

• 综述与专论 •

肾动脉狭窄血运重建的治疗现状及发展趋势

孟雅琪¹, 刘艳阳^{1*}, 田海萍¹, 李婷²



扫描二维码
查看原文

【摘要】 肾动脉狭窄(RAS)为一侧或双侧肾动脉管腔直径减小,可引起肾血管性高血压、缺血性肾病、闪烁性肺水肿等多个系统病变,随诊断水平的提高其越来越受到重视。近年来对于RAS的治疗方法仍不甚明确,血运重建效果有待考量且为相关学科研究热点。本文分析了血运重建在部分研究中效果欠佳的原因和机制,归纳了近年来改善血运重建效果不佳的策略及该领域的新兴辅助治疗方法,强调了患者筛选的重要性,旨在为肾动脉血运重建治疗提供更多的参考资料,为未来临床患者的筛选及治疗有效性的提高提供未来可研究的方向。

【关键词】 肾动脉;肾动脉狭窄;经皮腔内肾血管成形术;经皮肾血管重建术;综述

【中图分类号】 R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0507

孟雅琪,刘艳阳,田海萍,等.肾动脉狭窄血运重建的治疗现状及发展趋势[J].中国全科医学,2023,26(11):1404-1410. [www.chinagp.net]

MENG Y Q, LIU Y Y, TIAN H P, et al. Revascularization in renal artery stenosis: current treatments and outlook [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (11) : 1404-1410.

Revascularization in Renal Artery Stenosis: Current Treatments and Outlook MENG Yaqi¹, LIU Yanyang^{1*}, TIAN Haiping¹, LI Ting²

1. Cardiovascular Department, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

2. Ulanqab Central Hospital, Ulanqab 012000, China

*Corresponding author: LIU Yanyang, Chief physician; E-mail: lyanyang@163.com

【Abstract】 Renal artery stenosis (RAS) refers to the reduction of lumen diameter of one or both renal arteries, which can cause multiple systemic lesions such as renovascular hypertension, ischemic nephropathy and flash pulmonary oedema. RAS has been attached importance with the improvement of diagnostic level. However, there are still no precise treatments for RAS. As for revascularization, its effect on RAS needs to be evaluated further, and it is also a hot research area. We analyzed the causes and mechanisms regarding the suboptimal effect of renal artery revascularization in some studies, summarized the strategies and neoadjuvant therapies that recently used to improve the effect of renal artery revascularization, with highlights on the importance of selection of patients for the treatment, providing evidence for guiding renal artery revascularization, and for choosing directions in research on patient selection for the treatment and the improvement of treatment effectiveness.

【Key words】 Renal artery; Renal artery stenosis; Percutaneous renal angioplasty; Renal artery revascularization; Review

肾动脉狭窄(RAS)是继发性高血压的常见原因,由粥样硬化性肾动脉狭窄(ARAS)、纤维肌性发育不良(FMD)、大动脉炎等疾病引起,与原发性高血压病(EH)相比,可影响全身多个脏器,甚至导致缺血性肾病,严重危害患者生活质量^[1]。近年来,RAS的治疗仍是热点讨论问题,既往多项随机对照研究中,相比

于单独使用最佳药物治疗(BMT),经皮腔内肾血管成形术(PTRA)与BMT联合应用的临床获益未见明显增加,在少数病例中甚至出现了手术相关并发症,但上述研究结果可能受到样本选择不当、样本缺乏代表性、数据分析方式不准确等多种因素影响^[2-5]。目前学者们逐渐将目光投向血运重建本身,探讨其在RAS中所发挥的作用、治疗效果以及可发展的新兴领域。本文就近年来RAS血运重建的治疗现状、治疗效果、治疗效果不佳的机制、改进策略及前景展望做一综述,旨在为RAS血运重建的治疗效果以及患者获益情况提供理论依据。

本文以“肾动脉狭窄”“经皮腔内肾血管成形术”“经皮肾血管重建术”“炎症因子”“线粒体保护”“内皮功能障碍”“间充质干细胞”

基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(202201283)——单中心肾动脉狭窄患者流行病学研究及预后分析

1.010050 内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古医科大学附属医院心血管内科

2.012000 内蒙古乌兰察布中心医院

*通信作者:刘艳阳,主任医师;

E-mail: lyanyang@163.com

本文数字出版日期:2022-11-04

为检索词,检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献服务系统数据库,以“renal artery stenosis”“percutaneous renal angioplasty”“renal artery revascularization”“mitochondrial damage”“endothelium structure”“atherosclerotic renal artery stenosis”“mesenchymal stromal cell”为英文检索词,检索PubMed、Web of Science数据库,检索时间为数据库建立至2022年4月。采用联合检索。文献纳入标准:关于RAS血运重建术治疗的相关论文,包括临床研究、基础研究及文献分析。文献排除标准:(1)数据记录不详细,论点论据不充分;(2)文献年代久远,文献质量差;(3)无法获取全文,重复发表的文章。本文最终纳入文献57篇。

1 RAS血运重建的治疗现状

1.1 流行病学现状 RAS的最常见病因为ARAS,占总体RAS患者人数的5%~10%,与男性、高血压、吸烟、糖尿病、慢性肾脏病(CKD)、主-髂动脉闭塞疾病和冠状动脉疾病等因素相关;病因为FMD及大动脉炎的患者则相对少见,FMD常见于青年高血压患者(女性多见,占80%~90%)。少于10%的RAS患者在5年内可进展为肾动脉高度狭窄或闭塞,单侧RAS患者肾功能恶化较为少见(2年内的发病率为3%),但双侧RAS患者或单肾患者肾功能恶化发生率较高(2年内的发病率分别为18%和55%)^[6]。为提高患者生活质量,需着力探索能够缓解RAS的完善治疗方案。

1.2 既往研究 目前临床工作中对于RAS的治疗仍处于探索阶段,血运重建的实施与否仍颇受关注,近年来完成的几项前瞻性随机对照试验研究未能准确评估PTRA的疗效,在学术界的评价褒贬不一。肾动脉病变血管成形术和支架术(ASTRAL)试验^[3]未发现血运重建有价值的临床获益,且发现其存在较大风险,接受血运重建的患者中9%发生了围术期并发症(包括严重的心肺疾病及血管病变),但因该试验纳入患者的诊断标准不明确,其结论争议性较大,可参考性有限;BAX等^[4]开展的研究也提出血运重建后未见明显肾功能改善,且会导致少数患者出现明显的手术相关并发症,但该研究患者人群选择有误,纳入了大量狭窄程度<70%的患者,该类患者自身并非行血运重建治疗的合适人群;随后的肾动脉粥样硬化病变的心血管结局(CORAL)试验^[5]认为对于患有ARAS合并高血压或CKD的患者,PTRA在预防心肾病变进展方面没有明显获益,但这些高血压患者的选择上存在主观局限性,其血压水平及降压药物使用数量没有达到严格的纳入标准,研究结果有待验证。随着近年来临床对于RAS重视度的提升,国内外开始着重探究RAS治疗方案的选择,目前可受益患者的筛选及改善患者筛选效果的辅助手段成为重中之重。

2 RAS血运重建的治疗效果

2.1 临床研究现状 对于RAS的血运重建治疗,在面对一部分阴性结果的试验后,研究者在此基础上开展了一系列临床研究,一定程度上证实了PTRA治疗RAS在临床上的可行性。PRAJAPATI等^[7]发现合并RH的ARAS患者接受肾动脉血运重建治疗后,血压可达到有效控制。CHEN等^[8]的研究也证实,PTRA联合BMT可改善ARAS患者的血压情况,但在改善卒中、肾脏事件、心脏事件等方面的证据不足。COURAND等^[9]完成的一项回顾性研究表明,ARAS血运重建术可明显降低真性RH患者的日间动态血压(dABP)。上述试验研究结果提示,RAS治疗的选择应在多学科分析后,以病例个案为基础制定个性化治疗方案。

2.2 血运重建并发症 在评估PTRA治疗可能带来获益的同时,需认识到其存在的围术期并发症问题,包括动脉粥样硬化、肾动脉或主动脉夹层、肾动脉破裂和造影剂肾病(CIN),据报道,动脉夹层或破裂的累积风险为4%^[10],需在临床工作中加以重视。

2.3 细胞及动物水平证据 细胞结构上来讲,采用PTRA确保肾动脉通畅可能是一种有效的治疗方案,可以保护线粒体结构,并减轻RAS肾脏的实质损伤和功能障碍。FARAHANI等^[11]培养了合并有代谢综合征(MetS)和RAS的雌性家猪作为研究对象(此两种疾病相结合,可放大RAS对肾线粒体损伤和肾功能障碍的影响^[12]),对PTRA组和对照组进行对比发现,PTRA组能够增加猪的肾脏体积、肾血流量(RBF)和肾小球滤过率(GFR),并降低血清肌酐水平,减少线粒体损伤,增加线粒体含量,改善肾小管细胞损伤和线粒体肿胀情况,减少线粒体嵴重塑,进而减轻肾小管损伤和肾小管间质纤维化,增加肾皮质微血管(MV)和肾小管周围毛细血管的密度,该团队随后的研究也证实了PTRA可减轻猪的心肌线粒体结构损伤、改善心脏线粒体功能,进一步改善心肌细胞损伤、心脏舒张功能和缺血性肾功能^[13]。上述结果均表明PTRA治疗后肾动脉通畅性的恢复改善了狭窄后肾脏的MV结构,保留了线粒体的形态和功能,一定程度上缓解肾损伤。以上实验基于动物实验,存在观察时间较短、疾病诱导时间短等局限性,且临床RAS程度、肾脏损伤程度不同于实验猪身上的急性实验(急性实验时肾脏短时间内功能改变,在解除狭窄后肾功能可部分恢复),但仍可提示PTRA治疗可能对于未来RAS患者的肾功能恢复存在可观效果,值得进一步研究论证。

3 肾动脉血运重建效果不佳的机制探讨

3.1 炎症通路激活 炎症通路的激活在ARAS的发生、发展中发挥核心作用,RAS导致的肾脏长期灌注不足将通过激活炎症信号通路诱导氧化应激,通过调节生长

因子的产生和活性,致胶原沉积、基质积聚、血管纤维化、MV 消退和肾瘢痕形成等,加速肾内损伤和纤维化。ARAS 作为一种持续进展性疾病,最初由血管狭窄致血流减少引起 GFR 下降及肾功能受损,随着病情进展,这一可逆性机制逐渐由活动性炎症激活、氧化应激和间质纤维化相关的进行性损伤所取代,导致 RAS 血运重建治疗效果不佳^[14]。

EIRIN 等^[15]研究发现,与正常者和 EH 患者相比,狭窄肾静脉 (STK-RV) 患者中炎症标志物人单核细胞趋化因子 1、白介素 6、 γ 干扰素、肿瘤坏死因子 α 和可溶性肿瘤坏死因子受体 1 的净释放升高,白介素 10 净释放量降低。WANG 等^[16]观察到 ARAS 患者中细胞周期阻滞标志物天然人成纤维细胞基质金属蛋白酶抑制物 2 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 高于正常受试者或 EH 患者,且 PTRa 后其炎症指标短暂下降后再次升高。SAAD 等^[17]也观察到与 EH 患者相比,ARAS 患者的肾静脉血中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、单核细胞趋化蛋白 1 和肿瘤坏死因子 α 水平升高且在血运重建后 3 个月内保持不变。郑斌等^[18]也发现 RAS 组患者静脉血中白介素 6 水平高于非 RAS 组患者。上述观察结果表明,仅恢复血管通畅无法完全逆转肾小管间质损伤,PtrA 仅能恢复部分肾血流量并在一定程度上逆转肾脏缺血情况,但无法抑制 ARAS 中炎症因子和损伤生物标志物的升高,也无法恢复 GFR,这些结果在一定程度上对 PTRa 在随机对照研究中的欠佳疗效提出解释,强调若想加强 PTRa 的治疗效果,改善 PTRa 术后患者肾功能的恢复情况,需要考虑对炎症通路的调节和肾间质纤维化的逆转治疗。

3.2 血管重塑 (肾 MV 稀疏) RAS 可诱导肾血管重塑及 MV 稀疏,导致进行性肾损伤,血管重塑的特征是弹性和肌性动脉扩张,动脉壁厚度增加。对于终末期肾病患者来说,动脉重塑及僵硬增加是死亡事件的独立危险因素,更是心血管死亡事件的独立预测因素^[19]。MV 丢失导致的组织缺氧是炎症和纤维化的重要触发因素,多种机制相互影响,共同导致肾动脉的损伤^[20]。

3.3 线粒体损伤 目前越来越多的证据表明线粒体损伤是 RAS 相关机制之一,RAS 所致肾脏缺血降低了线粒体密度并诱导了线粒体结构损伤,包括肿胀 (面积增加) 和嵴膜损失 (基质密度降低),从而导致线粒体功能障碍^[21]。研究发现肾线粒体密度与受累肾动脉 GFR 水平直接相关,线粒体面积与缺血肾小管周围毛细血管数量呈负相关,三磷酸腺苷 (ATP) 的生成与肾小管间质纤维化呈负相关^[22],以上因素均可影响血运重建后的肾功能。EIRIN 等^[23]研究发现线粒体和线粒体内膜心磷脂含量的恢复可减少细胞凋亡和氧化应激的发生,并且可以减轻狭窄后肾脏的 MV 损失。其后续研究还证实肾血管性高血压 (RVH) 患者的尿中线粒体 DNA 拷

贝数升高,并与肾损伤和肾功能障碍的标志物相关^[24]。因此,肾线粒体损伤可能在 RAS 诱导的肾损伤和功能障碍的发病机制中发挥重要作用,肾线粒体含量、形态和功能可能是 PTRa 后肾损伤和功能障碍的重要决定因素。**3.4 内皮功能障碍** 肾动脉和微循环的内皮功能障碍是 RAS 肾损伤的重要决定因素,在动脉粥样硬化、心血管事件和心力衰竭的发生、进展和临床并发症中起关键作用^[25]。内皮功能障碍与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活相关,在炎症因子的参与下,血管紧张素 II 可作用于受体,促进内皮细胞增殖与凋亡^[26],损害内皮的完整性并导致内皮细胞的早期肿胀和功能障碍,促进活性氧 (ROS) 和内皮微粒 (EMPs) 的释放以及补体和其他促炎介质的活化^[25],进而损害血管反应性、内皮屏障功能、血管生成能力、增殖能力和迁移特性,并削弱对炎症细胞浸润的保护,促进胆固醇和脂质在动脉壁内的积聚,逐渐损害肾脏灌注、过滤功能和肾小管功能,导致叠瓦式血管损伤,在 RAS 进展为肾衰竭的过程中起重要作用。

4 肾动脉血运重建效果不佳的改善策略

4.1 准确选择能从血运重建治疗中获益的患者 近年来,可受益患者的选择仍是 RAS 治疗的讨论热点。ZACHRISSON 等^[27]对《新英格兰医学杂志》发表 ASTRAL 试验结果后,临床上对于 RAS 治疗想法的转变进行总结,并分析了 PTRa 治疗原发性 RAS 患者的临床效果,经研究随访发现,PtrA 对于患者的筛选更加严格,且治疗后严重并发症 (肾功能急剧下降及血栓栓塞) 发生率较低,仅发生在 1.8% 的患者中,与治疗前相比,治疗后患者的平均收缩压、舒张压、降压药物使用数量和抗高血压治疗指数降低且可维持,在随访中患者肾功能没有出现持续恶化。MOUTINHO 等^[28]研究也证明了 PTRa 的可行性,术后患者血压及肾功能有所改善,在血运重建干预前已存在肾功能不全 (肌酐 >1.5 mg/dl 和 >2 mg/dl) 的患者中,肾功能的改善在肌酐较高的亚组 (>2.0 mg/dl) 更为显著。在患者的筛选中,伴有明显血流动力学改变的 RAS 患者、存在严重的单侧或双侧肾损伤、RAS 伴顽固性或恶性高血压并发同侧肾萎缩 (但肾直径 >7 cm)、接受 RAS 阻滞剂治疗且存在肾损害的 RH 患者、伴有严重双侧或单侧肾损伤的进行性肾衰竭患者均为肾动脉血运重建的可能受益人群,同时需要注意,肾脏萎缩 (<7 cm)、肾阻力指数 >0.7 、实质性疾病、终末期肾病不伴近期肾功能急性下降患者不建议施行血运重建治疗。

VASSALLO 等^[29]也发现血运重建可能对肾功能迅速恶化的 RAS 患者有益,尤其是存在严重双侧 RAS 或蛋白尿 <1 g/d 的患者,CORAL 研究数据分析结果也证实,与药物治疗组相比,支架组中基线尿蛋白肌酐比 <22.5 mg/g 的患者心血管、肾脏和死亡事件发生率

较低^[30]。对于肾功能已严重受损的患者，目前也建议施行 PTRA。KALRA 等^[31]发现血运重建可以改善合并 CKD 晚期（4 期和 5 期）的 ARAS 患者的肾功能，生存优势显著，超过 50% 的 CKD 晚期患者在血运重建后表现出估测肾小球滤过率（eGFR）改善。

除此之外，全肾缺血（双侧 RAS 或具有单肾功能的 RAS）可能是一个特别适合行 PTRA 的领域。ABBOUD 等^[32]研究分析发现全肾缺血患者行 PTRA 后 1 年的收缩压和舒张压显著降低，接受双侧 PTRA 的患者血压下降更为明显，双侧 RAS 组血肌酐和降压药物使用数量较单侧 RAS 组降低更为明显。

既往有研究也表明，恢复肾动脉通畅可能对高危患者具有重要的临床和潜在死亡率获益。高危患者定义为以下高危临床综合征中至少出现一种：（1）RH，尽管使用 ≥ 3 种抗高血压药物，包括一种利尿剂，平均 24 h 动态收缩压 ≥ 130 mm Hg（1 mm Hg=0.133 kPa），

（2）肾功能迅速下降，GFR 降低 $>5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1} \cdot \text{年}^{-1}$ ，（3）因急性失代偿性心力衰竭住院（ ≥ 2 次因心力衰竭住院或 ≥ 1 次因突发性“一过性”肺水肿住院），但没有明显的病因解释。此外，影像学检查应明确肾动脉腔狭窄程度 $\geq 70\%$ 。近期，REINHARD 等^[33]进行了一项针对高危 RAS 患者的前瞻性研究，发现 PTRA 后患者血压降低、抗高血压药物使用减少，GFR 增加，因心力衰竭/突发性肺水肿导致的新入院人数减少，蛋白尿减少。SAEED 等^[34]的回顾性分析中发现在单侧 ARAS 患者中，PTRA 改善了 RAS 肾脏的 eGFR，并降低了对侧非狭窄肾动脉肾脏的滤过率。

与 ARAS 不同，FMD 患者更建议施行 PTRA，其临床效果已得到认可，我国国内一项研究证实施行 PTRA 治疗的 105 例 FMD 患者疗效显著，血压明显改善，且无严重并发症^[35]。针对复发的闪烁性肺水肿（FPO）患者^[36]或 RH^[37]的 RAS 患者也建议行血运重建治疗，合并 FPO 的双侧 RAS 患者单独进行药物治疗通常会导致肾功能下降，并可能出现高钾血症，肾血运重建是首选治疗。目前 RH 中 RAS 占很大比例，24% 的 RH 老年受试者〔（70.8 \pm 10.8）岁〕患有严重的肾动脉疾病^[38]，更值得早期发现、诊断及治疗。

部分个案报道^[39]明确指出 PTRA 对于 RAS 患者治疗的有效性，该患者治疗后肾功能显著改善，成功终止透析，并且术后 2 年一直保持血压稳定，无其他不良事件。以上实验均证实了 PTRA 的临床有效性，也进一步说明，选择具有适应证的患者可提高临床获益。

在临床治疗选择上应参考 2021 年专家共识（KDIGO），明确 PTRA 适应证主要包括伴有急性肾损伤的高度双侧 RAS 或累及单个肾脏的 RAS 患者，使用 RAAS 阻滞剂伴有 eGFR 显著减少，急性失代偿性心力衰竭或进行性恶化的 CKD 和无法控制的高血压等，上

述患者更有可能通过 PTRA 改善肾功能和血压^[40]。

4.2 通过辅助手段改善患者筛查效果，指导血运重建治疗 卡托普利肾闪烁显像（CRS）阳性预测高血压获益的灵敏度为 62%，特异度为 100%；预测肾脏获益的灵敏度为 70%，特异度为 91%^[41]。

STRATIGIS 等^[41]研究发现在经皮肾血管重建术（PRR）治疗后，阳性 CRS 是高血压和肾功能获益的独立预测因子。在狭窄程度更高的患者中，其灵敏度更高；在 ARAS $\geq 60\%$ 的冠心病患者中，CRS 阳性提示应介入治疗，预示着良好的术后结果。相比之下，对于 CRS 阴性的患者，临床医生必须依靠临床判断和进一步的检查以明确治疗方案。然而，在 ARAS $\geq 70\%$ 的情况下，阴性 CRS 灵敏度较高，因此无需进一步的侵入性检查或血运重建治疗。术前 CRS 可准确预测术后结果，在 ARAS $\geq 70\%$ 的患者中，该测试的灵敏度和特异度达到 100%，但该研究存在样本量小，对照组匹配度不强，纳入患者合并心血管疾病等局限，但其能为进一步探究可受益群体提供方向。

RAS 的发生、发展可对全身多脏器造成影响，NAKAJIMA 等^[42]发现室间隔（IVS）厚度是行 PTRA 后心脏症状改善的最强独立预测因子，IVS 厚度为 11.9 mm 时预测心脏症状改善的灵敏度（71.4%）和特异度（75.5%）最高，IVS 的厚度增加可能意味着 ARAS 已处于晚期状态，施行 PRR 也无法明显改善心脏症状。IVS 厚度指标方便易得，具有无创性优点，可作为未来的临床预后评估指标，但该研究样本相对较小，且为回顾性研究，不可避免地存在偏倚，需要进一步开展大型前瞻性研究来证实 IVS 厚度指标对粥样硬化性肾动脉病变（ARAD）患者心脏功能评估的临床意义。

磁共振实质体积（PV）与同位素单肾肾小球滤过率（isoSKGFR）比值在预测行 PTRA 是否有益方面的灵敏度为 64%，特异度为 88%，PV 与 isoSK-GFR 的比值可能有助于识别适合行 PRR 的患者，PV 与 isoSK-GFR 的比值越高，该比例在确定结果时特异度越高，但灵敏度一般^[43]。

血氧水平依赖功能磁共振成像（BOLD-MRI）髓质 R2* 值（与脱氧血红蛋白水平正相关的磁弛豫率）是评估施行 PTRA 的严重 ARAS 患者分侧肾功能（SRF）是否改善的独立预测因子^[44]，BOLD-MRI 是一种有效的、无创评估肾脏氧合的方法，对于肾脏髓质缺血和缺氧灵敏度较高^[45]。

心率变异性的预处理评估对于筛选 PTRA 治疗的理想候选者也很重要^[46]，以上几方面（CRS、IVS 厚度、PV/isoSKGFR、BOLD-MRI）均可用于术前评估，评估患者是否适宜采用 PRR 以改善预后。

5 肾动脉血运重建的治疗前景及展望

目前研究表明，PTRA 可恢复肾脏血流，但通常对

于肾小球炎症损伤的改善作用有限, BMT 目前已得到公认, 包括降压、抗血小板聚集、稳定斑块等相关治疗, 目前已被积极应用于临床, 但为提高治疗有效性, 提升 RAS 治愈率, 需要从血运重建治疗中提出新兴辅助疗法。

5.1 低能量超声体外冲击波 (SW) SW 疗法的能量为用于碎石术的传统 SW 的 10%, 是一种新型非侵入性干预措施, 可改善狭窄肾动脉一侧的肾脏功能, 其通过机械转导作用于近端肾小管细胞中的血管生成因子, 改善其表达情况, 减少 MV 重塑和皮质缺氧, 并减轻狭窄肾脏中的髓质纤维化, 恢复肾功能、氧合及 MV 和肾小管间质的完整性^[47]。CHEN 等^[48]以猪为研究对象的实验研究发现, 在施行 PTRa 之前提供 3 周的低能量 SW 方案可以改善 PTRa 后猪狭窄肾动脉肾脏结构和功能, 降低狭窄肾动脉肾 GFR, 恢复肾供血、减少炎性细胞浸润, 上述三项指标均优于单纯 PTRa 组, 与正常对照组无统计学差异, 并且未对肾脏造成可检测到的损伤^[47], 因此, 在 PTRa 之前用 SW 进行预处理可能是改善 RAS 受试者肾功能的有效策略。但由于以上研究对象均为猪, 与人类存在物种差异, 故需要对于人肾血管疾病开展进一步研究以验证结果。

5.2 间充质干细胞 (MSC) MSC 治疗在实验性和人类 ARAS 中具有刺激血管生成、改变免疫功能、恢复组织氧合的作用。在临床前研究中, MSC 已成为修复肾微循环、减轻炎症损伤和恢复肾功能的候选药物^[49]。SAAD 等^[50]评估表明 ARAS 患者动脉内输注自体脂肪组织来源的 MSC 可在 3 个月后增加皮质灌注和 RBF, 减少肾动脉狭窄肾 (STK) 内的肾组织缺氧, 且该方法安全、耐受性良好, 未发现相关的不良事件。ABUMOAWAD 等^[51]也发现输注 MSC 后, 缺氧程度、肾静脉炎性细胞因子和血管生成标志物、尿蛋白水平显著降低, 平均收缩压显著下降, 在高剂量 MSC 治疗的个体中, GFR 和血压的变化幅度最大。这些数据强调了 MSC 在 PTCA 治疗中的潜在辅助作用, 将 MSC 与血运重建相结合的进一步研究展示了其在恢复血流以及改善肾微循环的潜力。当然, 该方法需要通过临床研究进一步确定其疗效及可行性。值得一提的是, 辅助 MSC 可增强 SW 的促血管生成作用, 加强其改善肾 MV 内皮功能、减轻肾缺氧的能力^[52], 值得继续研究及推广。

5.3 线粒体保护剂与蛋白样多肽 - 血管内皮生长因子 (ELP-VEGF) 目前线粒体损伤与 RAS 发生机制的相关性已受到关注, EIRIN 等^[23-24]研究也证实线粒体功能障碍对 RAS 慢性肾损伤的重要性, 揭示了未来线粒体靶向疗法可能存在的独特潜力。需要注意的是, 除肾脏本身的损伤之外, 介入治疗后肾脏缺血再灌注损伤也会带来不利影响, 线粒体保护策略可能会减轻 RAS 诱导的血管损伤^[11], 减少血管重建时的氧化应激损伤, EIRIN 等^[53]发现在猪 ARAS 狭窄肾动脉血运重建期间

输注 Bendavia (一种作用于线粒体的新型药物) 可减少急性肾损伤和随后的 MV 稀疏和肾重塑, 从而改善血运重建的治疗结局。近期的研究再次证明 PTRa 期间的辅助线粒体保护药物心磷脂过氧化物酶抑制剂 (ELAM) 可改善 PTRa 后的血压和肾功能, 并且该研究发现 PTRa 可导致尿 mtDNA 急剧升高, 可能由于再灌注损伤导致肾线粒体损伤, 也解释了随机对照研究中血运重建肾功能恢复疗效差的原因^[54]。

GUISE 等^[55]发现与单独使用 PTRa 相比, 联合 ELP-VEGF 可改善 RBF、GFR、血肌酐、不对称二甲基精氨酸水平、白蛋白尿症状、肾小球硬化和肾小管间质纤维减少, 均有统计学意义, 可能与肾血管生成信号的恢复和纤维化活性减弱相关, 此项发现为单独 PTRa 无法逆转 MV 稀疏和纤维化活性的现状提供了新思路^[56]。

6 小结

综上所述, 目前 RTRA 治疗具有前景, 对于 RAS 具有一定疗效, 绝不是毫无临床获益的有创治疗, 目前对于 PTRa 的探索正如火如荼地进行, 对于肾血管血运重建的前瞻性及回顾性研究更是成为近年的热点方向, 在未找到其他更有效的治疗方案之前, 不应仅止步于单纯药物治疗。RAS 患者的临床表现多种多样, 在临床上更应仔细甄别, 为其预后保驾护航; 对于血运重建有望从多个途径入手, 提高其有效率, 改善其在临床上的应用范围, 积极筛选受益患者人群, 改善 RAS 的防治效果。但目前国内外诸多研究仍处于细胞和动物水平, 缺少多中心的前瞻性队列研究和随机对照研究, 实验中对于患者的纳入仍是难题之一, 值得在相关领域继续研究探讨; 对于新兴发展技术的推广及应用, 更需要各个专科领域的认知及重视, 在临床上进行探讨研究, 并及早将其应用于患者。

作者贡献: 孟雅琪负责提出文章写作思路, 制订检索策略, 负责收集与整理文献、撰写论文及论文修订; 田海萍、李婷负责文献的收集与整理; 刘艳阳负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 蒋雄京, 邹玉宝. 肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32 (9): 835-844.
- [2] ZELLER T, KRANKENBERG H, ERGLIS A, et al. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) —one-year results of a prematurely terminated study [J]. Trials, 2017, 18 (1): 380.
- [3] ASTRAL Investigators, WHEATLEY K, IVES N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery Stenosis [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (20): 1953-1962.
- [4] BAX L, WOITTEZ AJ J, KOUWENBERG H J, et al. Stent

- placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (12): 840-848.
- [5] COOPER C J, MURPHY T P, CUTLIP D E, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (1): 13-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1310753.
- [6] CAMM A J, LUSCHER T F, MAURER G, et al. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (3 edn) [EB/OL]. (2018-07-01) [2022-10-28]. <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>.
- [7] PRAJAPATI J S, JAIN S R, JOSHI H, et al. Response of blood pressure after percutaneous transluminal renal artery angioplasty and stenting [J]. *World J Cardiol*, 2013, 5 (7): 247-253.
- [8] CHEN Y H, PAN H R, LUO G Z, et al. Use of percutaneous transluminal renal angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49 (1): 300060520983585. DOI: 10.1177/0300060520983585.
- [9] COURAND P Y, DINIC M, LORTHIOIR A, et al. Resistant hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: effects of angioplasty on ambulatory blood pressure. A retrospective uncontrolled single-center study [J]. *Hypertension*, 2019, 74 (6): 1516-1523. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13393.
- [10] TEXTOR S C, MISRA S, ODERICH G S. Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future [J]. *Kidney Int*, 2013, 83 (1): 28-40.
- [11] FARAHANI R A, AFARIDEH M, ZHU X Y, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty attenuates poststenotic kidney mitochondrial damage in pigs with renal artery stenosis and metabolic syndrome [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (5): 4036-4049. DOI: 10.1002/jcp.30146.
- [12] NARGESI A A, ZHANG L H, TANG H, et al. Coexisting renal artery stenosis and metabolic syndrome magnifies mitochondrial damage, aggravating poststenotic kidney injury in pigs [J]. *J Hypertens*, 2019, 37 (10): 2061-2073.
- [13] FARAHANI R A, YU S S, FERGUSON C M, et al. Renal revascularization attenuates myocardial mitochondrial damage and improves diastolic function in pigs with metabolic syndrome and renovascular hypertension [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15 (1): 15-26. DOI: 10.1007/s12265-021-10155-3.
- [14] ABUMOAWAD A, SAAD A, FERGUSON C M, et al. Tissue hypoxia, inflammation, and loss of glomerular filtration rate in human atherosclerotic renovascular disease [J]. *Kidney Int*, 2019, 95 (4): 948-957. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.039.
- [15] EIRIN A, GLOVICZKI M L, TANG H, et al. Inflammatory and injury signals released from the post-stenotic human kidney [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (7): 540-548a.
- [16] WANG W, SAAD A, HERRMANN S M, et al. Changes in inflammatory biomarkers after renal revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31 (9): 1437-1443. DOI: 10.1093/ndt/gfv448.
- [17] SAAD A, HERRMANN S M S, CRANE J, et al. Stent revascularization restores cortical blood flow and reverses tissue hypoxia in atherosclerotic renal artery stenosis but fails to reverse inflammatory pathways or glomerular filtration rate [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6 (4): 428-435. DOI: 10.1161/CIR CINTERVENTIONS.113.000219.
- [18] 郑斌, 吴铮, 李文铮. 合并肾动脉狭窄的高血压病患者炎症因子水平的变化及意义 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27 (3): 167-173. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2019.03.008.
- [19] SAFAR M E. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (2): 97-105.
- [20] SUN D, EIRIN A, EBRAHIMI B, et al. Early atherosclerosis aggravates renal microvascular loss and fibrosis in swine renal artery stenosis [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10 (4): 325-335.
- [21] NARGESI A A, ZHU X Y, CONLEY S M, et al. Renovascular disease induces mitochondrial damage in swine scattered tubular cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317 (5): F1142-1153. DOI: 10.1152/ajprenal.00276.2019.
- [22] NARGESI A A, ZHU X Y, SAADIQ I M, et al. Experimental renovascular disease induces endothelial cell mitochondrial damage and impairs endothelium-dependent relaxation of renal artery segments [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33 (8): 765-774.
- [23] EIRIN A, EBRAHIMI B, ZHANG X, et al. Mitochondrial protection restores renal function in swine atherosclerotic renovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103 (4): 461-472. DOI: 10.1093/cvr/cvu157.
- [24] EIRIN A, SAAD A, TANG H, et al. Urinary mitochondrial DNA copy number identifies chronic renal injury in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2016, 68 (2): 401-410. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07849.
- [25] JOURDE-CHICHEN, FAKHOURI F, DOU L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (2): 87-108. DOI: 10.1038/s41581-018-0098-z.
- [26] 张城林, 何蕾, 王力, 等. 内皮功能障碍的发生机制 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52 (5): 691-698. DOI: 1.1360/SSV-2021-0251.
- [27] ZACHRISSON K, KRUPIC F, SVENSSON M, et al. Results of renal artery revascularization in the post-ASTRAL era with 4 years mean follow-up [J]. *Blood Press*, 2020, 29 (5): 285-290.
- [28] MOUTINHO M, PEDRO L M, FERNANDES R F E, et al. Is stenting for atherosclerotic renal stenosis an effective technique? [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2019, 38 (12): 859-867. DOI: 10.1016/j.repc.2019.06.006.
- [29] VASSALLO D, RITCHIE J, GREEN D, et al. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 33 (3): 497-506. DOI: 10.1093/ndt/gfx025.
- [30] MURPHY T P, COOPER C J, PENCINA K M, et al. Relationship of albuminuria and renal artery stent outcomes: results from the CORAL randomized clinical trial (cardiovascular outcomes with renal artery lesions) [J]. *Hypertension*, 2016, 68 (5): 1145-1152. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07744.
- [31] KALRA P A, CHRYSOCHOU C, GREEN D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75 (1): 1-10. DOI: 10.1002/ccd.22290.
- [32] ABOUDD J, RÖMER A, KASPER W, et al. Percutaneous

- transluminal renal angioplasty of global kidney ischemia improves renal function and blood pressure [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 27: 100475. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100475.
- [33] REINHARD M, SCHOUSBOE K, ANDERSEN U B, et al. Renal artery stenting in consecutive high-risk patients with atherosclerotic renovascular disease: a prospective 2-center cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (7): e024421. DOI: 10.1161/JAHA.121.024421.
- [34] SAEED A, FORTUNA E N, JENSEN G. Split renal function in patients with unilateral atherosclerotic renal artery stenosis—effect of renal angioplasty [J]. *Clin Kidney J*, 2017, 10 (4): 496–502. DOI: 10.1093/ckj/sfx052.
- [35] CHEN Y, DONG H, JIANG X, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with selective stenting for the treatment of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: 18 years' experience from the China Center for Cardiovascular Disease [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95 Suppl 1: 641–647. DOI: 10.1002/ccd.28679.
- [36] LLOPIS C G, SERRAL A V, CATAL N S B. Síndrome de Pickering: insuficiencia cardíaca aguda con un actor inesperado [J]. *Hipertens Y Riesgo Vasc*, 2021, 38 (4): 197–200.
- [37] KIM Y, LEE S H. Pickering syndrome: renal artery stenosis and recurrent flash pulmonary oedema [J]. *QJM*, 2020, 113 (6): 423–424. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa013.
- [38] CAREY R M, CALHOUN D A, BAKRIS G L, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American heart association [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (5): e53–90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
- [39] TAKAHASHI W, MORITA T, TANAKA K, et al. Determinant role of renal artery stenting in recovery from acute worsening of atherosclerotic renal failure [J]. *J Cardiol Cases*, 2020, 24 (2): 49–51. DOI: 10.1016/j.jccase.2020.12.011.
- [40] JOHANSEN K L, GARIMELLA P S, HICKS C W, et al. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. *Kidney Int*, 2021, 100 (1): 35–48. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.029.
- [41] STRATIGIS S, STYLIANOU K, KYRIAZIS P P, et al. Renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis identified in patients with coronary artery disease: does captopril renal scintigraphy predict outcomes? [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20 (2): 373–381. DOI: 10.1111/jch.13160.
- [42] NAKAJIMA Y, KAWARADA O, HIGASHIMORI A, et al. Predictors of cardiac benefits of renal artery stenting from a multicentre retrospective registry [J]. *Heart Asia*, 2017, 9 (2): e010934. DOI: 10.1136/heartasia-2017-010934.
- [43] CHRYSOCHOU C, GREEN D, RITCHIE J, et al. Kidney volume to GFR ratio predicts functional improvement after revascularization in atheromatous renal artery stenosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0177178. DOI: 10.1371/journal.pone.0177178.
- [44] LIN Z Y, ZHANG B H, LIN L T, et al. Prediction of split renal function improvement after renal artery stenting by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 793777. DOI: 10.3389/fcvm.2022.793777.
- [45] ZHAO L, LI G Q, MENG F Y, et al. Cortical and medullary oxygenation evaluation of kidneys with renal artery stenosis by BOLD-MRI [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (3): e0264630. DOI: 10.1371/journal.pone.0264630.
- [46] IWASHIMA Y, KUSUNOKI H, TANIYAMA A, et al. Impact of percutaneous transluminal renal angioplasty on autonomic nervous system and natriuresis in hypertensive patients with renal artery stenosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (6): e023655. DOI: 10.1161/JAHA.121.023655.
- [47] ZHANG X, KRIER J D, AMADOR CARRASCAL C, et al. Low-energy shockwave therapy improves ischemic kidney microcirculation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (12): 3715–3724. DOI: 10.1681/ASN.2015060704.
- [48] CHEN X J, ZHANG X, JIANG K, et al. Improved renal outcomes after revascularization of the stenotic renal artery in pigs by prior treatment with low-energy extracorporeal shockwave therapy [J]. *J Hypertens*, 2019, 37 (10): 2074–2082. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002158.
- [49] PERICO N, CASIRAGHI F, REMUZZI G. Clinical translation of mesenchymal stromal cell therapies in nephrology [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (2): 362–375. DOI: 10.1681/ASN.2017070781.
- [50] SAAD A, DIETZ A B, HERRMANN S M S, et al. Autologous mesenchymal stem cells increase cortical perfusion in renovascular disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (9): 2777–2785. DOI: 10.1681/ASN.2017020151.
- [51] ABUMOAWAD A, SAAD A, FERGUSON C M, et al. In a Phase 1a escalating clinical trial, autologous mesenchymal stem cell infusion for renovascular disease increases blood flow and the glomerular filtration rate while reducing inflammatory biomarkers and blood pressure [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (4): 793–804. DOI: 10.1016/j.kint.2019.11.022.
- [52] CHEN X J, ZHANG X, JIANG K, et al. Adjunctive mesenchymal stem/stromal cells augment microvascular function in poststenotic kidneys treated with low-energy shockwave therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (12): 9806–9818. DOI: 10.1002/jcp.29794.
- [53] EIRIN A, LI Z, ZHANG X, et al. A mitochondrial permeability transition pore inhibitor improves renal outcomes after revascularization in experimental atherosclerotic renal artery stenosis [J]. *Hypertension*, 2012, 60 (5): 1242–1249.
- [54] EIRIN A, HERRMANN S M, SAAD A, et al. Urinary mitochondrial DNA copy number identifies renal mitochondrial injury in renovascular hypertensive patients undergoing renal revascularization: a pilot study [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 226 (3): e13267. DOI: 10.1111/apha.13267.
- [55] GUISE E, ENGEL J E, WILLIAMS M L, et al. Biopolymer-delivered vascular endothelial growth factor improves renal outcomes following revascularization [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316 (5): F1016–1025.
- [56] ENGEL J E, WILLIAMS M L, WILLIAMS E, et al. Recovery of renal function following kidney-specific VEGF therapy in experimental renovascular disease [J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51 (11): 891–902. DOI: 10.1159/000511260.

(收稿日期: 2022-05-10; 修回日期: 2022-10-08)

(本文编辑: 曹新阳)