

• 心脏介入 Cardiac intervention •

慢性肾病对冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支循环形成的影响

荆亚军, 朱劲舟, 张瑞岩

【摘要】 目的 探讨慢性肾病是否为冠状动脉慢性完全闭塞病变(CTO)侧支循环形成不良的独立预测因素。**方法** 2003 年 1 月至 2011 年 10 月收治 125 例经冠状动脉造影确诊为 CTO 患者。运用 Rentrop 评分系统将患者分为有侧支循环组(99 例)和无侧支循环组(26 例);并用多因素 Logistic 回归分析校正混杂因素。**结果** 多因素 Logistic 回归分析表明,慢性肾病是 CTO 侧支循环形成不良的独立预测因素($OR = 5.22, P = 0.021$)。**结论** 合并慢性肾病的 CTO 患者冠状动脉侧支循环形成不良的相对危险是不合并慢性肾病患者的 5.22 倍。

【关键词】 慢性肾病; 冠状动脉慢性完全阻塞性病变; 侧支循环

中图分类号:R541.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-08-0617-04

Effect of chronic kidney disease on the formation of coronary collateral vessels in patients with coronary chronic total occlusion JING Ya-jun, ZHU Jin-zhou, ZHANG Rui-yan. Department of Cardiology, the Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZHANG Rui-yan, E-mail: zhangruiyan@263.com

【Abstract】 Objective To investigate whether chronic kidney disease is an independent predictor for the development of coronary collateral vessels in patients with coronary chronic total occlusion. **Methods** During the period from Jan. 2003 to Oct. 2011, a total of 125 patients with angiography-confirmed coronary chronic total occlusion (CTO) were admitted to the hospital. Using Rentrop scoring system, the patients were divided into good collateral circulation group ($n = 99$) and poor collateral circulation group ($n = 26$). Confounding factors were adjusted by multivariate logistic regression analysis. **Results** Multivariate logistic regression analysis indicated that chronic kidney disease was an independent predictor for the development of coronary collateral circulation in patients with CTO. **Conclusion** The relative risk of poor collateral circulation formation in CTO patients complicated by chronic kidney disease is 5.22 times higher than that in CTO patients having no chronic kidney disease.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 617-620)

【Key words】 chronic kidney disease; coronary chronic total occlusion; coronary collateral vessel

流行病学调查显示,慢性肾病患者心血管疾病发生率是普通人群的 10 ~ 30 倍,50% 以上的慢性肾病患者死于心血管疾病而非终末期肾病^[1-2]。慢性肾病患者心血管疾病尤其是冠心病的预后明显差于普通人群,而冠状动脉侧支循环形成的丰富与否与冠状动脉闭塞性病变患者的预后密切相关^[3]。丰富的冠状动脉侧支循环可显著减少心肌梗死后缺血面积^[4],增强缺血心肌的收缩力,减少室壁瘤的形

成,从而直接改善患者的预后^[5]。本研究旨在探讨慢性肾病与冠状动脉侧支循环形成之间的关系,并进一步分析其可能的发生机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2003 年 1 月至 2011 年 10 月入住我院心血管内科并行冠状动脉造影确诊为冠状动脉慢性完全阻塞性病变(chronic total occlusion, CTO)患者 125 例,其中男性 104 例,女性 21 例,平均年龄(68.2 ± 11.1)岁。根据 Rentrop 评分^[6]分为有侧支循

环组(Rentrop = 2,3;男性 85 例,女性 14 例)和无侧支循环组(Rentrop = 0,1;男性 19 例,女性 7 例)。排除标准:①闭塞时间小于 4 周;②曾行冠状动脉旁路移植术;③有严重急慢性感染或肿瘤;④冠状动脉血管瘤形成;⑤严重的心功能不全(左室射血分数 < 30%)。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料 收集患者年龄、性别、发病时间、是否吸烟、有无慢性肾病、高血压、糖尿病等资料,实验室检测指标包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)等。本研究中,发病时间定义为首次症状出现的时间,明确的陈旧性心肌梗死时间,或造影确诊为 CTO 的时间。不吸烟者包括戒烟已超过 1 年的患者。

1.2.2 肾小球滤过率(GFR)的估算 通过美国肾脏

病基金会 MDRD 公式^[7]结合患者年龄、性别、人种因素所计算,公式如下: $GFR=186 \times (\text{肌酐}/88.4)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 如为女性}) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 。

1.2.3 冠状动脉造影检查 应用多体位投照行冠状动脉造影,患者病变血管的支数、狭窄程度以及侧支循环程度由两人双盲测定。冠状动脉造影示单支血管狭窄 > 75% 定义为单支血管病变,2 和 3 支血管病变的定义以此类推。

1.2.4 Rentrop 评分^[6] 0 分为无侧支循环存在;1 分为极微弱侧支血流,对比剂可通过侧支但不能显影心外膜受血血管;2 分为部分侧支血流,对比剂通过侧支进入受血血管,但不能使其完全充盈;3 分为完全灌注,对比剂通过侧支进入受血血管并使其完全充盈。见图 1。

1.2.5 诊断标准 高血压诊断标准为连续 3 次非

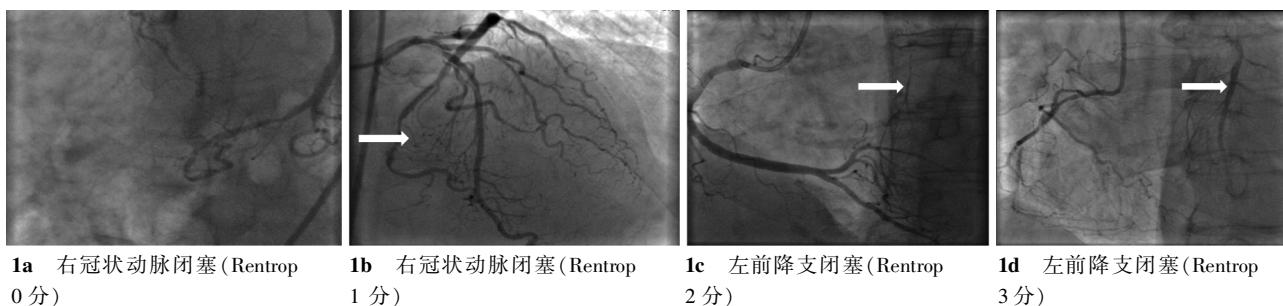


图 1 冠状动脉侧支循环 Rentrop 评分示意图(白色箭头所示为冠状动脉侧支)

同日偶测收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。糖尿病诊断参考 WHO (1999 年)标准:有糖尿病症状及任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl);空腹血糖(FPG)水平 ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dl);葡萄糖耐量试验中,2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl)。具备以上 3 点中的 1 点即可诊断为糖尿病,无典型症状者,需另一天重复测定,诊断才可成立。慢性肾病诊断标准为 $GFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 超过 3 个月或者伴有肾脏实质性损害^[8]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计软件包进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,主要统计指标均进行正态性和方差齐性检验,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以频数和率表示,两组间比较采用卡方检验。非正态分布的资料采用非参数检验。最后采用多因素 Logistic 回归分析校正混杂因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者在性别、吸烟史、糖尿病、高脂血症、症状存在时间方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。无侧支循环组平均年龄、慢性肾病发病率高于有侧支循环组,而前者高血压发病率、稳定型心绞痛比例均低于后者。无侧支循环组 GFR 显著低于有侧支循环组。其余各项实验室检查指标两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组冠状动脉闭塞情况比较

两组患者的冠状动脉闭塞支数、部位等差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2.3 多元 Logistic 回归分析

纳入单因素分析中对侧支循环评分有影响的变量,即年龄、高血压、慢性肾病、稳定型心绞痛等。校正混杂因素后,Logistic 回归分析显示慢性肾病是 CTO 患者冠状动脉侧支循环形成不良的独立预测因素($OR = 5.22, P = 0.021$)。提示合并慢性肾病的

表 1 两组患者基线资料比较

项目	有侧支循环组 (99例)	无侧支循环 组(26例)	P 值
男性/例	85(85.86%)	19(73.08%)	0.121
年龄/岁	66.92±10.36	72.96±12.29	0.036
吸烟史/例	66(66.67%)	20(76.92%)	0.315
高血压/例	31(31.31%)	3(11.54%)	0.044
糖尿病/例	71(71.72%)	18(69.23%)	0.803
高脂血症/例	34(34.34%)	12(46.16%)	0.266
慢性肾病 /例	40(40.40%)	21(80.78%)	0.002
症状持续时间/年	5.16±5.43	3.49±3.76	0.077
稳定型心绞痛 /例	37(37.37%)	4(15.38%)	0.034
三酰甘油 (mmol/L)	2.12±1.36	1.74±0.73	0.190
总胆固醇 (mmol/L)	4.58±1.27	4.37±1.04	0.458
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.08±0.29	1.09±0.24	0.792
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.72±0.98	2.58±0.93	0.523
载脂蛋白 A (g/L)	1.19±0.25	1.17±0.16	0.765
载脂蛋白 B (g/L)	0.96±0.28	0.85±0.27	0.092
C 反应蛋白 (g/L)	10.92±17.96	12.03±18.82	0.861
肾小球滤过率 (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	82.09±29.91	53.74±22.73	< 0.001

表 2 两组患者冠状动脉闭塞情况比较

项目	有侧支循环组 99 例	无侧支循环组 26 例	P 值
平均闭塞血管数/支	1.15 ±0.36	1.15±0.37	0.977
闭塞血管			0.059
左前降支/例	36(36.36%)	8(30.77%)	
左回旋支 /例	20(20.20%)	11(42.31%)	
右冠脉主干/例	43(43.43%)	7(26.92%)	
血管闭塞部位			0.108
近段/例	32(32.32%)	3(11.54%)	
中段/例	45(45.45%)	15(57.69%)	
远段/例	22(22.22%)	8(30.77%)	

CTO 患者冠状动脉侧支循环形成不良的相对危险是不合并慢性肾病患者的 5.22 倍 (95%可信区间 1.280 ~ 21.285), 见表 3。

表 3 Logistic 回归分析

疾病	B	S.E.	Wald	df	sig.	Exp(B)
慢性肾病	1.625	0.717	5.309	1	0.021	5.220
常数	-4.141	1.109	13.946	1	0	0.016

3 讨论

本研究通过多因素 Logistic 回归分析校正混杂因素后显示慢性肾病是 CTO 侧支循环形成的不良独立预测因素。合并慢性肾病的 CTO 患者冠状动脉侧支循环形成远差于无慢性肾病合并症患者。已有研究表明,冠状动脉狭窄 70%以上即有有效侧支循环形成^[9],但对于其狭窄程度的判断存在主观性,本研究入选对象全部为冠状动脉完全闭塞患者,避免了冠状动脉狭窄程度人为判断的误差。

冠状动脉侧支循环的形成包括动脉生成和血管新生两种机制。动脉生成是指侧支微动脉在增大的剪切力作用下经细胞增殖和血管重塑形成大管

径动脉^[10]。血管新生是指由原已存在的毛细血管通过出芽或内填(intussusception)方式形成新的毛细血管,这一过程是涉及多因素的精细调节的级联反应。冠状动脉完全闭塞后,局部血流的完全阻断引起缺血、缺氧等一系列过程。缺氧可导致包括内皮细胞在内的多种细胞的缺氧诱导因子 1 (HIF-1)表达上调,这一转录因子可通过结合多种促血管因子基因启动子上的缺氧反应元件增强相应蛋白的表达,并最终作用于内皮细胞促进毛细血管新生^[11]。因此,内皮细胞在冠状动脉侧支循环形成过程中发挥重要作用。

慢性肾病患者体内存在多种潜在的内皮损伤因素,如其引起的肾性贫血、肾性高血压可使促炎因子如白细胞介素 (IL)-6、IL-1、肿瘤生长因子 (TNF)-α 明显增高。各种炎症因子直接作用于内皮细胞,加重内皮损伤^[12-13]。此外,慢性肾病患者体内氧化和抗氧化作用平衡失调,氧化应激随着慢性肾病的进展呈增加趋势^[14]。Yilmaz 等^[15]研究表明氧化应激是内皮功能的独立预测因子。目前,慢性肾病患者体内滞留的多种尿毒症毒素对内皮细胞的损伤作用亦受到广泛关注^[3],如同型半胱氨酸^[16-17]、非对称性二甲基精氨酸(ADAM)^[18]等。我们前期的体外细胞实验发现,尿毒症毒素对甲酚可通过激活内皮祖细胞内 MAPKs 信号通路从而抑制细胞增殖及成血管能力^[19]。上述各项研究均提示慢性肾病可损伤内皮功能,具有潜在的抑制血管再生作用,为本研究的临床发现提供了理论依据。

由于各种条件的限制,本临床研究仍然存在以下不足:①由于符合入选标准的伴发慢性肾病的 CTO 患者有限,因此样本量偏小。②研究为回顾性研究,未能全部纳入对侧支循环有影响的所有因素,如身体锻炼程度等^[20]。③冠状动脉造影仅能将直径大于100 μm 的血管显影,因此对冠状动脉侧支的评定有一定的误差。本研究仅是临床现象的发现,仍需进一步的基础实验验证这一现象,并阐明其内在的分子机制。

[参 考 文 献]

- [1] Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system[J]. Circulation, 2007, 116: 85 - 97.
- [2] 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病的患病率调查[J]. 中华医学杂志, 2005, 85: 458 - 463.

- [3] Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2002, 89: 121 - 125.
- [4] Billinger M, Kloos P, Eberli FR, et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 1545 - 1550.
- [5] Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, et al. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease[J]. Circulation, 2003, 107: 2507 - 2511.
- [6] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral Channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5: 587 - 592.
- [7] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group[J]. Ann Intern Med, 1999, 130: 461 - 470.
- [8] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139: 137 - 147.
- [9] Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral Channel development. Functional collateral Channel measurement in 450 patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 1872 - 1878.
- [10] Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis) [J]. J Pathol, 2000, 190: 338 - 342.
- [11] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473: 298 - 307.
- [12] Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: 2112-2119.
- [13] Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing Link? [J]. Kidney Int, 2001, 59: 407 - 414.
- [14] Descamps - Latscha B, Witko - Sarsat V, Nguyen - Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45: 39 - 47.
- [15] Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47: 42 - 50.
- [16] McCully KS. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43: 980 - 986.
- [17] Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2006, 8: 100 - 106.
- [18] Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld G, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis [J]. Circulation, 2005, 111: 1431 - 1438.
- [19] Ying Y, Yang K, Liu Y, et al. A uremic solute, P-cresol, inhibits the proliferation of endothelial progenitor cells via the p38 pathway[J]. Circ J, 2011, 75: 2252 - 2259.
- [20] Senti S, Fleisch M, Billinger M, et al. Long-term physical exercise and quantitatively assessed human coronary collateral circulation[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 49 - 56.

(收稿日期:2012-04-01)

(本文编辑:侯虹鲁)

· 消 息 ·

第 12 届东方脑血管病介入治疗大会(OCIN2012)会议通知

由全军脑血管病研究所、第二军医大学附属长海医院临床神经医学中心、神经外科主办的第十二届东方脑血管病介入治疗大会(OCIN2012)将于 2012 年 10 月 25-28 日在上海召开。脑血管病相关学科的发展日新月异,高分辨率神经影像、先进的工程材料与技术、乃至循证医学的不断更新,从影像至材料、从治疗理念至治疗方法,各个相关学科和分支都在发生迅猛的发展和交叉衔接;神经介入以近乎狂奔的速度,迅速从传统作坊跳入大工业时代。东方会已成为一个专门促进同行交流、展示最新进展、促成多方合作的高端平台。秉承“交流、合作、规范、创新”的一贯宗旨,本届 OCIN 邀请了众多国内、国际等多个领域和学术流派中领风气之先的专家学者,介绍阐述他们的最新观念和研究成果。同时,本届 OCIN 将增加手术演示和病例讨论的比重,这既为了贴合临床、注重实用,同时也为大家提供更多切磋砥砺、展示才华的机会。

十月的上海,东方会欢迎您的到来。具体信息详见大会专用网站:www.ocin.com.cn。

网上报名截止日期:2012 年 8 月 30 日。

大会秘书处 电话:021-31161784 021-31161800

邮箱:ocin2012@163.com

联系人:杨鹏飞 刘红亮