

• 临床研究 •

老年人慢性肾功能不全对冠心病预后的影响

苗冬梅, 曹瑞华, 刘 源, 张今尧

【摘要】 目的 探讨慢性肾功能不全对冠心病临床表现及预后的影响。方法 收集2006年6月至2007年12月明确诊断冠心病的老年患者142例,根据是否合并慢性肾功能不全分组,对比临床特点和冠状动脉病变情况,随访心血管事件发生情况。结果 (1)慢性肾功能不全的冠心病患者与对照组比较,高血压发病率高(79.6% vs 59.1%, $P<0.05$)、左室射血分数低[(50.6%±9.5%) vs (54.8%±6.2%), $P<0.01$]、室间隔厚度增加[(12.2±0.9) mm vs (11.5±0.6) mm, $P<0.001$]。(2)慢性肾功能不全组与对照组比较,三支病变多(69.4% vs 31.8%, $P<0.001$),多处钙化病变多(57.1% vs 29.5%, $P<0.01$),接受介入治疗比例低(24.5% vs 52.3%, $P<0.001$),药物治疗多(70.4% vs 34.1%, $P<0.001$)。(3)肾功能不全组发生急性冠脉综合征(53.1% vs 27.3%, $P<0.05$)、急性左心衰竭(27.6% vs 11.4%, $P<0.05$)的比例明显高于对照组。(4)Logistic分析显示,收缩压水平($\beta=0.65$, $P<0.001$)和肾小球滤过率($\beta=-0.49$, $P<0.001$)是随访期内冠心病患者发生不良心血管事件重要的独立危险因素。结论 肾功能不全的冠心病患者冠脉病变广泛,钙化明显,接受再血管化治疗的比例低;随访期心血管事件的发生率高但症状不典型。慢性肾功能不全是冠心病病情发生发展的重要预测指标。

【关键词】 冠状动脉疾病;肾功能衰竭,慢性**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403(2010)02-04

Symptoms and prognosis of coronary artery disease in elderly patients with chronic renal failure

MIAO Dongmei, CAO Ruihua, LIU Yuan, et al

Department of Gerontic Cardiology and Kidney, Chinese PLA General Hospital,
Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and prognosis of coronary artery disease in patients with chronic renal failure. Methods A retrospective study was performed on 142 elderly patients with coronary artery disease diagnosed between June 2006 and December 2007. According to the complication of renal failure or not, the subjects were divided into chronic renal failure group ($n=98$) and non-chronic renal failure (control) group ($n=44$). The clinical characteristics, coronary artery lesions and main cardiac adverse events (MCAE) were compared between the two groups. Results (1) Compared with control group, the hypertension incidence was higher (79.6% vs 59.1%, $P<0.05$), and left ventricular ejection fraction was lower [(50.6±9.5)% vs (54.8±6.2)%, $P<0.01$] in renal failure group. (2) There were more cases with triple vessel lesions, more cases with calcification, more cases receiving medication, and less cases receiving percutaneous coronary intervention in chronic renal failure group than in control group (69.4% vs 31.8%, $P<0.001$; 57.1% vs 29.5%, $P<0.01$; 70.4% vs 34.1%, $P<0.001$; 24.5% vs 52.3%, $P<0.001$ respectively). (3) The incidence of acute coronary syndrome and incidence of acute heart failure were higher in renal failure group than in control group (53.1% vs 27.3%, 27.6% vs 11.4% respectively, $P<0.05$). (4) Logistic analysis showed that bedside systolic blood pressure ($\beta=0.65$, $P<0.001$) and glomerular filtration rate ($\beta=-0.49$, $P<0.001$) were independent risk factors for MCAE in patients with coronary heart disease. Conclusion There are more extensive coronary lesions, more obvious calcification, and lower percentage of revascularization in coronary artery disease patients with renal failure. They also have higher incidence of, but asymptomatic MCAE. Chronic renal failure is an important predictor for the development and prognosis of coronary artery disease.

【Key words】 coronary artery disease; chronic renal failure

慢性肾功能不全和冠心病是老年人的常见病。研究发现,肾功能受损的患者更容易合并冠心

病^[1,2],但究竟慢性肾功能不全对老年冠心病患者有着怎样的影响,目前报道不多。本研究比较了合并与不合并肾功能不全的冠心病患者的临床特点及预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择解放军总医院 2006 年 6 月至 2007 年 12 月心内科和肾脏内科收治的冠心病患者 142 例,纳入标准:(1)年龄>60 岁;(2)临床、心电图和实验室检查诊断的急性冠状动脉综合征或接受过冠状动脉旁路手术或经皮腔内血管成形术者;(3)有冠状动脉造影结果。急性肾功能不全,糖尿病以及高血脂的患者被排除。

1.2 资料收集 回顾分析患者临床资料,详细记录患者的病史、症状、体征和检查化验结果。根据患者肌酐水平,按照 Cockcroft-Gault 公式估算肾小球滤过率(GFR),以 GFR<60ml/(min·1.73m²)为慢性肾功能不全的判定标准。分析冠心病合并慢性肾功能不全组的病例特点。体重指数=体重(kg)/身高(m)²。慢性肾功能不全吸烟史判定:过去每天吸烟 20 支,连续吸 1 年以上。血压水平指入院前 3 d 清晨平静状态血压的平均值。动态血压监测,采用美国美林公司生产的无创携带式动态血压监测仪监测,勺型血压指夜间血压比白昼血压下降 10%~20%,非勺型血压指夜间血压比白昼血压下降<10%,反勺型血压指夜间血压比白昼血压高。冠状动脉造影或超高速螺旋 CT 均由专业高年资医师实施判断,冠状动脉狭窄>50%定义为病变血管,病变部位管壁有不同程度的密度增高影为钙化判定标准。本研究,多处钙化以同时存在 2 处以上的钙化灶为统计标准。

1.3 脑卒中和外周动脉疾病的判定标准 脑卒中史定义为既往有缺血性脑梗死或出血性脑血管意外病史。外周动脉疾病史定义为既往有动脉粥样硬化引起的上肢或下肢的动脉疾病,包括血管超声检测证实的动脉硬化闭塞或狭窄。

1.4 随访 通过电话、门诊或再次入院的方式随访,记录 1~1.5 年内心血管不良事件(急性冠脉综合征、急性左心衰竭、严重心律失常、心源性猝死)的发生情况。

1.5 统计学处理 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率表示,用 Stata 8.0 统计软件进行 t 检验或 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并肾功能不全的冠心病患者的临床特点

两组病例在年龄、性别、体重指数、吸烟史上没有统计学差异。合并肾功能不全组患者高血压的发病率高,平均血压值高于对照组,非勺型血压和反勺型血压比例明显增加,3 种以上降压药物联合使用的比例高,超声心动图测定左室射血分数低、室间隔厚度增加。尽管排除了高血脂和糖尿病史的病例,但合并肾损害的冠心病患者的低密度脂蛋白胆固醇和空腹血糖水平仍然高于对照组(表 1)。

2.2 合并肾功能不全的冠心病患者冠状动脉病变

如表 2 所示,合并肾功能不全组的冠脉病变以三支病变为多,单纯冠心病组冠脉病变以两支病变为多。合并肾功能不全的冠心病患者的冠脉形态以多处钙化为明显特征,介入治疗实施困难。处理上,合并肾功能不全组以接受优化药物治疗为主,再血管化比例低。

表 1 合并与不合并肾功能不全的冠心病患者临床特点比较

组别	例数	年龄 (岁)	男性 (n,%)	体重指数 (kg/m ²)	吸烟史 (n,%)	脑卒中 (n,%)	外周动脉疾病 (n,%)
合并肾功能不全	98	72±11	79(80.6)	22±4	91(92.8)	11(11.2)	9(9.18)
不合并肾功能不全	44	68±12	37(84.1)	24±4	42(95.6)	3(6.8)	3(6.82)
组别	高血压 (n,%)	入院收缩压 (mmHg)	非勺型血压 (n,%)	3 种以上降压药 (n,%)	IVST (mm)	EF(%)	
合并肾功能不全	78(79.6)*	156±16 [#]	70(71.4) [#]	54(55.1)*	12±0.9 [△]	51±10 [#]	
不合并肾功能不全	26(59.1%)	143±11	21(47.7%)	9(20.5%)	12±0.6	55±6	
组别	GFR [ml/(min·1.73 m ²)]	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	血色素 (g/L)	LDL-C (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	
合并肾功能不全	47±13 [△]	2.12±0.33 [△]	1.42±0.23	115±26 [△]	2.8±0.6 [#]	6.5±1.6 [△]	
不合并肾功能不全	81±12	2.39±0.28	1.33±0.31	132±23	2.4±0.7	4.9±1.3	

注:与不合并肾功能不全组比较,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$,[△] $P<0.001$;非勺型血压包括非勺型和反勺型血压类型;EF:左室射血分数;IVST:室间隔厚度;GFR:肾小球滤过率;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

表 2 合并与不合并肾功能不全的冠心病患者冠状动脉病变及治疗方案(n,%)

组别	例数	病变支数			多处钙化 比例	治疗		
		单支病变	两支病变	三支病变		介入	搭桥	药物
合并肾功能不全	98	0(0.0)*	30(30.6)*	68(69.4) [△]	56(57.1)*	24(24.5%) [△]	8(8.3)*	70(70.4) [△]
不合并肾功能不全	44	4(9.1)	26(59.1)	14(31.8)	13(29.5)	23(52.3)	6(13.6)	15(34.1)

注:与不合并肾功能不全组比较,* $P<0.05$,^{*} $P<0.01$,[△] $P<0.001$;介入和搭桥处理是指在优化药物治疗基础上的治疗措施

2.3 随访期两组心血管不良事件发生情况 随访(13.8±2.2)个月,合并肾功能不全组发生急性冠脉综合征、急性左心衰竭的比率明显高于对照组,发生了5例心肌梗死,均为非ST段抬高型;发作症状不典型,以出汗、疲乏为主要表现(表3)。

2.4 多因素回归分析 以随访期内是否发生心血管不良事件为因变量,多个危险为自变量,评价冠心病患者随访期发生心血管不良事件的独立相关因素。自变量包括血压水平,空腹血糖水平,LDL-C, GFR水平,血钙,血磷,血色素,吸烟,性别,年龄。做前进法 Logistic 分析,危险因素中收缩压水平($\beta=0.65$, $P<0.001$)为冠心病患者心血管事件发生的最显著的独立相关危险因素,其他依次为 GFR 水平($\beta=-0.49$, $P<0.001$)、LDL-C($\beta=0.42$, $P<0.001$)、吸烟($\beta=0.34$, $P<0.001$)、血色素($\beta=-0.27$, $P<0.001$)、年龄($\beta=0.18$, $P<0.001$)。

3 讨论

近年来慢性肾脏病在冠心病中的发生、发展到越来越多的关注,两种疾病间的关系错综复杂。患慢性肾脏病尤其是终末期肾脏病患者,冠心病发病率和死亡率明显增加已得到共识。研究表明,轻度慢性肾功能异常患者即使无传统冠心病危险因素,冠状动脉疾病、左心室肥厚、慢性心力衰竭和脑卒中的发生率亦明显增加^[1],与本研究结果一致。因此,慢性肾脏病患者心血管疾病的危险可能比以往认识的更为严重,发生得更早,即使是轻度肾功能损害亦应被视为冠心病的高危因素。本研究显示,冠心病合并肾损伤组与不合并肾损伤组比较,高血压比例高,血压水平高,以非勺型和反勺型为主,且需要多种药物联合控制。左心室室间隔厚度增加,而左室射血分数正常但较不合并肾损伤组低。外周

动脉疾病和脑卒中发病率由于例数少,没有统计学意义。提示肾功能不全对全身动脉硬化包括冠状动脉硬化进展起着重要作用。可能是由于肾脏病患者营养状况或体内水潴留等因素,体重指数两组比较没有差异。此外,虽然本研究排除了有糖尿病和高血脂病史的患者,但合并肾功能不全组的空腹血糖水平和 LDL-C 水平依然高于不合并肾功能不全组。血钙和血色素在肾功能不全组明显降低,而血磷没有统计学差异,可能与饮食控制较好,血钙和血色素的敏感性更高有关。

慢性肾功能不全通过多种途径影响着冠状动脉病变及临床预后,肾损害患者可能从开始患肾病时起就长期暴露于心血管疾病的危险因素中^[2]。肾损害患者存在多种引起心血管疾病发病的危险因素,除高血压、糖尿病及高脂血症等见于一般人群的传统危险因素之外,还包括有贫血、低白蛋白血症、高同型半胱氨酸血症、氧化应激、炎症状态等危险因素^[3]。一般认为,存在多种危险因素者会出现叠加效应或者倍增效应。由此可见,在患有轻度肾损害的人群中存在多种治疗不足的心血管危险因素。

肾功能不全组患者的冠脉病变复杂,以弥漫钙化病变为特征^[2],与本研究结果一致。需要指出的是,所有患者都以接受优化的药物治疗为基础,而合并肾功能不全组接受再血管化治疗比例低于对照组。考虑与其病变复杂介入治疗困难,以及造影剂对肾功能的进一步影响等因素有关。慢性肾功能不全除了有高血压对冠状动脉的影响,独特的高同型半胱氨酸血症、氧化应激、血脂紊乱和炎症因子升高,都与动脉粥样硬化有关^[3]。此外,肾功能不全的钙磷代谢异常与血管重塑、血管钙化及血管顺应性下降有关^[4]。冠状动脉钙化主要是指在冠状动脉粥

表 3 合并与不合并肾功能不全冠心病患者发生心血管不良事件随访情况(n,%)

组别	例数	不稳定心绞痛	心肌梗死	急性左心衰竭	心源性猝死
合并肾功能不全组	98	47(47.9)*	5(5.1)	27(27.6)*	0(0.0)
不合并肾功能不全	44	12(27.3)	0(0.0)	5(11.4)	0(0.0)

注:与不合并肾功能不全组比较,* $P<0.05$

样硬化斑块中的钙盐沉着,被认为是连接肾功能不全与冠心病之间的重要纽带。研究发现尿毒症患者冠状动脉钙化患病率接近30%,随病程的进展继续增加,心血管事件死亡率也随之增加^[5,6]。有研究表明,对合并慢性肾功能不全的冠状动脉的介入或搭桥治疗的效果可能并不如通常的冠脉病变理想。

本研究随访中,合并肾功能不全的冠心病患者发生不良心血管事件的比例明显增加。老年慢性肾功能不全患者发生冠脉综合征时,通常表现为无痛性心肌缺血,可出现严重的心律失常或其他心脏事件^[7],与本研究一致。多因素回归分析显示,包括血压水平,肾功能水平是随访期内心血管不良事件发生的独立危险因素。可能是因为病例选择的关系,血糖因素被排除在模型外;可能也同样低估了LDL-C的作用。肾功能不全加速心血管病恶化的特殊病理因素包括钙磷代谢障碍对血管钙化的加剧,交感神经系统的长期慢性激活以及血管舒缩因子的失衡等^[8]。此外,心肾贫血的交互影响,也是近年研究的热点,贫血被认为是源于肾功能不全、而又独立于肾功能作用于心脏的重要危险因素,并且可以作为判断预后的指标。

研究证实,肾损害患者普遍存在全身微炎症反应和氧化应激状态。微炎症和氧化应激程度与肾功能恶化及冠心病病死率和总病死率密切相关,这些大分子代谢毒素可能通过促发炎症和氧化应激加速冠心病的发生。慢性全身性炎症反应状态会对多个方面造成影响,可加重动脉粥样硬化、血管钙化及其他心血管疾病。在治疗与预防策略方面,除通过药物或者透析手段严格控制诸如液体容量负荷过重、充血性心力衰竭与动脉粥样硬化等致病因素外,抗炎治疗可能是未来轻度肾损害合并冠心病患者防治的方向之一^[9]。

总之,肾功能不全因素参与的冠心病患者冠脉病变复杂,钙化明显,接受再血管化治疗的比例低;心肌缺血及急性心力衰竭的发生率高,但症状不典型。慢性肾功能不全是老年冠心病患者发生不良心血管事件的重要预测指标。

【参考文献】

- [1] Muntner P, He J, Hamm L, *et al.* Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002,13(3):745-753.
- [2] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease; a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2154-2169.
- [3] Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, *et al.* Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in the community[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(1): 47-55.
- [4] Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure[J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(4): 209-213.
- [5] Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease[J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(4): 163-167.
- [6] Fliser D, Kielstein JT, Bode-Boger SM, *et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular risk factor in patients with renal disease[J]? *Kidney Int*, 2003, 63 (Suppl 84): S37-S40.
- [7] Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, *et al.* Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001,38(7):1782-1787.
- [8] Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, *et al.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2001,134(8):629-636.
- [9] Scaletta F, Borlak J, Beckmann B, *et al.* Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethylarginine accelerates endothelial cell senescence[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1816-1822.

(收稿日期:2009-02-20;修回日期:2009-09-29)