

慢性肾功能减退与冠心病患者冠状动脉病变严重程度及远期预后的关系

董铁铸¹, 罗东雷¹, 郭靖涛¹, 周江¹, 王玉慧²

(1. 承德市中心医院心内科, 2. 承德市中心医院肾内科, 河北省承德市 067000)

[关键词] 慢性肾功能减退; 冠心病; Gensini 评分; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 探讨慢性肾功能减退(CRF)与冠心病患者冠状动脉病变严重程度及远期预后的关系。**方法** 选择行冠状动脉支架植入的冠心病患者 776 例。依据患者基础肾功能水平将所有患者分为无慢性肾功能减退组 241 例(无 CRF 组)和慢性肾功能减退组 535 例(CRF 组)。比较两组临床特点、冠状动脉病变情况及 1 年主要不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 与无 CRF 组比较, CRF 组患者冠状动脉狭窄程度明显加重, 表现为病变冠状动脉支数更多($P < 0.001$), 冠状动脉三支病变比例更高($P < 0.001$)和 Gensini 评分更高($P < 0.001$)。CRF 组患者 1 年 MACE 发生率高于无 CRF 组($P = 0.014$)。多因素 Cox 回归分析显示 CRF 是冠心病患者 1 年 MACE 发生的危险因素。**结论** 冠心病合并 CRF 患者冠状动脉病变更为严重, 且 CRF 是预测冠心病预后的重要指标之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between chronic renal failure and the severity of coronary artery disease on the long-term prognosis of patients with coronary heart disease

DONG Tiezhu¹, LUO Donglei¹, GUO Jingtao¹, ZHOU Jiang¹, WANG Yuhui²

(1. Department of Cardiology, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Nephrology, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] chronic renal failure; coronary heart disease; Gensini score; major adverse cardiovascular events

[ABSTRACT] **Aim** To retrospectively investigate the relationship between the severity and long-term prognosis of coronary heart disease (CHD) and chronic renal failure (CRF). **Methods** 776 patients with CHD undergoing coronary artery stent implantation were selected. All patients were divided into two groups with or without CRF according to their basic kidney function level, among which 535 cases were in the CRF group and 241 cases were in the CRF-free group. Clinical characteristics, coronary artery lesions and 1-year incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the degree of coronary artery stenosis in the CRF group was significantly worse, with more coronary artery number of lesions ($P < 0.001$) and higher proportion of coronary artery three-vessel lesions ($P < 0.001$) and higher gensini scores ($P < 0.001$). The 1-year MACE incidence was higher in the CDK group than in the control group ($P = 0.014$). Multivariate Cox regression analysis showed that CRF was a risk factor for 1-year MACE occurrence. **Conclusion** CHD patients with CRF have more severe coronary artery stenosis, and CRF is an important index to predict the prognosis of CHD.

近年来,慢性肾功能减退(chronic renal failure, CRF)在冠心病发生发展中的作用受到越来越多的关注^[1-2]。这两种疾病之间的关系很复杂。在没有冠心病传统危险因素的轻度慢性肾功能减退患者

中,冠状动脉疾病、左心室肥厚、慢性心力衰竭和中风的发病率显著增加,CRF 患者尤其是终末期肾病患者的冠心病发病率和死亡率显著增加^[3-5]。因此,CRF 患者发生心血管疾病的风险可能会更为严

[收稿日期] 2020-03-21

[修回日期] 2020-05-27

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题(20181168)

[作者简介] 董铁铸,主治医师,研究方向为心血管病防治,E-mail 为 892232528@qq.com。通信作者王玉慧,硕士,副主任医师,研究方向为慢性肾脏病及造影剂肾病,E-mail 为 eulogy6687@163.com。

重和更早发生。即使是轻微的肾损害也应该被认为是冠心病的高危因素^[6]。目前,CRF 如何影响冠心病冠状动脉狭窄的严重程度和预后尚未有大样本报道。本研究通过分析该类患者临床及随访资料,探讨 CRF 对冠心病患者冠状动脉狭窄及远期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续选择于 2010 年 1 月至 2017 年 12 月在本院首次行药物洗脱支架置入术出院的冠心病患者。本文是回顾性观察研究,对患者无干预措施,主要回顾患者临床资料,因此在保证不泄露患者隐私和不影响患者治疗的前提下,本研究方案经本医院伦理委员会批准并知情同意豁免。

纳入标准:(1)经冠状动脉造影明确诊断为冠心病;(2)首次行药物洗脱支架置入术;(3)入院时确诊慢性肾功能减退;(4)配合随访。

排除标准:(1)曾接受过冠状动脉介入治疗或冠状动脉搭桥手术的患者;(2)同时植入裸金属支架和药物洗脱支架的患者;(3)急性肾功能减退或慢性肾脏疾病患者,需要长期定期血液透析和腹膜透析;(4)患有需要紧急冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征;(5)病历收集不全。

共 776 例患者符合纳入标准,其中男性 557 例(71.8%),女性 219 例(28.2%),平均年龄(63.3 ± 10.9)岁。根据是否合并 CRF 分为两组,CRF 组 535 例(68.9%),无 CRF 组 241 例(31.1%)。收集患者临床资料包括病史、症状、体征及各项检查结果。

1.2 诊断标准

1.2.1 冠心病诊断标准 经两位及以上心血管介入专业医师冠状动脉造影,判定至少一支左主干、前降支、回旋支、右冠状动脉或其分支的血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 。统计累及 3 支病变(2 个病变累及左前降支和左旋支)患者例数。

1.2.2 慢性肾功能减退诊断标准 根据改良 MDRD 公式^[7]估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)。以 $eGFR < 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为慢性肾功能减退。

1.3 冠状动脉狭窄 Gensini 评分标准

用 Gensini 积分系统定量评价冠状动脉狭窄程度^[8]。冠状动脉狭窄 $< 25\%$ 得 1 分,26%~50%得 2 分,51%~75%得 4 分,76%~90%得 8 分,91%~99%得 16 分,100%得 32 分。根据 Gensini 评分标

准,将冠状动脉狭窄的不同节段乘以相应的系数。每例患者的冠状动脉狭窄评分为各分支评分之和。

1.4 主要不良心血管事件随访

所有患者通过电话、门诊或(和)再住院完成随访,随访时间 2~12 月,随访观察主要复合终点事件,记录出院后 1 年内主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率。MACE 被定义为全因死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中(短暂性脑缺血发作、脑梗死、脑出血)和血运重建(溶栓、支架置入、搭桥)事件的复合终点。

1.5 统计学方法

SPSS19.0 统计软件进行统计分析。数据用($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数)表示,组间比较用独立样本 t 检验或非参数秩和检验。计数资料用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier 法分析累积生存率,同时采用多因素 Cox 回归分析患者支架植入术后随访 1 年 MACE 发生的预测因素。采用双侧检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较

两组患者在男性、吸烟史、糖尿病、高脂血症史和肥胖方面差异没有显著性。与无 CRF 组比较,CRF 组年龄大,高血压、脑血管病史比例高($P < 0.05$)。CRF 组患者尿酸和肌酐水平明显高于无 CRF 组,而血红蛋白、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平差异无显著性。与无 CRF 患者比较,CRF 患者冠状动脉病变狭窄程度更严重($P < 0.001$),三支病变比例更高($P < 0.001$),Gensini 评分更高($P < 0.001$,表 1)。

2.2 两组患者 MACE 事件的比较

接受 1 年随访,并完成 MACE 观察者为 717 例,随访率为 92.4% (717/776)。CRF 组 MACE 发生率明显高于无 CRF 组。两组全因死亡率差异无显著性,但 CRF 组非致命性心肌梗死、非致命性卒中和靶血管重建明显高于非 CRF 组($P < 0.05$;表 2)。

2.3 MACE 事件的多元 Cox 回归分析

以 1 年随访期内是否发生 MACE 事件为因变量,多个危险因素及相关实验室指标为自变量,评价患者随访 1 年 MACE 发生的预测因素(表 3)。Cox 回归分析结果表明,CRF ($HR = 1.997, P = 0.038$)是 MACE 事件发生的影响因素。

表 1. 两组患者基线资料的比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

因素	无 CRF 组 (n=241)	CRF 组 (n=535)	P
年龄(岁)	57.5±10.0	65.6±10.4	<0.001
男性[例(%)]	178(73.9)	379(70.8)	0.387
吸烟史[例(%)]	134(55.6)	257(48.0)	0.051
高血压史[例(%)]	151(62.7)	398(74.4)	0.001
高脂血症史[例(%)]	135(56.0)	338(63.2)	0.058
糖尿病史[例(%)]	68(28.2)	175(32.7)	0.212
脑血管病史[例(%)]	20(8.3)	87(16.3)	0.003
肥胖史[例(%)]	44(18.3)	110(20.6)	0.457
血红蛋白(g/L)	140.4±15.3	138.5±15.5	0.123
尿酸(mmol/L)	302.6±75.1	347.8±85.9	<0.001
肌酐(mmol/L)	71.9±19.6	97.8±28.0	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	105.0±14.9	72.0±13.2	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.79±1.72	5.60±1.48	0.125
甘油三酯(mmol/L)	1.52±1.01	1.60±0.87	0.296
总胆固醇(mmol/L)	4.63±0.92	4.64±0.97	0.893
LDLC(mmol/L)	2.74±0.77	2.84±0.79	0.097
病变支数(支)	1.87±0.82	2.14±0.82	<0.001
三支病变[例(%)]	67(27.8)	222(41.5)	<0.001
Gensini 评分	27(12,53)	36(18,65)	<0.001

表 2. 两组患者 MACE 事件的比较

Table 2. Comparison of MACE in two groups

指标	无 CRF 组 (n=218)	CRF 组 (n=499)	P
MACE[例(%)]	22(10.1)	86(17.2)	0.014
全因死亡[例(%)]	4(1.8)	12(2.4)	0.635
非致死性心肌梗死[例(%)]	7(3.2)	34(6.8)	0.056
非致死性卒中[例(%)]	9(4.1)	36(7.2)	0.117
靶血管重建[例(%)]	14(6.4)	69(13.8)	0.004

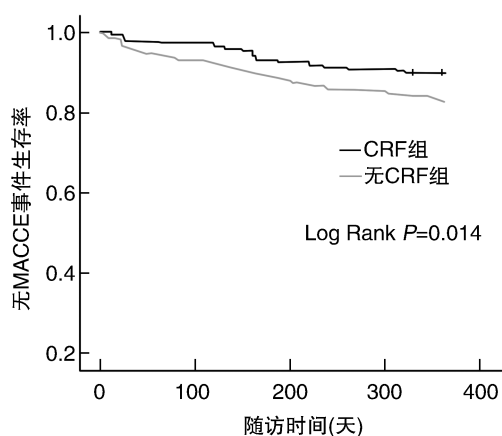


图 1. CRF 对冠心病患者远期 MACE 预后的影响

Figure 1. The effect of CRF on the long-term prognosis of MACE in patients with coronary artery disease

表 3. MACE 事件的多元 Cox 回归分析

Table 3. Multivariate Cox regression analysis of MACE events

因素	HR	95% CI	P
CRF	1.997	1.039 ~ 3.841	0.038
男性	0.811	0.476 ~ 1.254	0.446
年龄	1.018	0.990 ~ 1.048	0.207
吸烟	1.370	0.789 ~ 2.378	0.263
高血压	1.579	0.884 ~ 2.823	0.123
高脂血症	0.728	0.423 ~ 1.253	0.252
糖尿病史	0.836	0.436 ~ 1.602	0.588
脑血管病史	0.869	0.382 ~ 1.979	0.738
血红蛋白	1.004	0.984 ~ 1.024	0.703
尿酸	0.997	0.993 ~ 1.000	0.059
甘油三酯	0.990	0.703 ~ 1.395	0.953
总胆固醇	1.521	0.845 ~ 2.740	0.162
LDLC	0.609	0.295 ~ 1.255	0.179
肥胖	0.448	0.199 ~ 1.009	0.053

3 讨论

本研究结果表明,冠心病合并 CRF 患者冠状动脉病变较严重,远期预后较差。这些结果与文献^[9]相似,提示 CRF 是冠心病支架置入术后主要不良心血管事件的重要预测因子。

慢性肾功能减退在多方面影响冠状动脉疾病和临床预后。肾损害患者可能从肾病开始就长期接触心血管危险因素^[3]。可能的机制如下^[10-11]: (1)微炎症:肾功能减退患者存在全身性微炎症。微炎症的实质是免疫炎症,而动脉粥样硬化是血管壁的微炎症;(2)氧化应激;(3)内皮功能障碍;(4)脂代谢紊乱;(5)尿毒症毒素、同型半胱氨酸、糖基化产物、蛋白质氧化终产物、钙磷代谢异常、不对称二甲基精氨酸、高尿酸血症刺激加上慢性肾功能减退患者本身代谢紊乱等因素均增加血管内皮损伤;(6)肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和高血压。研究人员提出,慢性肾脏病患者有许多影响心血管疾病预后的传统危险因素,如高血压、糖尿病、血脂异常,而同时合并其他常见的非传统危险因素,如高同型半胱氨酸血症、钙磷代谢紊乱、血尿酸升高均引起氧化应激和炎症反应标记物水平升高^[12]。一般认为,多种危险因素的存在会导致叠加或倍增效应,从而促进血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化的发展^[11]。

对3 513例冠心病患者的调查显示,慢性肾脏病的发病率高达24.8%^[13]。与无慢性肾脏病患者比较,冠心病合并慢性肾脏病患者的高血压发病率较高(49.5%比42.8%),提示慢性肾脏病患者患冠心病的风险更大,预后更差。Ryoo等^[14]研究了53 221例韩国男性,Framingham风险评分用于预测10年冠状动脉事件的发生率,通常分为3个级别10%(低)、10%~19%(中)和>20%(高),多因素Logistic回归分析显示,慢性肾病患者患冠心病的风险较高,提示慢性肾病与韩国男性患冠心病的风险独立相关。

本研究对冠心病合并肾功能减退患者进行随访发现,不良心血管事件的比例明显增加。有研究同样发现老年慢性肾功能减退患者发生冠状动脉综合征时,心肌缺血可导致严重心律失常或其他心脏事件^[15]。多元回归分析表明CRF是随访期心血管不良事件发生的独立危险因素。可能由于病例选择的原因,糖尿病和高血压因素被排除在模型之外,低密度脂蛋白胆固醇水平也可能被低估。利用肾功能减退的特殊病理因素加速心血管疾病的恶化,包括钙磷代谢紊乱加重血管钙化、交感神经系统长期慢性激活和系统血管收缩因子失衡^[16]。慢性肾功能减退是老年冠心病患者心血管不良事件的预测因素之一。

[参考文献]

- [1] 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(2): 137-147.
- [2] Wison S, Foo K, Cunningham J, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(9): 1051-1054.
- [3] 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.
- [4] Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Chronic kidney disease prognosis, age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease [J]. *JAMA*, 2012, 308(22): 2349-2360.
- [5] Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease [J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(4): 163-167.
- [6] Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, et al. Impact of reduced renal function on prognosis in Japanese patients with coronary artery disease: a prospective cohort of Shinken Database 2007 [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(10): 920-926.
- [7] 贾珂珂, 杨硕, 乔蕊, 等. 估算肾小球滤过率公式在体检人群中的应用评价 [J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(1): 9-13.
- [8] Avci A, Fidan S, Tabakci MM, et al. Association between the Gensini score and carotid artery stenosis [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(5): 639-645.
- [9] Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure [J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(4): 209-213.
- [10] McCullough PA, Li S, Jurkowitz T, et al. Investigators, chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(2): 277-283.
- [11] Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(1): 47-55.
- [12] Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial [J]. *BMJ*, 2006, 332(7555): 1426.
- [13] Liu H, Yu J, Chen F, et al. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China [J]. *Heart Vessels*, 2007, 22(4): 223-228.
- [14] Ryoo JH, Kim SG, Suh BS, et al. Relationship between chronic kidney disease and risk of coronary heart disease in Korean men [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(6): 753-758.
- [15] Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 1121-1129.
- [16] 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.

(此文编辑 朱雯霞)