

冠脉病变与肾小球滤过率相关性的研究进展

熊日新, 曾涛(综述), 刘伶(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2015310); 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂攻科 14124003-9)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心血管内科

作者简介: 熊日新(1984-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 冠心病的基础与临床研究。E-mail: xiongrixin@163.com

通讯作者: 刘伶(1968-), 女, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 冠心病及慢性心力衰竭的临床研究。E-mail: gxliu@126.com

[摘要] 动脉粥样硬化性心血管事件与慢性肾功能不全紧密相关, 肾小球滤过率(eGFR)是冠脉狭窄程度的独立预测因子, 但肾功能水平下降本身是否是动脉粥样硬化的危险因素仍存争议。该文将从冠脉病变与肾功能不全相关性的临床研究证据, 冠心病合并慢性肾功能不全者临床预后的相关性, 动脉粥样硬化与肾功能不全的可能病理生理学机制等三个方面对冠脉病变严重程度与肾功能水平相关性的研究进展进行综述。

[关键词] 冠心病; 冠脉狭窄; 肾小球滤过率

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)11-1172-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.31

Advances in the correlation between severity of coronary artery lesions and estimated glomerular filtration rate XIONG Ri-xin, ZENG Tao, LIU Ling. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] It is known that there is a close relationship between chronic kidney dysfunction and atherosclerosis cardiovascular diseases. Estimated glomerular filtration rate(eGFR) is considered as an independent predictor of coronary stenosis severity, however, whether the decrease of renal function is the risk factor of atherosclerosis remains controversial. In this paper, we aim to review the correlation between the severity of coronary artery stenosis and eGFR as following: First, the clinical evidences of chronic kidney dysfunction and the coronary artery lesions are presented. Second, the prognoses of coronary heart disease(CHD) in the patients with chronic kidney dysfunction are revealed. Third, the potential pathophysiology mechanisms of atherosclerosis and kidney dysfunction are discussed.

[Key words] Coronary heart disease(CHD); Coronary artery stenosis; Estimated glomerular filtration rate(eGFR)

随着我国老龄化社会的到来, 慢性非传染性疾病防控将是医疗关注的热点, 心血管疾病及慢性肾脏疾病(CKD)严重影响我国居民的健康质量。有研究^[1]证实动脉粥样硬化性心血管事件与慢性肾功能不全紧密相关, 认为肾小球滤过率(eGFR)是冠脉狭窄程度的独立预测因子, 而肾功能水平下降本身是否是动脉粥样硬化的危险因素仍存争议。既往研究^[2,3]发现, 慢性肾功能不全者多合并高血压、糖耐量异常、血脂异常、肥胖, 经多因素校正分析仍证实慢性肾功能不全是心血管事件的独立危险因素, 且认为性别因素可能是二者相关性的区别点。相较于男性, 女性高血压及糖尿病患者更倾向于发

生冠脉事件, 认为女性是年龄相关 eGFR 降低和冠脉狭窄的保护因素。一项纳入 112 万人的流行病学研究^[4]发现, 在中度以上的 CKD 患者中, 冠心病患病率达 14.9%。在急性冠脉综合征患者中, 肾功能不全患者比例更高。全球急性冠脉综合征注册(GRACE)研究^[5]发现 ACS 合并不同程度肾功能损害患者的比例大约为 40%, 而 Anavekar 等^[6]发现急性心肌梗死合并慢性肾功能不全(GFR < 60 ml/min/1.73 m²)的比例高达 33.6%。国内急性冠脉综合征接受介入治疗患者肾功能状态的多中心注册研究^[7]发现, 高达 63.1%的急性冠脉综合征患者合并有不同程度的肾功能不全, 中度损害患者比例可高达 13.1%。

进一步调查发现,他们对自身肾功能状态的知晓率远远低于对高血压及糖尿病的知晓率。冠心病患者缺乏对自身肾功能状态的评估,而合并肾功能不全的冠心病患者存在复杂的代谢和病理生理状态使得药物治疗受到不同程度的限制,结果介入治疗风险亦较高。目前对于冠心病合并慢性肾功能损害的治疗争议颇多,错综复杂的各种因素导致医生对患者的个体化治疗趋于保守,常常导致诊断和治疗的延误,因此合并慢性肾功能不全的冠心病患者的预后较肾功能正常的冠心病患者的预后差。慢性肾功能不全与冠心病发生、发展的关系密切,二者在发病机制和疾病进程中的相互关系值得深入探讨。

1 慢性肾功能不全与冠脉病变负荷的相关性

血清肌酐作为临床评估肾功能的重要指标,但血清肌酐水平易受饮食、运动、肌肉容积等因素影响,故仅凭血清肌酐水平来判断肾功能可能导致对患者肾功能损害程度的低估,因此目前倾向于用肾小球滤过率来评估肾功能水平更趋于准确。目前冠状动脉疾病的严重程度与肾功能不全的关系尚有较多争议。Nicholls等^[8]发现不同GFR水平患者的冠状动脉斑块容积无差异。而目前多数研究倾向于低肾小球滤过率是冠心病患者的独立危险因素。甚至有研究^[9]认为,即使是轻度的肾功能损害也会使阻塞性冠脉病变的风险增加。在一项无症状心肌缺血的慢性肾功能不全患者的队列研究^[10]中发现,63%的CKD患者冠脉造影证实存在冠状动脉 $\geq 75\%$ 的狭窄,平均病变部位达3.3个。张磊等^[11]在一项纳入9 608例可疑冠心病患者进行冠脉造影检查的研究中发现,肾功能下降组的患者较肾功能正常组患者冠心病发病率明显升高(55.7% vs 44.3%, $P < 0.001$),且冠脉Gensini积分更高,病变支数更多。也有研究者^[12]发现,CKD 5期的冠心病患者Gensini积分明显高于非CKD患者,且随着肾功能水平的下降,Gensini积分增加。Duran等^[13]纳入380例急性冠脉综合征患者,并根据GFR水平分为肾功能正常组、肾功能轻度减退组及肾功能中重度减退组,分别以SYNTAX评分及Gensini积分评估冠脉病变,结果显示,随着肾功能下降,冠脉积分增加,且病变血管支数、闭塞血管数及主干病变率均高于肾功能正常组。上述结果提示冠脉病变严重程度与肾功能水平相关,合并肾功能不全的冠心病患者多支病变及主干病变的比例明显高于肾功能正常的冠心病患者,肾功能下降有可能是冠脉病变加重的危险因素。

2 冠心病患者合并慢性肾功能不全的预后

eGFR是冠状动脉疾病独立危险因素,冠心病患者入院时的血清肌酐及GFR水平与不良预后直接相关^[14]。早期的观察研究^[15~17]发现此类患者行经皮冠脉介入治疗时,手术成功率较低、住院期间及1年心血管事件发生率较高。冠心病患者的病死率与入院时的血肌酐及肾小球滤过率相关。中度肾小球滤过率下降增加冠心病患者致死性心肌梗死的发病风险。一项研究^[18]根据患者的eGFR水平分为正常肾功能组($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)、轻度肾功能损害组($60 \leq eGFR < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)、中度肾功能损害组($30 \leq eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)、重度肾功能损害($15 \leq eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)及肾衰竭组($eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)等5组,结果发现肾功能每下降一个级别,经皮冠脉介入治疗率降低19% ($OR = 0.81, 95\%$ 置信区间 $[0.78 \sim 0.85]$, $P < 0.001$),严重的肾损害与死亡独立相关($OR = 2.01, 95\%$ 置信区间 $[1.86, 2.18]$, $P < 0.001$)且随访12个月及36个月的再次侵入性操作风险亦增加。流行病学调查研究^[19]发现CKD患者的心血管事件发病率及病死率均明显高于肾功能正常者,且CKD患者趋向于高龄、糖尿病及高血压病患者。冠心病患者合并肾功能不全的发病率明显升高,二者是否互为因果关系,目前尚无定论。而改善肾功能状态能否降低心血管事件的风险,临床争议颇多。原因可能有:(1)目前大部分冠心病的临床试验均将肾功能明显异常作为排除标准,冠心病合并CKD的人群研究较少,结论的推广有一定局限性。(2)现实治疗中,医生对冠心病合并CKD患者的治疗方案趋于保守,肌酐清除率 $< 60 \text{ ml/min}$ 患者的介入治疗率低于肌酐清除率 $\geq 60 \text{ ml/min}$ 患者的介入治疗率。冠心病合并CKD患者的药物治疗方案更为复杂,药物间的相互作用、不良反应、药代动力学等诸多因素均限制了优化方案的实施。

3 冠脉病变与肾功能损害的可能病理生理机制

目前慢性肾功能不全引起的冠脉病变程度加重及心血管不良预后的原因尚不明确。血浆肌酐水平本身并非致动脉粥样硬化因子,而是肾脏损害的临床生化标志物。动脉粥样硬化是一种全身性慢性炎症性动脉疾病,与致动脉粥样硬化炎症因子的生成增加有关。肾损害患者普遍存在全身微炎症反应和氧化应激状态。研究^[20]表明,慢性肾功能不全患者的粥样斑块与非肾功能损害者相比,其巨噬细胞的数量及活化程度明显增加,随着肾功能的恶化,促炎

细胞因子(白细胞介素-6,肿瘤坏死因子-,单核细胞趋化蛋白-1)和C反应蛋白的血浆水平升高。抗氧化系统失衡是慢性肾功能不全患者显著的特征,炎症反应和氧化应激程度与肾功能恶化程度密切相关,代谢毒素可能通过促发炎症和氧化应激加重血管内皮的炎症反应,加速冠心病的发生和发展,最终导致冠脉病变加重^[21]。一氧化氮的合成减少在血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用,冠心病合并CKD患者的一氧化氮合成异常导致内皮功能障碍,其间接导致冠状动脉血流储备下降进而影响冠状动脉微循环从而引发冠脉临床事件^[22]。CKD患者更易合并血脂异常,而血脂异常是导致动脉粥样硬化的危险因素。研究^[23]表明,在肾功能不全早期,血脂异常主要表现为保护性的高密度脂蛋白水平下降,而在重度肾功能不全情况下,既有高密度脂蛋白的下降,也有低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、总胆固醇水平的上升。众所周知,CKD患者普遍存在钙磷代谢异常,而冠状动脉钙化在慢性肾功能不全患者中更为常见,Kono等^[24]通过冠脉内超声检查发现,随着肾功能的降低,冠状动脉粥样硬化斑块的核心由坏死物质逐渐变成了富含钙质的斑块,提示慢性肾功能不全影响参与粥样硬化斑块的进展并影响斑块的稳定性。亦有一些学者^[25]认为,肾功能不全患者因RAAS系统和交感神经系统的激活,导致高血压状态、贫血、钙磷代谢异常、氧化应激等因素出现恶性循环,进一步加重血管内皮损害,促进冠状动脉粥样硬化斑块的形成和进展。内皮功能损害及血管重构参与了慢性肾功能不全患者的血管并发症的发生。由于冠状动脉血流储备能力下降及心肌毛细血管密度降低,即使轻度的心肌细胞缺血缺氧也可导致冠心病患者弥漫的左心室功能障碍。当血流剪切力和血管顺应性改变时,不稳定斑块的纤维帽易破裂、血小板及内皮黏附因子聚集形成血栓,使管腔内径急剧缩小,血流进一步减少,从而导致急性冠脉综合征的发生。微血管内皮功能障碍同样参与肾脏疾病的进展,功能障碍与系统性炎症密切相关,慢性肾功能不全患者致炎因子分泌增加,加速粥样硬化进程及斑块的不稳定性。临床实践中,合并有肾功能损害的冠心病患者,药物治疗受到较多限制,他汀类药物及血管紧张素转化酶抑制剂对抑制心肌重塑,改善预后、减少心血管事件的全因死亡率效果明确^[26,27],但对合并重度肾功能损害患者的循证依据不足。

4 结语

综上所述,尽管晚期肾功能不全患者的冠心病发病率及冠脉多支血管病变等研究结果已证实该患者的肾功能水平的高低与其冠脉病变严重程度呈负相关,但此类患者往往生存期短、临床预后不佳。而年龄相关的肾功能水平下降及与之伴发的动脉粥样硬化进展作为冠心病的预测因子应得到临床足够重视。随着年龄的增加,应尽早评估患者的肾功能状态,这有助于预测动脉粥样硬化程度,筛查高危人群,降低心血管事件的致死、致残率。

参考文献

- Kim IY, Hwang IH, Lee KN, et al. Decreased renal function is an independent predictor of severity of coronary artery disease: an application of Gensini score[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(11): 1615 - 1621.
- Baylis C. Sexual dimorphism in the aging kidney: differences in the nitric oxide system[J]. Nat Rev Nephrol, 2009, 5(7): 384 - 396.
- Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts[J]. Clin Sci (Lond), 2010, 119(12): 493 - 513.
- Liu H, Yu J, Chen F, et al. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China[J]. Heart Vessels, 2007, 22(4): 223 - 228.
- Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) [J]. Heart, 2003, 89(9): 1003 - 1008.
- 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.
- 高 澜, 杨俊娟, 李建平, 等. 对接受介入治疗的急性冠状动脉综合征患者的慢性肾脏病调查[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2010, 18(3): 130 - 134.
- 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.
- Yahalom G, Kivity S, Segev S, et al. Estimated glomerular filtration rate in a population with normal to mildly reduced renal function as predictor of cardiovascular disease[J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(8): 941 - 948.
- Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(4): 1141 - 1148.
- 张 磊, 韩雅玲, 荆全民, 等. 不同状态肾功能与冠心病发病率及冠状动脉病变严重程度的分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2012, 20(1): 4 - 8.

- 12 Kim IY, Hwang IH, Lee KN, et al. Decreased renal function is an independent predictor of severity of coronary artery disease; an application of Gensini score[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(11): 1615 - 1621.
- 13 Duran M, Uysal OK, Gunbakmaz O, et al. Glomerular filtration rate is associated with burden of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Angiology*, 2014, 65(4): 350 - 356.
- 14 Fácila L, Núñez J, Bodí V, et al. Prognostic value of serum creatinine in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2006, 59(3): 209 - 216.
- 15 Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(4): 237 - 246.
- 16 Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(6): 2214 - 2219.
- 17 Hawranek M, Gierlotka M, Gaşior M, et al. Renal function on admission affects both treatment strategy and long-term outcomes of patients with myocardial infarction (from Polish Registry of Acute Coronary Syndromes) [J]. *Kardiologia Pol*, 2017. [Epub ahead of print]
- 18 Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Impact of Age on the Association Between CKD and the Risk of Future Coronary Events [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 375 - 382.
- 19 Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients; association with inflammation dyslipidaemia and vascular events [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(3): 435 - 441.
- 20 Scalera F, Borlak J, Beckmann B, et al. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1816 - 1822.
- 21 Sakamoto N, Iwada S, Owada T, et al. A reduction of coronary flow reserve is associated with chronic kidney disease and long-term cardio-cerebrovascular events in patients with non-obstructive coronary artery disease and vasospasm [J]. *Fukushima J Med Sci*, 2012, 58(2): 136 - 143.
- 22 Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181 - 2192.
- 23 Hu LH, Zhang LJ, Jin JT, et al. Analysis of the Clinical Characteristics of Patients with Coronary Syndrome in Different States of Renal Function [J]. *West Indian Med J*, 2015, 64(4): 357 - 361.
- 24 Kono K, Fujii H, Nakai K, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(3): 344 - 351.
- 25 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention [J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2154 - 2169.
- 26 Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis [J]. *Circ J*, 2012, 76(5): 1259 - 1266.
- 27 Hou FF, Zhou QG. Optimal dose of angiotension-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker for renoprotection [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(suppl 2): 57 - 60.

[收稿日期 2017-07-10] [本文编辑 谭毅]