

肾积水与高血压的研究进展

丁晓彤 郭俊 王大震 朱胜松 杨斐然 唐闽

(中国医学科学院阜外医院, 北京 100037)

【摘要】 肾积水是继发性高血压的原因之一。目前对肾积水所致高血压的机制了解甚少, 现主要通过对肾积水所致高血压发病机制展开描述, 建议肾积水血压升高应作为手术治疗的指征。

【关键词】 肾积水; 高血压; 发病机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.005

Hydronephrosis and Hypertension

DING Xiaotong, GUO Jun, WANG Dazhen, ZHU Shengsong, YANG Feiran, TANG Min

(Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Hydronephrosis is one of the causes of secondary hypertension. Little is known about the mechanism of hypertension caused by hydronephrosis. This article mainly describes the pathogenesis of hypertension caused by hydronephrosis, and suggests that the increase of blood pressure during hydronephrosis should be the indication of surgical treatment.

【Key words】 Hydronephrosis; Hypertension; Pathogenesis

肾积水是由于泌尿系统梗阻使肾盂与肾盏扩张导致的尿潴留。例如, 产前和新生儿肾积水最常见的原因是肾盂输尿管连接部梗阻 (ureteropelvic junction obstruction, UPJO), 引起肾盂进入输尿管的尿量减少, 如果不进行治疗, 可能会出现慢性感染、尿路结石及肾功能的进行性恶化等^[1]。高血压是指以收缩压 (≥ 140 mm Hg) (1 mm Hg = $0.133\ 3$ kPa) 和/或舒张压 (≥ 90 mm Hg) 增高为主要特征, 威胁人类健康的一类疾病, 显著增加了心脑血管疾病的发病率和死亡率。在高血压患者中有 5% ~ 20% 是继发性高血压, 其中大多数患者的高血压可能与肾脏异常相关^[2-3]。曾有病例报道, 肾积水是导致高血压的一个重要原因^[4]。但迄今为止, 对于肾积水所致的高血压了解甚少。现着重介绍肾积水导致高血压的发生机制以及肾积水所致高血压的诊治及预后。

1 肾积水的病因

产前和新生儿肾积水最常见的原因是 UPJO, 新生儿的发病率为 1% ~ 2%^[5]。梗阻多发生于部分或单侧肾脏, 常见于左侧肾脏。其他导致产前肾积水相关的病因包括输尿管梗阻、输尿管膀胱连接部梗阻和后尿道瓣膜^[6-7] 及与单基因突变相关的基因 (如 FOXL2 基因)^[8]。

成年人单侧肾积水最常见的原因是梗阻性输尿管结石或 UPJO, 双侧肾积水最常见的原因是下尿路梗阻如良性或恶性前列腺增生^[9]。

2 肾积水合并高血压的发病机制

2.1 肾素-血管紧张素-醛固酮轴活性的增加

大量研究^[10-11]证实, 继发性高血压大多与肾素-血管紧张素-醛固酮 (renin-angiotensin-aldosterone, RAA) 轴活性增加有关, 进而使血管阻力增加导致水钠潴留。在合并肾积水的高血压患者中, 已发现血浆肾素浓度升高。肾积水时, RAA 轴活性的增加也会导致高血压的发生和发展。肾素的升高受梗阻持续时间、对侧肾脏正常与否以及其他肾内因素的影响。Chevalier^[12] 研究发现, 在肾盂输尿管连接处完全梗阻时, 肾内 RAA 轴的活性是增强的。Peleli 等^[13] 研究发现, 在肾盂输尿管连接处部分梗阻时, 大鼠中血浆肾素和血管紧张素 II 1 型受体表达升高, 但另有研究^[14] 发现在小鼠中上述指标未见明显改变。血浆肾素水平升高并不能完全解释血压升高, 因为合并严重肾积水实验组与肾素水平升高无关, 这可能是由于严重梗阻肾脏的肾小球旁细胞受损, 或者是细胞外容积的增加和血压的显著升高通过负反馈机制抑制了肾素分泌, 这一理论得到了 Tauchi 等^[15] 研究成果的支持, 该研究发现成

基金项目: 国家自然科学基金 (61527811)

通信作者: 唐闽, E-mail: doctortangmin@yeah.net

年肾积水动物的血浆血管紧张素 II 水平与血压呈负相关。其他研究^[16]发现,血管紧张素 II 在梗阻性肾病的发生和发展中起重要作用,且血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂可能会保护新生儿梗阻肾脏,避免发展至肾功能异常。最近的一项研究表明,与假手术对照组相比,左肾积水小鼠血浆肾素活性和血管紧张素 II 水平降低。肾积水小鼠心脏组织中血管紧张素转换酶的表达增加,而血管紧张素转换酶 2 的表达减少^[17],血管紧张素转化酶抑制剂(依那普利)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(氯沙坦)治疗使 RAA 轴的这些异常调节恢复正常。一项自发性高血压大鼠的研究^[18]表明,RAA 轴活性增加在高血压的发生和发展中起重要作用,但不是维持高血压的因素,这同样适用于患有高血压的肾积水动物。有实验^[19]表明,血管紧张素转换酶介导的氧化应激在盐敏感性高血压的发病机制中起着至关重要的作用,RAA 轴也与活性氧和一氧化氮(nitric oxide, NO)产生之间存在一定关系。氧化应激和 NO 在肾积水中的作用将在下面讨论。

2.2 自主神经系统

目前越来越多的研究^[20]表明,大脑和肾脏在心血管调节上相互作用,部分可能是由于自主神经系统介导。肾髓质与自主神经系统的相互作用在心血管调节中起重要作用。肾积水时可观察到肾髓质功能的恶化,最近的一项研究调查了这种情况是否与心脏自主神经控制的改变有关。Arnold 等^[21]的研究表明,自发性肾积水大鼠的自主神经调节功能受损,包括静息心率升高、副交感神经功能指标受损、交感迷走神经平衡偏向交感神经,但交感神经活动的间接指标无显著差异,血管紧张素 II 的循环水平未升高。孤束核内微量注射坎地沙坦(即血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂)可恢复轻至中度肾积水大鼠的压力反射敏感性,提示脑内血管紧张素 II 信号的增加可能是导致压力反射功能障碍的原因之一。相反,在严重肾积水大鼠中,微量注射坎地沙坦无明显效果,这表明还有其他机制参与。交感传出和传入神经纤维分别位于肾动脉附近和盆腔区域,与心肾综合征和高血压有关。肾交感神经活性增加与肾素分泌增加、肾脏自我调节异常、水钠潴留以及盐敏感性高血压的发生有关^[22]。在一项 UPJO 诱导的肾积水模型中,部分梗阻肾去神经可减轻肾积水大鼠的高血压和盐敏感性,但对健康对照动物无影响^[13],导致肾交感神经活性增加的机制值得进一步研究,但可能是 RAA 系统活性增加的次要因素。

2.3 肾积水时的氧化应激及 NO 缺乏

氧化应激使活性氧产生增加和/或抗氧化防御系

统活性降低。越来越多的研究^[23-24]表明,肾脏氧化应激时 NO 缺乏在高血压和肾脏疾病的发展中起重要作用。有研究^[25]发现,轻至中度肾功能不全患者以及接受透析治疗的终末期肾病患者都表现出氧化应激,其原因是大量的不饱和脂肪酸使肾脏特别容易受到活性氧的攻击。输尿管完全梗阻后肾脏的氧化应激也是肾脏发生病理变化的原因^[26]。

2.3.1 肾积水的氧化应激

活性氧在细胞代谢过程中不断形成,在正常情况下,活性氧在控制细胞功能的信号机制中发挥关键作用。氧化应激意味着氧化剂产生和降解之间的不平衡,已证实在肾脏、心血管及代谢性疾病患者中高钠摄入易发生氧化应激^[27-28]。Moriyama 等^[29]研究发现氧化应激增加是 UPJO 完全梗阻后肾脏病理改变的原因。Carlström 等^[30]对慢性 UPJO 动物的研究表明,氧化应激标志物(如 8-异前列腺素 F_{2α})的分泌是增加的。此外,过表达抗氧化酶超氧化物歧化酶 1 的小鼠可避免高血压的发生,而缺乏超氧化物歧化酶 1 的小鼠表现出严重的高血压,在不同梗阻程度的肾积水模型中,当肾灌注压较高时,重度梗阻的肾脏比轻度梗阻的肾脏更容易受到氧化损伤和线粒体损伤。Peleli 等^[13]研究表明,与健康的假手术组大鼠相比,部分 UPJO 引起肾积水大鼠的高血压与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶衍生的活性氧生成增加有关。综上所述,UPJO 所致的肾积水与氧化应激有关。

2.3.2 肾积水的 NO 降低

L-精氨酸-NO 途径在高血压和进行性肾脏疾病的发展过程中起着重要作用,在临床试验和实验模型中均发现补充一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)底物是有益的^[31-32]。在最近的一项研究中发现,患有慢性 UPJO 或双侧肾积水的高血压动物血浆不对称和对称二甲基精氨酸水平分别升高。肾积水时,不对称二甲基精氨酸对 NOS 的内源性抑制以及对称二甲基精氨酸与精氨酸在肾脏内的细胞摄取竞争可能导致 NO 生成减少,从而导致高血压的发生。此外,补充 L-精氨酸促进 NOS 衍生的 NO 的形成,使肾积水大鼠的肾脏自我调节恢复正常并降低血压,但对健康对照组动物无明显影响^[33]。对分离和灌注的肾传入小动脉的研究中,肾积水患者在应用 NOS 抑制时血管收缩反应消失。肾积水时的氧化应激会降低 NO 的利用率,而对侧无梗阻肾脏则会增加 NO 的利用率^[34]。综上所述,氧化应激及梗阻肾脏中 NO 的降低,在高血压的发生和维持中起着重要作用。

3 肾血管损伤重塑

肾脏微血管改变参与了各种肾脏疾病的发生和

发展过程,但关于肾积水时肾血管重塑的研究甚少。在一项兔肾积水实验中^[35],采用单侧输尿管完全性梗阻模型,实验动物分为正常对照组和单侧输尿管完全性梗阻后 1、2、4、8 周组。对肾动脉树和肾小球进行定量评估并测量血压及进行肾血管三维重建,同时用电子显微镜观察肾小球超微结构的变化,结果显示,梗阻组的收缩压显著升高。三维重建显示梗阻 8 周组肾动脉树稀疏,梗阻 4 周组和 8 周组肾小球基底膜扭曲及破裂。梗阻组肾段动脉、叶间动脉和入球小动脉的中膜厚度和中膜管腔比增加,管腔直径减小,中膜横截面积无明显变化。这些变化与血管重塑的一般特征相一致,应视为血管重塑的标志,故肾血管损伤重塑在肾积水所致高血压中有一定作用。

4 肾盂高灌注压损伤

黄倩等^[36]研究发现肾盂高压灌注可导致肾损伤,而肾积水程度越重的肾脏对于肾盂灌注的耐受力越差。可能原因是肾盂静脉回流增加了静脉内压力,肾积水时肾微血管回流受阻且肾组织缺血缺氧,从而导致肾脏缺血再灌注损伤。也有研究^[37]发现严重肾积水患者的肾纤维化更严重,对肾脏灌注压的耐受性更低。由此可见,肾积水后肾盂高灌注压损伤可间接导致高血压。

5 临床表现及诊断

常规产前超声可发现 UPJO 梗阻患儿,也可在以后的生活中表现为腰腹或背部疼痛和反复的尿路感染,或少数患儿发生高血压。肾积水合并高血压患者应作肾脏超声检查,其他检查包括尿常规、肾功能、血常规、肾脏 X 线、肾脏 CT、尿路造影和钼-99m-二乙撑三胺五乙酸(^{99m}Tc-DTPA)肾动态显像等。成人最常见的症状是腰痛,其次是腹部肿块。儿童最常见的症状为腹部肿块,其次是腰痛和发热,还有部分儿童表现为肾功能不全^[38-39]。

6 治疗及预后

手术治疗目前是解决肾积水最好的方法。Areses Trapote 等^[40]研究结果表明,肾积水增多和/或肾功能受损应作为先天性肾积水患儿的手术适应证,也有研究^[41]建议肾积水患儿血压升高应作为手术治疗的指征。Al-Mashhadi 等^[42]研究结果表明,动脉压升高($\geq 140/90$ mm Hg)应作为成人肾积水手术的指征。de Waard 等^[43]的一项回顾性研究,评估了 227 例 UPJO 患儿术前诊断为高血压以及梗阻解除后的血压变化,结论为约 5% 的 UPJO 患儿患有高血压,所有病例中超过 90% 的病例梗阻解除后动脉血压恢复正常。一项 15 例肾积水患儿的前瞻性试验研究了 UPJO 引起的先天性肾积水对血压调节的影响。这两项研究都显示,

肾盂积水患儿手术前的动态血压明显高于 UPJO 手术治疗(即肾盂成形术)后 6 个月的动态血压。用钼-99m-硫乙甘肽(^{99m}Tc-MAG3)核素显像评估双侧肾功能,结果显示受累肾功能恢复程度与手术后血压降低呈正相关,与试验研究中观察到的结果一致,配对的尿样和血浆样本的氧化应激标志物在手术前水平高于健康对照组,而这些异常指标在 UPJO 矫正后 6 个月都有所降低^[44]。在一项成人的回顾性队列研究中,对 212 例接受 UPJO 所致肾积水手术治疗的成人患者进行了评估,在排除慢性病、降压治疗以及缺乏匹配的血压记录后,对 49 例 UPJO 患者手术前后的血压记录进行分析发现:梗阻解除后,收缩压、舒张压和平均动脉压显著降低;亚组分析显示,年龄越高,梗阻手术治疗后降压幅度越大^[42]。

7 结论

由 UPJO 引起的肾积水在新生儿中常见。实验研究、临床病例报告以及最近的回顾性和前瞻性研究都证明了肾积水和血压升高之间的因果关系。肾积水导致高血压的潜在机制复杂,涉及 RAA 轴的活性增加、肾脏自主神经活性增加、氧化应激、梗阻肾脏中 NO 的缺乏、肾血管损伤重塑以及肾盂高灌注压损伤。建议肾积水血压升高应作为手术治疗的指征。

参 考 文 献

- [1] Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, et al. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction; an underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(5): 857-864.
- [2] Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(11): 1159-1169.
- [3] de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups; a systematic literature review [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(7): 1333-1340.
- [4] Meena DS, Kumar D, Bohra GK, et al. A 37-year-old male with unilateral hydronephrosis; a forgotten cause of secondary hypertension [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(2): 1219-1221.
- [5] Podevin G, Mandelbrot L, Vuillard E, et al. Outcome of urological abnormalities prenatally diagnosed by ultrasound [J]. *Fetal Diagn Ther*, 1996, 11(3): 181-190.
- [6] Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities; more detection but less action [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(6): 897-904.
- [7] Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis [J]. *BJU Int*, 2002, 89(2): 149-156.
- [8] Gulati R, Verdin H, Halanaik D, et al. Co-occurrence of congenital hydronephrosis and FOXI2-associated blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES) [J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(10): 576-578.
- [9] Patel K, Batura D. An overview of hydronephrosis in adults [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2020, 81(1): 1-8.
- [10] Wanner C, Lüscher TF, Schollmeyer P, et al. Unilateral hydronephrosis and hypertension; cause or coincidence? [J]. *Nephron*, 1987, 45(3): 236-241.
- [11] Kawano S, Yano S, Takahashi S, et al. A case of hypertension due to unilateral

- hydronephrosis in a child[J]. *Eur Urol*, 1986, 12(5):357-359.
- [12] Chevalier RL. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13(7):612-619.
- [13] Peleli M, Al-Mashhadi A, Yang T, et al. Renal denervation attenuates NADPH oxidase-mediated oxidative stress and hypertension in rats with hydronephrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(1):F43-F56.
- [14] Carlstrom M, Sallstrom J, Skott O, et al. Hydronephrosis causes salt-sensitive hypertension and impaired renal concentrating ability in mice[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2007, 189(3):293-301.
- [15] Tauchi K, Kanehara H. Hypertension and the renin-angiotensin system in the congenital hydronephrosis rat with non-obstructive pelviureteric junction abnormalities[J]. *Exp Nephrol*, 1996, 4(1):60-64.
- [16] Topcu SO, Pedersen M, Norregaard R, et al. Candesartan prevents long-term impairment of renal function in response to neonatal partial unilateral ureteral obstruction[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(2):F736-F748.
- [17] Zhang Y, Ma L, Wu J, et al. Hydronephrosis alters cardiac ACE2 and Mas receptor expression in mice[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(2):267-274.
- [18] Watanabe M, Nishikawa T, Takagi T, et al. Mechanism of suppressed renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rat (SHR) [J]. *Clin Exp Hypertens A*, 1983, 5(1):49-70.
- [19] Majid DS, Kopkan L. Nitric oxide and superoxide interactions in the kidney and their implication in the development of salt-sensitive hypertension[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(9):46-52.
- [20] DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function[J]. *Hypertension*, 2000, 36(6):1083-1088.
- [21] Arnold AC, Shaltout HA, Gilliam-Davis S, et al. Autonomic control of the heart is altered in Sprague-Dawley rats with spontaneous hydronephrosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(6):H2206-H2213.
- [22] DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function[J]. *Physiol Rev*, 1997, 77(1):75-197.
- [23] Carlstrom M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(2):405-511.
- [24] Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, et al. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6):453-471.
- [25] Singh D, Kaur R, Chander V, et al. Antioxidants in the prevention of renal disease[J]. *J Med Food*, 2006, 9(4):443-450.
- [26] Kawada N, Moriyama T, Ando A, et al. Increased oxidative stress in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(3):1004-1013.
- [27] Wilcox CS. Redox regulation of the afferent arteriole and tubuloglomerular feedback[J]. *Acta Physiol Scand*, 2010, 179(3):217-223.
- [28] Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, et al. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2006, 4(3):215-227.
- [29] Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, et al. Fluvastatin suppresses oxidative stress and fibrosis in the interstitium of mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(6):2095-2103.
- [30] Carlström M, Brown RD, Sällström J, et al. SOD1-deficiency causes salt-sensitivity and aggravates hypertension in hydronephrosis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(1):R82-R92.
- [31] Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(7):933-935.
- [32] Schramm L, La M, Heidbreder E, et al. L-arginine deficiency and supplementation in experimental acute renal failure and in human kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(4):1423-1432.
- [33] Carlström M, Brown RD, Edlund J, et al. Role of nitric oxide deficiency in the development of hypertension in hydronephrotic animals[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(2):F362-F370.
- [34] Carlstrom M, Lai EY, Steege A, et al. Nitric oxide deficiency and increased adenosine response of afferent arterioles in hydronephrotic mice with hypertension[J]. *Hypertension*, 2008, 51(5):1386-1392.
- [35] Li WQ, Dong ZQ, Zhou XB, et al. Renovascular morphological changes in a rabbit model of hydronephrosis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(4):575-581.
- [36] 黄倩, 柳懿鹏. 不同程度肾积水家兔模型在不同压力肾盂灌注下的肾损伤[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(12):1085-1090.
- [37] Yao X, Cheng F, Yu W, et al. Kidney fibrosis induced by various irrigation pressures in mouse models of mild and severe hydronephrosis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(2):215-222.
- [38] Sinha A, Bagga A, Krishna A, et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis[J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(2):83-97.
- [39] Kohno M, Ogawa T, Kojima Y, et al. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): medical management guide[J]. *Int J Urol*, 2020, 27(5):369-376.
- [40] Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, et al. Severe primary congenital unilateral hydronephrosis. A review of 98 cases[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2006, 64(1):11-20.
- [41] Al-Mashhadi A, Neveus T, Stenberg A, et al. Surgical treatment reduces blood pressure in children with unilateral congenital hydronephrosis[J]. *J Pediatr Urol*, 2015, 11(91):e91-e96.
- [42] Al-Mashhadi A, Häggman M, Läckgren G, et al. Changes of arterial pressure following relief of obstruction in adults with hydronephrosis[J]. *Ups J Med Sci*, 2018, 123(4):216-224.
- [43] de Waard D, Dik P, Lilien MR, et al. Hypertension is an indication for surgery in children with ureteropelvic junction obstruction[J]. *J Urol*, 2008, 179(5):1976-1978.
- [44] Al-Mashhadi A, Checa A, Wahlin N, et al. Changes in arterial pressure and markers of nitric oxide homeostasis and oxidative stress following surgical correction of hydronephrosis in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(4):639-649.

收稿日期:2022-09-17