·综 述·

绝经后女性慢性肾脏病患者合并心力衰竭的相关研究进展

刘云欢，侯原平，常晶*，孙倩美
（首都医科大学附属北京朝阳医院综合科，北京 100020）

【摘 要】 绝经后女性由于雌激素水平下降，心血管疾病的风险升高。慢性肾脏病（CKD）是随年龄增长发病率逐年上升的疾病之一，同样多见于绝经后的女性。若绝经后女性同时合并CKD将易出现心力衰竭（HF）。本文将从近年来临床及基础研究结果入手，深入分析绝经后女性CKD患者发生HF的相关机制，以期增进对绝经后女性CKD患者相关研究的了解，促进未来对该病新治疗靶点的识别与进一步研究。

【关键词】 绝经后；女性；慢性肾脏病；心力衰竭
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.198

Research progress of chronic kidney diseases in relation to heart failure among postmenopausal women

LIU Yun-Huan, HOU Yuan-Ping, CHANG Jing*, SUN Qian-Mei
(Integrated Department, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Postmenopausal women are at increased risk of cardiovascular diseases due to decreased estrogen levels. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) increases with age, and the disease is common among postmenopausal women. Postmenopausal women with CKD are vulnerable for heart failure. In this review, based on the clinical trials and basic research, we focused on CKD in relation to the mechanism of heart failure among postmenopausal patients, aiming at a better understanding of the condition, and future orientation for further studies.

【Key words】 postmenopause; female; chronic kidney disease; heart failure
This work was supported by Beijing Health Research Project (Jing 17 - 05), *Capital Residents Health Training Project of Beijing Municipal Science and Technology Commission* (Z171100000417055) and *Students' Innovative Research Project of Capital Medical University* (XSKY2017139).

Corresponding author: *CHANG Jing*, *E-mail*: *cj006006@126.com*

绝经是女性随年龄增长出现的一个特殊生理时期，绝经年龄多为47～51岁。绝经的主要表现为卵巢功能减退、雌激素分泌减少及月经消失。研究表明，绝经与心血管疾病、糖尿病及骨质疏松等疾病明显相关[1]。心力衰竭（heart failure，HF）是随年龄增长患病风险不断上升的疾病之一，已成为一个日益严重的公众健康问题[2]。慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者更易出现HF等心血管疾病。绝经后女性同时患有CKD时，则更易引起HF。绝经、CKD与HF之间又有哪些交互作用呢？本文汇总分析了相关临床研究与基础研究，以期增进对绝经后女性CKD患者合并HF的关注，为寻找新的治疗靶点提供研究思路。

1 绝经与HF

HF是临床常见的心血管疾病之一，在HF患者中，有超过50%的患者为射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）[3]。HFpEF的患病率随年龄增长而升高[4]。研究表明，衰老是HF的独立危险因素，而绝经亦是衰老的表现之一。绝经后女性出现HFpEF的风险是同龄男性的近2倍[5,6]。HFpEF女性患者区别于男性患者的

收稿日期：2018－03－07；修回日期：2018－04－17
基金项目：北京市保健科研项目（京17－05）；北京市科委首都市民健康培育项目（Z171100000417055）；首都医科大学学生科研创新项目（XSKY2017139）
通信作者：常晶，E-mail：cj006006@126.com

疾病特征是，女性患者较少患有冠状动脉疾病，这表明HFpEF的病理机制存在性别方面的潜在差异[6,7]。亦有研究证实，绝经后女性左室舒张功能障碍风险增加，而左室舒张功能障碍被认为是HFpEF的前期表现[8]。性别差异在HF患者中表现为不同的患病特点，女性患者伴随其他疾病（如老年共病）的比例较高，而关于女性HF的研究尚显不足[9]。尽管相应机制还有待进一步研究，但绝经前的高雌激素水平能保护心脏免受心血管危险因素的损害。对左室舒张功能障碍的早期发现和治疗是阻止疾病向HF进展的有效治疗方案[10]。因此，关注绝经与HF的内在联系或许可成为新的研究方向。

2 CKD与HF

心脏和肾脏具有心肾交互作用，当心脏或肾脏疾病存在时，则影响另一器官疾病的发生与发展[11]。据文献报道，在HF患者中，有26%～53%的患者合并CKD[12,13]，而CKD又影响HF的发生与发展。在CKD患者中，有63%患有HF等心血管疾病，而在未合并CKD的人群中，其心血管疾病患病率仅有5.8%。在CKD透析的患者中，有41%死于HF等心血管疾病[14,15]。关于心肾交互作用，目前认为主要有3大机制。（1）血流动力学机制：液体超负荷、水钠潴留、器官灌注不足、末端血管收缩等；（2）神经内分泌机制：肾素血管紧张素醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）激活及交感神经系统激活；（3）心血管疾病相关机制：慢性炎症状态和细胞免疫激活、营养不良与消耗状态、矿物质代谢紊乱、酸碱代谢失衡、贫血等[11]。CKD可引起循环系统中相关因子的系统性改变，进而激活炎症反应，最终导致心肌细胞的僵硬和肥大[16]。其中尿毒症毒素可引起血管功能障碍，其机制包括尿毒症毒素通过刺激白细胞活化和内皮黏附因子表达进而促进炎症反应，炎症和免疫活化增加了血管平滑肌细胞的迁移和增殖。但尿毒症毒素阻碍内皮细胞的增殖，促进内皮祖细胞凋亡，从而损害了血管的修复功能。尿毒症毒素刺激血管平滑肌细胞向成骨细胞样细胞的分化，且通过形成不可逆的交联，抑制了胶原和其他细胞外基质蛋白的降解，造成了血管壁硬度的增加和血管功能障碍[17,18]。

3 绝经后女性CKD患者与HF

绝经后女性CKD患病率较高。一项基于社区的流行病学调查结果显示，绝经后女性中有18.2%出现肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）下降[19]。绝经后女性由于失去了雌激素的保护作用，易出现心血管疾病[20]。同时，在CKD的疾病进程中，由于心肾交互作用，也常出现HF。临床研究表明，绝经后女性雌激素水平下降，增加了CKD患者患左室舒张功能障碍和HFpEF的风险[21]。在健康的绝经期女性中，绝经期激素治疗可增加GFR，保护肾功能。使用激素治疗的绝经女性其左室质量指数会低于其他未使用绝经期激素替代治疗的健康绝经期女性[22]。

大量关于绝经后CKD患者合并HF主要机制的基础研究除了探讨了常见的心肾交互作用机制，即血流动力学与神经内分泌之外，还在尿毒症毒素方面进行了深入而广泛的研究。研究认为，雌激素可通过抑制尿毒症毒素介导的炎症反应保护微血管系统，尤其是通过下调活性氧信号相关的基因的作用[21]。绝经后雌激素水平的降低直接影响了微血管的稳态[23]。雌激素可通过活化损伤部位的血小板凝血功能协助血管的修复。在微血管中，雌激素可对抗尿毒症毒素介导的血小板凝血功能的抑制[24]。已有研究证明，结合型雌二醇可有效治疗尿毒症有关的出血[25]。另一项研究对HF模型小鼠给予雌激素治疗10 d，发现雌激素具有促进血管生成、抑制纤维化的作用，进而抑制HF，起到保护心脏的作用[26]。对于与尿毒症毒素和雌激素表达相关的基因调控改变也有研究报道。有研究筛选了188个基因，这些基因具有共同特点：其表达可被尿毒症毒素上调，同时也可被雌二醇下调。对于暴露于CKD的循环危险因子中的内皮细胞，其增加了与炎症活化和血管生成失调相关的基因的表达。这些有害的病理性基因表达在绝经前可被雌激素的保护作用所抑制，但在绝经期，雌激素的这种保护作用被削弱或消失，进而导致心血管疾病[21]。

4 总结与展望

绝经后女性CKD患者，其HF的发生率升高，往往造成临床上的不良结局。故而，对这一方面的研究具有十分重要的临床意义。但是，其发病机制又十分复杂，既有绝经对心血管疾病的影响，又存在CKD与心血管疾病的关联，多重机制共同作用。然而，绝经后女性CKD患者的特点之一是雌激素减少，继而削弱了雌激素对尿毒症毒素的对抗作用，降低了雌激素对心脏的保护作用。本篇通过文献回顾，汇总分析了多篇研究结果，以期增进对绝经后女性CKD患者合并HF的关注，促进未来新治疗靶点的识别与进一步研究。

【参考文献】

[1] 陈刚，陈宏杰，温俊平. 初潮和绝经年龄与心血管疾病、糖尿病和骨质疏松[J]. 中华内分泌代谢杂志，2014，30(5)：437－440. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.05.019.
Chen G, Chen HJ, Wen JP. Associations of age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30(5): 437－440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.05.019.

[2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al*. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(6): 776－803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.

[3] Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, *et al*. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(9): 755－764. DOI: 10.1007/s00392-011-0305-4.

[4] Ho JE, Lyass A, Lee DS, *et al*. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved *versus* reduced ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(2): 279－286. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828.

[5] Bhuiyan T, Maurer MS. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma[J]. Curr Cardiovasc Risk Rep, 2011, 5(5): 440－449. DOI: 10.1007/s12170-011-0184-2.

[6] Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? [J]. Curr Opin Cardiol, 2011, 26(6): 562－568. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32834b7faf.

[7] Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease[J]. Heart, 2016, 102(14): 1142－1149. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306463.

[8] Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(4): 401－410. DOI: 10.1007/s11897-013-0155-7.

[9] Eisenberg E, Di Palo KE, Piña IL. Sex differences in heart failure[J]. Clin Cardiol, 2018, 41(2): 211－216. DOI: 10.1002/clc.22917.

[10] Duzenli MA, Ozdemir K, Sokmen A, *et al*. The effects of hormone replacement therapy on myocardial performance in early postmenopausal women[J]. Climacteric, 2010, 13(2): 157－170. DOI: 10.3109/13697130902929567.

[11] Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, *et al*. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(10): 610－623.

[12] Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment[J]. Semin Dial, 2012, 25(1): 35－41. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.01011.x.

[13] Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies[J]. Circ Res, 2014, 115(1): 79－96. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922.

[14] Unger ED, Dubin RF, Deo R, *et al*. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 103－112. DOI: 10.1002/ejhf.445.

[15] Lovre D, Shah S, Sihota A, *et al*. Managing diabetes and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(1): 237－257. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.006.

[16] Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, *et al*. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(6): 588－598. DOI: 10.1002/ejhf.497.

[17] Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, *et al*. Does uremia cause vascular dysfunction[J]. Kidney Blood Press Res, 2011, 34(4): 284－290. DOI: 10.1159/000327131.

[18] Mutsaers HA, Engelke UF, Wilmer MJ, *et al*. Optimized metabolomic approach to identify uremic solutes in plasma of stage 3－4 chronic kidney disease patients[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71199. DOI: 10.1371/journal.pone.0071199.

[19] Salve H, Mahajan S, Misra P. Prevalence of chronic kidney diseases and its determinants among perimenopausal women in a rural area of North India: a community-based study[J]. Indian J Nephrol, 2012, 22(6): 438－443. DOI: 10.4103/0971-4065.106035.

[20] 刘冰，曾秋棠，朱元州. 绝经后女性冠心病患者雌激素、C反应蛋白与白介素6水平变化及其关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2010，9(6)：522－524. DOI：10.3969/j.issn.1671-5403.2010.06.010.
Liu B, Zeng QT, Zhu YZ. Levels of plasma estrogen, C-reactive protein and interleukin-6 in postmenopausal female patients with coronary heart disease and their mutual relationship[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(6): 522－524. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2010.06.010.

[21] Pei J, Harakalova M, den Ruijter H, *et al*. Cardiorenal disease connection during post-menopause: the protective role of estrogen in uremic toxins induced microvascular dysfunction[J]. Int J Cardiol, 2017, 238(7): 22－30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.050.

[22] Vitolo E, Comassi M, Caputo MT, *et al*. Hormone replacement therapy, renal function and heart ultrasonographic parameters in postmenopausal women: an observational study[J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(6): 632－637. DOI: 10.1111/ijcp.12597.

[23] Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, *et al*. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(7): 1126－1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.

[24] Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, *et al*. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors[J]. Thromb Res, 2006, 118(3): 417－422. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.032.

[25] Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, *et al*. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3(3): 138－153. DOI: 10.1038/ncpneph0421.

[26] Iorga A, Li J, Sharma S, *et al*. Rescue of pressure overload-induced heart failure by estrogen therapy[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(1). pii: e002482. DOI: 10.1161/JAHA.115.002482.

（编辑：兆瑞臻）