

· 老年人心肾疾病专栏 ·

心肾综合征

陈康寅, 李广平

(天津医科大学第二医院心脏内科, 天津心脏病学研究所, 天津 300211)

【摘要】 心肾综合征特指在心力衰竭的治疗过程中, 由于患者的肾功能出现明显下降, 而导致心力衰竭治疗效果欠佳。目前, 其诊断尚无统一标准, 有学者将诊断标准确定为, 在急性心力衰竭时血清肌酐升高 $3.0 \sim 5.0 \text{ mg/dl}$ 或者肾小球滤过率下降 15 ml/min 以上。心肾综合征确切发病率仍不清楚, 但有研究显示, 其在心力衰竭患者中的发病率可达 30% 左右。心肾综合征的病理生理机制比较复杂, 中心静脉淤血、神经内分泌激活、贫血、氧化应激和肾交感神经过度激活可能是导致心肾综合征的重要原因。心肾综合征的治疗仍是一个很大的难题。原则上首先应纠正心肾综合征的可逆性诱因; 其次, 需要确定患者肾灌注状态, 保证收缩压在 80 mmHg 以上, 平均压在 60 mmHg 以上, 对于低心排量患者, 可尝试使用硝酸酯类药物, 降低心脏前后负荷; 此外, 还需及时停用影响肾功能的药物。具体讲, 利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、血液滤过、重组人 B 型利钠肽和加压素拮抗剂均可考虑应用。本文就心肾综合征的上述相关问题做一综述。

【关键词】 心肾综合征; 心力衰竭; 肾功能不全

【中图分类号】 R59

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00001

Cardiorenal syndrome

CHEN Kangyin, LI Guangping

(Department of Cardiology, Second Hospital, Tianjin medical university, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

【Abstract】 Cardiorenal syndrome(CRS) has been defined as a state in which therapy to relieve heart failure(HF) symptoms is limited by further worsening renal function. Currently, there is no widely accepted standard for the diagnosis of CRS syndrome. But some researchers have suggested that CRS can be diagnosed when renal function worsens with creatinine elevation $> 3\text{-}5 \text{ mg/L}$ or glomerular filtration rate decrement $> 9\text{-}15 \text{ ml/min}$. Nowadays, the exact prevalence of CRS remains unclear. Some studies revealed that the incidence of CRS in case of HF reached as high as 30%. The mechanisms behind CRS are complex. Central venous congestion, neuroendocrine hyperactivity, anemia, oxidative stress and renal sympathetic nerve hyperactivity have been demonstrated to be important reasons causing cardiorenal syndrome. The treatment for CRS remains a big challenge. The first principle of the treatment is to correct the reversible risk factors. Stable renal perfusion is also needed by sustaining systolic blood pressure over 80 mmHg or mean blood pressure over 60 mmHg . For those with low cardiac output, nitrates might be helpful. Further, medications with renal toxicity should be withdrawn timely. Diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, hemofiltration, recombinant human B-type natriuretic peptide can be used as appropriate choice.

【Key words】 cardiorenal syndrome; heart failure; renal insufficiency

This work was supported by Fund for Talents in New Century of Tianjin Medical University

尽管很早以前医生们就认识到心、肾之间的协同作用在维持机体的血容量、血管张力和血流动力学稳定方面至关重要, 许多研究也发现在慢性心力衰竭的患者中, 肾功能不全或者肾功能下降者很常见, 然而, 直至 2004 年心肾综合征的概念才被提出并受到广泛关注。但是, 目前对心肾综合征的认识

仍存在诸多分歧和不明确之处。本文就近年来心肾综合征的定义、分型、流行病学、病理生理特点、诊断及治疗等方面的研究进展做一综述。

1 心肾综合征的定义

2004 年, 美国国立心脏、肺及血液研究所的一

个工作组给出了最早的心肾综合征定义: 心肾综合征特指在心力衰竭的治疗过程中, 由于患者的肾功能出现明显下降, 而导致心力衰竭治疗效果欠佳^[1]。尽管这种定义简洁而易于理解, 且仍为多数学者所认同, 但是心肾综合征的定义一直存在分歧。Ronco 等^[2]认为心、肾之间影响是相互的, 应该将心肾综合征的定义扩展为: 心、肾的联合病理生理异常, 心(或肾)的急、慢性功能失常引起肾(或心)的急、慢性功能不全。该定义表明心、肾均可作为心肾综合征的原发器官, 并强调了心、肾之间相互影响的双向性和复杂性。

表 1 心肾综合征的 Ronco 分型
Table 1 Classification of cardiorenal syndrome^[2]

分型	名称	原发器官和病程
I 型	急性心肾综合征	急性心功能恶化(如急性心源性休克或急性失代偿性心力衰竭)导致急性肾损害
II 型	慢性心肾综合征	慢性心功能异常导致进行性并可能成为永久性的肾疾病
III 型	急性肾心综合征	急性肾功能恶化(如急性肾缺血或肾小球肾炎)导致急性心功能异常(如心力衰竭、心律失常、心肌缺血)
IV 型	慢性肾心综合征	慢性肾脏疾病(如慢性肾小球或肾间质性疾病)导致心功能下降、心肌肥厚和(或)不良心血管事件风险升高
V 型	继发性心肾综合征	全身性疾病(如糖尿病、败血症等)导致的心、肾功能同时受累

表 2 心肾综合征的简化分型
Table 2 Simplified cardiorenal syndrome classification^[3]

分型	原发病
I 型	原发心脏疾病继发肾脏病变, 称为心肾综合征
II 型	原发肾脏疾病继发心脏病变, 称为肾心综合征
III 型	急性冠脉综合征、左心衰竭和肾动脉狭窄三联征

3 心肾综合征的流行病学

由于定义的分歧, 心肾综合征的确切发病率难以确定。此外, 尽管 Ronco 等^[2]定义全面, 但定义过于广泛、针对性不强, 对临床诊断和治疗指导价值有限。鉴于心力衰竭导致肾脏损害仍是目前最广为接受的心肾综合征定义^[1], 因此, 本文的后续部分将以此定义为标准对心肾综合征进行阐述。

美国的一项全国急性失代偿性心力衰竭注册研究(Acute Decompensated Heart Failure National Registry, ADHERE)^[4]调查了 105 000 例急性左心衰竭住院患者, 结果显示, 其中 30% 患者有慢性肾功能不全病史, 21% 患者血清肌酐水平高于 2.0 mg/dl, 9% 患者肌酐水平高于 3.0 mg/dl。McAlister 等^[5]发现在 754 例门诊心力衰竭患者中, 有 17% 的患者血清肌酐清除率 < 90 ml/min, 31% 的心功能 III 级患者和 39% 的心功能 IV 级(纽约心脏病协会分级, NYHA)患者其肌酐清除率 < 30 ml/min。

4 心肾综合征的病理生理机制

心肾综合征的病理生理机制目前尚不明确。但值得注意的是, 心力衰竭患者的肾功能的下降与否

2 心肾综合征的分型

Ronco 等^[2]依据原发器官和病程将心肾综合征分为 5 型(表 1)。Ronco 分型顾及到了心、肾之间的相互影响, 因此该定义及分型受到了心、肾同行的广泛认同。但是, 此种分型将病程作为分型的依据之一, 并不能涵盖心肾疾患的各种不同组合, 如急性左心衰竭合并慢性肾功能不全, 反之亦然。所以, Ronco 分型的合理性仍有待于进一步验证。最近, 盖兢涇等^[3]提出了简化的心肾综合征分型(表 2), 该分型依据原发病不同将心肾综合征分为 3 型。此分型尚未引起国内外同行的关注, 其临床价值有待检验。

及其程度与射血分数高低无关, 事实上很多心肾综合征患者的射血分数正常^[6]。许多观察性研究提示, 心肾综合征的病理生理机制比较复杂, 远非心输出量下降一个因素所能解释。

近年来的许多研究并不支持肾低灌注为心力衰竭时肾功能恶化的主要原因; 相反, 越来越多的研究提示中心静脉淤血、神经内分泌激活、贫血、氧化应激和肾交感神经过度激活可能是导致心肾综合征的重要原因^[1,7]。充血性心力衰竭和肺动脉导管插入术的有效性评估(Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness, ESCAPE)研究^[8]入选了 433 例急性心力衰竭患者, 评价了肺动脉导管测压指导治疗的效果。研究显示, 基线肾功能和心脏指数之间并无相关性; 左室射血分数的升高也并不引起肾功能的改善、死亡率的下降或者再入院率的减少; 只有右房压力而非动脉血流与基线肌酐水平显著相关。Mullens 等^[9]研究也表明, 只有中心静脉压力与心力衰竭时肾功能恶化显著相关。这两项研究均提示, 静脉淤血是导致心肾综合征的重要原因。

有学者^[10]总结了心肾综合征的危险因素(表 3), 但鉴于其病理生理机制尚不明确, 这些危险因素与心肾综合征是否具有因果关系尚有待验证。

5 心肾综合征的诊断

早期识别不仅是心肾综合征治疗的前提, 也有助于缓解病情, 延长患者的生存期。由于心肾综合

表 3 心肾综合征的危险因素
Table 3 Risk factors for cardiorenal syndrome^[10]

原因	危险因素
临床原因	年龄 合并症(糖尿病、未控制的高血压、贫血) 药物 非甾体消炎药 利尿剂(噻嗪类、袢利尿剂) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB) 醛固酮受体拮抗剂
心脏原因	心力衰竭病史、左室射血分数降低 既往心肌梗死病史 心肌标记物(心肌肌钙蛋白 I 或 T)水平升高
肾脏原因	基线肾功能不全(血尿素氮、肌酐或血清胱抑素 C 水平升高)

征定义的不统一和不明确,其诊断存在一定的困难。一些学者将心力衰竭导致的肾功能显著下降定义为:血肌酐升高 $>3.0\text{mg/dl}^{[11]}$ 。但众所周知,依据血肌酐水平诊断肾功能损害的敏感性很低。因此,另有学者提出可依据肌酐清除率或肾小球滤过率进行诊断。Francis等^[12]提出肾功能显著下降定义应为:肾小球滤过率低于 $60\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 。而Tang等^[10]认为心肾综合征时的肾功能显著下降应该是:在急性心力衰竭时血清肌酐升高 $3.0\sim 5.0\text{mg/dl}$ 或者肾小球滤过率下降 15ml/min 以上。所以,心肾综合征诊断的标准尚不统一。

6 心肾综合征的治疗

心肾综合征的治疗仍是一个很大的难题。尽管已有研究证实血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗体剂(angiotensin receptor blocker, ARB)等药物在慢性肾功能不全患者中的疗效至少不亚于其在心力衰竭中的疗效^[13],但绝大多数的心力衰竭临床试验均将显著肾功能不全作为排除标准。因此,ACEI、ARB和醛固酮受体拮抗剂等在心肾综合征中使用率还很低。

6.1 治疗原则

心肾综合征的治疗首先应纠正心肾综合征的可逆性诱因。我们需评价患者的体液平衡状态、血压(是否低血压)、心输出量、贫血和原有肾脏疾病。当我们考虑患者存在心肾综合征时,首先需要确定患者是否存在循环血量不足,因为过度利尿可加重其他药物如ACEI和ARB等对肾脏的不利影响;另外,过度利尿可使体内的神经体液因子过度激活。

其次,需要确定患者肾灌注状态,需保证收缩压在 80mmHg 以上,平均压在 60mmHg 以上。患者无低血压时,还需确定是否存在低心排血量血量的情况。正性肌力药物是治疗低心排血量血量的有效

药物,但研究报道多巴胺和磷酸二酯酶抑制剂氨力农、米力农会增加远期死亡率,而钙离子增敏剂左西孟旦也未能改善患者的远期预后^[14]。对于那些血压尚可,但四肢厥冷的低心排血量患者,可尝试使用硝酸酯类药物,降低心脏前后负荷,增加心排血量。

此外,还需及时停用影响肾功能的药物,如非甾体类消炎药、环孢素等。最后,当我们纠正了低血压、低心输出量、高外周血管阻力等因素后,肾功能仍不见好转或持续恶化时,我们应该考虑患者存在原有的肾脏疾病。

6.2 治疗措施

6.2.1 利尿剂 呋塞米是急性左心衰竭患者最常用的袢利尿剂,但利尿剂抵抗是心力衰竭常见的并发症。过度利尿可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)激活,加剧肾损害。为了减少利尿剂抵抗并预防肾损害,有研究者建议袢利尿剂不进行静脉注射,而应缓慢静脉滴注 $2\sim 4\text{h}$,并根据患者的肾功能、血压和利尿剂用药史调整剂量^[15]。袢利尿剂联合噻嗪类药物可有效减少利尿剂抵抗和水钠潴留,另外,利尿剂同时也可联合正性肌力药物以增强利尿效果。利尿治疗应该循序渐进,过快的利尿会导致循环血量不足,反而加剧肾损害^[2]。然而急性心力衰竭的优化策略评价(Dose Optimization Strategy Evaluation, DOSE)研究^[16]采用 2×2 析因分析设计,比较急性左心衰竭患者应用静脉注射呋塞米与持续静脉滴注呋塞米、小剂量与大剂量给予呋塞米对患者临床症状和肾功能的影响,显示上述4种方案对临床症状和肾功能的影响无显著性差异。

6.2.2 ACEI 和 ARB ACEI 和 ARB 是治疗慢性心力衰竭的主要药物之一。ACEI 和 ARB 并不导致肾损害,但会改变肾血流动力学,降低肾小球滤过率。

在高容量负荷时应用 ACEI 或 ARB 可减轻肾小球高灌注, 从而缓解肾损伤。然而, 由于肾小球滤过率的维持高度依赖于血管紧张素 II, 而轻微的肾小球滤过率降低即可导致肾功能失代偿^[17], 因此, 为了减少肾功能不全的发生, ACEI 和 ARB 应该在患者无明显低血容量时加用, 且从小剂量开始应用。

6.2.3 血液滤过 体外血液滤过可有效去除体内过多的等张液体。但是超滤速度不应高于间质流体动员率 (14~15 ml/min), 否则会激活 RAAS, 加剧肾损害^[7]。此外, 去除相同的液体量, 超滤较利尿剂能去除更多的钠, 因此可能有更好的肾保护作用。比较超滤或静脉注射利尿剂治疗急性失代偿性充血性心力衰竭 (Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure, UNLOAD) 研究显示, 相比于利尿剂, 超滤可显著降低患者的再住院率。但 UNLOAD 研究人群为普通心力衰竭患者, 正在进行的抢救急性失代偿心力衰竭心肾功能研究 (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure, CARRESS-HF) 将对超滤治疗在心肾综合征患者中的疗效进行评价。

6.2.4 重组人 B 型利钠肽 (Nesiritide) Nesiritide 是基因重组人 B 型利钠肽, 它具有利尿、扩血管作用, 可有效减轻急性左心衰竭时的肺淤血。但是, 已有多项研究显示, Nesiritide 可能加重心力衰竭患者的肾损害^[18]。但是, 也有研究发现小剂量的 Nesiritide 具有肾脏保护作用^[19]。最近公布的 Nesiritide 治疗急性失代偿性心力衰竭临床有效性 (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial, ASCEND-HF) 研究显示^[20], 在急性左心衰竭患者中, 与安慰剂组对比, Nesiritide [2 μg/kg 静脉注射, 继之以 0.01 μg/(kg·min) 持续静脉滴注] 虽并未减少 30 天时的再入院率和死亡率, 但 Nesiritide 并未对肾功能产生不利影响。目前认为, Nesiritide 的剂量在 0.005~0.01 μg/(kg·min) 对肾功能没有明显影响, 而 0.0025~0.005 μg/(kg·min) 的 Nesiritide 在无负荷量时可能具有肾脏保护作用^[19]。

6.2.5 其他治疗 Tolvaptan 是目前唯一美国食品和药物管理局批准用于心力衰竭治疗的加压素拮抗剂。它尤其适用于高容量的低钠血症患者。然而, 有研究表明, 与标准治疗相比, Tolvaptan 虽可改善心力衰竭的临床症状和血流动力学指标, 但对长期预后并无显著改善^[21]。

心力衰竭时血清腺苷水平升高, 可导致肾小球入球动脉收缩, 肾小球滤过率下降。腺苷拮抗剂可选择性地阻断腺苷 1 型受体, 促进钠水排出体外。尽

管一些小规模研究表明, 心力衰竭患者应用腺苷拮抗剂后出现明显的利尿、利钠效果, 但最近的一项研究却否定了它的临床疗效^[22]。

7 小 结

心肾综合征是一个复杂的临床综合征, 由于其定义和病理生理机制的不确定性, 其诊治仍存在诸多困难。心肾综合征的诊治需要心血管内科、心脏外科、肾脏内科和危重症急救科的通力协作。尤为重要的是, 我们需要在日常工作中认识到心肾综合征的存在, 并意识到它对患者治疗和预后的重要影响。总之, 目前大力发展心肾综合征的临床和基础研究十分必要和迫切。

【参考文献】

- [1] Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives[J]. *Circulation*, 2010, 121(23): 2592-2600.
- [2] Ronco C, Haapio M, House AA, *et al.* Cardiorenal syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539.
- [3] 盖兢涇, 盖鲁粤, 刘宏斌, 等. 心肾生物标记物的相关分析和改良心肾综合征分型[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(5): 1122-1126.
- [4] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(2): 209-216.
- [5] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, *et al.* Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study[J]. *Circulation*, 2004, 109(8): 1004-1009.
- [6] Forman DE, Butler J, Wang Y, *et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1): 61-67.
- [7] Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7): 597-599.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated

- heart failure[J]. Heart, 2010, 96(4): 255-260.
- [11] Liang KV, Williams AW, Greene EL, *et al.* Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome[J]. Crit Care Med, 2008, 36(Suppl 1): S75-88.
- [12] Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(Suppl 2): S8-13.
- [13] Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, *et al.* Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(2): 218-225.
- [14] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, *et al.* Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial[J]. JAMA, 2007, 297(17): 1883-1891.
- [15] Reinglas J, Haddad H, Davies RA, *et al.* Cardiorenal syndrome and heart failure[J]. Curr Opin Cardiol, 2010, 25(2): 141-147.
- [16] Felker GM, Lee KL, Bull DA, *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 797-805.
- [17] Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2006(5), 73: 485-491.
- [18] Aaronson KD, Sackner-Bernstein J. Risk of death associated with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure[J]. JAMA, 2006, 296(12): 1465-1466.
- [19] 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 Cardiol, 2006, 98(2): 226-229.
- [20] Cleland JG, Coletta AP, Buga L, *et al.* Clinical trials update from the American Heart Association Meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(4): 460-465.
- [21] Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, *et al.* Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19): 1540-1545.
- [22] Cleland JG, Coletta AP, Yassin A, *et al.* Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(12): 1214-1219.

(编辑: 任开环)

· 消 息 ·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由解放军总医院主管、主办的医学专业学术期刊。1999年12月创刊,2000年纳入国家科技统计源期刊。2004年4月被确定为中国医药卫生核心期刊,同年10月获全军期刊优秀学术质量奖。主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容,包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目:指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等,是一本具有可读性和指导性的杂志。本刊为月刊,大16开本,96页,铜版纸印刷,每期订价15.00元,全年180.00元。邮发代号:2-379,国内统一刊号:CN 11-4468/R,国际标准刊号:ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址:100853 北京市复兴路28号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话:010-66936463

E-mail: zhlnxnxg@sina.com.cn

网址: <http://www.zhlnxnxg.com.cn>