

慢性肾脏病对心血管系统的影响

张晓英

(中国人民解放军总医院南楼肾脏病科,北京市 100853)

[专家简介] 张晓英,解放军总医院专家组成员,原解放军总医院南楼临床部肾脏病科主任医师,解放军总医院老年医学教研室副主任。中华老年医学会肾病分会及中西医结合协会北京分会肾病委员会顾问,中国老年保健协会专家组顾问,中华保健医学杂志及临床肾脏病杂志常务编委,中国动脉硬化杂志编委,中华老年医学杂志及中华临床医学杂志等审稿专家。从事临床内科近 50 余年,尤其在老年肾病专业上积累了较为丰富的临床经验。近 30 年来发表论文 50 余篇,主编及参编 30 余本书。曾获得军队科技进步二等奖、医疗成果二等奖各一项,医疗成果三等奖三项。

[关键词] 慢性肾脏病; 心血管疾病; 危险因素

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)患者是心血管疾病(CVD)的高危人群,CVD 已成为 CKD 患者死亡的主要病因,有效干预 CKD 多重 CVD 的危险因素,有助于控制 CKD 患者 CVD 的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



The effects of chronic kidney disease on the cardiovascular system

ZHANG Xiaoying

(Department of Geriatric Nephrology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] chronic kidney disease; cardiovascular disease; risk factors

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) is one of the most important complication and the primary cause of death in chronic kidney disease (CKD) patients. Early prevention and treatment of CVD in CKD patients, depend on the evaluation of CVD presentations and risk factors for CVD, derived from end stage renal disease.

肾脏是维持人体内、外环境的重要脏器,一旦肾脏功能受损,不仅肾脏的排泄、代谢、水盐酸碱调节及内分泌功能失调,而且会侵犯或累及全身各系统与器官^[1]。本文仅就肾功能损害对心血管系统的影响作一简要阐述。

肾血流量约占心输出量的 20%~25%,其在水、电解质平衡及血压调节中发挥着核心作用。肾脏可以合成和分泌肾素、促红细胞生成素、前列腺素、激肽释放酶-激肽以及肾髓质降压脂等激素,分别调节血管舒缩、钙代谢、水盐代谢和血容量,因此,肾损伤时,可出现相伴随的心血管系统的改变^[2]。

1 慢性肾脏病是心血管疾病的独立危险因素

随着肾功能下降,GFR<60 mL/min 时心血管事

件发生率明显增高。奥克兰 Go 等^[3]2004 年报告了他们长达 4 年对 1120295 名慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)尚未接受透析患者的观察,随着 eGFR 的降低,心血管事件的发生率明显增加,eGFR>60 mL/min/1.73m²、45~59 mL/min/1.73m²、30~44 mL/min/1.73m²、15~29 mL/min/1.73m²、<15 mL/min/1.73m² 时心血管事件的发生率依次增加 2.11%、3.65%、11.29%、21.8% 及 36.6%,校正后的心血管事件危险度也依次增加 40%、100%、180% 及 240%,死亡风险和住院率表现出同样的增加趋势。Muntner 等^[4]同样发现随 eGFR 的降低,eGFR>90 mL/min/1.73m²、70~89 mL/min/1.73m² 及 <70 mL/min/1.73m² 时心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)发生率依次增加 4.5%、7.9% 和 12.9%。美国数据系统(USRDS)显示 CKD 患者 CVD 的发生率是普通人群的 10~30 倍,并指出开始

透析的患者 40% 有冠状动脉疾病或充血性心力衰竭^[5]。来自 Framingham Heart Study 的一项研究报告显示,在血肌酐升高(男性 1.5~3.0 mg/dL、女性 1.4~3.0 mg/dL)的患者中男性和女性各有 17.9% 和 20.4% 患 CVD 的倾向性,而在血肌酐正常者中则分别为 13.9% 和 9.3%^[6]。CCP 研究显示,在血肌酐 \geq 1.5 mg/dL 的人群中,CVD 的发生率为 36.7%。CARE 研究则显示,在内生肌酐清除率(Ccr) \leq 75 mL/min 的人群中,CVD 的发生率为 41.1%^[7]。Vanholder 等^[8]于 2005 年综合分析了 PubMed 上发表的 18 年来所有的试验结果,共总结了 85 个研究,包括 552258 名研究对象。除了 3 个试验,所有研究都支持 CKD 和 CVD 风险之间的关联性,更重要的是,这种关联性在肾损伤的极早期就已经出现。侯凡凡等^[9]对我国 5 个省市、自治区 7 家三级甲等医院 1239 例 CKD 患者进行调查,发现 CKD 患者左心室肥厚患病率最高,达 58.5%,而冠心病患病率为 16.5%、充血性心力衰竭为 27.7%、脑血管疾病为 5.6%,均明显高于一般人群。上海地区 CKD 4~5 期患者调查中,CVD 发生率为 86%。该研究显示 CVD 在 CKD 1 期即出现,在 CKD 2 期时 CVD 显著升高至透析时达高峰,提示 eGFR 每下降 10 mL/min/1.73m²,CVD 的危险性增加 5%^[10]。2012 年加拿大研究发现 CKD 作为 CVD 发生发展的危险因素甚至超过糖尿病^[11]。不同研究资料显示 CVD 发生率的差异可能是由于入选人群的不同所致,但都显示在 CKD 人群中 CVD 的发生率明显增加。

CVD 是 CKD 患者死亡的首要原因。英国的流行病学调查约 46% 的 CKD 患者死于并发的 CVD^[12]。Keith 等^[13]对 27998 例 CKD 患者长达 66 个月观察,试验初始为 CKD 2 期的患者 19.5% 死于 ESRD 之前,仅有 1.1% 的患者进展至 ESRD;初始 CKD 3 期的患者也仅有 1.3% 进展至 ESRD,多达 24.3% 的患者于 ESRD 前死亡;初始 4 期的患者更有接近一半死于 ESRD 之前,仅有 19.9% 的患者有机会透析和肾脏移植。死亡的患者冠状动脉疾病、充血性心力衰竭等 CVD 患病率明显增加,提示 CVD 和 CKD 患者死亡事件显著相关。对 7690 名男性进行 14 年追踪调查的 British Regional Heart Study 指出,血肌酐水平在基线十分位数上限的患者有 50% 以上死于 CVD^[6]。在 HDFP 研究中只有 19% 死于肾衰竭,却有 58% 死于 CVD^[6]。Locatelli 等^[14]也提到很多 CKD 在进展到晚期肾病之前已经死亡,绝大多数死于心血管事件,约 50%~60% 的 CKD 患者在进入 ESRD 之前死于 CVD,CVD 占 ESRD 死亡率的

40%~50%,是普通人群的 15 倍。这一现象强调了在 CKD 患者中防治心血管事件的紧迫性,甚至远比肾脏保护本身要更加重要。

早期筛查和干预是防治 CKD 患者 CVD 发病的有效手段,微量白蛋白是反映肾脏受血流动力学和代谢因素影响敏感指标,也是全身血管内皮细胞受损的一个重要指标^[15]。Matsushita 等^[16]报告了 21 个研究一般人群中 1234182 参与者和 14 个研究 105872 参与者的荟萃分析,随 GRF 下降、尿中微量白蛋白增多,CVD 引起的死亡率增加。PRVEND 研究人员对 85421 例年龄在 28~75 岁的受试者进行了调查,发现尿白蛋白浓度与死亡率呈正性剂量反应关系,尿白蛋白浓度增加的同时增加 CVD 和非 CVD 死亡风险,尿蛋白浓度增加 2 倍,CVD 死亡相对风险增加 1.29,非 CVD 死亡相对风险增加 1.12。结果提示,同等 GFR 的患者,蛋白尿程度越高,越早进展到 ESRD。

因此,2002 年 K/DOQI(肾脏病预后质量倡议)工作组提出,所有 CKD 患者均应被视为 CVD 的高危人群,对 CKD 患者应该进行 CVD 危险因素的评价,在防治或纠正各种危险因素的同时均应考虑到 CKD 的存在^[6]。

2 慢性肾脏病患者存在多种 CVD 的危险因素

流行病学因素包括年龄、性别、种族及家族史等。与一般人群相同的传统 CVD 危险因素有高血压、糖代谢异常、脂质代谢异常、吸烟、体力活动减少等。除此之外,还有与 CKD 相关的危险因素,包括蛋白尿、贫血、氧化应激、微炎症、低蛋白血症、钙磷代谢紊乱和甲状旁腺功能亢进、高同型半胱氨酸血症及胰岛素抵抗等^[17-18]。

3 慢性肾脏病患者 CVD 主要表现

主要有两类:一是动脉血管疾病,包括动脉粥样硬化、小动脉硬化及动脉钙化;二是心肌疾病,包括左心室肥厚、左心室扩大、左心功能异常、瓣膜病和传导异常,且心功能异常早于结构异常^[1]。两类 CVD 均可导致以下改变。

3.1 高血压

高血压是 CKD 常见并发症,在 CKD 进展过程中 80%~85% 的患者发生高血压,并随肾功能下降呈线性升高。高血压是心血管意外、左心室肥厚、

肾病进展的危险因素^[19]。其发生机制主要是水钠潴留、容量负荷、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、交感神经系统活性增加、内源性去甲肾上腺素和血管内皮释放的细胞因子作用、甲状腺激素分泌增加,以及重组人红细胞生成素的应用,动脉硬化性肾血管病亦不应忽视等多因素综合所致。

高血压为肾损伤的早期体征,多为中度升高。出现高血压后使肾功能进一步减退,肾功能减退又使血压进一步升高,造成恶性循环,最后进展为恶性及顽固性高血压,常引起剧烈头痛、呕吐、视力模糊,甚至抽搐等高血压脑病症状,严重者发生脑出血而死亡。

3.2 心力衰竭

在 CKD 死亡的患者中绝大多数是由于心力衰竭所致^[6]。40% 的患者开始血透时已有慢性心力衰竭,71.8% 的患者因急性左心衰需行急性透析^[20]。其主要机制为高血压、心肌损伤以及水钠潴留所致。大量的临床资料显示,肾功能减低引起的水钠潴留使循环血容量增加,静脉和肺循环出现充血现象,从而产生充血性心力衰竭的症状。

临床表现为水肿的出现和加重、血压增高、体重增加等,查体发现心率增快、呼吸困难、双肺地出现湿性罗音、肝大或压痛、颈静脉充盈等。

3.3 尿毒症性心肌病

包括以左心室肥厚为主要表现的肥厚型心肌病和心室腔明显增大而无心室壁增厚的扩张型心肌病两种。其病因迄今尚不明了。多数学者认为尿毒症毒素等抑制心肌收缩,引起心肌及冠状动脉钙化,以及高血压、水钠潴留、贫血、动脉粥样硬化、酸中毒、电解质紊乱、营养不良、低蛋白血症、免疫功能低下、全身感染和透析治疗等多种因素所致。一项多因素分析指出,当内生肌酐清除率分别为 $>50 \text{ mL/min}$ 、 $25 \sim 50 \text{ mL/min}$ 、 $<25 \text{ mL/min}$ 时,超声心动图证实患有左心室充盈异常的倾向性分别为 27%、31% 和 45%^[6]。另一研究发现左心室肥厚发生率随 GRF 降低而逐渐增加,在轻中度肾损伤患者中有 41.2% 存在左心室肥厚,在肾衰期则高达 69.3%^[6]。

临床表现为呼吸困难、周围性水肿和心脏增大。在保持体重时仍有持续或反复心力衰竭存在,颈静脉怒张、双肺湿罗音、肺间质水肿等。

3.4 心包炎

分两种:①尿毒症性心包炎是终末期肾病常见并发症,多出现于肌酐清除率少于 5 mL/min 者,透析治疗使其发生率业已明显下降,预后改善。其

发生可能是由于尿毒素的蓄积、水钠潴留、容量高负荷、感染、血小板功能异常综合所致。②透析后心包炎多发生于透析初始 3 月后肌酐已有下降时。机制不甚清楚,有作者认为与透析不充分、尿毒素蓄积,尤其是中分子物质及甲状腺激素未能充分透出有关。

临床表现为持续性心前区闷痛、胸骨后压迫感及刺痛。心包积液量少时可于心前区闻及心包摩擦音,大量心包积液可影响心肌收缩和舒张,血压下降,脉压差小、心脏扩大。重症可出现奇脉、颈静脉怒张、肝肿大。积液达 1000 mL 时,可发生心包填塞而致死。

3.5 缺血性心脏病

脂代谢紊乱、高同型半胱氨酸血症及慢性炎症等加重营养不良和动脉粥样硬化,构成营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合症(MIA 综合症)而诱发冠心病。

50% 以上患者明显存在冠状动脉粥样硬化而无心绞痛表现;约有 20% 的患者则有典型心绞痛症状而无冠状动脉狭窄,可能是微血管病或潜在的心肌病,引发冠状动脉舒张储备功能降低以及心肌氧输送异常所致。开始透析时约有 1/3 的患者有心绞痛或心肌梗死。透析患者冠状动脉狭窄 $>50\%$ 者占 44%~50%,发生 AMI 后存活时间明显缩短^[21]。

诊断除了临床表现外,应采用超声心动图、血管造影等明确诊断。

此外,还有钙化造成瓣膜病变及周围血管病变。

4 对 CKD 患者 CVD 的早期干预

防治 CVD 是延长 CKD 患者生存时间和改善生活质量的重要环节。主要是综合干预、个体化治疗。

4.1 控制高血压

高血压既是 CKD 的病因,也是其重要并发症之一。严格控制血压是延缓肾病进展和降低心血管事件的基础。无白蛋白尿的 CKD 患者持续控制血压 $\leq 140/90 \text{ mmHg}$;有白蛋白尿的 CKD 患者持续控制血压 $\leq 130/80 \text{ mmHg}$,其中收缩压治疗达标尤为重要。CKD 患者的初期血压下降过快(收缩压 110 mmHg 以下)会导致心脑血管事件的增加,加速肾功能的丧失,因此应该平稳降压以获得长期益处。肾性高血压难以控制,常易发生恶性高血压,需多种药物(3~4 种)常规剂量(1~2 片)联合使用,因 ACEI 或 ARB 比其他降压药对脏器保护更佳,故作为首选,可联合利尿剂 CCB。联合用药作用机制互

补、降压作用相加、不良反应抵消。比单药治疗能更快使血压达标^[22]。

4.2 纠正贫血

贫血是影响 CKD 患者 CVD 预后的危险因素,透析前患者如血红蛋白持续 <100 g/L,超过 2 年,其左心室质量较血红蛋白接近正常值的明显增加。血红蛋白每下降 59 g/L,左心室质量指数增加 1.32 ($P=0.004$)^[23]。一项短期观察发现,使血透患者血红蛋白恢复正常,能降低左心室内径,改善收缩功能^[24]。因此,要积极纠正贫血,补充红细胞生成刺激剂(ESA);补铁,使转铁蛋白饱和度 $>20\%$,血清铁蛋白 >100 ng/mL,保证造血原料;发现并纠正各种促进或影响 CKD 贫血其他因素:如各种炎症、感染、出血、代谢性酸中毒、营养不良、卡尼丁缺乏等。治疗的目标值为:Hb 在 110~120 g/L,红细胞比容在 33%~36%;并要维持 Hb 水平的稳定。

4.3 纠正脂代谢紊乱

他汀类药物对 CKD 患者近期疗效和安全性已得到证实,是降低 CKD 患 LDLC 最有效首选药物,推荐的 LDLC 控制目标为 70 mg/dL。其对 CKD 患者 CVD 预后的远期影响已有循环医学证明,但延缓肾损伤的作用并未证实,能否降低死亡率有待证实。对 CKD 调脂治疗应达到什么目标值,还缺乏临床资料^[25]。

4.4 纠正钙-磷-甲状旁腺轴功能异常

钙磷代谢紊乱可致主动脉及冠状动脉钙化,继发甲状旁腺功能亢进促使左心室肥厚及增加 CVD 风险。CKD 相对早期阶段($GFR<30\sim40$ mL/min,即可出现高磷血症、低血钙、低 1,25(OH) D_3 和继发性甲状旁腺功能亢进,但症状出现较晚,主要有骨骼、关节疼痛、骨折、皮肤瘙痒、软组织钙化。合理使用活性维生素 D 和磷结合剂,纠正二价离子代谢紊乱。中到晚期 CKD 患者血磷应维持在 3.5~5.5 mg/dL,血钙应保持在 8.4~9.5 mg/dL,甲状旁腺激素控制于 150~300 pg/mL^[26]。

4.5 抗凝治疗

阿司匹林作为 CVD 患者冠心病一级预防使每年心肌梗死减少 0.15%。但阿司匹林可能加重 CKD 患者血小板功能障碍,使出血危险性增加,因此对无临床心脏病患者不推荐普遍使用阿司匹林,对有明显 CVD 的 CKD 患者,服用小剂量阿司匹林 80~100 mg/d,可能减少心血管事件。不能耐受阿司匹林者,可用氯吡格雷或其他抗凝剂。

此外,对 CKD 患者的高同型半胱氨酸血症予以叶酸治疗。

综上所述,CKD 患者是 CVD 的高危人群,CVD 已成为 CKD 患者死亡的主要病因,有效干预 CKD 多重 CVD 的危险因素,如戒烟、控制血糖、减轻容量过度负荷、防治炎症和低蛋白血症及防治动脉硬化等,有助于控制 CKD 患者 CVD 的发生和发展^[27]。

[参考文献]

- [1] Maarten W Taal, Glenn M Chertow, Philp A Marsden, Brenner & Rector's. The Kidney[M]. 2012, 9th ed, Saunders Company, 2059-2078.
- [2] World Health Organization. Preventing Chronic Disease: A Vital Investment [C]. Global Report, Geneva, 2005, 2008-2012.
- [3] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1296-1305.
- [4] Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(3): 745-753.
- [5] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, United States Renal Data System. USRDS 2009 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [M]. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2009.
- [6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (2Suppl 1): S1-266.
- [7] Qanibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE study) [J]. Kidney Int, 2004, 65: 1914-1926.
- [8] Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality [J]. Nephrol Dial Transpl, 2005, 20: 1048-1056.
- [9] 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管病的患病率调查[J]. 中华医学杂志, 2005, 85: 458-463.
- [10] Shanghai Cooperation Group of Cardiovascular Complication in Nephropathy. The epidemiology survey of cardiovascular disorder in chronic renal failure in shanghai [J]. Clin J Nephrol, 2001, 17: 91-94.
- [11] Marcello T, Paul M, Anita L, 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.

- [12] Drey N, Roderick P, Mullee M, et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: 677-684.
- [13] Keith DS, Nichol GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 659-663.
- [14] Locatelli F, Pozzoni P. Chronic kidney disease in the elderly: is it really a premise for overwhelming renal failure[J]. *Kidney Int*, 2006, 69: 2118-2120.
- [15] Chen XN, Pan XX, Yu HJ, et al. Analysis of cardiovascular disease in Chinese inpatients with chronic kidney disease[J]. *Intern Med*, 2011, 50: 1797.
- [16] Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081.
- [17] Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risks of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4986.
- [18] Sigrist MK, McIntyre CW. Vascular calcification is associated with impaired microcirculatory function in chronic hemodialysis patients[J]. *Nephron Chn Pratt*, 2008, 108(2): c121-126.
- [19] Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors[J]. *Am Intern Med*, 2006, 145: 185-196.
- [20] 杨莉, 李国龙, 王梅, 等. 慢性肾衰竭 117 例血液透析时机的调查[J]. *中国实用内科杂志*, 2004, 24: 663-666.
- [21] Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end stage renal disease: no longer a simple plumbing problem[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 1927-1939.
- [22] Weir MR. The of combination antihypertensivetherapy in the prevention and treatment of diagnosed chronic kidney disease[J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(4pt2): s100-105.
- [23] McMahon LP, Roger SD, Schon M. Does early intervention and treatment with epoetin prevent left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 440A.
- [24] Chung A, lhconunekwu N, Gilbert DT, et al. Cardiac disease in dialysis patients in a Jamaican hospital: echocardiographic findings that predict mortality[J]. *West Indian Med J*, 2007, 56(3): 305-308.
- [25] Molitch ME. Mangement of dyslipidmias in patient with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(5): 1090-1099.
- [26] Block GA, Port FK. Re-evaluation of risk associated with hyperphosphotemia and hyperparathyroidism in dialysis patient: Recommendations for a change in management[J]. *Am J kidney Dis*, 2000, 35: 1226-1237.
- [27] Hetzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update flora *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* [J]. *Kidney Int*, 2011, 80: 572-586.

(此文编辑 文玉珊)