·综 述·

尿毒症心肌病的研究进展

Research progress of uremic cardiomyopathy

杨 可,赵景宏 (第三军医大学新桥医院肾内科,重庆 400037)

[关键词] 尿毒症心肌病;发病机制;诊断;治疗
[中图分类号] R542.2 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)06-0656-03

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症,CKD 并发的 CVD 主要包括高血压、动脉粥样硬化、左室肥厚、心包炎、充血性心功能衰竭、冠脉疾病等。尿毒症心肌病是 CKD 高血压、高容量负荷以及复杂机体内环境导致的心肌损害,在其基础上易发生恶性心律失常和心力衰竭,是终末期肾病(ESRD)特别是透析患者的首位死亡原因。因此,有效控制尿毒症心肌病可以显著改善 CKD 患者的预后,降低死亡风险。但是,到目前为止,尿毒症心肌病的发病机制并未完全明确,我们对近年来有关尿毒症心肌病的基本概况和研究进展综述如下。

1 尿毒症心肌病的概述

尿毒症性心肌病是在 CKD 基础上并发的心脏病变,主要表现为心肌肥大,毛细血管密度下降,心肌间质纤维化及心室重塑,最终导致左室肥厚,心室舒张、收缩功能失调,心律失常和心力衰竭[1]。左室肥厚是尿毒症心肌病最显著的特征,26% 的 CKD3 期患者即已出现左室肥厚,其中约 65% 表现为离心性肥厚,而透析患者左室肥厚的比例高达 74%,向心性肥厚比例为 44%,离心性肥厚比例为 30%。临床研究表明,左室肥厚是 ESRD 和透析患者生存率降低的一个独立危险因素[2]。因此,对尿毒症心肌病的有效控制与 ESRD 患者的预后直接相关,但此类患者的 CVD 危险因素十分复杂,除与高容量负荷、高血压等有关外,尿毒症状态下产生的一些特异性因素也起了十分重要的作用。钙磷代谢紊乱,继发性甲状旁腺亢进,氧化应激、慢性炎症状态,营养不良,肉毒碱缺乏等均可引起心脏功能和结构改变发生左心室肥厚。所以,阐明尿毒症心肌病的发病机制,寻找有效的救治措施具有非常重要的临床意义。

2 尿毒症心肌病发病机制的早期研究结论

2.1 肾素 - 血管紧张素系统

众所周知,肾素 - 血管紧张素系统(RAS)在心肌肥厚的发生发展中发挥着重要作用。RAS 除了具有调节血压的作用外,在心、脑、肾、肾上腺和主动脉等局部组织出现的RAS,可以以激素的形式参与重要的生理和病理过程。有研究表明,血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,AngⅡ)是重要的致心肌肥大因子,循环血中和/或心肌局部 AngⅡ是引起心肌细胞肥大和心肌纤维化的重要活性物质[3]。此外,AngⅡ可通过受体介导诱导心肌细胞肥大,促进非心肌细胞增生反应。

2.2 继发性甲状旁腺功能亢进和钙代谢紊乱

甲状旁腺激素(PTH)是一种肽类激素,在体内发挥着重要作用。由于 PTH 的受体在很多组织中都有表达,所以尿毒症患者 PTH 增高可导致各系统的临床表现。PTH 可以通过增加钙离子内流诱导心肌细胞电生理活动紊乱,引起心率增加,影响心肌收缩,最终导致左室肥厚;此外,钙盐沉积于心脏和血管,由钙化引起的高血压和心肌供血供氧减少也会加重左室病变。目前临床研究已证实,继发性甲状旁腺功能亢进患者血清高 PTH 会加速左室肥厚的发展,由于 PTH 不能被血液透析清除,PTH 对心肌的影响可能会在 ESRD 患者体内长期存在[4]。

2.3 贫血

ESRD 患者均有不同程度的贫血,是心脏功能和形态学变化的重要诱因。肾脏能够分泌一种名为促红细胞生成素(EPO)的激素,EPO 能刺激幼稚红细胞增生、血红蛋白化和红细胞成熟。当肾功能下降时,EPO 生成减少,导致贫血。此外,叶酸、铁、维生素 B12 的缺乏,继发性甲状旁腺功能亢进,铝中毒和红细胞破坏增加等也是 CKD 患者贫血的原因。贫血时,心排出量、心率、左室收缩末期容积增加,心肌内的氧含量下降,耗氧量升高,同时外周阻力下降,这些因素将逐渐导致左室肥厚的发生。

2.4 高血压和容量负荷增加

容量负荷是指心室舒张末期容量或心室舒张末期室壁张力的反应。众所周知,容量超负荷是导致慢性肾病患者合并高血压的最主要原因。高血压是慢性肾衰患者左室肥厚(LVH)重要的影响因素,长期持续的高血压促使心脏后负荷增加,导致心肌小节并行增加,心室壁异常增厚,最终发生向心性肥厚。在 ESRD 患者体内水钠潴留、贫血、动静脉瘘等均会对容量负荷和血压造成严重影响从而引起容量和压力超负荷。通过对透析患者的观察,人们发现即使患者不服用降压药,仅仅严格控制滤过率和摄入盐量,便能够显著降低血压,并在一定程度内回复左室内径、缓解心室肥大。目前认为,坚持每日透析能减轻左室肥厚,这可能与良好的血压控制以及细胞外液量减

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201306032
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270290,30700316)
[通讯作者] 赵景宏,E-mail:zhaojh@tmmu.edu.cn
[收稿日期] 2013-09-15 [修回日期] 2013-10-12

少、血容量波动减轻有关[5]。

3 尿毒症心肌病发病机制研究进展

虽然既往观点认为高血压和高容量负荷等因素是尿毒症心肌病的主要发病机制,但新近研究发现,纠正高血压并不能显著阻止尿毒症 LVH 的进展;另一方面,通过透析减轻容量负荷虽然可以降低左心室容积指数,使室壁压力恢复正常,但并不能明显改善左室肥厚[6]。因此,人们开始关注尿毒症机体特殊的内环境与尿毒症心肌病发生、发展的关系,包括各种细胞因子、毒素、致肥大因子和强心类固醇的蓄积等,我们也对一些新近的研究进展进行了归纳总结。

3.1 血管内皮功能下降

血管内皮功能改变是 CKD 患者发生心血管疾病的关键环节。CKD 患者一方面表现为血管内皮功能失调,舒血管物质一氧化氮分泌减少,血管舒张功能减退,并且钙磷代谢紊乱又可以导致血管钙化和动脉硬化,这些改变是推进心血管病变的重要因素;另一方面,CKD 患者的血管内皮修复能力明显降低,这与内皮祖细胞(EPCs)的变化密切相关,EPCs 是形成内皮细胞的前体,在内皮损伤修复中发挥着重要作用,对于 CKD 患者而言,EPCs 不仅数量减少,功能亦减退[7]。研究表明,CKD 发展到尿毒症阶段,EPC 的分化以及血管新生功能都有一定程度的下降,而正常的 EPC 数量和功能可以显著抑制血管损伤造成的心肌过度纤维化,恢复休眠心肌层,改善缺血组织并且提高左室功能[8]。因此,CKD 时 EPCs 数量和功能的改变可能与尿毒症心肌病的发生发展有着重要关联。

3.2 FGF23

成纤维细胞生长因子-23(FGF23)是新近发现的 FGF 家族成员,其主要功能是调节磷的代谢,它能够抑制近端肾小管对磷的重吸收,促进磷在尿中的排泄;通过抑制肾脏 1-α 羟化酶的表达,从而降低 1,25-二羟维生素 D3 在血清中的浓度[9]。在早中期 CKD 患者的体内,FGF23 的浓度即开始明显升高;CKD 终末期患者体内 FGF23 的血清浓度达到了正常人群的1 000 倍。FGF23 可以直接诱导心肌细胞肥大并进展为心室肥厚,其机制与 FGF23 结合受体(FGFR)后,激活钙调磷酸酶-NFAT 信号通路有关。研究证实,尿毒症时血清中高水平的 FGF23 和 LVH 之间存在着正相关关系,FGF23 升高是 LVH 的独立危险因素,且 FGF23 升高的水平与心血管事件的发生率以及患者的死亡率之间存在着一种剂量依赖关系[9]。

3.3 TGF-β

转化生长因子(transforming growth factor,TGF-β)能够诱导心脏成纤维细胞合成Ⅰ型和Ⅲ型胶原、纤连蛋白和蛋白聚糖,促进心肌间质纤维化,引起心脏收缩功能障碍[10]。在针对尿毒症患者的研究中人们发现,随着心肌肥大和心力衰竭的发生,心肌组织中 TGF-β 不断增加,而尿毒症患者的高氧化应激状态可能是活化 TGF-β 信号的重要因素。研究发现,高氧化应激可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路诱导 TGF-β 及其下游靶点 Smad 活化,进而导致心肌细胞肥大和心肌间质纤维化,造成心脏重塑的发生[11]。

3.4 尿毒症毒素

尿毒症是各种肾脏疾病持续进行性发展的终末阶段,尿毒症患者的血液中存在多种代谢产物和毒性物质,部分为尿毒症时机体所特有的,部分则显示其含量较正常人群明显增高,这些物质统称为尿毒症毒素。目前已知的尿毒症毒素主要有三类:小分子水溶性物质、与蛋白结合的化合物和中分子物质。

小分子水溶性物质主要包括肌酐、尿素氮、尿酸、非对称双甲基精氨酸(ADMA)、胍乙酸以及其他一些已知和未知的毒素,这些物质均可影响心脏的结构和功能,对心脏产生毒性作用,增加心血管疾病的发生率和死亡率。研究发现,用血透患者的血清进行体外灌流来培养大鼠心肌细胞,无论是肌酐还是尿素氮、或者是两者的混合物,均可降低心肌细胞的收缩性,诱发心肌细胞的不同步收缩,明显缩短心肌细胞存活时间,且随其浓度的增加,对心肌细胞的抑制作用增强[12]。此外,ADMA 作为一种细胞特异性内源性 NOS 抑制剂,尿毒症时其水平显著升高,抑制 NO 的生成和活性,进而升高血压、促进 AS 发生、减少肾灌注、增加肾血管阻力,并加速肾病的进展[13]。

与蛋白结合的化合物主要包括硫酸吲哚酚(IS)、同型半胱氨酸(Hcy)、马尿酸、对甲酚和 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸(CMPF)。由于 IS 已人工合成,所以大量应用于基础研究,结果提示 IS 与 CKD 患者的 CVD 的发生及死亡有密切关联。Sato 等[14]报道 CKD 患者血清中高水平的 IS 与肾小球滤过率呈负相关,其是 LVH 重要危险因素。用 IS 处理体外培养的大鼠心肌细胞后发现,心肌细胞肥大化的程度与 IS 浓度呈剂量依赖关系[15]。同样,Hcy 也可以通过损伤内皮细胞、促进血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和血小板聚集、抑制抗凝血功能来发挥对心血管系统的毒性作用。目前,高 Hcy 血症已经成为心血管疾病独立的危险因素。慢性肾病患者体内血清总 Hcy 水平是正常人 2 ~ 3 倍,高 Hcy 血症是 ESRD 患者心血管系统损害的主要原因[16]。

中分子物质(middle molecular substances,MMS)是分子量为 300 ~ 12 000D 的一类多肽,对心肌的影响已越来越引起重视,大量实验研究证明:MMS 可直接或间接干扰体内正常的活性成分,如直接影响一些代谢过程中的关键酶,或通过酶发挥间接作用,如 Na^+-K^+-ATP 酶,受 MMS 抑制后,可继发性地抑制红细胞的生成、糖异生作用、DNA 的合成及许多酶的代谢,最终使机体的功能和代谢发生紊乱。研究发现,MMS 对大鼠心率有抑制作用,且随 MMS 注射剂量增大,抑制作用逐渐明显;同时心动周期相应缩短,心室舒张末期压力减少,心内压峰值减低,表明 MMS 对心功能有抑制作用,抑制强度与 MMS 量呈线性关系[17]。

3.5 全身微炎症环境

尿毒症是一种全身性慢性炎症状态,而微炎症状态在 CKD 进展恶化中起着重要作用。这种持续性炎症状态并非由外源性病原微生物感染或体内机会性病原微生物感染引起,而是机体在微生物、内毒素、各种化学物质、免疫复合物等刺激下,促炎症细胞因子释放为主的缓慢发生、持续性存在的轻微炎症反应,主要表现为全身性蛋白、炎症性细胞因子升高,导致患者出现各种并发症的非显性炎症状态,实质上是免疫性炎症。尿毒

症患者其血清内的 C 反应蛋白、TNF-α、IL-6 和 IL-1 等炎症因子的含量明显增高。众所周知,C 反应蛋白(CRP)作为一种炎症反应蛋白,是慢性炎症状态下最敏感而特异的指标,同时也可作为正常人群心肌梗死的预测指标;然而在尿毒症人群中则是预估心血管疾病死亡率的独立因素。研究发现,TNF-α、IL-6 和 IL-1β 能够激活 MAPK 信号通路并且诱导其下游转录因子蛋白家族(NFκB)活化,进而诱发心肌肥厚、促进胶原合成,最终导致心脏重塑和心力衰竭的发生[15]。因此,尿毒症患者体内显著增高的炎症因子也是导致心肌损害的重要因素,促进了尿毒症心肌病的发生和发展。

4 尿毒症心肌病的诊断

尿毒症心肌病的特点是慢性肾功能衰竭发生在先,心肌病出现在后。在明确慢性肾功能衰竭的基础上,尿毒症心肌病的诊断主要依赖于影像学手段。超声心动图能准确反映心肌损害的情况,且无创简便,因而成为诊断尿毒症心肌病的有效方法。尿毒症心肌病的超声心动图主要表现为左心增大,左室壁肥厚,右室增大,室间隔厚度增加或活动异常等;早期常以左心室舒张功能减退而收缩功能减退不明显为特征。磁共振显像(MRI)作为一项新的心功能检测技术,其准确度已得到学术界的认可。当存在室壁运动异常或心腔扩大变形的患者需长期随访心功能变化时,选用 MRI 测定可获得准确数据。

5 治疗

5.1 纠正贫血和低蛋白血症

尿毒症心肌病时外源性补充人类重组红细胞生成素(R-HuEPO)能够有效改善心肌病症状。EPO 能抑制氧自由基产生,减轻心肌过氧化损伤,增加心肌对缺血的耐受,维持心肌超微结构完整性,改善左心室形态,促进其功能恢复,降低心脏疾病的患病率及死亡率。同时,应注意补充铁剂和维生素 B12、叶酸等,合理营养膳食,控制摄入优质蛋白,纠正低蛋白血症。

5.2 纠正钙磷代谢紊乱和降低血甲状旁腺激素水平

限制磷的摄入量、补充钙盐和维生素 D 以及透析治疗均可抑制甲状旁腺功能亢进,降低甲状旁腺激素水平,从而减少钙在心血管的沉积,防止其钙化和纤维化,改善心功能。

5.3 透析治疗

透析治疗可以直接清除部分尿毒症毒素,同时纠正电解质紊乱、酸碱平衡失调和脱水,改善内环境,减轻心脏前负荷,从而改善心功能。不同的透析模式对患者心功能的影响亦有差别。临床研究发现,常规血液透析治疗对尿毒症患者血流动力学影响较大,对心功能不稳定的患者而言耐受性较差,而血液滤过和长时低效血液透析模式则有利于维持尿毒症心肌病患者心功能的稳定,减少心力衰竭的发生。高通量透析能更有效的清除尿毒症毒素,降低体内毒素水平,有利于减少毒素对心血管系统的直接损害。因此,不同的尿毒症患者应该选择与其相适合的透析模式,或采用不同模式的组合式透析,以此降低恶性心血管事件的发生率。

5.4 肾脏移植

肾脏移植术由于终止了尿毒症心肌病的起始因素,可以改善左室功能。目前已有临床实践证明,尿毒症心肌病患者可通过肾脏移植来改善心功能并逆转心脏的形态结构[18]。

5.5 降压治疗

对于充分超滤纠正水负荷,已达理想干体重而血压仍不能控制者,宜加用降压药。常用的降压药包括钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、抗交感神经药、β、α/β 和 α-肾上腺素阻滞剂及血管舒张剂等 6 大类。其中钙离子拮抗剂可以减轻 LVH,改善舒张功能,由于其主要经肝脏排泄,血液透析不能清除,故尿毒症透析患者较适用。在 5/6 肾切除大鼠尿毒症模型研究中发现,RAS 阻断剂能够减少钠水潴留,降低血压,改善肾功能衰竭时心脏舒张功能障碍和心肌纤维化[5]。Ohsawa 等[3]在临床研究中证实,ACEI 和 ARB 通过改变血压和心率进而缓解 CKD 患者肾功能恶化和病理性心脏重塑,降低死亡率、减慢心力衰竭的进展和改善生活质量,其疗效与患者年龄、性别、是否使用利尿剂或 β 受体阻断剂等无关。但是在慢性肾衰竭的患者体内,药物半衰期延长,有诱发高血钾的危险,使用中要严密监测血钾情况。

5.6 内皮素受体拮抗剂

内皮素(endothelin)是由血管内皮产生的一组内皮源性血管收缩因子,具有强大的收缩肾脏血管的作用,在 CKD 发生发展的过程中发挥着重要的作用。临床研究发现,使用内皮素受体拮抗剂能够改善血流动力学,逆转肾小球硬化,降低 CKD 患者尿蛋白排泄率。对慢性肾衰竭患者研究表明,内皮素受体拮抗剂能够明显降低血压,改善肾小球滤过率;对肾功能衰竭模型小鼠行内皮素受体拮抗剂的治疗,发现小鼠心肌肥厚减轻,蛋白尿减少。这为尿毒症心肌病患者提供了一种可能的内科治疗途径[19]。

6 总结

尿毒症心肌病是 CKD 患者的重要并发症,直接影响着 CKD 患者的病死率和预后。本文围绕尿毒症心肌病发病机制、诊断及治疗进行阐述,认为多种因素参与尿毒症心肌损害,发病机制多样化,症状缺乏特异性。目前,尿毒症心肌病的研究仍在不断进展,深入揭示尿毒症心肌病的发病机制并寻找有效的治疗方法,特别是制定有针对性的综合预防及治疗措施,将有利于延缓尿毒症心肌病的进展,提高尿毒症患者的生存率。

[参考文献]

[1] Semple D, Smith K, Bhandari S, et al. Uremic cardiomyopathy and insulin resistance: a critical role for AKT [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(2): 207 - 215.

[2] Peterson GE, de Backer T, Contreras G, et al. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in african americans with hypertensive chronic kidney disease [J]. Hypertension, 2013, 62(3): 518 - 525.

[3] Ohsawa M, Tamura T, Wakui H, et al. Addition of aliskiren to angotensin receptor blocker improves ambulatory blood pressure profile and cardiorenal function better than addition of benazepril in chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(8): 15361 - 15375.

(下转第 662 页)

[参考文献]

[1] Hiemstra PS, Fernie-King BA, McMichael J, et al. Antimicrobial peptide: mediators of innate immunity as templates for the development of novel anti-infective and immune therapeutics[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(23): 2891 – 2905.

[2] Nijnik A, Madera L, Ma S, et al. Synthetic cationic pep-tide IDR-1002 provides protection against bacterial infectionsthrough chemokine induction and enhanced leukocyte recruitment[J]. J Immunol, 2010, 184(5): 2539 – 2550.

[3] Ueno S, Kusaka K, Tamada Y, et al. An enhancer peptide for membrane-disrupting antimicrobial peptides[J]. BMC Microbiol, 2010, 10: 46.

[4] Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, et al. Human defensins[J]. J Mol Med(Berl), 2005, 83(8): 587 – 595.

[5] Huang WL, LU L, Shao XM, et al. Anti-melanoma activity of hybrid peptide P18 and itsmechanism of action[J]. Biotechnol Letters, 2009, 32(4): 463 – 469. DOI: 10. 1007/s10529 – 009 – 0175 – 2.

[6] Tang CK, Shao XS, Sun BB, et al. Anticancerm echanismof peptide P18 in human leukemia K562 cells[J]. Org Biomol Chem, 2010, 8(5): 984 – 987. DOI: 10. 1039/b920762g.

[7] Yang L, Harroun TA, Weiss TM, et al. Barrel-stave model or toroidal model A case study on melittin pores[J]. Biophys J, 2001, 81(3): 1475 – 1485.

[8] Lockey TD, Ourth DD. Formation of pores in Esc^e chia colicell membranes by a ceeropin isolated from hemolymph of heliothisviresccns larvae[J]. Eur J Biochem, 1996, 236(1): 263 – 271. DOI: 10. 1111/j. 1432 – 1033. 1996. 00263. x

[9] Kragol G, Lovas S, Varadi G, et al. The antibacterial peptide pyrrhocoricin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding[J]. Biochemistry, 2001, 40(10): 3016 – 3026.

[10] Rothstein DM, Spacciapoli P, Tran LT, et al. Anticandida Activity Is Retained in P-113, a 12-Amino-Acid Fragment of Histatin 5 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(5): 1367 – 1373. doi: 10. 1128/AAC. 45. 5. 1367. 2001

[11] Byfield FJ, Wen Q, Leszczynska K, et al. Cathelicidin LL-37 peptide regulates endothelial cell stiffness and endothelisl barrier permeability[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(1): C105 – C112.

[12] Carretero M, Escamez MJ, Garcia M, et al. In vitro and In vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128 (1): 223 – 236.

[13] Otte JM, Zdebik A E, Brand S, et al. Efects of the Cathelicidin-LL-37 on Intestinal Epithelial Barrier IntegTity [J]. Regul Pept, 2009, 156(1,3): 104 – 117

[14] 邱晓燕. 抗菌肽的分布及其药用前景[J]. 生物学通报, 2002, 37(5): 4.

[15] 孟 硕, 王凤山. 抗肿瘤活性抗菌肽的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 3(3): 241 – 244.

[16] 井晓兰. 抗菌肽 plectasin 在大肠杆菌中的高效表达[D]. 天津科技大学, 2010.

[17] Frecer V, Ho B, Ding JL. Denovo design of potent antimicrobial peptides[J] Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48(9): 3349 – 3357.

(编辑:杨 颖)

(上接第 658 页)

[4] Sprague SM, Moe SM. The case for routine parathyroid hormone monitoring[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(2): 313 – 318.

[5] Siedlecki AM, Jin X, Muslin AJ. Spironolactone attenuates experimental uremic cardiomyopathy by antagonizing marinobufagenin [J]. Hypertension, 2009, 54(6): 1313 – 1320.

[6] Kennedy DJ, Elkareh J, Shidyak A, et al. Partial nephrectomy as a model for uremic cardiomyopathy in the mouse [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294(2): 450 – 454.

[7] Chen YT, Cheng BC, Ko SF, et al. Value and level of circulating endothelial progenitor cells, angiogenesis factord and mononuclear cell apoptosis in patients with chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(1): 83 – 91.

[8] Erbs S, Linke A, Adams V, et al. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: firet randomized and placebo-controlled study[J]. Circ Res, 2005, 97(8): 756 – 762.

[9] Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease [J]. JAMA, 2011, 305(23): 2432 – 2439.

[10] Xiao H, Ma X, Feng W, et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signaling pathway[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(3): 504 – 513.

[11] Song Y, Xu J, Li Y, et al. Cardiac ankyrin repeat protein attenuates cardiac hypertrophy by inhibition of ERK1/2 and TGF – β signaling pathways[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50436.

[12] Periyasamy SM, Chen J, Cooney D, et al. Effects of uremic serum on isolated cardiac myocyte calcium cycling and contractile function[J]. Kidney Int, 2001, 60(6): 2367 – 2376.

[13] Baylis C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21(1): 1 – 6.

[14] Sato B, Yoshikawa D, Ishii H, et al. Relation of plasma indoxyl sulfate levels and estimated glomerular filtration rate to left ventricular diastolic dysfunction[J]. Am J Cardiol, 2013, 111: 712 – 716.

[15] Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, et al. Does indoxyl sulphate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? [J]. Eur Heart J, 2010, 31(14): 1771 – 1779.

[16] Veringa SJ, Nanayakkara PW, van Ittersum FJ, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on arterial compliance and distensibility in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease[J]. Clin Nephrol, 2012, 78(4): 263 – 272.

[17] 胡瑞海, 贾微微, 李新伦, 等. 不同血液净化治疗模式对尿毒症患者毒素清除的效果观察[J]. 人民军医, 2013, 56(3): 311 – 314

[18] 郭安民, 杜威宇, 邝慧瑜, 等. 肾移植前后左心功能对比分析及评价[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(17): 110 – 111

[19] Watson AM, Li J, Schumacher C, et al. The endothelin receptor antagonist avosentan ameliorates nephropathy and atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E knockout mice[J]. Diabetoloqia, 2010, 53(1): 192 – 203.

(编辑:左艳芳)