

肾动脉粥样硬化性狭窄诊治进展

卡迪热亚·木它里甫^{1,2} 刘凯¹

(1. 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041)

【摘要】 肾动脉粥样硬化性狭窄 (ARAS) 是常见的动脉疾病, 随着 ARAS 的进展可以引起肾脏灌注减低, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 最终引起继发性高血压、缺血性肾病、肾衰竭和充血性心力衰竭等疾病。ARAS 血运重建的时机和疗效仍是临床关注的重点, 现将近期 ARAS 血运重建诊治的进展进行综述。

【关键词】 肾动脉粥样硬化性狭窄; 血运重建; 缺血性肾病; 肾功能

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.004

Treatment and Diagnosis for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis

Kadireya·Mutalifu^{1,2}, LIU Kai¹

(1. Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) is a common arterial disease. With the progression of ARAS, it can cause decreased renal perfusion, activate the renin-angiotensin-aldosterone system, and eventually cause secondary hypertension, ischemic renal disease, renal failure and congestive heart failure. The timing and efficacy of ARAS revascularization are still the focus of clinical attention. This article will review the recent progress in the diagnosis and treatment of ARAS revascularization.

【Key words】 Atherosclerotic renal artery stenosis; Revascularization; Ischemic renal disease; Renal function

肾动脉粥样硬化性狭窄 (atherosclerotic renal artery stenosis, ARAS) 是常见的动脉疾病, 通常为慢性进行性病变, 随着 ARAS 的进展导致长期的肾脏缺血, 逐渐出现肾小管萎缩、肾间质纤维化, 最后导致肾萎缩等不可逆的病理改变, 引起继发性高血压、缺血性肾病、肾衰竭等疾病。ARAS 血运重建的时机、如何预测疗效、改善肾功能其他辅助治疗方式仍是临床关注的重点, 现将近期 ARAS 血运重建诊治的进展进行综述。

1 ARAS 到肾萎缩的病理生理学改变

ARAS 是长期缓慢形成的, 初期肾动脉狭窄不会引起肾脏血流明显下降, 通常认为当管腔明显闭塞 (>70%) 时肾血流量和肾灌注压明显降低, 进而促使肾小球旁器释放肾素^[1], 最后导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活。肾动脉狭窄进展过程中随着皮质和髓质的血流量显著减少, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降, 各种代偿机制被激活^[2], 从而维持肾内氧合水平良好^[3], 但随着狭窄进展、肾脏

失代偿, 最终导致明显的肾内组织 (皮质) 缺氧, 皮质脱氧蛋白水平增高, 促进炎症损伤途径^[4-5]。肾功能衰退和纤维化发展为缺血性肾病。伴随存活肾组织的丧失、肾小球塌陷、肾小管结构脱失及转运功能受损, 最终导致肾萎缩。

2 ARAS 的药物治疗

当存在单侧肾动脉狭窄且无进行性肾损伤和引起严重的肾灌注压不足的情况下, 适度的血压降低不会引起狭窄肾脏的 GFR 下降^[6]。但严重狭窄时导致血流动力学改变, 严重降低肾灌注压, 损伤肾实质, 抗高血压药会使狭窄侧 GFR 进一步下降^[7]。因此, 在对 ARAS 患者进行降压之前, 必须考虑狭窄侧肾功能恶化的可能性。

在一些 ARAS 患者使用肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗后, 早期会出现 GFR 的快速下降, 其临床结果 [收缩压、舒张压、心血管或肾脏死亡、心肌梗死、脑卒中、充血性心力衰竭或进行性肾功能不全 (GFR 下降 $\geq 30\%$, 持续 6 个月) 和永久性肾脏替代] 和全因死亡率与仅采用抗高血压药治疗时未出现 GFR 下降的

患者相似。早期出现 GFR 的快速下降随着治疗时间的推移,肾功能可能会有所改善^[8]。

由于病理生理学机制,ARAS 的最佳治疗药物是肾素-血管紧张素系统抑制剂[血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)]。在单侧肾动脉疾病中使用 ACEI/ARB 药物时,虽然狭窄侧肾脏的灌注减少,但对侧肾脏会出现与狭窄侧 RAAS 激活相关的过度灌注和肾小球高滤过,通过排钠利尿导致全身压力和血管容量正常化。此时 RAAS 抑制剂不会引起 GFR 下降,并可减少对侧肾脏的高滤过和蛋白尿^[6]。值得注意的是,单侧重度狭窄的患者使用 RAAS 抑制剂会导致 GFR 的下降,因此使用 ACEI/ARB 类药物时最好在肾灌注压严重降低之前^[9]。当出现不明原因的 GFR 降低,尤其是在血容量不足的情况下,要谨慎使用 ACEI/ARB 类药物^[10]。

3 预测血运重建获益

血运重建术一直以来是治疗 ARAS 患者的重要手段,血运重建术一般包括球囊扩张、支架植入术以及外科手术^[6]。血运重建是否优于最佳药物治疗,以及真正受益于血运重建术对象的确定一直以来都是高度争议的问题^[11-12]。从 STAR、ASTRAL 和 CORAL 临床试验数据可得知血运重建术在控制血压及降低血压方面有一定作用^[13-14],但血运重建术后对于肾功能改善的需求仍未被满足,仅有小部分接受血运重建术的患者肾功能获得恢复^[15]。除了研究设计患者纳入等因素外,正如病理生理发展过程中描述的一样,血管狭窄和血流下降非线性相关,血流下降同样与功能下降非线性相关^[16]。如果血管狭窄程度并未严重影响肾内氧合水平,肾实质不会出现缺氧功能下降的状况^[3],这解释了为什么一部分患者安置支架后肾功能及血压改善不明显^[17]。此外,当血管闭塞严重程度达到阈值后,代偿机制无法维持肾内氧合,使实质肾灌注受损最终导致肾内微血管结构的稀疏,从而损害肾功能,且这种损伤通常是不可逆的^[18],然而血运重建术无法恢复微血管系统,这也是血运重建术后大多数情况下肾功能无改善的原因。

《肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识》^[19]中强调,部分患者无法从血运重建术中受益是由于长期高血压或肾缺血导致肾实质损伤引起。患者的肾功能严重受损[指标:患肾长径 ≤ 7 cm,尿液分析发现大量蛋白($\geq 2+$),血肌酐 ≥ 3.0 mg/dL,患肾 GFR ≤ 10 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),肾内动脉阻力指数 ≥ 0.8 ,超声、计算机断层血管成像或磁共振血管成像显示肾实

质有大片无灌注区],往往不可逆,并且血运重建对改善肾功能的作用也微乎其微^[19]。但当有特定的检查可确定缺血肾小球的休眠或者坏死状态,能证明肾动脉严重狭窄导致 RAAS 激活时血运重建仍能改善肾血管性高血压。

由此可见,对于肾血管狭窄时肾功能的评估显得十分重要,随着功能磁共振的进展,血氧水平依赖磁共振成像(blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging, BOLD-MRI)在评估肾脏疾病中的应用越来越受到临床研究者的重视,主要集中于肾缺血性疾病、糖尿病肾病、慢性肾脏疾病、肾衰竭、肾移植等^[20]。近十年来,BOLD-MRI 在评估肾脏功能方面的作用获得了突破性进展,其原理是利用脱氧血红蛋白的顺磁性效应,使脱氧血红蛋白在成像中充当内源性对比剂,从 BOLD 序列数据生成一组 $R2^*$ 的参数图像^[21]。Zhao 等^[22]的研究证明在患有肾动脉狭窄和无肾动脉狭窄的肾脏之间,中度狭窄与重度狭窄(多普勒超声速度 >384 cm/s)之间 $R2^*$ 值有显著差异,且对髓质氧合状态的检测比肾皮质更敏感。当肾血流量显著减少且肾脏仍可挽救时,出现高 $R2^*$ 值可以确定从肾血运重建术中获益的患者^[21],也可作为鉴别肾脏不可逆实质损伤的标志物,以便更加精确地定义与肾血管闭塞性疾病相关的氧合水平,评估肾实质氧合情况,从而起到预测肾功能的作用^[3]。

肾功能具有不可预测性,而 BOLD-MRI 的 $R2^*$ 值将基于缺血肾内的脱氧血红蛋白水平作为一个具有独立预测性的非侵入性生物标志物,及时识别早期具有不可逆肾功能损伤但可通过血运重建改善的肾脏,有效评估肾实质氧合情况,起到预测肾功能的作用^[22]。

4 血运重建治疗外的辅助治疗

血运重建术是治疗肾血管疾病和肾血管性高血压的主要手段,但单纯依靠血运重建术无法完全恢复肾功能。一些研究^[23]表明,根据 ARAS 病理生理学变化,针对氧化应激、微血管损失、肾组织和微循环等机制的干预或阻断,以及增强纤维生成级联反应,能改善肾功能和恢复肾脏血流动力学。这种干预方式是针对肾脏损伤途径的,可能成为改善或替代血运重建术的一种新型治疗选择。

动脉粥样硬化性肾血管疾病中的肾损伤反映了血管稀疏、氧化应激损伤和最终导致纤维化的炎症细胞因子募集之间的复杂相互作用,所以仅恢复血管通畅不足以恢复肾功能^[24]。下面 4 种辅助治疗方式为肾动脉狭窄后肾脏血流量的恢复以及血管、肾小球、肾小管结构的再生起到了重要作用。

4.1 间充质干细胞治疗

当急性肾损伤后可观察到一定程度的巨噬细胞浸润。炎症细胞的功能作用经历了复杂的表型转变(M1到M2的极性变化),从而介导抗炎作用、促进血管生成,进行组织修复和重塑,包括肾小管再生^[25-26]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)可降低狭窄后肾脏中细胞因子的表达,特别是肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1。从M1(促炎性)向M2(修复性)极性转变所需的白细胞介素-1受体相关激酶M缺陷模型表明,无法在肾小球-肾小管连接处再生肾小管上皮细胞,从而导致长期的肾小管上皮细胞坏死、间质纤维化和肾功能丧失,然而MSC能调节多种炎症细胞的特定表型和功能,包括将巨噬细胞导向修复性M2极性,使其具有修复表型^[27]。MSC的这些功能特性可减轻间质纤维化和炎症性损伤,改善微血管密度,降低氧化应激,有利于肾功能的恢复,在肾组织损伤和微血管的修复中起着重要作用。然而MSC不能消除血管狭窄^[28]。MSC可作为血运重建后的辅助治疗手段,帮助微血管结构全面地恢复;亦或在其他与血管稀疏和炎症损伤相关的肾脏疾病中,作为一个帮助微血管结构恢复的辅助手段。

4.2 线粒体功能障碍治疗

线粒体功能障碍与氧化应激之间的关系十分密切,而氧化应激的增加伴随炎症和纤维化紊乱,可以认为线粒体功能障碍与血管丢失和肾小管间质纤维化有关。

有关实验表明,通过抗氧化药物的治疗如积极给予他汀类药物等,能减轻氧化应激损伤,改善肾皮质过融合,增加微血管密度,并减少氧化应激损伤的标志物。抗氧化药物的治疗能保护微血管结构,防止其损失以及避免肾小管纤维化损伤,但无法降低GFR值^[29]。线粒体功能障碍可能在急性和慢性损伤通路中均存在,保护线粒体结构、修复受损的线粒体,有助于增加腺苷三磷酸的供应、清除氧化应激损伤的标志物,从而减少氧化应激和炎症反应,改善肾小管上皮细胞凋亡^[30]。在血运重建时或慢性治疗期间恢复线粒体功能和减轻氧化应激损伤可能会提供实质性益处,也能作为血运重建的辅助手段。

4.3 血管生长因子治疗

肾微血管内皮细胞对缺血性损伤高度敏感,再生能力差,且微血管稀疏是在血管生成信号受损的背景下发生的。肿瘤研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在吸引和极化M2型巨噬细胞参与炎症清除和促进血管生成方面发挥着重要作用。肾内类弹性蛋白多肽-血管生长内皮

因子(elastin like polypeptides-vascular endothelial growth factor, ELP-VEGF)治疗时,VEGF诱导微血管从先前存在的血管中萌发(促进血管生成),因此能观察到皮质和髓质微血管密度显著改善。ELP-VEGF治疗后巨噬细胞表型可发生变化,反映了肾灌注的改善,从而形成更健康、促炎性更少的肾实质,且ELP-VEGF治疗后肾血流动力学有显著改善^[31]。肾内给予VEGF可刺激血管生成、微血管修复,改善微血管密度、肾血流量、GFR和纤维化,并减轻肾血管性高血压,这表明ELP-VEGF治疗在减缓或部分逆转慢性肾脏病和改善肾脏恢复前景方面的转化潜力^[32]。因此在未来的慢性肾脏病治疗中ELP-VEGF也可作为一个可行策略。

4.4 低能量超声体外冲击波治疗

持续的炎症、不可逆的间质纤维化和肾微血管丢失,这些都会并发动脉粥样硬化。据报道,低能量超声体外冲击波(shock wave, SW)具有抗炎作用,可减少缺血心脏中的巨噬细胞浸润并促使巨噬细胞表型从M1转换为M2,SW也可无创性地激发新生血管,从而保护肾实质的微血管系统。最新研究^[29]发现,在经皮腔内肾动脉成形术治疗中添加SW,可能通过抑制炎症反应来改善肾动脉狭窄中肾组织损伤的进展,从而改善肾功能。因此SW可作为血运重建中的辅助治疗手段协助肾功能的恢复。

5 总结与展望

血运重建是ARAS的重要治疗手段,但血运重建时机目前比较难以把握,如何预测治疗反应依旧是难点。目前仍应严格按照指南共识的要求:无功能意义的肾动脉狭窄患者不需置入肾动脉支架,对同时具备解剖狭窄和功能意义狭窄的患者,肾动脉支架才有价值。所以在进行血运重建术之前确定受益对象最为关键。BOLD-MRI对于评估治疗时机及疗效还需更多的临床试验加以验证。血运重建联合辅助治疗手段的人体临床试验目前仍在进行中,是具有前景的治疗手段。

参考文献

- [1] Gloviczki ML, Saad A, Textor SC. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI analysis in atherosclerotic renal artery stenosis [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(5):519-524.
- [2] Dobrek L. An outline of renal artery stenosis pathophysiology—A narrative review [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(3):208.
- [3] Lal H, Singh P, Ponnmalai K, et al. Role of blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in studying renal oxygenation changes in renal artery stenosis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47(3):1112-1123.
- [4] Martins-Oliveira A, Guimaraes DA, Ceron CS, et al. Direct renin inhibition is not enough to prevent reactive oxygen species generation and vascular dysfunction in renovascular hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 821:97-104.
- [5] Safian RD. Renal artery stenosis [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 65:60-70.

- [6] Lenz T. [Treatment of renal artery stenosis in the year 2021] [J]. Internist (Berl), 2021, 62(3): 252-262.
- [7] Abene EE, Gimba ZM, Edah JO, et al. Blood pressure control and kidney damage in hypertension: results of a three-center cross-sectional study in North Central Nigeria [J]. Niger J Clin Pract, 2020, 23(11): 1590-1597.
- [8] Cooper EL, Xie Y, Nguyen H, et al. Early rapid decline in kidney function in medically managed patients with atherosclerotic renal artery stenosis [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(11): e012366.
- [9] Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney [J]. N Engl J Med, 1983, 308(7): 373-376.
- [10] Herrmann SM, Textor SC. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension [J]. Am J Hypertens, 2018, 31(2): 139-149.
- [11] Koratala A, Chamathi G, Touyz RM, et al. Renovascular hypertension: one size does not fit all: challenges in diagnosis and management [J]. Hypertension, 2021, 77(4): 1022-1028.
- [12] Prince M, Tafur JD, White CJ, et al. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(6): 505-517.
- [13] Triantis G, Chalikias GK, Ioannidis E, et al. Renal artery revascularization is a controversial treatment strategy for renal artery stenosis: a case series and a brief review of the current literature [J]. Hellenic J Cardiol, 2022, 65: 42-48.
- [14] Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, et al. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Hypertension, 2022, 79(8): e128-e143.
- [15] Peng M, Ji W, Jiang X, et al. Selective stent placement versus balloon angioplasty for renovascular hypertension caused by Takayasu arteritis: two-year results [J]. Int J Cardiol, 2016, 205: 117-123.
- [16] de Bhailis Á, Al-Chalabi S, Hagemann R, et al. Managing acute presentations of atheromatous renal artery stenosis [J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 1-9.
- [17] Manohar S, Hamadah A, Herrmann SM, et al. Total renal artery occlusion: recovery of function after revascularization [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(5): 748-753.
- [18] Abumowad A, Saad A, Ferguson CM, et al. Tissue hypoxia, inflammation, and loss of glomerular filtration rate in human atherosclerotic renovascular disease [J]. Kidney Int, 2019, 95(4): 948-957.
- [19] 中国医疗保健国际交流促进会血管疾病高血压分会专家共识起草组. 肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(9): 835-844.
- [20] Li LP, Hack B, Seeliger E, et al. MRI mapping of the blood oxygenation sensitive parameter T_2^* in the kidney: basic concept [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2216: 171-185.
- [21] Lin Z, Zhang B, Lin L, et al. Blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging to predict split renal function improvement after renal artery stenting [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022, 63(4): 659-660.
- [22] Zhao L, Li G, Meng F, et al. Cortical and medullary oxygenation evaluation of kidneys with renal artery stenosis by BOLD-MRI [J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0264630.
- [23] Lerman LO. Cell-based regenerative medicine for renovascular disease [J]. Trends Mol Med, 2021, 27(9): 882-894.
- [24] Textor SC, Lerman LO. Paradigm shifts in atherosclerotic renovascular disease: where are we now? [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(9): 2074-2080.
- [25] Simeoni M, Borrelli S, Garofalo C, et al. Atherosclerotic-nephropathy: an updated narrative review [J]. J Nephrol, 2021, 34(1): 125-136.
- [26] Textor SC, Abumowad A, Saad A, et al. Stem cell therapy for microvascular injury associated with ischemic nephropathy [J]. Cells, 2021, 10(4): 765.
- [27] Ishiuchi N, Nakashima A, Doi S, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells prevent renal fibrosis and inflammation in ischemia-reperfusion rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 130.
- [28] Wang W, Sai WL, Yang B. [The role of macrophage polarization and interaction with renal tubular epithelial cells in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury] [J]. Sheng Li Xue Bao, 2022, 74(1): 28-38.
- [29] Ferguson CM, Farahani RA, Zhu XY, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles elicit better preservation of the intra-renal microvasculature than renal revascularization in pigs with renovascular disease [J]. Cells, 2021, 10(4): 763.
- [30] Tanriover C, Copur S, Ucku D, et al. The mitochondrion: a promising target for kidney disease [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 570.
- [31] Engel JE, Williams E, Williams ML, et al. Targeted VEGF (vascular endothelial growth factor) therapy induces long-term renal recovery in chronic kidney disease via macrophage polarization [J]. Hypertension, 2019, 74(5): 1113-1123.
- [32] Miao C, Zhu X, Wei X, et al. Pro- and anti-fibrotic effects of vascular endothelial growth factor in chronic kidney diseases [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 881-892.

收稿日期: 2022-10-13

(上接第 580 页)

- [28] Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial [J]. Lancet, 2015, 385(9986): 2465-2476.
- [29] Tarighatnia A, Farajollahi AR, Mohammadalian AH, et al. Radiation exposure levels according to vascular access sites during PCI: a prospective controlled study [J]. Herz, 2019, 44(4): 330-335.
- [30] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(10): 813-824.
- [31] Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know [J]. Drugs, 2003, 63(24): 2739-2754.
- [32] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [33] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy [J]. Eur Heart J, 2013, 34(23): 1708-1713, 1713a-1713b.

收稿日期: 2022-11-15