

## 阿托伐他汀联合丹参酮对慢性肾病患者白蛋白尿和血脂异常的影响

王玉英<sup>1</sup>, 黄振兴<sup>1</sup>, 高新英<sup>1</sup>, 汪发莲<sup>2</sup>

1. 西宁市第一人民医院肾内科, 青海 西宁 810000

2. 西宁市第一人民医院内分泌科, 青海 西宁 810000

**摘要:** **目的** 评价阿托伐他汀和丹参酮联用对慢性肾病(CKD)患者肾功能和糖脂代谢参数的影响。**方法** 前瞻性纳入伴有白蛋白尿和血脂异常非透析性CKD患者90例,随机分为观察组( $n=45$ )和对照组( $n=45$ )。在CKD标准化治疗的基础上,对照组给予丹参酮IIA磺酸钠注射液;观察组加用阿托伐他汀钙片10 mg/d。两组疗程均为6个月。比较两组患者治疗前后的糖脂代谢功能及肝肾功能。**结果** 治疗半年后,两组患者的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组患者的TC、TG、LDL-C显著低于对照组,HDL-C显著高于对照组,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。所有患者对阿托伐他汀均耐受,两组患者的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及肌酸激酶(CK)均无显著性差异。观察组和对照组患者的肾小球滤过率(eGFR)和高尿白蛋白肌酐比(UACR)无统计学差异。**结论** 他汀类药物联合丹参酮改善了CKD患者的血脂异常状态,表现出一定的肾脏保护作用。

**关键词:** 白蛋白尿; 慢性肾病; 估算的肾小球滤过率; 血脂异常; 阿托伐他汀; 丹参酮

中图分类号: R994

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)07-1268-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.020

## Effects of Atorvastatin combined with Tanshinone on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia

WANG Yuying<sup>1</sup>, HUANG Zhenxing<sup>1</sup>, GAO Xinying<sup>1</sup>, WANG Falian<sup>2</sup>

1. Nephrology Department, The First People's Hospital of Xining, Xining 810000, China

2. Endocrinology Department, The First People's Hospital of Xining, Xining 810000, China

**Abstract: Objective** The purpose of the present study was to examine possible therapeutic effects of statin combined with Tanshinone on renal function as well as parameters of lipid and glucose metabolism. **Methods** Ninety non-dialysis CKD Patients with albuminuria and dyslipidemia were prospectively enrolled, and were randomly divided into observation group ( $n=45$ ) and control group ( $n=45$ ). Patients in the observation group were treated with Atorvastatin (10 mg/d) combined with Tanshinone, while patients in the control group were treated with Tanshinone only. We compared indexes of glucolipids metabolism and hepatorenal function between the two groups before therapy and six months after therapy. **Results** After six months treatment, the levels of TC, TG and LDL-C were decreased and HDL-C were increased in the two groups. The levels of TC, TG and LDL-C in the observation group were significantly lower than in the control group ( $P<0.05$ ). All patients were tolerant to atorvastatin. There was no significant difference in ALT, AST and creatine kinase between the two groups. There was no significant difference in eGFR and UACR between the two groups. **Conclusions** Statins combined with tanshinone improves dyslipidemia in CKD patients, which show a certain degree of renal protection.

**Keywords:** Albuminuria; Chronic kidney disease; Estimated glomerular filtration rate; Dyslipidemia; Atorvastatin; Tanshinone

慢性肾病(CKD)发生率在全球范围内呈快速增长趋势,血脂异常是慢性肾病的常见并发症。慢性肾病和血脂异常经常同时存在,血脂异常不仅是

CKD发生发展的始动因素,也是CKD患者罹患心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的独立危险因素<sup>[1-2]</sup>。他汀类药物被推荐用于预防非透析性

收稿日期: 2017-10-23

第一作者: 王玉英(1973—),女,青海省大通县人,本科,副主任医师,研究方向为肾病内科。E-mail: wangyuying\_1973@papmedhos.top

CKD 患者伴有血脂异常的心血管并发症<sup>[3]</sup>。有研究表明,他汀类药物可能有助于白蛋白尿的减少并抑制 CKD 患者的肾功能退化<sup>[4-5]</sup>,其机制可能与抑制氧化应激和晚期糖基化终产物(AGE)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等有关<sup>[6-8]</sup>。本研究旨在探讨阿托伐他汀和丹参酮联用对 CKD 患者肾功能和糖脂代谢参数的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性纳入 2015 年 1 月—2017 年 1 月西宁市第一人民医院收治的 CKD 伴随血脂异常患者 90

例,均符合慢性肾脏疾病诊断标准<sup>[9]</sup>。并排除 CKD 5 期患者[肾小球滤过率(eGFR)<15 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],对治疗药物过敏者,不受控制的 1 型或 2 型糖尿病,甲状腺功能减退及心血管疾病者。所有患者均签署知情同意书。将 90 例患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 45 例,其中观察组男 23 例,女 22 例,平均年龄(63.95±8.04)岁;对照组中男 20 例,女 25 例,平均年龄(61.63±7.42)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。本研究获得本院伦理委员会批准。

表 1 患者一般资料比较

Table 1 Demographic characteristics of the patients at baseline

组别	n/例	年龄/岁	体质指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	舒张压/mmHg	收缩压/mmHg	心率/(次·min <sup>-1</sup> )	CKD 病因/例			
							糖尿病	慢性肾小球肾炎	肾硬化	其他
对照	45	61.63±7.42	23.17±2.82	74.64±6.49	125.28±22.21	72.2±8.90	6	22	13	4
观察	45	63.95±8.04	24.07±2.86	77.42±9.15	125.28±22.21	73.9±6.80	9	20	14	2

### 1.2 研究方法

两组基础性治疗措施均相同。对照组给予丹参酮 II A 磺酸钠注射液(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字 H31022558,规格 2 mL:10 mg) 10 mL 于 250 mL 生理盐水中稀释静滴,1 次/d。观察组在对照组用药基础上加用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051407,规格 10 mg) 10 mg/d。两组疗程均为 6 个月。

### 1.3 观察指标

(1) 糖脂代谢功能:治疗前及治疗半年后患者来院复诊时,采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平变化情况,以及糖代谢指标:血糖、糖化血红蛋白(HbA1c);(2) 肝肾功能:比较治疗前及治疗半年后患者的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨

基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK),以及肾功能指标,eGFR 和高尿白蛋白肌酐比(UACR)。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 进行统计分析,计数资料以%表示,采用 Pearson  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后糖脂代谢指标的比较

两组患者治疗前血脂水平组间比较无统计学差异;两组患者经治疗半年后,TG、TC、LDL-C 的水平均显著下降,HDL-C 水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组 TG、TC、LDL-C 水平显著低于对照组,HDL-C 水平显著高于对照组,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );然而,两组患者的空腹血糖和糖化血红蛋白没有显著差异。见表 2。

表 2 两组治疗前后糖脂代谢指标的比较

Table 2 Comparison of the parameters of lipid and glucose metabolism between two groups

组别	时间	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%
对照	治疗前	6.58±0.75	3.68±0.68	0.97±0.15	2.38±0.62	6.15±0.57	5.61±0.86
	治疗后	4.63±0.42*	2.62±0.53*	1.06±0.34*	2.05±0.26*	6.07±0.47	5.56±0.74
观察	治疗前	6.33±0.82	3.62±0.87	0.94±0.18	2.53±0.51	6.23±0.53	5.62±0.83
	治疗后	4.35±0.37*#	2.41±0.47*#	1.12±0.51*#	1.74±0.15*#	6.05±0.41	5.58±0.73

与本组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.2 治疗前后肝肾功能的比较

经治疗半年后,两组患者的AST、ALT及反映肌肉损伤的指标CK均轻微升高,但无统计学意义;两组患者的eGFR和UACR均显著降低,同组治疗

前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );组间比较,观察组和对照组患者经治疗后的eGFR和UACR无统计学差异。见表3。

表3 两组治疗前后肾功能比较

Table 3 Comparison of renal and hepatic function between two groups

组别	时间	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	CK/(U·L <sup>-1</sup> )	eGFR/(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )	UACR
对照	治疗前	23.2±5.4	27.9±7.2	73.37±28.04	48.6±4.7	713±223
	治疗后	24.7±4.5	30.5±6.4	78.87±32.59	45.6±4.5*	621±210*
观察	治疗前	24.1±4.2	28.3±6.2	74.74±34.39	50.1±4.9	687±249
	治疗后	25.7±4.4	29.3±4.5	79.65±41.76	44.7±4.3*	587±183*

与本组治疗前比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment

## 3 讨论

心血管事件是CKD患者死亡的主要原因。因此,一级和二级预防心血管疾病是CKD患者的首要目标。流行病学研究表明TC、LDL-C、HDL-C与未来心血管事件密切相关<sup>[10-11]</sup>。他汀类药物对高脂血症患者的心血管风险和死亡率的降低作用已有报道<sup>[12-13]</sup>,本研究旨在探讨他汀类药物联合丹参酮对CKD患者的降脂作用,以及患者能否从中获益,延缓疾病进展。本研究中,与对照组比较,阿托伐他汀与丹参酮联用对CKD伴有高脂血症患者白蛋白尿,eGFR的作用无显著差异。此外,对影响eGFR或UACR的临床因素进行Logistic回归分析,结果表明LDL-C与eGFR或UACR变化间无显著相关性。认为这可能与受试者的LDL-C水平有关。观察组和对照组患者的LDL-C分别为(3.62±0.87)和(3.68±0.68) mmol/L,表明受试者为“轻度”血脂异常。有研究表明高水平LDL-C在肾脏疾病进展中有着重要作用,被定义为“脂质肾毒性”<sup>[14-15]</sup>。因此,受试者“轻度”的血脂异常可能掩盖了他汀类药物对肾脏潜在的保护作用。

本研究有以下不足之处。首先,本研究并非双盲安慰剂对照试验,由于没有安慰剂组,很难评价丹参酮以及丹参酮与他汀联用的安全性。其次,本研究样本量较小,人口特征异质性,CKD病因包括非糖肾病和糖肾病。因此,不能确定他汀类药物与丹参酮联用是否对CKD患者有效。增设安慰剂组,增加同性总体的数目是下一步的研究方向,此外,由于丹参酮可能对葡萄糖代谢,脂肪组织功能等产生影响,还需要检测丹参酮对胰岛素抵抗,脂肪因

子和内皮细胞功能等其他参数的影响。

综上所述,他汀类药物联合丹参酮改善了CKD患者的血脂异常状态;治疗期间无不良反应,但并未改善CKD患者的肾脏功能。对于高脂血症的CKD患者,应使用阿托伐他汀联合丹参酮以降低心血管事件的风险。

## 参考文献

- [1] 袁 婷, 郭兆安. 慢性肾病与血脂异常 [J]. 光明中医, 2015(04): 711-712.
- [2] 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]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [3] 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.
- [4] Kasahara M, Nakagawa T, Yokoi H, et al. Do statins play a role in renoprotection? [J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(2): 282-285.
- [5] Sanguankee A, Upala S, Cheungpasitporn W, et al. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e132970.
- [6] Nam H K, Lee S J, Kim M H, et al. Rosuvastatin attenuates inflammation, apoptosis and fibrosis in a rat model of cyclosporine-induced nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2013, 37(1): 7-15.
- [7] Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T, et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level [J]. Metabolism, 2012,

- 61(8): 1067-1072.
- [8] Taqueti V R, Ridker P M. Lipid-lowering and anti-inflammatory benefits of statin therapy: More than meets the plaque [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(7): e006676.
- [9] 赖玮婧, 刘 芳, 付 平. 慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读——从 K/DOQI 到 KDIGO [J]. *中国实用内科杂志*, 2013(06): 448-453.
- [10] Ridker P M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 607-617.
- [11] Lanktree M B, Theriault S, Walsh M, et al. HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides as risk factors for CKD: A mendelian randomization study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.011. [Epub ahead of print].
- [12] Zhao W, Zheng X L, Jiang Z N, et al. Risk factors associated with atherogenic dyslipidemia in the presence of optimal statin therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2017(248): 355-360.
- [13] Maxwell W D, Ramsey L B, Johnson S G, et al. Impact of pharmacogenetics on efficacy and safety of statin therapy for dyslipidemia [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(9): 1172-1190.
- [14] Gyebi L, Soltani Z, Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(2): 177-181.
- [15] 王 芸, 宋光耀, 刘颐轩, 等. 脂质肾毒性研究进展 [J]. *医学综述*, 2014(19): 3475-3477.