

慢性肾脏病与心血管疾病关系的研究进展

祝宇星 巴应贵

810000 西宁,青海大学附属医院肾内科

【摘要】 心脏和肾脏作为控制机体有效循环和血流动力学的两个重要器官,在生理功能上互相依存、在病理状态下互相影响,在治疗上又有很多共同之处。慢性肾脏病(CKD)是一种严重危害人类健康和生命的常见疾病。CKD 不仅是终末期肾病(ESRD)的高危因素,也是心血管和全因死亡的高危因素,因此防治目标不仅要减缓、控制肾功能的进行性恶化,而且要预防主要的致死性并发症——心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生及恶化。但 CKD 患者 CVD 的发病机制、危险因素及治疗预防都是非常棘手和复杂的,故本文就 CKD 患者 CVD 的发病机制、危险因素、治疗及预防等三个方面作一综述。

【关键词】 慢性肾脏病; 心血管疾病; 发病机制; 危险因素; 治疗; 预防

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.02.013

Research progress in chronic kidney diseases and cardiovascular diseases ZHU Yu-xing, BA Ying-gui.

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China

Corresponding author: BA Ying-gui, E-mail: bayinggui@163.com

【Abstract】 As two important organs controlling the effective circulation and hemodynamics of the body, heart and kidney are interdependent in physiological function and influence each other in pathological state, and have much in common in treatment. Chronic kidney disease (CKD) is a common disease that seriously endangers human health and life. CKD is not only a high risk factor of end stage renal disease (ESRD), but also a high risk factor of cardiovascular and all-cause death. Therefore, the prevention and treatment objectives should not only slow down and control the progressive deterioration of renal function, but also prevent the occurrence and deterioration of cardiovascular disease (CVD), the main fatal complication. However, the pathogenesis, risk factors and treatment and prevention of CVD in CKD patients are very difficult and complex. This article reviews the pathogenesis, risk factors, treatment and prevention of CVD in CKD patients.

【Key words】 Chronic kidney disease; Cardiovascular disease; Pathogenesis; Risk factors; Treatment; Prevention

慢性肾脏病(CKD)被认为是全球性的公共卫生问题。心血管疾病(CVD)是 CKD 患者最为严重的并发症,且其发病率也呈逐年上升趋势,也是 CKD 患者的主要死亡原因,近几十年来,科学家们在 CVD 的发病机制、危险因素、预防和治理方面的研究取得了重大进展,为临床 CKD 合并 CVD 患者的诊治提供了新思路、新策略,一定程度上延缓了 CVD 的发生及发展,本篇综述将更深层次的探讨 CKD 与 CVD 关系的最新研究进展,为临床工作者进一步认识、预防和治理该类疾病提供最新的科学依据。

一、CKD 患者心血管疾病的发病机制

1. 钙磷代谢失衡引起的血管钙化 CKD 和终末期肾病(ESRD)患者血管钙化的发展导致 CVD 发病率和死亡率增加。CKD 患者血管钙化的机制仍不清楚。有学者使用人的主动脉平滑肌做原代培养,比较磷的增加对尿毒症患者血管平滑肌的影响,结果表明,高磷诱导的血管平滑肌存活率显著降低,而血清中的高浓度尿毒症毒素促进了这种反应,导致了血管壁的重塑及血管的损伤^[1]。甲状旁腺激素(PTH)是血管钙化的重要调节因子,高血清 PTH 水平是 CKD 患

者的主要危险因素。有报道利用体外钙化模型研究 PTH 在血管钙化中的作用,结果表明,PTH 促进内皮细胞的成骨分化,从而导致血管的钙化^[2]。代谢性酸中毒是 CKD 常见的临床表现,有研究发现酸中毒可降低血管平滑肌细胞钙化,其机制涉及 L 型钙通道(LTCC)/Runx2 相关转录因子 2(Runx2)信号通路的改变。酸中毒时可以抑制 Runx2、LTCC β 3 亚基,从而使血管平滑肌细胞钙化衰减^[3]。有研究通过测定血清骨保护素(OPG)、骨桥蛋白(OPN)和可溶性肿瘤坏死因子弱凋亡诱导因子(sTWEAK),随访观察患者的心血管结局,发现 OPG、OPN 的升高及 sTWEAK 水平的下降与 CKD 患者心血管疾病的高发病率相关^[4]。还有研究发现 ESRD 患者动脉中 Wnt 通路的激活增加,这与血管钙化的发生率密切相关。这些发现支持 Wnt 通路可作为将来治疗 CKD 血管钙化的潜在靶点^[5]。

2. 氧化应激及微炎症状态对心血管的影响 有研究发现,CKD 可以增强机体的氧化应激,从而引起心血管损伤;尿毒症氧化应激是高活性氧(ROS)产生的结果,而氧化剂物质的清除和抗氧化防御能力的削弱起着补充作用;在尿毒症环境中增强的氧化应激促进循环脂质和脂蛋白的酶联修饰,甲酰蛋白通过一氧化氮(NO)通路损伤内皮功能,并激活炎症反应,从而加速动脉粥样硬化^[6]。还有研究发现,哺乳动物雷帕霉素靶复合物 1(mTORC1)活性的增加和内质网(ER)应激未折叠蛋白反应(UPR)独立参与 CKD 患者的血管钙化。mTORC1 抑制剂或牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)可恢复内质网稳态,为防治 CKD 患者血管钙化提供了一种可行的治疗策略^[7]。有研究探讨了线粒体衍生活性氧在 3~5 期 CKD 中对微血管功能障碍的影响,研究表明线粒体来源的活性氧可导致 CKD 的微血管功能障碍,提示线粒体功能的改善可能是 CKD 患者相关血管功能障碍的潜在治疗靶点^[8]。有新的证据表明,三甲胺-N-氧化物(TMAO)作为一种肠道微生物产生的代谢产物,参与了许多心血管疾病的发生;CKD 患者循环中的 TMAO 升高,可能会降低血管内皮细胞一氧化氮合酶活性,而超氧化物生成和促炎细胞因子表达增加,促进了 CKD 相关的内皮功能障碍与 CVD^[9]。

3. CKD 患者代谢紊乱对心血管的影响 CKD 患者由于血清中高水平的尿毒症毒素,其 CVD 的患病风险增加。硫酸吡啶酚作为转录因子芳香烃受体(AhR)的激活剂,有研究发现,在 CKD 患者中,AhR 的活性高于平均值的患者,其心血管事件发生更为频繁,因此,AhR 激活可能是 CKD 患者发生心血管损害效应的一个关键机制^[10]。也有研究发现,CKD 患者的循环脂联素、非酯化脂肪酸浓度和胰岛素抵抗发生了改变,这是脂肪组织代谢紊乱的特点。与健康对照组比较,CKD 患者的某些蛋白质的表达有显著差异,差异最大的为 α -1 微球蛋白 / bikunin 前驱体蛋白(AMBP,CKD 患者显著升高)和波形蛋白(CKD 患者显著降低),波形蛋白异常表达可能影响脂质代谢和脂解速率,而高水平的 AMBP 可能反映氧化应激。这些研究表明 CKD 患者的脂肪组织有炎症和功能紊乱的迹象,从而导致 CVD 的风险增加^[11]。血

管生成素类(Angpt)和血管内皮生长因子(VEGF)已被证实与 CKD 患者的心血管疾病相关。研究发现,高 ANG2 低 ANG1 与 CKD 3~5 期患者心脏结构异常有关,提示 Angpt 参与心血管损害过程^[12]。

二、CKD 患者心血管疾病的危险因素

CKD 和 CVD 的复杂关系涉及心血管危险因素的组合,包括“传统因素”(如高龄、高血压、胰岛素抵抗和血脂异常等)和 CKD 特异性的“非传统因素”(如贫血、容量超载、矿物质代谢等)。最新的研究发现肺动脉高压可增加 CKD 或 ESRD 患者心血管死亡风险^[13]。性功能障碍(SD)在 CKD 的男性和女性中很常见,有研究发现 CKD 行血液透析治疗伴 SD 的患者心血管事件死亡率的发生率较高,血液透析患者的 SD 也应被视为亚临床器官损害和未来心血管事件的一个标志^[14]。肌肉减少症(Sarcopenia)定义为骨骼肌损伤和功能障碍,是 CVD 的一个新的危险因素,引起了相当大的关注。有研究探讨了 CKD 患者骨骼肌质量与主要不良心血管事件(MACE)的关系。研究发现,低骨骼肌质量是 CKD 患者 MACE 的独立预测因子,骨骼肌质量评估是临床上预测 MACE 的有效工具^[15]。

结肠微生物代谢产物可显著促进尿毒症溶质的产生,对甲酚硫酸和硫酸吡啶酚是微生物来源的溶质的主要代表,苯乙酰谷氨酰胺是另一种微生物的代谢产物,具有高肾小管分泌依赖,但蛋白结合力低。有研究结果表明高血清苯乙酰谷氨酰胺水平是 CKD 患者 CVD 死亡率的一个强烈预测的指标和独立的危险因素^[16]。有一项研究评价了 CKD 患者尿钠排泄量与临床心血管事件之间的关系,结果发现在 CKD 患者中,尿钠排泄增加与 CVD 风险增加有关^[17]。有研究还表明 BNP 检测是预测透析患者死亡率和心血管危险分层的有价值的心脏生物标志物^[18]。中性粒细胞明胶酶蛋白(NGAL)也被称为载脂蛋白,有新近报道表明 NGAL 可能是 CKD 患者动脉粥样硬化或 CVD 发生的生物标志物^[19]。

三、CKD 患者心血管疾病的防治及预防

CKD 的早期阶段往往容易漏诊,而此时心血管系统的损害已经出现。因此,早期心血管损害的评估对于预防重大心血管事件至关重要。最近的实验研究表明尿酸在肺动脉高压和全身动脉硬化发展中起着重要作用,导致心血管风险增加,降尿酸治疗可能有助于减少心血管事件以及减缓 CKD 的进展^[20]。有研究发现组织蛋白酶 S 是特别有效的半胱氨酸蛋白酶,其裂解产生的弹性蛋白和生物活性蛋白肽可增强心血管炎症和钙化,组织蛋白酶 S 抑制剂可以稳定斑块,减少 CVD 的发生,尤其是 CKD 患者^[21]。最近的研究发现了一种新药,这种药物是血管紧张素受体拮抗剂(缬沙坦)和脑啡肽酶抑制剂(sacubitril)的结合体,称为 LCZ696;与依那普利相比,其可以减少血清 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP),显著减少因心衰住院的患者和 CVD 死亡风险^[22]。有研究发现,CKD 患者钙化动脉中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达减少,PPAR γ 激动剂罗格列酮可逆转高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化;进一步的研究表明,

Klotho 基因具有降低磷的吸收及调节 PPAR γ 表达的作用, 罗格列酮口服给药可以增加 Klotho 表达和防止高磷诱导的 CKD 小鼠血管钙化。这可能为 CKD 患者血管钙化提供了新的治疗靶点^[23]。一项小规模临床试验显示补充镁可以降低 ESRD 患者血管钙化的进展。因此, 补充镁是 CKD 患者延缓血管钙化进展的一种治疗选择^[24-25]。美国一项随机双盲、安慰剂对照设计的多中心临床研究结果也提示, 血清镁浓度与透析前 CKD 患者 CVD 的死亡率呈负相关^[26]。还有研究表明维生素 D 缺乏可引起 CKD 患者血管内皮功能障碍, 补充维生素 D 可改善透析前 CKD 患者的内皮功能障碍, 从而降低 CVD 的发生风险^[27]。

四、展望

在 CKD 患者中识别 CVD 的危险因素仍然是一个重要的障碍, 早期诊断和治疗 CVD 对这些患者至关重要。本文回顾了近年来的文献, 探讨了 CKD 患者 CVD 的发病机制、危险因素、治疗及预防等方面的最新研究进展, 为我们在临床上进一步认识该类疾病提供了新的思路和新的理论依据, 也在临床的应用当中取得了一定的成效。目前的研究虽已取得一定的进展, 但从临床上彻底攻破这一难题仍是一项艰巨的任务, 还需要广大研究工作者进一步努力。

参 考 文 献

[1] Cazanaperez V, Ciudad P, Donatecorrea J, et al. Phenotypic modulation of cultured primary human aortic vascular smooth muscle cells by uremic serum. [J]. *Front Physiol*, 2018, 12(9):89-102

[2] Cheng ZY, Ye T, Ling QY, et al. Parathyroid hormone promotes osteoblastic differentiation of endothelial cells via the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and nuclear factor- κ B signaling pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2):1754-1760.

[3] Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, et al. Chronic kidney disease and disproportionately increased cardiovascular damage: does oxidative stress explain the burden? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 20(17):364-378.

[4] Bozic M, Mendezbarbero N, Gutierrezmunoz C, et al. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270(4):13-20.

[5] Liu J, Zhang L, Zhou Y, et al. Aberrant activation of Wnt pathways in arteries associates with vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(8):1313-1319.

[6] Zhang S, Xu J, Feng Y, et al. Extracellular acidosis suppresses calcification of vascular smooth muscle cells by inhibiting calcium influx via L-type calcium channels[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(4):370-377.

[7] Panda D, Bai X, Sabbagh Y, et al. Defective interplay between mTORC1 activity and endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response in uremic vascular calcification. [J].

Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(6):F1046-F1061

[8] Kirkman DL, Muth BJ, Ramick MG, et al. The role of mitochondria derived reactive oxygen species in microvascular dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(3):F423-F429.

[9] Li T, Gua C, Wu B, et al. Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2):2071-2077.

[10] Dou L, Poitevin S, Sallée M, et al. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4):986-999.

[11] Gertow J, Ng CZ, Mamede Branca RM, et al. Altered protein composition of subcutaneous adipose tissue in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(6):1208-1218.

[12] Tsai YC, Lee CS, Chiu YW, et al. Angiopietin-2, Angiopietin-1 and subclinical cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 19(6):394-400.

[13] 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.

[14] Premuzic V, Jelakovic B. Sexual dysfunction as a determinant of cardiovascular outcome in patients undergoing chronic hemodialysis[J]. *Int J Impot Res*, 2018, 30(1):14-20.

[15] Harada K, Suzuki S, Ishii H, et al. Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(8):1275-1280.

[16] Poesen R, Claes K, Evenepoel P, et al. Microbiota-derived phenylacetylglutamine associates with overall mortality and cardiovascular disease in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11):3479-3487.

[17] Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2016, 315(20):2200-2210.

[18] Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7):1508-1515.

[19] Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, et al. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(3):273-276.

[20] Garofalo C, Stefano TD, Vita C, et al. Hyperuricaemia and chronic kidney disease[J]. *G Ital Nefrol*, 2018, 35(1):379-391.

[21] Figueiredo JL, Aikawa M, Zheng C, et al. Selective cathepsin S inhibition attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with chronic renal disease[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(4):1156-1166.

[22] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepril-

ysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.

[23] Liu L, Liu Y, Zhang Y, et al. High phosphate-induced downregulation of PPAR γ contributes to CKD-associated vascular calcification[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 114(3):264-275.

[24] Turgut F, Kanbay M, Metin MR, et al. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis[J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40(4):1075-1082.

[25] Mortazavi M, Moeinzadeh F, Saadatnia M, et al. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a

double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Eur Neurol. 2013, 69(5):309-316.

[26] Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. Oral magnesium supplementation in chronic kidney disease stages 3 and 4: efficacy, safety, and effect on serum calcification propensity-A prospective randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial[J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(3):380.

[27] Zhang Q, Zhang M, Wang H, et al. Vitamin D supplementation improves endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(5):923-927.

(收稿日期:2018-07-04)

B 细胞与狼疮肾炎治疗进展

张悦琪 廖晓辉

400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院肾内科

【摘要】 狼疮肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)发生率较高的并发症,其发病机制目前尚未完全阐明,现主要通过糖皮质激素及经典免疫抑制剂治疗,但由于这些药物使用后会引一系列不良反应,使得 LN 治疗变得更为棘手。B 细胞在 SLE/LN 中的作用已得到广泛认可,目前已研制出针对 B 细胞不同靶点的生物制剂,这为治疗 LN 提供了新的方向。本文就 B 细胞在 LN 中的作用及相关生物制剂在 LN 治疗中的进展做一综述。

【关键词】 狼疮肾炎;B 细胞;BAFF; CD20

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.02.014

B cells and treatment progression in lupus nephritis ZHANG Yue-qi, LIAO Xiao-hui. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: LIAO Xiao-hui, E-mail: lxheducation@163.com

【Abstract】 Lupus nephritis (LN) is a complication of systemic lupus erythematosus (SLE) with high incidence. Its pathogenesis has not yet been fully elucidated. It is mainly treated with glucocorticoids and classic immunosuppressive agents. The use of these drugs can cause a series of related complications, which makes the LN treatment become more difficult. The role of B cells in SLE/LN has been widely recognized, and biological agents targeting different targets of B cells have been developed to provide a new direction for the treatment of LN. This article reviews the role of B cells in LN and the progress of related biological agents in the treatment of LN.

【Key words】 Lupus nephritis; B cells; BAFF; CD20

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,由于大量自身抗体的产生导致多器官、多系统的损害,其中狼疮肾炎(LN)是影响 SLE 预后最重要的因素之一。虽然目前 LN 发病机制尚未清楚,但普遍接受的观点是免疫复合物沉积导

致肾损伤,这个过程是由于浆细胞样树突细胞(pDCs)受刺激后产生 IFN- α ,促进 B 细胞向浆细胞分化,因机体免疫不耐受而产生自身抗体,并结合自身抗原形成免疫复合物,这些免疫复合物沉积在肾脏内,并使炎性细胞聚集,导致肾损

【作者简介】 张悦琪,女,硕士在读,住院医师,研究方向:慢性肾脏病,电话:023-63832133, E-mail: zyzq930104@163.com **【通信作者】** 廖晓辉,男,博士,副主任医师,研究方向:急性、慢性肾脏病,电话:023-63832133, E-mail: lxheducation@163.com