

慢性肾脏病与冠状动脉和主动脉粥样硬化的关系

袁敏杰 魏 盟

【摘要】 多数慢性肾脏病及终末期肾病患者反复住院甚至死亡的原因主要是心血管疾病。慢性肾脏病的进展对于冠心病是一个独立的危险因素。对主动脉粥样硬化及斑块形成也可能存在一定影响。该文介绍慢性肾脏病与冠状动脉粥样硬化及主动脉粥样硬化的关系,希望临床工作中能够对慢性肾脏病患者发生的主要心血管事件早发现、早治疗,改善预后。

【关键词】 慢性肾脏病;动脉粥样硬化;冠心病;血管内超声;主动脉斑块;磁共振成像

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.04.007

心血管疾病(CVD)是慢性肾脏病(CKD)患者致死的主要原因,约占终末期肾病(ESRD)死亡患者的30%~50%,占住院人数的33%^[1]。当肾小球滤过率(GFR)<50~60 ml/min时,因CVD死亡的风险显著增高;当GFR<45 ml/min时,风险更是成倍增长^[2]。对于正在进行血液透析或者已经完成肾脏移植等相关治疗的CKD患者,CVD的死亡率相较于同年龄正常人群高出50~500倍^[3]。因此,美国肾脏协会已经建议将CKD患者列为发生CVD的极高危组^[4]。CKD与CVD发生的风险息息相关^[5],本文旨在讨论CKD与冠状动脉和主动脉粥样硬化的关系。

1 发病机制

CKD患者发生CVD的机制是多因素的。包括已知的很多可变及不可变的因素,如年龄、性别、高血压、左室肥大、糖尿病、肥胖、血脂异常、吸烟等。还有一些尿毒症发生的相关因素,如贫血、钙磷代谢异常、甲状旁腺功能亢进、氧化应激增加等,使CKD患者动脉粥样硬化的进展加速^[6]。动脉粥样硬化的持续进展导致了血管狭窄、增加心脏后负荷、减少冠脉灌注、心肌缺血等,继而发生了急性心肌梗死(AMI),心脏衰竭甚至死亡。这些心、肾之间复杂的相互作用已经被定义为心肾综合征(CRS),两者中任何一个器官发生了功能紊乱或衰

竭往往会引起另外一个器官的紊乱及损伤^[7]。

2 CKD与冠状动脉粥样硬化

CKD患者相较于肾功能正常人群发生急性冠状动脉综合征(ACS)后导致致死性或非致死性主要心血管事件(MACE)风险显著增加^[8]。即使通过药物治疗及早期的血管重建仍然无法降低风险,因此它不同于传统的危险因素^[9,10]。许多对于AMI、ACS及冠状动脉血液再灌注的研究已经证实,CKD是导致MACE发生及死亡的独立预测因子^[11]。而发生MACE的主要原因是基于冠状动脉粥样硬化的进展。Baber等^[12]对646例发生ACS并有效实施冠脉介入治疗的患者同时行血管内超声(IVUS)检查,发现冠状动脉的硬化程度及斑块形态在CKD及非CKD患者间存在显著差异。CKD患者的冠状动脉狭窄程度相较于非CKD患者更重,见表1。

表1 CKD组与非CKD组冠脉病变严重程度对比

比较事件	最小管腔面积≤4.0mm ²	斑块负荷≥70%
	病变比率	病变比率
CKD组(n=280)	25.9%	11.8%
非CKD组(n=2390)	19.2%	8.5%
P值	0.005	0.05

同时对于这些入组患者为期3年的随访调查结果显示MACE的发生率,CKD组明显增高,见表2。

表 2 646 例 CKD 患者 3 年随访调查 MACE 发生率 (%)

MACE	eGFR[ml/(min · 1.73m ²)]		P 值
	≤60(n = 73)	≥60(n = 573)	
全部事件	31.7(21)	19.2(101)	0.01
心源性猝死	9.1(6)	0.8(4)	<0.0001
心脏骤停	1.4(1)	0.4(2)	0.22
AMI	9.0(6)	2.5(13)	0.003
再住院治疗	21.9(14)	17.1(90)	0.31

Gruberg 和 Nicholls 等^[13,14]通过 IVUS 发现,CKD 患者冠状动脉管腔最小横截面积小于非 CKD 患者。临床上更小的冠脉管腔面积会导致心肌缺血事件的可能性更高^[15],严重的动脉管腔狭窄也可能是一些非血栓机制的心源性猝死的可能原因^[16]。通过 IVUS 也观察到,CKD 患者的冠脉病变累及范围更长,斑块负荷>70%的比率更高^[9,17]。严重的斑块负荷对之后发生的 MACE 具有强有力的预测作用,这证实 CKD 患者将来发生 ACS 的风险更大^[18]。除了对冠脉狭窄情况及斑块负荷等的研究,近年通过 IVUS 对 CKD 患者斑块成分的研究也有进展。CKD 患者冠脉斑块致密钙化的程度要明显高于一般冠心病(CAD)患者,这与肾功能的减退导致冠脉的钙化增加密切相关^[12]。Miyagi 等^[19]通过 IVUS 比较 89 例经 PCI 治疗的患者斑块组成情况发现,CKD 患者的斑块成分中脂质成分要高于纤维成分。Pelisek 等^[20]发现在颈动脉斑块的组成中,CKD 患者胶原纤维的含量明显低于普通患者(39.2% : 54.6%,*P* = 0.001)。斑块成分的不同可能由于 CKD 使巨噬细胞侵入血管壁作用增强,抑制了胆固醇向血管外转运,从而使泡沫细胞大量生成^[21,22],当然也许还包括其他可能的途径导致了这

样的结果。这也就是为何我们在临床上观察到 CKD 患者冠脉斑块的坏死核心部分更大,纤维组织含量更少。根据现有研究可见,CKD 患者冠脉粥样硬化程度更重,病变范围更广,远期发生 ACS 及 MACE 的可能性更高。CKD 的存在很可能也是这类 CRS 患者远期预后不佳的原因之一。

3 KD 与主动脉粥样硬化

采用磁共振成像(MRI)作为非侵入性检查评估主动脉斑块水平的有效方法正在逐步普及,包括对胸主动脉及腹主动脉的检查^[23]。在动物模型实验中已经证实通过 MRI 评估主动脉斑块程度与病理组织学结果十分吻合^[24]。MRI 对胸主动脉斑块的评估结果与经食管超声心动图(TEE)检查结果十分接近。Desai 等^[25]曾经通过 TEE 对 200 例患者(年龄在 58~80 岁之间)进行检查来研究胸主动脉斑块与 GFR 之间的关系,得到了两者相关的结论。TEE 对胸主动脉段斑块成像清晰度很高,但会导致患者的不适并且无法提供腹主动脉的影像。因此,可以通过无创的 MRI 检查,减轻患者不适,研究肾功能不全与主动脉粥样硬化及斑块形成的关系。Kim 等^[26]对 136 例 1 型糖尿病患者 MRI 的检查结果显示,冠状动脉狭窄的患病率 CKD 患者要高于非 CKD 患者,但胸主动脉与腹主动脉斑块形成的发生率在 CKD 组与非 CKD 组无明显差异。Momiyama 等^[27]通过 MRI 对于 149 例经冠状动脉造影(CAG)确诊的 CAD 患者检查发现,eGFR 的下降与冠状动脉及胸主动脉的斑块形成有关,但 eGFR 的下降与腹主动脉斑块形成并不明显相关(见表 3)。

表 3 149 例 MRI 检查结果

	病例总数(n = 149)	分组 1(n = 50)	分组 2(n = 49)	分组 3(n = 50)	P 值
eGFR	69 ± 18	51 ± 10	70 ± 3	86 ± 13	
年龄	64 ± 9	68 ± 7	62 ± 8	61 ± 9	<0.001
确诊 CAD	105(70%)	40(80%)	32(65%)	33(66%)	NS
冠脉狭窄>50%	1.3 ± 1.0	1.5 ± 1.0	1.3 ± 1.2	0.9 ± 0.8	<0.025
胸主动脉斑块形成	95(64%)	38(76%)	30(61%)	27(54%)	<0.05
腹主动脉斑块形成	136(91%)	46(92%)	45(92%)	45(90%)	NS

Peralta 等^[28]的研究总结了肾功能不全导致小动脉的弹性下降,这种影响对于大动脉较小。因

此,通过以上这些研究^[25-28]的总结和发现,证明肾功能不全对于动脉粥样硬化程度的影响,小动脉

(如冠状动脉)要明显于大动脉(如胸主动脉及腹主动脉),而其中对于胸主动脉斑块的影响又明显大于腹主动脉。腹主动脉斑块形成可能与其他因素更相关。胸主动脉及腹主动脉斑块形成对于不同的危险因素,诸如高脂血症、吸烟等可能有不同的易感性。分析原因可能是多方面的:(1)主动脉越向远侧管壁越硬,其胶原蛋白含量相对增加,弹力蛋白含量相对减少;(2)主动脉呈上宽下窄的锥形结构,腹主动脉的压力要高于胸主动脉;(3)胸主动脉壁有大量的血供但腹主动脉周围却很少,因此,腹主动脉的氧供和营养多来自于胸主动脉的弥散。

4 总结

对于 CKD 如何加速动脉粥样硬化及斑块形成是目前实验及临床研究中非常热点的问题。GFR 的下降,肌酐清除率降低,导致蛋白代谢的终产物滞留可能损伤了血管系统。本文着重讨论 CKD 与冠状动脉粥样硬化、主动脉粥样硬化关系,确定了 CKD 的进展,GFR 的不断下降对于冠状动脉粥样硬化的程度是一个独立的危险因素,但对于主动脉粥样硬化却并非如此。多项研究都证实 CKD 患者的 GFR 水平对于冠状动脉粥样硬化的程度明显相关,对胸主动脉的斑块形成也有相关性,但对于腹主动脉的斑块形成结果无相关性。CKD 引起 CVD,动脉粥样硬化是始动因素,其中的机制可能是肾素-血管紧张素系统(RAS)的过度激活,糖代谢终产物的累积,氧化应激产生大量氧化中间产物等等。对 CKD 是否会导致斑块不稳定,以至发生斑块破裂或血栓形成,甚至于导致心源性猝死,就目前研究而言仍然未能明确或有统一的结论。

5 展望

通过大量的实验研究及临床实践观察,CKD 与动脉粥样硬化的关系正在逐步被认识。但是 CKD 除了引起冠状动脉粥样硬化,它是否是主动脉粥样硬化发生进展的独立危险因素,CKD 是否也会引起其他心脏事件,如心脏衰竭、心律失常、血脂异常,它们之间是否有独立的因果关系,CDK 的进展程度是否直接影响 CAD 的发病率及预后,这些问题仍然需要进一步深入的研究。

参 考 文 献

[1] Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation

between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2004, 351(13): 1285-1295.

- [2] Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death [J]. Kidney Int, 2002, 62(5):1776-1783.
- [3] Gill JS, Ma I, Landsberg D, et al. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (3): 808-816.
- [4] Shara NM, Wang H, Mete M, et al. Estimated GFR and incident cardiovascular disease events in American Indians: the Strong Heart Study [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5): 795-803.
- [5] Kes P, Milicic D, Basic-Jukic N. How to motivate nephrologists to think more "cardiac" and cardiologists to think more "renal"? [J]. Acta Med Croatica, 2011, 65 (Suppl 3):85-89.
- [6] Roberts WC, Taylor MA, Shirani J. Cardiac findings at necropsy in patients with chronic kidney disease maintained on chronic hemodialysis [J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(3):165-178.
- [7] Ben-Shoshan J, Entin-Meer M, Guzman-Gur H, et al. The cardiorenal syndrome: a mutual approach to concomitant cardiac and renal failure [J]. Isr Med Assoc J, 2012, 14(9): 570-576.
- [8] Khambatta S, Farkouh ME, Wright RS, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for acute coronary syndromes in patients presenting to the emergency room with chest pain [J]. Transl Res, 2012, 159(5):391-396.
- [9] Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, et al. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial) [J]. Am J Cardiol, 2002, 90(11): 1246-1249.
- [10] Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study [J]. Lancet, 2012, 380(9844):807-814.
- [11] Itaya H, Shiba M, Joki N, et al. Combined assessment of chronic kidney disease and subclinical peripheral artery disease used to predict future cardiac events [J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15(2):230-235.
- [12] Baber U, Stone GW, Weisz G, et al. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(3 Suppl):S53-S61.
- [13] Gruberg L, Rai P, Mintz GS, et al. Impact of renal function on coronary plaque morphology and morphometry in patients with chronic renal insufficiency as determined by intravascular ultrasound volumetric analysis [J]. Am J

- Cardiol, 2005, 96(7): 892-896.
- [14] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Hsu A, et al. Comparison of coronary atherosclerotic volume in patients with glomerular filtration rates $<$ or $=$ 60 versus $>$ 60 ml/min/1.73 m²: a meta-analysis of intravascular ultrasound studies[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(6): 813-816.
- [15] Jassal SK, Chonchol M, Laughlin GA, et al. Kidney function and progression of coronary artery calcium in community-dwelling older adults (from the Rancho Bernardo Study)[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(10): 1425-1433.
- [16] Silka MJ, Bar-Cohen Y. A contemporary assessment of the risk for sudden cardiac death in patients with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2012, 33(3): 452-460.
- [17] Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials [J]. Eur Heart J, 2004, 25(22): 1998-2005.
- [18] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 226-235.
- [19] Miyagi M, Ishii H, Murakami R, et al. Impact of renal function on coronary plaque composition[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(1): 175-181.
- [20] Pelisek J, Hahntow IN, Eckstein HH, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(6): 1643-1649.
- [21] Ponda MP, Barash I, Feig JE, et al. Moderate kidney disease inhibits atherosclerosis regression [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 57-62.
- [22] Suganuma E, Zuo Y, Ayabe N, et al. Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(2): 433-441.
- [23] Qian D, Bottomley PA. High-resolution intravascular magnetic resonance quantification of atherosclerotic plaque at 3T[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2012, 14: 20.
- [24] Helft G, Worthley SG, Fuster V, et al. Atherosclerotic aortic component quantification by noninvasive magnetic resonance imaging: an in vivo study in rabbits[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(4): 1149-1154.
- [25] Desai MY, Kwon DH, Nair D, et al. Association of aortic atherosclerosis and renal dysfunction [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21(6): 751-755.
- [26] Kim WY AA, Stuber M. Subclinical coronary and aortic atherosclerosis detected by magnetic resonance imaging in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy[J]. Circulation, 2007, 115(2): 228-235.
- [27] Momiyama Y, Ohmori R, Fayad ZA, et al. Association between kidney dysfunction and the severity of coronary and aortic atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2012, 223(2): 523-526.
- [28] Peralta CA, Katz R, Madero M, et al. The differential association of kidney dysfunction with small and large arterial elasticity: the multiethnic study of atherosclerosis[J]. Am J Epidemiol, 2009, 169(6): 740-748.

(收稿: 2012-12-26 修回: 2013-05-28)

(本文编辑: 朱 映)