

慢性肾脏病患者动脉粥样硬化危险因素的研究进展

唐冰瑶, 李绍梅

(河北医科大学第二医院肾内科, 河北省石家庄市 050001)

[关键词] 慢性肾脏病; 动脉粥样硬化; 危险因素

[摘要] 心血管疾病是慢性肾脏病患者最常见的并发症, 而动脉粥样硬化是心血管疾病最主要的病因。对动脉粥样硬化程度及其相关危险因素进行控制, 可以缓解慢性肾脏病患者的病情, 降低其死亡率, 在临床上有重要意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research Progress of Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease

TANG Bing-Yao, and LI Shao-Mei

(Department of Nephrology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050001, China)

[KEY WORDS] Chronic Kidney Disease; Atherosclerosis; Risk Factors

[ABSTRACT] Cardiovascular disease is the most common complication of chronic kidney disease, and atherosclerosis is the main cause of cardiovascular disease. Controlling the degree of atherosclerosis and its related risk factors can relieve the chronic kidney disease patients' illness, reduce the mortality, and it has important significance in clinic.

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已是全球公认的健康问题, 其具有高发病率、高死亡率及医疗保健支出率高的特点。在 CKD 患者中, 由动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)引起的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是 CKD 患者的主要并发症和导致死亡的主要原因。研究表明 As 在 CKD 早期即出现, 较非 CKD 同龄人高 10 ~ 20 倍^[1]。CKD 患者发生 As 的机制尚未完全明了, 其原因包括传统危险因素(吸烟、肥胖、高脂血症、糖尿病等)和非传统危险因素, 本文着重对非传统危险因素对 CKD 患者动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的影响进行综述。

1 CKD 患者 As 的危险因素

1.1 传统危险因素

在一般人群中, 高龄、高血压、吸烟、高脂血症及糖尿病是促使动脉硬化进展的最显著危险因素,

并且这些因素在 CKD 患者中非常普遍^[1]。

1.2 CKD 相关的危险因素

1.2.1 肾功能减退 肾功能减退是 ASCVD 的独立危险因素。目前机制尚不完全清楚, 研究显示, 其可能与氧化应激、微炎症状态有关。以肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)为主要观察指标, 对年龄 45 ~ 64 岁的 15350 名志愿者随访 6.2 年, 有 965 名发生 ASCVD, 其中 22.4% 直接死于 ASCVD, GFR 每降低 10 mL/(min · 1.73 m²), CVD 的发生率就会增加 5%; 血清肌酐值每增加 1.0 mg/L, 发生 ASCVD 的风险就增加 4%^[2]。Bao 等^[3]对 102 名患有心脑血管疾病的 CKD 患者研究发现, 肾功能减退使发生 As 的风险明显增加。

1.2.2 钙磷代谢紊乱及血管钙化 CKD 患者 GFR 下降、尿磷排泄减少时, 血磷浓度逐渐升高。高血磷与血钙结合成磷酸钙沉积于软组织, 导致软组织钙化, 使血钙降低, 抑制近曲小管产生 1, 25-(OH)₂D₃(骨化三醇), 刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺激素。增高的血磷、增高的钙磷沉积及甲状旁腺功

[收稿日期] 2015-04-23

[修回日期] 2015-09-21

[作者简介] 唐冰瑶, 硕士研究生, 研究方向为肾脏病学, E-mail 为 329716177@qq.com。通讯作者李绍梅, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为肾脏病学, E-mail 为 lishaomei@medmail.com.cn。

能亢进可导致血管钙化,促进 As。

随着 GFR 的下降,矿物质代谢障碍,在 CKD 早期即发生血清钙降低及甲状旁腺激素、磷酸盐水平升高^[4]。Setiani-Agus 等^[5]研究发现,与磷酸盐水平在 24~65 mg/L 相比,当磷酸盐水平 >65 mg/L,患者死亡风险增加 27%。有研究表明,在 CKD 1 期和 2 期患者中,血磷值为 1.25~1.50 mmol/L 时与并发心血管疾病密切相关;当血磷 <0.75 mmol/L 时,心血管并发症发生率明显降低;在 CKD 3~5 期患者中,血磷 >1.5 mmol/L 时,与心血管并发症的发生率相关^[6]。

1.2.3 氧化应激 氧化应激可以促进低密度脂蛋白的过度氧化,形成氧化型低密度脂蛋白,使巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,释放炎症因子;氧化应激还可以通过破坏脂质的生物膜,从而加速局部的炎症反应,促进 As 的发生。

近年研究表明,氧化应激是导致心血管系统结构、功能异常的重要原因之一,氧化应激及其过程中产生的活性氧与 As 密切相关。氧化应激、内皮功能障碍、炎症是 As 发生和发展的最基础的三联征^[7]。研究发现,氧化应激的增加与肾脏和心脏损害密切相关,CKD 患者并发心血管事件与氧化应激相关^[8]。对血液透析患者细胞外氧化还原状态的血浆指标进行评估,发现在慢性肾衰竭透析患者中,氧化还原系统功能障碍,可能导致了心血管并发症的发生^[9]。

1.2.4 营养不良 研究表明,CKD 患者可能存在动脉粥样硬化-慢性炎症-营养不良综合征,CKD 患者长期低蛋白摄入,营养不良,从而影响血管内皮功能,增加氧化应激,导致 As 的发生。

在 As 中,围胸主动脉脂肪组织(periaortic fat tissue, PFT)被认为是代谢活跃的器官,对 79 名终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者的横断面研究发现,与正常人群相比,ESRD 患者胸主动脉钙化明显增高,血清白蛋白 <35 g/L 表示营养不良,在营养不良组,PFT 明显升高。营养不良与 As 密切相关^[10]。在尿毒症患者中,营养不良与全身炎症导致了 As,并且与 As 的发生率密切相关^[11]。

1.2.5 炎症 随着近几年研究的深入,发现 As 是一个慢性炎症过程,炎症反应贯穿于整个疾病的发生和发展。炎症是 As 的罪魁祸首,在 As 过程中起到至关重要的作用。在脂质代谢紊乱、血流动力学改变、物理化学损伤等的长期刺激下,多种复杂因素作用于血管壁,导致血管内皮损伤,引起血管壁的慢性炎症,促进炎症因子的释放,导致脂质沉

积,加速斑块的迅速生长,最终形成 As。

在 CKD 患者中,普遍存在炎症状态及 C 反应蛋白水平的升高。大量研究表明,CKD 患者 As 损伤病变中存在明显的炎症状态。在透析患者人群中,炎症能强烈的预测全因死亡率和心血管死亡率^[12]。在 ESRD 患者中,急性炎症和氧化应激的发生率是很高的,急性炎症和氧化应激都与 CVD 的发病率和死亡率密切相关^[13]。

2 CKD 患者 As 危险因素的生物标志物

2.1 血尿酸

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤核苷酸代谢的最终产物,UA 是人血浆中主要的抗氧化剂。血 UA 水平主要通过肾脏来调节,包括肾小球滤过、重吸收、分泌以及分泌后再吸收 4 个环节。UA 通过促进低密度脂蛋白、胆固醇及甘油三酯的氧化,引起内皮细胞功能紊乱,进而导致脂质在血管内膜沉积,加速 As^[14]。

Chen 等^[15]研究发现,血 UA 水平与颈动脉内膜中膜厚度相关,是 As 的独立预测因子。在 ESRD 患者中,肾脏清除毒素的能力下降。因而 ESRD 患者中普遍存在高 UA 血症。高 UA 可以引起血管内皮功能改变,加速 As 的形成和发展,促进斑块的不稳定性,导致心血管事件的发生和发展^[14]。研究发现,血液透析患者中,血 UA >60 mg/L 与发生 AS-CVD 密切相关。Lobo 等^[16]对 50 名血液透析患者及 21 名健康人的研究发现,在血液透析患者中,高 UA 血症参与了 As 的发生和发展。

2.2 血非对称性二甲基精氨酸

非对称性二甲基精氨酸(asymmetrical dimethyl-arginine, ADMA)是一种 L-精氨酸类似物,是 L-精氨酸残基甲基化的产物。CKD 患者清除 ADMA 障碍,导致 ADMA 在体内蓄积。ADMA 是内源性一氧化氮合酶抑制剂,导致血管内皮障碍和功能损伤。

研究表明,内皮源性血管活性物质一氧化氮在肾脏损害中发挥重要作用。一氧化氮水平降低导致内皮损伤和功能障碍,并且在 As 过程中起到重要作用^[17]。有研究表明,ADMA 可以促进血管内皮功能障碍,导致 As^[18]。在 CKD 患者及非 CKD 患者中,ADMA 被认为是 As 的重要指标,是死亡和心血管并发症强烈的独立预测因子^[19]。Ravani 等^[20]对 131 例 CKD 患者的研究表明,ADMA 是能显著预测不良事件的独立因素。此外,ADMA 也是病情进展到 ESRD 和死亡的一个危险的独立标志物。

2.3 血同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)已经被证明是 CVD 的独立危险因素。其促进 As 的机制尚不完全清楚,可能包括内皮细胞损伤、增强的低密度脂蛋白的氧化、血栓素介导的血小板聚集的增加、抑制细胞表面血栓蛋白的表达和蛋白 C 的激活、脂蛋白(a)的增强和促进平滑肌细胞的增殖^[21]。

肾脏是清除血浆 Hcy 并将其代谢的唯一场所。随着肾功能的减退,Hcy 的清除及代谢减少。肾小球滤过率与血浆 hcy 水平呈负相关。随着肾功能下降到 ESRD,Hcy 水平上升。在 ESRD 患者中,随着血浆 Hcy 浓度增加,发生心血管事件的风险随之增加^[22]。Wu 等^[23]研究发现,在血液透析患者中,高 Hcy 血症与 ASCVD 相关。Pawlak 等^[24]对稳定腹膜透析患者测量颈动脉内膜中膜厚度及血 Hcy,发现在腹膜透析患者中,高 Hcy 血症与颈动脉粥样硬化密切相关。

2.4 血清胎球蛋白 A

在 ESRD 患者中,As 的高发病率不仅与越来越明确的危险因素相关,而且与血管保护因素的缺乏相联系。胎球蛋白 A (fetuin A)是全身钙化的潜在抑制剂,有保护血管的作用,但是在炎症时期,血清胎球蛋白 A 含量是降低的^[25]。

各种研究显示,在透析患者中,血清胎球蛋白 A 显著降低;胎球蛋白 A 低水平促进广泛的血管钙化,而血管壁的钙化与 As 密切相关^[26]。在血液透析患者中,低胎球蛋白 A 水平与 As 的发生密切相关^[25]。Chen 等^[26]对 238 名血液透析患者研究显示,血清胎球蛋白 A 水平与颈动脉内膜中膜厚度成负相关;在 As 患者中,胎球蛋白 A 水平明显降低。

2.5 血清内脂素

内脂素(visfatin)是重要的炎症相关蛋白,血清内脂素促进炎症因子大量释放,巨噬细胞转化成泡沫细胞,在血管内皮沉积,形成 As。内脂素与 As、ASCVD 中斑块不稳定性、颈动脉斑块相关^[27]。

一项对 180 名 CKD 患者(包括 78 名血液透析患者和 102 名非血液透析患者)的研究显示,在 CKD 患者中,血清内脂素水平明显升高,并且与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关^[28]。Lu 等^[29]对 173 名 CKD 患者的研究显示,在 CKD 患者中,冠状动脉粥样硬化患者血浆内脂素明显升高。最新研究显示,在 CKD 患者中,血清内脂素水平的升高与肾功能减退相关,并且会加重血管内皮功能障碍,在尿毒症相关的 As 中起到重要的作用^[30]。

2.6 血清骨保护素

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是肿瘤坏死因子受体家族的一个成员,在动脉钙化和 As 中发挥举足轻重的作用^[31]。在 CKD 患者血中,循环 OPG 的升高与主动脉钙化和死亡率的上升相关^[32]。研究显示,OPG 是冠状动脉粥样硬化的一个预测指标。Scialla 等^[33]研究发现,OPG 水平的升高与 CKD 患者心血管死亡率密切相关。在血液透析患者中,血清 OPG 的升高是引起全因死亡率及心血管死亡率增加的危险因素。Nascimento 等^[34]对 145 名 CKD 3~5 期患者研究发现,血浆 OPG 的升高和 As 及全因死亡率相关。

2.7 血清组织蛋白酶 D

研究显示,组织蛋白酶 D(cathepsin D)是炎症标志物,并且是 As 的潜在标志物^[35]。Moallem 等^[36]对 31 名血液透析患者研究表明,组织蛋白酶 D 与颈动脉内膜中膜厚度显著相关,在 As 斑块发展中起到作用。Ozkayar 等^[37]对 65 名 CKD 患者研究发现,内皮功能障碍的发生率是 46.2%;组织蛋白酶 D 在血管内皮功能障碍中发挥重要作用,导致 As。

[参考文献]

- [1] Lai S, Dimko M, Galani A, et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease [J]. Ren Fail, 2015, 37(2): 254-261.
- [2] Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(1): 47-55.
- [3] Bao YS, Jia XB, Ji Y, et al. High prevalence and risk factors for kidney dysfunction in patients with atherosclerotic cardio-cerebrovascular disease [J]. QJM, 2014, 107(6): 443-449.
- [4] Rivara MB, Ravel V, Kalantar-Zadeh K, et al. Uncorrected and albumin-corrected calcium, phosphorus, and mortality in patients undergoing maintenance dialysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(7): 1671-681.
- [5] Setiani-Agus L, Effendi I, Abdillah S. Influence of the use of phosphate binders on serum levels of calcium phosphate in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: A retrospective and prospective study [J]. Saudi Pharm J, 2014, 22(4): 333-337.
- [6] McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study [J]. PLoS One, 2013, 8(9): 1-9.
- [7] Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, et al. Reactive oxidative metabolites are associated with the severity of heart failure and predict future cardiovascular events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction [J]. Int J Cardiol, 2015, 20(179): 305-308.
- [8] Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME. Oxidative stress and autoph-

- agy: Crucial modulators of kidney injury[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 208-214.
- [9] Verma AK, Chandra S, Singh RG, et al. Serum prolidase activity and oxidative stress in diabetic nephropathy and end stage renal disease: a correlative study with glucose and creatinine[J]. *Biochen Res Int*, 2014, 2014: 1-7.
- [10] Turkmen K, Tonbul HZ, Erdur FM, et al. Peri-aortic fat tissue and malnutrition-inflammation-atherosclerosis/calcification syndrome in end-stage renal disease patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3): 857-867.
- [11] Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, et al. Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(12): 1 418-428.
- [12] Gitsioudis G, Schüssler A, Nagy E, et al. Combined assessment of high-sensitivity troponin T and noninvasive coronary plaque composition for the prediction of cardiac outcomes[J]. *Radiology*, 2015, 276(1): 73-81.
- [13] Assa S, Hummel YM, Voors AA, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction and inflammation: a cross-sectional study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(2): 265-273.
- [14] Wakuda H, Uchida S, Ikeda M, et al. Is hyperuricemia a risk factor for arteriosclerosis? Uric acid and arteriosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(12): 1 866-871.
- [15] Chen Y, Xu B, Sun W et al. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 17(1): 1-10.
- [16] Lobo JC, Stockler-Pinto MB, da Nóbrega AC, et al. Is there association between uric acid and inflammation in hemodialysis patients? [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(3): 361-366.
- [17] 杜美容, 李元健, 江俊麟. ADMA 与糖尿病血管并发症的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(8): 845-850.
- [18] Antoniadis C, Demosthenous M, Tousoulis D, et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2011, 58(1): 93-98.
- [19] Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 2(440): 36-39.
- [20] Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(8): 2 449-455.
- [21] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 211-219.
- [22] Thahriti HF, Messaoudi A, Kaddous A, et al. The degree of chronic renal failure is associated with the rate of pro-inflammatory cytokines, hyperhomocysteinemia and with oxidative stress[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2014, 63(3): 135-139.
- [23] Wu CC, Zheng CM, Lin YF, et al. Role of homocysteine in end-stage renal disease [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(16): 1 286-294.
- [24] Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Hyperhomocysteinemia and the presence of cardiovascular disease are associated with kynurenic acid levels and carotid atherosclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Thromb Red*, 2012, 9(6): 704-709.
- [25] Aydin FN, Agilli M, Cayci T, et al. The effect of serum fetuin-A on atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(2): 370-372.
- [26] Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, et al. Fetuin A nutritional status predicts cardiovascular outcomes and survival in hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(3): 233-241.
- [27] Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(2): 202-207.
- [28] Tang X, Chen M, Zhang W. Association between elevated visfatin and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, 8(6): 553-559.
- [29] Lu YC, Hsu CC, Yu TH, et al. Association between visfatin levels and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(6): 446-452.
- [30] Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2011, 24(2): 177-184.
- [31] Esteghamati A, Sheikhabaei S, Hafezi-Nejad N, et al. Serum osteoprotegerin in relation to metabolic status, severity, and estimated risk of subsequent coronary heart disease[J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(9): 596-601.
- [32] Dzgoeva FU, Gatagonova TM, Bestaeva TL, et al. Osteoprotegerin and fibroblast growth factor 23 in the development of cardiovascular events in chronic kidney disease[J]. *Ter Arkh*, 2014, 86(6): 63-69.
- [33] Scialla JJ, Kao WH, Crainiceanu C, et al. Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(4): 745-755.
- [34] Nascimento MM, Hayashi SY. Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(11): 995-1002.
- [35] Mordi I, Tzemos N. Is reversal of endothelial dysfunction still an attractive target in modern cardiology? [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(8): 824-835.
- [36] Moallem SA, Nazemian F, Eliasi S, et al. Correlation between cathepsin D serum concentration and carotid intima-media thickness in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(3): 841-848.
- [37] Ozkayar N, Piskinpas S, Akyel F, et al. Relation between serum cathepsin D levels and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease[J]. *Nefrologia*, 2015, 35(1): 72-79.