

# IgA 肾病的降脂治疗

吴 健

中国人民解放军92493部队医院, 军事医学与特种学科, 辽宁 葫芦岛

收稿日期: 2024年2月12日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月13日

## 摘 要

目的: IgA肾病(IgA Nephropathy, IgAN)是最常见的原发性肾小球疾病, 临床表现为肾炎综合征或肾病综合征, 多呈慢性进展的疾病过程, 是我国导致终末期肾脏疾病的首要原因。目前IgA肾病相关的临床研究主要集中在蛋白尿、高尿酸血症、高血糖、高血压等与疾病进展之间的关系, 高脂血症对IgA肾病的预后及其治疗的研究报道较少, 据Cai GY等报道: 约20%的肾病患者10年后进展为慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)。CKD常常合并心血管疾病(Cardiovascular, CVD), 而高脂血症又是CVD的重要进展因素, 因此应予重视。本文就IgAN高脂血症发病机制及治疗进展进行综述。

## 关键词

IgA肾病, 高脂血症, 降脂治疗

# Lipid-Lowering Treatment for IgA Nephropathy

Jian Wu

Disciplines of Military and Special Medicine, The 92493 Military Hospital of PLA, Huludao Liaoning

Received: Feb. 12<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 8<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 13<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerular disease, presenting clinically as either nephritic syndrome or nephrotic syndrome. It is a chronic progressive disease and the leading cause of end-stage renal disease in China. Currently, clinical research on IgAN mainly focuses on the relationship between proteinuria, hyperuricemia, hyperglycemia, hypertension, and disease progression. There are fewer studies reporting on the prognosis and treatment of IgAN related to dyslipidemia. According to Cai GY *et al.*, approximately 20% of kidney disease patients progress to chronic kidney disease (CKD) after 10 years. CKD often coexists with

cardiovascular diseases (CVD), where dyslipidemia plays a significant role in its progression. Therefore, it should be given due attention. This article provides an overview of the pathogenesis and treatment advances in dyslipidemia associated with IgAN.

## Keywords

IgA Nephropathy, Hyperlipidemia, Lipid-Lowering Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

高脂血症是肾脏疾病进展的危险因素之一，多数肾脏疾病患者存在脂质代谢紊乱，而脂质代谢紊乱又和肾脏不可逆性损伤、肾小球硬化和小管纤维化密切相关。高脂血症是 IgA 肾病进展的危险因素，血脂异常可促进肾内大血管和微血管硬化引起肾脏损害；可分解成游离脂肪酸，产生脂毒性，参与肾小管上皮细胞损伤，直接或间接参与肾小管间质的慢性病变[1]。但高脂血症作为 IgA 肾病的独立危险因素和判断预后的指标仍存在争议，需进一步的临床和病理研究予以证实[2]。

## 2. IgA 肾病高脂血症的机制

高脂血症分为原发性和继发性，原发性高脂血症是由于先天性基因缺陷所致，例如低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL)受体基因缺陷引起家族性高胆固醇血症等，而另一部分高脂血症病因至今不明。本文主要讨论 IgA 肾病合并的高脂血症，这种高脂血症在患者临床表现为肾病综合征、肾衰竭时较为突出；当患者本身合并糖尿病、甲状腺功能减退症、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、多囊卵巢综合征等疾病时也可导致脂质代谢紊乱；此外，有些药物也可引起继发性血脂升高，如利尿剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、糖皮质激素、免疫抑制剂(吗替麦考酚酯胶囊)等[3]。临床表现为肾病综合征时，IgA 肾病合并的高脂血症主要与肝脏合成脂蛋白增加和脂蛋白分解减弱相关[2]。伴高脂血症的 IgA 肾病患者病理损害多偏重，表现为中、重度小球硬化、系膜增生，伴明显节段性肾小球硬化和新月体形成，肾间质损害重，预示伴有高脂血症的 IgA 肾病患者预后较差[4]。脂质异常导致或加重肾损害的机制比较复杂。高脂血症在肾小球损害到肾小球硬化的过程中是一个重要的加重因素，进行性肾小球和小管间质疾病与影响大中动脉及微血管系统的动脉粥样硬化具有相似的生物学机制。来源于巨噬细胞和肾小球系膜细胞的脂质负荷细胞(泡沫细胞)的出现是肾小球硬化的特征之一。除了促进肾小球硬化，脂代谢异常对肾小管间质病变也有影响。在体外大量的动物试验中观察到 LDL 对系膜细胞影响的量效关系[5] [6]。而且在体内，血脂对肾脏的影响较为复杂，脂质可以激活氧化应激反应、各种细胞因子，影响细胞间信号传导通道等多种途径参与肾间质纤维化的进程[7]。因此，经典的脂质肾毒性学说受到挑战。近年来，Ruan 等通过一系列研究对脂质肾毒性学说提出修正，指出炎症是脂质异常造成肾脏损害的关键因素[8]。此外，炎症因子还可以诱导系膜细胞表达清道夫受体，摄取毒性更大的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)。据 Sabrina S 等报道：炎症和炎症介质能改变系膜细胞的胆固醇稳态，从而促进它们转变为泡沫细胞，促进肾脏硬化的进展[9]。因此，血脂异常不但是慢性肾脏病患者 CVD 的一个独立危险因素，而且能加快肾脏病本身的进展，是影响预后的一个重要指标。

### 3. 降脂治疗的原则

美国国家肾病基金会(NKF)的心血管疾病工作组认为:慢性肾脏疾病患者(包括肾病综合征患者)的动脉硬化性心血管疾病发生率明显高于正常人,因此慢性肾脏疾病的降脂治疗对患者的远期预后具有重要影响[10]。CKD患者血脂管理指南(2013年3月KDIGO)和美国国家胆固醇教育计划成人治疗策略III(NCEP ATP III)对治疗方案都给出明确的建议,仅略有不同。KDIGO指南建议:1) 大于50岁、肾小球滤过率(glomerular filtration rate)小于60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>患者,推荐应用一种他汀,或他汀/依折麦布联合应用(1A);大于50岁、GFR大于60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>患者,推荐应用一种他汀(1B)。2) 在18~49岁的CKD患者,合并冠心病、糖尿病及曾发生缺血性卒中等情况时,建议他汀治疗(2A)。3) 在刚刚进入透析的成人患者中,不建议使用他汀、或他汀/依折麦布联合应用(2A);如果已经使用,建议继续治疗(2C)。4) 合并高三酰甘油血症者,建议改善生活方式(2D)。应该说指南中CKD患者血脂管理规定的更具体,更具专科性[11]。国际上具有重要影响的降脂临床试验,只是在冠心病一级、二级预防中有循证医学证据。治疗方法有饮食调整、药物,针对人群有对稳定性冠心病患者的临床试验、特殊人群的降脂临床试验,尚无针对IgA肾病患者合并脂类代谢紊乱的临床试验,但也有些初步研究可供参考:

#### 3.1. IgA 肾病合并糖尿病、脂肪肝、代谢综合征

首先应积极治疗原发病。此外,由于血脂异常与饮食和生活方式有密切关系,改变生活方式是控制这类患者血脂异常的基石,并根据血脂异常的类型及治疗目的,选择合适的降脂药物。

#### 3.2. IgA 肾病合并肾病综合征

应根据血脂监测水平和是否合并有心血管危险因素及动脉粥样硬化临床表现,采取病因治疗、非药物治疗及药物治疗,尽快达到并长期维持降脂治疗的目标水平。国内主流学者倾向认为:首选单药治疗,若进行联合用药应十分慎重,并权衡疗效、不良反应与风险,应从中等强度他汀联用其他作用途径的药物开始[10]。

#### 3.3. IgA 肾病合并慢性肾功能不全

肾功能不全患者心血管疾病发生率及病死率增加,其中微炎症状态对CVD的影响不容忽视,而微炎症状态很大程度上归因于CKD所致的高血压、血脂紊乱和贫血,这些传统危险因素都影响着CKD时CVD的发生,或原有CVD的进展[12]。CKD患者进行降血脂治疗可以延缓这些患者CVD的进展,但对肾脏疾病指标并无明显改善,因CKD患者的首要死因为CVD,所以虽然短期内CKD并无明显改善,但纠正CKD患者的血脂紊乱可因CVD的控制而使其远期生存获益。

### 4. 降脂治疗中的注意事项

降脂治疗中应密切观察患者的临床反应,需要定期进行降脂疗效和药物不良反应的监测。注意观察有无肌无力、肌肉酸痛等症状,并监测安全性指标,如丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase)、肌酸激酶(Creatine kinase)、肌红蛋白(muscle hemoglobin)、肌酐(肌酐 Creatinine)、尿素氮(Urea nitrogen)等。临床上为了积极控制血脂水平,同时降低不良反应的发生,应按照降脂药的不同类别,合理应用,增加安全性,尽量减少用量以降低严重不良事件的发生率[11]。

### 5. 临床上常用的降脂药物特点及联合应用

#### 5.1. 他汀类(Statins)

也称3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,主要竞争性抑制肝细胞内胆固醇合成早

期过程中限速酶的活性。临床常用的他汀类药物有洛伐他汀(Lovastatin)、辛伐他汀(Simvastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、阿托伐他汀(Atorastatin)、瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)。这类药物可以使胆固醇合成减少,并通过反馈性上调细胞表面 LDL 受体的表达,增加循环中低密度脂蛋白的清除,同时可以增加 HDL 的含量。因 HMG-CoA 还原酶在午夜活性最高,故该类药物通常于晚餐后服用,最常见药物不良反应为转氨酶升高、肌炎。

## 5.2. 贝特类

亦称苯氧芳酸类药物,通过激活过氧化物酶增生体活化受体(氧化物酶增生体活化受体 Peroxidase proliferator activated receptor),增加脂蛋白酯酶(Lipoprotein lipase)、载脂蛋白 A I、A II 及 LPL 的基因表达,减少 ApoC III 基因表达,增加血中 ApoA I、ApoA II、HDL-C、LDL-C 的浓度,减少 ApoC III 浓度,使血中极低密度脂蛋白胆固醇(Very low density lipoprotein cholesterol)加速降解,降低血浆中三酰甘油(Three acyl glycerin)水平。是目前降 TG 最有效的首选药物,能有效地延缓动脉粥样硬化的发展进程。常用药物有:吉非罗齐(Gemfibrozil),降 TG 疗效确切,升高 HDL-C 强于他汀类,适用于原发性高脂血症;苯扎贝特、非诺贝特(Fenofibrate),为苯氧异丁酸衍生物,有较强的调整血脂作用,可明显降低 TG、TC、LDL-C 和 ApoB100。此类药物适应症为高三酰甘油血症、或以 TG 升高为主的混合性高脂血症和低、高密度脂蛋白血症。常见不良反应有消化不良、胆石症,绝对禁忌症为严重的肝病、肾病[11]。

## 5.3. 烟酸类

属 B 族维生素,通过抑制 VLDL 的合成,进而影响血中胆固醇的转运,大剂量时可降低血清胆固醇及三酰甘油浓度,另外还可促进血浆 HDL 的升高。但转化为烟酰胺后则无降血脂作用,但目前该药物用于治疗临床资料很少[13]。绝对禁忌症为严重痛风、慢性肝病,相对禁忌症为溃疡病、高尿酸血症,此药有肝毒性[13]。

## 5.4. 胆酸螯合剂

为碱性阴离子交换树脂,在肠道内能与胆酸不可逆结合,阻碍肠肝循环,阻断胆汁中胆固醇的重吸收。主要药物有考来烯胺、考来替泊,常见不良反应为胃肠道反应、便秘,影响某些药物的吸收,比如维生素、叶酸,等报道可引起维生素 K 的缺乏,进而导致低凝血酶原血症合并出血[14]。绝对禁忌症为完全性胆道梗阻者,III、IV、V 型高脂血症患者。

## 5.5. 胆固醇吸收抑制剂

代表药物为依折麦布(ezetimibe),口服后被迅速吸收,且广泛的结合成依折麦布-葡萄糖酸苷,作用于小肠细胞的刷状缘,有效的抑制胆固醇和植物胆固醇的吸收。该药与他汀类药物合用有协同作用,不仅能抑制动脉粥样硬化进一步恶化,而且可减轻现有的粥样硬化病变。常见不良反应为头痛、恶心。

## 5.6. 其他降脂药物

昔罗布考:通过掺入到脂蛋白颗粒中影响脂蛋白代谢,而产生调脂作用,适用于高胆固醇血症,尤其是纯合子的家族性高胆固醇血症。主要不良反应是恶心、腹泻、消化不良,QT 间期延长。

多甘烷醇(policosano 1):是从甘蔗腊中提取的一种含有 8 种主要脂肪醇的混合物,为降胆固醇药物。当仅靠饮食不足以控制血浆中总胆固醇及 LDL-C 的水平时,推荐使用多甘烷醇治疗。该药非常安全,耐受性极好,目前为止未发现与药物有关的临床及生化不良反应。肾功能不全者无需调整剂量。它还有抑制血小板凝聚、抗脂质过氧化等有益的作用[13]。

$\omega$ -3 脂肪酸类药物: 富含长链 Omega-3 多不饱和脂肪酸, 主要成分是二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA), 海洋食品中含有丰富的 EPA。近年欧美一些 RCT 研究发现[13]: IgA 肾病患者缺乏必需脂肪酸, 并证实  $\omega$ -3 脂肪酸类药物具有减轻肾小球和间质炎症、抗血小板聚集和抗血管收缩的作用, 因而在 IgA 肾病中具有肾脏保护作用; 还可降低收缩压, 降低三酰甘油、改善内皮损伤等, 对心血管系统有益, 是一种相对安全的治疗手段[15]。 $\omega$ -3 脂肪酸类药物可与贝特类合用治疗严重高三酰甘油血症, 也可与他汀类合用治疗混合型高脂血症, 主要不良反应为消化道症状、转氨酶轻度升高、出血倾向, 个别患者会出现发热、肌肉疼痛。

## 5.7. 降脂药物的联合用药

联合应用降血脂药物可以更好地控制血脂水平, 常用的方案有他汀类分别与依折麦布、贝特类、 $\omega$ -3 脂肪酸类药物联合应用[16], 需要注意的是他汀类在与环孢霉素、贝特类、烟酸类降脂药、大环内酯类抗生素、某些抗真菌药物合用时, 肌炎的发生率可能增加[17]。多甘烷醇与他汀类、贝特类联合应用安全性良好, 不良反应轻微且短暂, 耐受性较好。

## 6. 展望

随着对 IgA 肾病临床研究的进一步深入, 高脂血症在疾病进展中的作用也逐渐受到大家的重视; 血脂代谢及其毒性、降脂药物、降脂治疗在肾脏病领域的研究将会更加深入。本文对血脂代谢紊乱在 IgA 肾病中的作用及治疗的概况进行了综述, 希望能够促进肾科医生对高脂血症的了解, 对 IgA 肾病有更全面的认识, 重视慢性肾脏病中高脂血症的治疗, 并能积极早期干预, 延缓 CKD 患者中 CVD 的进展, 降低这类患者 CVD 相关的病死率。

## 参考文献

- [1] Kaartinen, K., Syrjanen, J., Prsti, I., *et al.* (2007) Insulin Resistance and the Progression of IgA Glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **22**, 778-783. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl704>
- [2] Sophie de, S. and Pierre-Yves, M. (2009) Management of Patients with Nephritic Syndrome. *Swiss Medical Weekly*, **139**, 416-422.
- [3] 郭航远. 代谢综合征社区宣教及家庭防治[M]. 第2版. 杭州: 浙江大学出版社, 2020: 第二章.
- [4] Cai, G.Y. and Chen, X.M. (2009) Immunoglobulin A Nephropathy in China: Progress and Challenges. *American Journal of Nephrology*, **30**, 268-273. <https://doi.org/10.1159/000225563>
- [5] Ruan, X.Z., Varghese, Z., Powis, S.H., *et al.* (2001) Dysregulation of LDL Receptor under the Influence of Inflammatory Cytokines: A New Pathway for Foam Cell Formation. *Kidney International*, **60**, 1716-1725. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00025.x>
- [6] Ruan, X.Z., Varghese, Z., Fernando, R., *et al.* (1998) Cytokine Regulation of Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Transcription in Human Mesangial Cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **13**, 1391-1397. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.6.1391>
- [7] Sato, T., Liang, K. and Vaziri, N.D. (2003) Protein Restriction and AST-120 Improve Lipoprotein Lipase and VLDL Receptor in Focal Glomerulosclerosis. *Kidney International*, **64**, 1780-1786. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00281.x>
- [8] Ruan, X.Z., Moorhead, J.F., Fernando, R., *et al.* (2004) Regulation of Lipoprotein Trafficking in the Kidney: Role of Inflammatory Mediators and Transcription Factors. *Biochemical Society Transactions*, **32**, 88-91. <https://doi.org/10.1042/bst0320088>
- [9] Sabrina, S., Natasha, W., Linda, F.F., *et al.* (2006) Statins for Improving Renal Outcome. A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 201-206.
- [10] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 234-238.
- [11] 梅长林, 等. 肾病综合征[M]. 第2版. 上海: 科学出版社, 2007: 669-672.

- 
- [12] 郝丽, 等. 慢性肾脏病患者微炎症状态对心血管系统的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2010, 10(6): 252.
- [13] Owada, A., Suda, S. and Hata, T. (2003) Antiproteinuric Effect of Niceritol a Nicotinic Acid Derivative in Chronic Renal Disease with Proteinuria. *The American Journal of Medicine*, **114**, 347-353. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01567-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01567-X)
- [14] Vroonhof, K., van Rijn, H.J. and van Hattum, J. (2003) Vitamin K Deficiency and Bleeding after Long-Term Use of Cholestyramine. *The Netherlands Journal of Medicine*, **61**, 19-21.
- [15] Donadio, J.V., Larson, T.S., Bergstrahl, E.J., *et al.* (2001) A Randomized Trial of High-Dose Compared to Low-Dose Omega-3 Fatty Acids in Severe IgAN. *Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 791-799. <https://doi.org/10.1681/ASN.V124791>
- [16] Davidson, M.H., Stein, E.A., Bays, H.E., *et al.* (2007) Efficacy and Tolerability of Adding Prescription omega-3 Fatty Acids 4 g/day to Simvastatin 40 mg/day in Hypertriglyceridemic Patients: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics*, **29**, 1354-1367. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.07.018>
- [17] Capuzzi, D.M., Morgam, J.M., Weiss, R.J., *et al.* (2003) Beneficial Effects of Rosuvastatin Alone and in Combination with Extended-Release Niacin in Patients with a Combined Hyperlipidemia and Low High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *American Journal of Cardiology*, **91**, 1304-1310. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00318-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00318-7)