

肾血管性高血压的诊断与治疗现状

李 攀综述 秦永文审校

【摘要】 肾血管性高血压(RVH)是一种最常见的继发性高血压。目前,它的诊断和治疗方法仍存在争议。新近发展起来的筛选检查包括卡托普利肾动态显像(CRS)、彩色多普勒超声检查、磁共振血管成像(MRA)、肾动脉血管造影和三维重建(CTA)具诊断灵敏度和特异度高,对 RVH 的筛选和诊断有重要意义。目前国内外缺少大规模远期随机临床试验说明药物治疗、介入治疗和手术治疗的疗效差异以及对预后的影响有何不同。

【关键词】 肾血管性高血压;血管造影;治疗

肾血管性高血压(RVH)是一种常见而可治愈的继发性高血压。近年来随着影像技术的发展和血管介入治疗方法的出现,RVH 的诊断水平和治疗效果又有了显著提高^[1]。选择合理、简便、准确的诊治方案,有助于 RVH 的早期诊断和及时治疗,可在一定程度上逆转和阻止疾病进展^[2]。目前,临床上对该疾病的诊治方法缺乏统一的标准。本文就肾血管性高血压病因、诊断与治疗等方面的现状及进展进行综述。

1 疾病特点

1.1 病因

RVH 的病因主要包括肾动脉粥样硬化(ARAS)、肾动脉纤维肌性发育不良(FMD),其余少见病因有大动脉炎、肾肿瘤等。其中 ARAS 占 RVH 患者总数的 90%^[3],多见于 50 岁以上男性,病变多位于肾动脉开口处或近端 2/3,其中 50%患者为双侧肾动脉病变,病理特点为纤维斑块形成伴有管壁钙化、胆固醇结晶和腔内血栓,造影可见局灶性狭窄,长期可导致肾血管完全闭塞,并发肾脏萎缩或进展至终末期肾病(ESDR)。FMD 是一种非炎症性、非动脉粥样硬化性血管疾病,发病率较低,常见于 35~45 岁女性,病变主要发生于肾动脉中、远端^[4],也可涉及到其他内脏血管,病理特点为血管壁的局灶增厚和动脉瘤形成,

血管造影可见特征性串珠样改变,一般不引起血管完全阻塞,所以该疾病极少进展至肾缺血或 ESDR^[5]。

1.2 流行病学

根据不同人群的特点,RVH 的患病率从 <1%到 >50%不等^[6]。死于中风患者的尸检结果显示,15%有肾动脉狭窄;冠状动脉造影术中可发现 25%的冠状动脉疾病患者伴有肾动脉狭窄^[7]。国外研究发现,随着经济发展和社会老龄化,ARAS 发病率逐年增高,占 RVH 病因的 90%^[3]。FMD 发病率在 80 年代末期,占 RVH 的 30%~40%,目前仅占约 10%。ARAS 是一种全身性疾病,因此肾动脉疾病患者发生心血管事件的风险高^[8]。Edwards 等^[9]的研究中发现,65 岁以上 RVH 患者发生冠状动脉事件的危险性升高了 1.96 倍。同时,RVH 又是冠状动脉疾病预后差的标志,冠状动脉疾病伴有肾动脉狭窄的患者死亡率是单纯冠状动脉疾病患者的 2 倍;其存活率与肾动脉狭窄程度呈负相关^[10]。

1.3 临床诊断线索

临床资料对于 RVH 诊断有 50%以上的预测作用,RVH 的主要症状有(1)顽固性高血压,降压药物疗效不佳;(2)反复发作肺水肿^[11],但检查提示左心室功能正常,当肾动脉狭窄被解除后该症状改善或消失;(3)进行性肾功能减退,国外研究发现,在 50 岁以上的 ESRD 患者中有 5%~15%由 ARAS 所致,而在 60 岁以上接受透析的

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心血管内科

患者中高达 25%^[8]; (4) 腹部或腰部听诊有连续性收缩期或舒张期杂音。

2 RVH 的诊断

在研究根据病史和临床表现对可疑患者作 RVH 危险分层, 将可疑患者分为低危、中危、高危, 分别表示患 RVH 的概率为 <15%、15%~69%、>70%。低危患者以药物治疗为主, 如果药物治疗无效或治疗后血肌酐持续升高, 可行筛选检查; 若检查结果为阴性, 可不需再做其他检查^[12]。筛选检查提示肾动脉病变或高危患者应选择肾血管造影术^[13]。

2.1 无创性检测手段——筛选检查

2.1.1 卡托普利肾动态显像(CS) 通过监测应用卡托普利前后的患侧肾脏各项指标(双肾高峰摄取时间、双肾放射性峰值比等)的变化间接判断肾动脉情况。具有安全灵敏、操作简便等优点, 肾功能正常的高血压患者, CS 的敏感性和特异性大约为 90%, Taylor^[14]的研究中, 291 例患者行 CS 检查的阳性预测值是 92%。一些回顾性研究表明 CS 可预测血管成形术后的临床效果。但是对存在一侧或双侧肾动脉严重狭窄、血肌酐水平升高(>2.0 mg/dl)、肾盂扩张和尿路梗阻时, 其诊断准确性和特异性下降。鉴于以上原因, 在 2005 年美国心脏病学会的指南中 CS 已经不再推荐作为诊断肾动脉狭窄的筛选试验^[15]。

2.1.2 彩色多普勒超声检查(US) 根据肾动脉狭窄后引起的肾血流动力学指标(加速时间、阻力指数)变化可提供肾动脉的解剖结构和生理方面的信息, 该检查操作简便, 费用低, 可评价肾血管介入治疗的近、远期疗效, 但是难以评价肾动脉主干远端及分支狭窄, 并且诊断结果的准确性易受患者腹部气体和肥胖的干扰。大量报告表明肾血管狭窄 50% 以上时才会出现血流动力学改变, 因此 US 仅能诊断肾血管内径减少 $\geq 70\% \sim \geq 80\%$ 的重度肾动脉狭窄^[16]。国外决策分析(根据加拿大魁北克的 74 例患者)表明 US 性价比^[17], 但是诊断 RVH 的敏感性比磁共振血流成像术(MRA)低。

2.1.3 MRA 采用三维对比成像的方法可从不

同角度显示肾动脉的解剖结构, 图像质量好, 对 RVH 的诊断敏感性及特异性可达 90% 以上, 其造影剂钆对肾脏无毒性作用, 适用于中重度肾衰及碘造影剂过敏患者。该检查对肾动脉起始部、主干狭窄诊断准确性高, 可作为 RARS 患者的首选。Eklof 等^[18]对 MRA 与 US、和 CTA 进行比较, 认为 MRA 在肾动脉疾病的诊断中最准确, US 次之, CS 最差。MRA 缺点为不能提供患者肾功能信息, 对肾动脉小分支及远端血管病变图像显示不佳, 不适用于 FMD 患者。此外, MRA 有高估肾动脉狭窄程度(40%~69%)的倾向^[12]。肾功能不全的患者进行以钆作为造影剂的影像学检查(如 MRA)会出现肾源性纤维化硬皮病(nephrogenic fibrosing dermopathy NFD), 引起 NFD 肾功能不全程度的准确分期尚不清楚, 但是美国 FDA 公共卫生指南已把肾损害程度处于氮质血症期、肾衰竭期和尿毒症期, 以及急慢性肾脏炎性损伤作为引起 NFD 的危险因子^[19]。因此国外建议对于氮质血症期以上的患者如果不进行透析治疗, 应禁止用该项检查^[12]。

2.1.4 肾动脉血管造影与三维重建(CTA) 该技术扫描速度快, 并能进行血管的三维重建, 图像清晰。CTA 创伤小, 相关并发症少, 应用操作简单, 价格相对肾动脉造影低, 可用于 RVH 的筛选和诊断。CTA 检查肾动脉分支和远端狭窄优于 MRA, 适用于 FMD。对于动脉粥样硬化引起动脉狭窄的患者还可以清晰显示血管壁的钙化和肾动脉钙化部位。Vasbinder 等^[20]的前瞻性研究提示, CTA 中 76% 的检查结果与肾动脉造影结果有很好的相关性。其主要缺点是需要有经验的操作者, 造影剂量需要较多(150 ml), 不适宜肾功能衰竭和碘过敏患者。

上述无创性诊断方法灵敏度、特异性、优缺点见表 1。它们的共同点是只能提供肾动脉的解剖形态学特征, 而无法准确反映受累肾脏的功能状况^[21], 检查时不能同时进行治疗。

2.2 有创性检测手段——肾动脉造影

肾动脉造影是诊断 RVH 的金标准, 该检查不仅能够确定肾动脉狭窄的部位、程度, 观察肾动

表 1 诊断方法的比较^[13]

	卡托普利肾动态显像	彩色多普勒超声检查	核磁共振血管成像	肾动脉血管造影与三维重建
病人数	5 282	2 653	1 623	1 225
敏感性	0.79(0.27~1.00)	0.83(0.17~1.00)	0.88(0.54~1.00)	0.86(0.63~1.00)
特异性	0.82(0.44~1.00)	0.82(0.63~1.00)	0.88(0.23~1.00)	0.94(0.63~1.00)
优点	无创,价格便宜,可预测血管成形术后的临床效果。	无创,价格便宜,可预测血管成形术后的临床效果。	不需要碘造影剂,图像质量高	
缺点	双侧肾动脉严重狭窄、慢性肾功能不全、尿路梗阻时,其诊断准确性下降。	不适合 FDM 和肥胖患者,检查者技术水平也会影响疾病的诊断。	昂贵,钆相关纤维皮肤病肾动脉小分支及远端血管病变图像显示不佳,不适用于 FMD 患者	昂贵,操作耗时,不能广泛应用,需要大量造影剂

脉狭窄远端分支、侧支循环的情况以及患肾形态,还可在检查的同时进行介入治疗。该检查为患者是否可行血管成形术做临床评估,并且可预测肾功能恢复情况。一项数据显示 1996~2000 年间肾动脉造影检查使血管成形术治疗 RVH 的应用率提高 3.9 倍^[12]。缺点为肾动脉造影不能提供血流动力学和肾功能信息,由于血管重叠、观察角度受限等原因容易遗漏血管病变。该检查需要经皮穿刺行动脉插管,属有创检查,术后并发症多,包括可引起造影剂过敏、胆固醇栓塞形成综合征、造影剂相关肾病、可引起 ARAS 患者动脉粥样斑块的脱落,导致栓塞等严重并发症。胆固醇栓塞形成综合征可引起不可逆的肾功能不全,甚至在短期进展至 ESDR^[12]。造影剂相关肾病在老年人及慢性肾功能不全患者中更易发生。

3 治疗

3.1 药物治疗

药物治疗是贯穿 RVH 整个病程必不可少的手段。ARAS 是全身性疾病,发生心血管事件的危险大,术前应用药严格控制血压,降血脂,控制血糖等。Shafique 等^[8]的研究表明,针对 ARAS 危险因素的药物治疗可改善患者长期预后,特别是伴有糖尿病、冠心病的患者。

3.2 血管介入治疗

随着介入技术不断成熟和完善,经皮腔内肾血管成形术(PTRA)逐渐成为治疗 RVH 的标准治疗方法^[22],与外科手术相比有创伤小、住院时间短、和可重复操作等优点。Alhadad 等^[23]的研

究中,506 例患者首次接受 PTRA,其中 77% 的患者血压有明显下降或降至正常,Slovut 等^[4]的研究提示 PTRA 后 1 年再狭窄率为 5%~11%。就不同病因而言,PTRA 治疗疗效不同,FMD 成功率为 83%~100%,术后不需药物治疗,血压即可恢复正常水平,目前血管介入治疗已成为 FMD 的主要治疗方法。但 ARAS 患者 PTRA 效果并不理想,特别是病变累及肾动脉开口处、动脉连续狭窄、狭窄范围广,PTRA 成功率仅 60%~62%,术后 1 年再狭窄率大约 23%^[24]。支架植入可克服 PTAR 的局限性和缺点,并可治疗 PTAR 后的再狭窄^[25]。van de Ven 等^[26]的随机试验比较 PTRA 与 PTRA 支架成形术(PTRAS)的疗效,肾开口处病变的 84 例患者,6 个月后再狭窄率分别为 70% 和 25%。虽然影像学上 PTRAS 重建血运效果极佳,但临床结果,特别是对患者肾功能的影响尚难预测。Dorros 等^[27]报道了 72 例患者行 PTRAS 后肾功能改善情况,随访结果为肾功能改善 18%[血肌酐从(2.7±1)降到(1.6±0.6)mg/dl, P=0.06];无变化 53%,恶化 29%[(2.0±0.51)升为(3.3±0.34)mg/dl, P=0.005]。Guerrero 等^[28]报道了 1 058 例行 PTRAS 患者的随访结果,其中肾功能(血肌酐值)改善 33%,稳定 37%,恶化 30%。以上资料表明,就血管介入治疗对肾功能影响,大部分患者并无明显获益,原因可能与操作过程中发生肾动脉粥样硬化栓塞有关,因此,除了术前严格的抗血小板聚集治疗,远端血管保护可能是一项有效的肾脏保护措施。远

端血管保护装置 (EPD) 包括远端放置保护球囊和远端放置滤网 2 种^[29], 可减少 PTRAS 远端栓塞事件的发生, 改善肾功能, 改善远期预后^[30]。Edwards 等^[31] 研究中, 32 例 (男性 15 例) 患者 PTRAS 术中使用 EPD, 术前、术后 4 周血肌酐分别为 1.9、1.6 mg/dl ($P < 0.001$), 术前、术后肾小球滤过率分别 37.43 ml/min/1.73 m² ($P < 0.001$), 17 例患者肾功能改善, 没有一例肾功能恶化。Cardaioli 等^[32] 回顾性研究中, 23 例患者 PTRAS 中使用 EPD, 随访 (8 ± 5) 个月, 平均收缩压明显下降 ($P < 0.05$), 舒张压没有明显变化。肾小球滤过率从 (32.9 ± 12.9) ml/min 增至 (41.3 ± 13.7) ml/min ($P < 0.05$), 96% 的患者肾功能稳定或改善, 35% 例患者滤网中有肉眼可见的脱落栓子。

3.3 外科手术治疗

随着介入治疗的出现, 外科血管重建术在临

床应用逐渐减少, 但外科治疗的再发狭窄率低, 对肾功能保护较好。另一方面, 外科手术创伤大, 技术要求高, 有一定的死亡率。Galaria 等^[33] 的研究结果表明 247 例患者手术和介入治疗疗效并无明显差异, 但前者有很高死亡率。对于 ARAS 患者, 由于其年龄一般较大, 且往往合并其他并发症, 常难以耐受外科治疗。故手术治疗主要用于介入治疗失败的病例。

目前认为肾动脉狭窄患者当具有表 2 中的临床表现时, 行肾动脉介入治疗可能获益。现在国内外缺少大规模远期随机临床试验, 说明药物治疗、介入治疗和手术治疗的疗效差异以及对预后的影响有何不同。介入治疗引起肾功能恶化的原因可能与动脉粥样斑块脱落栓塞远端的肾血管有关。应用血管远端保护装置是否能提高介入治疗的疗效尚需要进一步研究。

表 2 影响血管介入治疗疗效的因素

治疗疗效好	治疗效果差
①反复肺水肿	①应用少于 3 种抗高血压药物后血压正常
②彩超显示肾脏阻力指数 < 80 mmHg	②肾功能正常
③进展性的肾功能恶化	③彩超显示肾脏阻力指数 > 80 mmHg
④应用 ACEI 或 ARB 后急性、可逆性血肌酐升高	④肾动脉狭窄 < 70%, 严重蛋白尿 (> 1 g/d)
⑤顽固性高血压, 服用 3 种降压药后血压仍不能控制	⑤高血压病史 > 10 年
⑥由纤维肌性增生导致的肾动脉狭窄	⑥胆固醇栓塞病史
⑦BNP 水平 > 80 pg/ml	⑦BNP 水平 < 80 pg/ml

参 考 文 献

- [1] Bloch MJ, Basile J. Diagnosis and management of renovascular disease and renovascular hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007, 9(5):381-389.
- [2] Gray BH, Olin JW, Childs MB, et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure[J]. Vasc Med, 2002, 7(4): 275-279.
- [3] Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(6):431-442.
- [4] Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia[J]. N Engl J Med, 2004, 350(18):1862-1871.
- [5] Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy [J]. Circulation, 2005, 112 (9): 1362-1374.
- [6] Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis [J]. Kidney Int, 2005, 68(1):293-301.
- [7] Kuroda S, Nishida N, Uzu T, et al. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke[J]. Stroke, 2000, 31(1):61-65.
- [8] Shafique S, Peixoto AJ. Renal artery stenosis and cardiovascular risk[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007, 9 (3):201-208.
- [9] Edwards MS, Craven TE, Burke GL, et al. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(2):207-213.
- [10] Conlon PJ, Little MA, Pieper K, et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography [J]. Kidney Int, 2001, 60 (4): 1490-1497.
- [11] Missouri CG, Belli A-M, MacGregor GA. "Apparent" heart failure: A syndrome caused by renal artery stenosis [J]. Heart, 2000, 83(2):152-155.

- [12] Elliott WJ. Renovascular Hypertension; an update[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008,10(7):522-533.
- [13] Levin A, Linas S, Luft FC, et al. Controversies in renal artery stenosis; a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension[J]. *Am J Nephrol*, 2007,27(2):212-220.
- [14] Taylor A. Renovascular hypertension; nuclear medicine techniques[J]. *Q J Nucl Med*, 2002,46(4):268-282.
- [15] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) / A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2006,113(11):e463-e654.
- [16] Radermacher J, Chavan J, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasound to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis[J]. *N Engl J Med*. 2001, 344 (6): 410-417.
- [17] Bolduc JP, Oliva VL, Therasse E, et al. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension; a cost-benefit analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184 (3): 931-937.
- [18] Eklöf H, Ahlström H, Magnusson A, et al. A prospective comparison of duplex ultrasonography, captopril renography, MRA, and CTA in assessing renal artery stenosis[J]. *Acta Radiol*, 2006, 47(8): 764-774.
- [19] Saab G, Cheng S. Nephrogenic systemic fibrosis; a nephrologists perspective[J]. *Hemodial Int*, 2007, 11(Suppl 3): S2-S6.
- [20] Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(9):674-682.
- [21] Johansson M, Jensen G, Aurell M, et al. Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension[J]. *Kidney Intern*, 2000, 58 (2): 774-782.
- [22] White CJ. Renal artery revascularization; Percutaneous stent placement is the standard of practice[J]. *Vasc Med*, 2002,7(1):3-4.
- [23] Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, et al. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia; effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis[J]. *J Hum Hypertens*, 2005,19(10):761-767.
- [24] White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis [J]. *Circulation*. 2006, 113 (11); 1464-1473.
- [25] Rocha Singh K, Jaff MR, Rosenfield K, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after Unsuccessful balloon angioplasty; the ASPIRE-2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (5); 776 - 783.
- [26] van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease; a randomised trial [J]. *Lancet*, 1999,353(9149):282-286.
- [27] Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report; four-year follow-up of 1 058 successful patients[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002,55(2):182-188.
- [28] Guerrero M, Ahmed A, Siddiqui M, et al. Stabilization of renal function following renal artery stent revascularization[J]. *J Invasive Cardiol*, 2004,16(12):703-706.
- [29] Cardaioli P, Rigatelli G, Giordan M, et al. Effective prevention of massive periprocedural embolism during renal artery stenting[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2006,7(4): 246-249.
- [30] Holden A, Hill A, Jaff MR, et al. Renal artery stent revascularization with embolic protection in patients with ischemic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2006, 70 (5): 948-55.
- [31] Edwards MS, Craven BL, Stafford J, et al. Distal embolic protection during renal artery angioplasty and stenting [J]. *J Vasc Surg*, 2006, 44(1): 128-135.
- [32] Cardaioli P, Rigatelli G, Giordan M, et al. Effective prevention of massive periprocedural embolism during renal artery stenting[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2006,7(4): 246-249.
- [33] Galaria II, Surowiec SM, Rhodes JM, et al. Percutaneous and open renal revascularizations have equivalent long-term functional outcomes[J]. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19 (2):218-228.

(收稿:2009-04-30 修回:2009-07-20)

(本文编辑:金谷英)