

数位专家共论高血压肾病诊治进展与挑战

文图/《中国当代医药》主笔 潘 锋

由四川省医疗卫生与健康促进会、四川省肾脏病医疗质量控制中心主办,四川省人民医院、四川省医疗卫生与健康促进会肾脏病学专业委员会等承办的“2023 年天府肾脏论坛暨四川省肾脏病医疗质量控制工作及培训会议”,于 2023 年 5 月 5 日在成都召开,来自全国肾脏病学领域的近 70 位知名学者聚焦疑难肾脏病防治,全方位、多角度地分享了基础肾脏病研究进展、慢性肾脏病并发症综合管理、肾脏替代治疗技术的诊疗进展、指南共识解读及新药的研发应用。中华医学学会肾脏病学分会候任主任委员、解放军总医院蔡广研教授指出,高血压肾病虽然是一个常见病,但其却是一个综合征,并非一个单一的疾病,其病因相对复杂,还需进一步深入研究和探讨。

血管病变非高血压肾病独有

蔡广研教授在题为“高血压肾损害的诊治进展与争议”的主题报告中介绍,目前关于高血压肾损害的临床诊断已经很明确,其必需条件包括 5 点,原发性高血压;蛋白尿前有 5 年以上的持续性高血压;有持续性蛋白尿(一般轻至中度),镜检有形成分少;有动脉硬化性视网膜改变、高血压心脏损害如左心室肥厚、冠心病以及外周血管疾病等;除外各种原发性及继发性肾脏疾病。高血压肾病是表现有血管病变的肾小球疾病,以细小动脉的玻璃样变和(或)肾小动脉的肌内膜肥厚为表现特点,进而导致肾小球及肾小管的血管病变。但临幊上还有很多常见的原发性肾病、继发性



肾病也同时合并有血管病变,如血压正常者、老年人、继发性局灶性节段性肾小球硬化症等,因此血管病变并非高血压肾病所独有的改变。

蔡广研教授从三个方面介绍了高血压肾病的流行病学。一是从病理诊断角度来看,解放军总医院 10 年前的肾活检资料显示,高血压肾病患者所占比例不足 1%,南京大学医学院的一项关于肾活检数据分析显示,高血压肾病仅占全部肾活检病理的 1.3%。二是从临床诊断角度来看,基于 10 年前全国 31 个省、自治区、直辖市,61 家三甲医院、11 644 例住院患者多中心的流行病学调查资料显示,我国慢性肾脏病(CKD)患者病因构成,主要包括原发性肾小球疾病、糖尿病肾病、狼疮性肾炎、高血压肾损害、囊肿性肾脏病等,其中高血压肾病住院患者比例占 4.8%。三是从终末期肾病(ESRD)来看高血压肾病的占比情况,美国肾脏数据登记系统数据显示,ESRD 患者中约有 29% 的原发病是高血压肾病,居第 2 位;日本相关数据显示,ESRD 患者中约有 14.7% 的原发病

是高血压肾病;欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会数据显示,ESRD 患者中约有 14% 的原发病是高血压肾病。此外,结合中国血液透析登记情况可以发现,原发性肾小球疾病所占比呈逐渐下降的趋势,在透患者从 2011 年的 59% 下降至目前的 41%,糖尿病肾病从 15% 增长至 21%;新导入的透析患者数据显示,原发性肾小球疾病已下降至 30.3%,而糖尿病肾病则增长至 29.2%,预计未来 1~2 年后,糖尿病肾病会成为第 1 位病因,高血压肾病占比基本平稳在 10% 左右,无明显变化。

蔡广研教授认为,从以上 3 个方面的数据可以看出,不同来源调查的高血压肾病所占比例差距很大,虽然不同的数据之间缺乏可比性,但也反映出越是缺少客观诊断的证据,疾病的诊断越宽泛,导致高血压肾病的误诊率也比较高。这一现象同样出现在不同国家地区,高血压肾病诊断差异同样很大。高血压肾病与病因未明肾病之间的关系呈负相关,因此,高血压肾病并不是一个单一性的疾病。未来需要进一步研究和探讨的是:一、在降压达标情况下,因高血压引起的心脑血管并发症已经明显下降,但是肾损害引起的 ESRD 比例却明显增加,可见其相互间并非单纯的因果关系;二、高血压引起肾脏损害始动因素、加重因素、标志物究竟是什么。

降压有助带来更好获益

蔡广研教授介绍,对高血压肾病的认识更多来源于自发性高血

压大鼠模型研究,经过对该模型的动态分析发现,大鼠最早会出现自身调节能力异常,随后出现肾小球滤过率改变,其滤过率不是下降而是上升,此后由于长期血压增高控制不良而出现功能性改变和器质性的重塑,如血管壁的增厚、血管腔的狭窄。肾小球病变发生较晚,以微量蛋白尿、显性蛋白尿、肾功能减退等为特点。研究人员还发现了高血压肾病的早期标志物,其中包括反映肾单位早期功能性改变的肾小球高滤过,反映内皮功能病变的微量白蛋白尿表达增高,肾小管损伤标志物 NAG、beta2-MG 等,以及反映肾功能损伤的血肌酐、肾小球滤过率等。

蔡广研教授介绍,目前对于高血压肾病的降压靶目标值尚未明确,参照肾性高血压的指南以及相关大型临床研究成果,都更加强调要更严格地控制血压的收缩压目标值,才能为患者带来更好获益,从而可以减少死亡风险和心脑血管疾病的并发症。针对 CKD 非透析患者血压控制的目标,KIDGO 指南对肾性高血压靶目标值进行了修订,最新版建议收缩压控制应 <120 mmHg,但该靶目标值的测定方法并不是日常诊断时测定的方法,而是进行了标准的血压测量。所谓标准的血压测量方法相对复杂、繁琐,需具备独立的空间,环境安静,患者不能抽烟、不能喝咖啡、不能运动、不能交谈等条件才能进行。CKD 非透析患者血压控制的目标也可被视为日常降压的 130 mmHg 的靶目标值。

蔡广研教授强调了常规诊室血压测量目标。一、尿蛋白 > 300 mg/d 的 CKD 非透析患者,推荐控制血压 < 130/80 mmHg,如能耐受,可进一步降低。二、尿蛋白 ≤ 300 mg/d 的 CKD 非透析患者,基于肾脏获益建议控制血压 < 140/90 mmHg,

如耐受可进一步降低。对于 CKD 非透析患者血压管理的争议,蔡广研教授介绍说,SPRINT 研究采用标准血压测量方法,发现严格降压并不十分有利,其给预后终点及靶器官会带来很多影响,如总体人群显示收缩压 (SBP) < 120 mmHg 较 SBP < 140 mmHg,可降低主要心血管事件和全因死亡下降。但 CKD 亚组分析显示,SBP < 120 mmHg 可以降低 CKD 病死率,但没有改变心血管事件。严格降压组增加了急性肾损伤、新发 CKD、低血压、电解质异常等不良事件风险。

蔡广研教授介绍,从血流动力学来看,高血压肾病主要为缺血性改变,表现为肾小球硬化、肾小球萎缩,有些肾小球会有高滤过的表现,因此在治疗的药物选择方面 80% 以上都需要联合降压,一方面是改变缺血,另一方面是降低“三高”状态所带来的损伤。联合降压药物首选血管紧张素转化酶抑制剂/钙离子通道阻滞剂,临幊上已证实联合降压药物可减少 20% CV 风险,有利于肾脏保护,也能减少中风、心血管事件及 CKD 的病死率。此外除了传统降压药,还有很多新型的降压药物可供医生选用。生活方式的调整和改变在治疗中也很关键,需对低钾高钠饮食、肥胖不运动、高脂血症、胰岛素抵抗、高尿酸、吸烟、过度饮酒以及精神心理疾病等进行综合管理,以达到更好控制高血压肾病的目的。

DKD 的早期预测与诊断是关键

高血压肾病、糖尿病肾病(DKD)等已成为导致我国肾病患者发生慢性肾衰竭的主要病因,中日友好医院肾病科主任李文歌教授在题为“尿蛋白正常糖尿病肾病诊断和治疗进展”的报告中介绍,2012 年我国糖尿病患者已超过 1.4 亿人,位居世界第一,其中,30%~40% 的

糖尿病患者将罹患 DKD。2014 年,美国糖尿病协会与 NKF-KDOQI 工作组一致同意使用 DKD,即 DKD 是指由糖尿病引起的 CKD,临床表现为持续白蛋白尿或 GFR 低于 $60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 超过 3 个月,DKD 病理改变可累及肾小球、肾小管间质、肾血管等。

李文歌教授介绍,此前学术界认为 DKD 患者的糖尿病病史一般 5 年以上,早期临床表现为先出现尿白蛋白排泄增多,之后可出现大量尿蛋白;早期肾小球高滤过进而 GFR 下降。但目前认为糖尿病伴 CKD 表现是多样化的,可存在 3 种情况:一是 DKD;二是非糖尿病肾病(NDRD)+糖尿病;三是 DKD+NDRD。肾活检是鉴别上述 3 种病变的唯一方法,但通过肾活检很难早期诊断 DKD。通过肾活检被诊断为 DKD 的患者都已经存在了大量蛋白尿和肾功能受损,其病程快速进展,难以逆转,治疗预后较差,临床治疗多只能延缓病情进展,无法从根本上对 DKD 进行控制,因此对 DKD 的早期诊断非常重要。

就如何早期诊断 DKD 李文歌教授分享道,DKD 患者一旦出现病理损伤如大量尿蛋白、肾功能受损等,表明病程已进入了快速发展阶段。有研究显示,DKD 患者出现蛋白尿后 GFR 下降速度为 $6 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,因此在出现肾脏病理改变前,在尿蛋白正常的阶段早期诊断 DKD 是 DKD 防治的关键。DKD 早期诊断依据是尿中白蛋白排泄增多,但临幊上也发现了越来越多的尿蛋白正常的 DKD 患者。对于这部分患者《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》指出,正常白蛋白尿 DKD 的诊断需符合 WHO 或美国糖尿病学会(ADA)糖尿病临床诊断标准,同时排除其他原发性、继发性或系统性疾病,有

下列情况可考虑临床诊断为正常白蛋白尿 DKD。

一、糖尿病患者 6 个月内 3 次肾功能检查,至少 2 次 GFR < 60 ml/(min·1.73 m²), 并排除急性肾损伤及其他原因引起的 GFR 降低。二、6 个月内 2 次以上尿检正常(尿白蛋白/肌酐 < 30 mg/g; 或尿白蛋白排泄率 < 30 mg/24 h; 或尿蛋白排泄率 < 20 μg/min; 或随机尿蛋白 < 17 mg/L)。三、肾活检符合 DKD 病理改变,尿蛋白正常 DKD 肾活检病理表现为 3 种类型: 分别是以肾小球病变为主的 DKD, 以肾小管间质损伤为主的 DKD 如糖尿病肾小管病, 和以肾脏小动脉病变为主的 DKD。DKD 人群风险预测模型对早期诊断 DKD 有一定帮助, 该模型敏感度 0.847, 特异度 0.677, 评分 ≥ 16 分为 DKD 高危人群, DKD 药物治疗的目标是延缓 DKD 进展, 防治心脑血管并发症, 常用药物有降糖药物、降脂药物、降压药物、降尿酸药物、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、前列腺素类药物和中成药等。

补体介导的肾脏罕见病的治疗思路

补体是天然免疫的重要组成部分, 与体液因子或免疫细胞共同参与灭活病原体的免疫反应, 但补体活化异常可能引起器官和组织的炎症反应, 在部分肾脏疾病中补体扮演着重要的角色。中华医学会肾脏病学分会副主任委员、北京大学肾脏病研究所所长赵明辉教授在题为“补体介导的罕见肾脏病进展”的报告中, 分享了补体系统、补体相关肾脏罕见病及其诊断治疗进展。

赵明辉教授介绍道, 补体系统可抵御致病微生物感染, 清除免疫复合物、凋亡的组织和细胞等, 维



持内环境稳定。补体的活化分为经典途径、甘露糖凝集素途径和旁路途径, 造成补体活化损伤的关键因素有两点, 分别为活化发生的区域和损伤机制。赵明辉教授分别介绍了 3 种发病机制与补体相关的肾脏罕见病, 包括膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、C3G、不典型溶血尿毒综合征(aHUS)。

光学显微镜下, MPGN 病理表现为双轨征或 MPGN 样病变, 这些变化是异常免疫球蛋白、补体在肾小球系膜内或沿肾小球毛细血管壁沉积所致。MPGN 的免疫荧光检测存在免疫球蛋白沉积、C3 沉积、无沉积 3 种情况。免疫球蛋白沉积提示感染、自身免疫病、血液病; C3 沉积提示致密物沉积病(DDD)、C3G; 无沉积提示血栓性微血管病。

C3G 是补体调节异常导致的疾病, 发病率约 1/100 万, 虽然较罕见但其危害较大, 10 年后约 50% 的患者可发展为终末期肾病, 儿童更快, 肾移植后容易复发, 且易导致移植失败。C3G 诊断依赖肾活检, 主要病理学特征为免疫荧光检查肾小球上只有 C3 沉积, 超微病理分型包括 DDD 和 C3 肾小球肾炎。C3b 及其活性片段沿肾小球基底膜沉积导致 DDD, C3b 沉积在系膜使 C5 转化酶激活导致 C3 肾小球肾炎。C3G 临床常见表现为肾炎综合征, 包括血尿、蛋白尿、高血压和/或肾功能不全。DDD 可表现为急性肾炎综合征、单纯肉眼血尿、镜下血尿伴非肾病水平蛋白尿、肾病综合征、单纯蛋白尿, 肾外表现为黄斑变性、脂肪营养不良。

赵明辉教授指出, C3G 需要差异化治疗。目前, 尚未确立使用现有治疗药物治疗 C3G 的最佳治疗策略, 一般建议患者优化支持治疗。对于尿蛋白 > 1 g/d 的患者, 大剂量滴定 ACEI/ARB 以达到尿蛋白 < 1 g/d 和收缩压 < 120 mmHg。蛋白尿降至 < 1 g/d 后无需进行额外治疗, 每 3~6 个月监测 1 次。尿蛋白 > 1 g/d, 并且血尿或肾功能下降至少 6 个月的中重度 C3G 患者, 可使用霉酚酸酯+糖皮质激素治疗, 如果失败则可考虑使用依库珠单抗, 直至尿蛋白 < 1 g/d。对于移植后 C3G 复发的患者, 通常要在肾移植后调整免疫抑制方案并开始依库珠单抗治疗。aHUS 是一种血栓性微血管病, 可发生微血管内皮细胞损伤、微血栓形成。aHUS 发病率为 (0.2~1.9)/百万, 患病率约 5/百万, 儿童略多。发病 1 年内 50% 成人进展至终末期肾病, 病死率约为 25%, 肾移植后易复发。aHUS 是补体基因变异导致的, 可出现多系统疾病包括血液系统、肾损伤等。aHUS 治疗首先要通过抗感染、分娩等方式去除感染、怀孕等诱因, 去除诱因后如果病情未得到缓解者, 可针对基因突变的患者急性期补充血浆, 针对存在自身抗体的患者可进行免疫抑制和血浆置换, 使用 C5 单抗抑制补体活化。(封面图为中华医学会肾脏病学分会候任主任委员、解放军总医院蔡广研教授)