

• 文献综述 •

慢性肾功能衰竭合并动脉粥样硬化

陈 林 祥

(广东省江门市人民医院心内科, 市心血管病研究所, 529051)

对慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)的治疗不断取得进展,尤其是持续性透析疗法的广泛开展,使CRF患者的寿命延长,冠心病已成为引起CRF患者死亡的重要原因^[1]。文献报道,持续性血液透析的CRF患者的病死率为每年10%,其中50%~60%死于心血管并发症,25%~30%为急性心肌梗塞所致^[2]。近年来的研究结果表明,患CRF时,特别是透析疗法能促进动脉粥样硬化的发生与发展。在32例CRF尸检中,发现9例死于严重冠状动脉狭窄,死时平均年龄仅47岁^[3]。Ordonez等^[4]报道382例CRF患者中冠心病发生率为10.2%,比同年龄同性别的正常人群高2~3倍,其中心肌梗塞发生率高5~6倍。但文献中也有不同研究结果的报道^[5]。

1 慢性肾功能衰竭并发动脉粥样硬化的病因

慢性肾功能衰竭合并动脉粥样硬化是多因素综合作用的结果,患者体内存在多种诱发因素。

1.1 血脂代谢异常

慢性肾功能衰竭患者体内常有血脂代谢异常,其表现为血中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)含量增加,而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低。文献报道,有1/3的CRF患者血中TG和VLDL水平升高,持续性血液透析者还有血中LDL升高,HDLC浓度降低^[2]。血中VLDL和LDL浓度升高,是诱发动脉粥样硬化的独立危险因素。

慢性肾功能衰竭患者体内血脂代谢异常的原因尚无定论,可能与多种因素有关。

1.1.1 血浆脂解酶活性降低 已知脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)是将血中TG分解为甘油和脂肪酸的脂解酶,对清除VLDL也有作用。CRF患者血中LPL活性降低,TG和VLDL不能水解,因而血中浓度升高。引起CRF患者血中LPL活性降低的机理可能是:①合成减少;②血浆中出现抑制剂;③激活剂生成减少^[2]。

1.1.2 透析疗法 有报道,持续性透析疗法使CRF患者血中VLDL、LDL和TG升高,HDLC降低^[6]。这就使原来血脂正常者有可能发生高脂血症的危险,使原有高脂血症者的病情加重。透析疗法诱发血脂代谢异常的可能原因有多种,主要是:①透析液内含葡萄糖与醋酸盐,透析时这两种物质进入血液循环中,使血脂明显升高;②持续透析时应用肝素后可耗竭体内贮存的脂解酶;③透析使体内重要物质丢失,如肉毒碱缺乏,可使游离脂肪酸的氧化减少,从而有助于TG的合成,使血中TG含量增加,补充肉毒碱可改善CRF血液透析患者的高脂血症^[2]。但亦有研究表明,不管CRF患者是否经透析治疗,均有脂蛋白代谢异常,不过透析使血脂代谢异常的程度加重。

1.1.3 激素代谢紊乱 慢性肾功能衰竭患者体内可出现以下激素代谢异常与脂质代谢紊乱有关^[7,8]。①甲状腺机能减低,CRF常有血浆总T₄、游离T₄、总T₃、游离T₃下降,TG明显升高。②甲状旁腺素升高,可通过影响血脂转运,使血脂水平升高。③胰岛素抵抗,由于CRF存在胰岛素抵抗故高胰岛素血症与高TG血症有关。

1.1.4 饮食 由于CRF患者只注意蛋白质的摄入量,对碳水化合物与脂肪量不加限制,可导致高TG血症^[9]。

1.1.5 肾移植 肾移植后CRF的许多生物化学代谢紊乱可得到改善,但高脂血症仍存在,表现胆固醇明显升高和/或甘油三酯增加,HDLC下降^[2]。

1.1.6 其他 肾病综合征所引起的CRF常用类固醇皮质激素治疗,它与血浆总胆固醇和TG升高有关^[10]。雌激素、噻嗪类利尿剂、 β -受体阻滞剂亦增加血脂代谢紊乱。

HDLC降低、乳糜微粒、VLDL与LDL升高可促进动脉粥样硬化的形成发展。而TG升高与动脉粥样硬化的关系尚有不同意见^[11],部分学者对TG增加冠心病危险性持否定态度,因动脉粥样硬化斑块中TG含量极少。但多数学者认为,高TG可增加其他脂蛋白如

乳糜微粒、VLDL 与 LDL 浓度,且可使 HDL 浓度降低,而增加冠心病的危险性^[2]。

1.2 高血压

慢性肾功能衰竭患者常合并肾性高血压。有高血压者 62% 有动脉粥样硬化,其中 30 岁以下有动脉粥样硬化者占 35%,而无 CRF 的同年龄组无动脉粥样硬化^[6]。且有报道 CRF 合并高血压者,冠心病死亡率比无高血压者增加 5 倍。故认为 CRF 的动脉粥样硬化的发生发展与高血压有关。合并高血压者常有胰岛素抵抗,表现高血糖症,后者是动脉粥样硬化的重要危险因素^[8]。

1.3 透析疗法

透析诱发血脂代谢紊乱已如前述。持续透析加速动脉粥样硬化的形成和发展,除引起血脂代谢紊乱外,透析本射可引起血压及有效循环血量下降,致冠状动脉供血不足而发生心绞痛。透析时血氧饱和度降低,血红蛋白与氧亲和力改变、心率加快、心肌耗氧增加,冠状动脉灌注时间缩短。一方面心肌耗氧量增加,另一方面因灌注压下降而使冠脉供血不足,动脉血氧释放量减少,使心肌无氧代谢增强。乳酸、腺苷等物质在局部堆积,而发生冠状动脉痉挛形成心绞痛。透析时,由于血氧饱和度降低,冠状动脉壁代谢障碍使泵功能紊乱,久之,引起冠状动脉“钙化”,使其顺应性降低,动脉硬化。有报道,轻度冠状动脉硬化就可发生心绞痛^[8]。若透析时减慢血流,减轻透析液的负荷,可防止心绞痛发作^[11]。然而,对透析与动脉粥样硬化的关系的认识还存在分歧,有人认为持续血液透析仅加速青年 CRF 患者的动脉粥样硬化,而对老年患者是否加速形成动脉粥样硬化有待进一步证实。有报道持续血液透析 3 年以上者死于冠心病十分常见,但不能排除透析前已有冠心病^[9]。

1.4 内皮细胞损伤^[12]

慢性肾功能衰竭患者易发生动脉粥样硬化,内皮细胞损伤亦是重要原因。患 CRF 时,血中有毒物质如细菌内毒素和同型半胱氨酸等增多、缺氧和血流动力学改变等,都容易损伤内皮细胞。尤其是持续透析患者,上述因素使内皮细胞反复受损。内皮细胞损伤,内皮下胶原纤维等物质暴露,引起血小板粘附聚集,发生释放反应。血小板激活后释放大生长因子,刺激血管平滑肌细胞增殖,促使动脉粥样硬化斑块形成。同时,血管内膜增厚,管腔狭窄,冠脉灌注阻力加大,供血不足,诱发心绞痛或心肌梗塞。

1.5 高同型半胱氨酸血症^[13]

有报道,轻度 CRF 患者血浆同型半胱氨酸浓度比

健康人高 2 倍多,严重者高 4 倍,持续血液透析者也比健康人高 3 倍多^[8]。CRF 患者血中同型半胱氨酸浓度升高,其原因可能是近曲小管排泄减少,也可能是代谢率降低^[14]。血中同型半胱氨酸升高,一方面使血中胆固醇和 TG 含量增加;另一方面,它促进 LDL 的氧化修饰,使其生成氧化型 LDL^[15]。而氧化型 LDL 是使平滑肌细胞增殖的强有力的刺激物。

1.6 甲状旁腺激素

甲状旁腺激素是 CRF 患者发生动脉粥样硬化的重要毒素。它可能通过影响血脂代谢,促进冠状动脉钙化来起作用^[3]。有报道,抗甲状旁腺激素治疗可改善 CRF 患者合并冠心病的预后^[13]。

1.7 其它因素

慢性肾功能衰竭患者易发生心绞痛和心肌梗塞可能与 CRF 时贫血、心脏扩大、氮质血症、电解质与酸碱平衡紊乱有关。绝经期前 CRF 患者的冠心病发病率比无 CRF 者高,可能是因为 CRF 患者体内雌激素代谢紊乱。慢性肾炎常用肾上腺皮质激素治疗,亦增加冠心病发病的危险性。种族、性别、年龄在 CRF 发生动脉粥样硬化中亦起重要作用。

2 慢性肾功能衰竭患者心血管的病理变化

慢性肾功能衰竭引起和加速冠状动脉粥样硬化斑块的形成,冠状动脉钙化,这在持续透析者更明显。部分病例冠状动脉粥样硬化改变不明显,但临床有心绞痛,可能与透析或冠状动脉痉挛有关。Roig^[11]报道 9 例 CRF 长期透析有心绞痛者,进行冠状动脉造影,4 例冠状动脉正常。Rostand^[9]对 40 例 CRF 进行冠状动脉造影,其中 53% 冠状动脉明显狭窄,为年龄较大者。临床有心绞痛者近 50% 无冠状动脉狭窄。因此认为,CRF 患者尤其是长期透析者,临床有心绞痛,而冠状动脉造影可以正常,心绞痛是由于冠状动脉痉挛所致。

慢性肾功能衰竭时动脉内膜弹力层与中层钙化,内膜增厚,而脂质沉积不明显。除冠状动脉外,腹主动脉及其分支和一些小动脉亦有钙化。由于钙质沉积,动脉变僵硬。据 135 个透析病例,透析 1 年内 27% 有动脉硬化,8 年以上硬化者达 83%;说明动脉硬化与透析有关^[1,12]。动脉内皮细胞损伤亦是常见的病理变化,动脉内膜弹力层碎裂、平滑肌细胞增殖,内膜纤维化,粘多糖、钙质与脂质沉积。

3 慢性肾功能衰竭合并动脉粥样硬化的治疗

3.1 调整血脂水平

慢性肾功能衰竭时 LDL 和 TG 升高与动脉粥样硬化有关,但临床对应用降脂药物的意见不一,尤其是对高 TG 血症的治疗,不应急于用降脂药。其原因是:

①高TG是否增加冠状动脉粥样硬化的危险性尚未明确;②应用降低TG的药物未能证实可降低CRF的冠心病危险性;③降脂药物能否有效地降低CRF的高LDL与TG尚未证实;④长期使用降脂药物对CRF是否安全尚待证实。故认为在轻、中度高脂血症,尤其是轻、中度高TG血症,不主张积极降脂治疗。其他如纠正甲状腺功能降低、甲状腺分泌增加及高胰岛素血症,减少碳水化合物与脂肪的摄入量,增加饮食中不饱和脂肪酸的比例,避免使用引起血脂代谢紊乱的药物如噻嗪类利尿剂, β -受体阻滞剂等均对纠正血脂代谢紊乱有益^[14]。

3.2 改良血液透析方法

透析前或既往透析过程中有心绞痛者,应在透析中适当减慢血流速度,减少超滤负压常可预防心绞痛发作^[9]。透析过程中应防止血管容量不足,血压降低,一旦发生低血压,用醋酸乳酸盐透析常可纠正低血压,有报道持续腹膜透析比血液透析发生心绞痛较少。在透析时应加强心理护理,以减少患者与机器相伴时的精神压力,对减少心肌缺血有益^[3]。

3.3 治疗高同型半胱氨酸血症

有人试用叶酸以降低CRF患者的高同型半胱氨酸血症,剂量为5mg/天,连用15天,但远期疗效尚有待进一步证实^[15]。亦有报道合用维生素B₆、B₂、B₁₂、叶酸、胆碱、维脑路通等营养物质可防止同型半胱氨酸堆积^[14,16]。透析亦可使同型半胱氨酸血症得到缓解。

3.4 治疗心绞痛

如前所述,慢性肾功能衰竭发生心绞痛除与冠状动脉粥样硬化、冠状动脉痉挛有关外,亦与高血压、心脏扩大、贫血、透析等使冠状动脉供血不足有关。因此除按心绞痛的一般治疗原则外,应降压、纠正贫血、改良透析方法等^[11]。常用药物有硝酸甘油、硫氮罩酮、硝苯吡啶等。但应注意血压不宜降得过低,以免影响肾动脉灌注。钙阻滞剂对防治冠状动脉痉挛有一定疗效。但停药必须小心,快速停药可发生撤离综合征,致心绞痛复发,甚至心肌梗塞^[17]。血管紧张素转换酶抑制可逆转心肌肥厚,对心绞痛治疗亦有效。

3.5 降低血压

高血压是动脉粥样硬化的危险因素及增加冠心病死亡率,故血压升高时应使用降压药物。但对透析病人的降压治疗尚有不同意见,透析时使用降压药物可致低血压,使血透困难,因此多数主张在透析时不用降压药物,除非血压过高^[6]。

3.6 冠状动脉成形术与搭桥术

冠状动脉成形术和搭桥术,对CRF引起的冠状动

脉粥样硬化仍然是一个重要的治疗措施,认为对终末期CRF发生不稳定心绞痛仍应考虑进行,是安全有效的治疗方法^[14]。

3.7 其它治疗

因CRF有继发性甲状旁腺素分泌增加,因此抗甲状旁腺素类药物可望改善CRF的冠心病预后^[9]。纠正电解质与酸碱平衡紊乱,亦可能防治CRF患者心绞痛与心肌梗塞发作。

参考文献

- 1 刘平,黄哈尔.慢性肾功能衰竭中的心血管问题.中华肾脏病杂志,1986,2(1):24.
- 2 Green D, Stone NJ, Krumlovsky FA. Putative atherogenic factors in patients with endstage renal disease. *Ann Intern Med*, 1980, 92: 499.
- 3 Wizemann V, Kramer W. Choice of ESRD treatment strategy according to cardiac status. *Kidney International*, 1988, 33(24): S191.
- 4 Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney International*, 1993, 144: 638.
- 5 Wass VJ, Jarrett RJ, Chilvers C, et al. Does the nephrotic syndrome increase the risk of cardiovascular disease? *Lancet*, 1979, 2: 644.
- 6 Vincenti F, Amend WJ, Abele J, et al. The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med*, 1980, 68: 363.
- 7 钱仿雯,陈孝文.甲状旁腺素和尿毒症心脏损害.国外医学泌尿系统分册,1992,3:126.
- 8 Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Diseases*, 1992, 19(6): 505.
- 9 Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney International*, 1984, 25: 653.
- 10 Apple GB, Valeri A, Apple AS, et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Ann J Med*, 1989, 87(5N): N45.
- 11 Roing E, Betriu A, Castaner A, et al. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med*, 1981, 71: 431.
- 12 McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1969, 56: 111.

- 13 Chauveav P, Chadeaux B, Coude M, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney International*, 1993, **43**: 572.
 - 14 Wilcken DEK, DuDman NPB, Tyreel PA, et al. Folic acid lower elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency; Possible implications for prevention of vascular disease. *Metabolism*, 1988, **37**: 697.
 - 15 Kang SS, Wang PWK, Bidani A, et al. Plasma protein-bound homocysteine in patients requiring chronic haemodialysis. *Clin Sci*, 1983, **65**: 335.
 - 16 Olszewski AJ, Szostak WB, Bialkowska M, et al. Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxin, folate, cobalamin, choline, riboflavin, and troloxerutin in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1989, **75**: 1.
 - 17 Kozeny GA, Ragana BP, Bansal VK, et al. Myocardial infarction with normal results of coronary angiography following diltiazem withdrawal. *Am J Med*, 1986, **80**: 1184.
 - 18 Francis GS, Shamra B, Collins AJ, et al. Coronary artery surgery in patients with endstage renal disease. *Ann Intern Med*, 1980, **92**: 499.
- (本文 1995-01-17 收到)