

- taneous management of acute limb ischemia[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(5):585-595.
- [15] Morrison HL. Catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia[J]. *Semin in Interv Radiol*, 2006, 23(3):258-269.
- [16] Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(16):1105-1111.
- [17] Henke PK. Contemporary management of acute limb ischemia: factors associated with amputation and in-hospital mortality[J]. *Semin Vasc Surg*, 2009, 22(1):34-40.
- [18] van den Berg JC. Thrombolysis for acute arterial occlusion[J]. *J Vasc Surg*,

- 2010, 52(2):512-515.
- [19] Agle SC, McNally MM, Powell CS, et al. The association of periprocedural hypertension and adverse outcomes in patients undergoing catheter-directed thrombolysis[J]. *Ann Vasc Surg*, 2010, 24(5):609-614.
- [20] Kuoppala M, Akeson J, Svensson P, et al. Risk factors for haemorrhage during local intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(2):226-232.
- [21] Leung DA, Blitz LR, Nelson T, et al. Rheolytic pharmacomechanical thrombectomy for the management of acute limb ischemia: results from the PEARL registry[J]. *J Endovasc Ther*, 2015, 22(4):546-557.

收稿日期:2016-04-18

粥样硬化性肾动脉狭窄介入适应证的探讨

闵敏 综述 邱艳霞 贾楠 审校

(深圳第四人民医院心内科, 广东 深圳 518000)

【摘要】 近期发表的大型随机临床试验结果显示与单纯药物治疗相比,粥样硬化性肾动脉狭窄介入加药物治疗未发现额外获益;但临床实践过程中发现部分介入治疗可缓解肾动脉狭窄患者的症状及改善预后。是否适应证的选择缺陷是导致肾动脉介入治疗不能发挥良好疗效的原因? 如何能找出从介入治疗获益的肾动脉狭窄患者,关键是进一步细化肾动脉狭窄介入治疗适应证。现分析对粥样硬化性肾动脉狭窄介入治疗效果有预测价值的检测项目,有助于术者优化选择治疗人群,提高肾动脉介入治疗临床获益。

【关键词】 粥样硬化性肾动脉狭窄;介入治疗;适应证

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2016. 03. 004

Indications of Endovascular Procedure for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis

MIN Min, QIU Yanxia, JIA Nan

(Department of Cardiology, The Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

【Abstract】 Results from recent trials fail to demonstrate the major benefits of endovascular stenting for renal artery stenosis in addition to optimal medical therapy. But we found that part of the interventional therapy can relieve the symptoms and improve the prognosis of patients with renal artery stenosis in clinical. Whether defects of the indications led to failure of renal artery intervention. How can we find out the benefit from interventional therapy of renal arterial stenosis? The key is to further refine indications of endovascular procedure. This paper analyzes the predictive value of some test items for endovascular procedure, to optimize indications and improve clinical benefits of interventional therapy.

【Key words】 Atherosclerotic renal artery stenosis; Endovascular procedure; Indications

肾动脉狭窄 (renal artery stenosis, RAS) 发病率较高,有调查显示在年龄 > 65 岁人群中 RAS 患病率至少为 7%,其中动脉粥样硬化所致占 90%,肾动脉疾病较少见的病因是血管肌纤维发育不良和动脉炎^[1]。RAS 介入治疗包括球囊扩张术 (percutaneous transluminal renal angioplasty, PTR) 及支架植入术 (percutaneous transluminal renal angioplasty with stenting, PTRAS)。依据 ACC 及 AHA 指南,支架植入术是治疗有血流动力学影响的肾动脉狭窄的优选方法^[2]。

1 临床试验对介入治疗适应证的提示

理论上讲,成功的介入治疗、肾动脉血运重建可能一定程度控制血压,延缓肾功能衰竭及改善预后。根据以往的研究,尤其多数单中心回顾性研究的结果证实,RAS 介入治疗可有效改善血压,而前瞻性随机对照研究结果均不能证实 RAS 介入治疗较药物治疗更有优势^[3-4],仅发现介入治疗可减少患者的降压药数量,包括 2014 年入组严格的肾动脉狭窄试验心血管结果(Cardiovascular Outcomes in Renovascular Lesions trial, CORAL) 试验。对于 6 项大规模随机对照试验(random control trials, RCT)的荟萃分析也得出类似的结论^[5]。

但十几年来不断有学者指出这些大型随机对照研究可能存在适应证的选择偏倚,造成阴性结果。而哪些患者能从肾动脉介入治疗获益成为最具争议的问题。下面介绍两项参与人数最多的试验:(1) CORAL 试验入选 947 例,均为重度狭窄患者[直径减小 80% ~ 100%,或直径减小 60% ~ 80% 伴狭窄处收缩相压力梯度 ≥ 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)],收缩压 > 155 mm Hg,且正在服用二联以上抗高血压药物,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 60 mL/min。其试验终点设定为心血管和肾脏不良事件的生存率,包括:心血管和肾脏事件的病死率、脑卒中、心肌梗死、慢性心力衰竭、进行性的肾功能衰竭和需要永久肾脏代替治疗^[6]。结果显示,与单纯药物组相比,支架植入组加药物组在预防心血管及肾脏事件方面并无额外获益。分析原因有学者^[7]认为 CORAL 研究主要是因为存在以下缺陷:①对研究人群的 RAS 程度的选择存在问题。动物研究显示当 RAS $\geq 80\%$ 时,才会造成肾功能下降,当 RAS $\geq 75\%$ 时,才会出现血压升高。CORAL 研究中约 50% 患者的 RAS 并未严重到引起肾脏缺血、血压升高及肾功能下降的程度,所以这些患者进行肾动脉支架植入手术的疗效理应不佳。②该研究未明确患者血管病变与肾功能改变、血压升高之间的因果关系,如果介入组选取血管明显狭窄导致功能改变的患者,比较两种治疗方案的优劣才有临床价值。③部分手术者经验不足。(2)另一个大型的 RCT 研究是 2009 年纳入 806 例的肾动脉病变血管成形术和支架植入(Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions, ASTRAL) 研究,随机分为介入联合药物治疗组及单纯药物治疗组,入选患者平均血肌酐(SCr)水平 181 μ mol/L,平均基础血压 151/76 mm Hg,平均 RAS 76%。随访 1 年,

两组肌酐水平、肾脏事件发生率无显著差异;总死亡率、脑卒中、冠状动脉事件亦无显著差异。随访 4 年,两组平均血压下降无明显差异^[8]。学者分析 ASTRAL 研究得出阴性结果的原因可能是:①入选标准模糊导致选择偏倚,可能受益的患者被排除。② 41% 患者 RAS $< 70\%$, 25% 患者肾功能正常,入选标准太宽,大部分病例的 RAS 不能肯定是否有功能意义;③介入资质不足造成并发症多。分析这些临床试验不难发现,适应证的选择缺陷是导致肾动脉介入治疗不能发挥良好疗效的重要原因^[9]。如何能根据研究结果找出能从介入治疗获益的 RAS 患者,关键是明确 RAS 介入适应证。

2 目前专家共识或指南关于肾动脉介入适应证

2014 年美国心血管造影和介入学会发布了最新的肾动脉支架置入术专家共识^[10]:RAS $> 70\%$ 为重度狭窄,具备介入的解剖指征;狭窄 50% ~ 70% 系临界狭窄,血流动力学检测有意义时才考虑介入治疗。获益的适应证:(1)心功能障碍综合征(急性肺水肿或急性冠状动脉综合征)伴重度高血压;(2)顽固性高血压[至少使用 3 种降压药物(至少包括 1 个利尿剂)的最大耐受剂量也无法控制的高血压,或者无法耐受降压药物];(3)慢性肾脏病伴缺血性肾病,估算肾小球滤过率(eGFR) < 45 mL/min,或是无法解释的全肾缺血(孤立肾伴单侧重度 RAS 或双侧重度 RAS)。中国专家建议与国外专家共识相仿,指出动脉粥样硬化性 RAS 介入治疗适应证^[11]:血管直径狭窄 $\geq 70\%$,跨狭窄收缩压差 > 20 mm Hg。同时要评估 RAS 与临床症状之间是否存在因果关系,即除了有血流动力学异常的 RAS 外,还需要伴有以下 1 项以上的临床情况,才考虑行介入治疗:(1)高血压 III 级;(2)突发或进行性的肾功能恶化,无法用其他原因解释;(3)短期内患侧肾脏出现萎缩;(4)使用降压药,尤其是应用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂类药物后肾功能出现恶化;(5)伴有不稳定型心绞痛;(6)反复发作的急性肺水肿与左心室收缩功能不匹配。上述国内外专家建议或共识均指出:肾动脉介入治疗前不仅需要明确 RAS 程度,同时要明确肾功能减退或临床症状是否与 RAS 有相关性,二者同时满足才能有临床最大获益。没有合理的适应证和精确的评估手段,就无法正确比较治疗方法的有效性。因此如何界定适应证需要寻找对介入手术效果有预测价值的检查手段。

3 目前对 RAS 介入治疗效果有预测价值的指标

3.1 RAS 功能评估的预测价值

影像学上检查 RAS 的方法包括:CT 或磁共振血管成像、肾动脉彩超、血管造影等。后者是目前临床上诊断 RAS 的金标准。RAS 严重到什么程度需行肾动脉介入治疗一直存在争议。一般指南或共识认为 RAS 达 70% 需要介入治疗。肾动脉供血供氧的能力远远超过了肾脏本身代谢的需要。有研究显示,在犬模型中,当 RAS $\geq 75\%$ 时,才会出现血压升高;当 RAS $\geq 80\%$ 时,才会造成肾功能下降。因此,不光要从影像学上判断肾动脉存在狭窄,还要判断该狭窄是否引起肾脏缺血,需进行 RAS 的功能评估,选择最佳受益患者。肾功能评估的方法包括:(1) 超声检测阻力指数:肾阻力指数(renal resistive index, RRI)是测定肾内动脉阻抗的程度, RRI 增高 (≥ 0.8) 提示小动脉受损。有报道提示 RRI 对肾动脉再血管化治疗的反应有预测价值。Radermacher 等^[12] 研究 131 例 RAS 植入支架患者, RRI >0.8 的患者介入治疗不能改善肾功能、血压及预后,也有报道称 RRI 不影响介入效果。Zeller 等^[13] 将 176 例介入治疗患者依据 RRI 分成 <0.7 、 $0.7 \sim 0.8$ 及 >0.8 三组,结果显示三者血压及肾功能改善方面无差别,其临床价值有待进一步研究。(2) 跨病变压力阶差(translesional pressure gradient, GR):要引起高血压,肾动脉的狭窄程度要造成主动脉与入球动脉足够的压差使肾素产生增加,血压升高。传统观点认为,只有收缩期 GR >20 mm Hg 或平均 GR >10 mm Hg 为有功能意义的狭窄,也被认为是行再血管化治疗的指征。de Bruyne 等^[14] 的研究提示,当 RAS 近、远端压力下降 10% ~ 20% 时,相当于血管腔狭窄 70% ~ 80%,肾素的产生增加;但 GR 本身存在其局限性,器官灌注主要与狭窄远端的灌注压有关,影响血流的因素如心排血量、血压、肾微血管的状态等均可影响 GR。(3) 肾数字电影计帧法(renal frame count, RFC)用每秒 30 帧的数字电影的方法来评估肾血流量。肾帧数定义为造影剂到达肾实质远端最小可见血管分支的电影帧数。肾帧数考虑到肾动脉及其分支的血流和肾皮、髓质的阻抗,是评价肾血流量的有用方法,有小样本研究^[15] 提示该法可量化预测患者能否从肾动脉支架术中获益。(4) 肾血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)是指存在血管狭窄病变的情况下,该血管所供区域能获得的最大血流与同一区域在理论上、正常情况下所能获得的最大血

流之比。Mitchell 等^[16] 对 17 例中重度单侧 RAS 且血压难以控制者进行了研究,结果显示,基线肾 FFR 异常 (<0.8) 者,肾动脉支架术后血压改善率明显较基线肾 FFR 正常者 (≥ 0.8) 高。

3.2 eGFR 的预测价值

使用何种 eGFR 测定方法预测 RAS 患者介入手术获益一直存在争议。绝大多数队列研究均采用以 SCr 为基础的肾功能评价指标(SCr、SCr 倒数或估算的 GFR-eGFR)。但 SCr 值只有在 50% 的肾实质毁损时(即总 GFR 下降 50%,或一侧肾脏完全失去功能)才出现明显变化,故 SCr 并不能真实反映肾功能受损的程度,尤其是早期肾功能损害^[17]。eGFR 公式被相关肾病指南推荐,并被广泛应用于临床,校正后公式的准确度较单纯 SCr 指标有较大提高,但在真实反映患者的肾功能方面仍有一定缺陷^[18]。Kalra 等^[19] 对 700 余例 RAS 伴慢性肾功能不全的患者行介入治疗研究发现,终末期肾病患者(慢性肾功能不全 4 ~ 5 期)的肾功能较单纯药物治疗组进一步得到明显改善,并且降低了 45% 的病死率。有学者^[20] 认为 SCr 为基础的肾功能指标对单侧肾脏的功能评估没有价值。特别是在单侧 RAS 时,狭窄侧肾脏因缺血出现肾功能降低,而对侧肾脏会出现代偿性 GFR 升高,造成总 GFR 并无变化,因此 SCr 及 eGFR 在正常范围。而一旦 SCr 升高,说明对侧已经无法代偿满足机体需要,即双肾均失代偿,此时肾实质已经历较长时间的持续损害,肾小球已发生不可逆的硬化,即使恢复血流再灌注肾功能亦无法完全恢复,即错过了最佳治疗时机。对于单侧肾功能的评估 eGFR 的准确性和诊断价值不如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二乙三胺五乙酸($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA)肾动态显像测定的肾小球滤过率(Tm-glomerular filtration rate, Tm-GFR)^[21-22]。国内学者^[23] 采用分侧 Tm-GFR 评价 50 例肾动脉介入治疗效果,对狭窄 $\geq 50\%$ 且 Tm-GFR <35 mL/min 的所有单个肾脏介入治疗前后的 Tm-GFR 对比分析后发现,介入术后所有肾脏 Tm-GFR 均提高,改善十分显著($P < 0.0005$)。提示 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA 肾动态显像不仅是评价介入前后肾功能改变的有效手段,并且以 Tm-GFR <35 mL/min 作为标准入选肾动脉中重度狭窄患者进行介入治疗,肾功能可以得到进一步改善。

3.3 血清标记物预测价值

3.3.1 B 型利钠肽

血管紧张素 II 能诱导 B 型利钠肽(BNP)的分泌和释放。RAS 患者 BNP 水平明显上升。Silva 等^[24] 研

究显示基线 BNP > 80 pg/mL 的 RAS ≥ 70% 患者,介入后 77% 血压改善,基线 BNP 水平未超过 80 pg/mL 的患者血压都无改善。基线水平 BNP > 80 pg/mL 有预测支架术后降压效果。

3.3.2 血管内皮生长因子

动物实验发现血管内皮生长因子表达减少伴随肾小球硬化和肾小管间质纤维化出现,有希望作为检测 RAS 造成肾缺血的生物学标志物。

3.4 脉压差的预测价值

脉压差可预测 RAS 介入术的效果。一项回顾性研究^[25]根据脉压差观察肾动脉介入治疗降压效果,结果显示,较低脉压患者介入治疗后有较大临床获益。

综合以上,介入是 RAS 不可缺少的治疗方法。虽然随机对照研究结果未能进一步提高其临床地位,但实际临床工作中仍能为患者带来获益。需要术者进一步完善介入治疗适应证,通过有预测价值的检测方法优化选择治疗人群,提高介入治疗技术,获得最大 RAS 介入的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(6): 431-442.
- [2] Henry M, Benjelloun A, Henry I. Renal angioplasty and stenting: is it still indicated after ASTRAL and STAR studies? [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2010, 51(5): 701-720.
- [3] Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(12): 840-848.
- [4] Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(20): 1953-1962.
- [5] Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(3): 622-630.
- [6] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(1): 13-22.
- [7] 蒋雄京, 彭猛. 肾动脉硬化病变心血管结局研究后时代如何治疗粥样硬化性肾动脉狭窄[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 8(22): 714-715.
- [8] Kalra PA. Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions (ASTRAL): stenting makes no difference in renal artery disease[C]. 2008 SCAI-ACCi2 joint meeting, Chicago, USA, 2008.

- [9] Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another[J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(3): 164-171.
- [10] Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84: 1163-1171.
- [11] 程庆砾, 蒋雄京, 陈兵, 等. 老年动脉粥样硬化性肾动脉狭窄诊治的中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(4): 264-270.
- [12] Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultra-sonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(6): 410-417.
- [13] Zeller T, Müller C, Frank U, et al. Stent angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus and nephrosclerosis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 58(4): 510-515.
- [14] de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia[J]. *Circulation*, 1995, 92(1): 39-46.
- [15] Mahmud E, Smith TW, Palakodeti V, et al. Renal frame count and renal blush grade: quantitative measures that predict the success of renal stenting in hypertensive patients with renal artery stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(3): 286-292.
- [16] Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(5): 685-689.
- [17] Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GF R: a systematic review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 411-424.
- [18] 虞倩, 王蓓丽. 肾小球滤过率的测定方法及其临床应用[J]. *检验医学*, 2015, 30(7): 674-679.
- [19] Kalra PA, Chrysoschou C, Green D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75: 1-10.
- [20] Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(11): 1159-1169.
- [21] Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: flaws in estimated glomerular filtration rate and the problem of progressive kidney injury[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3): 213-215.
- [22] 李晓波, 李玉琼, 陶波, 等. 肾动态显像测定的肾小球滤过率对年轻患者肾动脉狭窄诊断和肾功能的评估价值[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(12): 1144-1150.
- [23] 贾楠, 李晓波, 何瑞青, 等. 分侧肾小球滤过率用于筛选肾动脉狭窄介入治疗适应证[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(4): 353-359.
- [24] Silva JA, Chan AW, White CJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis[J]. *Circulation*, 2005, 111(3): 328-333.
- [25] Dieter RS, Darki A, Nanjundappa A, et al. Usefulness of wide pulse pressure as a predictor of poor outcome after renal artery angioplasty and stenting[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(5): 732-734.

收稿日期: 2016-04-18