

粥样硬化性肾动脉狭窄行介入治疗的时机选择

艾虎,唐国栋,孙福成

(北京医院心内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

[摘要] 虽然介入治疗可以解除肾动脉狭窄,但粥样硬化性肾动脉狭窄介入治疗的最佳时机尚不明确。该文从肾动脉狭窄介入治疗现状、专家共识和治疗策略转变三个方面进行综述,认为合并一过性肺水肿、全肾缺血、难治性高血压及肾功能快速减退的高危肾动脉狭窄患者可以从介入治疗中获益。

[关键词] 肾动脉梗阻;动脉粥样硬化;血管内操作;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.031

When should we do interventional therapy for atherosclerotic renal artery stenosis Ai Hu, Tang Guodong, Sun Fucheng (Department of Cardiology, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatrics Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing 100730; China)

Corresponding author: Sun Fucheng, Email: sunfucheng2236@bjhmoh.cn

[Abstract] Although revascularization can relieve renal artery obstruction anatomically, the best time of revascularization is not clear for atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS). In this review, we evaluate the existing evidence and offer an approach to the management about ARAS. From the data achieved those with a hemodynamically significant ARAS in the context of Flash pulmonary edema, whole renal ischemia, refractory hypertension and/or deteriorating renal insufficiency rapidly, interventional therapy seems to be clinical benefit from revascularization.

[Keywords] Renal artery obstruction; Atherosclerosis; Endovascular procedures; Review

肾动脉狭窄(RAS)的常见病因是动脉粥样硬化、多发性大动脉炎和纤维肌性发育不良。我国肾动脉狭窄患者回顾性病因分析,提示肾动脉狭窄首要病因是动脉粥样硬化,占81.5%,其次是大动脉炎(12.7%),纤维肌性发育不良(4.2%),其他病因(1.6%)^[1]。肾动脉狭窄轻者可以无症状,严重者会出现肾动脉血流减少,肾素-血管紧张素系统激活,导致继发性高血压、缺血性肾病、左心室功能紊乱、心血管事件发生率增加等严重并发症。从解剖角度分析,解除肾动脉狭窄,缓解肾脏缺血,理论上抑制被激活的激活肾素-血管紧张素系统,以达到控制高血压,改善肾功能,减少心血管事件的目的,但是临床研究结果却并非如此^[2-6]。

1 肾动脉狭窄介入治疗的现状

支架置入技术已代替单纯球囊扩张成血管疾病介入治疗的标准方案,相对于球囊扩张,支架植入开通肾动脉更加完全,再狭窄率更低,一些单纯球囊扩张非常困难的病变也可以进行再血管化治疗。在肾

动脉狭窄介入支架植入时代进行的STAR研究和ASTRAL研究,均是在动脉粥样硬化性肾动脉狭窄中比较药物治疗和介入治疗疗效的研究,研究主要终点均是比较肾功能变化,次要终点包括心血管事件、血压控制和死亡率。

STAR研究^[2]结果提示肾动脉狭窄患者置入支架与药物治疗相比并无优势,而且支架置入组并发症增加。ASTRAL研究^[3]是同期发表的一项更大规模结果,该研究入选806例粥样硬化性肾动脉狭窄患者,将其随机分入介入联合药物治疗组或单纯药物治疗组。随访5年,两组比较肌酐水平变化差异无统计学意义,亚组分析急性肾功能不全、需血液透析或肾脏移植等肾脏事件发生率两组差异无统计学意义;总死亡率、心源性猝死、脑卒中发生率等心血管事件差异无统计学意义。收缩压变化无差异,但舒张压水平在单纯药物治疗组控制更佳。2014年发表的CORAL研究^[4]是至今最大规模比较介入与药物治疗效果的研究,该研究在超过100家医学中

作者简介:艾虎,副主任医师,Email: aihumd@aliyun.com

通信作者:孙福成,主任医师,Email: sunfucheng2236@bjhmoh.cn

心展开,共入组 947 例肾动脉狭窄 >60% 的患者,研究从 2000 年 3 月入组开始,2012 年 9 月入组结束,较计划推迟了 20 个月完成。结果显示,中位随访 43 个月后,两组患者的主要复合终点发生率差异无统计学意义,均为 35%。此外,两组患者在终点事件发生率以及全因死亡率方面均差异无统计学意义。介入治疗组患者的收缩压较药物治疗组降低 2.3 mm Hg,但并无临床意义。

基于一系列临床研究结果,肾动脉狭窄介入治疗的有效性备受质疑,2015 年肾动脉狭窄介入治疗被列为过度治疗之一,无临床获益证据^[7]。然而,动脉粥样硬化是进展性疾病,肾动脉狭窄若逐步加重,必将会导致肾脏萎缩,功能丧失。上述的临床研究多以肌酐或估测肾小球滤过率作为肾功能评价指标,而 70%~80% 肾动脉狭窄患者为单肾动脉狭窄,患侧肾脏灌注不足,患侧肾小球滤过率会下降;健侧肾小球滤过率升高,总体肾小球滤过率、肌酐水平保持稳定。长此以往,患侧肾脏功能会因持续缺血进一步恶化,而健侧肾脏功能会因过度代偿发生损害。

此外,上述研究中入选标准排除部分会从再血管化治疗中获益的患者,而且入选患者肾动脉狭窄程度较轻,STAR 研究中仅有 28% 的患者血管狭窄程度在 90% 以上,ASTRAL 研究中入选患者的平均血管狭窄程度是 75.5%,CORAL 研究入选患者的平均血管狭窄程度不足 80%。入选患者选择不恰当,那些更易从再血管化治疗中获益的患者被排除在研究外,使上述研究结果广受质疑。

2 专家共识推荐

2014 年 8 月,美国心血管造影和介入学会发布了新的肾动脉支架置入术专家共识^[8]。该共识重新定义重度血流动力学改变肾动脉狭窄程度:肾动脉狭窄 >70% 为重度狭窄,具备介入的解剖指征;狭窄 50%~70% 病变,血流动力学检测有意义时才定义为重度狭窄。

血流动力学意义包括:静息病变两侧平均压力阶差 >10 mm Hg;肾动脉内注射 30 mg 罂粟碱或 50 μg/kg 多巴胺行负荷实验,收缩压力阶差 >20 mm Hg;肾动脉狭窄病变远端压力与腹主动脉近肾动脉开口处上端压力比值 ≤0.8。

“共识”同时提出肾动脉支架置入术获益的临床指征,包括:①心功能障碍综合征(急性肺水肿或急性冠脉综合征)伴重度高血压;②难治性高血压

或无法耐受降压药;③慢性肾脏病伴缺血性肾病,估算肾小球滤过率 <45 mL/min,或是无法解释的全肾缺血(孤立肾合并重度肾动脉狭窄或双侧重度肾动脉狭窄)。建议在重度肾动脉狭窄患者行介入治疗前,要考虑患者的临床指征,合并重度肾动脉狭窄患者适合介入治疗。若合并肾动脉狭窄患者血压控制良好、肾功能正常;患肾缩小长度 <7 cm(长轴);终末期肾病,且血液透析 >3 个月;肾动脉慢性完全闭塞性病变,则不适合介入治疗。

3 肾动脉狭窄介入治疗策略的转变

3.1 估测肾小球滤过率(eGFR)作为肾动脉狭窄患者肾功能评价指标准确性不足 Crimmins 等^[9]的研究纳入 84 例行支架置入患者,所有患者均在术前及术后分别测血清肌酐水平及 I-GFR,研究结果提示无论是 IGFR 升高 20% 还是下降 20%,eGFR 诊断的可靠性均较差(AUC 为 0.75~0.77;AUC 为 0.69~0.72),建议:在肾动脉狭窄再血管化的临床研究中,应该放弃将 eGFR 做为肾功能评价指标。

一项纳入了 52 例严重单侧粥样硬化性肾动脉狭窄的研究,患者在肾动脉介入前一天及 4 周后接受 99mTc-DTPA 肾动态显像、动态血压检查及生物标志物测定,介入治疗 4 周后,24 h 动态血压监测的收缩压、舒张压均明显下降;血肾素、血管紧张素 II、尿蛋白、肌酐及 eGFR 和术前比较均无明显变化;基于肾动态显像下的分肾功能,患侧肾小球滤过率升高,对侧肾小球滤过率下降,差异有统计学意义^[10]。核素测定 GFR 应用在肾动脉狭窄临床研究中更加准确,而且可以分肾评价肾功能,为将要进行的临床试验提供了新的标准。

3.2 合并严重并发症的肾动脉狭窄患者更易从介入治疗中获益 粥样硬化性肾动脉狭窄介入治疗可能获益的并发症包括:急性心功能综合征、全肾缺血、难治性高血压和肾功能快速减退,这些表现可能合并出现。

急性心功能综合征是指双侧肾动脉狭窄(或孤立肾合并肾动脉狭窄)合并一过性肺水肿的一类临床综合征。发生的主要原因是肾脏低灌注致压力性利尿作用消失,从而发生肺水肿。因此,治疗首先要缓解肺水肿,病情稳定后,优先考虑肾动脉血运重建^[11]。

孤立肾合并重度肾动脉狭窄或双侧重度肾动脉狭窄会造成全肾缺血,肾实质损害,肾功能快速恶化,产生容量依赖性高血压,药物治疗困难。单侧肾

动脉严重狭窄导致肾素-血管紧张素系统激活,血压升高。Evans 等^[12]分析 CORAL 研究药物治疗组中,应用血管紧张素抑制剂 419 名患者与未应用血管紧张素抑制剂 434 名患者的血压下降和达标情况,发现应用血管紧张素抑制剂的肾动脉狭窄患者血压更低,也更易达标。

一项纳入 467 例肾动脉狭窄患者单中心、回顾性的研究,其中一过性肺水肿患者占 7.8%,难治性高血压占 24.3%,肾功能快速减退占 9.7%,分别比较高危患者与低危患者支架置入对死亡、心血管事件和终末期肾病的影响,平均随访 3.8 年。具有一过性肺水肿的患者采用支架植入可降低死亡率($HR:0.4;95\%CI:0.2\sim0.9;P=0.01$),但对心血管事件、终末期肾病无影响。难治性高血压合并肾功能快速减退的患者,采用支架植入可降低死亡率($HR:0.15;95\%CI:0.02\sim0.9;P=0.04$)及心血管事件($HR:0.23;95\%CI:0.1\sim0.6;P=0.02$)^[13]。另一项评估介入治疗在高危肾动脉狭窄患者的研究中^[14],共纳入 263 名肾动脉狭窄 >70% 的患者,平均随访 58.4 月;研究发现,介入治疗可以降低终末期肾病风险、心血管事件及其他复合终点。对于双肾动脉狭窄 >70% 且蛋白尿 <1 g/d 的高危患者,介入治疗较药物治疗组发生终末期肾病风险更低。

4 小结

粥样硬化性肾动脉狭窄患者置入支架的目的是协助控制血压,缓解肾功能恶化。严格掌握适应证,选择合适的患者是肾动脉狭窄再血管化获益的关键所在。肾动脉狭窄患者若合并一过性肺水肿、全肾缺血、难治性高血压及肾功能快速减退,可能更易从介入治疗中获益。

参考文献

- [1] PENG M, JIANG X J, DONG H, et al. Etiology of renal artery stenosis in 2047 patients: a single-center retrospective analysis during a 15-year period in China[J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(2): 124-128.
- [2] BAX L, WOITTEZ A J, KOUWEBERG H J, 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.
- [3] 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.
- [4] COOPER C J, MURPHY T P, CUTLIP D E, et al. Stenting

and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(1): 13-22.

- [5] ZACHRISSON K, ELVERFORS S, JENSEN G, et al. Long-term outcome of stenting for atherosclerotic renal artery stenosis and the effect of angiographic restenosis[J]. Acta Radiologica, 2018, 59(12): 1438-1445.
- [6] ZELLER T, KRANKENBERG H, ERGLIS A, et al. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) -one-year results of a pre-maturely terminated study[J]. Trials, 2017, 18(1): 380-389.
- [7] MORGAN D J, DHURVA S S, WRIGHT S M, et al. Update on medical practices that should be questioned in 2015[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(12): 1960-1964.
- [8] PARIKH S A, SHISHEBOR M H, GRAY B H, et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(7): 1163-1171.
- [9] CRIMMINS G M, MADDER R D, MARINESCU V, et al. Validity of estimated glomerular filtration rates for assessment of renal function after renal artery stenting in patients with atherosclerotic renal artery stenosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(5): 543-549.
- [10] SAEED A, FORTUNA E N, JENSEN G. Split renal function in patients with unilateral atherosclerotic renal artery stenosis—effect of renal angioplasty[J]. Clin Kidney J, 2017, 10(4): 496-502.
- [11] MESSERLI F H, BANGALORE S, MAKANI H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the pickering syndrome[J]. Eur Heart J, 2011, 32(18): 2231-2235.
- [12] EVANS K L, TUTTLE K R, FOLT D A, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(7): 1199-1206.
- [13] RITCHIE J, GREEN D, CHRYSOCHOU C, et al. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2): 186-197.
- [14] VASSALLO D, RITCHIE J, GREEN D, et al. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(3): 497-506.

(收稿日期: 2020-01-21)