他汀治疗未能降低主要不良心血管事件的发生率,包括致死性和非致死性心肌梗死和全因死亡率。

2.3 SHARP 研究

在 SHARP 研究^[9]中纳入 3 023 例透析患者和 6 247 例 CKD 未进行透析的患者[平均估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)为 27 mL/(min·1.73 m²)],患者随机接受辛伐他汀 20 mg/d 联合或不联合依折麦布 10 mg/d,或安慰剂,然后随访 4.9 年。研究发现,与安慰剂相比,他汀类药物加依折麦布治疗可使主要动脉粥样硬化事件减少 17%,非出血性卒中减少 25%,冠状动脉重建术减少 21%,非致死性心肌梗死有减少的趋势。然而,这些发现主要是在 CKD 非透析患者中发现,在透析的患者中使用辛伐他汀/依折麦布治疗并不能降低其死亡率或减少主要不良心血管事件。

2.4 DIALYSIS 研究

在 DIALYSIS 研究^[10]中共纳入 848 例血液透析合并血脂异常的患者,患者被随机分为匹伐他汀治疗组(匹伐他汀 1~4 mg/d,共纳入 422 例)和饮食治疗组(共纳入 426 例)。主要终点事件为全因死亡和心肌梗死;次要终点事件为心搏骤停和致死性心肌梗死。复合终点事件包括经皮冠状动脉介入治疗、卒中、骨折和因心力衰竭和不稳定型心绞痛而住院。平均随访 36.5 个月。该研究通过对混杂因素调整后分析显示匹伐他汀组主要终点事件和复合终点事件发生率均低于饮食治疗组($P=0.007$ 和 $P=0.022$)。

2.5 其他相关研究

在一项针对 4 074 例中国台湾血液透析患者的队列研究^[11]中,他汀类药物降低了患者因不稳定型心绞痛和缺血性卒中导致的住院率。一项对血液透析患

者行心血管重建术 10 年的回顾性研究^[12]显示,应用他汀类药物治疗在全因死亡率、心脏血管重建术和主要不良心血管事件导致的再入院方面均优于对照组。

3 他汀类药物在透析患者中的作用

2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会和 2014 年美国国家脂质协会指南没有为透析患者血脂异常的治疗提供任何具体的建议^[13]。2014 年改善全球肾脏疾病预后组织建议,透析患者不应开始使用他汀类药物,但他汀类药物可以在透析开始时已经接受治疗的患者中继续使用^[13]。《中国血脂管理指南(2023 年)》^[14]中提出:对于已接受他汀类药物或他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)合并 CKD 3~5 期的患者,开始接受透析治疗时可考虑继续使用这些药物(II a, C),对于依赖透析的非 ASCVD 患者,不建议使用他汀类药物(III, A)。血液透析的患者应用他汀类药物获益较少的原因主要有:(1)CKD 中复杂的脂质异常(如通过氧化或氨甲酰化导致高度致动脉粥样硬化的脂蛋白)可能受到他汀类药物的影响较小;(2)炎症应激激活细胞内胆固醇合成,而常规剂量的他汀类药物不能完全抑制;(3)“他汀抵抗”,虽然血浆中的胆固醇可能降低,然而细胞内脂质仍然可在血管壁中积累,导致 CVD 发生^[15]。因此他汀类药物的有益作用可能因尿毒症患者复杂的血脂异常以及 CVD 发病机制而减弱。他汀类药物是否可能有利于透析患者特定亚组(如那些 LDL-C 显著升高或有典型动脉粥样硬化事件病史的患者)仍有待确定。

一些针对肾功能正常患者的随机研究^[16]已经表明,他汀类药物会导致冠状动脉钙化的进展,但这并未与更大的心血管事件风险相关。Healy 等^[17]研究表明:他汀类药物通过抑制甲羟戊酸的合成从而抑制胆固醇的合成,同时激活了下游 Rac1-IL-1 β 信号轴,在动物模型中,这种信号轴的激活导致了钙化效应。典型的高危动脉粥样硬化包括薄纤维帽和富含脂质核,他汀类药物可减小冠状动脉斑块体积,同时用纤维化和钙化取代脂质核心。这种钙化的转变很可能代表斑块修复,改善斑块的稳定性,因此被视为一种有益的结果。然而,透析患者 CVD 的病理生理具有特殊性,冠状动脉钙化预后可能不像普通人群那样具有良性结果。血管钙化会损害血管内皮细胞和平滑肌细胞的生理调节,诱导动脉狭窄、动脉僵硬,从而增加缺血、高血压和左心室肥厚的风险。在 ESRD 的患者中往往同时合并血管中膜的钙化,进一步加剧了上述不良事件的风险。研究^[18]发现在 ESRD 进行透析的患

者中,血管中膜钙化是高全因死亡率和心血管事件死亡率的独立预测因子。此外,冠状动脉钙化与透析结局显著相关,ESRD 合并冠状动脉钙化的患者死亡率较未合并冠状动脉钙化高 60 倍,冠状动脉中膜和内膜的严重钙化,同时极大增加了此类人群血管重建术的难度以及围手术期的风险^[19]。二尖瓣钙化可能导致心房颤动、血栓栓塞事件和卒中^[20]。综上所述,在尿毒症环境中,他汀类药物诱导的血管钙化可能潜在地加剧心血管事件的风险。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 可以靶向结合 LDL 受体参与血脂代谢过程。PCSK9 抑制剂可以显著降低 LDL-C,对 ASCVD 的防治起到了积极作用。然而目前 PCSK9 抑制剂的临床试验仅包括了 CKD 患者 [eGFR ≥ 20 mL/(min \cdot 1.73 m²)],并未包括透析的患者。ODYSSEY OUTCOMES 研究^[21]比较了近期急性冠脉综合征合并血脂异常的患者(已经使用了强化他汀类药物治疗)使用阿利西尤单抗与安慰剂的结果,该试验排除了 eGFR < 30 mL/(min \cdot 1.73 m²)的患者。结果显示阿利西尤单抗减少了 eGFR ≥ 90 mL/(min \cdot 1.73 m²)和 60~90 mL/(min \cdot 1.73 m²)患者的主要终点事件,而在 eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)患者中并未有相似的结果。

尽管目前并没有足够的依据支持他汀类药物在透析合并冠心病患者中应用可以显著获益,其仍被广泛使用,并被大多数临床医生视为安全有效的药物。期待针对此类患者开展大规模前瞻性的临床随机对照试验,进一步阐明他汀类药物在此类患者中的疗效。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杜明亮:收集整理文献、起草文章;王泊然:对相关文献语法翻译给予指导性意见;郑晓群、惠慧:对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Moradi H, Streja E, Vaziri ND. ESRD-induced dyslipidemia—Should management of lipid disorders differ in dialysis patients? [J]. *Semin Dial*, 2018,31(4):398-405.
- [2] Almarzooq ZI, Bhatt DL. Are statins back for patients on hemodialysis? [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021,28(8):834-837.
- [3] Mathew RO, Rosenson RS, Lyubarova R, et al. Concepts and controversies: lipid management in patients with chronic kidney disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021,35(3):479-489.
- [4] Pennell P, Leclercq B, Delahunty MI, et al. The utility of non-HDL in managing dyslipidemia of stage 5 chronic kidney disease [J]. *Clin Nephrol*, 2006,66(5):336-347.
- [5] Homma K, Homma Y, Shiina Y, et al. Skew of plasma low- and high-density lipoprotein distributions to less dense subfractions in normotriglyceridemic chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis treatment [J]. *Nephron Clin Pract*, 2013,123(1-2):41-45.
- [6] 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.
- [7] März W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(6):1316-1325.
- [8] Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2009,360(14):1395-1407.
- [9] 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.
- [10] Hamada C, Okuda M, Tomino Y. Pitavastatin compared with differential intervention trial by standard therapy on cardiovascular events in patients with dyslipidemia on chronic hemodialysis (DIALYSIS): a randomized controlled trial [J]. *Blood Purif*, 2023,52(5):483-492.
- [11] Huang CC, Chan WL, Chen YC, et al. The beneficial effects of statins in patients undergoing hemodialysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013,168(4):4155-4159.
- [12] Hu YN, Luo CY, Tsai MT, et al. Post-coronary artery bypass medications in dialysis patients: do we need to change strategies? [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2020,68(8):706-713.
- [13] Markossian T, Burge N, Ling B, et al. Controversies regarding lipid management and statin use for cardiovascular risk reduction in patients with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016,67(6):965-977.
- [14] 王增武,刘静,李建军,等. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. *中国循环杂志*, 2023,38(3):237-271.
- [15] de Vriese AS. Should statins be banned from dialysis? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(6):1675-1676.
- [16] Chen Z, Qureshi AR, Parini P, et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017,47(2):137-148.
- [17] Healy A, Berus JM, Christensen JL, et al. Statins disrupt macrophage Rac1 regulation leading to increased atherosclerotic plaque calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020,40(3):714-732.
- [18] Lomashvili KA, Manning KE, Weitzmann MN, et al. Persistence of vascular calcification after reversal of uremia [J]. *Am J Pathol*, 2017,187(2):332-338.
- [19] Ren SC, Mao N, Yi S, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update and perspective [J]. *Aging Dis*, 2022,13(3):673-697.
- [20] Struijk DG. Failure of statins to improve outcomes in dialysis patients: does peritonitis modify the impact of lipids on cardiovascular events? [J]. *Can J Cardiol*, 2020,36(1):22-23.
- [21] Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2020,41(42):4114-4123.

收稿日期:2023-04-11