

- 肿瘤学杂志,2006,11(2):155-158.
- [8] 任萱,孙启明,林莉萍,等. 肿瘤血管靶向药物的研究进展[J]. 生命科学,2007,19(4):427-432.
- [9] Kanthou C, Greco O, Stratford A, et al. The tubulin-binding agent combretastatin A-4-phosphate arrests endothelial cells in mitosis and induces mitotic cell death[J]. *Am J Pathol*,2004,165(4):1401-1411.
- [10] Tozer GM, Kanthou C, Bagu BC. Disrupting tumour blood vessels[J]. *Nat Rev Cancer*,2005,5(6):423-435.
- [11] Falanga A, Marchetti M. Heparin in tumor progression and metastatic dissemination[J]. *Semin Thromb Hemost*,2007,33:688-694.
- [12] Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*,2006,35:103-110.
- [13] Fritzsche J, Hunerbein I, Schumacher G, et al. In vitro investigation on the selecting binding mechanisms in tumor cell metastasis and their inhibition by heparin[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*,2005,43(12):570-572.
- [14] Berezcky B, Gilly R, Raso E, et al. Selective antimetastatic effect of heparins in preclinical human melanoma models is based on inhibition of migration and microvascular arrest[J]. *Clin Exp Metastasis*,2005,22(1):69-76.
- [15] Niers TM, Klerk CP, DiNisio M, et al. Mechanisms of heparin induced anticancer activity in experimental cancer models[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2007,61:195-207.
- [16] Kawasaki H, Taira K. Hes1 is a target of microRNA-23 during retinoic-acid-induced neuronal differentiation of NT2 cells[J]. *Nature*,2003,423:838-842.
- [17] 杨鹰,史常旭. 乙酰肝素酶与肿瘤血管生成及转移的研究进展[J]. 重庆医学,2007,36(10):982-984.
- [18] 杨鹰,阎萍,韩静,等. RNA 干扰沉默乙酰肝素酶基因对卵巢癌微血管内皮细胞的影响[J]. 重庆医学,2009,38(11):1367-1369.
- [19] 潘燕,李学军. 低分子量肝素体外抗肿瘤血管新生作用[J]. 基础医学与临床,2005,25(8):717-720.
- [20] Zania P, Papaconstantinou M, Flordellis CS, et al. Thrombin mediates mitogenesis and survival of human endothelial cells through distinct mechanisms[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2008,294:1215-1226.
- [21] Hu L, Lee M, Campbell W, et al. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding and spontaneous metastasis[J]. *Blood*,2004,104:2746-2751.
- [22] Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, et al. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,2007,5:102-115.
- [23] Dementiev A, Dobo J, Gettins P. Active site distortion is sufficient for proteinase inhibition by serpins [J]. *The Journal of Biological Chemistry*,2006,281:3452-3457.
- [24] Richard B, Swanson R, Schedin-Weiss S, et al. Characterization of the conformational alterations, reduced anticoagulant activity, and enhanced antiangiogenic activity of prelatent antithrombin[J]. *The Journal of Biological Chemistry*,2008,283(21):14417-14429.
- [25] Zhang W, Chuang YJ, Swanson R, et al. Antiangiogenic antithrombin down regulates the expression of the proangiogenic heparan sulfate proteoglycan, perlecan, in endothelial cells[J]. *Blood*,2004,103:1185-1191.
- [26] Zhang WQ, Swanson R, Xiong Y, et al. Antiangiogenic antithrombin blocks the heparan sulfate-dependent binding of proangiogenic growth factors to their endothelial cell receptors[J]. *The Journal of Biological Chemistry*,2006,281:37302-37310.
- [27] Zhang WQ, Chuang YJ, Jin TQ, et al. Antiangiogenic antithrombin induces global changes in the gene expression profile of endothelial cells[J]. *Cancer Research*,2006,66:5047-5055.
- [28] Zhang WQ, Swanson R, Izaguirre G, et al. The heparin-binding site of antithrombin is crucial for antiangiogenic activity[J]. *Blood*,2005,106:1621-1628.
- [29] Sophia SW, Richard B, Hjelm R, et al. Antiangiogenic forms of antithrombin specifically bind to the anticoagulant heparin sequence [J]. *Biochemistry*,2008,47(51):13610-13619.

(收稿日期:2010-12-25 修回日期:2011-02-09)

• 综述 •

糖尿病肾病蛋白尿形成机制

马兴杰,杨丽霞 综述,董岸莺[△]审校

(解放军第 273 医院心肾呼吸科,新疆库尔勒 841000)

关键词:糖尿病肾病;肾小球滤过膜;肾小管;蛋白尿

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)20-2064-04

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,是导致终末期肾衰竭的主要病因之一^[1]。DN 早期为微量清蛋白尿,逐渐发展到难治性大量蛋白尿,最后出现肾衰竭。蛋白尿是糖尿病肾病的主要临床表现,也是糖

尿病肾病进展的独立危险因素^[2]。因此,探讨 DN 蛋白尿发生机制具有重要的临床意义。

1 肾小球血流动力学异常

肾小球血流动力学异常被认为是 DN 蛋白尿发生的始动

因素。糖代谢紊乱导致一系列血管活性因子反应性增强,如血管紧张素 II (angiotensin- II, Ang- II)、血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、内皮素(endothelin, ET)、激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system)、前列腺素(prostaglandin, PG)、血栓素(thromboxane, TX)、心钠素(atrial natriuretic factor, ANF)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等活性改变,这些因素均可使肾小球入球小动脉扩张,肾小球毛细血管的血流量增加,而出球小动脉扩张不明显,从而使肾小球滤过压增加,出现肾小球内高滤过。肾小球内高滤过促使血浆清蛋白从毛细血管壁滤过增加;肾小球内高压对肾小球固有细胞结构及功能均造成不同程度的影响。肾小球高滤过使肾小球毛细血管内切流压增加,血管内皮细胞在长期承受这种压力的情况下,其形态和功能将随之发生一系列变化,包括细胞内 pH 的变化,内皮细胞血管活性因子异常以及血管反应性的改变^[3]。肾小球内高压使肾小球毛细血管处于一种扩张状态,进而对系膜区造成一种牵张力,系膜细胞和上皮细胞在这种牵张力的作用下细胞基质合成增加,造成系膜区增宽和肾小球基底膜增厚。

2 肾小球滤过膜

肾小球滤过膜从内到外分为 3 层结构:内皮细胞、基底膜和足细胞。滤过膜 3 层结构相互支撑,存在活跃的物质交换和相互调控。糖尿病肾病时,肾小球滤过膜结构及功能发生改变是形成蛋白尿的主要原因。

2.1 肾小球内皮细胞 肾小球内皮细胞(endotheliocyte)是肾小球滤过屏障的第 1 层。内皮细胞与血液循环直接接触,它不仅直接受肾小球内高灌注、高滤过和高压等作用的直接损害,还受 DN 患者血液成分变化的影响。内皮细胞窗孔结构(podocalyicin)仅由一层酸性糖蛋白组成的细胞衣覆盖,是内皮细胞发挥机械屏障的主要结构基础,窗孔结构损伤直接影响血管壁的通透性,导致血浆清蛋白漏出。内皮细胞表面被覆带负电荷的糖萼(glycocalyx),使内皮细胞具有电荷选择作用^[4]。Deckert 等^[5]发现 DN 患者肾小球内皮细胞合成带负电荷的糖蛋白能力下降;King 等^[6]研究发现高血糖能促进内皮细胞死亡,抑止内皮细胞的增殖并使体外培养的内皮细胞达到完全融合的时间延长。糖尿病肾病时,肾小球内皮细胞发生坏死或凋亡,从基底膜脱落进入循环系统中,导致肾小球内皮数目减少和内皮完整性受损,间隙增宽血液物质容易进入内皮下形成沉积物从而损伤肾小球^[7]。

2.2 肾小球基底膜 肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)是滤过屏障的第 2 层。GBM 厚约 300~350 nm,主要由 IV 型胶原(IV-C)、硫酸肝素蛋白聚糖(HSPG)和层粘连蛋白(LN)等组成。正常情况下,基底膜主要成分在可降解基膜的蛋白酶-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和组织蛋白酶的作用下,合成、降解处于动态平衡,形态、结构和厚度正常。然而 DN 患者长期处于高糖状态,肾脏局部肾素高度活化,维持 GBM 正常代谢的诸因素失去平衡^[8]。体外研究表明,高糖能显著增加肾小球足细胞、内皮细胞 IV 型胶原 $\alpha 1$ 链、 $\alpha 3$ 链和 $\alpha 5$ 链 mRNA 和蛋白质的表达,并认为这可能是糖尿病肾病 GBM 增厚、通透性增加的原因^[9]。Susanne 等^[10]亦报道活检前 5 年的平均糖化血红蛋白水平增高是 GBM 增厚的独立危险因素。

2.3 肾小球足细胞 肾小球足细胞(podocyte)是滤过屏障的最后一部分。两相邻足突之间的裂隙称为裂孔,表面覆盖着拉链状结构的裂孔隔膜(slitmembrane),裂孔隔膜是血浆蛋白通

过脉管系统的最后屏障,其组成的蛋白主要有 nephrin、podocin、CD2AP、ZO-1 等,裂孔隔膜的完整性是肾小球滤过机械屏障的关键^[11-12]。

足细胞膜表面和裂孔隔膜表面附有一层较厚的带负电荷的唾液酸糖蛋白,是肾小球滤过电荷屏障的重要组成部分。肾小球的 3 种固有细胞均可以合成蛋白多糖,但足细胞是合成带有负电荷的蛋白多糖的最重要来源。Podocalyxin 是足突顶膜区主要的带负电荷跨膜蛋白。Koop 等^[13]通过肾组织活检发现 DN 患者该蛋白表达减少或消失。Economou 等^[14]在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中发现,Podocalyxin 的表达较正常对照组下降 45%,以高糖刺激体外培养足细胞发现,Podocalyxin 的表达几乎全部被抑制,故推断 DN 时 Podocalyxin 表达量下降,肾小球滤过电荷屏障减弱,促进蛋白尿的发生,加速了 DN 的进展。

足细胞通过 $\alpha 3\beta 1$ 整合素与 GBM 相连^[15]。Pagtalunan 等^[16]研究证实糖尿病大鼠肾病模型中 $\alpha 3\beta 1$ 整合素 mRNA 水平从第 2 周起明显减低,并在整个病程进展中处于低水平。Roselli 等^[17]研究认为高血糖可抑制糖尿病患者或鼠足细胞 $\alpha 3\beta 1$ 整合素的表达,并随病程的延长抑制作用加强。故推断高糖可通过对 $\alpha 3\beta 1$ 整合素的抑制作用导致足细胞脱落。足细胞通过有限的增殖来代偿缺失的足细胞。如足细胞从基底膜上剥脱的速度超过了足细胞的代偿能力,致基底膜部分区域裸露,肾小球滤过膜的完整性遭到破坏,大量清蛋白从滤过膜滤出形成蛋白尿。White 等^[18]证实蛋白尿与足细胞数量及足细胞密度存在明显的负相关。Dalla 等^[19]通过对 67 例白人 2 型糖尿病患者肾活检发现足细胞密度明显低于正常对照组。刘志红等^[20]研究表明, DN 患者早期足细胞数目和密度已开始减少,并随病加重而加重。

Blum 等^[21]认为由于肾小球足细胞足突宽度增加致使单位长度 GBM 上裂隙孔数目减少,并导致裂孔膜形状改变,从而影响了机械屏障的完整性是形成蛋白尿的原因之一。

3 肾小管

在正常生理状态下,超滤的蛋白绝大部分经肾小管重吸收,只有少数蛋白存在于尿中^[22]。糖尿病时,高糖状态不仅能明显抑制肾小管上皮细胞的增殖,还能诱导肾小管上皮细胞转分化成肌成纤维细胞^[23]。肌成纤维细胞作为组织纤维化的效应细胞,直接参与肾脏纤维化的过程。Thomson 等^[24]发现, DN 肾小球高滤过导致的蛋白尿加重,可能与肾小管肥大使得钠离子重吸收增加有关。Nangatu^[25]认为肾小管间质损伤是 DN 蛋白尿进展的媒介,肾功能恶化的程度主要与肾小管、间质纤维化程度密切相关,其最终结果取决于肾间质改变的程度。

4 血管内皮细胞生长因子

血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种作用于血管内皮细胞的特异性丝裂原,能通过作用于其靶细胞,即内皮细胞和系膜细胞上的受体 VEGF 而发挥调节血管生成及内皮细胞通透性的作用。VEGF 在蛋白尿形成中的作用已被大量研究所证实^[26-28]。高血糖一方面通过直接激活蛋白激酶 C 途径增加 VEGF 基因转录和蛋白表达,另一方面通过如血管紧张素 II、转化生长因子 β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)成纤维细胞生长因子(FGF)、晚期糖基化终末产物(AGEs)、机械牵拉、氧化应激等多种因素刺激 VEGF 表达上调^[29]。Kim 等^[30]体外试验证实高糖均可上调肾脏系膜细胞、内皮细胞、足细胞和远端小管细胞合成和分

泌 VEGF。1 型糖尿病患者,血清 VEGF 浓度越高,发展为持久微量蛋白尿的危险性就越大,且早在出现持久微量蛋白尿之前数年,即有血清 VEGF 浓度的持续性升高。同样,2 型糖尿病患者血浆 VEGF 浓度显著升高,是正常对照组的 2 倍,2 型糖尿病肾病患者,血浆和尿 VEGF 浓度与尿蛋白排泄呈正相关^[31]。刘志红等^[3]对糖尿病肾病不同病程阶段的患者进行基因芯片研究发现,糖尿病早期 VEGF mRNA 上调,但随着病情进展而逐渐下调;糖尿病后期 VEGF 下调可能与足细胞丢失有关。

5 晚期糖基化终末产物

晚期糖基化终末产物(AGEs)是指蛋白质、脂质或核酸等大分子在没有酶参与的情况下,自发地与葡萄糖或其他还原单糖反应所生成的稳定共价化合物。高血糖状态时,体内晚期糖基化终末产物和合成明显增加,AGEs 可使循环蛋白交联,交联后的清蛋白更易漏出滤过膜,是致使微量清蛋白尿的重要原因之一。漏出的清蛋白堆积在系膜区能促进系膜细胞增殖和细胞基质增多,导致肾小球硬化。Wendt 等^[32]发现在遗传糖尿病大鼠中足细胞 RAGE 激活,导致 VEGF 表达增高,增加血管通透性,加重了 DN 蛋白尿。

总之, DN 蛋白尿发生机制很复杂,可能与肾脏血流动力学异常、肾小球滤过屏障受损、肾小管重吸收异常及多种生长因子等多个因素综合所致。为了更有效地早防早治 DN,降低终末期肾病发生率,进一步探索 DN 蛋白尿的发生机制仍是今后一项重要的任务。

参考文献:

- [1] 许莉敏,刘必成. 糖尿病肾病蛋白尿的发生机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 13(5): 105-109.
- [2] Wiliam F, Keane, Barry M, et al. The risk of developing end stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy; the RENAAL study[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4): 1499-1506.
- [3] 刘志红,胡可斌,周虹. 2 型糖尿病肾病患者肾组织中血管内皮细胞生长因子及其受体的变化[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 6(5): 401-405.
- [4] Rostgaard J. Sieve plugs fenestrae of glomerular capillaries-site of filtration barrier[J]. *Cell Tissuer Organs*, 2002, 52(7): 179-184.
- [5] Deckert T, Rasmussen B, Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widesp read vascular damage; The Steno hypothesis[J]. *Diabetologia*, 1989, 32(4): 219-225.
- [6] King GL, Shiba T, Oliver J, et al. Cellular and molecular abnormalities in the vascular endothelium of diabetes mellitus[J]. *Annu Rev Med*, 1994, 179(45): 88-94.
- [7] 李平,谢院生. 糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 5-76.
- [8] Chen S, Lee JS, Cruz MC, et al. Angiotensin II stimulates $\alpha 3$ (IV) collagen production in mouse podocytes via TGF- β and VEGF signalling; implications for diabetic glomerulopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(7): 1320-1327.
- [9] Zeisberg M, Ericksen M, Hamano Y, et al. Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295(2): 401-409.
- [10] Susanne R, Osterby R, Dahlquist G, et al. Predictors of renal morphological changes in the early stage of microalbuminuria in adolescents with IDDMV[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 265-270.
- [11] Lorenzen J, Shah R, Biser A, et al. The role of osteopontin in the development of albuminuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(5): 884-892.
- [12] Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4(1): 39-47.
- [13] Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, et al. Expression of podocyte associated molecules in acquired human kidney diseases[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8): 2063-2074.
- [14] Economou CG, Kitsiou PV, Tzina AK, et al. Enhanced podocalyxin expressing alters the structure of podocyte basal surface[J]. *J Cell Sei*, 2004, 117(15): 3281-3286.
- [15] 吕伟,齐栋,张燕. 足细胞凋亡在糖尿病肾病发病中的作用[J]. 医学综述, 2010, 21(2): 142-145.
- [16] Pagtalunan ME, Miller PL, Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type 2 diabetes[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(2): 342-347.
- [17] Roselli S, Heidet L, Sich M, et al. Early glomerular filtration defect and severe renal disease in podocin-deficient mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(2): 550-561.
- [18] White KE, Bilous RW, Marshall SM, et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria[J]. *Diabetes*, 2002, 51(10): 308-314.
- [19] Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(4): 1031-1040.
- [20] 刘志红,李世军,陈朝红,等. 糖尿病肾病患者足细胞病变的临床病理特征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 8(2): 144-147.
- [21] Blum S, Nakhoul F, Khankin E, et al. Renal slit diaphragm the open zipper and the failing heart[J]. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9(2): 107-112.
- [22] Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells; retrieval is disrupted in nephrotic states[J]. *Kidney Int*, 2007, 71: 504-510.
- [23] Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2005, 12(2): 177-182.
- [24] Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes; the tubular hypothesis of glomerular filtration[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(1): 8-14.
- [25] Nangatu M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end stage renal failure[J]. *Intern Med*, 2004, 43(1): 9-14.
- [26] Doi K, Noiri E, Fujita T. Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease[J]. *Curr Vasc Pharma*

col, 2010, 8(1): 122-129.

- [27] Chen S, Ziyadeh FN. Vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(6): 470-478.
- [28] Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, 4(1): 39-46.
- [29] Chen S, Kasama Y, Lee JS, et al. Podocyte - derived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of 3(IV) collagen production by transforming growth factor - 1 in mouse podocytes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2939-2945.
- [30] Kim NH, Jung HH, Cha DR, et al. Expression of vascular

endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells[J]. *J Endocrinol*, 2000, 165(3): 617-624.

- [31] Cha DR, Kim NH, Yoon JW, et al. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2000, 77(Suppl): 104-109.
- [32] Wendt TM, Tan J, Gu J, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4): 1123-1131.

(收稿日期: 2010-11-19 修回日期: 2011-02-24)

· 综 述 ·

慢性肾脏病与心血管疾病的关系

王 骄 综述, 殷跃辉 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

关键词:慢性肾脏病; 心血管疾病; 心肾交集性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2067-04

心脏和肾脏作为控制机体有效循环和血流动力学稳定的两个重要器官, 在生理功能上相互依存, 在病理状态下相互影响, 在治疗学上又有许多的共同之处。近年来, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在世界范围内已经成为一个严重的健康问题, 调查显示, 轻度肾功能减退患者即使无传统的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)危险因素, 其 CVD 的发生率和病死率也明显增加。随着社会老龄化的到来以及透析技术的不断改进, 尿毒症患者 5 年生存率提高到 50%~70%, 然而心血管并发症仍是导致死亡的重要原因。由于心肾交集性疾病(cardiorenal intersection disease, CID)发病机制的复杂性, 临床处理非常棘手。本文就 CID 从流行病学研究、病理生理机制、实验室评价及治疗方面作一综述。

1 流行病学研究

CKD 常伴发 CVD, 而 CVD 又是 CKD 患者主要的死亡原因之一。研究表明 CKD 患者 CVD 发生率较同龄一般人群高 5~8 倍, CKD 并发 CVD 病死率高, 是普通人群的 10~30 倍, CKD 患者的 CVD 死亡率占总死亡率的 44%~51%, 43.6% 的终末期肾衰竭患者死于心血管疾病。国外研究发现, CKD 患者中随着年龄的增长, CVD 死亡率增加, 同年龄段人群中肾衰竭患者比正常人 CVD 死亡率高, 且与性别、种族等因素间没有明显的相关性^[1]。肾小球滤过率(GFR) < 90 mL/min, CVD 的危险性增加 3 倍。30~59 mL/min, 1/3 有 CVD。轻度肾功能不全(Ccr 50~75 mL/min)患者 1/3 发生左室肥厚, 重度肾功能不全(Ccr < 25 mL/min)患者半数以上出现左室肥厚^[2]。CVD 在 CKD 的各个阶段中都是患者死亡的首要原因。CKD 患者中 CVD 死亡率要甚于肾衰竭的进展。高血压普查与随访(HDFP)研究中 11 000 参与者的一项辅助分析发现, 肌酐 ≥ 1.7 mg/dl 患者中只有 19% 死于肾衰竭, 而有 58% 死于心血管疾病。国内研究也发现, CKD 患者 CVD 患病率明显高于同地区普通人群, 冠心病、左心室肥厚及左心力衰竭的患病率随肾功能恶化而增高。透析中冠心病的患病率低于欧美国家, 而卒

中的患病率则显著高于国外^[3]。特别值得一提的是, 慢性肾功能不全显著增加了心力衰竭的发病。国内外研究表明, 肾功能不全不是充血性心力衰竭患者死亡的独立危险因素, 包括院内死亡率。用肌酐清除率或肾小球滤过率(GFR)表示的肾功能被证实可以预测心力衰竭患者生存率, 独立于心脏功能储备测量(6 min 步行试验)^[4]。最近, 一项日本研究入选 224 例接受导管消融的阵发性房颤患者, 对患者消融前后的临床指标及其与预后的相关性进行了评估。随访 37.4 个月的结果显示, 房颤不复发者肾小球滤过率(eGFR)显著高于房颤复发者, 且 eGFR < 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 的患者较 eGFR > 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 者更易复发房颤。在多种临床因素中, 低 eGFR 水平和左心室扩张能独立预测阵发性房颤患者的临床预后。

2 心肾交集性疾病的病理生理机制

肾脏和心脏的相互影响体现在血流动力学、神经体液因子、内分泌以及免疫学和血液学等方面。

2.1 血流动力学的相互影响 慢性心功能不全时心肌收缩力减弱, 心脏通过多种代偿机制进行代偿。当发展到失代偿时, 腔静脉淤血, 使得肾静脉血栓形成的危险性增加; 而慢性心力衰竭又常常并发心房纤颤, 更加重了血流动力学的紊乱, 并易诱发肾动脉栓塞。慢性肾小球疾病常伴有高血压, GFR 下降, 球-管失衡, 水钠潴留, 血容量增加, 引起容量依赖性高血压; 肾实质缺血激活肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS), 引起小动脉收缩, 外周阻力增加, 引起肾素依赖性高血压^[5]。

2.2 神经体液内分泌的相互影响 心肌受损、心脏负荷增加时, 心脏原先的做功状态难以克服增大的负荷, 进而引起心排出量降低、脉压减小, 使主动脉和颈动脉压力感受器受到牵张刺激减弱, 从而导致传入的抑制交感中枢兴奋性的冲动减弱。充血性心力衰竭(CHF)时, 心房压力增加, 交感神经系统(SNS)和 RAAS 过度激活, 肾血管收缩, 血液重新分配, 优先保证心、脑等重要脏器的血供, 同时皮质肾单位血管收缩, 血流量减少, 造成肾脏的缺血。此外, 血管紧张素 II (Ang II) 和醛固