

急性心肾综合征的研究进展

朱海云 阚建英 曹书华 武子霞 李银平

300120, 天津市中医药研究院附属医院 (朱海云、阚建英); 300192, 天津市第一中心医院 (曹书华);

300211, 天津市天津医院 (武子霞、李银平)

通讯作者: 曹书华, Email: caoshuh@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.02.027

【摘要】 心肾功能损害是临床最常见的疾病,两者相互影响,互为因果,可导致一系列临床症状,即心肾综合征(CRS)。2008年,肾病学家 Ronco 等根据心脏和肾脏之间的联系,对 CRS 进行了完整的定义和分型, I 型为急性心肾综合征(ACRS), III 型为急性肾心综合征(ARCS)。ACRS 是指心脏或肾脏功能不全时相互影响而导致心肾功能急剧恶化的临床综合征,目前 ACRS 尚无明确的诊断标准。ACRS 的发病机制可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、一氧化氮-活性氧簇(NO-ROS)系统、炎症反应、交感神经系统的过度激活等有关。临床上约有 50% 的 ACRS 患者伴有急性失代偿性心肾功能障碍或衰竭,严重影响了患者临床预后和生存率,因此有必要寻找一种有效的治疗方案,目前 ACRS 的治疗主要有利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体抑制剂(ARB)、 β -受体阻滞剂、正性肌力药物、重组人红细胞生成素、重组人脑利钠肽、连续性血液净化(CBP)等,中医药对改善 ACRS 患者临床症状也有一定疗效。现就 ACRS 的发病机制、诊断及中西医结合治疗方法进行综述。

【关键词】 急性心肾综合征; 发病机制; 研究进展

Research progress of acute cardiorenal syndrome Zhu Haiyun, Kan Jianying, Cao Shuhua, Wu Zixia, Li Yinping
Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China (Zhu HY, Kan JY); Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China (Cao SH); Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China (Wu ZX, Li YP)
Corresponding author: Cao Shuhua, Email: caoshuh@sina.com

【Abstract】 The heart and kidney damage is a clinical disease commonly seen, the 2 organs can interact with each other as cause and effect, leading to a series of clinical symptoms which is the cardiorenal syndrome (CRS). In 2008, according to the connection between the heart and kidney, the nephrologists Ronco, etc, completed the definition and classification of CRS, including type I and type III of CRS being acute cardiorenal syndrome (ACRS). ACRS refers to the fact that when the damage of heart or kidney dysfunction influences each other leading to a clinical syndrome caused by a sharp deterioration of cardiorenal function. At present, no definite diagnostic criteria for ACRS have yet been made. The pathogenesis of ACRS may be related to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), nitric oxide-reactive oxygen species (NO-ROS) system, inflammatory reaction, the excessive activation of sympathetic nervous system and so on. Clinically, about 50% of ACRS patients are accompanied by acute decompensated cardiorenal dysfunction or failure, that seriously impact on the patients' clinical prognosis and survival rate, so it is necessary to find an effective therapeutic regimen. At present, the treatments of ACRS have mainly the diuretic, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor inhibitor (ARB), β -receptor blocker, positive inotropic drugs, recombinant human erythropoietin, recombinant human brain natriuretic peptide, continuous blood purification (CBP) etc, and traditional Chinese medicine (TCM) also has a certain effect for improving the clinical symptoms of ACRS patients. Now the pathogenesis, diagnosis, and combined treatment of TCM and western medicine for treatment of ACRS are summarized.

【Key words】 Acute cardiorenal syndrome; Pathogenesis; Research progress

心肾功能损害是临床最常见的疾病,两者常相互影响,互为因果,引起的一系列临床症状,即心肾综合征(CRS)。I 型和 III 型 CRS 为急性 CRS(ACRS),临床上约有 50% 的 ACRS 患者伴有急性失代偿性的心肾功能障碍或衰竭,严重影响了患者预后和生存率。现就 ACRS 的发病机制、诊断及治疗综述如下。

1 ACRS 的定义

CRS 的概念最早由 Ledoux 于 1951 年提出,指出心功能不全会造成相应的肾功能损害。而美国国立卫生研究院国家心肺和血液研究所指出,在 CRS 临床治疗中,肾功能受损会导致心力衰竭(心衰)患者的疗效差,肾功能障碍会影响心脏的功能。2008 年,肾病学家 Ronco 等^[1]根据心脏和肾脏之间的联系,对 CRS 进行了完整的定义分型: I 型 CRS 是指急性心功能不全、失代偿性心衰、心源性休克等导致肾

功能障碍的临床综合征; II 型 CRS 是由慢性心功能不全导致肾功能不全的一组临床综合征; III 型 CRS 是急性肾心综合征(ARCS),是原发肾功能恶化引起的急性心功能不全的临床综合征; IV 型即慢性肾心综合征,指慢性肾脏疾病导致心功能不全的一组临床综合征; V 型是指全身性疾病导致心肾功能不全的一组临床综合征。其中, I 型和 III 型为 ACRS,在临床上的发病率和病死率也最高,严重影响了患者的预后和生存质量。I 型 CRS 使肾衰竭和心血管事件发生率明显增加,在临床上疾病恶化指数最大、比例最高;而 III 型 CRS,即 ARCS,在近年来临床上也引起了越来越多的关注,临床发病率逐年增高,患病率在 11% 以上。

2 ACRS 的诊断和病因

心脏和肾脏损伤相互联系,又互为因果,目前 ACRS 尚无明确的诊断标准^[2]。相关专家提出:首先,要确定原发疾

病,源于心脏还是肾脏;其次,区别是急性还是慢性起病;再次,排除可能存在的其他全身系统疾病。

临床诊断 ACRS 的常用标准为:各种原因导致的心脏或肾脏急性功能障碍,进而引起另一器官的急性功能损害,临床表现为急性心功能不全合并肾功能损害,常表现为水肿、喘憋、夜间阵发性呼吸困难、颈静脉怒张、双肺底湿啰音、夜尿增多或少尿、无尿等,实验室检查示肾小球滤过率(GFR) < 60 mL/min,同时合并纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅱ级以上。ACRS的发病原因很多,在生理状况下,循环容量增加,可引起心排量增加,机体通过自身调节,外周血管阻力增加,进而引起血压上升,尿钠排出增多;此外,水负荷过重、低血压、利尿剂抵抗、神经激素激活、血流重新分配(肾脏血流减少)、贫血及原发性肾脏疾病等均可引起急性心肾损害。而一氧化氮-活性氧簇(NO-ROS)失衡和交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及炎症反应的过度激活均会加重心肾衰竭,引起 ACRS。

肾衰竭时发生的急性心血管事件包括急性心衰、心性休克、急性冠脉综合征(ACS)等相关的低心排综合征^[3]。射血分数在急性心衰患者中单从临床症状和体征上较难区别,尽可能进行早期超声心动图检查^[4]判定心衰患者是否存在 CRS,主要根据急性病程中是否有肾功能的进行性恶化,血肌酐(SCr)升高超过 26.4~44.0 μmol/L 或 SCr 升高 > 25%,可作为肾功能恶化的指标。确诊 CRS 的其他相关临床表现还包括:利尿剂抵抗、高钾血症、贫血和低血压等。临床上,心肾功能互相联系,心衰控制不佳会引起肾功能急性减退,而肾功能的恶化又会进一步加重心衰的发展,形成恶性循环。因此,同时积极纠正心肾衰竭,对改善预后,提高临床疗效有重要意义。

3 ACRS 的发病机制

ACRS 是指心脏或肾脏功能不全时相互影响、相互加重而导致的心肾功能急剧恶化的临床综合征。现有研究显示,ACRS 的发病机制可能与 NO-ROS 失衡及 RAAS、炎症反应、交感神经系统的过度激活等有关。

3.1 神经系统的过度激活:研究表明,伴肾功能不全的心衰患者,在其复杂的治疗过程中,静脉袂利尿剂的使用,加重了其肾功能的损伤^[5]。虽然袂利尿剂可促进利尿,缓解水肿,但也可促使交感神经及 RAAS 激活,导致 CRS 的早期病理生理性改变,加重心衰患者呼吸困难等症状^[6]。血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)可使肾素分泌增加,主要发生在全心衰的早期。Ang Ⅱ 是一种血管收缩剂,可补偿心衰患者初期每搏量的减少,同时增强心血管的收缩能力。Ang Ⅱ 占肾上腺分泌激素的 50%,可增加肾脏对钠的重吸收,引起水钠潴留。交感神经的兴奋,使儿茶酚胺释放增加对心衰的发生发展起至关重要的作用^[7]。随着交感神经系统的激活,肾脏功能开始出现损害,去甲肾上腺素受体被激活,近端肾小管重吸收 Na⁺ 增多,而肾小球旁器则使 RAAS 激活^[8],最终使肾功能不全进一步加重。

3.2 氧化应激:Haber-Weiss 氧化反应和 Fenton 氧化反应需要氧、水、氢以及金属催化剂等。而铁是细胞内最丰富的金属元素,不稳定的铁是激活氧化应激反应和导致组织损伤的主要因素^[9]。在急性心肌损伤和肾损伤模型中都有不稳定铁的存在^[10],Fe²⁺ 向 Fe³⁺ 转化的过程会产生过氧化氢及羟基自由基,从而导致细胞本身的抗氧化机制被抑制^[11]。

也就是说,降低氧化应激反应可改善 CRS 患者的病情。反应性 ROS 生成增加,NO 生物利用度降低,可导致血管内皮细胞损伤及 NO 相关效用的丢失。此外,氧化应激反应的激活,还可促使炎症因子释放和神经激素激活,加重心肾衰竭的程度。

3.3 炎症反应:炎症反应是 CRS 发生的另一重要病理生理学机制。炎症系统的激活,可加重心衰,同时也是尿毒症的重要影响因素;CRS 时,炎症反应的过度激活,可加重心肾功能的损伤,导致患者死亡风险增加。

4 ACRS 的治疗

ACRS 的基本治疗原则包括:①减少水钠潴留,增加心排量,改善肾血流灌注和心功能;②避免使用肾毒性药物;③适量使用利尿剂;④维持水、电解质和酸碱平衡;⑤积极寻找 ACRS 的易患因素,阻断肾脏和心脏之间恶性循环;⑥避免相应并发症的发生同时给予及时正确的处理;⑦制定联合个体化治疗方案。总之,保护肾脏、改善心功能及正确处理并发症是治疗 ACRS 的三大重点。目前有效治疗方案包括以下几种。

4.1 利尿剂:利尿剂在 ACRS 治疗中的作用存在很多争议,大剂量使用可以导致水、电解质紊乱和循环不稳定、血压降低、利尿剂抵抗甚至加重肾损害等。研究显示,长期使用利尿剂容易出现利尿剂抵抗效应,明显增加病死率^[12],可选用的处理方法:同时联合使用利尿剂或多巴胺,亦可以考虑应用糖皮质激素药物或血液滤过治疗。

4.2 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体抑制剂(ARB):研究表明,CRS 患者的 RAAS 系统是被过度激活的,应用 ACEI、ARB 可在一定程度上改善心衰患者预后,并可缓解肾功能进一步恶化,但有潜在肾脏疾病时,亦可造成肾功能的损害^[13]。因此在病情允许的情况下,尽量从小剂量开始使用 ACEI、ARB,不能因潜在危害而随意停用。

4.3 β-受体阻滞剂:β-受体阻滞剂主要通过抑制肾上腺素能受体减慢心率,改善左室心肌和心血管重构,提高心功能。研究表明,与减量或中断治疗者相比,急性心衰时,持续服用原剂量 β-受体阻滞剂不仅不增加相关风险,且临床转归更佳^[14]。使用 β-受体阻滞剂可延缓病情发展,减少心血管疾病病死率^[15]。但对同时伴肾功能不全的心衰患者,尚无使用 β-受体阻滞剂大量临床试验的论证。Clementi 等^[16]认为,β-受体阻滞剂可明显延长 CRS 患者的生存期,提高生活质量,并不会导致肾功能的恶化。

4.4 正性肌力药物:正性肌力药物可暂时改善患者血流动力学及肾功能,明显缓解患者的临床症状^[17]。CRS 患者大多高龄,各器官功能老化减退,对正性肌力药物的循环代谢存在影响。地高辛大部分由肾脏排出,老年及肾功能不全患者应当减量使用;多巴胺使用超过 3 d 可出现耐药性,心衰时长期间断静脉滴注多巴胺可改善患者左室功能,而连续使用可致 β-受体数量下降,腺苷酸环化酶失敏,产生耐药性,且大剂量使用可导致心律失常等不良反应。其他药物如氨力农、米力农可短期改善患者血流动力学、心肾衰竭情况,但长期使用可致病死率增加,故不可作为常规治疗方案。

4.5 重组人红细胞生成素(rh-EPO):rh-EPO 可促进骨髓红细胞的生成,增加组织氧供,同时还有抗细胞凋亡、抗氧化、改善炎症反应、促进血管新生及减轻组织损伤等的作用。王吉等^[18]研究发现,EPO 不仅可以改善肾衰患者的营

养状态,提高免疫功能,还可以降低高凝因素。

4.6 重组人脑利钠肽(rhBNP):rhBNP可扩张血管,降低右房压力及肺毛细血管楔压,减轻心脏负荷,增加冠状动脉(冠脉)血流量,并扩张冠脉,激活心肌细胞环磷酸鸟苷(cGMP)依赖性蛋白激酶 1(PKG-1),产生细胞应激性保护性反应,降低心肌耗氧,并抑制 RAAS。有研究显示, rhBNP 治疗急性心衰时,可明显减少患者的再住院率和病死率,安全性较好^[19]。

4.7 血液净化:连续性血液净化可缓慢持续清除患者体内的水分和溶质,较平稳地调控电解质及酸碱平衡,改善氮质血症,且血流动力学更加稳定,更符合机体生理状态,为抗感染、营养代谢等支持治疗积极创造可行条件。血液净化可清除体内多余的水分,减轻心脏前负荷,增强心肌收缩力,进而改善心功能。因此,血液净化尤其是血液滤过可在短期内改善患者心衰症状^[20]。ACRS 患者往往存在血流动力学不平稳,而持续性血液滤过是缓慢的等渗性脱水,并可清除肾素等多余的心脏毒性物质,以及血液中多种炎症因子^[21]。连续性血液净化对 ACRS 来说是一种迅速有效的治疗手段,可在短期内缓解临床症状,阻断疾病的恶性循环,为进一步治疗赢得宝贵时间。

4.8 中医药的应用:中医肾病专家张大宁教授早在 80 年代初就提出“心-肾轴心系统”理论。有研究显示,结合临床实际,以温阳利水法为治疗法则,对 CRS 进行干预,起到良好的疗效亦证实了中药对“心-肾轴心系统”的影响^[22-23]。

5 小结

ACRS 因其临床高发病率、高病死率,受到越来越多的关注,早期干预尤其重要。注意纠正 CRS 的可逆性因素,保证肾脏血流灌注,及时停用损害肾脏功能的药物,如出现药物抵抗,肾功能进行性恶化,尤其伴有心脏衰时,应尽早进行肾脏替代治疗。近年来,中西医结合治疗已经成为一个趋势,辅助特色中医中药对提高患者的生存率,缩短病程,以及改善预后等均有一定的作用^[24-25],也有待进行大量临床研究进一步证实。

参考文献

[1] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (19): 1527-1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.

[2] Ahmed MS, Wong CF, Pai P. Cardiorenal syndrome: a new classification and current evidence on its management [J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74 (4): 245-257.

[3] House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25 (5): 1416-1420. DOI: 10.1093/ndt/gfq136.

[4] 詹红, Tse HF, 曹晶蓉, 等. 不同左心室射血分数老年充血性心力衰竭患者药物治疗的临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (4): 210-215. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.04.006.

Zhan H, Tse HF, Cao JM, et al. Comparative study on characteristics of congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function and evaluation effects of therapy [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (4): 210-215. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.04.006.

[5] Liang KV, Williams AW, Greene EL, et al. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (1 Suppl): S75-S88. DOI: 10.1097/01.CCM.0000296270.41256.5C.

[6] Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention [J]. *Circulation*, 1993, 87 (5 Suppl): IV90-96.

[7] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (19): 1747-1762. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.

[8] Kopp UC, DiBona GF. Neural regulation of renin secretion [J]. *Semin Nephrol*, 1993, 13 (6): 543-551.

[9] Ronco C, Cruz D, Noland BW. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin curve and neutrophil gelatinase-associated lipocalin extended-range assay: a new biomarker approach in the early diagnosis of acute kidney injury and cardio-renal syndrome [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32 (1): 121-128. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.015.

[10] Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases [J]. *BMC Med Genomics*, 2009, 2: 2. DOI: 10.1186/1755-8794-2-2.

[11] Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12 (1): 21-29.

[12] 赵蕾, 顾勇. 心肾综合征 [J]. *上海医学*, 2008, 31 (2): 133-136.

Zhao L, Gu Y. Cardiorenal syndrome [J]. *Shanghai Med J*, 2008, 31 (2): 133-136.

[13] Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome: an analysis from RELAX-AHF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (11): 1230-1240. DOI: 10.1002/ehf.1170.

[14] Liu F, Chen Y, Feng X, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e90555. DOI: 10.1371/journal.pone.0090555.

[15] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 171-172.

Ge JB, Xu YJ. Internal medicine [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 171-172.

[16] Clementi A, Virzi GM, Goh CY, et al. Cardiorenal syndrome type 4: a review [J]. *Cardiorenal Med*, 2013, 3 (1): 63-70. DOI: 10.1159/000350397.

[17] 梁馨冬, 蔡璐. 心肾综合征的研究进展 [J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 9 (6): 293-299. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2013.06.004.

Liang XL, Cai L. Research progress in cardiorenal syndrome [J/CD]. *Chin J Kidney Dis Investig (Electronic Version)*, 2013, 9 (6): 293-299. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2013.06.004.

[18] 王吉, 罗曼宇, 丛森, 等. 重组人促红细胞生成素对慢性肾功能衰竭患者营养状态及凝血功能的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2007, 20 (10): 760-763. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5503.2007.10.014.

Wang J, Luo MY, Cong S, et al. Influence of recombinant human erythropoietin on vegetative state and blood coagulation function of patients with chronic renal failure [J]. *Chin J Biol*, 2007, 20 (10): 760-763. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5503.2007.10.014.

[19] Bernardo WM, Moreira FT. Does nesiritide reduce mortality and readmission in decompensated heart failure? [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2012, 58 (2): 133-134.

[20] 江建强, 马国英. 连续性肾脏替代治疗顽固性心力衰竭伴肾功能衰竭 11 例 [J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (10): 602. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.10.017.

Jiang JQ, Ma GY. Continuous renal replacement for refractory heart failure with renal failure of 11 cases [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (10): 602. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.10.017.

[21] Aciermo MJ, Maeckelbergh V. Continuous renal replacement therapy [J]. *Compend Contin Educ Vet*, 2008, 30 (5): 264-272.

[22] 朱海云, 阙建英, 曹书华, 等. 温阳化水法联合血液净化对急性肾心综合征患者临床疗效的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (6): 594-597. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.008.

Zhu HY, Kan JY, Cao SH, et al. The clinical curative effect of warming yang for diuresis of traditional Chinese medicine combined with blood purification for treatment of acute renocardiac syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (6): 594-597. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.008.

[23] 朱海云, 丁强, 褚玉茹. 苓桂术甘汤加味治疗 II 型心肾综合征的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 412-414. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.019.

Zhu HY, Ding Q, Chu YR. A clinical study of Lingui Zhugan decoction for treatment of type II cardiorenal syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (4): 412-414. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.019.

[24] 于江, 刘宇. 加味真武汤联合连续性血液净化治疗心肾综合征的临床研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19 (9): 800-801.

Yu J, Liu Y. The clinical study of Zhenwu decoction combined with continuous blood purification for cardiorenal syndrome [J]. *Chin J Basic Med TCM*, 2013, 19 (9): 800-801.

[25] 张畔, 王兵, 刘纳文. 中西医结合治疗肾综合征出血热临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 1999, 6 (12): 547. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.1999.12.007.

Zhang P, Wang B, Liu NW. Clinical curative effect of combined Chinese and western medicine on hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 1999, 6 (12): 547. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.1999.12.007.

(收稿日期: 2017-09-06)