

## 糖尿病患者肾动脉狭窄支架术的疗效

张奇, 沈卫峰, 张瑞岩, 张建盛, 胡健, 张宪

(上海交通大学附属瑞金医院心脏科, 上海市 200025)

[关键词] 外科学; 糖尿病; 肾动脉; 高血压; 支架;  $\beta_2$ -微球蛋白

[摘要] 目的 评估糖尿病患者肾动脉狭窄支架术后肾功能和血压的变化。方法 入选 43 例糖尿病合并单侧或双侧肾动脉明显狭窄行肾动脉支架术作为糖尿病组, 选择同期 43 例行肾动脉支架术的非糖尿病患者作为对照组。比较两组一般情况、术后肾功能和血压的变化。结果 术前糖尿病组血清肌酐和尿  $\beta_2$ -微球蛋白水平较对照组明显增高(分别为  $135 \pm 17 \mu\text{mol/L}$  比  $107 \pm 31 \mu\text{mol/L}$ ;  $175 \pm 72 \mu\text{g/L}$  比  $139 \pm 57 \mu\text{g/L}$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ), 两组肾动脉狭窄程度、支架术成功率相似。术后 6 个月两组血清肌酐较术前下降, 但糖尿病组血清肌酐水平仍明显高于对照组( $127 \pm 31 \mu\text{mol/L}$  比  $99 \pm 22 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ); 术后 6 个月糖尿病组尿  $\beta_2$ -微球蛋白含量较术前明显下降( $134 \pm 17 \mu\text{g/L}$  比  $175 \pm 72 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ), 但在控制血压获益方面较对照组差(44% 比 71%,  $P < 0.05$ )。结论 糖尿病肾动脉狭窄支架术后肾功能和血压控制改善程度较对照组差。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

### Outcomes After Renal Artery Stenting in Diabetic Patients with Renal Artery Stenosis

ZHANG Qi, SHEN Wei-Feng, ZHANG Rui-Yan, ZHANG Jian-Sheng, HU Jian, and ZHANG Xian

(Department of Cardiology, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Renal Artery; Hypertension; Stent;  $\beta_2$  Micro Globulin

[ABSTRACT] **Aim** To assess the outcomes after percutaneous renal artery stent implantation in diabetic patients with renal artery stenosis. **Methods** Forty-three patients with diabetes mellitus (DM) and severe uni- or bi-lateral renal artery stenosis (luminal diameter narrowing  $\geq 70\%$ ) and receiving renal stent implantation were included (DM group), and another 43 non-diabetic patients undergone renal artery stenting were served as controls. Basic characteristics and the changes in blood pressure and renal function including serum creatinine level, urine  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG) concentration and assessed glomerular filtration rate were compared between two groups at baseline state and at 6 months' follow-up. **Results** Before stenting procedure, patients in DM group had higher serum creatinine ( $135 \pm 17 \mu\text{mol/L}$  vs  $107 \pm 31 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ) and urine  $\beta_2$ -MG levels ( $175 \pm 72 \mu\text{g/L}$  vs  $139 \pm 57 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ). And 31 renal arteries with lumen stenosis  $\geq 70\%$  were stented in the DM group, compared with 39 stents in the control group, and the procedural success rate was 100%. At 6 months' follow-up, creatinine level was decreased in both groups, but remains higher in DM group compared with the control ( $127 \pm 31 \mu\text{mol/L}$  vs  $99 \pm 22 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ). In DM group the urine  $\beta_2$ -MG was significantly decreased after procedure ( $134 \pm 17 \mu\text{g/L}$  vs  $175 \pm 72 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ). Despite conventional medical treatment, blood pressure remains poorly controlled in majority of patients (benefit is 44% in DM vs 71% in control,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Diabetic patients receiving renal artery stenting had a worse prognosis with respect to renal function improvement and blood pressure control than non-diabetic patients.

研究表明,糖尿病患者动脉粥样硬化过程加速,导致冠状动脉、肾动脉等大血管狭窄,并影响机体各系统直径在 100  $\mu\text{m}$  以下的毛细血管和微血管网<sup>[1]</sup>。肾动脉狭窄每年导致 5%~15% 患者发生肾功能衰竭需血液透析,且也是继发性高血压及引起心血管事件的常见原因<sup>[2]</sup>。肾动脉支架术对糖尿病合并肾动脉狭窄患者疗效如何,国内外未见相关报道。本文通过对比分析,旨在对这一领域进行初步探讨。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

2002 年 1 月至 2004 年 12 月,3 521 例行冠状动脉造影患者接受选择性肾动脉造影检查。43 例糖尿病伴肾动脉显著狭窄(管腔狭窄  $\geq 70\%$ )患者入选本研究(糖尿病组),选取同期 43 例年龄、性别匹配的无糖尿病肾动脉狭窄接受支架术患者作为对照组。比较两组一般临床情况、血管造影和肾动脉支架术后血压、肾功能的变化。

#### 1.2 肾动脉支架术

所有患者术前至少 2 天起口服阿司匹林(100 mg/d)、噻氯吡啶(500 mg/d)。冠状动脉造影结束后

[收稿日期] 2005-12-14

[修回日期] 2006-08-24

[作者简介] 张奇,博士,主治医师,主要研究方向为心血管疾病介入及干细胞移植治疗。沈卫峰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,上海市心脏介入质量控制中心主任。张瑞岩,博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为心血管疾病介入治疗。

即刻应用右冠状动脉造影导管行选择性肾动脉造影,运用计算机定量分析法评估肾动脉狭窄程度。各例以标准技术行经皮肾动脉腔内成形术及支架术<sup>[3]</sup>,术前注射肝素 5 000 u。支架术成功定义为残余狭窄< 30%,同时无严重并发症产生(包括死亡、紧急外科手术、术后透析治疗)。使用碘必乐 370 造影剂并于支架术后给予静脉滴注生理盐水持续 12 h [1 mL/(kg·h)],维持尿量> 40 mL/h。术后继续口服噻氯吡啶至少 3 个月,阿司匹林终身应用。

### 1.3 肾功能评估及血压测定

术前及随访期抽外周静脉血以检验血清肌酐水平。血清肌酐检验应用酶测定法(BUN Reagent 试剂, CX5 PRO SYNCHRON 检测系统, BECKM AN)。应用 Cockcroft-Gault 公式<sup>[4]</sup>推算肾小球滤过率,即:

$$\text{肾小球滤过率 (mL/min)} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} \times 0.85 (\text{若为女性}) / (\text{血清肌酐} \times 72)$$

各例留取晨尿 20 mL 测定  $\beta_2$ -微球蛋白含量,采用双抗体放射免疫法(Sir-682 放射免疫  $\gamma$  计数器),正常范围< 160  $\mu\text{g/L}$ 。血压测定前休息至少 15 min,使用袖套式标准血压计,测量双上肢血压并取 3 次平均值。高血压定义为收缩压> 140 mmHg 和/或舒张压> 90 mmHg,和/或使用降压药物治疗<sup>[5]</sup>。

### 1.4 随访

患者术后每 3 个月行专科门诊随访,记录临床不良事件(包括再入院、透析治疗、严重不良心脏事件和靶血管再次血运重建)、治疗药物、血清肌酐、血压等指标。糖尿病组 43 例(100%)、对照组 41 例(95.3%)完成术后 6 个月随访。肾动脉支架术对血压影响参照以下标准<sup>[5]</sup>:治愈为未用任何降压药物情况下,收缩压< 140 mmHg 且舒张压< 90 mmHg;改善为使用同样或减量降压药物情况下收缩压< 140 mmHg 和/或舒张压< 90 mmHg,或在同样或减量降压药物下舒张压降低超过 15 mmHg;无效为术后血压无变化或未达到以上标准;获益包括治愈及改善。

### 1.5 统计学方法

计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $\chi^2$  分析及  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

糖尿病组术前血清肌酐和尿  $\beta_2$ -微球蛋白水平明显高于对照组;肾小球滤过率低于对照组,术前 24 h 尿蛋白定量水平高于对照组,但无统计学意义(表 1)。

表 1. 两组基线资料比较

指 标	糖尿病组	对照组
男/女(例)	28/15	28/15
年龄(岁)	67 $\pm$ 11	68 $\pm$ 9
高血压	100%	100%
高胆固醇	44%	33%
高甘油三酯	19%	26%
吸烟	41%	52%
单支冠状动脉病变	41%	63%
多支冠状动脉病变	59%	37%
左心室射血分数	0.54 $\pm$ 0.09	0.57 $\pm$ 0.04
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	135 $\pm$ 17 <sup>a</sup>	107 $\pm$ 31
肾小球滤过率(mL/min)	52 $\pm$ 17	61 $\pm$ 9
血清尿素氮(mmL/L)	7.0 $\pm$ 1.5	6.3 $\pm$ 0.9
24 h 尿蛋白定量(g/L)	0.25 $\pm$ 0.11	0.19 $\pm$ 0.05
尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\mu\text{g/L}$ )	175 $\pm$ 72 <sup>a</sup>	139 $\pm$ 57

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.2 肾动脉狭窄及支架植入情况

糖尿病组 38 例单侧肾动脉狭窄,5 例双侧肾动脉狭窄,总计植入 48 枚支架(对照组分别为 40 例、3 例和 46 枚支架),术前肾动脉平均狭窄程度和术后狭窄与对照组相似(分别为 81%  $\pm$  17% 比 78%  $\pm$  19%, 11%  $\pm$  9% 比 13%  $\pm$  11%,  $P$  均> 0.05),11 例直接植入肾动脉支架(对照组 9 例)。各例肾动脉支架术均获得成功,术中、术后无严重并发症。

### 2.3 肾功能

两组患者术后 48 h 接受血清肌酐测定,无造影剂肾病<sup>[6]</sup>(血清肌酐> 基础测定值 50% 或绝对值增加> 88.4  $\mu\text{mol/L}$ )发生。术后 6 个月随访发现,糖尿病组患者血清肌酐较术前轻度下降,但仍明显高于对照组;尿  $\beta_2$ -微球蛋白明显下降,与对照组比较无统计学意义;肾小球滤过率较术前轻度增加,但仍明显低于对照组(表 2)。

表 2. 术后 6 个月肾功能随访情况

指 标	糖尿病组 (n=43)		对照组 (n=43)	
	术前	术后	术前	术后
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	135 $\pm$ 17	127 $\pm$ 31 <sup>a</sup>	107 $\pm$ 31	99 $\pm$ 22 <sup>b</sup>
肾小球滤过率(mL/min)	52 $\pm$ 17	55 $\pm$ 26 <sup>a</sup>	61 $\pm$ 9	66 $\pm$ 11
尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\mu\text{g/L}$ )	175 $\pm$ 72	134 $\pm$ 17 <sup>b</sup>	139 $\pm$ 57	141 $\pm$ 28

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组术后比较; b 为  $P < 0.05$ , 与同组术前比较。

### 2.4 血压和临床不良事件

糖尿病组术后 6 个月血压控制获益低于对照组

(44%比71%,  $P=0.04$ ), 9例因冠状动脉支架术后复发胸痛再入院复查造影, 3例冠状动脉支架再狭窄予再次介入治疗, 肾动脉支架均无再狭窄。对照组术后6个月无再入院事件, 两组随访期间均无死亡发生。

### 3 讨论

糖尿病肾病已成为近年来医学研究的重点之一, PAS(高碘酸-Schiff)阳性糖化血浆蛋白的异常漏出、细胞外基质的增厚和内皮细胞、系膜及平滑肌细胞体积增大和数量增加是导致糖尿病患者肾脏微血管障碍和肾功能不全的主要原因。同时, 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄在高血压、肾功能不全及伴有其他动脉硬化表现患者中常见。国外研究表明, 2型糖尿病伴高血压患者肾动脉狭窄发生率约为17%<sup>[7]</sup>。肾动脉狭窄程度和肾单位受损数量相关。有研究表明, 严重的肾动脉狭窄可导致慢性肾脏缺血, 并发展成“缺血性肾病”及慢性肾功能不全<sup>[8]</sup>。另外, Rundback等<sup>[4]</sup>研究报道, 约10%~20%肾动脉狭窄患者在粥样斑块进展过程中将发生肾功能不全, 约15%患者发生肾动脉完全阻塞。Alhadad等<sup>[9]</sup>研究表明, 经皮腔内肾动脉成形术治疗肾血管疾病, 术后30天病死率(2%)显著低于外科血管旁路手术(9%,  $P<0.001$ ), 且对长期生存率有益( $P<0.01$ ), 术后4个月两种治疗方法均显著改善患者血压, 患者降压药物使用减少, 但血清肌酐水平无变化。Xue等<sup>[10]</sup>入选了130例肾动脉狭窄患者, 应用经皮腔内肾动脉成形术、支架植入术及外科旁路手术治疗, 结果表明, 三种治疗方法成功率和并发症发生率分别为91%、98%和92%, 13%、16%和38%; 术后12个月动脉平均压下降程度相似, 血清肌酐水平较治疗前均无明显变化。

以往研究<sup>[11]</sup>表明, 经皮腔内肾动脉成形术及支架植入术创伤小、成功率高, 能明显改善患者肾功能及血压。肾动脉支架植入后6个月, 分别有73%和80%患者在降低血清肌酐和改善肾小球滤过率方面获益, 67%患者在血压控制上获益。本文结果表明, 糖尿病肾动脉狭窄患者接受肾动脉支架术后6个月尿 $\beta_2$ -微球蛋白较术前明显下降, 血清肌酐无明显变化, 且后者仍明显高于对照组; 术后6个月血压控制也较对照组差。尽管本文糖尿病患者24h尿蛋白定量均在正常范围(无糖尿病肾病诊断), 但这可能和糖尿病患者长期高血糖状态对肾脏微循环损伤有一定关系。研究表明, 即使在尿白蛋白正常期, 已有

肾小球基底膜增厚和系膜基质增加<sup>[12]</sup>。尿 $\beta_2$ -微球蛋白作为反映肾小管功能的特异性指标之一<sup>[13]</sup>, 在本研究随访期两组患者均明显降低, 提示肾动脉血运重建对肾小管具有有益作用。各例术后肾小球滤过率无明显变化可能和对侧肾脏的代偿功能有关<sup>[14]</sup>。

总之, 肾动脉狭窄、高血压和肾功能三者关系复杂, 肾动脉狭窄可单独发生或/和后两者同时存在<sup>[15]</sup>。目前对肾动脉狭窄的治疗多热衷于解除狭窄病变, 但部分患者在狭窄解除后肾功能及血压仍无变化, 具体原因尚未完全明确, 可能与并存的肾实质性损害有关<sup>[11]</sup>。本研究结果发现, 糖尿病患者肾动脉介入治疗后无论在肾功能改善或血压控制获益方面均较对照组差, 高血糖后肾实质损害可能是造成这一结果的原因。从而进一步提示, 肾动脉狭窄介入治疗应尽量在发生不可逆肾实质损害前进行。

### [参考文献]

- [1] 张奇, 沈卫峰, 张建盛, 张大东, 张瑞岩, 吕安康, 等. 早期糖代谢异常对冠状动脉血流储备的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29: 577-579
- [2] 张奇, 沈卫峰, 张瑞岩, 张建盛, 胡健, 张宪, 等. 连续847例冠状动脉造影术后即刻行选择性肾动脉造影临床总结[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11: 254-256
- [3] 邢惠莉, 沈卫峰, 张奇, 张瑞岩. 冠心病患者的肾动脉狭窄及介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 266-268
- [4] Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials [J]. *Circulation*, 2002, 106: 1572-585
- [5] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [J]. *Hypertension*, 2003, 43: 1206-252
- [6] Sandler CM. Contrast agent induced acute renal dysfunction, is iohexanol the answer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 551-553
- [7] Valabhji J, Robinson S, Poulter C, Robinson AC, Kong C, Henzen C, et al. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23: 539-543
- [8] Safian RD. Atherosclerotic renal artery stenosis [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2003, 5: 91-101
- [9] Alhadad A, Ahle M, Ivancev K, Gottsater A, Lindblad B. Percutaneous transluminal renal angioplasty (PTR) and surgical revascularization in renovascular disease: a retrospective comparison of results, complications, and mortality [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 27: 151-156
- [10] Xue F, Bettmann MA, Langdon DR, Wivell WA. Outcome and cost comparison of percutaneous transluminal renal angioplasty, renal arterial stent placement, and renal arterial bypass grafting [J]. *Radiology*, 1999, 212: 378-384
- [11] 张奇, 沈卫峰, 张瑞岩, 张建盛, 胡健, 张宪. 肾动脉狭窄支架术对肾功能、血压的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 138-140
- [12] Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1995, 18: 256-271
- [13] 倪钧, 沈卫峰, 张瑞岩, 胡健, 张奇, 谢静远. 冠心病患者肾动脉介入治疗后尿微球蛋白的变化[J]. 中华内科杂志, 2004, 43: 22-25
- [14] Perkovi V, Thomson KR, Becker GJ. Factors affecting outcome after percutaneous renal artery stent insertion [J]. *J Nephrol*, 2002, 15: 649-654
- [15] Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 431-442

(此文编辑 许雪梅)