

慢性肾脏病患者脉搏波传导速度检测的临床意义

【作者】 谢晓亮¹ 张凌²

1 北京大学医学部医院全科 (北京 100191)

2 卫生部中日友好医院肾内科 (北京 100029)

【摘要】 脉搏波传导速度 (PWV) 作为一个预测心血管事件和死亡率的独立因子, 尤其适用于终末期肾病 (ESRD) 透析患者。对于慢性肾脏病 (CKD) 尚未接受透析治疗的患者, PWV 与肾小球滤过率 (GFR) 有一定的关联性, 但传统的致血管硬化因素仍是主要因素。在 ESRD 和 CKD 患者治疗中, 通过测量 PWV, 观察动脉僵硬度变化情况, 有助于了解不同药物的疗效。在高危人群中进行 PWV 检测和在一般人群中实施筛检, 对 CKD 的防治有着重要的意义。

【关键词】 慢性肾脏病; 终末期肾病; 脉搏波传导速度

【中图分类号】 R44; R5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0052-04

Clinical significance of pulse wave velocity in chronic kidney disease

【Writers】 Xie Xiao-liang¹ Zhang Ling²

【Abstract】 Pulse wave velocity(PWV)is an independent predictor of cardiovascular events and mortality, especially in hemodialysis patients with end-stage renal disease (ESRD). PWV are correlated with glomerular filtration rate (GFR) for the patients with chronic kidney disease (CKD), who are not yet undergoing dialysis, but the main factors of arteries stiffness are associated with traditional risk factors. Observing arterial stiffness changes by measuring PWV value in the patients with ESRD and CKD can help to understand the efficacy of different drugs. PWV is feasible for cardiovascular risk screening in the general population and it is important for the prevention and treatment of CKD.

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已经成为全球性公共健康问题, 心血管病变是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者一种常见的严重并发症。美国肾脏病基金会研究发现, 心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 占 ESRD 患者死亡原因的 40% ~ 50%, ESRD 患者 CVD 病死率是普通人群的 15 倍。流行病学和临床研究已证实大动脉损害是 ESRD 患者 CVD 高发病率的主要原因, 测量患者动脉僵硬度对心血管危险因素的评估有着尤为重要的意义。脉搏波传导速度 (pulse wave velocity, PWV) 是评估动脉僵硬度的经典参数^[1], 因此, 对于 ESRD 患者, 探索和分析大动脉 PWV, 评估大动脉僵硬度, 对于预测 ESRD 患者全因死亡率和 CVD 死亡率有着重要的临床价值。

1 PWV在评估动脉血管功能与预测心血管事件中的重要作用

研究已经证实 CVD 死亡率和冠状动脉病变严重程度与大动脉僵硬度相关。中央大动脉僵硬度已成为一个预测心血管事件和死亡率的独立因子, 尤其适用于晚期肾病患者、高血压患者、糖尿病患者和老年人。PWV 增快, 提示全身动脉僵硬度升高, 大脑、心血管疾病的发病危险越大。

血管钙化 (vascular calcification, VC) 在 CKD 患者中普遍存在, 可以发生在血管内膜或中膜, 它们都能增加 CKD 患者的死亡率, 并随肾功能的减退和肾脏病的进展而加重。VC 与缺血性心脏病和伴随的心血管死亡危险等不良临床终点事件密切相关^[2]。动脉钙化可导致动脉管壁僵硬度增加, PWV

上升,对成年血液透析患者的早期研究阐明了 25-羟维生素 D 缺乏和动脉僵硬度的关系^[3],血管僵硬度的增加又会导致血管壁的损伤和粥样硬化的形成。在早期 CKD 患者和血液透析患者,通过 PWV 的测量,显示动脉僵硬度与 VC 呈正相关^[4]。因此,大动脉 PWV 的测量可以当做是一种间接量化 VC 的方法。

关于 PWV 预测心血管事件的截断值,国内外也开展了大规模的流行病学研究。国外研究已证实,不论常规的动脉粥样硬化的危险因素(高血压、高血脂、高血糖及吸烟等)如何,肱动脉和踝动脉 PWV (baPWV) 和 Framingham 危险评分和 Pocock 评分都有关联。ROC 分析显示, $> 1400\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 的 baPWV 是用 Framingham 分值进行危险分层和识别罹患动脉粥样硬化性 CVD 患者的独立变量。冠心病患者的 PWV 明显较存在危险因素的非冠心病患者快 ($P < 0.01$),存在危险因素的非冠心病患者的 PWV 较无危险因素存在的健康者快。baPWV 有成为新的心血管危险指标的潜力,它测量方便,具有良好的重复性,既可以用做动脉粥样硬化性 CVD 的指标,也可以作为动脉粥样硬化性血管损害程度的指标,对一般人群进行筛查。我国学者将 baPWV $> 1400\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 有助于区分心脑血管病患者并对其进行危险分层这一结果也写进了《心血管疾病防治指南和共识 2008》^[5]。

2 ESRD患者PWV检测的临床意义

PWV 所反映的主动脉僵硬是 ESRD 患者发生主动脉粥样硬化和心血管事件的危险因素。有研究显示,ESRD 患者 baPWV 不受中央大动脉压反射波的影响,也与左心室结构变化无关,ESRD 患者的 baPWV 越快,其颈动脉粥样硬化程度越严重^[6]。

美国肾脏数据库 (USRDS) 显示,在 ESRD 患者中,38% 死于 CVD,而其中接受肾脏替代治疗的患者 CVD 病死率显著升高, > 65 岁人群中,接受透析的患者 CVD 病死率是普通人群的 5 倍^[7]。在 Chang 等^[8]的研究中发现,常规血液透析患者与常规腹膜透析患者相比,前者的 PWV 值显著高于后者,提示前者血管弹性功能较后者差,并且经超

声心动图检查提示前者心脏舒张功能不全较后者严重。因此,在 ESRD 透析患者中,检测 PWV 既能反映大动脉弹性和心功能状态,也能够预测心血管事件发生的危险。

3 CKD患者PWV检测的临床意义

肾脏疾病早期评估计划 (KEEP) 显示,CKD 患者发生致死或非致死心血管事件的危险远远超过肾病进展的危险^[9]。CKD 患者随着肾功能的减退、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的降低以及各种并发症的产生,在 CKD 早期血管弹性功能就开始减退,血管顺应性下降^[10]。PWV 作为评估中央大动脉僵硬度的经典参数已成为一个预测心血管事件和死亡率的独立因子,尤其适用于 ESRD 透析患者。对于 CKD 尚未接受透析治疗的患者,Townsend 等^[11]选取有代表性的 2564 例慢性肾脏缺血性疾病患者为研究对象,测量大动脉 PWV。多元回归分析显示大动脉 PWV 与年龄、血糖、种族、腰围、血压、性别呈正相关,而与肾功能水平呈负相关。此研究结果表明 PWV 所反映的动脉僵硬是重要的心血管危险因素之一,且与肾功能水平相关,CKD 患者的大动脉 PWV 越快,其肾功能水平越低下。近期有研究通过对 186 例 CKD 患者和 48 例健康人分别测量动脉顺应性指数 (arterial compliance index, ACI) 和 PWV 来评估动脉僵硬度,结果表明 CKD 患者的 ACI 较健康人群低 ($P < 0.01$),而 CKD 患者的 PWV 较健康人群快 ($P < 0.01$)^[12]。可见,高危人群中进行 PWV 检测和在一般人群中实施筛检,对 CKD 的防治有着重要的意义。

CKD 是影响人类健康的慢性进展性疾病之一,病程往往经历数年甚至数十年,也是 CVD 发病及预后不良的危险因素之一,有研究显示社区居民中估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的降低与 PWV 评估动脉僵硬度的增加相关^[13]。GRECC^[14]对 413 例受试者测量 eGFR、测量颈动脉-股动脉脉搏波传导速度 (carotid-femoral PWV, cfPWV)、调查传统心血管危险因素,将其中临床确诊为 CKD 3~5 期的 264 例受试者作为低 GFR 组和未确诊为 CKD 的 149 例受试者作为

高 GFR 组。对各组进行线性回归分析,在校正年龄后, PWV 与收缩压、脉压、糖尿病、体重指数 (BMI) 和心率呈正相关 (所有 $P < 0.0008$)。另外, 在高 GFR 组 ($P = 0.03$) 和全体受试者 ($P < 0.0001$) 中, PWV 与 eGFR 呈负相关。对 413 例全体受试者进行多元回归分析, eGFR 能独立预测 PWV 的变化性 ($P < 0.05$)。但是,在校正年龄后, eGFR 最多只能解释 4% 的 PWV 变化性 (而传统心血管危险因素收缩压、脉压或糖尿病能解释 13% ~ 15% 的 PWV 变化性)。在校正年龄、收缩压、糖尿病、心率和 BMI 后, eGFR 能解释的 PWV 变化性仅仅 $< 1\%$ ($P < 0.0001$)。该研究表明, eGFR 能独立预测 PWV 的变化性, eGFR 降低是肾功能正常或轻度减退人群中动脉僵硬度增加的独立危险因素,但是与传统的心血管危险因素相比, eGFR 没有显示出有意义的临床价值。

国内关于 CKD 患者动脉弹性功能的变化也做了许多研究。CKD 患者的年龄、收缩压和糖尿病是影响患者 PWV 的独立决定因素 ($P < 0.05$), GFR 与动脉弹性功能有一定的关联,传统的致血管硬化因素仍是主要因素^[15]。

4 PWV在ESRD和CKD治疗中的作用

传统的心血管危险因素如高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、肥胖等普遍存在于 CKD 患者中,非传统危险因素如内皮功能失调、骨代谢疾病、氧化应激、微炎症状态、VC 和血管僵硬等作用下也加快了 CKD 患者病程的进展。动脉硬化可以导致单纯收缩压升高、左室肥厚和冠脉灌注降低,这也是 CKD 和 ESRD 患者 CVD 发病率和死亡率异常升高的主要原因。因此,在 ESRD 和 CKD 患者治疗中,可以通过测量 PWV,监测动脉僵硬度变化情况,来了解不同药物的疗效。

高血压与肾脏疾病密切相关,高血压既是慢性肾脏疾病的病因,是加重肾功能恶化的危险因素之一,也是它的合并症之一,严格控制血压可以延缓 CKD 进展和降低 CVD 风险。国内学者认为,对于未接受过降压药物治疗的病人,应首选 CKD 病人“优先使用”的药物,包括血管紧张素转换酶抑制

药 (ACEI) 和血管紧张素受体拮抗药 (ARB),它们既能逆转左室肥厚、减少交感神经兴奋、降低 PWV、提高内皮功能,并减轻氧化应激,也能有效地延缓糖尿病肾病微量白蛋白尿的进展^[16]。Karalliedde 等^[17]采取随机、双盲平行研究方法,将 131 例 2 型糖尿病患者随机分为缬沙坦组 (66 例) 和氨氯地平组 (65 例),观察 24 周,研究 ARB 与 CCB 等效的抗高血压药物对 2 型糖尿病患者的心、肾保护作用及改善主动脉 PWV (aortic pulse wave velocity, Ao-PWV) 的情况,结果显示,缬沙坦组较氨氯地平组患者的 Ao-PWV 明显减慢 ($P = 0.002$),可见,ARB 有独立于血压的改善血管壁弹性的作用。还有研究表明,ESRD 血液透析患者,ACEI 和 ARB 均有改善动脉硬化的作用,并独立于降压作用^[18]。

他汀类药物对动脉僵硬度亦有改善作用。Fassett 等^[19]采取随机双盲安慰剂对照方法,将肌酐清除率 $> 1.36 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的 37 例 CKD 患者随机分为干预组 19 例和对照组 18 例,分别给予阿托伐他汀和安慰剂,观察 3 年,每 9 个月测量 1 次大动脉 PWV。试验发现,大动脉 PWV 在对照组有显著增快 ($P = 0.05$),而在干预组无增快 ($P = 0.1$)。这一研究结果表明,阿托伐他汀使 CKD 患者大动脉僵硬度的增加有效减缓了 41%。

5 通过PWV判断血管病变可能存在的问题

动脉硬化是全身性疾病,仅依靠 PWV 判断血管病变有时候可能不够准确,当患者因血管狭窄或阻塞导致 PWV 减慢,即使动脉有相当的硬化程度, PWV 的数值也有可能仍表现正常,结合踝臂指数 (ankle-brachial index, ABI) 进行综合评估,可能会更准确地检查出多种血管病变的患者。在高危人群中进行 PWV 检测和在一般人群中实施筛检,如果能结合 ABI 进行综合评估,对 CKD 的防治将有重要的意义。

【参考文献】

- [1] Naidu MU, Reddy BM, Yashmaina S, et al. Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique: A pilot study [J]. Biomed Eng Online, 2005, 4:49.

- [2] Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19:213–216.
- [3] Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23:586–593.
- [4] Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients [J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14:105–112.
- [5] 胡大一. 心血管疾病防治指南和共识2008 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 108–109.
- [6] Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, et al. Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease [J]. Hypertens Res, 2005, 28:9–14.
- [7] U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [M]. Bethesda:MD, 2009.
- [8] Chang JH, Yoon SJ, Han SH, et al. The impact of dialysis modality on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease [J]. Renal Failure, 2010, 32:947–953.
- [9] Cullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: Result from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. Arch Intern Med, 2007, 167:1122–1129.
- [10] Chonchol M, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Risk factors for sudden cardiac death in patients with chronic renal insufficiency and left ventricular dysfunction [J]. Am J Nephrol, 2007, 27:7–14.
- [11] Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study [J]. Am J Hypertens, 2010, 23:282–289.
- [12] Wang MC, Wu AB, Cheng MF, et al. Association of arterial stiffness indexes, determined from digital volume pulse measurement and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease [J]. Am J Hypertens, 2011, 24:544–549.
- [13] Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, et al. An association between decreased estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness [J]. Intern Med, 2008, 47:593–598.
- [14] Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, et al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25:853–861.
- [15] 林曰勇, 叶朝阳, 陈锦华, 等. 慢性肾脏病患者的动脉弹性功能相关因素分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 10:891–894.
- [16] 王梅. 高血压与肾脏疾病 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 6:921–923.
- [17] Karalliedde J, Smith A, Deangelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering [J]. Hypertension, 2008, 51:1617–1623.
- [18] Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45:866–874.
- [19] Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, et al. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomised controlled trial [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17:235–241.
- [20] Lacroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial [J]. Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009, 64:559–567.
- [21] Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85:649–650.
- [22] Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3:1542–1547.
- [23] (上接第 17 页)
- the risk of mortality in the general population [J]. Arch Intern Med, 2008, 168:1629–1637.
- [28] Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography [J]. Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:3927–3935.
- [29] Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women [J]. Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:1633–1637.