

他汀类药物治疗肾脏疾病研究进展

高绪霞 综述, 张道友 审校

(皖南医学院附属弋矶山医院肾内科, 安徽省芜湖市 241000)

[关键词] 内科学; 他汀类药物对肾脏疾病的治疗作用; 综述; 他汀类药物作用; 肾脏疾病

[摘要] 他汀类药物具有多方面的药理作用,在肾脏疾病中广泛应用,具有保护肾小球、肾小管,减少肾移植排斥反应,降低晚期肾脏疾病(ESRD)病人冠心病发病率和死亡率等作用。

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

他汀类药物,是公认的高效降脂药,已广泛应用于临床,其降脂作用是通过抑制 3-羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶(胆固醇合成途径的限速酶),减少甲羟戊酸(MVA)的生成,从而抑制胆固醇的合成,使血液中总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量下降。近年的研究表明他汀类药物除了降脂作用外,尚有抗炎、抗氧化、抗增殖和抗血栓作用。由于肾脏疾病中常伴高血脂血症,降脂治疗已成为肾脏疾病治疗的重要部分,随着他汀类药物应用的范围扩大,人们对其在肾脏疾病中的作用、副作用及与其他药物的相互作用有了进一步的认识,本文对此作一综述。

1 对肾脏疾病的治疗作用

1.1 降低晚期肾脏疾病病人冠心病发病率和死亡率

晚期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)病人的冠心病(CHD)发病率和死亡率均比普通人群高,肾脏疾病时普遍存在的血脂异常是原因之一。由于脂代谢的关键酶缺乏或功能异常,导致甘油三酯代谢异常和胆固醇转运失常,进而导致含甘油三酯和胆固醇成分的极低密度脂蛋白(VLDL)和含胆固醇成分的低密度脂蛋白(LDL)、脂蛋白(a)、中密度脂蛋白(IDL)积聚,高密度脂蛋白(HDL)降低^[1,2]。上述脂蛋白的异常均是 CHD 的独立危险因素,其中 IDL 是血液透析病人动脉粥样硬化的一项独立危险因素^[3]。

研究表明,降脂治疗能明显降低肾功能衰竭病人 CHD 发病率和死亡率^[1]。Nishizama 等^[3]的研究发现,他汀类药物有效降低 IDLC 和 LDL-C(均为 31%),而贝特类及烟酸则无降低 LDL 和 IDL 作用,IDL 是慢肾功能衰竭病人的主要降脂目标,因此,应用他汀类药物最为合适。Seliger 等^[4]对美国数据系统中透析发病率和死亡率进行了分析,随机选择一组 1996 年开始透析的病人 3 716 人,362 人应用他汀药物,年死亡率是 143/1000,未用他汀药物是 202/1000。分析结果表明:他汀类药物与 ESRD 病人总死亡率和心血管特异死亡率的危险性独立相关,而贝特类降脂药则与降低死亡率无关。

1.2 保护肾小球,延缓肾小球疾病的进展

[收稿日期] 2003-08-01

[修回日期] 2003-11-29

[作者简介] 高绪霞,女,1969 年生,汉族,安徽省六安市人,硕士研究生,联系电话 13966011501,0553-5858984(宅)。张道友,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。

新近研究表明他汀类药物具有多方面的肾保护作用,其机制可能是降脂及降脂之外作用的综合效应。Park 等^[5]的研究较为详尽,应用西立伐他汀治疗血管紧张素 II(Ang II)依赖动物模型(人肾素-血管紧张素原转基因鼠,即 dTGR 鼠)共 3 周,未治疗组 dTGR 鼠出现高血压、心脏肥厚、肾功能损害、白蛋白尿增加、局灶皮质硬化等改变,免疫组织化学检测发现小血管内皮、中层、肾小球、入球小动脉和渗出细胞中的诱生型一氧化氮合酶(iNOS)表达增加,磷酸化细胞外信号调节酶(P-ERK)增加,核因子 κ B(NF- κ B)和活性蛋白 1 被激活。西立伐他汀治疗组的收缩压、血肌酐和白蛋白尿均较对照组显著下降,血脂水平未降。细胞内黏附分子 1 和血管黏附分子 1 表达消失,中性粒细胞和单核细胞渗出明显减少,ERK 磷酸化减少,NF- κ B 活性下降。体外实验证明西立伐他汀可完全阻止 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞的 ERK 磷酸化。由此可见,西立伐他汀可减轻炎症和细胞增殖,减少 iNOS 的诱生,从而减轻细胞损害。

Danesh 等^[6]的研究表明:他汀类药物抑制高糖诱导的系膜细胞增殖,为糖尿病肾病应用他汀类药物提供了分子学基础。糖尿病肾病早期特征之一是高糖引起肾小球系膜细胞增殖,西立伐他汀通过阻断甲羟戊酸途径,减少类异戊二烯物质生成,抑制 Rho GTP 酶类异戊二烯化,抑制 Rho GTP 酶的表达,使 Rho GTP 酶诱导的 CDK 抑制物 P21 蛋白增加,导致 CDK4 和 CDK2 水平下降,从而抑制系膜细胞的增殖。

他汀类药物除了明显的抗炎、抗纤维化、抗系膜细胞增殖作用外,尚具有降低蛋白尿作用。Nakamura 等^[7]的临床研究表明西立伐他汀可使高脂血症慢性肾小球肾炎(CGN)病人尿蛋白下降,尿足突状细胞分泌减少,有利于高脂血症 CGN 病人受损足突状细胞的恢复。Buemi 等^[8]证明了氟伐他汀有抗 IgA 肾病的中等度蛋白尿作用。Park 等^[6]的研究中,西立伐他汀使蛋白尿降低 60%。但有关他汀药物对肾病综合征大量蛋白尿的作用尚未见报道,有待进一步研究。

1.3 保护肾小管

Zoger 等^[9]对急性肾功能衰竭大鼠(甘油诱导肌红蛋白尿、热休克和大肠杆菌 E 毒素血症)进行研究,结果发现,脓毒血症与热休克均可诱导肾皮质游离胆固醇和胆固醇酯含量增加,热休克和肌红蛋白尿可增加肾脏 HMG-CoA 还原酶

及热休克蛋白(HSP-72)的表达。在培养的近端小管(HK-2)中加入氧化剂也使HMG-CoA还原酶表达增加。他汀类药物使胆固醇含量下降,使肌红蛋白尿一急性肾功能衰竭的严重程度降低。他汀类药物能减少甘油诱导的肾外组织损害(肌溶解/LDH释放),是他汀类药物全身性抗炎作用在肾脏的表现。

Vrtovnik 等^[10]的研究则表明他汀类药物可直接抑制近端肾小管上皮细胞(PTC)的增殖,进一步研究发现,他汀类药物抑制P21ras蛋白在PTC质膜的锚定,最终减少c-fos、c-jun蛋白的表达,使活化核转录因子-1(AP-1)的活性下降,AP-1的活性与细胞生长密切相关,从而使PTC增殖受抑。

1.4 降低肾移植的排异反应

他汀类药物调节免疫反应,抑制抗体依赖细胞毒作用和自然杀伤细胞的细胞毒作用,减轻免疫损伤,增强肾移植后免疫抑制治疗作用,有效减少器官移植后的排异反应^[11,12]。

2 他汀药物的副作用

他汀药物的毒副作用主要是肝脏和肌肉的损害,可引起谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)升高。不同他汀类药物对肝脏的毒性不同,且与药物剂量有关,停药后可恢复,目前为止,尚未发现他汀类药物引起严重的肝功能损害^[1]。

自从“拜司亭停销”事件发生后,他汀类药物引起肌病甚至横纹肌溶解,导致急性肾功能衰竭的严重副作用受到广泛地重视。新近研究表明他汀类药物引起横纹肌溶解的机制与血液中他汀类药物活性增强有关,易诱发这一副作用的可能因素有:①他汀类药物与抑制肝脏转化的药物如环孢霉素等合用^[13];②他汀类药物与其它降脂药物如贝特类和烟酸合用;③给药过多;④已有肝肾功能损害,使他汀类药物肝脏转化和排泄受抑。其它易发因素有:女性、电解质紊乱、感染及外伤^[14]。不同他汀类药物发生横纹肌溶解的危险性是不同的,普伐他汀和氟伐他汀可能性最小,其原因部分在于它们与多数他汀类药物不同,不经细胞色素P450系统3A4途径代谢。

3 他汀药物与肾脏疾病常用药物的相互作用

3.1 抗凝药物

肾病综合征常并发高凝状态、高脂血症,需要抗凝和调脂治疗,口服抗凝药华法林与血浆蛋白结合率高(90%~99%),易与其它药物发生相互作用,洛伐他汀、普伐他汀与香豆素类合用不影响前者的生物利用度,但可升高后者的血药浓度,易引起出血现象,合用时,华法林剂量应减少。阿托伐他汀与华法林间无明显相互作用,合用时剂量不变^[16]。

3.2 免疫抑制剂

他汀类药物可增强免疫抑制治疗作用,但有报道阿托伐他汀和环孢霉素合用时出现急性横纹肌溶解,Vlahakos等^[13]也报道心脏移植病人应用西立伐他汀和环孢霉素出现严重横纹肌溶解和急性肾功能衰竭。

3.3 其它药物

他汀药物与其它降脂药合用时,肌病及横纹肌溶解发生率增加^[16-18]。洛伐他汀与新霉素合用、阿托伐他汀与夫地西酸合用^[19]、洛伐他汀与伊曲康唑合用均可引起横纹肌溶解。总体来看,他汀类药物中,普伐他汀应用历史较长,降脂疗效

肯定,耐受性好,毒副作用发生率低,与其他药物相互作用少,引起肌病及横纹肌溶解的危险最小,同贝特类联合应用时对肝脏的损害不大。虽然降脂作用不及第二代和第三代他汀类药物,但安全性较高。

他汀类药物通过抑制HMG-CoA还原酶,不仅降低胆固醇含量,而且减少甲羟戊酸代谢途径中间产物的合成,这些中间产物是细胞信号转导及细胞间复杂联系的重要介质,包括异戊烯焦磷酸,多萜醇,异戊烯腺嘌呤等,他汀类药物通过对上述物质的影响,发挥抗炎、抗氧化、抗增殖和保护内皮等功能,对肾脏疾病中出现的高脂血症、蛋白尿、炎症、纤维化过程均有影响,虽有一定的毒副作用,但发生率低,展示了他汀类药物在肾脏疾病应用中的广阔前景。

【参考文献】

- [1] Mathur S, Devaraj S, Jialal I. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11 (2): 141-147
- [2] Warner C, Krane V, Metzger T, Quaschnig T. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol*, 2001, 14(Suppl 4):S76-80
- [3] Nishizawa Y, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H. Effects of lipid-lowering drugs on intermediate-density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int Suppl*, 1999, 71 (Suppl): S134-136
- [4] Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Shernard DJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int*, 2002, 61 (1): 297-304
- [5] Park JK, Muller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebeler A, Schmidt F, et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int*, 2000, 58(4):1420-430
- [6] Danesh FR, Sadeghi MM, Anuro N, Philips C, Zeng L, Lin S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (12): 8 301-305
- [7] Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Inoue T, Shimada N, et al. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 (5): 798-802
- [8] Buemi M, Allegra A, Corica F, Aloisi C, Giacobbe M, Pettinato G, et al. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 67 (4): 427-431
- [9] Zager RA, Johnson A. Renal cortical cholesterol accumulation is an integral component of the systemic stress response. *Kidney Int*, 2001, 60(6):2299-310
- [10] Vrtovnik F, Couette S, Prie D, Lallemand D, Friedlander G. Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21ras activated, AP-1-dependent pathway. *Kidney Int*, 1997, 52 (4):1 016-027
- [11] Wheeler DC. Statins and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998, 7 (5): 579-584
- [12] Wheeler DC. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins? *Drugs*, 1998, 56 (4): 517-522
- [13] Vlahakos DV, Manginas A, Chlidou D, Zamanika C, Alivizatos PA. Itraconazole-induced rhabdomyolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient treated with simvastatin and cyclosporine. *Transplantation*, 2002, 73 (12): 1 962-964
- [14] Muscare A, Puddu GM, Puddu P. Lipid-lowering drugs: are adverse effects predictable and reversible? *Cardiology*, 2002, 97 (3): 115-121
- [15] Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anti-coagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37 (11): 1 062
- [16] Schjott J. Statins and muscular adverse effects. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2000, 120 (30): 3 729
- [17] Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA*, 1990, 264 (1): 71
- [18] Benningham RP, Whitsett TB, Smart ML, Nowak DP, Scalley RD. Rhabdomyolysis in a patient receiving the combination of cerivastatin and gemfibrozil. *Am J Health*, 2000, 57 (5): 461
- [19] Wenisch C, Krause R, Fladerer P, El Menjawi I, Pohanka E. Acute rhabdomyolysis after atorvastatin and fusidic acid therapy. *Am J Med*, 2000, 109 (1): 78

(此文编辑 胡必利)