

纤维肌性发育不良致肾血管性高血压的临床特征及诊断治疗

崔云英^{1,2}, 王 芬¹, 童安莉^{1*}, 张响华³, 李玉秀¹

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730;
2. 潍坊医学院附属医院 急诊科, 山东 潍坊 261000; 3. 岳阳市人民医院 内分泌科, 湖南 岳阳 414000)

摘要:目的 分析纤维肌性发育不良(FMD)致肾血管性高血压的临床特征及诊断治疗。方法 回顾性分析北京协和医院 2006—2017 年确诊的 39 例 FMD 致肾血管性高血压患者的临床资料。结果 39 例患者,男女比例 1:3,就诊平均年龄 22 岁,均以早发中重度高血压就诊,67% 患者病程中伴随低钾血症。影像学多表现为肾动脉中远段节段性狭窄,多为单肾、主干中远段血管受累。以肾动脉血管造影提示肾动脉狭窄为诊断金标准。比较立位血浆肾素活性、肾动脉超声、肾血流灌注及功能动态显像、肾动脉计算机断层扫描血管造影对 FMD 的诊断敏感性,分别为:74%、84%、72% 及 95%。球囊扩张术治疗完全缓解率为 38%,部分缓解率为 45%,无效率 17%。结论 FMD 致肾血管性高血压患者常见于年轻女性,呈早发中重度高血压,以肾动脉主干中远段节段性狭窄多见。球囊扩张术为治疗首选,疗效肯定。

关键词: 纤维肌性发育不良; 肾血管性高血压; 临床特征; 诊断; 治疗

中图分类号: R544.1 文献标志码: A

Clinical characteristics and treatment in patients with renovascular hypertension caused by fibromuscular dysplasia

CUI Yun-ying^{1,2}, WANG Fen¹, TONG An-li^{1*}, ZHANG Xiang-hua³, LI Yu-xiu¹

(1. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission of the People's Republic of China, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 2. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261000; 3. Department of Endocrinology, Yueyang People's Hospital, Yueyang 414000, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of patients with renovascular hypertension caused by fibromuscular dysplasia. **Methods** Clinical data of 39 cases with renovascular hypertension caused by fibromuscular dysplasia treated in Peking Union Medical College Hospital from 2006 to 2017 were retrospectively reviewed. **Results** The mean age of the 39 patients was 22 years old, and the ratio of males and female was about 1:3 (10 males and 29 females). All patients presented with early-onset hypertension, and 67% of them had hypokalemia. Middle and distal segmental stenosis in trunk of renal artery were most frequently found, and involved single kidney. Compared to angiography, the gold standard for diagnosis of renal artery stenosis, the diagnostic sensitivity of plasma renin activity in upright position, renal artery ultrasound, renal blood perfusion and renal function dynamic imaging, and renal artery CTA were 74%, 84%, 72% and 95%, respectively. After the treatment of

收稿日期: 2018-10-25 修回日期: 2018-12-03

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2017-I2M-1-001)

* 通信作者 (corresponding author): tonganli@hotmail.com

percutaneous balloon angioplasty, the rate of complete remission was 38%, the partial remission rate was 45%, and the inefficiency was 17%. **Conclusions** Renovascular hypertension caused by fibromuscular dysplasia commonly occurs in young women with the characteristics of early-onset moderate to severe hypertension, and mostly involves middle and distal segment in the renal artery. Percutaneous balloon angioplasty is the first choice for treatment.

Key words: fibromuscular dysplasia; renovascular hypertension; clinical features; diagnosis; treatment

纤维肌性发育不良 (fibromuscular dysplasia, FMD) 是一种非炎症、非动脉粥样硬化性疾病, 可导致动脉狭窄、闭塞、动脉瘤和动脉夹层形成。FMD 可累及全身动脉, 其中肾动脉和颈内动脉最常受累^[1]。本文分析了北京协和医院收治的 FMD 致肾血管性高血压患者的临床特征及诊断治疗。

1 对象与方法

1.1 对象

本文回顾性分析 2006 年至 2017 年北京协和医院收治的 39 例 FMD 致肾血管性高血压患者的临床特征及诊断治疗。

1.2 方法

收集患者临床资料, 包括: 一般情况、病程中血压水平、电解质、肾功能、尿常规、尿蛋白定量、心电图、超声心动图、眼底检查、立位血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA) 及醛固酮水平, 以及影像学检查结果, 包括: 双肾超声、肾动脉超声、肾血流灌注及功能动态显像 (简称肾图) 及开博通肾图、肾动脉计算机断层扫描血管造影 (computed tomography angiography, CTA)、肾动脉造影 (digital subtraction angiography, DSA) 等。以 DSA 为诊断金标准, 比较其它检验、检查对 FMD 所致肾动脉狭窄的诊断敏感性。治疗方面, 29 例患者接受球囊扩张手术, 5 例患者行支架植入术, 3 例患者予切除 1 侧肾脏, 2 例患者未接受有创治疗。平均随访 5 年, 观察治疗效果, 主要评价治疗对患者血压的改善情况。

FMD 致肾血管狭窄的诊断标准为: 中青年或少年儿童期发病; 影像学提示肾动脉主干及一级分支, 尤其是肾动脉主干中远段, 呈典型的串珠样改变或局限的孤立性狭窄; 除外动脉粥样硬化和大动脉炎^[2]。高血压的诊断标准: 成人高血压诊断标准为收缩压 ≥ 140 mmHg, 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg。儿童高血压的诊断标准为收缩压和/或舒张压大于等于同年龄、同性别、同身高儿童的第 95 百分位数。

1.3 统计学分析

正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数 (25%, 75%) 表示, 两组间比较用秩和检验。

2 结果

2.1 临床表现

39 例患者, 女性 29 名, 男性 10 例。就诊年龄 (22 ± 7) 岁 (9~36 岁), 中位病程 12 个月, 病程最短 20 d, 最长达 17 年。39 例患者均因早发中重度高血压就诊, 36 例为 3 级高血压, 3 例为 2 级高血压, 病程中平均最高血压达 (194 ± 28) / (133 ± 24) mmHg (160~280/100~185 mmHg)。26 例患者病程中伴随低钾血症, 多为轻度低钾血症, 最低血钾水平为 (2.9 ± 0.3) mmol/L。入院时筛查高血压相关并发症, 其中 3 例患者合并血肌酐升高, 9 例患者尿蛋白阳性, 10 例患者心电图或超声心动图提示左心室肥厚, 10 例患者眼底检查提示高血压眼底病变。

2.2 辅助检查

立位 PRA 及醛固酮水平: 23 例患者进行了立位 PRA 及醛固酮水平的测定, 17 例患者立位 PRA 明显升高, 其中 14 例患者 PRA 大于正常检测上限。18 例患者进行了开博通试验, 服开博通后患者的 PRA 明显升高 ($P < 0.05$), 开博通试验中服药后患者的血压得到了显著地改善 ($P < 0.01$) (表 1)。对 12 例患者进行了双侧肾静脉与外周血 PRA 测定, 经比较, 患侧的肾静脉 PRA 水平与对侧肾静脉及外周血的 PRA 水平无明显差异 [4.3 ($0.3, 5.9$) ng/mL \cdot h vs 2.9 ($0.5, 4.1$) ng/mL \cdot h vs 1.9 ($0.7, 4.8$) ng/mL \cdot h]。

双肾超声及肾动脉超声: 30 例患者行肾脏超声检查, 其中 7 例患者双肾超声提示双肾不等大。37 例患者行肾动脉超声检查, 31 例患者超声提示肾动脉狭窄。超声特征为: 狭窄处峰值流速增加、节段性

内径缩窄、狭窄处血流束变细、血流紊乱等。6 例肾动脉超声阴性的患者包括 4 例分支血管狭窄,1 例主干动脉略狭窄合并分支血管狭窄及 1 例肾动脉主干中远段狭窄。

肾图及开博通肾图:32 例患者行肾图检查,其中 26 例单侧肾动脉受累的患者中,20 例患者的肾图提示肾动脉狭窄,患侧肾脏肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 较对侧肾脏 GFR 平均低 34 mL/(min · 1.73 m²)。12 例患者进行开博通肾图检查,其中 7 例患者开博通肾图结果阳性。5 例开博通肾图结果阴性的患者中,2 例患者的患侧肾脏 GFR 分别为 22 及 26 mL/(min · 1.73 m²)。1 例患者患肾较正常小,B 超提示患肾 8.5 cm,对侧 9.8 cm,肾图提示双肾 GFR 分别为 43 及 73 mL/(min · 1.73 m²)。1 例患者分支血管重度狭窄,近闭塞改变,并有侧枝循环形成。

肾动脉 CTA:20 例患者行 CTA 检查,19 例患者 CTA 检查提示肾动脉狭窄,包括:肾动脉局限性狭窄、闭塞(12 例),串珠样改变(5 例),动脉闭塞(1 例),动脉瘤形成(1 例)。1 例 CTA 检查未见异常的患者存在分支狭窄。

肾动脉 DSA:为诊断肾动脉狭窄的金标准,39 例患者中,38 例患者行肾动脉 DSA,造影提示多为肾动脉中远段节段性狭窄或闭塞(32 例),串珠样改变(6 例),动脉瘤形成(3 例),部分有侧枝循环形成(6 例)。

综合辅助检查结果,39 例患者共有 47 个肾脏受累,多为单肾、主干血管受累(表 2)。

2.3 治疗及随访

平均随访时间为 5 年。39 例患者,29 例患者接受球囊扩张手术,术后 11 例患者得到完全缓解(停用降压药物,血压正常),13 例患者得到部分缓解(应用降压药物,血压可较治疗前明显下降),5 例患者球囊扩张无效。治疗效果与病程密切相关,完全缓解患者的病程明显短于部分缓解及治疗无效者 [12 m(2,18) vs 24 m(4,36) vs 36 m(12,84), $P<0.05$];5 例患者行支架植入术,其中 3 例术后高血压完全缓解,2 例部分缓解;3 例患者予切除 1 侧肾脏,其中 1 例患者高血压完全缓解,2 例患者部分缓解。2 例患者未接受有创治疗。

6 例患者球囊扩张术后复查立位 PRA,患者的 PRA 水平由治疗前的大于可检测范围上限恢复到了

表 1 开博通试验前后患者立位血浆肾素活性、醛固酮水平及血压的比较

Table 1 Comparison of plasma renin activity, aldosterone, and blood pressure of the patients before and after captopril suppression test (n=23)

group	plasma renin activity/(ng/mL · h)	aldosterone/(ng/dL)	blood pressure/mmHg
before treatment of captopril	1.33(0.53 4.38)	15.9±6.1	148±12/105±10
after treatment of captopril	8.0(0.4 12.0) *	15.1±5.2	129±12/88±12 * *

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ compared with before treatment of captopril.

表 2 患者肾动脉狭窄部位

Table 2 Location of renal artery stenosis of the patients (n=47)

involment	trunk of renal artery	renal artery branch		both trunk and branch of renal artery
		single vessel	multiple vessel	
number	39	3	3	2

表 3 患者的治疗及随访

Table 3 Treatment and follow-up in patients

therapy	number	complete remission	partial remission	inefficiency
balloon angioplasty	29	11	13	5
stent implantation	5	3	2	-
lateral nephrectomy	3	1	2	-

了正常水平 $[0.43(0.24,1.05)\text{ ng/mL}\cdot\text{h}]$ 。球囊扩张术后10例患者复查了肾动脉超声,8例患者的肾动脉狭窄程度较前改善;2例患者超声较前无改善的同时高血压也未能得到满意控制,其中1例患者再次接受球囊扩张后高血压明显改善,另1例患者DSA提示肾动脉主干狭窄段较长,建议行支架植入,但患者因故拒绝,目前应用4种降压药物控制血压;8例患者复查肾图,结果显示,治疗后患侧GRF较治疗前无明显差异,但治疗后患者高血压均较前有所改善。

3 讨论

FMD发病机制尚不明确,许多因素可能与之相关,包括遗传、性激素、机械性因素及血管壁缺血等^[3-4]。FMD常见于年轻女性^[4],本研究平均就诊年龄22岁,女性占75%。患者多以中重度高血压起病,平均最高血压达194/133 mmHg,其中66%的患者病程中合并了低钾血症。39例患者多表现为肾动脉中远段节段性狭窄,占84%,与国外报道的典型串珠样表现有差异^[5]。阜外医院对45例RA-FMD患者的造影结果分析显示节段性狭窄者占53%^[6],综上考虑中国FMD的构成与国外存在地域差异。

以DSA为诊断金标准,对比了立位PRA、肾动脉超声、肾图及肾动脉CTA的诊断敏感性,分别为:74%、84%、72%及95%。立位PRA的诊断敏感性较好,临床工作中对于立位PRA明显升高,尤其是年

轻女性患者需要重点筛查是否存在肾动脉狭窄。本研究在12例患者中比较患侧肾静脉、对侧肾静脉与外周血的PRA,各组间无差异,与国外报道相一致^[7]。肾动脉彩超阳性率高,因操作简单、无创可作为肾动脉狭窄诊断很好的初筛手段,但缺点是对分支血管狭窄的诊断效果差。本研究中部分患者开博通肾图呈阴性结果。分析原因可能包括,患肾萎缩或功能丧失、重度狭窄、侧枝循环形成,或检查前应用ACEI、ARB及利尿剂等。CTA对于肾动脉主干受累的FMD具有非常好的诊断准确性,但当FMD仅累及肾动脉分支时其敏感性会有所下降^[8]。

FMD患者的治疗包括应用降压药物控制血压及血管重建。其中,血管重建包括球囊扩张术、支架置入术及手术,对FMD相关的肾动脉狭窄首选球囊扩张术。一项纳入1616例接受球囊扩张术的患者和1014例手术患者的Meta分析对比了两者的临床效果:球囊扩张术与手术相比,二者治疗效果无明显差异(86% vs 88%),但不良事件更少见(3% vs 15%)^[9]。本研究中,29例患者接受球囊扩张术,无操作并发症出现。球囊扩张术治疗后患者的完全缓解率为38%,部分缓解率为45%,治疗效果与病程密切相关。FMD致肾动脉狭窄者的治疗通常不选择支架置入,只有当存在动脉瘤、动脉夹层等情况下才考虑支架置入。因此,在治疗方面,球囊扩张术疗效肯定,为治疗首选。

参考文献:

- [1] Narula N, Kadian-Dodov D, Olin JW. Fibromuscular dysplasia: contemporary concepts and future directions[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2018,60:580-585.
- [2] Bozzani A, Arici V. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia[J]. J Hypertens, 2014,32:2098-2103.
- [3] Di Monaco S, Georges A, Lengele JP, et al. Genomics of fibromuscular dysplasia[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19: 1526-1532.
- [4] Shivapour DM, Erwin P, Kim E. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature[J]. Vasc Med, 2016,21:376-381.
- [5] McKenzie GA, Oderich GS, Kawashima A, et al. Renal artery fibromuscular dysplasia in 2,640 renal donor subjects: a CT angiography analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013,24:1477-1480.
- [6] 上官海娟,蒋雄京,董徽,等.肾动脉纤维肌性发育不良的临床和造影特征:单中心十年回顾[J].中国循环杂志,2014,29:272-274.
- [7] Van Jaarsveld B. The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience.[J]. Arch Intern Med, 1997,157:1226-1234.
- [8] Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia[J]. J Vasc Surg, 2011,53:826-836.
- [9] Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertension, 2010,56:525-532.