

临床研究

· 论 著 ·

强化辛伐他汀对急性冠脉综合征合并慢性肾功能不全患者肾功能的影响

武汉亚洲心脏病医院 程光辉* 谢芳 黄尾平 张劲林 韩宏伟, 武汉 430000

摘要 目的:探讨强化辛伐他汀治疗对急性冠脉综合征合并慢性肾功能不全患者肾功能的影响。方法:选择患急性冠脉综合征且 $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者 357 例纳入研究。其中接受经皮冠状动脉介入(PCI)治疗者 281 例,随机分为 2 组,组 1:强化他汀 + PCI 组(141 例);组 2:标准他汀 + PCI 组(140 例)。拒绝 PCI 治疗者 76 例,随机分为 2 组,组 3:强化他汀 + 非 PCI 组(38 例);组 4:标准他汀 + 非 PCI 组(38 例)。随访 1 年。出院前和出院后第 1、3、6、12 个月复查血生化指标。临床终点事件定义为:全因死亡、室速或室颤、新发房颤、急性肺水肿需主动脉球囊反搏、肾衰竭需血液透析、再发心肌梗死、急性脑血管意外。结果:组 1 与组 2 出院后 12 个月临床终点事件分别为 10 例和 27 例($P=0.004$);2 组 eGFR 比较,有统计学差异 [$(62.4 \pm 6.8) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ vs $(52.2 \pm 7.3) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P=0.014$]。组 3 与组 4 出院后 12 个月临床终点事件分别为 4 例和 12 例($P=0.039$);2 组 eGFR 比较,有统计学差异 [$(59.4 \pm 5.1) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ vs $(50.2 \pm 7.6) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P=0.021$]。结论:无论是否接受 PCI 治疗,强化辛伐他汀组患者的肾功能改善情况比标准辛伐他汀组好。

关键词 他汀;急性冠脉综合征;慢性肾功能不全;肾脏保护

中图分类号 R541.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200107

Effect of Intensive simvastatin therapy on renal function in patients with acute coronary syndrome and chronic renal insufficiency CHENG Guang-hui*, XIE Fang, HUANG Wei-ping, ZHANG Jing-lin, HAN Hong-wei. Wuhan Asian Heart Hospital, Wuhan 430000, China

Abstract Objective: To investigate effect of simvastatin on renal function in patients with acute coronary syndrome and chronic renal insufficiency. Methods: Patients with acute coronary syndrome, in combination with $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ were included in the study. 281 patients who agreed to receive PCI therapy, were randomly divided into two groups: group 1, receiving intensive statin therapy + PCI ($n=141$) and group 2, given standard statin therapy + PCI ($n=140$). Seventy-six patients who refused to receive PCI therapy were randomly divided into other two groups: group 3, undergoing intensive statin therapy + no PCI ($n=38$) and group 4 subject to standard statin therapy + no PCI ($n=38$). The follow-up time was one year. Blood biochemical data were detected before discharge and 1, 3, 6, 12 months after discharge. Clinical end events were defined as: all cause death, ventricular tachycardia or fibrillation, new onset atrial fibrillation, acute pulmonary edema requiring aortic balloon counterpulsation, renal failure requiring hemodialysis, recurrent myocardial infarction, and acute cerebrovascular accident. Results: After 12 months, the clinical end events in intensive statin therapy + PCI (group 1) vs standard statin therapy + PCI (group 2) were as follows: 10 cases vs 27 cases, HR: 2.922, 95% CI: 1.414-6.038, $P=0.004$; for eGFR, 62.4 ± 6.8 vs $52.2 \pm 7.3 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P=0.014$. Meanwhile, the clinical end events in intensive statin therapy + no PCI (group 3) vs standard statin therapy + no PCI (group 4) were as follows: 4 cases vs 12 cases, HR: 3.300, 95% CI: 1.064-10.236, $P=0.039$; for eGFR, 59.4 ± 5.1 vs $50.2 \pm 7.6 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P=0.021$. Conclusion: The renal function of intensive simvastatin groups was better than that of the standard simvastatin groups whether or not receiving PCI therapy.

Key words Statin; Acute coronary syndrome; Chronic renal insufficiency; Renal protection

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是冠心病的独立危险因素,往往意味着更为严重的冠脉病变^[1]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中,同时合并 CKD 者高达 31.8%^[2]。其住

院期间死亡率和 30 d 内死亡率是 ACS 不合并 CKD 者的 2 倍^[2]。他汀类药物不仅有心血管保护作用,也有肾脏保护作用^[3],尤其是联合水化能有效预防造影剂肾病^[4]。肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)每升高 1 mL/min,主要心血管事件(major cardiovascular events, MCVES)下降 2.7%^[3]。

* 通信作者:程光辉, E-mail: chgh16888@163.com

ACS合并CKD的患者,临床治疗决策复杂多变。本文探讨强化辛伐他汀治疗对ACS合并CKD患者肾功能的影响。

资料与方法

一般资料 本研究是一个前瞻性、随机对照试验。选取2015年1月~2018年1月在武汉亚洲心脏病医院就诊的患者,按照非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2016)^[5,6],非ST段抬高急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation ACS, NSTEMI-ACS)包括不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死,表现为:①典型胸痛;②胸痛发作时记录到ST段下移(表现为2个或2个以上相邻导联ST段下移 $\geq 0.1\text{mV}$);或一过性ST段抬高和T波改变;或倒置的T波伪正常化。③ $30\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) \leq \text{eGFR} < 60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 。 $\text{eGFR} = 186 \times \text{Scr} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 0.742(\text{女性})^{[7]}$ 。总共357例患者纳入研究。

分组 根据《非ST段抬高急性冠脉综合征诊断和治疗指南》2012版,所有患者均被建议行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)。281例接受手术,纳入PCI组;76例明确表示拒绝,已在知情同意书上签字,纳入非PCI组。PCI组患者随机分为2组,分别为组1(141例):强化他汀+PCI组;组2(140例):标准他汀+PCI组;非PCI组患者随机分为2组,分别为组3(38例):强化他汀+非PCI组;组4(38例):标准他汀+非PCI组,见图1。

若无禁忌证,所有入选患者均接受双重抗血小板聚集、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotension receptor antagonist, ARB)治疗。强化他汀组(组1和组3)每晚口服

辛伐他汀40 mg(商品名:舒降之,杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20130181),标准他汀组(组2和组4)每晚口服辛伐他汀10 mg。

临床终点事件 定义为 全因死亡、室速或室颤、新发房颤、急性肺水肿需主动脉球囊反搏、肾衰竭需血液透析、再发心肌梗死、急性脑血管意外。随访时间1年。

观察指标 入院后第1天,以及出院后第1、3、6、12个月查心肌钙蛋白(cTnT)、血肌酐(Scr)、肝功能、血常规、血糖、血脂、心电图、心脏彩超。计算eGFR^[7]。

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分率、构成比表示,采用 χ^2 检验。生存曲线用COX回归函数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基线临床特征 组1与组2的基线临床特征,包括年龄、性别、基础疾病以及肾功能、肾小球滤过率、血cTnT、冠脉病变数目比较,差异均无统计学意义,见表1。组3与组4比较,2组的基线临床特征也无统计学差异,见表2。

临床终点事件 12个月随访期间,组1共有10例发生临床终点事件,组2共有27例发生临床终点事件($P = 0.004$),见图2;组3共有4例发生临床终点事件,组4共有12例发生临床终点事件($P = 0.039$),见图3。

肾小球滤过率 出院后第1、3、6、12个月,组1患者eGFR比组2高,见图4。组3患者eGFR比组4高,见图5。可见,对于ACS合并CKD患者,强化他汀能更有效改善预后。在治疗6个月后,强化他汀组肾功能的改善有统计学意义。

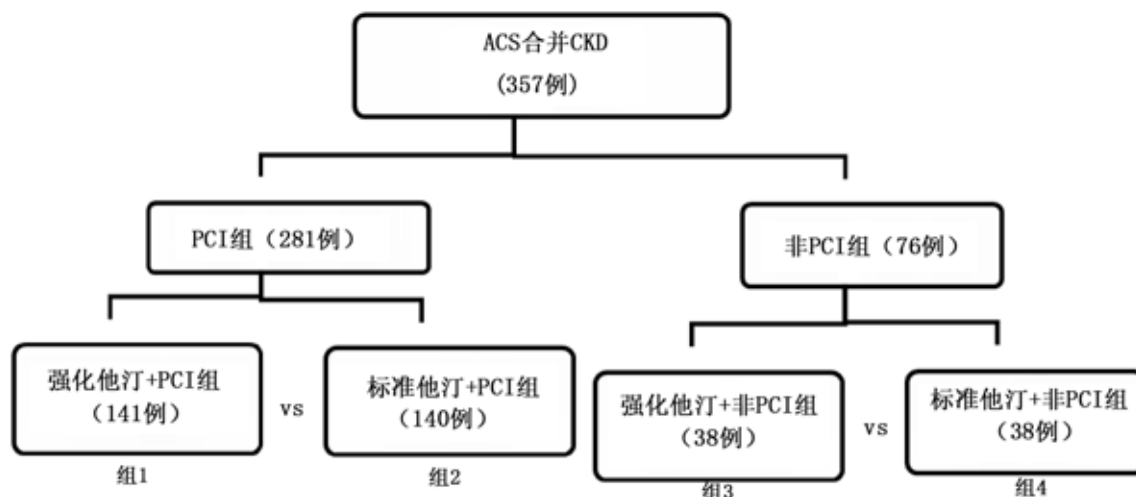


图1 入选患者分组情况

表 1 PCI 组患者基线临床特征

组别	例	年龄 (岁)	年龄 > 75 岁 [例 (%)]	男性 [例 (%)]	糖尿病 [例 (%)]	高血压 [例 (%)]
强化他汀 + PCI 组	141	64.3 ± 6.8	13 (9.2)	94 (66.7)	72 (51.1)	102 (72.3)
标准他汀 + PCI 组	140	63.9 ± 7.2	15 (10.7)	101 (72.1)	84 (60.0)	97 (69.3)
组别	例	高胆固醇血症 [例 (%)]	吸烟 [例 (%)]	LVEF (%)	cTnT (ng/mL)	Scr (μmol/L)
强化他汀 + PCI 组	141	110 (78.0)	80 (56.7)	50.4 ± 7.6	17.4 ± 6.3	114.9 ± 6.7
标准他汀 + PCI 组	140	98 (70.0)	76 (54.3)	48.7 ± 9.2	20.8 ± 4.9	109.2 ± 8.1
组别	例	eGFR [mL/(min · 1.73m ²)]	左主干 [例 (%)]	冠脉病变数 [例 (%)]		
				三支病变	双支病变	单支病变
强化他汀 + PCI 组	141	49.7 ± 6.8	7 (5.0)	36 (25.5)	48 (34.0)	50 (35.5)
标准他汀 + PCI 组	140	45.6 ± 7.9	10 (7.1)	44 (31.4)	39 (27.9)	47 (33.6)

表 2 非 PCI 组患者基线临床特征

组别	例	年龄(岁)	年龄>75岁 [例(%)]	男性 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高血压 [例(%)]
强化他汀+非 PCI 组	38	61.8±8.2	4(10.5)	27(71.1)	20(52.6)	20(52.6)
标准他汀+非 PCI 组	38	63.1±9.5	3(7.9)	20(52.6)	16(42.1)	14(36.8)

组别	例	高胆固醇血症 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	LVEF (%)	cTnT (ng/mL)	Scr (μmol/L)	eGFR [mL/(min·1.73m ²)]
强化他汀+非 PCI 组	38	26(68.4)	16(42.1)	48.7±10.2	20.6±5.5	104.7±7.3	46.7±5.4
标准他汀+非 PCI 组	38	21(55.3)	10(26.3)	50.3±8.4	18.7±6.5	109.0±8.5	44.9±7.1

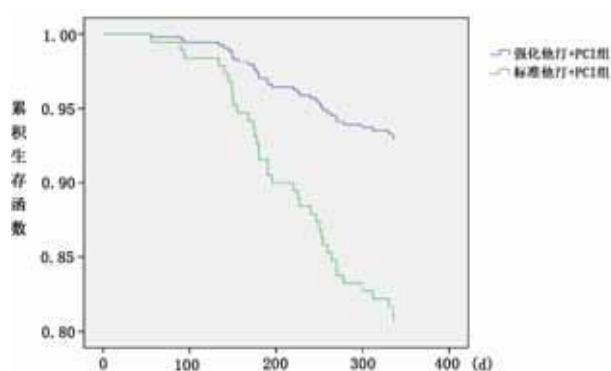


图 2 PCI 组非临床终点事件

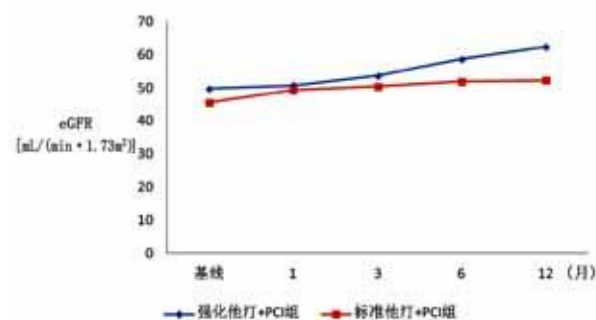
注:与标准他汀 + PCI 组比较, * $P < 0.05$

图 4 PCI 组患者中强化他汀对 eGFR 的影响

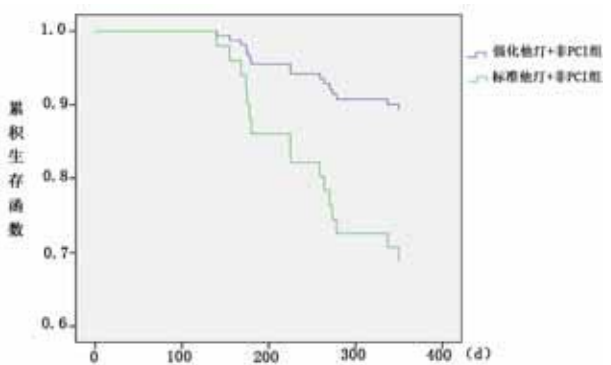


图 3 非 PCI 组临床终点事件

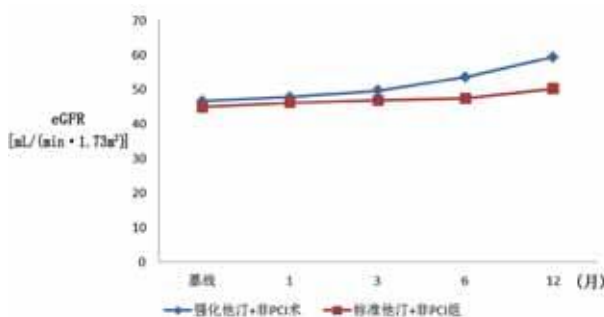
注:与标准他汀 + 非 PCI 组比较, * $P < 0.05$

图 5 非 PCI 组患者中强化他汀对 eGFR 的影响

讨 论

ACS 合并 CKD 患者,不同于慢性肾小球肾炎所导致的肾功能不全,其肾脏病变基础是缺血性肾病^[8]。慢性缺血性肾病(chronic ischemic renal disease, CIRI)是肾动脉及其分支、肾小动脉粥样硬化、狭窄或阻塞,肾血液动力学改变而致肾小球滤过率降低的 CKD。

CIRI 的主要病理改变^[8]包括肾小管、肾血管及肾小球等部位损伤,以肾小管损伤最显著,慢性缺血可逐渐发生“肾单位硬化”,或斑片状肾皮质瘢痕形成(由萎缩的肾小管及硬化的肾小球组成),并逐渐导致肾缺氧及肾脏对缺氧的调节性反应受损。并引起炎症反应,诱导单核细胞浸润,肾小管炎及纤维化等。

PCI 对 ACS 合并 CKD 患者的预后有明显影响。本研究中辛伐他汀能改善 ACS 患者的肾功能指标,而强化辛伐他汀更有效,与是否接受介入治疗无关。早期肾功能的改善,可能因为他汀具有血管内皮舒张功能^[9],有利于肾血流灌注。长期效应可能因为他汀能逆转肾动脉粥样硬化,抑制炎症反应,减轻增殖效应^[10, 11]。强化他汀治疗中,他汀的剂量增加 1 倍,其低密度脂蛋白胆固醇仅降低 6%^[12],而肾功能进一步改善,提示他汀具有非血脂依赖性的肾脏保护作用。他汀能减轻肾脏损害和蛋白尿,既通过降脂治疗发挥肾脏保护作用,也有独立于降脂之外的作用^[13]。

参 考 文 献

- Widimsky P, Rychlik I. Renal disease and acute coronary syndrome [J]. Heart, 2010, 96(1): 86-92.
- Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project [J]. Arch Intern Med. 2010. 170(10): 888-95.
- Shepherd J, Breazna A, Deedwania PC, et al. Relation between change in renal function and cardiovascular outcomes in atorvastatin-treated patients (from the Treating to New Targets [TNT] Study) [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(8): 1199-1205.
- 徐猛, 许良兰, 章福彬, 等. 阿托伐他汀联合水化预防冠状动脉介入术后造影剂肾病的临床研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(6): 472-475.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016). 中华心血管病杂志 [J]. 2017, 45(5): 359-376.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate [J]. N Engl J Med, 2006. 354(23): 2473-2483.
- 毕增祺, 郑法雷. 慢性缺血性肾病的临床表现与主要病理生理改变 [J]. 中华内科杂志, 2000, (6): 58-59.
- van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(11): 2152-2157.
- Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(6): 601-609.
- 苏海燕, 蒋敏. 阿托伐他汀联合缬沙坦和依那普利治疗高血压肾病的临床疗效分析 [J]. 内科急危重症杂志. 2015, 21(2): 122-124.
- 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 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.
- Tuñón J, Badimón L, Bochaton-Piallat ML, et al. Identifying the anti-inflammatory response to lipid lowering therapy: a position paper from the working group on atherosclerosis and vascular biology of the European Society of Cardiology [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(1): 10-19.

(2018-06-12 收稿 2020-01-14 修回)

《内科急危重症杂志》2020 年各期重点号

第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液病及风湿性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病