

Progress in Renal Microangiopathy in Hypertensive Eyes

Ziping Zhang Weili Dong*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 063000, China

Abstract

Hypertensive nephropathy and hypertensive retinopathy are two common microvascular complications of hypertension. Both have a similar pathogenesis, and hypertension affects the RAAS system, oxidative stress, and metabolic factors, leading to kidney and retinal microvascular damage. The kidney also has a different pathogenesis from the retina, such as iron death. In clinical practice, ocular microvascular changes can indirectly reflect renal microvascular changes, and glomerular filtration rate and urinary microalbumin also affect the changes of retina and choroid. This paper summarizes the progress of hypertensive ocular renal microvascular lesions from the aspects of pathogenesis, pathological characteristics, synergy and interaction.

Keywords

hypertension; hypertensive nephropathy; hypertensive retinopathy

高血压眼肾微血管病变的研究进展

张子平 董微莉*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 063000

摘要

高血压肾病和高血压视网膜病变是高血压常见的两种微血管并发症。两者拥有相似的发病机制, 高血压影响RAAS系统、氧化应激和代谢因素等, 导致肾脏和视网膜微血管的损伤。肾脏也有着区别于视网膜的发病机制, 如铁死亡。临床中, 眼部微血管变化可间接反应肾脏微血管的改变, 肾小球滤过率和尿微量白蛋白同样影响视网膜和脉络膜的改变。本文从发病机制、病理特点、协同与交互作用等方面总结高血压眼肾微血管病变的研究进展。

关键词

高血压; 高血压肾病; 高血压视网膜病变

1 引言

高血压通过其血压水平、血管牵拉应力等因素, 对血管内皮功能及血管结构产生影响, 继而产生对其他器官结构和功能的损害。高血压肾病和高血压视网膜病变是高血压引发的两种常见微血管并发症。近年来, 高血压肾病的发病率逐年上升, 继糖尿病肾病后已成为终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的第二大常见原因^[1]。此外, 超过 70% 的原发性高血压患者存在不同程度的视网膜病变, 这是一种对视视力危害显著的疾病^[2]。肾脏与眼睛在起源、发育和结构上具有相似性^[3]。因此, 高血压患者常同时出现肾病和视网膜病变, 这表明两者之间可能存在共同的病理机制。本综述旨在系统总结眼肾微血管的发病机制、病理特点、协同与交互作用, 为这眼肾并发症的预防和治疗提供新的思路。

【作者简介】张子平 (1998-), 女, 中国河北秦皇岛人, 在读硕士, 从事眼底病研究。

【通讯作者】董微莉 (1968-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事白内障, 青光眼, 眼底病研究。

2 发病机制

2.1 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮激活过度

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在调节动脉血压和水电解质平衡方面发挥着关键作用。在高血压肾病中, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 可直接作用肾脏血管平滑肌细胞, 收缩入球和出球小动脉, 造成肾血管高压、肾血流量减少; Ang II 水平升高同时也增加管球反馈的敏感性、促进钠和水的重吸收, 进一步使肾脏血流动力学异常^[4]。Ang II 作为一种促炎剂, 可以调节免疫和炎症反应。肾脏内皮素-1 (ET-1) 是一种血管收缩肽, 一旦被 Ang II 刺激, 则会发挥促炎和促纤维化作用, 且 ET-1 会诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 加重损害^[5]。诸多证据表明, Ang II 与血管紧张素 1 型受体的结合会导致促炎细胞因子和生长因子的表达增加。除了 Ang II, RAAS 系统中的醛固酮不仅发挥促氧化作用, 还增强了促有丝分裂活性, 导致肾纤维化和肾小球硬化, 进一步加重肾损伤^[6,7]。学者 Wagner 较早检测到肾素 mRNA 等因子在眼部组织表达, 并提出 RAAS 成

分的共表达是眼内 Ang II 生成的前提条件^[8]。在眼部疾病中, Ang II 不仅通过产生 ROS 诱发炎症反应和损伤内皮功能, 还参与细胞外基质重塑和基因表达调控等导致组织损伤^[9]。由此可见, RAAS 在肾脏和视网膜病变机制中均起到重要作用, 但临床上 RAAS 阻断剂预防高血压性视网膜病变是否可行, 鲜有文献报道, 仍需进一步研究。

2.2 氧化应激

氧化应激是高血压病理生理过程中常见的现象, 过量的 ROS 和氧化还原状态的变化促进了纤维化和炎症的发生^[10,11]。由于肾脏的高代谢特性, 它容易受到损害, 过量的 ROS 可以损害线粒体功能, 导致肾脏细胞和组织功能的下降。尽管 ROS 有助于细胞修复, 但其不受控制的生成会加剧炎症和纤维化, 进而加重高血压肾病的进展。Touyz RM 等研究证明 ROS 过量产生和氧化还原状态改变, 是高血压肾病的主要致病因素^[11]。视网膜血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、外膜细胞以及巨噬细胞均能产生 ROS。ROS 对视网膜血管收缩、血管细胞死亡及西部迁移有重要作用。Lee MY 和 Santana-Garrido Á 等学者也证实高血压时 ROS 过量会造成视网膜血管结构和功能的损害^[12,13]。可见, 无论在高血压肾病还是高血压视网膜病变中, 氧化应激都是不容忽视、起推动病情发展作用的重要机制。靶向干预氧化应激信号通路, 可以作为遏制病情发展的治疗思路。

2.3 代谢因素

高血压肾病及高血压视网膜病变常伴随血脂、尿酸或尿蛋白等代谢异常。肥胖是高血压危险因素之一, 在高血压肾病疾病进展中, 通过肾小管中钠重吸收增加和肾周脂肪压迫肾脏导致高血压和肾功能障碍, 其危险性比单纯血压升高更高^[14]。既往研究^[15]指出高甘油三酯血症会促进蛋白尿的发生, 且血脂增高程度与尿蛋白排泄率成正比。并且有学者^[16]发现, 伴有视网膜病变的患者其甘油三酯水平显著高于无视网膜病变的患者, 但具体机制尚未报道。尿酸作为嘌呤核苷酸代谢的终产物, 与高血压、高血脂、糖尿病、肾脏病及心脑血管疾病密切相关。当原发性高血压患者出现不明原因的高尿酸血症时, 暗示可能会伴随肾血管损伤。研究表明, 血尿酸水平升高可能独立增加肾功能损伤的风险^[17]。高尿酸可以通过增加血管平滑肌细胞中的肾素和环氧化酶 2 表达, 引发血管病变。视网膜病变患者的尿酸水平显著高于无视网膜病变者, 表明尿酸可以作为临床监测指标^[18]。研究表明^[19]尿微量白蛋白 (microalbuminuria, mAlb) 反映肾小球滤过功能, 其增加提示肾小球滤过膜受损。高血压可导致尿 mAlb 增多, 而尿 mAlb 的增多又会加重血压异常, 并可能导致视网膜损害, 但未阐述其中作用机制。综上所述, 高血压患者应监测血脂、尿酸和尿 mAlb 水平, 并定期检查肾功能及眼底, 以便早期干预高血压引发的肾病及视网膜病变, 并预防相关并发症。

2.4 铁死亡

铁死亡是一种新发现的由铁依赖性脂质过氧化驱动的代谢细胞死亡, 其特征是氧化还原活性铁的积累、抗氧化能力的丧失和含磷脂的多不饱和脂肪酸酰基尾部的过氧化。近期, 不断有学者探讨铁死亡与高血压肾病发病机制的关系。Chen Y 等提出铁死亡可能通过支链氨基酸代谢、视黄醇代谢、以及有机物和氨基酸代谢及体液免疫等途径在高血压肾病的发展中发挥作用^[20]。而 DU,X 等通过诱导高血压肾损伤小鼠的肾小球内皮细胞铁死亡加剧高血压肾损伤。靶向针对铁死亡可能是改善高血压肾同型半胱氨酸血症患者肾损伤的可行治疗策略^[21]。Xie 等发现高血压肾体内铁、过氧化氢酶铁蛋白、转铁蛋白等铁死亡标志物均发生变化^[22]。作为近年研究热点的铁死亡往往通过炎症反应发挥作用, 但目前尚未有文献报道其在眼部疾病的参与程度。因此, 铁死亡可作为高血压肾病区别于高血压视网膜病变独立发展机制, 进行更深一步研究。

3 病理学改变

高血压对肾脏和视网膜的影响体现在均引起血管损伤。血管损伤造成血管内皮细胞损伤、内皮功能障碍, 在视网膜和肾脏血管中表现为血管通透性增加、血管收缩和炎症反应。随着高血压的持续存在, 血管壁会增厚并失去弹性, 从而在肾脏和视网膜血管中出现动脉硬化。长期高血压导致肾小球和视网膜的微血管受损, 肾小球表现为如肾小球毛细血管袢增厚, 肾小球硬化, 肾小管萎缩、肾间质纤维化, 肾小动脉管腔狭窄等; 视网膜表现为如血管收缩期的小动脉变窄; 硬化期的小动脉的“铜线征”和动静脉交叉征; 渗出期的微动脉瘤、出血、硬性渗出和棉绒斑等。这些微血管损伤影响了组织的正常血液供应, 并引发纤维化^[19,20]。高血压肾病中的纤维化主要影响肾小球和肾小管间质, 而在视网膜病变中的纤维化表现为黄斑水肿。综上所述, 高血压对眼肾微血管均有管壁增厚、痉挛和毛细血管稀疏等改变。但视网膜是唯一肉眼可以观察到的微血管, 这一特性可作为研究眼肾微血管病变的联系、窥探全身微血管改变趋势的突破口。

4 高血压肾病与高血压视网膜病变的协同与交互作用

4.1 高血压眼肾微血管病变之间的交叉与渗透

高血压视网膜病变与高血压肾病均为常见的高血压微血管并发症, 二者的发生发展过程中具有密切联系。Lim 等人研究认为视网膜微血管变化可能是肾功能不全的标志物^[23]。Chua 等人^[24]发现血压和肾小球滤过率会影响视网膜毛细血管密度。Maria Vadalà 等人发现慢性肾脏病患者视网膜变薄、视网膜血管密度进行性降低, 以及脉络膜厚度和中央旁视网膜血管密度降低的关联^[25]。以上的研究阐明了慢性肾病会影响眼部情况, 而眼底变化在一定程度上反映了

慢性肾脏病的自然病程, 高血压眼肾微血管病变之间的相互作用。

4.2 高血压视网膜病变对高血压肾病的潜在诊断价值

高血压介导的器官损伤, 是指高血压在引起血管改变的过程中, 导致相应器官结构和功能的损伤。视网膜血管及脉络膜血管作为终末血管, 极易受血压变化的影响, 在高血压肾病中尤为突出^[3]。临床上对于高血压肾病的诊断, 需结合病史、检验及其他靶器官受累如视网膜。对其诊断的金标准是“肾穿刺活检”。肾活检作为创伤性检查, 在不易被患者接受的同时, 也具有很多难以避免的风险。临床表明, 早期高血压肾病很难通过肾活检测出, 通过肾活检被诊断的患者均存在一定程度上的肾功能受损, 其病程难以逆转、治疗预后不良, 临床治疗目的在于延缓病情进展, 因此对高血压肾病的早期诊断非常重要。虽然肾脏变化只能通过肾活检判断, 但视网膜与肾脏同属微血管范畴。已有研究报道, 可以将视网膜微循环的状态用来评估肾血管系统^[3]。因此, 需要更多研究确定对视网膜脉络膜的监测是否提示高血压肾病进程, 其 OCT 及 OCTA 的相关数据是否可以作为有效评估的影像学生物标志物。

4.3 高血压肾病对高血压视网膜病变的促进作用

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种代谢产物, 主要通过肾脏排泄, 在肾功能受损时会导致 Hcy 的积聚, 形成高同型半胱氨酸血症, 且高浓度的 Hcy 会进一步加重肾功能的恶化^[26,27]。Chrysant SG^[28] 等人研究表明 Hcy 是高血压肾损害的独立危险因素。Lei 的研究指出高血清同型半胱氨酸是视网膜血管性疾病的危险因素^[29]。近期有研究发现及时降低高血压患者 Hcy 水平可以降低高血压视网膜病变发生的风险^[30]。由此可见, 高血压肾病与高水平的 Hcy 两者相互作用, 加重肾损伤。同时也间接促进高血压视网膜病变的发展。及早对高血压肾病监控, 可以控制高血压视网膜病变的发展。挖掘肾功指标与视网膜之间的关联, 对寻找高血压视网膜病变的标志物有重要意义。

5 结语

高血压肾病与高血压视网膜病变是最主要、最具代表性的高血压微血管病变, 作为高血压病的并发症, 二者常常伴随出现, 它们具有相似的发病机制, 如 RAAS 系统过度激活和氧化应激等, 也具有共同的病理特征, 包括微血管损伤和组织纤维化, 另外二者在疾病的进程中还呈现出协同、交互作用, 但目前仍缺乏深入探讨眼-肾靶器官之间相互作用分子机制的研究, 因此, 从多维角度入手, 全面深入的探究高血压眼肾微血管病变的关联及机制, 可能会成为其精准诊疗的重要策略。

参考文献

- [1] Saran R, Robinson B, Abbott K C, et al. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 2020, 75(1 Suppl 1): A6-A7.
- [2] 边波, 万征, 李永乐, 等. 高血压患者视网膜病变调查及其临床价值评价[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(2): 170-171.
- [3] Wong C W, Wong T Y, Cheng C Y, et al. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways[J]. Kidney international, 2014, 85(6): 1290-1302.
- [4] Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, et al. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage[J]. Journal of human hypertension, 2014, 28(2): 74-79.
- [5] Wolf G, Butzmann U, Wenzel U O. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology[J]. Nephron physiology, 2003, 93(1): p3-p13.
- [6] Thomas W G, Thekkumkara T J, Baker K M. Proceedings of the Symposium 'Angiotensin AT1 Receptors: From Molecular Physiology to Therapeutics': MOLECULAR MECHANISMS OF ANGIOTENSIN II (AT1a) RECEPTOR ENDOCYTOSIS[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1996, 23(S3): 74-80.
- [7] Queisser N, Oteiza P I, Stopper H, et al. Aldosterone induces oxidative stress, oxidative DNA damage and NF-κB-activation in kidney tubule cells[J]. Molecular carcinogenesis, 2011, 50(2): 123-135.
- [8] Wagner J, Danser A H J, Derckx F H, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system[J]. British Journal of Ophthalmology, 1996, 80(2): 159-163.
- [9] Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging[J]. EMBO molecular medicine, 2010, 2(7): 247-257.
- [10] Cuadrado A, Manda G, Hassan A, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach[J]. Pharmacological reviews, 2018, 70(2): 348-383.
- [11] Touyz R M, Rios F J, Alves-Lopes R, et al. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension[J]. Canadian journal of cardiology, 2020, 36(5): 659-670.
- [12] Lee M Y, Griendling K K. Redox signaling, vascular function, and hypertension[J]. Antioxidants & redox signaling, 2008, 10(6): 1045-1059.
- [13] Santana-Garrido Á, Reyes-Goya C, Fernández-Bobadilla C, et al. NADPH oxidase-induced oxidative stress in the eyes of hypertensive rats[J]. Molecular Vision, 2021, 27: 161.
- [14] Dong Z, Dai H, Feng Z, et al. Mechanism of herbal medicine on hypertensive nephropathy[J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 23(4): 1.

- [15] Sano Y, Kanematsu E H, Yoshiura M, et al. Uric acid as biochemical marker for retinal and optic nerve damage after occlusion and reperfusion of common carotid and vertebral arteries in rat[J]. Japanese journal of ophthalmology, 1992, 36(1): 76-83.
- [16] 张红艳,唐英杰,贾丽霞.高血压视网膜病变危险因素分析[J].现代中西医结合杂志,2007,16(23):3304-3305.
- [17] Ohta Y, Tsuchihashi T, Kiyohara K, et al. Increased uric acid promotes decline of the renal function in hypertensive patients: a 10-year observational study[J]. Internal Medicine, 2013, 52(13): 1467-1472.
- [18] Kang D H, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2002, 13(12): 2888-2897.
- [19] 黄华翠,柯晓,谢光素,等.老年高血压肾病相关危险因素分析[J].中国医药导报,2021,18(29):52-55.
- [20] Chen Y, Wang K, Yang J, et al. Mechanism of ferroptosis in hypertensive nephropathy[J]. Translational Andrology and Urology, 2022, 11(5): 617.
- [21] Du X, Ma X, Tan Y, et al. B cell-derived anti-beta 2 glycoprotein I antibody mediates hyperhomocysteinemia-aggravated hypertensive glomerular lesions by triggering ferroptosis[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 103.
- [22] Xie T, Bai Z, Chen Z, et al. Inhibition of ferroptosis ameliorates hypertensive nephropathy through p53/Nrf2/p21 pathway by Taohongsiwu decoction: based on network pharmacology and experimental validation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 312: 116506.
- [23] Lim L S, Cheung C Y, Sabanayagam C, et al. Structural changes in the retinal microvasculature and renal function[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2013, 54(4): 2970-2976.
- [24] Chua J, Chin C W L, Hong J, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography[J]. Journal of hypertension, 2019, 37(3): 572-580.
- [25] Vadalà M, Castellucci M, Guarrasi G, et al. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease[J]. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2019, 257: 1687-1698.
- [26] 郭宝珠,王琳琳,潘星,等.肾病综合征患者血清同型半胱氨酸,D-二聚体和B型钠尿肽水平表达及与血栓栓塞的关系分析[J]. Progress in Modern Biomedicine,2021(10).
- [27] Kuang Z, Wang Y, Feng S, et al. Association between plasma homocysteine and microalbuminuria in untreated patients with essential hypertension: a case-control study[J]. Kidney and Blood Pressure Research, 2018, 42(6): 1303-1311.
- [28] Chrysant S G, Chrysant G S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review[J]. Expert review of cardiovascular therapy, 2018, 16(8): 559-565.
- [29] Lei X, Zeng G, Zhang Y, et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetology & metabolic syndrome, 2018, 10: 1-8.
- [30] 赵勋,李金萍.血清hs-CRP、Hcy水平与高血压性视网膜病变的关系研究[J].中外医学研究,2023,21(22):89-92.