

心肾综合症的诊治及研究进展

郭俊 冯灿 陆阳 赵仙先

【摘要】 心肾综合征是心脏和肾脏功能紊乱的病理状态,在此状态下,两者之中一个器官的急、慢性功能不全,能导致另外一个器官急性或慢性的功能受损。心肾综合征分为 5 种类型,该文主要介绍了心功能不全为原发因素的心肾综合征 1 型和 2 型的发病机制和诊治进展。

【关键词】 心肾综合征;发病机制;生化标记物;治疗策略

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.006

心力衰竭(心衰)可引起机体其他器官的功能障碍,尤其是肾功能。当心衰和肾功能受损并发时,临床治疗更加复杂,患者预后更差。急性透析质量指导组(ADQI)定义心肾综合征(CRS)为心脏和肾脏功能紊乱的病理状态,在此状态下,两者之中一个器官的急、慢性功能不全会导致另外一个器官急性或慢性的功能受损^[1]。CRS 临床上并不少见,约 40%的心衰住院患者最终发展为 CRS^[2]。本文主要探讨由急、慢性心衰引起的 CRS(1 型和 2 型)的病理生理机制、辅助检查及治疗策略。

1 发病机制

CRS 可分为 5 种类型:1 型为急性心衰导致急性肾损伤;2 型为慢性心功能不全导致慢性肾病进展;3 型为突发或原发肾功能损伤(肾缺血或肾小球肾炎)导致急性心功能不全(可表现为心衰);4 型为原发性肾脏病导致心功能不全,可表现为冠心病、心衰或心律失常;5 型为急、慢性系统性疾病(脓毒症或糖尿病)同时导致心肾功能不全^[3]。其中心衰作为原发因素的是 1 型和 2 型。

1 型 CRS 的经典机制是左室收缩功能的减低引起肾功能恶化,当肾脏灌注不足时肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,球旁器分泌肾素,血管紧张素原转换为血管紧张素 II,引起血管收缩,醛固酮分泌,内皮素水平和氧化应激水平增高,导致肾脏缺血加重和肺淤血,形成恶性循环。此外,中心静脉压和腹内压升高、贫血、电解质紊乱和细胞信号转导的改变都可以导致肾脏损伤。ADQI

根据血流动力学将 1 型 CRS 分为 4 个亚型。(1)湿冷型:系统灌注降低,肾静脉压力升高,肾血流量下降,自身调节受损;(2)干冷型:和湿冷型相比,该型无肾静脉压力升高;(3)湿热型:肾静脉压力升高,系统灌注得以保留,但相对于正常水平仍有所减少,肾灌注不协调下降;(4)干热型:和湿热型相比该型无肾静脉压力升高^[2]。其他导致 1 型 CRS 的因素包括心肌缺血事件导致的心源性休克,冠脉造影时引起的造影剂肾病^[4]。

2 型 CRS 是指慢性心衰或急性失代偿性心衰反复发作导致逐渐进展的慢性肾功能损伤。慢性心衰导致肾脏血流动力学改变,其特点是轻、中度蛋白尿,肾小球滤过率(GFR)逐渐下降,并且肾脏损伤标志物升高。其病理生理机制包括肾静脉压的逐渐增加,RAAS 和交感神经系统的活化,以及慢性炎症状态。肾内氧化应激和炎症因子导致肾脏结构性损伤,包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化。心衰时交感神经兴奋,儿茶酚胺水平增高,引起变时变力效应,短期内虽可改善心功能,然而慢性的交感神经激活会引起 β 受体的下调,并激活 RAAS^[5]。慢性心衰时心肌重构也会导致心肾功能的逐渐恶化。

2 检测指标

临床上最常用的 CRS 检验指标是血清尿素氮和肌酐水平。Fonarow 等^[6]研究发现,预测心衰住院患者死亡率最好的标志物是入院时血清尿素氮(>0.43 g/L)和肌酐(>0.027 5 g/L)的水平。血肌酐和尿素氮的显著升高表明肾功能已明显受损,此时往往已经有 50%肾单位坏死。CRS 治疗的关键是早诊断、早治疗。研究表明多种生物标志物可用来判断肾功能的早期受损和预后。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81370266)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心内科

通信作者:赵仙先,Email:13601713431@163.com

2.1 可溶性 st-2

可溶性 st-2 是白细胞介素 (IL)-33 的受体。IL-33 可抑制心肌细胞凋亡和纤维化,减少心功能受损并提高生存率,其水平受心脏机械张力、免疫细胞激活、细胞信号转导、炎症水平等多种因素的影响^[7]。可溶性 st-2 水平的升高阻断了 IL-33 的有益作用,并通过影响转化生长因子引起 GFR 降低和血清肌酐水平升高^[2]。对于 CRS 患者,可溶性 st-2 虽然不能作为诊断性的标志物,但对判断预后具有重要的参考意义。

2.2 人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NAGL)

NAGL 是一种相对分子质量为 25 000 的抗蛋白酶多肽,具有转运亲脂性物质的功能(如维生素 E 和花生四烯酸),可诱导心肌细胞凋亡,导致心肌细胞内铁的积累。NAGL 是预测急性肾损伤发生最强的独立危险因素,与急性肾损伤持续的时间和严重程度呈正相关,对长期住院患者的预后具有预测价值,其敏感性和特异性均为 75%。对于充血性心衰患者,当 NAGL > 140 ng/ml 时,肾功能恶化的风险将增加 7.4 倍,其敏感性为 86%,特异性为 54%^[2,8]。NAGL 水平可以预测心功能不全患者肾功能恶化的可能性,从而为临床早期干预 CRS 及调整治疗方案提供指导。

2.3 胱抑素 C

胱抑素 C 是内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,它通过肾小球滤过、再吸收,并且完全通过肾小管分解代谢,其水平几乎不受年龄、性别、种族、肌肉量、激素治疗、感染、肝脏疾病或炎症的影响,对发现 GFR 的早期改变有重要价值^[9]。胱抑素 C 在急性肾损伤发生 8~24 h 后升高^[10]。笔者认为,由于胱抑素 C 的稳定性,其对 CRS 患者的早期诊断具有重要意义。

2.4 肾损伤分子-1(KIM-1)

KIM-1 属于免疫球蛋白基因超家族成员,它参与肾脏损伤时近端小管顶膜的 T 辅助细胞的分化。相对于慢性肾病及其他急性肾损伤,KIM-1 在缺血引起的急性肾损伤中浓度更高^[8,10]。Jungbauer 等^[11]研究发现,有症状的心衰患者体内 KIM-1 水平显著升高,即使患者肾功能正常也可能出现这种改变,这提示慢性心衰患者存在肾小管损伤。因此,KIM-1 对于判断 CRS 患者的预后是一种很有潜力的标志物^[11]。

2.5 心脏指数(CI)和中心静脉压(CVP)

CI 和 CVP 对 CRS 的影响尚有争议。Mullens 等^[12]发现,在 CI 和 CVP 高的心衰患者中肾功能不全更容易发生。Damman 等^[13]发现,即使在 CI 较高的心脏病患者中高的 CVP 也会导致 GFR 低^[13]。在 ESCAPE 研究中,由肺动脉导管指导治疗的心衰患者相对于普通治疗组 CI 由 1.9 L/(min·m²) 提高到 2.4 L/(min·m²),但患者肾功能并没有相应的改善,血肌酐和 GFR 与肺毛细血管楔压、体循环阻力、CI 没有相关性,而与右房压力显著相关^[14]。

3 治疗策略

CRS 治疗最重要的是评估诱发原因,保护肾脏和心肌的灌注。目前常用的药物包括血管活性药物、神经激素拮抗剂和利尿剂。部分患者需要超滤治疗。新的药物有腺苷拮抗剂和利尿钠肽等。

3.1 利尿剂

利尿剂是治疗心衰的一线药物,利尿后肌酐上升且有可能降低 20% 的 GFR 水平,主要是由于心室充盈压力降低使心输出量降低所致。在积极使用利尿剂治疗后会出现血液浓缩、肾功能减低等改变,且患者死亡率显著降低。这意味着激进的利尿措施在损害肾功能同时可能会降低死亡率^[15]。

3.2 超滤治疗

UNLOAD 研究表明,与静脉注射利尿剂的治疗组相比,超滤治疗组 48 h 内显著降低急性心衰患者体重和血管活性药物的用量,在治疗的第 1 周血肌酐有上升趋势,但 90 d 内再入院率显著降低^[16]。CARRESS-HF 研究表明,对于心功能失代偿的 CRS 患者,超滤组和强化药物治疗组疗效相近,然而超滤组血肌酐水平和严重不良事件的发生率有所上升^[17]。目前,超滤治疗不是 CRS 一线治疗方案,2009 年的美国心脏病学会/美国心脏协会(AHA/ACC)指南推荐仅在难治性心衰时才考虑使用超滤疗法。

3.3 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻断剂(ARB)

ACEI 和 ARB 是治疗心衰的基础药物,应用早期虽然会导致 GFR 降低和血肌酐升高,但从长期来看可改善患者预后。CONSENSUS 研究表明,在使用依那普利治疗严重充血性心衰时,前 3 周肌酐水平上升 10%~15%,此后 6 个月内血肌酐水平趋于稳定,大部分患者对依那普利耐受良好,24% 的患者血肌酐水平下降^[18]。SOLVD 研究也表明依那

普利应用早期会有血肌酐的升高,但这是一个良性事件,并不降低患者生存率^[19]。Bakris 等^[20]认为当血肌酐水平较基线水平上升 $\leq 30\%$ 时,没有必要停用 ACEI,持续治疗后血肌酐水平将趋于稳定。对于血肌酐处于高水平状态的 CRS 患者,在排除绝对禁忌证之后,可考虑应用此类药物。目前,还没有研究表明 ARB 的效果优于 ACEI,仅对于不能耐受 ACEI 的患者选用 ARB 类药物。相对于一般心衰患者,CRS 患者应使用短效药物,并应用更小的起始剂量,更频繁检测患者肾功能、电解质的情况。

3.4 托伐普坦

托伐普坦是一种选择性血管加压素 V2 受体拮抗药,可以升高血浆中钠离子浓度,帮助多余的水分从尿液排出。EVEREST 研究表明,托伐普坦可以快速有效降低心衰患者体重,对肾功能无不良影响,对有低血压和肾功能损伤的患者仍能改善症状、降低体重、升高血钠^[21]。托伐普坦能改善患者的生活质量,对于心功能恶化的 CRS 患者可以安全应用。

3.5 多巴胺

DAD-HF 研究表明,在失代偿性心衰患者中,低剂量呋塞米和低剂量多巴胺组合与高剂量呋塞米有同样效果,且具有改善肾功能和维持钾平衡的优点^[22]。对于 CRS 患者,大量使用利尿剂会导致利尿剂抵抗,可以通过联用多巴胺增加肾脏血流,改善利尿效果。多巴胺等正性肌力药物在 CRS 患者中的治疗地位尚不明确,考虑到这些药物的不良反应,对于除心源性休克及急性失代偿心衰以外的患者不推荐常规使用。

3.6 奈西利肽

奈西利肽的临床应用价值仍有争议,因为其降低血压的不良应对肾脏有不良影响。FUSION I 研究证明其可降低门诊 CRS 患者的住院率和全因死亡率,但这个结果需要更多的研究来证实^[23]。ASCEND-HF 研究表明,奈西利肽对心衰患者肾功能、再住院率及全因死亡率的影响与安慰剂组没有统计学差异^[24]。

3.7 腺苷受体拮抗剂

腺苷受体拮抗剂通过扩张肾脏入球动脉增加球囊内压,减少近端肾小管钠和水重吸收而产生利尿作用。研究表明,与安慰剂相比,腺苷治疗对急性失代偿性心衰患者的心、肾功能无明显改善作用,且有发生癫痫的风险^[25]。另一研究虽未能证明

腺苷受体拮抗剂对肾功能恶化的急性心衰患者有明确益处,但发现其对预防高危患者肾功能不全有一定作用^[26]。腺苷受体拮抗剂对 CRS 患者的治疗作用仍需大规模研究来证实。

3.8 心脏再同步化治疗(CRT)

MIRACLE 研究表明,CRT 能提高 GFR 并降低尿素氮水平,通过改善心功能间接改善肾功能^[27]。但 CRT 的 I 类适应证为心功能 III~IV 级(纽约心脏病协会分级)、射血分数 $\leq 35\%$ 、QRS 波 ≥ 120 ms 的患者。对于不符合 I 类适应证的 CRS 患者,是否适用 CRT 仍需进一步研究。

4 小结和展望

CRS 中心、肾交互作用的复杂机制至今仍未完全揭示。胱抑素 C、NAGL、KIM-1 等生化标志物有助于 CRS 的早期诊断和预后判断。现有的治疗方法仍然以利尿剂、ACEI、ARB 为基础药物,新型药物如奈西利肽、托伐普坦、腺苷受体拮抗剂等仍需要更多的研究来证实其作用。心、肾交互作用的通道众多,只针对单项作用机制进行治疗往往效果并不理想,制定一个优化的个体化治疗方案非常重要。对多条作用通道进行阻断理论上应该会增强治疗的效果,但目前还缺乏相关的研究数据。

参 考 文 献

- [1] Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative [J]. Eur Heart J, 2010, 31(6):703-711.
- [2] 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) for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [J]. Contrib Nephrol, 2013, 182:99-116.
- [3] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19):1527-1539.
- [4] Chan EJ, Dellsperger KC. Update on cardiorenal syndrome: a clinical conundrum [J]. Adv Perit Dial, 2011, 27:82-86.
- [5] Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [J]. Contrib Nephrol, 2013, 182:117-136.
- [6] Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis[J]. JAMA, 2005, 293(5):572-580.

- [7] Thomas Mueller, Benjamin, Dieplinger, et al. The Presage ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2003, 13(1):13-30.
- [8] Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, et al. Early biomarkers of renal injury [J]. *Congest Heart Fail*, 2010, 16(Suppl 1): S25-S31.
- [9] Zhu J, Yin R, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardio-pulmonary bypass [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 374(1-2):116-121.
- [10] Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome [J]. *Korean J LabMed*, 2011, 31(2): 72-80.
- [11] Jungbauer CG, Birner C, Jung B, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(10):1104-1110.
- [12] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7):589-596.
- [13] Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7): 582-588.
- [14] Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(13):1268-1274.
- [15] Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival [J]. *Circulation*, 2010, 122(3):265-272.
- [16] Constanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated HF [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(6): 675-683.
- [17] Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated HF with CRS [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(24):2296-2304.
- [18] Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive HF during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70(4):479-487.
- [19] Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(6): 685-691.
- [20] Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(5):685-693.
- [21] Konstam MA, Gheorghade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(12):1319-1331.
- [22] 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.
- [23] Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] Trial) [J]. *Am J Cardio*, 2006, 98(2):226-229.
- [24] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(1):32-43.
- [25] Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A₁-receptor antagonist, in acute heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15):1419-1428.
- [26] Gottlieb SS, Givertz MM, Metra M, et al. The effects of adenosine A₁ receptor antagonism in patients with acute decompensated heart failure and worsening renal function: the REACH UP study [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(9): 714-719.
- [27] Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate [J]. *J Card Fail*, 2008, 14(7):539-546.

(收稿:2014-05-22 修回:2014-10-11)

(本文编辑:梁英超)