

缺血性肾病研究进展

伍秋霞, 龚智峰, 曾 西

基金项目: 广西科学基金资助项目(桂科青 0728039)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肾内科

作者简介: 伍秋霞(1967-), 女, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 肾内科。E-mail: gbbikwqx@163.com

[摘要] 随着人口老龄化, 缺血性肾病(ischemic renal disease, IRD)已成为老年终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的常见原因。其病因包括: 肾动脉狭窄(RAS)、胆固醇栓塞、肾动脉血栓等。IRD的病理改变以肾小管损伤最常见, 而临床表现以肾功能进行性减退为特征。目前临床上主要依据肾动脉狭窄合并肾功能不全做出 IRD 的诊断。肾动脉造影仍是确诊 IRD 的金指标。介入治疗、外科治疗和药物治疗是目前主要的治疗手段。

[关键词] 缺血性肾病; 终末期肾病; 肾动脉狭窄

[中图分类号] R 692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)04-0352-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2009.04.010

Ischemic renal disease WU Qiu-xia, GONG Zhi-feng, ZENG Xi. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Ischemic renal disease (IRD) ultimately culminate in end-stage renal disease (ESRD), and is usually the result of renal artery stenosis (RAS), cholesterol embolism or renal artery thrombosis. Renal tubule impairment is the most common in the pathologic changes of IRD. Clinical feature indicative of IRD is the progressing renal insufficiency, and renal artery stenosis with renal insufficiency can strongly suggest IRD. The gold standard for diagnosis of ischemic renal disease is renal angiography. Interventions, surgery and medications can be beneficial.

[Key words] Ischemic renal disease; End-stage renal disease; Renal artery stenosis

近十年来, 由于老年人口的迅速增长, 老年人慢性肾功能衰竭的发病率不断增长, 缺血性肾病是中老年慢性肾衰的一个重要原因^[1]。缺血性肾病(ischemic renal disease, IRD)呈进展性, 可引起严重心血管并发症^[2], 病情可迅速进展而导致终末期肾病(ESRD), IRD 约占 ESRD 的 15%~20%, 在引起 ESRD 的各种病因中, IRD 的死亡率最高, 平均生存期仅 27 个月, 5 年生存率约 18%, 10 年生存率约 5%, 远低于其他原因所引起的 ESRD。缺血性肾病越来越受到关注, 但目前尚无统一的定义, 多数学者仍主张沿用美国学者 Jacobson 1988 年首先提出的缺血性肾病的定义^[3], 即 IRD 是指双侧肾动脉狭窄(>60%)或闭塞或孤立肾动脉狭窄致严重肾血流动力学改变引起肾小球滤过率降低、肾功能不全的慢性肾脏疾病。年龄增长、吸烟、高血脂、高血糖及高血压等心血管疾病的危险因素都会加速脏器动脉粥样硬化斑块的沉积, 引起慢性缺血性肾病。但何种因素占主导地位、如何评价各种危险因素与缺血性肾病的关系, 如何有效地预防及早期干预缺血性肾病是目前慢性肾病防治热点。

1 病因与危险因素

IRD 是由于肾动脉狭窄或阻塞(>60%), 严重肾血流动力学改变, 导致的以肾小球滤过率下降或肾实质损害为主要表现的一种肾脏疾病^[4]。其病因包括肾动脉狭窄(RAS)、胆固醇栓塞、肾动脉的血栓等。成年人缺血性肾病最常见的病因为 RAS, 包括纤维肌性发育不良、大动脉炎及动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(atherosclerotic renal artery stenosis, ARAS), 其中 ARAS 是西方国家肾动脉狭窄最常见的原因, 约占 70%~90%^[5]。年轻患者以纤维肌性发育不良多见, 老年患者以动脉粥样硬化为主。

1.1 动脉粥样硬化是一种弥漫性病变, 不仅累及一侧或双侧肾动脉, 还常常影响其他部位的动脉(冠状动脉、脑动脉及周围动脉)。动脉硬化的进展性很明显, 易发展为完全性肾动脉闭塞及双侧肾动脉的狭窄, 使肾功能进行性受损。肾动脉粥样硬化是引起肾动脉狭窄的最常见病因, 占 65%~70%, 单纯局限于肾动脉的占 15%~20%, 同时累及肾动脉、腹主动脉、冠状动脉、脑动脉或四肢动脉者占 80%~85%。

40%~50%的 ARAS 患者肾动脉呈进行性狭窄,甚至完全闭塞^[6]。在西方国家,ARAS 引起的肾血管性高血压占高血压患者的 0.2%~5.0%,占顽固性高血压的 15.0%以上,占终末期肾病患者的 1/4^[7]。在我国尚无 ARAS 的类似统计资料,患病率可能比西方发达国家低。

1.2 胆固醇结晶栓塞是 IRD 的另一个重要原因。随着人口的老齡化,动脉粥样硬化性疾病的增多和介入技术的普及应用,胆固醇结晶引起的多发栓塞疾病也日益增多,并称之为胆固醇栓塞综合征,肾脏受累并引起缺血性肾病是该综合征重要表现之一^[8]。

1.3 IRD 的主要危险因素包括:老年、冠心病、充血性心力衰竭、周围血管病变等。胆固醇栓塞的危险因素有高血压、动脉粥样硬化性血管病、肾功能不全、先天性心脏病、糖尿病等,而介入诊疗技术和抗凝、溶栓治疗成为胆固醇栓塞的加速因素。虽然一般认为 IRD 的发生和年龄增长、高血压、糖尿病、高血脂、动脉硬化等因素密切相关,但动物实验和临床研究均发现肾血管损害可不合并高血压,肾血管硬化可能与遗传有一定的关系,这一部分患者的肾小球损害主要发生在髓旁肾单位。Harding 等^[9]对 1302 例平均年龄 58 岁的患者进行动脉造影发现,即使在血压正常的患者中,肾动脉粥样硬化的发生率也很高,在老年人群则更明显。王芳^[10]等研究发现在 ARAS 患者中,IRD 患病率有随年龄增加而上升的趋势,但与无 ARAS 的患者相比,差异无统计学意义($P=0.11$);另外也发现有 60.6% 的动脉硬化患者肾动脉完全正常。国外也有文献报道约有 15% 的 ARAS 患者无其他动脉硬化性疾病^[9]。这提示 ARAS 的发生有特殊的危险因素。高血压、高血脂、高血糖、肥胖、吸烟等因素对 ARAS 的作用各学者意见不统一^[11],这可能与各个研究的目标人群不同有关。

2 流行病学

2.1 IRD 的流行病学资料和循证医学资料目前尚十分缺乏,一般认为^[12],缺血性肾病在 >50 岁的中老年人群中有着相当高的发病率,并且随着年龄增大有上升趋势,是慢性肾功能衰竭(CRF)的重要原因之一,在终末期肾病患者病因中占 10%~20%,仅次于糖尿病肾病和高血压,是导致 ESRD 的第三位病因。随着社会的老齡化,这一比例可能会进一步增加,在非洲血统的年轻黑人(尤其是妇女)中,高血压和肾血管病是肾功能不全的主要原因。IRD 病情可迅速进展至终末期肾病,在引起终末期肾病的各种病因中,缺血性肾病患者死亡率最高,平均生存期 10 年和 5 年生存率均远低于其他原因所致终末期肾病^[1]。研究表明,合并 ARAS 的冠心病患者 4 年生存率为 67%,比年龄性别相匹配的无 ARAS 患者低 21%^[13]。

2.2 由于缺乏简便准确的无创检查手段,迄今关于 ARAS 的流行病学研究,还限于高危人群中。国外学者调查发现,ARAS 在冠心病患者中的患病率为 11%~23%^[10,14];在脑卒中患者中为 10.4%^[15];在周围血管病变患者中为 28%~42%^[16,17]。我国在这方面研究起步较晚,研究资料显示

ARAS 在冠心病患者中患病率为 17%~27.1%^[18,19]。王芳^[10]等对 218 例动脉硬化性疾病患者行肾动脉造影,发现 24.3% 存在 ARAS。冠心病、脑血管病、下肢血管血栓性疾病患者中,ARAS 的检出率分别为 27.9%、30.0% 和 40.0%。ARAS 患者有随年龄增加而增加的趋势,66.0% 的 ARAS 患者没有典型的症状,而是在造影过程中的“意外发现”。

3 缺血性肾病的病理和生理变化

3.1 IRD 的病理生理变化并未完全清楚。其病理改变主要发生在肾小管^[20],但肾脏的所有结构都可累及。肾小管损伤的主要表现是小管上皮细胞脱落、凋亡或灶性坏死。肾小管萎缩、局灶间质炎症反应,肾小管硬化,形成“无肾小管的肾小球”。肾血管的改变有肾小动脉中层增厚及玻璃样变,弓形动脉纤维弹性组织变性,动脉栓塞(胆固醇碎片局灶梗死),肾小球的改变多继发于肾小管和肾血管的病变,最后导致肾小球硬化、肾皮质瘢痕形成和肾萎缩。若由胆固醇栓塞所致,除上述表现外,典型者可见到胆固醇结晶。免疫病理可见硬化的肾小球上有 IgM 和补体 C3 的沉积,电镜可见肾小球基底膜不规则旋绕卷曲。

3.2 目前认为,血管紧张素 II 和内皮素的增多以及一氧化碳的减少起了非常重要的作用。肾血管疾病引起肾血流减少,导致球旁细胞肾素分泌增多,致血循环和肾脏局部血管紧张素 II 和内皮素增多,后两者浓度过高引起肾组织损伤,并形成恶性循环,最终导致肾萎缩。另外,肾脏缺血缺氧导致肾脏耗氧减少,使肾单位结构萎缩,肾脏血流再分布。慢性缺血性肾病的病理生理类似于反复发作的轻度急性缺血、细胞内三磷酸腺苷减少、细胞代谢抑制、细胞内钙增加,激活磷脂酶产生氧自由基而引起严重的膜损伤,包括细胞骨架破坏、单核细胞浸润、肾小管炎症及间质纤维化等。动物实验表明,应用钙拮抗剂和抗氧化剂可减轻缺血所致的肾损伤。

4 临床特点

4.1 ARAS 常发生于 50 岁以上人群,可伴身体其他部位(心、脑及外周血管)的动脉粥样硬化,伴或不伴高血压。有关临床资料证实,肾血管病变也可以发生在血压正常甚至低血压个体中,在年轻黑人人群中表现尤著^[21]。

4.2 肾脏病变主要表现为肾功能进行性减退,如肾小管浓缩功能损伤出现早,患者夜尿增多,尿比重减低;尿肌酐清除率下降,血清肌酐增高;肾脏体积渐进缩小,两肾大小常不对称;尿常规改变轻微,轻度蛋白尿,少量红细胞及管型,可有或无局部血管杂音^[22]。

4.3 当 ARAS 同时引起肾血管性高血压时,常有以下特点:(1)血浆肾素-血管紧张素-醛固酮水平增高者可出现低血钾;(2)对血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(AT1RA)敏感,服药后血压陡降和(或)诱发急性肾衰竭;(3)原本病情平稳的高血压患者血压突然恶化,甚至迅速进展至恶性高血压;(4)多种抗高血压药物联合治疗无效,呈难治性高血压表现。

4.4 患者还可反复发生急性肺水肿,其中部分患者合并冠心病,是导致急性肺水肿的原因之一;但部分患者并无冠心病

病,故急性肺水肿更主要与高肾素性高血压相关。

4.5 IRD 临床诊断线索^[6]如下:(1)高血压发生年龄>50岁或<30岁;(2)高血压患者合并2级以上视网膜病变,用3种或3种以上全量的抗血压药物仍不能控制血压或高血压患者反复发生肺水肿;(3)半年内迅速进展的恶性高血压,以前稳定的高血压突然期恶化,使用抗血压药物(尤其是ACEI)治疗后肾功能恶化;(4)老年人或高血压患者出现不能解释的氮质血症;(5)腹部或腰部血管杂音;(6)不能解释的双肾不对称或一侧或两侧血流减少。

5 诊断

5.1 临床诊断 IRD的诊断目前尚缺乏统一的诊断标准,一般认为^[3]IRD是指双侧肾动脉狭窄(>60%)或闭塞或孤立肾动脉狭窄致严重肾血流动力学改变引起肾小球滤过率降低、肾功能不全的慢性肾脏疾病。常常需借助相关的实验室检查以及影像学检查,并结合临床进行诊断^[23]。临床上出现下列情况应高度怀疑为IRD:(1)因治疗高血压,尤其是使用ACEI而导致急性肾功能衰竭;(2)已确诊为原发性高血压患者急剧进展至氮质血症期;(3)急性肺水肿伴发不可控制的高血压和肾功能衰竭;(4)严重的难治性高血压患者出现进行性氮质血症;(5)动脉粥样硬化的老年患者出现进行性氮质血症;(6)不可解释的老年进行性氮质血症等^[4]。

5.2 影像学及实验室诊断

5.2.1 肾动脉造影:能准确显示肾动脉狭窄的部位、范围、程度及侧支循环的形成情况,一直被认为是确诊IRD的金指标。但该检查为有创性检查仅适应部分患者,在很大程度上限制了它的广泛使用^[24]。近年来,数字减影血管造影技术(DSA)的应用,不仅能获得高分辨力的图像,而且减少了造影剂的剂量对肾的损害,进一步提高了这一技术的安全性。

5.2.2 彩色多普勒超声:B超能准确测定肾脏大小,若两肾大小不一(长径相差1.5cm以上,则应检查较小的肾脏有无动脉狭窄);彩色多普勒超声(RDS),当肾动脉血流阻力指数(RI)>0.8时即有诊断意义^[25]。

5.2.3 螺旋CT血管造影(SCTA):从静脉端注射造影剂可获得肾动脉及肾实质影像,可三维成像,并可任意角度旋转观察,避开血管的影像重叠,诊断肾动脉狭窄的敏感度及特异度可达95%。

5.2.4 磁共振血管造影(MRA):有学者认为^[26~28]核磁共振血管造影对于肾动脉狭窄有较好诊断价值,其敏感度为96%~100%,特异度为86%~95%。

5.2.5 卡托普利肾图:有报道这种方法诊断肾动脉狭窄的敏感度达90%,特异度为86%,而且有助于判断单侧或双侧肾动脉病变。

6 鉴别诊断

6.1 良性肾小动脉硬化症(BANS) BANS有长期持续高血压病史(>10年),而IRD可不伴高血压或仅有短期高血压;BANS与IRD临床表现虽相似,但BANS很少出现两肾大小不对称;肾脏病理两者都均显示肾实质缺血性改变,但BANS肾小动脉硬化十分突出,而IRD不伴高血压时肾小动

脉硬化可不明显。BANS无肾动脉粥样硬化狭窄,但IRD很明显。

6.2 肾小动脉胆固醇结晶栓塞 又称粥样硬化性肾病,与IRD一样均可由肾动脉粥样硬化引起。由于血管外科手术或导管插管诱发管壁粥样硬化斑块大量破裂,胆固醇结晶广泛栓塞肾小动脉时,呈现急性肾衰竭。鉴别要点是在肾穿刺组织的小动脉腔和(或)肾小球中发现胆固醇结晶,而石蜡包埋切片中,仅能见到胆固醇结晶溶解后的结晶形裂隙。肾动脉粥样硬化性缺血性肾病常与BANS和(或)胆固醇结晶栓塞并存,并共同加速肾衰竭的进程。

7 治疗

缺血性肾病是一种进展性疾病,如动脉粥样硬化引起的肾动脉狭窄合并高血压,在治疗中既要考虑到高血压的控制,更要重视对肾功能的保护。目前ARAS的治疗方案包括下面几个方法。

7.1 介入治疗 近年来介入治疗有较大进展,较外科手术创伤小、并发症及病死率低,已成为治疗肾动脉狭窄的首选。Ahmadi等^[29]报道,介入治疗技术成功率为94%,并发症发生率为9%,而高血压改善者为71%。支架置入后,随访1、2、5月的通畅率分别为94%、94%、64%。Baltacioglu等^[30]报道了一组肾动脉狭窄引起的肾性高血压或肾功能损害的病例,均采用球囊扩张加支架置入治疗,随访1月发现,支架的通畅率为93%;高血压治愈率为20%,改善率为48.5%;肾功能改善率为57.2%。

7.2 外科手术 对于肾动脉内膜增生引起的纺锤形狭窄,多个分支狭窄或动脉瘤远端的狭窄均不宜行介入治疗,而行外科手术。动脉粥样硬化引起的肾动脉狭窄行外科手术,高血压的治愈率约为15%,改善率约为75%,可使约50%的缺血性肾病患者的肾功能得到改善。外科手术包括肾血管旁路移植术、肾动脉内膜剥脱术、肾动脉狭窄段切除术、肾动脉再移植术、离体肾动脉成形术、自体肾移植术及肾切除术等。目前对于实施外科手术干预治疗的指征尚无统一标准,但大多数学者认为,肾动脉完全闭塞、合并肾动脉或主动脉瘤、肾脏体积进行性缩小者,应考虑手术治疗。

7.3 药物治疗 对于老年人ARAS的药物治疗,主要是控制其引起的高血压,减少并发症。另外,降压治疗可以减少高血压对肾功能的不利影响,逆转或延缓肾衰竭。降压治疗对病侧肾脏病变效果不明显,但如果对侧肾脏无ARAS,则仍可使其受益。本病所造成的肾脏病变主要为肾脏萎缩和肾组织大量纤维组织形成,阻断肾素-血管紧张素系统,可以明显减缓病理过程。ACEI通过抑制血管紧张素系统可起到较好的降压作用,但在双侧ARAS或孤立性重度ARAS患者,应用ACEI后因肾小球出球小动脉扩张致肾小球滤过率明显下降,可出现急性肾功能不全。

8 预后

缺血性肾病总体预后较差。Bates等^[31]对748例支架置入的肾动脉狭窄患者回顾性分析发现,第1、5、10年总生存率分别为91.2%、66.6%和40.9%。基线氮质血症水平是

死亡率最强的独立预测因素,70%的 $\text{SCr} > 220 \text{ mmol/L}$ 患者在随访第 5 年死亡。

参考文献

- Mailloux LU, Bellucci AG, Mossey RT, et al. Predictor of survival in patients undergoing dialysis[J]. *Am J Med*, 1988, 84(4): 855 - 862.
- Shafique S, Peixoto AJ. Renal artery stenosis and cardiovascular risk[J]. *J Clin Hypertens*, 2007, 9(3): 201 - 208.
- Jacobson H. Ischemic renal disease[J]. *Kidney Int*, 1988; 34(5): 729 - 743.
- Fergany AF. Ischemic nephropathy: epidemiology and clinical implications[J]. *Urol Clin North Am*, 2001, 28(4): 805 - 813.
- Albers FJ. Clinical characteristics of atherosclerotic renovascular disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1994, 24(4): 636 - 641.
- 郑法雷, 肖丹华. 慢性缺血性肾病[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(7): 488 - 490.
- 刘惠兰. 缺血性肾病的诊断与治疗[J]. *中国全科医学*, 2006, 9(2): 95 - 97.
- 柳昔敦. 缺血性肾病诊治研究进展[J]. *安徽医学* 2006, 27(2): 166 - 167.
- Harding MG, Smith LR, Himmjestein SI, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1992, 2(11): 1608 - 1616.
- 王芳, 王梅, 王海燕. 动脉粥样硬化患者肾动脉狭窄患病率的调查[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005; 21(3): 139 - 142.
- Crook E. The role of hypertension, obesity, and diabetes in causing renal vascular disease[J]. *Am J Med*, 1999, 317: 183 - 188.
- Shen Z, Shang Y, Zhu W. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2001, 40(8): 521 - 524.
- Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 252 - 256.
- Vetrovec GW, Landwehr DW, Edwards VL. Incidence of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography[J]. *J Intervent Cardio*, 1989, 2: 69 - 76.
- Setsubo K, Naoki N, Takashi U. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke[J]. *Stroke*, 2000, 31: 61.
- Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease[J]. *Br J Med*, 1990, 301: 1197 - 1198.
- Salmon P, Brown MA. Renal artery stenosis and peripheral vascular disease: implication for ACE inhibitor therapy[J]. *Lancet*, 1990, 336(8710): 321.
- 汤日宁, 刘必成, 尹莲芳, 等. 冠心病患者肾动脉造影的临床意义[J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(50): 336.
- 杨进刚, 胡大一, 刘坤申, 等. 冠状动脉造影患者中肾动脉狭窄的发生率[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(1): 24 - 27.
- Romero F, Rodriguez - Iturbe B, Parra G, et al. Mycophenolate prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats[J]. *Kidney Int*, 1999; 55(3): 945 - 955.
- Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal diseases: new insights into old entities[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(1): 2 - 13.
- Liu BC, Tang RN, Feng Y, et al. A single Chinese center investigation of renal artery stenosis in 141 consecutive cases with coronary angiography[J]. *Am J Nephrol*, 2004, 24(6): 630 - 634.
- 陆春来, 赵学智. 缺血性肾病的临床诊断与治疗[J]. *国外医学泌尿系统分册*, 2003, (S1): 62 - 65.
- Martin LG, Rundac JH, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty, and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13(11): 1069 - 1083.
- Zuccala A, Zucchelli P. Ischemic nephropathy: diagnosis and treatment[J]. *J Nephrol*, 1998; 11(6): 318 - 324.
- Attallah N, Yee J, Gutierrez A, et al. Likelihood ratios in the diagnosis of renal artery stenosis by magnetic resonance angiography compared with renal angiography[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(12): 987 - 992.
- Gandy SJ, Sudarshan TA, Sheppard DG, et al. Dynamic MRI contrast enhancement of renal cortex: a functional assessment of renovascular disease in patients with renal artery stenosis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 18(4): 461 - 466.
- Voiculescu A, Hofer M, Hetzel GR, et al. Noninvasive investigation for renal artery stenosis: contrast enhanced magnetic resonance angiography and color Doppler sonography as compared to digital subtraction angiography[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2001, 23(7): 521 - 531.
- Ahmadi R, Schillinger M, Sabeti S, et al. Renal artery PTA and stent implantation: immediate and late clinical and morphological outcome[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2002, 114(1-2): 21 - 27.
- Baltacioglu F, Ekinci G, Akpinar IN, et al. Endovascular treatment of renal artery stenosis: technical and clinical results[J]. *Tani Girism Radyol*, 2003, 9(2): 246 - 256.
- Bates MC, Campbell JE, Stone PA, et al. Factors affecting long term survival following renal artery stenting[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(7): 1037 - 1043.

[收稿日期 2008-07-13][本文编辑 谭毅 黄晓红]