

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1715.055.html\(2021-05-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1715.055.html(2021-05-27))

## 他汀联合依折麦布对 STEMI 合并非透析依赖的 CKD 患者调脂治疗的有效性和安全性\*

黄 毕, 胡贤康, 甘宏薄, 向珍贤, 竺源松, 罗素新  
(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨他汀联合依折麦布对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 合并非透析依赖的慢性肾脏病 (CKD) 患者调脂治疗的有效性和安全性。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2019 年 4 月在该院住院的 29 例使用阿托伐他汀联合依折麦布调脂治疗的 STEMI 合并非透析依赖的 CKD 患者作为观察组, 以同期性别、年龄和临床资料匹配的 38 例单用阿托伐他汀的 STEMI 合并非透析依赖的 CKD 患者作为对照组, 观察治疗 3~6 个月后两组血脂的达标率及安全性。**结果** 两组患者年龄、性别、既往病史、冠状动脉病变特征、心功能和主要药物治疗无明显差异 ( $P > 0.05$ )。两组患者治疗后低密度脂蛋白 (LDL) 水平较治疗前均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 [(2.0±0.6) mmol/L vs. (2.3±0.4) mmol/L,  $P < 0.05$ ]。观察组 LDL 达标率明显高于对照组 (58.6% vs. 18.4%,  $P = 0.001$ )。两组各有 1 例转氨酶升高, 肌酐水平在治疗前后无明显差异 ( $P > 0.05$ )。两组患者随访 6 个月主要心血管不良事件发生率无明显差异 ( $P > 0.05$ )。**结论** STEMI 合并非透析依赖的 CKD 患者他汀联合依折麦布调脂治疗较单用他汀能显著降低 LDL 水平, 提高 LDL 达标率, 且相对安全, 对心血管事件的影响需进一步随访评估。

**[关键词]** ST 段抬高心肌梗死; 慢性肾脏病; 他汀类; 依折麦布; 有效性; 安全性

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2758-06

## Safety and efficacy of statins combined with ezetimibe in lipid-lowering treatment in patients with STEMI complicating non-dialysis-dependent CKD\*

HUANG Bi, HU Xiankang, GAN Hongbo, XIANG Zhenxian, ZHU Yuansong, LUO Suxin

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical

University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the safety and efficacy of statins combined with ezetimibe in the lipid-lowering treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) complicating non-dialysis-dependent chronic kidney disease (CKD). **Methods** Twenty-nine inpatients with STEMI complicating non-dialysis-dependent CKD treated by atorvastatin combined with ezetimibe in this hospital from February 2017 to April 2019 were selected as the observation group, and contemporaneous 38 cases of STEMI complicating non-dialysis-dependent CKD matched by age, gender and clinical data treated by single atorvastatin were served as the control group. The blood lipid reaching standard rate and safety after 3-6 months treatment were observed in the two groups. **Results** The age, gender, past medical history, characteristics of coronary artery lesion, cardiac function and main medications had no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the low density lipoprotein (LDL) level in both groups was significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), moreover the observation group was lower than the control group [(2.0±0.6) mmol/L vs. (2.3±0.4) mmol/L,  $P < 0.05$ ]. The LDL reaching standard rate in the observation group was higher than that in the control group (58.6% vs. 18.4%,  $P = 0.001$ ). There was 1 case of aminotransferase increase in each group, and the creatinine level had no significant change before and after treatment in both groups ( $P > 0.05$ ). The occurrence rate of major adverse cardiovascular events during 6-month

\* 基金项目: 中国心血管健康联盟血脂异常及动脉粥样硬化研究基金(2017-CCA-Msdlipid-015)。 作者简介: 黄毕(1981-), 副主任医师, 博士, 主要从事心血管急重症研究。

follow up had no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared with single statin treatment, statins combined with ezetimibe can significantly decrease the LDL level, increase the LDL reaching standard rate, moreover is relatively safe, but its effect on the major adverse cardiovascular events needs to be evaluated by further follow up.

**[Key words]** ST segment elevation myocardial infarction; chronic kidney disease; statins; ezetimibe; efficiency; safety

随着人口老龄化, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic disease, CAD) 和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发病率均增加, CKD 患者不仅易并发急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)<sup>[1]</sup>, 而且 CKD 是 ACS 患者预后不良的重要危险因素<sup>[2]</sup>。调脂治疗是 ACS 的重要治疗策略, 但由于 CKD 患者很少被纳入 ACS 的随机对照研究, 其调脂策略目前尚无一致意见, 调脂治疗的有效性和安全性也尚未完全确定<sup>[3]</sup>。由于血脂达标是改善 ACS 患者预后的重要环节, 且 CKD 患者具有特殊的药物代谢特征, 明确 ACS 合并 CKD 患者的调脂治疗策略是临床亟待解决的问题。

他汀类调脂药是目前指南推荐用于 ACS 患者控制血脂, 促进低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 达标的首选药物, 但临床常用的中度强度他汀对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的降幅仅 25% ~ 50%, 剂量翻倍对 LDL-C 进一步降低幅度仅为 6% 左右<sup>[4]</sup>, 且剂量增加后肌痛、肌炎、肝损伤等不良反应的发生风险增加, 尤其是 CKD 患者, 这些不良反应更加明显<sup>[5]</sup>。由于 CKD 患者多合并显著的血脂异常<sup>[5]</sup>, 主要表现为血清三酰甘油、LDL 水平升高、高密度脂蛋白水平降低。研究显示, CKD 患者降脂药物的使用率较低, 血脂的达标率仅 10% 左右<sup>[6]</sup>, 血脂控制不佳不仅促进 CKD 患者发生 ACS, 而且影响 ACS 患者的预后。因此, 探索合理的调脂策略对于改善 ACS 合并 CKD 患者的预后具有重要意义。

依折麦布是一种选择性胆固醇吸收抑制剂, 可减少肠道对胆固醇的吸收, 具有良好的安全性<sup>[7]</sup>。随机对照研究显示, 他汀联合依折麦布可显著减少 ACS 患者的主要心血管不良事件 (MACE), 且安全性良好<sup>[8]</sup>, 但对 CKD 患者临床证据有限, 尚未见国人中有关 CKD 合并 ACS 患者使用他汀联合依折麦布的报道。本研究拟评估他汀联合依折麦布对急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 合并非透析依赖的 CKD 患者调脂的有效性和安全性, 为 ACS 合并 CKD 患者制订合理的调脂策略提供临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2017 年 2 月至 2019 年 4 月在本院住院的 29 例 STEMI 合并非透析依赖的 CKD 患者, 均使用阿托伐他汀联合依折麦布调脂 (观察组)。以同期住院的性别、年龄和临床资料匹配的 38 例单用阿托伐他汀调脂

的 STEMI 合并非透析依赖的 CKD 患者作为对照组。本研究经本院伦理委员会审查通过, 患者签署知情同意书。STEMI 定义为具有典型的缺血性胸痛, 心电图具有典型的 ST 段抬高, 心肌损伤标志物升高并有动态演变。CKD 定义为既往有明确肌酐升高, 估计肾小球滤过率 (eGFR)  $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

两组患者阿托伐他汀剂量均为 20 mg, 每晚 1 次, 观察组在阿托伐他汀治疗的基础上加用依折麦布 10 mg, 每天 1 次。STEMI 患者入院时发病时间在 12 h 以内或发病时间超过 12 h, 但仍有缺血性症状、血流动力学不稳定或致命性心律失常行急诊经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗; 超过 24 ~ 48 h 的患者择期行 PCI 治疗。住院期间其他治疗包括 CAD 二级预防、合并症的治疗, 并发心力衰竭、心律失常等患者加用相关药物治疗。

#### 1.2.2 资料收集

收集两组患者冠状动脉造影的病变部位、心脏彩超结果, 以及肌钙蛋白、B 型脑钠肽、肌酐、血脂等相关检测结果。记录入院后他汀类调脂药物使用情况, 出院 3 ~ 6 个月后随访血脂变化及达标率 (达标: LDL  $< 1.8 \text{ mmol/L}$ )、治疗期间的不良反应和肾功能改变。随访 6 个月期间发生的 MACE, 包括非致命性心梗、不稳定性心绞痛 (UA) 入院、卒中、心血管死亡及肾功能不全恶化至需透析治疗。

### 1.3 统计学处理

正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数及其四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用非参数检验, 组内比较采用配对  $t$  检验; 计数资料用例数或百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析, 双侧检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组年龄、男性患者百分比和体重指数、既往史、入院时生命体征比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。两组合并症均较多, 常见高血压、糖尿病、心力衰竭和房颤, 超过一半的患者有吸烟史。

### 2.2 两组相关辅助检查比较

冠状动脉造影提示: 观察组、对照组的罪犯血管

主要为前降支(分别占 44.8%和 50.0%),其次为右冠状动脉(分别占 27.6%和 28.9%),两组各有 3 例患者为左主干病变;冠状动脉三支病变伴钙化的患者分别占 44.8%和 36.8%。心脏彩超提示:观察组、对照组左室射血分数分别为(48.9±7.0)%和(49.6±9.3)%,分别有 51.7%和 42.1%的患者左室射血分数小于 50%;室壁瘤也较常见,两组分别有 34.5%和 26.3%的患者并发室壁瘤形成。观察组、对照组分别有 20.7%和 15.8%的患者内生肌酐清除率(Ccr)<30 mL/min。两组冠状动脉造影罪犯血管构成、冠状动脉三支病变伴钙化比例、心脏超声指标、实验室检查比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 两组基线资料比较

项目	观察组(n=29)	对照组(n=38)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	69.6±8.1	71.3±10.7	0.477
男性[n(%)]	19(65.5)	24(63.2)	1.000
体重指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.6±5.4	23.3±2.6	0.194
既往史[n(%)]			
既往 PCI 手术	6(20.7)	9(23.7)	1.000
高血压	18(62.1)	26(68.4)	0.613
糖尿病	13(44.8)	25(65.8)	0.135
房颤	11(37.9)	16(42.1)	0.804
心力衰竭	16(55.2)	18(47.4)	0.624
吸烟	15(51.7)	22(57.9)	0.630
入院时生命体征			
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	128.1±18.8	120.9±20.0	0.137
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	69.8±8.8	72.5±12.5	0.329
心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/分钟)	80.0±20.0	88.0±24.0	0.118

表 2 两组相关辅助检查比较

项目	观察组 (n=29)	对照组 (n=38)	P
冠状动脉造影罪犯血管[n(%)]			0.941
左主干	3(10.3)	3(7.9)	
前降支	13(44.8)	19(50.0)	
回旋支	5(17.2)	5(13.2)	
右冠状动脉	8(27.6)	11(28.9)	
冠状动脉三支病变伴钙化[n(%)]	13(44.8)	14(36.8)	0.617
心脏超声			
左室舒张末径( $\bar{x}\pm s$ ,mm)	56.7±5.0	55.3±7.2	0.364
左室射血分数( $\bar{x}\pm s$ ,%)	48.9±7.0	49.6±9.3	0.722
左室射血分数小于 50%[n(%)]	15(51.7)	16(42.1)	0.468
室壁瘤[n(%)]	10(34.5)	10(26.3)	0.592
实验室检查			
肌钙蛋白[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),ng/mL]	2.0(0.3,3.7)	1.9(1.0,4.2)	0.343
B 型脑钠肽[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),ng/mL]	0.8(0.5,1.3)	1.2(0.4,1.4)	0.934
肌酐( $\bar{x}\pm s$ ,μmol/L)	263.1±57.1	240.3±66.3	0.145
Ccr<30 mL/min[n(%)]	6(20.7)	6(15.8)	0.750

### 2.3 两组主要治疗策略比较

观察组、对照组中分别有 82.8%和 78.9%的患者接受了支架植入,分别有 10.3%和 13.2%的患者仅采用球囊扩张治疗,主动脉球囊反搏(IABP)使用率分别为 20.7%和 26.3%。药物治疗方面,观察组、

对照组抗血小板治疗最常用的为阿司匹林(分别有 86.2%和 89.5%)和氯吡格雷(分别有 65.5%和 50.0%),分别有 65.5%和 78.9%的患者接受 β 受体阻滞剂治疗,分别有 31.0%和 31.6%的患者接受抗凝治疗,血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)的使用率分别为 24.1%和 18.4%。两组各种治疗项目的使用率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 两组主要治疗策略比较[n(%)]

项目	观察组(n=29)	对照组(n=38)	P
支架植入	24(82.8)	30(78.9)	0.764
单纯球囊扩张	3(10.3)	5(13.2)	1.000
IABP	6(20.7)	10(26.3)	0.774
阿司匹林	25(86.2)	34(89.5)	0.719
替格瑞洛	10(34.5)	18(47.4)	0.326
氯吡格雷	19(65.5)	19(50.0)	0.225
硝酸酯类	12(41.4)	13(34.2)	0.615
钙离子拮抗剂	16(55.2)	17(44.7)	0.464
β 受体阻滞剂	19(65.5)	30(78.9)	0.271
利尿剂	20(69.0)	20(52.6)	0.214
抗凝	9(31.0)	12(31.6)	1.000
ACEI/ARB	7(24.1)	7(18.4)	0.763

### 2.4 两组治疗前后肾功能和血脂指标比较

治疗前两组患者各项肾功能和血脂指标水平均无明显差异( $P>0.05$ )。治疗后两组患者肾功能指标水平较治疗前均有所降低,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组总胆固醇、LDL 水平较治疗前明显降低( $P<0.001$ )。对照组 LDL 水平也较治疗前明显降低( $P<0.001$ ),但明显高于观察组治疗后的 LDL 水平[(2.3±0.4)mmol/L vs. (2.0±0.6)mmol/L, $P<0.05$ ]。两组高密度脂蛋白、三酰甘油和脂蛋白 a 水平在治疗前后无明显差异( $P>0.05$ )。观察组治疗后尿酸、总胆固醇和 LDL 水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表 4。

### 2.5 两组治疗的有效性、安全性和 MACE 发生率比较

调脂治疗 3~6 个月(中位数 4.8 个月)后,观察组 LDL 达标率(LDL<1.8 mmol/L)为 58.6%,对照组为 18.4%,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。治疗期间,观察组和对照组各有 1 例患者转氨酶升高(>3 倍正常值),后随访降至正常。两组患者无肌痛及新发糖尿病。随访 6 个月,观察组和对照组分别有 1 例(3.4%)和 5 例(13.2%)发生非致命性心肌梗死( $P=0.224$ );分别有 4 例(13.8%)和 6 例(15.8%)因 UA 入院( $P=1.000$ );对照组有 1 例发生卒中;总的 MACE 发生率分别为 17.2%和 31.6%( $P=0.259$ ),



见表 5。两组患者无心血管死亡发生,无患者进展至 需透析治疗。

表 4 两组治疗前后肾功能和血脂指标水平比较

项目	观察组(n=29)			对照组(n=38)		
	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
<b>肾功能</b>						
肌酐(umol/L)	263.1±57.1	240.1±64.3	0.156	240.3±66.3	229.2±63.6	0.455
尿酸(umol/L)	436.5±190.1	420.8±128.4 <sup>a</sup>	0.715	485.4±112.9	480.3±101.1	0.837
<b>血脂</b>						
总胆固醇(mmol/L)	5.2±1.5	4.0±0.6 <sup>a</sup>	<0.001	5.2±0.7	4.9±0.5	0.068
LDL(mmol/L)	3.6±1.1	2.0±0.6 <sup>a</sup>	<0.001	3.4±0.6	2.3±0.4	<0.001
三酰甘油(mmol/L)	2.2±1.1	1.9±0.6	0.311	2.1±2.9	2.1±1.8	0.990
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.1±0.4	1.1±0.3	0.891	1.1±0.4	1.1±0.3	0.387
脂蛋白 <sup>a</sup> (mmol/L)	507.6±461.5	515.4±380.8	0.944	242.3±39.3	197.4±32.0	0.721

<sup>a</sup>: P<0.05,与对照组治疗后比较。

表 5 两组治疗有效性、安全性和 MACE 发生率比较[n(%)]

项目	观察组(n=29)	对照组(n=38)	P
LDL 达标率	17(58.6)	7(18.4)	0.001
转氨酶升高	1(3.4)	1(2.6)	0.848
非致命性心肌梗死	1(3.4)	5(13.2)	0.224
UA 再入院	4(13.8)	6(15.8)	1.000
卒中	0	1(2.6)	0.382
MACE	5(17.2)	12(31.6)	0.259

### 3 讨 论

动脉粥样硬化性心血管疾病是 CKD 患者常见并发症,一项对 112 万人的研究发现,中度以上肾功能不全(Ccr<60 mL/min)患者中,14.9%合并 CAD<sup>[9]</sup>。同时,CKD 患者易并发 ACS,据美国国家心血管资料注册系统数据显示,30.5%的 STEMI 患者合并 CKD,42.9%的非 ST 段抬高型心肌梗死患者(NSTEMI)合并 CKD<sup>[10]</sup>。CKD 也是影响 CAD 患者预后的危险因素,CKD 显著增加 ACS 患者心血管不良事件的发生风险,是 ACS 患者预后不良的独立危险因素<sup>[10]</sup>。调脂治疗是 CAD 患者治疗的基石,同时,CKD 患者常合并明显血脂代谢紊乱。因此,探索 ACS 合并 CKD 患者安全有效的调脂策略对改善 ACS 合并 CKD 患者的预后具有重要意义。

我国心血管疾病患者血脂调查结果显示,极高危患者 LDL 达标率仅 22%<sup>[11]</sup>,且 ACS 合并 CKD 患者血脂达标率更低。由于 CKD 患者多年龄大,合并症多,调脂药物的选择临床多有顾虑。多个随机对照研究证实,他汀类降脂药对于 CKD 患者相对安全有效,能显著降低患者 MACE 的发生风险<sup>[12-14]</sup>。此外,他汀类降脂药还具有改善动脉僵硬度,减少造影剂相关的急性肾损伤,延缓肾功能恶化,降低尿蛋白排泄率

等作用<sup>[15-16]</sup>。但研究显示,ACS 患者单用他汀类降脂药其 LDL 达标情况不满意,且部分患者存在他汀类不耐受情况。DYSIS(The Dyslipidemia International Study) II ACS 研究显示,ACS 患者入院时 LDL 达标率为 19.0%,随访 4 个月时 LDL 达标率仅 37.0%<sup>[17]</sup>。我国 ACS 患者使用他汀类单药治疗后 LDL 达标率仅 29.6%<sup>[18]</sup>,因此,对于 ACS 合并 CKD 的极高危患者,单用他汀类调脂药效果有限,目前的指南对于他汀类不耐受或单用他汀类 LDL 不能达标的患者,推荐使用他汀类联合依折麦布提高患者血脂达标率<sup>[19]</sup>。

依折麦布是胆固醇吸收抑制剂,可降低 LDL、三酰甘油和小而密 LDL(sdLDL)<sup>[20]</sup>。随机对照研究显示,他汀联合依折麦布可显著降低 ACS 患者 MACE 的发生风险。IMPROVE-IT(IMPROved Reduction of Outcomes:Vytorin Efficacy International Trial)研究显示,辛伐他汀联合依折麦布可显著降低 ACS 患者心血管死亡、冠状动脉事件和非致死性卒中的复合终点<sup>[8]</sup>。对 IMPROVE-IT 研究的事后分析显示,辛伐他汀联合依折麦布较单用辛伐他汀可更显著地降低 CKD(eGFR 30~60 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>)患者 MACE 发生率<sup>[21]</sup>。中国学者研究显示,他汀联合依折麦布可显著提高 ACS 患者 PCI 术后 1 个月 LDL-C 达标率、显著降低 PCI 术后 12 个月 MACE 的发生率<sup>[22]</sup>。而且有研究显示,他汀联合依折麦布可使易损斑块趋于稳定,缩小斑块面积<sup>[23]</sup>。但对于国人 ACS 合并 CKD 的患者使用他汀联合依折麦布联合调脂治疗,目前尚未见报道。

本研究发现,STEMI 合并 CKD 患者基础疾病多,冠状动脉病变重,多为三支血管病变伴钙化,符合 CKD 患者冠状动脉病变的特征<sup>[24]</sup>。本研究中患者他汀类调脂药均选择阿托伐他汀,剂量均为常规剂量 20

mg, 每晚 1 次。目前研究显示, 对于  $eGFR > 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的患者, 因为大部分他汀经过肝脏代谢, 往往无需调整他汀的剂量, 但对于  $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的患者, 部分他汀的用量可能受到限制(如瑞舒伐他汀为  $5 \sim 10 \text{ mg}$ ), 而阿托伐他汀无需调整剂量<sup>[25]</sup>。因此, 对于肾功能严重受损又需要血脂达标的患者可选择阿托伐他汀。本研究使用他汀联合依折麦布调脂治疗 3~6 个月, 58.6% 的患者血脂达标, 和袁秀等<sup>[22]</sup>报道结果一致, 而对照组 LDL 达标率仅 18.4%, 观察组 LDL 水平也较对照组低, 提示和非 CKD 患者类似, 他汀联合依折麦布较单用他汀可显著降低 ACS 合并 CKD 患者的血脂水平, 提高血脂达标率。值得注意的是, 本研究以  $LDL < 1.8 \text{ mmol/L}$  作为血脂达标值, 但根据 2019 年欧洲心脏病学会(ESC)发布的新版血脂异常管理指南建议, 对于高危 ACS 患者 LDL 的调脂治疗目标已从  $1.8 \text{ mmol/L}$  降至  $1.4 \text{ mmol/L}$ <sup>[26]</sup>, 如参照此血脂目标, 本研究仅 2 例患者达标, 提示对于 ACS 合并 CKD 患者, 血脂达标仍然是较棘手的问题, 尚需更多的研究评估提高这类特殊患者血脂达标的策略。安全性方面, 不管是 SHARP 研究(Study of Heart and Renal Protection)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伤<sup>[8,27]</sup>。本研究结果也显示, 他汀联合依折麦布不仅未加重肾脏损伤, 而且有改善肾功能的作用。有研究显示, CKD 患者使用依折麦布后显著降低尿清蛋白和肌酐比值, 糖尿病和高脂血症患者可减少尿清蛋白的排泄, 具有潜在的肾脏保护作用<sup>[28]</sup>, 结合已知的他汀的肾脏保护作用<sup>[16]</sup>, 提示他汀联合依折麦布可能具有肾脏保护的协同作用, 但需更多的研究证实。本研究还显示, 他汀联合依折麦布不良反应发生率低, 和相关研究报道相似<sup>[8,22]</sup>, 提示对于 ACS 合并 CKD 患者, 他汀联合依折麦布的调脂策略安全有效。此外, 本研究显示, 虽然两组患者随访 6 个月时 MACE 发生率无明显差异, 但观察组由于血脂达标率高, 长期随访心血管事件的发生风险可能较单用他汀治疗患者低。

综上所述, ACS 合并非透析依赖的 CKD 患者使用他汀联合依折麦布调脂, 可显著提高血脂达标率, 不良反应发生率低, 不仅未使肾功能恶化, 而且有改善肾功能的趋势。但本研究尚存在以下局限性: (1) 观察性研究, 虽选取单用他汀患者作为对照, 但非随机对照研究, 因此, 需随机对照研究进一步证实本研究的结论; (2) 单中心研究, 样本量小; (3) 只选择了单用阿托伐他汀的患者作为对照, 不除外选择偏倚; (4) 随访时间短, 心血管事件的发生率可能受影响。因此, 尚需多中心、大样本及长期的随访研究明确他汀联合依折麦布对 ACS 合并 CKD 患者调脂治疗的有效性、安全性及对 MACE 的影响。

## 参考文献

- [1] BABER U, CHANDRASEKHAR J, SARTORI S, et al. Associations between chronic kidney disease and outcomes with use of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the PROMETHEUS study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(20):2017-2025.
- [2] WRIGHT R S, REEDER G S, HERZOG C A, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(7):563-570.
- [3] WASHAM J B, HERZOG C A, BEITELSHEES A L, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(12):1123-1149.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953.
- [5] FERRO C J, MARK P B, KANBAY M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(12):727-749.
- [6] 王海燕. 慢性肾脏疾病防治的新概念 [J]. *现代实用医学*, 2004, 16(12):691-693.
- [7] 中国胆固醇教育计划专家委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员, 等. 选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识(2015) [J]. *浙江医学*, 2015, 37(16):1335-1339, 1356.
- [8] CANNON C P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25):2387-2397.
- [9] GO A S, CHERTOW G M, 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.
- [10] FOX C S, MUNTNER P, CHEN A Y, 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 Cardio-

- vascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry[J]. *Circulation*, 2010, 121(3):357-365.
- [11] 第二次中国临床血脂控制状况多中心协作研究组. 第二次中国临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):420-427.
- [12] TONELLI M, ISLES C, CURHAN G C, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2004, 110(12):1557-1563.
- [13] RIDKER P M, MACFADYEN J G, NORDEST GAARD B G, 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.
- [14] SHEPHERD J, KASTELEIN J J, 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.
- [15] KATSIKI N, MIKHAILIDIS D P, BANACH M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease cardiovascular and chronic kidney disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(16):2007-2017.
- [16] FRIED L F. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5):571-576.
- [17] GITT A K, LAUTSCH D, FERRIERES J, et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 3867 patients who had suffered an acute coronary syndrome across the world[J]. *Data Brief*, 2017, 16:369-375.
- [18] 邢月妍, 刘静, 刘军, 等. 75 岁及以上老年急性冠状动脉综合征住院患者他汀使用现状及低密度脂蛋白胆固醇水平[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(5):351-359.
- [19] WANNER C, TONELLI M. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. 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.
- [20] KATSIKI N, THEOCHARIDOU E, KARAGIANNIS A, et al. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: an update[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(17):3107-3114.
- [21] STANIFER J W, CHARYTAN D M, WHITE J, et al. Benefit of ezetimibe added to simvastatin in reduced kidney function[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10):3034-3043.
- [22] 袁秀, 黄铮, 洪承路, 等. 他汀联合依折麦布治疗急性冠脉综合征患者 PCI 术后的效果[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(10):1708-1711.
- [23] 杨文典, 孟志剑, 丁亚楠. 依折麦布联合阿托伐他汀对 LDL-C 未达标急性冠状动脉综合征患者易损斑块的影响[J]. *中国实用医刊*, 2018, 45(16):110-112.
- [24] 罗助荣. 慢性肾脏疾病患者冠脉病变特征及介入治疗[J]. *透析与人工器官*, 2017, 28(2):34-35, 46.
- [25] 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.
- [26] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [27] BAIGENT C, LANDRAY M J, 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.
- [28] 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.