

[21] 邓永超,莫丽亚,唐喜春,等.联合检测脑脊液胆红素与血清  $\gamma$ -GT 在新生儿胆红素脑病中的应用[J].实用预防医学,2007,14(5):1582.

(收稿日期:2010-01-10 修回日期:2010-03-10)

· 综 述 ·

## 慢性肾脏疾病患者脂代谢紊乱和他汀类药物治疗的研究进展

余 渊 综述,张 玲 审校

(重庆医科大学附属第二医院肾内科 400010)

**关键词:**脂代谢紊乱;慢性肾脏疾病;他汀类药物

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.063

**中图分类号:**R589.2;R972.6

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)17-2384-03

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)患者脂代谢紊乱相对于普通人群更加复杂。脂代谢紊乱对于CKD患者心血管疾病(cardiorascula disease,CVD)事件的发生发展具有重要作用。他汀类药物对于CKD患者的心血管保护作用存在争议。CKD患者随着肾脏功能下降,体内代谢和内分泌功能紊乱,常常伴有脂代谢紊乱,脂代谢紊乱加重CKD患者的炎症和氧化应激状态,他汀类药物因其具有降脂和抗炎的多效作用,对于减少患者的CVD终点事件和死亡率可能有潜在的作用。本文就CKD患者脂代谢紊乱的特点以及他汀类药物在这类人群中应用的研究进展进行综述。

### 1 CKD患者脂代谢紊乱的特点、机制和临床意义

CKD患者由于肾功能下降、内环境紊乱、内分泌异常和蛋白尿等原因,其脂代谢紊乱相对于普通人群更加复杂,不仅表现为血浆浓度的改变,脂蛋白的成分也会发生改变,导致相应脂蛋白成熟障碍,功能缺陷。同时这种紊乱还表现在细胞水平上。随着肾功能受损的程度,引起肾脏损害的原发疾病不同和是否合并大量蛋白尿,其脂代谢紊乱的程度和特点各不相同。在不伴有大量蛋白尿的CKD患者中,三酰甘油(TG)以及富含TG的极低密度脂蛋白(VLDL)和中等密度脂蛋白(IDL)浓度升高,高密度脂蛋白(HDL)浓度下降,胆固醇(TC)以及富含TC的低密度脂蛋白(LDL)浓度常在正常范围,甚至略有下降,仅在部分终末期肾脏疾病(ESRD)患者中偶有升高<sup>[1-2]</sup>。在CKD患者伴有大量蛋白尿时,血浆TG、TC和LDL、VLDL、IDL升高,HDL轻度降低。

**1.1 TG、VLDL和IDL的代谢紊乱** CKD患者脂代谢紊乱的一大特点就是TG以及富含TG的VLDL和IDL浓度升高。引起这一变化的原因与患者体内合成代谢增加和分解代谢下降有关。(1)CKD患者常伴有胰岛素抵抗和继发性甲状旁腺功能亢进,导致肝脏脂肪酶及肝外组织内的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)表达下调,TG和VLDL清除代谢受阻,从而使血浆中TG和VLDL浓度升高。(2)脂肪组织和骨骼肌中的VLDL受体基因表达下调,VLDL受体减少,VLDL清除障碍,导致血浆VLDL浓度升高。(3)肝脏低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL receptor-related protein,LRP)表达下调,导致IDL清除障碍<sup>[3]</sup>。(4)肝脏脂肪酶功能缺陷,使HDL中的TG含量升高,TC含量下降,导致HDL向IDL转化增多,同时IDL中的TG成分水解障碍,阻碍了IDL向LDL转化,引起血浆中IDL升高。

CKD患者血浆中TG升高不仅反映了患者体内上述这些酶和受体活性的异常,而且在一定程度上也反映了患者体内低密度脂蛋白的堆积,这些脂蛋白在CKD环境中容易发生氧化反应和糖基化反应,加重患者的炎症和氧化应激状态<sup>[4-5]</sup>。

**1.2 TC和LDL的代谢紊乱** 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase)和7 $\alpha$ -羟化酶分别是TC合成代谢和分解代谢过程中的限速酶,肝脏LDL受体通过介导TC的摄取调节TC的代谢平衡。在CKD大鼠模型中上述两种酶和LDL受体的基因表达与对照组相比均无明显差异,这与临床中CKD患者血浆TC,LDL浓度通常正常这一现象相符。但在伴有大量蛋白尿时,HMG-CoA还原酶表达增加,LDL受体缺陷,使TC合成增加,摄取减少,血浆TC及富含TC的LDL浓度升高<sup>[6]</sup>。最近有研究发现,透析患者的血浆TC水平与患者的死亡率之间存在反相关关系,即血浆TC浓度越低,其死亡率越高。这种反相关关系可能与ESRD患者的炎症反应和营养不良有关。具有高C-反应蛋白(CRP)血症和低蛋白血症的ESRD患者常伴有低TC血症<sup>[7]</sup>。Liu等<sup>[8]</sup>研究发现在有明显炎症反应和营养不良的ESRD患者中,增加血浆TC浓度可减少其死亡率,而在伴有高脂蛋白血症和不伴有明显炎症的ESRD患者中,其血浆TC浓度与死亡率呈正相关。因此,ESRD患者的低TC血症常常代表其具有明显炎症状态和营养不良。与普通人群相反,这类患者的低TC和LDL血症预示了患者处于更加严重的代谢紊乱状态。

**1.3 HDL的代谢紊乱** HDL浓度下降在CKD各期均可见到。低HDL血症一直以来都被认为是引起CVD事件的一个重要因素。增加患者血浆HDL浓度也是近年来临床治疗脂代谢紊乱的一个主要目标。近期研究显示导致CKD患者高CVD风险的主要原因并不是HDL浓度下降,而是HDL成熟障碍(即缺乏胆固醇酯的HDL3向富含胆固醇酯的HDL2转化障碍),HDL中胆固醇酯含量下降,TG含量升高,导致HDL介导的反向胆固醇转运功能以及其抗炎和氧化应激功能缺陷<sup>[9]</sup>。引起上述改变的机制可能以下几点:(1)CKD患者中由于卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase,LCAT)的基因表达下调和其活性下降致使HDL清除增多和成熟障碍<sup>[10-11]</sup>。(2)肝脏脂肪酶主要作用是水解HDL中的TG成分,肾功能受损导致该酶的功能缺陷,使HDL中的TG含量升高,TC含量下降。(3)胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein,CETP)介导HDL中的TC成分转

化成 TG 成分,慢性肾功能不全(CRF)患者中 CETP 表达增强同样可引起 HDL 中的 TG 含量升高,TC 含量下降,HDL 成熟障碍,导致血浆 HDL 浓度下降<sup>[12-13]</sup>。(4)apoA-I 和 apoA-II 分别作为 LCAT 和肝脏脂肪酶的激活剂,在 CRF 时其基因表达下调,导致 LCAT 和肝脏脂肪酶活性下降,从而使血浆 HDL 浓度下降和功能障碍。因此,CKD 患者血浆 HDL 浓度下降,尤其是其功能障碍,使患者体内炎症和氧化应激状态加重,并可导致细胞水平的脂代谢紊乱。

**1.4 巨噬细胞脂质稳态异常** CKD 患者的脂代谢紊乱不仅表现为脂蛋白血浆浓度和组成成分的异常,其细胞水平的脂代谢也会发生紊乱,即巨噬细胞脂质稳态破坏,泡沫细胞形成。这主要是巨噬细胞对 TC 的摄取增加和对 TC 的清除障碍所致。其机制是清道夫受体介导的胆固醇细胞内化异常。CKD 患者体内单核细胞的清道夫受体表达上调,使其对胆固醇的摄取增加<sup>[14]</sup>。在这种情况下,泡沫细胞形成与否主要取决于脂质的流出,即动员过剩的 TC 从内池流出到血浆,并将其转运到组织的 TC 受体。HDL 介导的反向胆固醇转运将外周组织巨噬细胞中过剩的 TC 转运到血浆中,并将其运送到肝脏代谢,最后通过胆汁和肠道排出体外,这是维持体内巨噬细胞脂质稳态的关键环节<sup>[15-16]</sup>。如上所述,CKD 患者由于 HDL 功能障碍,使其介导的反向胆固醇转运异常,导致巨噬细胞 TC 负荷过重,形成泡沫细胞,加重患者的动脉粥样硬化。

## 2 他汀类药物在 CKD 患者中的应用研究

相对于普通人群,CKD 患者(尤其是 ESRD 患者)由于脂代谢紊乱、高血压、贫血、钙超载、炎症反应、氧化应激、营养不良、蛋白尿等因素,具有较高的 CVD 风险和死亡率。脂代谢紊乱对于 CKD 患者 CVD 事件的发生发展具有重要作用。他汀类药物同时具有调脂作用和不依赖于降脂的抗炎和氧化应激作用。该类药物通过抑制胆固醇合成代谢过程中的限速酶(HMG-CoA reductase)的活性,减少肝脏合成 TC,并增加肝脏 LDL 受体的表达,加快 LDL 的分解代谢,降低血浆 TC 和 LDL,并能有效的升高血浆 HDL 浓度,减少“易致动脉粥样硬化”的脂蛋白水平(如:VLDL,IDL,ox-LDL)。由于他汀类药物的多效作用,使其成为近年来在 CKD 患者调脂治疗方面研究最多的药物。对他汀类药物的研究热点主要集中在其能否有效的减少患者 CVD 终点事件和死亡率上。

**2.1 在非透析 CKD 患者中的研究进展** 在非透析的 CKD 患者中,他汀类药物能有效的纠正脂代谢紊乱及减少 CVD 风险和死亡率。普伐他汀池项目试验(Pravastatin Pooling Project, PPP)以 4 491 名 CKD3 期和 12 333 名 CKD2 期的患者为研究对象,将其随机分配到普伐他汀 20 mg/d 组和安慰剂组。结果他汀组 CVD 终点事件发生率较对照组有明显下降(23%RR),且高于他汀药物在肾功能正常患者中的下降率(11.5%RR)<sup>[17]</sup>。有学者通过对新目标治疗研究(treating to new targets, TNT)数据的分析评价阿托伐他汀对降低 CKD 3~4 期患者 CVD 风险的作用。该试验将 10 000 名具有冠状动脉粥样硬化基础疾病的患者随机分配到阿托伐他汀 10 mg/d 组和 80 mg/d 组,进行 5 年的随访观察。其中有 3 109 名患者 CRF<60 mL/min。结果 CKD 患者 CVD 终点事件的发生率高于非 CKD 患者(11.3% vs 8.6%),80 mg/d 组较 10 mg/d 组其 CVD 终点事件的降低更加明显(32%RR),且 CKD 患者相对于非 CKD 患者其绝对风险下降率更加明显(4.1% vs

1.35%)<sup>[18]</sup>。

**2.2 在 ESRD 患者中的研究进展** CKD5 期患者具有更高的 CVD 风险,尽管他汀类药物能减少普通人群和非透析 CKD 患者的 CVD 终点事件,但关于他汀类药物在 ESRD 患者中应用的临床研究报道有限且矛盾。加上上文提到的“反相关关系”,导致他汀类药物在该类人群中的使用存在争议。近期有研究对他汀类药物在该类人群中的使用提出质疑,指出其不能有效的降低 ESRD 患者的 CVD 终点事件,且有可能导致脑血管事件的发生。生存率与心血管事件评估研究(An Assessment of Survival and Cardiovascular Events, AURORA)将 2 775 名血液透析(HD)患者随机分配到瑞舒伐他汀 10 mg/d 组和安慰剂组。结果他汀组 LDL 有 43% 的下降,但其总死亡率和心血管事件相关死亡率与安慰剂组相比无明显下降,而出血性卒中发生率较对照组有上升<sup>[19]</sup>。德国糖尿病透析模型研究(the Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie, 4D trial)以 1 200 名糖尿病血液透析患者为研究对象,将其随机分配到阿托伐他汀 20 mg/d 组和安慰剂组进行为期 4 年的观察研究。结果,他汀组在心血管相关死亡率方面无明显下降(8%RR),而在致死性卒中和脑血管事件发生率方面较对照组有明显上升<sup>[20]</sup>。这些研究结果对当前他汀类药物在 ESRD 患者中的使用提出了质疑,即在 CKD5 期患者中使用他汀类药物不能有效的降低心血管终点事件死亡率,可能不会获得预期的收益。同时由于他汀类药物的不良反应,可能导致一些新的并发症。

与上述临床实验结果相反的是,有部分临床研究结果显示他汀类药物能降低 ESRD 患者的 CVD 风险和死亡率。透析实践模式成果研究(The Dialysis Outcomes Practice Patterns Study, DOPPS)以 9 800 名 HD 患者进行 5 年的观察研究。其结果指出,相对于安慰剂对照组,他汀类药物治疗组在死亡率上有 31%RR 的下降,在心血管事件风险上有 23% 的下降<sup>[21]</sup>。

综上所述,他汀类药物在非透析 CKD 患者中的使用可降低 CVD 终点事件,但对于其在 ESRD 患者中的使用存在争议。这可能与他汀类药物在慢性炎症和氧化应激环境中治疗作用受到抑制有关。Ruan 等<sup>[22]</sup>在细胞实验中比较了在炎症和非炎症状态下美伐他汀(compactin)对肝细胞 HMG-CoA 还原酶活性的抑制率。结果在炎症因子存在的情况下,compactin 对肝细胞 HMGCoA 还原酶活性的抑制率显著低于非炎症状态下的情况。Stenvinkel 等<sup>[23]</sup>的研究也指出,在炎症和氧化应激情况下,他汀类药物的治疗作用受到抵抗。因此有假说提出 CKD 早期的患者由于体内炎症水平较 ESRD 患者低,使用他汀类药物治疗能获得更大的益处。

关于在 CKD5 期患者中他汀类药物治疗收益的临床实验还比较缺乏。而恰恰是这类患者具有最高的 CVD 风险。目前部分临床研究提示他汀类药物在降低 CVD 风险和死亡率方面有潜在作用,因此迫切需要更多的大型临床实验进一步明确他汀类药物在 ESRD 患者中的治疗作用。

## 3 结 语

CKD 患者由于 GFR 下降,内环境紊乱及蛋白尿等因素,使得脂代谢过程中一些关键酶和受体表达异常,常常伴有脂代谢紊乱。其脂代谢紊乱不仅表现为脂质和脂蛋白血浆浓度的改变(HDL 降低,TG 和 VLDL,IDL 等小密度脂质颗粒升高,TC 和 LDL 正常或偏低),脂蛋白成分的改变和功能缺陷(HDL 成熟障碍和功能缺陷),同时也表现在细胞水平上的脂

代谢紊乱(巨噬细胞脂质稳态破坏,泡沫细胞形成)。脂代谢紊乱加重 CKD 患者的炎症和氧化应激状态,对 CKD 患者 CVD 事件的发生发展具有重要作用。他汀类药物,由于其降脂和抗炎的多效作用能有效的减少非透析 CKD 患者的 CVD 终点事件和死亡率,但其在 ESRD 患者中的使用尚存在争议。鉴于这类患者具有很高的 CVD 风险,且关于该类患者中他汀类药物治疗收益的临床实验还比较缺乏,临床迫切需要更多的大型临床研究来明确他汀类药物在 ESRD 患者中的治疗作用,从而能更好的指导 CKD 患者的临床调脂治疗。

#### 参考文献:

- [1] Heeringa P, Tervaert JW. Role of oxidized low-density lipoprotein in renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(3):287.
- [2] Kasahara J, Kobayashi K, Maeshima Y, et al. Clinical significance of serum oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes in patients with chronic renal diseases[J]. *Nephron Clin Pract*, 2004, 98(1):c15.
- [3] Kim C, Vaziri ND. Downregulation of hepatic LDL receptor-related protein (LRP) in chronic renal failure[J]. *Kidney Int*, 2005, 67:1028.
- [4] Kalogerakis G, Baker AM, Christov S, et al. Oxidative stress and high-density lipoprotein function in Type I diabetes and end-stage renal disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108:497.
- [5] Jurek A, Turyna B, Kubit P, et al. LDL susceptibility to oxidation and HDL antioxidant capacity in patients with renal failure[J]. *Clin Biochem*, 2006, 39:19.
- [6] Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanism of altered cholesterol metabolism in focal glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2003, 63:1756.
- [7] Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2002, 61(5):1887.
- [8] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients; role of inflammation and malnutrition[J]. *JAMA*, 2004, 291(4):451.
- [9] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kamranpour N, et al. HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 72:1149.
- [10] Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanism of altered cholesterol metabolism in focal glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2003, 63:1756.
- [11] Liang K, Kim C, Vaziri ND. HMG-CoA reductase inhibition reverses LCAT and LDL receptor deficiencies and improves HDL in rats with chronic renal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(3):F539.
- [12] Kimura H, Miyazaki R, Imura T, et al. Hepatic lipase mutation may reduce vascular disease prevalence in hemodialysis patients with high CETP levels [J]. *Kidney Int*, 2003, 64:1829.
- [13] Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Downregulation of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) in chronic renal failure[J]. *Kidney Int*, 2001, 59:2192.
- [14] Chmielewski M, Bryl E, Marzec L, et al. Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients [J]. *Artif Organs*, 2005, 29:608.
- [15] Wang X, Rader DJ. Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22:368.
- [16] Yvan-Charvet L, Ranalletta M, Wang N, et al. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117:3900.
- [17] Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease [J]. *Circulation*, 2005, 112:171.
- [18] Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:1448.
- [19] Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:1395.
- [20] Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:238.
- [21] Andreucci VE, Fissell RB, Bragg-Gresham JL, et al. Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44:S61.
- [22] Ruan XZ, Chen Y, Powis SH, et al. Inflammation causes statin resistance: a potential mechanism for ineffectiveness of statin therapy in patients with chronic inflammation [abstract] [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18:91A.
- [23] Stenvinkel P, Rodriguez-Ayala E, Massy ZA, et al. Statin treatment and diabetes affect myeloperoxidase activity in maintenance hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1:281.

(收稿日期:2010-05-17)