

# 慢性腎臟病患者的血脂異常和治療

陳思嘉<sup>1</sup> 張哲銘<sup>1,2,3</sup> 陳鴻鈞<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 高雄市立小港醫院 內科

<sup>2</sup> 高雄醫學大學附設醫院 腎臟內科

<sup>3</sup> 高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

## 摘要

血脂異常經常是腎病症候群與腎功能不全的合併症，其特徵為異常的脂蛋白型態及高血脂症。有研究指出，高膽固醇及高三酸甘油酯不僅會增加心血管疾病危險性，亦會加速腎臟病的進行；而不論是在正常腎功能或慢性腎臟病，包括接受透析治療的患者，降血脂藥物 statins 都被廣泛使用來預防心血管疾病。有少數小型研究顯示，statins 治療可降低蛋白尿和減緩腎功能之惡化，但是 statins 使用於接受透析治療的病患時，是否仍可有效的降低心血管疾病的罹病及死亡率，還需要較長時間的大型臨床研究來證實。本文針對血脂異常對腎臟的影響及降血脂藥物 statins 對蛋白尿、慢性腎臟病及透析病人的作用加以討論，同時根據最新的研究發展進行探討慢性腎臟病患者未來的血脂治療。

關鍵詞：血脂異常 ( Dyslipidemia )  
慢性腎臟病 ( Chronic kidney disease )  
Statins  
心血管疾病 ( Cardiovascular disease )  
蛋白尿 ( Proteinuria )

## 前言

自 1952 年起，Keys 等人就開始在全球七個飲食習慣以及脂肪攝取量差異很大的國家中，調查追蹤共 12,763 個 40 至 59 歲的男性之血中膽固醇 ( cholesterol ) 值以及冠心症死亡的關係，共追蹤十年，低密度脂蛋白膽固醇 ( LDL-cholesterol ) 值是由總膽固醇推算，結果發現低密度脂蛋白膽固醇和冠心症死亡有極大相關性<sup>1</sup>，因而治療高

膽固醇血症也成為降低心血管發生及死亡率的重要項目，其中以 HMG-CoA 還原酶的抑制劑 ( HMG-CoA reductase inhibitor, statins ) 的發展最受臨床醫師的重用，實際臨床療效也早已受到醫學各界的肯定。

慢性腎臟病 ( chronic kidney disease, CKD ) 是目前台灣十大死因的第八位，其每十萬人口的死亡率由民國 79 年的 11.39 逐年上升至民國 93 年的 20.7。利用國際疾病分類代碼研究發現國

內臨床上慢性腎功能不全的病人數年年增加，盛行率由民國 85 年的 1.99% 逐年上升至民國 92 年的 9.83%<sup>2</sup>。漸漸進展至末期腎衰竭 (end-stage renal disease, ESRD) 而需要透析治療以及發生心血管疾病是慢性腎臟病病患不樂見的兩大臨床後果。據研究調查，慢性腎臟病患者罹患血脂異常 (dyslipidemia) 的盛行率比非腎臟病病患為高，因而推測慢性腎臟病病患很可能因此心血管疾病罹病率和死亡率亦較高，另外亦有研究指出，高血脂症或血脂異常會加速腎臟病的進行<sup>3</sup>。少數小型研究顯示使用降血脂藥物 statins 治療後，可以降低腎功能不全患者心血管疾病危險性，降低蛋白尿，以及減緩腎功能之惡化。但是 statins 對慢性腎臟病病患各方面的影響 (降低蛋白尿，減緩腎功能惡化，降低心血管疾病導致之死亡) 卻缺乏長時間大型臨床研究，還需要更多相關大型研究來確認 statins 是否能有效地使用於慢性腎臟病的病患。

## 血脂異常對腎臟的影響

根據細胞/動物/人體之研究數據顯示，慢性腎臟病的脂肪異常的確可加重腎功能惡化，機制可以經過血管異常也可能有直接影響。動物研究顯示高膽固醇會加速腎臟功能惡化：給予老鼠高脂 (含 3% 膽固醇) 飲食，會造成腎絲球內巨噬細胞 (macrophage) 的浸潤及泡沫細胞 (foam cell) 的形成，終就造成腎小球硬化症 (glomerulosclerosis)<sup>4,5</sup>。在臨床研究方面，Hovind 等人研究分析在 301 位第一型糖尿病病人，高膽固醇可預測糖尿病腎病變的惡化<sup>6</sup>；但也有人持不同意見，認為在第一型糖尿病病人，反而三酸甘油酯 (triglyceride) 才和眼底病變跟腎病變的變化進展比較有關<sup>7</sup>；由 RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 研究的事後分析，可看出總膽固醇，低密度脂蛋白膽固醇是腎功能惡化因素之一<sup>8</sup>。另 Muntner 等人研究分析 12,728 個成人，肌酸酐 (creatinine) 在 1.8~2.0 mg/dL 以下，追蹤 3 年後，有 191 個人肌酸酐升高 0.4 mg/dL 以上，在各種血脂分類檢查數值中，發現反倒是三酸甘油酯和高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-cholesterol) 的數值和腎功能惡化

較有關係<sup>9</sup>。雖然各個研究所得到的結論並不一致，但至少也都肯定了血脂異常應該也是一個腎功能惡化或是腎病變進展的指標，另外從現在臨床普遍使用的血脂分析檢查看來，對腎臟病患而言，只看低密度脂蛋白膽固醇，代表性可能不足，其實另有多項比較晚近發現的脂蛋白分子也被證實是心血管疾病的獨立因子 (例如：lipoprotein (a), VLDL remnants, IDL 等等)。例如在 1998 年，就有針對腎臟病患的研究指出，非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL cholesterol)，也就是低密度脂蛋白膽固醇 + 極低密度脂蛋白膽固醇 (LDL+VLDL) 也許更能代表這群病患的心血管疾病危險性<sup>10</sup>。

在不同的腎臟疾病與腎臟功能的情況下，血脂異常的型態也有其不同。腎病症候群 (Nephrotic syndrome) 病患之高血脂症主要以含高膽固醇的脂蛋白 (cholesterol-rich lipoprotein B, LP-B) 為主，主要與肝臟合成過多的膽固醇有關；慢性腎臟病以及接受透析治療病患之高血脂症反倒以富含三酸甘油脂的脂蛋白 (complex apoB-containing lipoproteins, LP-Bc) 為主，主要與脂肪分解酶的活性降低 (如：lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase, lecithin-cholesterol acyltransferase) 及三酸甘油脂的生成增加有關。慢性腎臟病的脂肪異常與胰島素阻抗 (insulin resistance) 所引起的血脂異常型態較為相似，也就是比較偏向富含三酸甘油脂的脂蛋白為主，而眾所周知胰島素阻抗或是糖尿病患正是心血管疾病的高危險群，比較容易造成動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)，反而腎病症後群的病患不合併臨床明顯的心血管疾病。所以不管從基礎研究或是從臨床觀點看來，腎病症候群病患的血脂異常對於心血管組織比較不具傷害能力，而慢性腎臟病病患的血脂異常卻正是心血管疾病重要的致病因素。

在腎臟保護性療法 (renoprotective therapies) 中<sup>11</sup>，除了降低血壓 (將收縮壓與舒張壓控制在 125~130/75~80 毫米汞柱以下)、使用血管張力素酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管張力素 II 受器拮抗劑 (angiotensin-II receptor antagonist, ARB)、糖尿病患嚴格控制血糖 (糖化血色素 HbA1C 儘可能控制

低於 6.5%) 以及適度的低蛋白飲食之外, 使用降血脂藥物來控制高血脂症或改善血脂異常, 也可能是一種重要治療方法。多種降血脂藥物中, statins - HMG CoA 還原酶的抑制劑 -- 是現今最重要的治療藥物, 它可抑制肝細胞的膽固醇合成、增加肝細胞表面的低密度脂蛋白膽固醇接受器數目、及減少肝臟極低密度脂蛋白膽固醇的分泌, 所以可降低血中總膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇效果, 也可稍稍提高密度脂蛋白膽固醇和降低三酸甘油酯<sup>12</sup>。此外, statins 也具有多種降血脂以外之作用, 包括: 抗發炎作用, 減少糖尿病的新發生, 減少因為使用類固醇而發生股骨頭壞死的機會等<sup>13</sup>。

### 降血脂藥物 ( statins ) 對蛋白尿的影響

蛋白尿不僅是腎臟炎的表徵, 而且因為蛋白尿會吸引更多的發炎細胞與引發製造細胞外基質蛋白, 然後導致腎小管間質組織炎症與纖維化<sup>14</sup>, 所以本身也是能夠引起傷害腎臟的因子, 最近研究亦顯示蛋白尿的出現可以預測心血管疾病的罹患率<sup>15</sup>。在接受 statins 類藥物的治療時, 對尿蛋白的新發生或是對已經有尿蛋白病患的影響是如何, 是少有人注意甚至研究的議題, 到目前為止只有一篇以 Statins 來治療腎臟疾病進展性的變異性分析 ( meta-analysis ), 收錄從 1974 年到 2005 年共 15 篇在成人的隨機對照研究, 共 1384 位病人。這些研究由 10 個不同的國家發表, 大部分在歐洲, 只有一篇在美國。其中 3 篇選錄沒有尿蛋白 (< 30 mg/day) 的病人, 6 篇為微小蛋白尿 ( microalbuminuria, 30-299 mg/day) 患者, 另 6 篇為臨床蛋白尿 ( clinical albuminuria, ≥ 300 mg/day) 病人; 所使用的 statins 分別為 simvastatin ( 5 篇)、pravastatin ( 4 篇)、fluvastatin ( 2 篇)、cerivastatin ( 2 篇)、lovastatin ( 1 篇)、atorvastatin ( 1 篇)。每一個研究的平均人數為 36 人 ( 18-864 人), 平均年齡 50 歲, 平均追蹤 6 個月 ( 3-46 個月), 有 7 篇同時使用 ACEI/ARB。平均來說, 使用 statins 的病患可降低低密度脂蛋白膽固醇達到 26% ( 10-51% ), 分析結果顯示在正常尿蛋白組的病患, 使用 statins 的尿蛋白排泄的加權平均差 ( weighted mean difference ) 降低

2%, 微小蛋白尿組降低 48%, 臨床蛋白尿組降低 47%, 以上結果顯示出 statins 治療 ( 無論最初目的為何 ) 可降低蛋白尿, 尤其在已經有臨床蛋白尿病人身上更可以看出其降低效果<sup>16</sup>。但本篇 meta-analysis 所納入分析的研究有其限制, 包括大部分人數過少 ( 15 篇論文中有 7 篇所研究病人數在 30 人以下)、追蹤時間過短 ( 有 9 篇研究期間在六個月以下)、同時使用 ACEI/ARB ( 臨床上已知能降低尿蛋白的藥物) 等, 所以雖然從 meta-analysis 研究看來使用 statins 時蛋白尿會減少, 但是由於上述幾個原因, 所以仍舊無法下結論認定 statins 可以治療蛋白尿。直至今日仍沒有大型研究針對 statins 在慢性腎臟病人對蛋白尿的治療作用, 如果要確定此一議題, 就需要較多人數參與、足夠的追蹤時間、標準化的合併藥物、最重要的是需要將蛋白尿減少程度作為主要研究目標 ( 以上研究其實使用 statins 主要都是為了治療高血脂以及降低心血管疾病, 蛋白尿只是次要分析), 才能夠來真正回答這個問題。

由於 statins 的廣泛使用, 近年來漸漸有報告注意到使用 statins 後有部分原本沒有蛋白尿的病患反而發生蛋白尿<sup>17</sup>! 不過從各個報告系列可以看出, 大致上使用劑量越高 ( 例如 rosuvastatin、simvastatin、atorvastatin 每天 40 毫克以上), 引發蛋白尿機會越高。不過分析這些尿液蛋白質可知是以腎小管來源蛋白質 ( 球蛋白 ) 為主, 所以也許對腎臟組織的傷害性不若腎絲球來源蛋白質 ( 白蛋白 ) 的嚴重, 但是這仍需要後續觀察才能確定。

### 降血脂藥物 ( statins ) 對慢性腎臟病患腎功能的影響

上述標題帶出另一個問題, 我們對慢性腎臟病病患處方 statins 時, 到底希望看到 statins 的使用影響了慢性腎臟病病患的什麼變項? 不可諱言的事實是, 臨床醫師在使用 statins 時, 目的都還是降低高膽固醇血症以及降低心血管疾病的發生或死亡, 問題是過去所發表的眾多大型研究中, 都把患有腎功能不全的病患排除在外, 所以其實 Statins 用在腎功能不全病患身上, 是不是也如同非腎臟病患一樣, 可以有效降低心血管疾病

的罹病及死亡？這問題並無法從過去 statins 研究中得到結論。Tonelli 等人分析 Pravastatin Pooling Project 的三篇前瞻性隨機研究，包括 WOSCOPS ( West of Scotland Coronary Prevention Study )、CARE ( Cholesterol And Recurrent Events )、LIPID ( Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease )，總共 18,569 個病人，其中包括 4491 位第三期慢性腎臟病 ( 腎絲球過濾率：30-59.99 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ) 及 12,333 位第二期慢性腎臟病 ( 腎絲球過濾率：60-89.99 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ) 的病人，比較 pravastatin 跟安慰劑在慢性腎臟病患者，對心肌梗塞、致死性與非致死性心血管事件的影響。結果發現 pravastatin 在第 12 個月時可降低低密度脂蛋白膽固醇 47.9 ± 24.1 mg/dL，降低三酸甘油酯 17.3 ± 56.3 mg/dL 及提升高密度脂蛋白膽固醇 2.3 ± 6.0 mg/dL；另外發現不論是在正常腎臟功能或第二期、第三期慢性腎臟病的患者，使用 pravastatin 可降低心血管疾病相關的罹病率或死亡率<sup>18</sup>。根據這三項大型研究結果看來，大致可以確認 statins 用在第二期和第三期慢性腎臟病的病患時，降低膽固醇以及降低心血管疾病相關的罹病率或死亡率的效果，跟用在腎功能正常病患身上一樣有效；不過從這三項研究的結果，並無法推論出 statins 對腎功能更差的病患 ( 第四期和第五期慢性腎臟病 ) 的療效是否也一樣，這仍需要將來針對這群特殊病患來研究才能得知。

腎臟科醫師替慢性腎臟病病患處方 statins，除了考量心血管疾病以外還特別注意對腎功能惡化進展的影響。慢性腎臟病早期就有新陳代謝的異常變化在進行，這些病態生理現象經由不同機制會加速腎功能衰退，所以治療這些代謝性異常可能可以減緩腎功能惡化<sup>19</sup>。Fried 等人在 2001 年發表第一篇以 statins 用在慢性腎臟病病患腎臟進展的變異性分析，共收錄 13 篇前瞻性研究，分析降血脂藥物的使用對腎功能之惡化和蛋白尿之效果，研究族群大都為輕度至中度腎臟病患者。結果顯示出使用 statins 的病患，在追蹤期間腎功能惡化速度稍有延緩，其腎絲球過濾率下降速度比對照組平均慢 0.156 ml/min/month<sup>20</sup>。這個研究的弱點是有 12 篇研究人數在 40 人以下，8 篇追蹤期間在一年以內，而且 GFR 變動幅度也

很小，所以臨床意義需要再檢討。

另一篇由 Sandhu 等人於 2006 年發表以 statins 治療腎臟疾病進展的變異性分析，收錄從 1969 年到 2005 年共 27 篇以成人為對象的隨機對照研究，共 39,704 位患者，其中有 21 篇論文裡有記錄腎絲球過濾率下降速度，有 20 篇論文有紀錄尿蛋白下降程度，但全部 27 篇論文都不是直接研究 statins 對腎功能的影響<sup>21</sup>。分析結果顯示無論使用哪一種 statins，無論用在糖尿病腎病變、高血壓腎病變或是腎絲球腎炎的病患，腎絲球過濾率皆未達有統計意義的下降。這雖然是一篇綜合 27 篇論文的變異性分析，其中也有 7 篇屬於較大規模研究，但其餘 20 篇仍屬小型研究，且其研究族群大部分為輕度至中度腎臟病患者 ( 平均基礎腎絲球過濾率：50-99 mL/min，也就是第二期和第三期慢性腎臟病 )，並沒有探討到重度腎臟病患者，更重點的是這些研究都不是以腎功能變化為主要研究重心，腎功能的分析在這些研究裏只是次要分析項目，而且大部分追蹤時間太短 ( 15 篇論文的追蹤在一年以下 )。如果要確認 statins 的使用對腎功能變化的影響，一定需要較多人數參與、足夠的追蹤時間、合併藥物 ( 尤其是 ACEI/ARB ) 的標準化、包括更多重度腎臟病患者、將減緩腎功能之惡化作為主要研究目標，而非次要分析，才能夠來真正探討 statins 對慢性腎臟病的療效。

## 降血脂藥物 ( statins ) 對透析病人的影響

既然高膽固醇血症是造成心血管疾病死亡的重大因子，那麼接受透析病患的死亡有百分之四十以上是由心血管疾病死亡這一事實，是否和透析病患罹患較高的血脂異常有關？如果能夠使用 statins 成功的將膽固醇異常轉向正常血脂數值，是不是的確就能有效減少心血管疾病導致的死亡？根據過去的橫斷面研究 ( cross-sectional study )，死亡的透析病人反而有較低的三酸甘油酯和 apolipoprotein-B 及較高的 apolipoprotein-A/apolipoprotein-B 比例，死亡率與血脂在透析病人呈相反關係，也就是死亡者有較低的膽固醇<sup>22</sup>。所以高血脂症或血脂異常到底對透析病人會不會增加心血管疾病的危險性，到底透析病人的血脂異常需不需要治療？至目前為止，並沒有太

多研究來直接探討這項重要臨床課題。臨床醫師面對有腎臟功能障礙病患處方 statins 時，常會擔心發生藥物副作用(肌肉傷害及肝功能異常)。根據 Navaneethan 所發表的一篇隨機臨床研究的系統性分析，其中包含六篇論文，結果使用 atorvastatin 或 simvastatin，可有效在透析病人降低其總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇，且其副作用(如肌肉病變、肝臟酵素上升等)並沒有增加，所以臨床醫師大致無須太過擔憂 statins 在透析病患使用的安全性。但是在這幾篇隨機臨床研究並沒有探討到對心血管疾病或腦血管疾病的預防效果，且皆屬於小型臨床研究<sup>23</sup>。到目前為止，唯一發表有關透析病患 statins 療效的大型研究文章是 Wanner 等人在德國研究 1,255 位接受血液透析的第二型糖尿病病患(4D trials: Die Deutsche Diabetes Dialyse)，主要研究目標是 statins 能否有效降低糖尿病血液透析病患的心血管疾病、致死性與非致死性腦血管疾病和非致死性心肌梗塞。治療組在一開始就使用 atorvastatin 每天 20 毫克，在研究開始兩個月內就能將低密度脂蛋白膽固醇降低 40%，而且在研究期間一直能夠維持這個效果。這個研究的原始推測是如果使用 statins 有效降低血中低密度膽固醇，就應該能夠減輕心血管疾病的危險因子，繼而能夠減少心血管疾病的死亡。不過經過平均五年的追蹤後，發覺 atorvastatin 組使用五年後有 33.11% 發生心血管疾病或死亡，而對照組有 38.67% 發生，的確 atorvastatin 減少了一些許心血管疾病問題；不過，使用 atorvastatin 組五年內有 12.76% 發生腦血管病變或死亡，而對照組卻只有 11%。從這個研究看來，似乎 atorvastatin 對心血管疾病效應仍在，不過減弱許多，而不知為何原因，反倒增加中風機會<sup>24</sup>，所以兩組病人在五年內的總死亡率沒有明顯差別(服 atorvastatin 組 48%，未服用組 50%)，並未如同原來推想可以因為減少心血管疾病死亡而降低整體病患死亡率。這個頗受全世界腎臟學界注目，專門只涵蓋透析病患的研究結論大大挑戰過去醫界已經接受的 "statins 治療可以明顯改善病患預後" 觀念，雖然並未推翻這個概念(因為 statins 治療組心血管疾病有輕度降低)，但是已經透露一個臨床治療訊息：就算是 statins 這樣強勢的藥物也

無法涵括所有病患群，臨床醫師在處方任何藥物時仍舊需要謹慎思考，並且隨時評估治療損益。

另一項也是專門以腎臟病患為研究主群體的是 CHORUS (Cerivastatin in Heart Outcomes in Renal Disease: Understanding Survival) 研究，由 Keane 等人自 2001 年開始 Cerivastatin 在透析病人的心血管疾病療效，不過很可惜，因為發生比預期高的橫紋肌溶解症死亡率而不得不中止研究<sup>25</sup>；此外英國的 HARP (Heart and Renal Protection) 研究分析 simvastatin 在三組慢性腎臟病族群(透析前病人、腎移植病人、透析病患)的安全性和療效。在經過一年的治療後，simvastatin 有意義的降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯，但在高密度脂蛋白膽固醇則沒有呈現有意義的改變，而副作用方面並沒有增加<sup>26</sup>。至於長期結果，尤其死亡率、心血管疾病方面由於此研究還在進行中，仍必須等待。

還有兩篇仍在進行中的大型研究是 SHARP (Study of Heart and Renal Protection)，在 3,000 多位透析病患及 6,000 多位重度腎度衰竭但尚未透析的病人，研究 simvastatin 合併新一代的降血脂藥物 ezetimibe 對心血管疾病的療效<sup>27</sup>；AURORA (a study to evaluate the use of rosuvastatin in subjects on regular hemodialysis: an assessment of survival and CV events) 則研究 rosuvastatin 在 2,700 位血液透析病患的療效，主要研究目標為死亡率及心血管疾病，預計在 2008 年可以結束研究<sup>28</sup>。除了前述已經發表的 4D 研究以外，我們至少還必須等待 HARP、SHARP 跟 AURORA 的結果後，才能對 statins 是否能有效地降低透析病患的心血管死亡率下結論。

馬上浮現到檯面上的問題是現在臨床醫師們(尤其是腎臟科醫師)怎麼處置重度腎衰竭以及透析病患的高膽固醇血症？比較明智的態度是不要只看總膽固醇和低密度膽固醇數據來決定處方，還需要評估其他因素再決定，例如可以參考比低密度膽固醇更有預測效力的 "總膽固醇：高密度膽固醇" (total cholesterol/HDL) 的比值是否大於 5.0，或是是否已經被診斷有冠心病等因素來決定病患是否需要處方 statins，幸運的是根據研究指出使用此類藥物的副作用並未增高，若是

同時加強高血壓的控制，也許可以避免使用 statins 附帶增加腦血管病變的機會。

## 血脂治療的未來發展

治療血脂異常的藥物到 statins 上市之後，是不是就到了盡頭？只降低低密度脂蛋白膽固醇似乎不足以能全面性的減少心血管危險性，而似乎總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇比值可能較能預測，另外血脂方面的研究也早就知道有較高的高密度脂蛋白膽固醇的人，罹患心血管疾病機會比較低，所以高密度脂蛋白膽固醇早已被認為是個保護因子；所以增加高密度脂蛋白膽固醇是否可有效降低心血管危險性呢？有一種於 1990 年代開始研究的藥物，學名是 torcetrapib，主要為 CETP (cholesterol transfer protein) 抑制劑，而血漿中的 CETP 會催化高密度脂蛋白膽固醇上的 cholesteryl ester 轉換至其他脂蛋白，所以 CETP 抑制劑可以提升高密度脂蛋白膽固醇<sup>29</sup>。Pfizer 公司著眼於 atorvastatin 僅降低「壞」膽固醇 (低密度脂蛋白膽固醇)，未能增加「好」膽固醇 (高密度脂蛋白膽固醇)，為此進行同時降低低密度脂蛋白膽固醇及增加高密度脂蛋白膽固醇的大型臨床研究，並已發展至第 3 階段的臨床實驗，這研究是針對 15,000 名病患進行新藥 torcetrapib 臨床實驗，半數病患使用 atorvastatin 合併使用 torcetrapib，另半數僅單獨使用 atorvastatin；結果在研究才經過一年左右就發覺，服用兩種藥物的這組有 82 人死亡，而只服用 atorvastatin 的這組只有 51 人死亡，因此研究計劃在 2006 年底中止。在這第 3 階段的臨床研究發現，使用 atorvastatin 加上 torcetrapib 的病患收縮壓高於單獨使用 atorvastatin 的病患。雖然 atorvastatin 加上 torcetrapib 的治療為什麼失敗的原因不是很明顯，但很可能和 torcetrapib 使得收縮壓升高有關係。這個研究雖然沒能如同預期完成評估同時降低低密度脂蛋白膽固醇及增加高密度脂蛋白膽固醇的效益，但除 torcetrapib 以外的其他 CETP 抑制劑並沒有此副作用，所以這個更進一步改善血脂異常以減少心血管疾病死亡的對策並未失敗，只是對 CETP 抑制劑仍需要更多的研究才能下結論。

除了以上藥物的開發之外，另一治療新契機

則為 2003 年所發現的 PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 基因相關突變<sup>30</sup>。臨床上已經知道自體顯性高膽固醇血症 (autosomal dominant hypercholesterolemia) 具有很強的遺傳性且家族成員常見早發性心臟病，目前已知致病基因主要有低密度脂蛋白膽固醇受器、apolipoprotein-B 等基因出現變異。PCSK9 基因位於第一對染色體短臂 (1p32) 上，基因產物是 NARC-1 (neural apoptosis regulated convertase)，作用尚未完全清楚，但大概是會影響低密度脂蛋白膽固醇受器的分解，進而影響低密度脂蛋白膽固醇受器穩定，因為低密度脂蛋白膽固醇受器本來就負責結合血液中低密度脂蛋白膽固醇後，由肝細胞清除低密度脂蛋白膽固醇，所以 PCSK9 基因突變後最終會影響血中低密度脂蛋白膽固醇清除；若 PCSK9 基因突變後發生功能增強 (gain-of-function) 作用，低密度脂蛋白膽固醇受器減少，血中低密度脂蛋白膽固醇會持續偏高；反過來說，若 PCSK9 基因突變後發生功能喪失 (loss-of-function) 作用，低密度脂蛋白膽固醇受器就會因為減少清除而增加分布密度，所以血中低密度脂蛋白膽固醇持續清除而偏低。自 2003 年來陸續由全世界各國報告分析的家族病例就和上述情況吻合，就是發生功能增強突變的家族成員體內低密度脂蛋白膽固醇受器都很少，血中低密度脂蛋白膽固醇都很高，最重要的是家族有很多早發性心血管疾病死亡的成員；反之，發生功能喪失突變的家族成員體內擁有高量低密度脂蛋白膽固醇受器，血中低密度脂蛋白膽固醇都很低，家族裏極少發生心血管疾病死亡的案例。由以上資料可以大膽猜測，這個新發現的基因功能很可能是下一個可以研發以提供未來高血脂症治療的目標。

## 結論

慢性腎病患者其高血脂症及血脂異常的盛行率高，同時亦為心血管疾病的高危險群，心血管疾病死亡佔所有透析病患死亡至少百分之四十以上。近二十年來，statins 為治療血脂異常、預防和治療動脈硬化、心血管相關疾病之重要藥物，而因為腎臟病病患常合併脂質異常，所以也常被處方 statins。statins 用在腎臟病病患的安全性大

致並未和其他非腎臟病病患具有明顯差異，而且使用後對輕中度腎功能異常的病患，一樣可以減少心血管疾病的罹病及死亡，不過 statins 的使用對減輕蛋白尿並無明顯有效的作用，而且也不確定 statins 將血脂降低後能延緩腎功能惡化。直至目前為止，並沒有足夠有效的研究來支持或反對 statins 在重度慢性腎臟病患者血脂異常的治療效益，不過在將來幾年內應該就能夠看到幾項大型前瞻性臨床研究結果，可確實評估 statins 是否能降低重度慢性腎臟病甚至接受透析的病患之心血管罹病及死亡率。新的治療仍還在研究中，包括 CETP 抑制劑系列藥物以及 PCSK9 基因功能調節方面，應是今後數年學界以及藥界努力的重心。

## 參考文獻

- Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand* 1980; 207: 153-60.
- Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 46-55.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia—a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S125-31.
- Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004; 24: 46-53.
- Hattori M, Nikolic-Paterson DJ, Miyazaki K, et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S47-50.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60: 277-83.
- Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004; 30: 43-51.
- Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1402-7.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301.
- Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1277-84.
- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS, Jr., Rovin BH. Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 2001; 59: 1211-26.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.
- Calabro P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 541-6.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-8.
- Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-24.
- Tiwari A. An overview of statin-associated proteinuria. *Drug Discov Today* 2006; 11: 458-64.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-63.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
- Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
- Avram MM, Goldwasser P, Burrell DE, Antignani A, Fein PA, Mittman N. The uremic dyslipidemia: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 324-35.
- Navaneethan SD, Pansini F, Strippoli GF. Statins in patients with chronic kidney disease: evidence from systematic reviews and randomized clinical trials. *PLoS Med* 2006; 3: e123.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
- Keane WF, Brenner BM, Mazzu A, Agro A. The CHORUS (Cerivastatin in Heart Outcomes in Renal Disease: Understanding Survival) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial in patients with esrd. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S48-53.
- Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-84.
- Baigent C, Landray M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; S207-10.
- Fellstrom BC, Holdaas H, Jardine AG. Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? *Kidney Int Suppl* 2003; S204-6.
- Honey K. Drug designed to raise HDL levels falls down. *J Clin Invest* 2007; 117: 282.
- Lambert G, Krempf M, Costet P. PCSK9: a promising therapeutic target for dyslipidemias? *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 79-81.

# Dyslipidemia and Its Treatment in Patients with Renal Disorders

Szu-Chia Chen<sup>1</sup>, Jer-Ming Chang<sup>1,2,3</sup>, and Hung-Chun Chen<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital,  
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;*

<sup>2</sup> *Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

<sup>3</sup> *Department of Internal Medicine, Faculty of Renal Care, College of Medicine,  
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Chronic kidney disease (CKD) is associated with dyslipidemia, which occurs as a consequence of nephrotic syndrome or renal insufficiency and are reflected in altered apolipoprotein profile as well as elevated plasma lipid levels. High cholesterol and triglyceride plasma levels have been reported to be independent risk factors for development of cardiovascular disease and renal progression. Statins are widely prescribed for the prevention of cardiovascular disease in the general population, and patients with kidney disease, including patients on dialysis. It has been shown that statin treatment reduces proteinuria and slows renal progression, although fewer and smaller trials exist. Therefore, long-term, large scaled clinical trials are needed to demonstrate the efficacy of statins on patients receiving renal replacement therapy. This review will focus on the impact of lipid disorder on renal diseases, and the effect of statins on proteinuria, on patients with CKD, and on dialysis patients. We also discuss treatment for dyslipidemia in patients with renal disorders based on up to date research. ( J Intern Med Taiwan 2008; 19: 128- 135 )

