[文章编号] 1007-3949(2013)21-01-0057-06 ·临床研究·

阿托伐他汀对维持性血液透析患者心血管的保护作用

李开龙[1], 熊昆林[2], 李柱宏[1], 罗香国[2], 林利容[1], 李开斌[1], 何娅妮[1]
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所 1. 肾内科, 2. 影像中心, 重庆市 400042)

[关键词] 阿托伐他汀; 维持性血液透析; 血管钙化; 心血管事件; 保护作用

[摘 要] **目的** 观察阿托伐他汀对维持性血液透析患者心血管的保护作用。**方法** 新导入维持性血液透析患者 100 例,随机分成阿托伐他组 50 例和对照组 50 例。常规方法检测两组患者研究前后血色素、血脂、肝肾功能、心肌损伤标志物和动态血压的变化,64 排螺旋 CT 冠状血管成像分析两组患者研究前后冠状动脉血管狭窄程度和钙化的变化,同时比较分析两组患者心血管事件的发生率。**结果** 阿托伐他汀组在研究后冠状动脉小血管狭窄≥50% 的血管数、狭窄 <50% 的血管数和未见狭窄的血管数与研究前比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组在研究后冠状动脉小血管狭窄≥50% 的血管数和狭窄 <50% 的血管数均显著多于研究前($P<0.05$),未见狭窄的血管数则显著少于研究前($P<0.05$)。两组患者冠状动脉钙化积分在研究前差异无统计学意义($P>0.05$),阿托伐他汀组研究后冠状动脉钙化积分与研究前比较无显著性增加($P>0.05$),但对照组研究后冠状动脉钙化积分与研究前比较显著增加,与阿托伐他汀组研究前、研究后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。心肌损伤标志物在阿托伐他汀组研究后水平也显著低于研究前、且显著低于对照组研究后水平($P<0.05$),同时,对照组患者心血管事件的发生率显著高于阿托伐他汀组患者($P<0.05$)。**结论** 阿托伐他汀可能通过抑制冠状动脉血管钙化和/或降低血脂对新导入维持性血液透析患者的心血管产生保护作用。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Protective Effection of Atorvastatin on Cardiovascular in Maintenance Hemodialysis Patients

LI Kai-Long[1], XIONG Kun-Lin[2], LI Zhu-Hong[1], LUO Xiang-Guo[2], LIN Li-Rong[1], LI Kai-Bin[1], and HE Ya-Ni[1]
(1. *Department of Nephrology*, 2. *Imaging Center*, *Research Institute of Surgery*, *Daping Hospital*, *Third Military Medical University*, *Chongqing* 400042, *China*)

[**KEY WORDS**] Atorvastatin; Maintenance Hemodialysis; Vascular Calcification; Cardiovascular Events; Protective Effection

[**ABSTRACT**] **Aim** To investigate the protective effection of atorvastatin on cardiovascular in maintenance hemodialysis patients. **Methods** The new import maintenance hemodialysis (MHD) patients (100 cases) were randomly divided into atorvastatin treatment group ($n=50$) and control group ($n=50$). Before and after the study, hemoglobin, serum lipids, liver and kidney function, and markers of myocardial damage in patients of the two groups were detected with conventional method, dynamic blood pressure changes were also monitored. Before and after the study, changes of coronary vascular stenosis and calcification in patients of the two groups were analyzed by 64 row spiral CT coronary angiography. At the same time, the incidence of cardiovascular events in patients of the two groups were comparatively analyzed. **Results** In atorvastatin treatment group, before and after the study, no significant differences was found in vascular number of small coronary arteries stenosis ≥50%, vascular number of small coronary arteries stenosis <50%, and vascular number of no vascular stenosis, respectively, but in control group, at the end of the study, vascular number of small coronary arteries stenosis ≥50% and vascular number of small coronary arteries stenosis <50% were obviously increased, and

[收稿日期] 2012-02-09
[基金项目] 中华医学会临床医学科研专项资金资助(09010460201)
[作者简介] 李开龙,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为慢性肾脏疾病并发症的防治,E-mail 为 likailong1966@163.com。熊坤林,博士,副主任医师,副教授,研究方向为心血管疾病的介入治疗,E-mail 为 xklin5918@china.com.cn。通讯作者何娅妮,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为慢性肾脏疾病的免疫学机制, E-mail 为 heynmail@yahoo.com。

vascular number of no vascular stenosis was distinctly decreased compared with that before the study ($P<0.05$). At the beginning of the study, there was no statistically significant difference of the average level of coronary artery calcification between the two groups ($P>0.05$). In atorvastatin treatment group, no significant increase was found in the average level of coronary artery calcification at the end of the study compared with that at the beginning of the study ($P>0.05$), but in control group, the average level of coronary artery calcification was distinctly increased after the study, compared with that before the study, and compared with that at the end of the study in atorvastatin treatment group ($P<0.05$). At the end of the study, the average level of myocardial injury markers was significantly lower than that at the beginning of the study in atorvastatin treatment group and at the end of the study in control group, at the same time, in control group, the rate of cardiovascular events was significantly higher than that in atorvastatin treatment group ($P<0.05$). **Conclusions** The cardiovascular protective effect of atorvastatin calcium on the new import MHD patients was probably carried out through inhibition of coronary vascular calcification and/ or lipid lowering.

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的高发生率和由此引起的高死亡率是慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者死亡的主要原因[1],CKD 患者动脉粥样硬化的发生除与高血压、吸烟、糖尿病和血脂紊乱等传统的危险因素有关外,还与贫血、骨与矿物质代谢紊乱、炎症和氧化应激等非传统危险因素相关[2]。众所周知,他汀类药物治疗血脂紊乱可显著降低普通人群 CVD 的发生率和死亡率[3]。但在 CKD 患者,除肾病综合征合并显著血脂紊乱外,其它 CKD 患者血脂紊乱并不严重,因此,依赖他汀类药物的调脂作用减低 CKD 患者 CVD 的发生率和死亡率获益有限,但他汀类药物降脂作用以外的心血管保护作用,尤其是其抑制血管钙化的作用可能是 CKD 患者使用他汀类药物获益的重要机制,因为他汀类药物有阻止血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖等非降脂功效[4],他汀类药物可通过抑制 VSMC 的增殖和迁移减轻血管内膜的超常增生[4,5],其机制可能是,他汀类药物通过上调周期素依赖性蛋白激酶抑制剂 p53[4]、p21、p16 和 p27 的表达诱导细胞周期 G0/G1 期阻滞,最终抑制了细胞增殖,其中 p53 可能发挥重要作用。据此,我们推测,对于 CKD 维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者的心血管系统,他汀类药物可能通过上调血管平滑肌细胞 p53 的表达、抑制 VSMC 的增殖和成骨样分化,从而减轻血管钙化的发生,达到保护心脑血管系统的目的。本研究通过平行对照研究,观察阿托伐他汀对 MHD 患者冠状动脉血管的保护作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2008 年 10 月 ~2011 年 6 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科新导入行 MHD 的 CKD 5 期患者 100 例,简单随机法分为研究组 50 例和对照组 50 例。有下列情形之一者不作为入选病例:①进入研究前已发生过心血管事件的患者;②进入研究前明确诊断有冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者;③进入研究前左心室射血分数 <50% 的患者;④进入研究前已进行过血液透析滤过、血液滤过或腹膜透析治疗的患者;⑤有明确慢性阻塞性肺疾病的患者;⑥存在严重感染的患者;⑦合并肝损害的患者;⑧有甲状腺功能亢进病史的患者。两组病例入选时在年龄、性别、尿毒症基础病、血压控制水平、血色素水平、血脂、肝肾功能、心肌损伤标志物、凝血像、基础用药、血液透析时间和频率、基础心血管状况等方面均具有可比性。两组 MHD 治疗方法:每周 3 次,每次治疗时间 4 h,血液流速 250 ~ 300 mL/min,透析液(钙离子浓度 1.25 mmol/L)流速 500 mL/min,采用聚砜膜高通量 F6 滤过器,瑞典金宝 AK-100 透析机。

1.2 研究方法

阿托伐他汀组患者给予 20 mg/d 阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司产品,批准文号:国药准字 J20030120,中国大连),口服;对照组患者不服用任何降脂药物,两组其他治疗具有可比性。研究过程中,任何增加和/或减少使用降脂药物的病例均被剔除,非心血管事件死亡的病例、改变 MHD 处方的病例亦被剔除。研究周期 6 个月。

1.3 观察内容

1.3.1 动态血压监测　每月监测 1 次。

1.3.2 血色素、血脂、肝肾功能、心肌损伤标志物和动态心电图监控　2 月 1 次,患者有心血管事件的临床表现时随时进行相关检测。

1.3.3 64 排螺旋 CT 冠状血管成像和冠状动脉钙化积分分析　研究开始和 6 个月各 1 次。64 排 CT 心血管造影(cardiac angiography, CAT)及冠状动脉造影(coronary arteriongraphy, CAG)检查与影像分

析使用 64 排螺旋 CT(德国西门子公司生产)。电影扫描,层厚 2.5 mm,每层扫描时间 0.8 s,层距 10 mm,12 kV,250 mA。图像于扫描后进行重建,矩阵 512×512,视野 25 cm,像素 0.26 mm。要求患者于 1 次屏气时完成扫描。之前需要连接心电图,使其与图像采集同步记录。血管狭窄程度评分方法:CTA 影像均输入 Leonardo 工作站以 Vessel view 软件作图像后处理,筛选出图像质量最佳者用于血管评价。由两位有经验的心血管介入医师按 Jerkin's 常规方法独立进行。根据造影血管直径采用软件计算血管直径并选取符合标准的血管,冠状动脉管直径减少≥50% 定义为有意义的狭窄,轻度狭窄 < 50%。血管钙化的测定[6]:图像于工作站将整和心电图进行选择,选择舒张期的图像作为研究对象,用 Netra MD(SClmage Inc)冠状动脉钙化分析软件对冠状动脉钙化的部位、数量、密度、体积进行测量分析。冠状动脉壁 CT 值≥130 Hu 为冠状动脉钙化阈值。观察记录每次扫描冠状动脉显示的情况。图像中可标出所有血管的名称,在本研究中仍将对角支的钙化归入左前降支、钝圆支计入回旋支,因此仍为 4 大组:左主支、左前降支、回旋支和右冠状动脉。

1.3.4 各组心血管事件的发生率和死亡率 心血管事件包括心源性死亡(除外有明确非心源性病因的所有死亡)、心肌梗死(新出现的病理性 Q 波,肌酸激酶升至正常上限 2 倍以上,同时肌酸激酶同工酶也升高至正常值以上;或肌酸激酶水平升高超过正常上限 2 倍,但无新出现的异常 Q 波)、泵衰竭 3 级以上、心源性休克、室颤或室扑、心脏破裂、需介入治疗(包括冠状动脉内溶栓和支架置入)[7]。

1.4 统计学方法

所有数据经 SPSS11.5 统计软件处理,血色素、血脂、肝肾功能、心肌损伤标志物、64 排 CT 血管冠状动脉管腔内径和钙化值等结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,研究前后和组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,差异显著性水平设为 $P<0.05$。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较

两组初次入选病例各为 50 例,阿托伐他汀组脱落 3 例,其中 1 例转异地治疗,2 例 MHD 模式改变;对照组脱落脱落 6 例,其中 1 例放弃治疗,2 例转异地治疗,3 例改变 MHD 模式。最终完成研究的病例阿托伐他汀组 47 例,对照组 44 例(表 1)。

表 1. 两组患者一般临床资料的比较

Table 1. Comparison of general clinical data of the patients in the two groups

项 目	阿托伐他汀组 (n=47)	对照组 (n=44)
男/女(例)	26/21	24/20
年龄(岁)	47.1±25.2	46.4±26.6
CKD 基础病		
慢性肾炎(例)	25(53.2%)	23(52.3%)
糖尿病(例)	17(36.2%)	16(36.4%)
多囊肾(例)	2(4.3%)	2(4.5%)
其它(例)	3(6.4%)	3(6.8%)
收缩压(mmHg)	128.4±17.6	130.2±18.8
舒张压(mmHg)	80.7±17.3	82.0±16.7
血红蛋白(g/L)	11.7±3.3	11.5±3.8
血浆白蛋白(g/L)	31.8±9.2	32.6±10.5
降压药物		
ACEI(例)	14(29.8%)	14(31.8%)
ARB(例)	17(36.2%)	17(38.6%)
CCB(例)	28(59.6%)	25(564.8%)
β 受体阻滞剂(例)	8(17.0%)	7(15.9%)
其它(例)	5(10.6%)	4(9.1%)
他汀类药物(例)	13(27.7%)	12(29.5%)
rHEPO(u/w)	4713.3±1935.2	4692.7±20468.3
$1,25(OH)_2D_3$(μg/w)	1.5±0.25	1.5±0.25
钙剂(g/d)	0.5±0.1	0.5±0.1

2.2 血色素、肝肾功能、血脂和心肌损伤标志物水平比较

研究前,两组血色素、肝肾功能、血脂和心肌损伤标志物水平差异无统计学意义($P>0.05$);两组研究前与研究后以及两组研究后血色素和肝肾功能水平差异也无统计学意义($P>0.05$);对照组研究后甘油三酯(triglyceride,TG)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)水平与研究前比较差异无统计学意义($P>0.05$),而阿托伐他汀组研究后 TG 和 LDL 水平较研究前显著降低($P<0.05$),超敏肌钙蛋白水平在阿托伐他汀组研究后显著低于研究前及对照组研究后($P<0.05$;表 2)。

表 2. 两组患者血色素、肝肾功能、血脂和心肌损伤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of hemoglobin, liver and kidney function, blood lipids and markers of myocardial injury of patients in the two groups

项　目	阿托伐他汀组		对照组	
	研究前	研究后	研究前	研究后
Hb(g/L)	11.7 ± 3.3	11.5 ± 2.8	11.5 ± 3.8	10.7 ± 3.6
ALB(g/L)	31.8 ± 9.2	32.8 ± 7.6	32.6 ± 10.5	31.6 ± 9.7
AST(U/L)	23.8 ± 11.5	25.1 ± 10.4	22.7 ± 12.1	23.3 ± 8.8
ALT(U/L)	25.4 ± 12.5	26.3 ± 13.3	24.2 ± 15.2	23.8 ± 13.7
TC(mmol/L)	5.7 ± 2.2	3.8 ± 2.7	5.5 ± 2.5	5.8 ± 2.3
TG(mmol/L)	1.5 ± 0.5	1.1 ± 0.5[a]	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.7
LDL(mmol/L)	2.8 ± 1.6	2.4 ± 1.4[a]	2.7 ± 1.7	2.5 ± 1.5
HDL(mmol/L)	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3
BUN(mmol/L)	22.5 ± 11.3	25.8 ± 14.2	20.6 ± 11.7	24.3 ± 13.4
肌酐(μmol/L)	883.2 ± 187.2	912.2 ± 210.1	868.5 ± 206.9	903.3 ± 235.3
超敏肌钙蛋白(μg/L)	0.085 ± 0.047	0.064 ± 0.036[ab]	0.082 ± 0.051	0.091 ± 0.033

a 为 $P<0.05$,与阿托伐他汀组研究前比较;b 为 $P<0.05$,与对照组研究后比较。

2.3　冠状动脉小血管狭窄程度比较

阿托伐他汀组研究后冠状动脉小血管狭窄≥50%的血管数、狭窄<50%的血管数和未见狭窄的血管数与研究前比较差异无统计学意义($P>0.05$);但对照组研究后冠状动脉小血管狭窄≥50%的血管数和狭窄<50%的血管数显著多于研究前($P<0.05$),而未见狭窄的血管数则显著少于研究前($P<0.05$;表3)。

表 3. 两组患者研究前后冠状动脉小血管狭窄程度比较

Table 3. Comparison of numbers of small coronary artery stenosis before and after study in the two groups

项　目	阿托伐他汀组		对照组	
	研究前	研究后	研究前	研究后
冠状动脉小血管数(支)	286	292	277	282
狭窄≥50%血管数	37(12.9%)	38(13.0%)	35(12.6%)	45(16.0%)[a]
狭窄<50%血管数	35(12.2%)	32(11.0%)	34(12.3%)	46(16.3%)[a]
未见狭窄血管数	214(74.8%)	222(76.0%)	208(75.1%)	136(67.7%)[a]

a 为 $P<0.05$,与对照组研究前比较。

2.4　冠状动脉钙化积分比较

研究前阿托伐他汀组、对照组冠状动脉钙化积分分别为315.5 ± 182.7和322.6 ± 196.4,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);研究后阿托伐他汀组、对照组冠状动脉钙化积分分别为328.8 ± 192.4和377.7 ± 210.2,阿托伐他汀组研究后与研究前比较冠状动脉钙化积分无显著性增加($P>0.05$),但对照组研究后与研究前比较冠状动脉钙化积分显著增加,与研究前和阿托伐他汀组研究后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5　心血管事件发生率比较

在研究6个月内,阿托伐他汀组累计发生心血管事件7次,发生率每月每人2.48次,对照组累计发生心血管事件11次,发生率每月每人4.17次,对照组心血管事件的发生率显著高于阿托伐他汀组($P<0.05$)。

3 讨 论

CVD 是 MHD 患者死亡的首要原因[1,8],传统的致动脉粥样硬化危险因素,如高血压、吸烟、糖尿病和血脂紊乱等参与了 MHD 患者 CVD 的发生,但骨与矿物质代谢紊乱、贫血、炎症和氧化应激等非传统危险因素相关则对 MHD 患者 CVD 的发生做出了突出的贡献,使得 MHD 患者 CVD 死亡率升至普通人群的 1 ~3 倍[8],其中因骨与矿物质代谢紊乱引起的异位血管(如冠状动脉)钙化是 CVD 发生率升高的重要病理基础[9,10]。前期我们研究发现,MHD 患者外周血管钙化比较普遍,而且血管钙化的发生与血管平滑肌 p53 的表达降低所导致的血管平滑肌细胞成骨样分化增加直接相关[9,11],这为我们探索控制 MHD 患者血管钙化的治疗策略提供了新思路。他汀类药物除通过降脂产生保护心血管作用外,还有非降脂依赖的心血管保护作用,但 CKD 患者使用他汀类药物是否具有心血管保护作用存在争议,目前认为,非透析依赖的 CKD 患者和肾移植患者可获益于他汀类药物,而对于 MHD 患者使用他汀类药物有研究报道可以获益(SHARP 研究)[10],也有报道无益[1,12]。本研究通过平行对照研究探讨阿托伐他汀对 MHD 患者血脂、冠状动脉狭窄、钙化和心血管事件的影响,以进一步研究他汀类药物对 MHD 患者心血管保护作用的新机制。本研究结果发现,阿托伐他汀组和对照组冠状动脉小血管狭窄数和狭窄程度在研究前处于相同水平,阿托伐他汀组研究后冠状动脉小血管狭窄≥50% 的血管数、狭窄 <50% 的血管数和未见狭窄的血管数与研究前比较差异无统计学意义;但对照组研究后冠状动脉小血管狭窄≥50% 的血管数和狭窄 <50% 的血管数显著多于研究前,而未见狭窄的血管数则显著少于研究前。两组患者冠状动脉钙化积分在研究前差异无统计学意义,研究后阿托伐他汀组冠状动脉钙化积分与研究前比较无显著性增加,但对照组研究后与研究前比较冠状动脉钙化积分显著增加,与研究前和阿托伐他汀组研究后比较差异有统计学意义。心肌损伤标志物(超敏肌钙蛋白)在阿托伐他汀组研究后的水平也显著低于研究前、且显著低于对照组研究后的水平,同时,对照组患者心血管事件的发生率显著高于阿托伐他汀组患者。本研究中,阿托伐他汀组对 MHD 患者具有良好的心血管保护作用,与 SHARP 研究[10]结果一致。但与 4D 研究[12]和 AURORA 研究[13]结果存在差异。

4D 研究[12]观察了阿伐他汀对 1225 例 2 型糖尿病肾病透析患者的疗效,结果发现阿伐他汀可使患者的胆固醇降至正常人群水平,但不能显著降低复合终点(心源性死亡、致死性卒中、非致死性心肌梗死和非致死性卒中)的发生,而可以显著降低致死和非致死性心血管事件的数量。AURORA 研究[13]对 2776 例 MHD 患者使用罗苏伐他汀的研究结果发现,复合终点(心源性死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中)的发生在罗苏伐他汀组和安慰剂组同样没有统计学差异,尽管罗苏伐他汀的使用使 LDL 下降到了预期的目标值。分析他汀类药物对不同 CKD 患者心血管保护作用的异同可能与以下因素有关[10]:①疾病负荷的不同。非透析 CKD 患者使用他汀类药物后的心血管获益,归功于他汀类药物的降脂效应和非降脂效应,后者包括抗炎、内皮保护、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗凝和稳定粥样硬化斑块,他汀类药物还具有抑制血管钙化的作用,而血管钙化是 CKD 心血管疾病的重要危险因子。我们的研究结果显示他汀类药物对 MHD 患者的血管钙化和冠状动脉小血管狭窄的进展有很好的抑制作用。但随着肾脏功能的进展,上述危险因子的危害也进行性增强,从而导致他汀类药物的保护效应降低。②疾病的机制不同。在非透析依赖的 CKD 患者,心脏疾病主要由冠状动脉闭塞性疾患所致,后者对他汀类药物治疗的顺应性好。而心律失常引起的心源性猝死是 HD 患者心血管事件死亡的主要原因[14],透析患者的心肌纤维化和左心室肥厚可导致心脏传导系统异常,继而引起室性心律失常的发生。所以 MHD 患者使用他汀类药物后仍出现了较高比率的心血管事件发生率和死亡率。③研究设计的不同。在 4D 研究和 AURORA 研究,均有相当比例的入选病例在入选前已有明确的心血管疾病,甚至发生过心血管事件,这组人群是研究过程中发生心血管事件和死亡的高危人群,干扰了他汀类药物对 MHD 患者心血管保护效应的评估。因此,他汀类药物对于透析患者的心血管事件仍然具有一级预防作用,我们的研究和 SHARP 研究正是这样的结果。④ 他汀类药物的降脂作用仍可使 MHD 患者心血管部分获益[15]。本研究中,两组患者入选时血脂水平相当,有可比性,但阿托伐他汀组在研究后血脂(TG 和 LDL)水平较研究前显著降低,而对照组研究后血脂(TG 和 LDL)水平与研究前比较差异无统计学意义,提示对于存在高脂血症的 MHD 患者,他汀类药物仍可通过降脂效应对心血管系统产生保护作用。

综合分析本研究结果和国外最新研究结果,我们认为,他汀类药物对于非透析 CKD 患者和肾移植患者具有心血管保护作用,对于正在使用他汀类药物治疗的 CKD 患者和新导入的 MHD 患者以及存在高脂血症的 MHD 患者,在 MHD 治疗期间继续使用他汀类药物仍具有心血管保护作用,但对于既往发生过心血管事件的 MHD 患者使用他汀类药物需谨慎选择,因为这部分患者使用他汀类药物能否获益存在争议,尚需更多、更科学的研究设计来获得更可靠的循证医学证据。关于他汀类药物对 CKD 患者血管钙化的抑制作用及其机制的更深入研究,可能进一步开拓他汀类药物对 MHD 患者心血管保护作用的新视野。

[参考文献]

[1] Fabbian F, De Giorgi A, Pala M, et al. Evidence-based statin prescription for cardiovascular protection in renal impairment[J]. Clin Exp Nephrol, 2011, 15 (4): 456-463.

[2] Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (2): 529-538.

[3] Thvendiranathen P, Bagai A, Brookhart MA, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med, 2006, 166 (21): 2 307-313.

[4] Chan KC, Wang CJ, Ho HH, et al. Simvastatin inhibits cell cycle progression in glucose-stimulated proliferation of aortic vascular smooth muscle cells by up-regulating cyclin dependent kinase inhibitors and p53[J]. Pharmacol Res, 2008, 58 (3-4): 247-256.

[5] Porter KE, Naik J, Turner NA, et al. Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration[J]. J Vasc Surg, 2002, 36 (1): 150-157.

[6] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15 (4): 827-832.

[7] 李开龙, 陈 菁, 张 莹, 等. 维持性血液透析患者外周血成纤维细胞生长因子 23 水平与心血管事件关系的研究[J]. 中国血液净化, 2011, 10 (4): 194-197.

[8] 闫 敏, 胡 昭. 维持性血液透析患者心血管不良事件的危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (4): 351-353.

[9] 李开龙, 苏 楠, 詹 俊, 等. 维持性血液透析患者血管平滑肌细胞 p53 的表达与血管钙化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (1): 31-34.

[10] Navaneethan SD, Hegbrant J, Strippoli GF. Role of statins in preventing adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20 (2): 146-152.

[11] Li KL, Chen J, Li ZH, et al. p53 negatively regulates the osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in mice with chronic kidney disease[J]. Cardiovasc J Afr, 2011, 23 (6): e1-9.

[12] 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 (3): 238-248.

[13] Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis[J]. N Engl J Med, 2009, 360 (14): 1 395-407.

[14] Strippoli GF, Craig JC. Sunset for statins after AURORA[J]? N Engl J Med, 2009, 360 (14): 1455-1457.

[15] 龙 骁, 李向平, 薛彦琼, 等. 普罗布考与阿托伐他汀合用对急性冠状动脉综合征的调脂及抗氧化作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (11): 933-937.

(此文编辑　文玉珊)