



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180799

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/2019121419.pdf>

## 终末期肾病与肺高血压

盛斌, 朱腾腾, 李江

(中南大学湘雅二医院心内科, 长沙 410011)

**[摘要]** 肺高血压(pulmonary hypertension, PH)是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者常见的一种并发症, 尤以血液透析(hemodialysis, HD)患者最为常见, 多呈进行性发展且预后不良, 最终可导致右心衰竭甚至死亡。PH是ESRD患者病死率增加的独立危险因素, 临床工作中对该类患者应予以重视, 以便早期发现、预防及治疗。ESRD患者PH的发病机制尚不明确, 可能与肺血管阻力、肺血流量及肺小动脉楔压的增加有关, 慢性缺氧、血管钙化、炎症等危险因素的存在促进其发生发展。

**[关键词]** 肺高血压; 终末期肾病; 血液透析; 动静脉内瘘

## End-stage renal disease and pulmonary hypertension

SHENG Bin, ZHU Tengting, LI Jiang

(Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is a common complication in patients with end-stage renal disease (ESRD), especially in patients with hemodialysis (HD). Poor prognosis can eventually lead to right heart failure and even death. PH is an independent risk factor for increased mortality in ESRD patients. We should pay attention to these patients in clinic for early detection, prevention and treatment. The pathogenesis of PH in ESRD patients is still unclear so far, which might be related to the increase of pulmonary vascular resistance, pulmonary blood flow, and pulmonary arterial wedge pressure. In addition, the presence of risk factors can promote the development of PH, such as chronic hypoxia, vascular calcification, and inflammation.

### KEY WORDS

pulmonary hypertension; end-stage renal disease; hemodialysis; arteriovenous fistula

心血管疾病是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者死亡常见的并发症, 其中肺高

血压(pulmonary hypertension, PH)作为新近认知的重要并发症, 具有高患病率的特点, 尤其在血液透析

收稿日期(Date of reception): 2018-12-26

第一作者(First author): 盛斌, Email: shengbin@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1981-0989

通信作者(Corresponding author): 李江, Email: lijiangcs@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1201-0778

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81870233)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870233).

(hemodialysis, HD)患者中更常见。HD是临床上应用最为广泛的肾脏替代治疗方式,可以延长ESRD患者的生存时间,却不可避免地增加了心血管并发症的风险。研究<sup>[1-3]</sup>发现PH是此类患者发生心血管事件和全因(心血管)死亡率的独立预测因子。因此,有必要对ESRD患者发生PH的风险进行评估,并采取相应的预防及治疗措施。

## 1 PH定义

PH指海平面静息状态下经右心导管测量平均肺动脉压力(mPAP)≥25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),是一种涉及多学科的异常病理生理改变。PH依据血流动力学特点可分为毛细血管前、毛细血管后和混合型PH。根据临床表现、病理结果、血流动力学特征和治疗策略,2015年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南将PH分为:1)肺动脉高压;2)左心疾病所致PH;3)肺部疾病或低氧血症所致PH;4)慢性血栓栓塞性PH及其他肺动脉阻塞疾病所致PH;5)机制不明和/或多种机制所致PH<sup>[4]</sup>。慢性肾衰竭(伴或不伴透析治疗)相关PH属于第5大类。

## 2 ESRD相关PH的流行病学

2000年Yigla等<sup>[5]</sup>首次通过超声发现经动静脉内瘘行HD且无心肺疾患的患者中存在PH,将其定义为“机制不明的PH”,归于第5类PH。右心导管是PH诊断的金标准,ESRD患者毛细血管前肺动脉高压的患病率(prevalence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage renal disease, PEPPER)研究<sup>[6]</sup>经右心导管检查发现在接受HD治疗的ESRD患者中PH患病率高达81%,而在未接受HD治疗的ESRD患者中PH患病率为71%。Wolfe等<sup>[7]</sup>运用右心导管检查发现ESRD患者PH患病率为58.7%。但右心导管是一项有创的检查,多数研究<sup>[3, 7-12]</sup>利用超声心动图间接估测肺动脉压力,发现慢性肾脏病患者PH患病率为18%~59%,且患病率与肾小球滤过率呈正相关<sup>[11]</sup>;Emara等<sup>[12]</sup>发现PH的患病率在HD患者中为41.53%,腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者中为16.66%;同时Kim等<sup>[10]</sup>发现PH在HD中患病率为51.2%,PD患者中为22.1%。总之,PH在ESRD患者中患病率较高,尤以HD患者为著。

## 3 ESRD相关PH的发病机制

PH是一种以肺动脉压力升高为特征的临床综合征,其压力数值等于肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)和心输出量(cardiac output, CO)的乘

积,因此PVR和/或CO的升高均可导致肺动脉压的升高。目前ESRD患者PH的发病机制尚不清楚,研究发现多因素参与PH的形成,主要是PVR,CO和肺小动脉楔压的协同作用。

### 3.1 PVR增加参与ESRD相关PH的发生发展

血管的张力和功能受血管舒张因子(如前列环素和一氧化氮)和收缩因子(如血栓素A<sub>2</sub>和内皮素-1)之间的平衡调节,ESRD患者激素及代谢紊乱可引起“尿毒症性血管病变”,主要表现为内皮功能紊乱,引起血管收缩、重塑及血栓形成,进而导致PVR增加,促进PH的发展。

ESRD可引起继发性甲状旁腺功能亢进,造成肺血管钙化,影响PH的发展<sup>[13]</sup>。透析患者更易发生软组织和血管壁钙化,肺外骨钙化在慢性HD患者中常见,这些转移性钙化通过影响PVR参与PH的发生。

此外,从透析回路逃逸的微泡所致的血管损伤及透析装置生物不相容性引起的交感兴奋,造成血管收缩和硬化,进而增加PVR,促进PH的发展。

PH在ESRD患者中常见,但PVR增高并不常见,研究<sup>[7]</sup>发现PVR是影响预后的决定性因素,ESRD相关PH病死率与PVR呈正相关<sup>[7]</sup>。

### 3.2 肺血流量增加参与ESRD相关PH的发生发展

Abassi等<sup>[14]</sup>提出:除PVR升高外,动静脉内瘘所致CO增加也可增加肺动脉压力,ESRD患者常见的贫血和容量超负荷可使PH进一步恶化。Yigla等<sup>[15-16]</sup>对通过动静脉内瘘行HD治疗的ESRD患者进行研究,发现出现PH的患者CO明显高于非PH患者,临时关闭动静脉通路可显著降低肺动脉压力和CO,提示肺循环不能适应动静脉通路介导的CO增加可能参与PH的发展。ESRD患者肺循环处于血管收缩状态,动静脉内瘘引起的肺血流量增多参与患者PH的发展。

### 3.3 肺小动脉楔压增加参与ESRD相关PH的发生发展

ESRD患者常存在心脏收缩及舒张功能障碍,高血压、容量超负荷、心肌梗死等所致左心衰竭可能参与PH的发生发展。Wolfe等<sup>[7]</sup>研究发现:发生PH的ESRD患者中超半数存在肺小动脉楔压>15 mmHg,提示肺动脉压力的升高在一定程度上与左室充盈压升高有关。心功能不全、左房顺应性下降等导致左室充盈压升高,升高的左室充盈压被动逆传至肺循环,促进肺血管收缩和重塑,造成PH升高<sup>[17]</sup>。

## 4 ESRD相关PH的危险因素

### 4.1 慢性缺氧

慢性缺氧是PH发生发展的常见病理生理因素,

可导致肺血管收缩和重塑, 肺小血管直径减少和阻力增加使肺动脉压力升高。ESRD患者肾性贫血使组织携氧能力减弱, 且透析膜引起肺毛细血管内白细胞聚集从而影响肺换气功能, 局部缺氧造成肺血管异常收缩和血管活性物质释放, 反复肺泡缺氧后重新获得氧供可导致缺血再灌注损伤, 加重肺组织损伤, 使肺血管张力发生改变。总之, 低氧引起血管内皮细胞损伤后, 合成和分泌的各种血管舒张和收缩因子失衡参与早期肺血管收缩及后期肺血管重塑, 促进PH的发生发展。

#### 4.2 血管钙化

血管钙化是ESRD患者发生心血管死亡事件的常见危险因素。钙化导致肺血管韧性及厚度增加和内皮功能紊乱是PH的一个潜在致病因素<sup>[18]</sup>, 肺泡间隙和肺血管壁钙化对肺和右心室的功能产生不良影响。ESRD患者通常存在钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能亢进, 在钙化的发病机制中起重要作用<sup>[19]</sup>。高甲状旁腺激素水平可使慢性肾功能不全的动物发生肺部钙化和PH<sup>[20]</sup>, 同样在PD患者中也发现PH与血清钙、磷和甲状旁腺激素水平升高有关<sup>[21]</sup>。但Yigla等<sup>[13]</sup>发现HD患者的肺血管钙化与PH无关, Unal等<sup>[22]</sup>同样发现动静脉内瘘建立前后的甲状旁腺激素和钙、磷产物与PH无关。因此, 在ESRD患者中血管钙化与PH之间的关系仍是有争议的。

#### 4.3 炎症

炎症参与PH的发生发展, 与紊乱的血管阻力升高相关, ESRD患者通常存在慢性炎症<sup>[6, 23]</sup>, 但炎症在此类患者PH发展中的作用仍具有争议。Elstein等<sup>[24]</sup>研究发现高C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平是PH的重要预测因子。Yu等<sup>[25]</sup>研究发现: 并发PH的透析患者血清炎症反应蛋白及细胞因子(白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-6)明显升高, 提示慢性炎症可能在HD患者的PH发病中起重要作用。Unal等<sup>[22]</sup>同样发现通过动静脉内瘘行HD治疗的PH患者超敏CRP水平明显升高。此外, 透析膜的不相容性诱导的炎症在一定程度上可解释HD持续时间与PH的相关性<sup>[26]</sup>。高水平的炎性细胞因子和急性期反应在ESRD患者中常见, 潜在进展的肾脏疾病、感染和血液透析膜之间的相互作用可促进PH的发展。

#### 4.4 贫血

贫血是慢性肾脏病患者常见的并发症, 可导致CO增加, 促进PH发展<sup>[22]</sup>。多数研究<sup>[16, 27-29]</sup>发现HD患者肺动脉压力与血红蛋白水平无明显相关性。但Unal等<sup>[22]</sup>发现HD患者在动静脉内瘘建立后血红蛋白水平

显著升高, 可能与促红细胞生成素的使用有关, 并且发现血红蛋白水平在合并PH的HD患者中较非PH患者低。

#### 4.5 左室肥厚

左室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)是心血管疾病病死率和发病率的预测因子。关闭动静脉内瘘后可明显改善左室肥厚, 说明动静脉内瘘是HD患者LVH发展的一个重要因素。一项以PD患者为对象的研究发现肺动脉压力与左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)等呈正相关, 且LVMI是最重要的参数<sup>[30]</sup>。此外, Unal等<sup>[22]</sup>也发现动静脉内瘘的建立可使LVH进一步恶化, 且LVH在ESRD患者中与PH的发生无相关性。

#### 4.6 低白蛋白血症

低白蛋白血症是ESRD患者死亡最重要的危险因素之一。研究<sup>[26]</sup>发现肺动脉压力与血清白蛋白水平呈负相关, 白蛋白水平是PD患者发生PH的独立危险因素。同样, Unal等<sup>[22]</sup>发现在动静脉内瘘建立后, 发生PH的HD患者血清白蛋白水平明显降低, 即低蛋白血症在PH的患者中更为常见。

### 5 结语

PH在ESRD患者中常见, 与临床预后密切相关, 是导致患者死亡的重要原因。与其他类型PH相比, ESRD相关PH有一定特殊性, 多种因素及机制参与其发生发展, 早期诊断和干预是改善预后的关键。因此, 对于ESRD(尤其是HD)患者, 临床上应关注其肺动脉压力和危险因素的变化情况, 定期行心脏彩超检查, 必要时完善右心导管检查, 利用肺动脉压力值对ESRD患者进行合理的危险分层。此外, 有必要对可能参与ESRD患者PH发生发展的相关因素进行进一步探究, 以提高临床医师对此类疾病的认识。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(9): 969-975.
- [2] Li Z, Liu S, Liang X, et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(1): 141-149.

- [3] Tang M, Batty JA, Lin C, et al. Pulmonary hypertension, mortality, and cardiovascular disease in CKD and ESRD patients: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(1): 75-83.
- [4] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl)*, 2016, 69(2): 177.
- [5] Yigla M, Dabbah S, Azzam ZS, et al. Background diseases in 671 patients with moderate to severe pulmonary hypertension[J]. *Isr Med Assoc J*, 2000, 2(9): 684-689.
- [6] Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35310.
- [7] Wolfe JD, Hickey GW, Althouse AD, et al. Pulmonary vascular resistance determines mortality in end-stage renal disease patients with pulmonary hypertension[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(6): e13270.
- [8] Selvaraj S, Shah SJ, Ommerborn MJ, et al. Pulmonary hypertension is associated with a higher risk of heart failure hospitalization and mortality in patients with chronic kidney disease: The Jackson Heart Study[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(6): e003940.
- [9] Navaneethan SD, Roy J, Tao K, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of pulmonary hypertension in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 877-886.
- [10] Kim SC, Chang HJ, Kim MG, et al. Relationship between pulmonary hypertension, peripheral vascular calcification, and major cardiovascular events in dialysis patients[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2015, 34(1): 28-34.
- [11] Li Z, Liang X, Liu S, et al. Pulmonary hypertension: epidemiology in different CKD stages and its association with cardiovascular morbidity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114392.
- [12] Emara MM, Habeb MA, Alnahal AA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on and without dialysis[J]. *EJCT*, 2013, 62(4): 761-768.
- [13] Yigla M, Keidar Z, Safadi I, et al. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(2): 806-810.
- [14] Abassi Z, Nakhoul F, Khankin E, et al. Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(4): 353-360.
- [15] Yigla M, Banderski R, Azzam ZS, et al. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2008, 2(2): 49-53.
- [16] Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8): 1686-1692.
- [17] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(12): 942-954.
- [18] Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure[J]. *Heart*, 2000, 83(2): 205-209.
- [19] Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(2): 472-479.
- [20] Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, et al. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy[J]. *Kidney Int*, 1995, 47(1): 158-163.
- [21] Kumbhar L, Fein PA, Rafiq MA, et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients[J]. *Adv Perit Dial*, 2007, 23: 127-131.
- [22] Unal A, Duran M, Tasdemir K, et al. Does arterio-venous fistula creation affects development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients? [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(3): 344-351.
- [23] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 165-175.
- [24] Elstein D, Nir A, Klutstein M, et al. C-reactive protein and NT-proBNP as surrogate markers for pulmonary hypertension in Gaucher disease[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 34(3): 201-205.
- [25] Yu TM, Chen YH, Hsu JY, et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6): 1946-1951.
- [26] Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T, et al. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(10): 1148-1152.
- [27] Acarturk G, Albayrak R, Melek M, et al. The relationship between arteriovenous fistula blood flow rate and pulmonary artery pressure in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40(2): 509-513.
- [28] Tarrass F, Benjelloun M, Medkouri G, et al. Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis[J]. *Hemodial Int*, 2010, 10(4): 356-359.
- [29] Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure[J]. *Respiration*, 2007, 74(5): 503-510.
- [30] Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors[J]. *Perit Dial Int*, 2009, 29(2): 191-198.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 盛斌, 朱腾腾, 李江. 终末期肾病与肺高血压 [J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(12): 1419-1422. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180799

Cite this article as: SHENG Bin, ZHU Tengting, LI Jiang. End-stage renal disease and pulmonary hypertension[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(12): 1419-1422. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180799