

肾脏结构和功能的变化及其对老年患者心血管风险的影响

娜塔莉亚·I·戈洛维纳, 尤里·A·雷科夫

别尔哥罗德国立研究大学, 别尔哥罗德, 308015, 俄罗斯

【摘要】:近年来, 全世界的预期寿命都在增加。人类衰老与不同器官系统的分子、结构和功能变化有关。在正常生理衰老过程中, 肾脏功能会下降, 同时也会发生宏观和微观组织学的变化。随着年龄的增长, 由于肾小球硬化、萎缩和通道纤维化的增加, 功能性颗粒的数量减少。在宏观解剖结构的变化中, 皮质体积的减少以及视觉检查发现的囊肿数量和大小的一些变化是显著的。正常衰老的变化在临床上具有重要意义, 在代偿机会被压迫的背景下, 老年人更容易发生急性损伤和慢性肾病, 加重慢性肾病的流变性。心脏病是肾病患者死亡的主要原因, 也是最常见的病理并发症。老年人肾功能逐渐下降, 加上其他危险因素, 导致心室后负荷增加、冠状动脉灌注紊乱和心肌缺血, 从而导致心血管疾病的发展。这篇综述确定了老年患者肾脏最显著的结构和功能变化及其对心血管风险的影响。

【关键词】:衰老, 慢性肾病, 心血管风险

1 引言

身体衰老是一个自然的、渐进的、不可避免的生物学过程, 其特点是细胞水平的功能逐渐下降, 许多系统和器官的结构发生变化。与疾病不同, 更可预测的年龄变化发生在衰老过程中。人到一定年龄后, 生理功能下降的速度会增加。与其他器官系统一样, 肾脏也会发生解剖和功能变化。在正常肾脏衰老期间, 有必要将这些变化与老年人常见疾病的表现区分开来, 如糖尿病肾病[russo 等人, 2018]。更彻底的方法需要结合器官的正常生理衰老和介导疾病的结构和功能变化。老年人的两个解剖和生理上不同的过程可以显著改变器官内翻的速度, 耗尽功能储备, 增加急性肾损伤的风险。

在过去的 15 年里, 肾脏及其衰老一直是老年学和老年医学领域一个日益增长的科学兴趣。广泛使用颗粒过滤率 (scf) 代替血清肌酐来评估肾功能, 再加上使用绝对 (非年龄校准) 阈值来确定慢性肾病 (hbp), 仅基于 scf 值 ($<60\text{ml/min/1.73m}^2$), 导致老年人诊断为 hbp 的人数增加。70 岁以上人群中 scf 的平均值等于或低于用于确定 hbp $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ 的标准阈值[abdulkader 等人, 2017 年]。老年人是一个独特的群体, 不需要单独或连续 (超过 3 个月) 降低 scf $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ 来测定 hbp。然而, 在正常衰老过程中, 肾功能的降低具有临床意义, 例如药物剂量的计算、肾移植供体的选择、hbp 的风险以及由于肾储备丧失而导致的急性肾损伤。

在老年人中, 评估 scf 和检测 hbp 的复杂性掩盖了主要的结构病理学。在 ct 扫描中, 这组患者经常发现囊肿改变、皮质体积缩小和肾动脉硬化[hommos 等人, 2017 年]。另一方面, 肾活检结果显示, 更常见的是肾小球硬化[denic 等人,

2016 年)、间质纤维化、动脉硬化、动脉透明质酸血症和肾肥大程度较低[elserbiny 等人, 2014 年]。

肾脏衰老的结构和功能特征与心血管风险之间的关系仍然是一个紧迫的问题。在发展中国家, 65 岁以上的患者在人口中的比例迅速增长。在高心血管死亡率的背景下, hbp 的发病率和终末期正在增加。hbp 的发生与危险因素的增加有关: 动脉高血压、蛋白尿和高尿酸血症。因此, 老年肾病患者的心血管风险与慢性肾功能衰竭的进展相当。

本综述旨在确定老年患者肾脏的关键结构和功能特征, 并进一步正确解释其对心血管风险的影响。

2 研究综述

生物化学家 D.哈曼是在 20 世纪 50 年代。近 70 年前, 一位科学家提出, 自由基引起的氧化应激和细胞水平损伤的积累是衰老的主要原因, 也是决定寿命的主要因素。目前正在研究氧化应激在老年患者慢性心力衰竭(hsn)等多种疾病发病机制中的作用[osipova 等人, 2020]。

不管衰老的确切分子机制如何, 细胞水平的变化将逐渐导致各种组织和器官的紊乱, 包括肾脏。衰老过程对肾细胞的基本结构和功能产生影响, 导致 scf 降低, 微丸中毛细血管壁通透性受损, 子细胞损伤和凋亡易感性增加, 通道重吸收和尿液浓度变化, 以及肾激素和生物活性分子代谢紊乱[denic 等人, 2017]。毛细血管通透性和维持微丸结构完整性的最重要功能之一是亚细胞, 亚细胞在老化过程中发生变化。随着子细胞数量的逐渐减少, 再加上修复和再生能力的降低, 它们被认为会导致颗粒膜完整性和功能的整体退化。随后, 这反映在整个肾脏的 scf 和单个肾素水平的白蛋白通透性中[schmitt, melk, 2017]。

肾脏衰老的后果是结构变化，不仅影响微丸、通道和干预措施，还影响血管网络。早在1973年，一组科学家发现健康老年人的非结缔组织颗粒数量减少，通道功能障碍、血管变化和通道转移率增加。到目前为止，已经观察了多年的潜在健康肾脏捐赠者，并在移植前进行了一系列实验室和仪器测试。这些研究为正常衰老过程中发生的结构和功能变化提供了独特的信息。

根据不同的疾病诊断方法，衰老肾脏的结构变化可分为两类：活检形态学研究和影像学检查、计算机断层扫描。

在肾活检中，老年人观察到的主要变化包括肾硬化和肾肥大。

通过显微镜检查，可以发现肾小球硬化的主要特征，包括肾小球硬化、通道萎缩、间质纤维化和动脉硬化（纤维肌瘤增厚）。肾小动脉硬化导致肾缺血损伤、肾小球硬化和肾小管萎缩。微丸缺血性改变的主要症状是囊周纤维化和基底膜逐渐增厚。由于颗粒中细胞外基质的形成和破坏之间的平衡被破坏，bowman 胶囊的空间逐渐充满了类似基质的透明质酸物质[okabayashi et al., 2019]。随后的颗粒破坏导致颗粒硬化。最终，硬化层会完全萎缩，直到标准肾活检切片上无法识别其大小[o'sullivan 等人, 2017 年]。此外，一些通道蛋白也容易发生纤维化，这与现有数据一致，即老年患者的纤维化过程加剧[osipova 等人, 2016 年; humphreys, 2018 年; osipova 等人, 2020 年]。

老年人肾小球硬化的发展反映在几项研究中，例如，在健康的活体肾脏捐赠者中，肾小球硬化的发生率与年龄成正比：19%的最年轻肾脏捐献者（18-29 岁）和 82%的最年长肾脏捐献者（70-77 岁）。

球状和通道功能障碍是糖尿病和肥胖患者肾上腺肥大的预后[chagnac et al., 2019]。可以认为，随着年龄的增长，残余功能性肾上腺增生的发生是正确的。研究证实，颗粒的平均尺寸随着年龄的增长而增加[hodgin 等人, 2015 年]。对肾脏捐赠者肾上腺肥大的估计表明，根据年龄的不同，平均通道面积更大，颗粒密度更低[elserbini 等人, 2014 年]。随着肥大，颗粒之间的距离增加，从而降低其轮廓（横向）密度。生物群落中超过 10%的硬化球具有高颗粒密度，这表明在严重的肾硬化症中，肾小球萎缩导致颗粒间距随年龄缩短。

肾上腺肥大与一些相关疾病有关，如肥胖和高尿酸血症，这些疾病在 60 岁以上的人群中越来越常见。值得注意的是，老年人与肾上腺硬化症的关系比与肾上腺肥大的关系要大得多，但与相关疾病无关[elserbini et al., 2014]。

每个肾脏大约有 70 万个肾细胞。多达 180 万个功能性肾素。然而，它们的数量随着年龄和相关肾小球硬化症而减少[tan 等人, 2010 年; glasscock 等人, 2017 年]。有证据表明，出生体重较低的人肾素水平较低，这会加速他们与年龄相关的肾功能下降，导致高血压、hbp 和肾病的晚期发展[chevalier, 2019]。因此，出生时少量肾小球可能会增加老年人患肾病的风险。

在计算机断层扫描中发现的与衰老相关的主要变化包括皮质减少、囊肿和肿瘤的存在，这些通常是良性的。

超声和计算机断层扫描可以很好地估计肾脏的大小。研究发现，随着年龄的增长，男女肾结节的厚度都减少了 10%。在 18 岁至 75 岁的人群中，肾脏大小在 50 岁以下保持相对稳定，到了这个年龄后又减小。在这种情况下，肾脏大小的缩小与残余的功能性肾上腺肥大有关。研究表明，老年人肾囊肿的发生率较高[hommos 等人, 2017 年]。这与衰老导致单纯性囊肿发病率增加的结论一致[ozdemir, kapucu, 2017]。即使在健康的老年人中，皮质和大脑物质囊肿也与肥胖、男性、高血压和蛋白尿有关。

在正常衰老过程中，软组织的其他变化也会增加发病率，包括软组织钙化、皮质局灶性硬化、纤维瘤性发育不良和无肾动脉狭窄的动脉粥样硬化。

Scf 是评价肾功能的主要指标，目前尚无可靠的方法直接评价肾脏 Scf。一个肾脏的平均 skf 应与整个肾脏的 skf 一致，除以功能球的数量。然而，随着年龄的增长，肾小球硬化症可能会增加单个肾小球的 scf 异质性。由于在大多数患者中，肾生物修复和 ct 血管造影不是常规检查，因此 scf 的测定对于确定肾结节的年龄变化具有重要意义。

肾功能研究证实了年龄降低的概念。在健康人群中，到 20 世纪 90 年代，30 岁后 scf 呈线性下降，与年轻人相比，scf 平均下降 46%，肌酐清除率的年平均下降为 0.75 ml/min[denic 等人, 2016]。在潜在的肾脏捐赠者中，scf 降至 -6.3 毫升/分钟/天。scf 作为一个生理参数，存在正常变化和年龄参考范围

几项研究集中在肾小球硬化和 scf 降低之间的关系。肾小球硬化与尿液、夜间血压和高血压有关，但与 scf 无关[hughson et al., 2020]。有证据表明，老化过程中地壳物质的收缩与导致 scf 下降的相同过程有关。尽管地壳物质体积减少，但仍有促进 scf 下降的因素。据推测，随着年龄的增长，scf 的某些下降可能是蛋白质摄入减少的表现，因为这在老年人中很常见。

在实际临床实践中实施的 hbp 诊断策略极大地提高了不同专业医生对 hbp 这一重要健康问题的认识和警惕性[sviridova 等人, 2013 年]。为了实现这一目标, 最重要的作用之一是使用 scf 分类对 hbp 患者不同结局、并发症和心血管事件的风险进行分层[moses 等人, 2014]。

[kdo 2019]和[clinical Recommendations for children], 基于: improve global exports, 2017], 当 scf 小于 60 ml/min/1.73 m² 时安装 hbp, 即使没有肾脏损伤(如异常蛋白尿)的证据, hbp 仍将保持 3 个月或更长时间。用于计算 scf 的 mdrd 和 ckd epi 公式夸大了老年人 hbp 的患病率。这可能是因为健康人由于肌肉质量较高, 在与 hbp 患者相同的血清肌酐水平下, scf 水平较高。因此, 无论是正常年龄的 scf 下降, 还是健康成人患者对 scf 的低估, 都会导致老年人对 hbp 的过度诊断。

一项对 200 多万人进行的队列分析得出结论, scf 低于 60 ml/min/1.73 平方米是用于确定所有年龄组 hbp 的阈值。然而, 当 scf 低于 60 ml/min/1.73 m² 时, 老年人死亡和肾功能衰竭的风险更高[glasscock, rule, 2016]。

在老年患者的治疗中, 了解身体的正常衰老具有重要的临床意义。考虑到年龄的增长, 需要校正肾排泄物的剂量,

并且应谨慎使用非甾体抗炎药 (npvp) 和 x 射线对照剂。肾硬化导致肾功能储备减少, 增加老年患者急性肾损伤和更严重 hbp 进展的风险。然而, 肾功能的下降对预期寿命几乎没有影响。例如, 70 岁以上健康献血者的死亡率低于健康对照组。

肾脏生理衰老特有的结构和功能变化与心血管和肾脏疾病的风险相结合。在过去几十年中, 由于心血管事件, 老年患者的 hbp 不良结果增加。因此, 年龄和肾功能是心血管疾病发展的两个主要特征。因此, 老年人需要额外的肾功能评估。

3 结论

正常生理性肾脏衰老的特点是肾小球功能增加和减少。皮质体积的减少被肾上腺肥大所抵消, 肾上腺肥大在大脑材料中最为明显。患者年满 50 岁后, 补偿不足, 肾脏总量开始下降。年龄相关性硬化症的下降不能完全归因于肾硬化和皮质体积的下降。结论 HBP 诊断 SCF 指数不考虑正常老年人肾脏的结构和功能特点, 肾功能下降可增加心血管风险。在老年患者管理的临床实践中, 肾移植的治疗和预防对于降低死亡风险具有重要意义。

参考文献:

- [1] Moiseev V.S., Muhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villeval'de S.V., Efremovceva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvecov M.Yu., Shestakova M.V., Arutyunov G.P., Bojcov S.A., Galyavich A.S., Grinshtejn Yu.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Yu.A., Kayukov I.G., Kotovskaya Yu.V., Kuharchuk V.V., Martynov A.I., Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolkov V.I., Rozhinskaya L.Ya., Tereshchenko S.N., Fomin V.V., Hirmanov V.N., Chazova I.E., Shamhalova M.Sh., Shilov E.M., Shlyahto E.V., Shutov A.M. 2014. Serdechno-sosudistyy risk i hronicheskaya bolezni' pochetki: strategii kardio-nefroprotekcii [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. (8): 7-37. doi: 10.15829/1560-40712014-8-7-37_(in Russian).
- [2] Osipova O.A., Gosteva E.V., Chefranova Zh.Yu., Zhernakova N.I., Lykov Yu.A., Avdeeva I.V. 2020. Vliyanie farmakoterapii na dinamiku markerov obmena kollagena u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu s promezhutochnoj frakciej vybroso na fone ishemicheskoy bolezni serdca v starshih vozrastnyh gruppah [The influence of pharmacotherapy on the dynamics of collagen metabolism markers in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction against the background of coronary heart disease in older age groups]. Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika. 19 (5): 188-194 (in Russian).
- [3] Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shekhovcova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. 2016. Patomorfologicheskie mekhanizmy regulyatsii obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu na fone ishemicheskoy bolezni serdca [Pathomorphological mechanisms of regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease]. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. 5 (98): 357-364 (in Russian).
- [4] Sviridova M.S., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. 2013. Rasprostranennost' hronicheskoy bolezni pochetki I-III stadij v Belgorodskoj oblasti [Prevalence of Stage I-III Chronic Kidney Disease in the Belgorod Region]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo

gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya. 4 (147): 182-186 (in Russian).

[5] Abdulkader R.C.R.M., Burdmann E.A., Lebrão M.L., Duarte Y.A.O., Zanetta D.M.T. 2017. Dec 19. Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. *PLoS One.*; 12 (12): e0189935. doi: 10.1371/journal.pone.0189935.

[6] Chagnac A., Zingerman B., Rozen-Zvi B., Herman-Edelstein M. 2019. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron.* 143 (1): 38-42. doi: 10.1159/000499486.

[7] Charlton J.R., Xu Y., Wu T., deRonde K.A., Hughes J.L., Dutta S., Oxley G.T., Cwiek A., Cathro H.P., Charlton N.P., Conaway M.R., Baldelomar E.J., Parvin N., Bennett K.M. 2020. Sep 8. Magnetic resonance imaging accurately tracks kidney pathology and heterogeneity in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Kidney Int.*: S0085-2538 (20) 31045-0. doi:10.1016/j.kint.2020.08.021.

[8] Chevalier R.L. 2019 Jul. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell. Dev. Biol.* 91: 119-131. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.05.024.

[9] Denic A., Alexander M.P., Kaushik V., Lerman L.O., Lieske J.C., Stegall M.D., Larson J.J., Kremers W.K., Vrtiska T.J., Chakkerla H.A., Poggio E.D., Rule A.D. 2016. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *Am. J. Kidney Dis.* 68 (1): 58-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.029.

[10] Denic A., Glasscock R.J., Rule A.D. 2016. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 23 (1): 19-28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.

[11] Denic A., Lieske J.C., Chakkerla H.A., Poggio E.D., Alexander M.P., Singh P., Kremers W.K., Lerman L.O., Rule A.D. 2017. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (1): 313-320. doi: 10.1681/ASN.2016020154.

[12] Elsherbiny H.E., Alexander M.P., Kremers W.K., Park W.D., Poggio E.D., Prieto M., Lieske J.C., Rule A.D. 2014. Nephron hypertrophy and glomerulosclerosis and their association with kidney function and risk factors among living kidney donors. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 9 (11): 1892-902. doi:10.2215/CJN.02560314.

[13] Glasscock R., Denic A., Rule A.D. 2017. When kidneys get old: an essay on nephrogeriatrics. *J. Bras. Nefrol.* 39 (1): 59-64. Portuguese, English. doi: 10.5935/0101-2800.20170010.

[14] Glasscock R.J., Rule A.D. 2016. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 134 (1): 25-9. doi: 10.1159/000445450.

[15] Hodgin J.B., Bitzer M., Wickman L., Afshinnia F., Wang S.Q., O'Connor C., Yang Y., Meadowbrooke C., Chowdhury M., Kikuchi M., Wiggins J.E., Wiggins R.C. 2015. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26 (12): 3162-78. doi: 10.1681/ASN.2014080752.

[16] Hommos M.S., Glasscock R.J., Rule A.D. 2017. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (10): 2838-2844. doi: 10.1681/ASN.2017040421.

[17] Hughson M.D., Hoy W.E., Bertram J.F. 2020. Progressive Nephron Loss in Aging Kidneys: Clinical-Structural Associations Investigated by Two Anatomical Methods. *Anat. Rec. (Hoboken).* 303(10): 2526-2536. doi: 10.1002/ar.24249.

[18] Humphreys B.D. 2018. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 10; 80:

[19] 309-326. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.

[20] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Evaluation

and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.

[21] O'Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. 2017. Renal Aging: Causes and Consequences. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (2): 407-420. doi: 10.1681/ASN.2015121308.

[22] Okabayashi Y., Tsuboi N., Kanzaki G., Sasaki T., Haruhara K., Koike K., Takahashi H., Ikegami M., Shimizu A., Yokoo T. Aging Vs. 2019. Hypertension: An Autopsy Study of Sclerotic Renal Histopathological Lesions in Adults With Normal Renal Function. *Am. J. Hypertens.* 11; 32 (7):

[23] 676-683. doi: 10.1093/ajh/hpz040.

[24] Osipova O.A., Gosteva E.V., Shepel R.N., Belousova O.N., Tsurikova L.V., Petrichko T.A. 2020. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. *Journal of critical reviews (JCR).* 7 (15): 14-21.

[25] Ozdemir A.A., Kapucu K. 2017. The relationship between simple renal cysts and glomerular filtration rate in the elderly. *Int. Urol. Nephrol.* 49 (2): 313-317. doi: 10.1007/s11255-016-1414-9.

[26] Russo G.T., De Cosmo S., Viazzi F., Mirijello A., Ceriello A., Guida P., Giorda C., Cucinotta D., Pontremoli R., Fioretto P. 2018. AMD-Annals Study Group. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr.* 18 (1): 38. doi: 10.1186/s12877-018-0732-4.

[27] Schmitt R., Melk A. 2017. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int.* 92 (3): 28. 569-579. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.036.

[28] Tan J.C., Busque S., Workeneh B., Ho B., Derby G., Blouch K.L., Sommer F.G., Edwards B., Myers B.D. 2010. Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney Int.* 78 (7): 686-92. doi.org/10.1038/ki.2010.128.