

## 心肾综合征研究进展

李偲 杜晓刚

**【摘要】** 心脏和肾脏在神经体液的共同调节下一起维护着血流动力学的稳定及各器官的血流灌注,两者中其中一个器官的急、慢性功能不全,导致另一器官急、慢性功能不全称为心肾综合征(CRS)。CRS临床表现多样,发病机制复杂,显著增加治疗的复杂性和患者的死亡风险。本文主要介绍近年来对心肾综合征的定义、分型、发病机制、相关指标及治疗等的研究进展。

**【关键词】** 心肾综合征; 定义及分型; 机制; 相关指标; 治疗

**Research progress of cardiorenal syndrome** Li Cai, Du Xiaogang. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Du Xiaogang, Email: dxgxm@163.com

**【Abstract】** Heart and kidneys share the responsibility of preserving the hemodynamic stability and blood perfusion under the control of hormonal and nervous regulation. There is a bidirectional and complex communication that exists between the cardiac and renal systems, which is chemical, physical, as well as biological. Cardiorenal syndrome (CRS) is defined as a clinical condition of the dysfunction of either the heart or kidneys amplifies the failure progression of another, it is divided into five subtypes, its complexity mechanism and high mortality attract our attention. The research progress in recent years to the definition and subtype, pathogenesis, associated-biomarkers and treatment of CRS were introduced in this paper.

**【Key words】** Cardiorenal syndrome; Definition and subtype; Pathogenesis; Associated-biomarkers; Treatment

Ledoux 于 1951 年首次提出心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 的概念<sup>[1]</sup>: 心力衰竭诱导的肾脏损伤。2005 年 Bongartz 等<sup>[2]</sup>提出了 CRS 为心脏和肾脏两者中一个器官的功能障碍导致另外一个器官急、慢性功能不全称为 CRS。本文就近年来对 CRS 的定义、分型、发病机制、相关指标及治疗等的研究进展作一综述。

### 一、流行病学

美国急性失代偿性心力衰竭档案数据库 (ADHERE) 显示,对 270 所医院的 100 000 例心力衰竭患者进行调查,结果显示,30% 的患者都有慢性肾功能不全病史,其中 20% 的患者血肌酐 > 2 mg/dl。一项对 754 例充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 患者的前瞻性队列研究发现,其生存率与肾功能密切相关,肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 每下降  $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ , 病死率增加 1%。调查分析 115 例心血管事件患者,依据肾小球滤过率估计值 (estimated glomerular

filtration rate, eGFR) 是否  $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ , 分为慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) (-) 组及 CKD (+) 组,随访 (746 ± 238) d, 结果 CKD (+) 组心血管死亡率显著高于 CKD (-) 组, Kaplan-Meier 分析也得出同样结论<sup>[3]</sup>。

另一方面,心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 又是慢性肾脏病 (CKD) 的主要死亡原因。据美国肾脏病协会肾脏病生存质量指南 (KDOKI) 资料显示,CKD 患者在 10 年之内发生 CHF 的概率超过 20%。CKD 伴 CVD 患者的病死率是普通人群的 10 ~ 30 倍,CKD 患者中心血管死亡率占这类患者总死亡率的 44% ~ 51%, 血液透析或腹膜透析患者 CVD 病死率达 9%。

### 二、CRS 分型

2008 年 Ronco 等<sup>[4]</sup>提出了 CRS 的临床分型,共分为 5 型。其中, I 型 CRS (急性 CRS): 即急性心功能恶化导致的急性肾功能异常,这一类型常见,有研究显示急性肾功能不全易发生在急性心功能恶化的早期 (48 h 内)。急性心功能恶化包括急性失代偿性慢性心力衰竭、肺水肿、高血压性心力衰竭、独立的右心衰及心源性休克。 II 型 CRS (慢

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.05.030

作者单位: 400016 重庆医科大学附属第一医院肾内科

通讯作者: 杜晓刚, Email: dxgxm@163.com

性 CRS):指慢性心功能不全导致肾脏损伤或肾功能不全。一项来自 ADQI 的研究显示,心力衰竭的反复发作次数与肾功能损害有关,故消除和治疗潜在的导致心血管损伤和 CHF 进展的病因或疾病对避免或减轻肾损伤或许有益。型 CRS(急性肾综合征):为急性肾损伤(AKI)导致急性心功能损伤或不全,不如型 CRS 常见。一项在印度的调查发现其发病率为 29%,且肺水肿和心律失常是急性肾功能恶化最常见的心脏并发症。而引起 AKI 的常见因素有:肾中毒、严重肾缺血、大面积烧伤、重症感染、长期严重低血压、血管内溶血、肌肉挤压伤、重度肾小球肾炎、重度间质性肾病、急性肾小管坏死、急性泌尿道阻塞。型 CRS(慢性肾综合征):CKD 导致慢性心功能不全(CVD)。事实上,CKD 患者心血管事件发生率高。研究显示肾功能不全患者因心血管事件死亡的人数是普通人群的 10~20 倍,大多数 CKD 研究<sup>[5]</sup>证实冠心病、心力衰竭和猝死的发生与 CKD 密切相关,且 CKD 患者的心肌活检显示胶原纤维及细胞外基质蛋白沉积,毛细血管/肌细胞比率降低。型 CRS(继发性心肾功能综合征):即一些慢性系统性疾病,包括脓毒症、淀粉样变、系统性红斑狼疮、严重糖尿病等可同时导致心肾功能异常。当心功能不全和肾功能不全同时出现时,病死率大为增加。这一类型 CRS 相关的临床研究较少,其按进展进程可分超急性、急性、亚急性以及慢性。

### 三、CRS 发生的机制

1. 血流动力学机制:(1)急性心功能衰竭时由于心输出量降低,肾灌注不足以及静脉淤血,肾小球滤过率降低;且由于低血流量刺激肾小球旁颗粒细胞分泌肾素,从而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),导致肾血管收缩,肾脏自我调节受损,而持续的低灌注可增加肾脏对各种损害因素的易感性,造成肾单位的坏死和凋亡,最终导致肾皮质缺血、梗死<sup>[6]</sup>。(2)肾功能不全时肾小球滤过率降低,引起水钠潴留,导致血压升高,心脏前负荷增加,另外水钠潴留致静脉压增高,心脏容量负荷也增加,进而继发或加重肺淤血和心力衰竭。(3)缺氧、内毒素可致血管收缩,总外周血管阻力增加可使心脏后负荷增加,而肾血管收缩可使肾灌注减少。

2. 医源性因素:襻利尿剂/超滤导致血容量不足,血管活性药物导致的低血压,加重肾损伤。

3. 非血流动力学机制:(1)RAAS 系统的活化可促进炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、MCP-1 等的分泌,进而促进细胞增殖和纤维化,引起心肌肥厚及血管内皮功能不全。血管紧张素和醛固酮对心肌直接作用可导致心脏重构和纤维化,进而心肌细胞凋亡。RAAS 系统还可通过蛋白激酶 C 通路生成大量的活性氧自由基,促进氧化应激,而氧化应激(NO 与 ROS 比例失衡,ROS $\uparrow$ ,NO $\downarrow$ )可直接导致肾毒性及肾血管收缩,肾间质水钠潴留,血流动力学紊乱,贫血,肾缺血缺氧,进而导致肾单位坏死凋亡、肾小球内高压、肾小球硬化、肾小管间质纤维化及蛋白尿。(2)严重肾功能不全时红细胞生成素绝对或相对不足可产生贫血,使心率代偿性加快,心肌收缩力加强,交感神经兴奋,肺血管收缩,肺动脉压升高,从而加重心脏重构。慢性肾功能不全时炎症反应剧烈、氧自由基产生增加,血管内皮功能减退,全身动脉粥样硬化加剧,冠状动脉扩张功能减退,可引起或加重心功能不全。(3)肾衰竭时常伴代谢性酸中毒及电解质紊乱。其中电解质紊乱,尤其是高钾,容易导致多种心律失常,包括室颤和心脏骤停;酸中毒亦可引起负性肌力作用,引发心律失常;酸中毒引起肺血管收缩常常加重右心衰竭。尿毒症可通过蓄积的心肌抑制因子降低心肌收缩力或引起心包积液。此外,缺氧、内毒素等可直接损害心肌,影响心肌收缩力,同时可引起肾实质损害和肾小管坏死。

### 四、反映 CRS 的相关指标

1. 低钠血症对型 CRS 的预测:一项以心功能衰竭患者为对象的前瞻性研究中,纳入 525 例急性失代偿性心力衰竭和 2 576 例急性心肌梗死患者,运用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Cubic Spline 分析低钠血症与急性肾损伤的关系,结果显示 136 例患者(25.6%)住院期间出现肾功能恶化,其中 54 例患者(34.6%, $P=0.0003$ )伴随低钠血症,且发生急性肾损伤的患者其基线钠水平明显低于非急性肾损伤患者<sup>[7]</sup>,推测低钠血症可能是型 CRS 发生的危险因素。

2. 右心室功能对型 CRS 的预测<sup>[8]</sup>:一项基于 552 例急性心肌梗死患者的前瞻性研究中,其中 408 例为前壁心肌梗死,144 例为下壁心肌梗死。研究发现 52 例伴有右心室心肌梗死的患者中有 28 位患者(58.34%)发展成型 CRS;25 例患者在入院时表现为休克,其中的 15 例(65.22%)发展为 CRS,

在所有发展为 I 型 CRS 的患者中,三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)及右心室面积变化分数(RVFAC)显著减少( $P$ 值分别为0.008和0.042)。右心室受累的心肌梗死患者常常由于右心室泵衰竭而表现为静脉淤血、从而导致肾脏静脉压力增高,而低血压又导致肾脏低灌注,最终导致急性肾损伤而发生CRS。因此及时评估右心室功能利于患者的管理及提高临床协作。

3. 人成纤维细胞生长因子23(FGF-23):研究显示,在CKD患者中,高磷血症与CVD显著相关<sup>[9]</sup>,而FGF-23是调节血磷的重要细胞因子,它通过阻断维生素D3合成和抑制磷酸盐在近端肾小管吸收促进磷酸盐分泌。在CKD患者中,随着肾单位的丢失和磷在体内的潴留加重,导致越来越多的FGF-23的代偿性分泌增加以调节钙-磷平衡,而增加的FGF-23可导致左心室肥厚(left ventricle hypertrophy, LVH)和心室重构。Faul等<sup>[10]</sup>采用大中心前瞻性队列研究分析FGF-23与CKD患者中LVH发生的关系,结果显示,在高FGF-23的患者中LVH的发生率49%,心室重构的发生率20%,均较对照组明显增加,因此CKD患者血清中升高的FGF-23可能参与并预示着CKD患者心肌病变的发生。目前已有研究发现长期应用司维拉姆这种非钙磷酸盐结合剂,可显著降低FGF-23水平<sup>[11]</sup>,而含钙磷酸盐结合剂则没这种作用<sup>[12]</sup>,但对于另一种非钙磷结合剂碳酸镧对FGF-23的影响则有矛盾报道<sup>[11-13]</sup>,另外治疗继发性甲旁亢的药物也会影响FGF-23水平,如活性维生素D刺激FGF-23的产生,导致其水平增高<sup>[14]</sup>,而甲状旁腺激素则可降低FGF-23水平<sup>[15]</sup>。但降低CKD患者血清FGF-23水平,是否可以减少患者心血管并发症,则有待于进一步研究。

4. N末端B型利钠肽原(NT-proBNP):一项纳入88例肝硬化患者的研究显示,在肝硬化患者中,高水平的NT-proBNP提示心功能不全,而NT-proBNP其在肝肾综合征的发病中也起一定的作用<sup>[16]</sup>。

另外,相关研究显示<sup>[17]</sup>,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子-1(KIM-1)、胱抑素C(CysC)、N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、白细胞介素-18(IL-18)、心房利钠肽(NAP)、肌钙蛋白(cTn)、促炎性细胞因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、不对称的二甲基精氨酸及髓过氧化物酶也是CRS的新颖指标,但目前临床上未普遍使

用。

## 五、治疗

1. I型CRS治疗:急性心力衰竭患者肾功能受损,尤其在治疗早期出现肾功能恶化是预后不良的一个重要因素<sup>[18]</sup>。因此,从防治CRS的角度上看,(1)首先需注重减少或避免急性心血管事件的发生,积极治疗心源性休克,以维持肾灌注,并早期识别AKI。临床上可根据尿量、血肌酐、内生肌酐清除率来评估肾功能,另外还可以综合应用一些反应AKI的早期指标如KIM-1、cCysC等,尽早明确AKI的诊断。(2)因涉及高钾血症、血肌酐进行性增加等不良反应,I型CRS的患者应慎用ACEI/ARBs类药物,但已用ACEI者发生失代偿性心力衰竭不是停用ACEI的指征<sup>[19]</sup>。(3)II型CRS不推荐使用 $\beta$ 受体阻滞剂,除非心输出量的降低已纠正。(4)另外,对于急性心力衰竭有发生肾损伤风险的高危患者,要尽量避免使用对比剂,若确有必要,推荐使用等渗、非离子型对比剂,使用前后要进行扩容治疗。(5)关于利尿剂的应用,由于大剂量的利尿剂易导致电解质紊乱、循环血容量减少,干扰神经体液平衡,导致肾功能恶化,进而增加心力衰竭和肾衰患者的死亡率、猝死率和泵衰竭死亡率,其使用的合理性受到质疑。DADHF试验显示,小剂量的呋塞米+低剂量的多巴胺与大剂量的呋塞米效果是等价的,且前者能改善肾功能和维持钾平衡<sup>[20]</sup>。

2. II型CRS治疗:(1)由于ACEI、ARB类药物可扩张肾小球出球小动脉,降低肾小球囊内压,防止和延缓CKD进展,因此在慢性心力衰竭防治慢性肾功能不全持续进展中可能发挥重要价值。(2)低盐饮食和极低剂量的襻利尿剂能有效控制血钠和细胞外液容量。(3)应避免进一步增加肾损害的因素,如使用碘对比剂、非甾体抗炎药及其他肾毒性药物。

3. III型CRS治疗:治疗的关键是积极预防肾功能恶化的发生,早期识别心脏损伤。血清肌钙蛋白为心肌损伤的指标,而BNP在急性心力衰竭或慢性心力衰竭的急性失代偿时常明显升高,也是预测心血管事件和全因死亡的独立危险因素。治疗上需严格控制入液量,注意纠正电解质紊乱和酸碱平衡失调,防止心律失常的发生,急性肾损伤严重时,应尽早行肾脏替代治疗。

4. IV型CRS治疗:治疗的目的是减缓CKD进

展,从而减缓慢性肾心综合征进展。具体措施包括:

(1) 加强利尿,减轻水钠潴留。首选襻利尿剂,静脉输注比间歇性口服有效<sup>[21]</sup>,对利尿无效时可考虑超滤治疗。(2) 纠正贫血, Hb > 100 g/L 可减少CKD患者的左心室肥厚发生概率<sup>[22]</sup>,小规模临床实验证实重组人红细胞生成素(rhEPO)可改善心力衰竭并发CKD患者的耗氧量,改善左心室射血分数。(3) 控制透析间期体重,防止容量负荷过多和心力衰竭的发生。

5. 型CRS治疗:治疗的措施包括:(1) 治疗原发疾病。(2) 清除炎性细胞因子,免疫调节。研究显示,运用聚甲基丙烯酸甲酯膜的血液透析滤过(PMMA-CDDF)对严重的脓毒症/败血症休克治疗有效,其能有效清除促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8,促进脓毒症的早期恢复,也能清除抗炎细胞因子如IL-10,表明其可能也会改善免疫麻痹<sup>[23]</sup>。(3) 治疗心肾功能不全。首先是心功能支持:研究发现血管升压药会降低心输出量(增加后负荷),尤其与血容量不足共存时,加压素等强力血管收缩剂对心输出量及脏器灌注并无益处<sup>[24]</sup>;而血管舒张药能增加心输出量,尤其是在心脏收缩功能受损时。正性肌力药中去甲肾上腺素被认为是比较好的血管收缩剂;磷酸二酯酶抑制剂兼有收缩和舒张血管效应,且不会明显增加心肌耗氧量;最近,研究显示多西孟坦对于失代偿性心力衰竭能改善心功能、达到利尿效果<sup>[25]</sup>。其次是肾脏支持:应避免使用肾毒性药物,保持充足的灌注压;肾脏替代治疗尤其是肾脏连续性替代治疗需尽早进行<sup>[26]</sup>,也有证据显示早期超滤会改善预后;保持酸碱平衡,提供充足的“液体空间”来进行营养支持。

## 六、结语

随着社会老龄化,慢性心脏疾病和慢性肾脏病的发病率呈上升趋势,由于治疗效果差、预后不良,CRS已备受关注。心脏病与肾脏病之间关系密切、互为因果,临床治疗手段有限,预后不良,如何提高疗效、保护和改善心、肾功能仍是一个难题,还有待进一步深入研究。故在今后的临床工作中需临床与分子生物学、社会医学等相结合,寻找新的治疗措施,把握治疗平衡点,加强预防,减少多器官功能损伤,降低病死率。

## 参 考 文 献

[1] McCullough PA, Kellum JA, Haase M, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative

(ADQI)[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182: 82-98.

- [2] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1): 11-17.
- [3] Sato T, Yamauchi H, Suzuki S, et al. Distinct prognostic factors in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease[J]. *Int Heart J*, 2013, 54(5): 311-317.
- [4] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539.
- [5] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2154-2169.
- [6] Haase M, Müller C, Damman K, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182: 99-116.
- [7] Aronson D, Darawsha W, Promyslovsky M, et al. Hyponatraemia predicts the acute (type 1) cardio-renal syndrome[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1): 49-55.
- [8] Tandon R, Mohan B, Chhabra ST, et al. Clinical and echocardiographic predictors of cardiorenal syndrome type 1 in patients with acute ischemic right ventricular dysfunction[J]. *Cardiorenal Med*, 2013, 3(4): 239-245.
- [9] Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications[J]. *Prim Care*, 2008, 35(2): 329-344.
- [10] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4393-4408.
- [11] Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Galán A, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8): 2567-2571.
- [12] Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK, et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(23): 15694-15700.
- [13] Isakova T, Gutiérrez OM, Smith K, et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 584-591.
- [14] Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(6): F1315-1322.
- [15] Wetmore JB, Liu S, Krebill R, et al. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1): 110-116.
- [16] Cavasi A, Cavasi E, Grigorescu M, et al. Relationship between nt-probnp and cardio-renal dysfunction in patients with advanced liver cirrhosis[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(1): 51-56.
- [17] Lee SR, Jeong KH. Novel biomarkers for cardio-renal syndrome. electrolyte blood press[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2012, 10(1): 12-17.
- [18] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539.

- [19] Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(2): 331-338.
- [20] Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(12): 922-930.
- [21] Sanjay S, Annigeri RA, Seshadri R, et al. The comparison of the diuretic and natriuretic efficacy of continuous and bolus intravenous furosemide in patients with chronic kidney disease[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2008, 13(3): 247-250.
- [22] Hampl H, Hennig L, Rosenberger C, et al. Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left-ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2005, 28(5/6): 353-362.
- [23] Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator[J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 73-82.
- [24] Faivre V, Kaskos H, Callebert J, et al. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(3): 514-521.
- [25] Ristikankare A, Pöyhkä R, Eriksson H, et al. Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(4): 591-595.
- [26] Chou YH, Huang TM, Wu VC, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R134.
- ( 收稿日期 : 2014-11-05 )  
( 本文编辑 : 张志巍 )

李偲, 杜晓刚. 心肾综合征研究进展 [ J/CD ]. 中华临床医师杂志 : 电子版, 2015, 9 ( 5 ): 833-837.