

文章编号 1006-8147(2018)06-0571-04

综述

血流动力学相关心肾综合征的治疗进展

孙桂江 综述, 姜埃利 审校

(天津医科大学第二医院肾脏病血液净化科, 天津 300211)

摘要 心肾综合征(CRS)是指心脏或者肾脏中任一器官损害或功能障碍导致另一器官受损或功能障碍的临床综合征。CRS 发病率、死亡率高,给患者及社会带来沉重的负担。CRS 分为多种类型,最重要的一种为血流动力学相关的心肾综合征,由急、慢性心衰所致的肾损伤最为常见。目前对此型 CRS 认识有限,是临床处理的难题。随着医疗技术的进步,此型 CRS 的治疗策略也不断发展。本文将对此型疾病的治疗策略做一综述,为临床工作提供更多治疗思路。

关键词 心肾综合征;血流动力学;慢性肾脏病;心力衰竭;急性肾损伤

中图分类号 R54

文献标志码 A

心肾综合征(cardiorenalsyndrome, CRS)最早在1951年由Ledoux提出,主要指心脏衰竭导致肾脏损害的病变。2008年Ronco等提出了CRS的新定义,即心肾功能在病理生理上的紊乱,其中一个器官的急性或慢性病变可导致另一器官的急性或慢性病变。2010年改善全球肾脏病预后(KDIGO)和急性透析质量指导组(ADQI)发表专家共识,明确将CRS定义为心脏和肾脏其中一个器官的急性或慢性功能障碍可能导致另一器官的急性或慢性功能障碍的临床综合征。通常,心肾综合征是从低心排出量综合征这个血流动力学角度来解释,而事实上,心肾之间更复杂的双向因果关系涉及生理、生化、结构和神经内分泌等一系列系统的异常^[1-2]。本文通过明确新CRS分类内含的病理生理学概念,确定治疗目标和策略,从而提出对于失代偿性心力衰竭可能的治疗靶点^[3]。

1 CRS 分类

传统观点将CRS分为5个亚型^[4]。I型指急性心功能不全,如急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)导致的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI);II型为慢性心功能不全导致的慢性肾功能不全;III型指急性肾功能恶化导致的急性心功能不全;IV型为慢性肾脏病导致的心功能不全;V型指全身系统性疾病(如败血症、糖尿病、系统性红斑狼疮、淀粉样变、血管炎等)导致心肾功能同时异常。这种临床分型主要从受损器官(心脏或肾脏)和发病时间而出发,但没有考虑内在的病理生理学机制。因此,从临床应用性角度来看,应该考虑建立一个更为实用的分类系统。最近由Hatamizadeh提出CRS的新分类系统在临床评估中

更强调病理生理因素,新系统CRS被分为7类:(1)血流动力学,(2)尿毒症,(3)血管,(4)神经体液,(5)贫血和/或铁代谢相关,(6)矿物质代谢相关,(7)蛋白热能消耗相关的CRS。这一分类系统能更好地认识病因,从而提供了一个最佳的治疗时机和方法。在血流动力学相关的CRS中,最初的治疗策略应该关注血流动力学异常,包括容量超负荷的纠正和血管舒张,必要时可短期应用正性肌力药物。除此之外,新的分类系统还可以识别其他潜在目标,如冠状或肾动脉疾病(血管相关的CRS)和神经体液的几条途径包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),抗利尿激素和交感神经系统(神经体液相关的CRS)^[5]。最初神经体液的变化从生理角度是一个代偿机制,但是达到一定程度,会促进恶性循环,损害机体。贫血是心衰患者重要的预测因子,铁代谢紊乱在慢性肾病患者和(或)心衰(贫血和/或铁代谢相关CRS)患者中也很常见^[6]。事实上,补充铁剂对于有症状的心力衰竭患者可以改善症状,减少其住院率,对于CKD患者疗效更明显^[7]。对于终末期肾病患者,高磷血症和高钙血症可诱导动脉中层钙化和动脉僵硬增加,显著提高纤维母细胞生长因子23(FGF23),可能导致左心室肥大和增加心力衰竭的风险(矿物质代谢相关CRS)^[8]。最后,慢性肾病和(或)心力衰竭患者多种营养和分解代谢的改变,可能导致蛋白质能量消耗,是发病率和死亡率的危险因素。

2 治疗策略

2.1 正性肌力药物 正性肌力药物增加心脏收缩性,但对ADHF患者安全性较差,不推荐常规使用^[9]。对于伴低心输出量的失代偿性心力衰竭患者,仍推荐短期应用正性肌力药物,尤其静脉输注多巴酚丁胺;这种干预可以改善和维持伴有严重收缩功能障

作者简介 孙桂江(1981-),男,主治医师,硕士,研究方向:肾脏病及血液净化治疗;通信作者:姜埃利, E-mail: carlos_j@126.com。

碍或症状性低血压的ADHF患者的系统灌注和器官功能。

2.1.1 多巴胺 多巴胺是一种内源性中枢神经递质,对 α 和 β 肾上腺素受体以及多巴胺受体的兴奋程度呈明显剂量依赖性。多巴胺 $5\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量范围通过增加休克容积以及心率的变化从而增加心输出量;在 $5\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量范围,还通过刺激肾脏多巴胺D1和D2受体增加肾血流量,促进尿钠排泄。

先前的RCT研究建议低剂量多巴胺对于失代偿性心力衰竭和伴射血分数下降的患者可增加利尿,保护肾脏。在DAD-HF试验中,联合低剂量使用呋喃苯胺酸($5\text{mg}/\text{h}$)和多巴胺 $[5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$,与大剂量使用呋喃苯胺酸($20\text{mg}/\text{h}$)相比较,治疗8h对利尿及减轻充血效应相同,但联合治疗对于肾功能恶化发生频率更低^[10]。此外,以基线血浆胱抑素C的变化和尿量的累计为主要终点进行评估,低剂量多巴胺治疗显示没有明显的肾脏保护作用^[11]。

2.1.2 左西孟旦 左西孟旦,一种钙增敏剂,同时具有正性肌力和血管舒张作用。一些临床试验及Meta分析已经报道其对于ADHF患者的临床疗效,包括改善心脏功能,快速缓解症状,减少住院时间,提高的生存治疗^[12-13]。它还与其他正性肌力药物一样增加肾血流量和肾小球滤过率^[14]。与多巴酚丁胺相比,左西孟旦可以更快速的改善血流动力学性能和降低B型利钠肽,虽然一些试验还显示其生存获益,但在最近的大型跨国试验中未得到证实。然而,左西孟旦可能比多巴酚丁胺治疗ADHF之前即有病史或已经使用 β 受体阻滞剂的ADHF患者更有益^[15]。其副作用包括低血压和心律失常,可能会增加低收缩压患者的死亡率。

2.2 袢利尿剂 袢利尿剂在亨利氏环髓袢升支粗段通过抑制顶端 $\text{Na}^+-\text{k}^+-2\text{Cl}^-$ 共转运体减少钠和氯重吸收,导致高达20%~25%的过滤后的钠在最大剂量的排泄。鉴于这些药物可以增加中心静脉压和腹内压^[16],而对于伴有血流动力学相关的CRS的ADHF患者纠正容量负荷尤为重要,因此它们已经成为ADHF的一线治疗药物。

2.2.1 间断静注 呋塞米是最常用的短效袢利尿剂,促进尿钠排泄超过6h。然而在正常受试者,其尿钠排泄量下降至非常低的水平。钠的排泄减少是由于血容量不足,从而激活RAAS和交感神经系统。对于ADHF患者低频率静脉注射大剂量袢利尿剂,由于脉冲式利尿剂的作用超过血浆的再充盈,从而减少净钠排泄,可能导致一过性容量不足和低血

压。此外,呋塞米作为袢利尿剂,通过调节 $\text{Na}^+-\text{k}^+-2\text{Cl}^-$ 转运复合体从肾小管管腔侧发挥作用,因此可能需要更高的累积剂量超过肾小球对腔内呋塞米滤过的阈值。

2.2.2 持续给药 连续静脉应用袢利尿剂,是单次快速静脉注射的一种替代治疗,随着时间的推移,可能引起更大的和更持续的利尿,允许去除更多稳态液体。此外,高剂量的袢利尿剂副作用之一是听力损失或耳鸣,连续给药比单次快速静脉注射发生副作用概率要低。

利尿剂优化策略评估(Diuretic optimization strategy evaluation, DOSE)试验同时评估ADHF患者连续性(与每12h弹丸注射相比)和大剂量(与低剂量对比)使用呋塞米的治疗效果^[17]。大剂量被定义为相当于各自以前病人口服剂量的2.5倍,但允许48h进行剂量调整。与连续性静脉给药相比,弹丸注射(单次快速给药)方案在72h治疗中需要更高的呋塞米总剂量,才能导致相似的利尿作用和临床结果。最近还有两项关于持续性输注和弹丸注射呋塞米疗效比较的小型RCT研究,其中一项研究显示:持续输注可以诱导更强的利尿,但肾功能随之会发生恶化,并有较高的再住院率和低于6个月的生存率^[18]。

2.3 通过肾替代治疗清除液体

2.3.1 超滤 超滤被用在由于急性失代偿性心力衰竭及肾脏损伤导致利尿剂抵抗容量超负荷的患者身上。与利尿剂药物治疗相比,血浆穿过半透膜,利用对流(通过血液滤过)或弥散(通过透析反向渗透)将可调等渗液体清除,从而维持电解质水平。

有RCT研究提示,ADHF患者均表现出轻度肾脏功能障碍(基线平均血肌酐水平: $1.5\sim 2.0\text{mg}/\text{dL}$)。比较“正常”或“标准”疗法,液体清除量较大,其超滤达到 $500\text{mL}/\text{h}$,在治疗48h时患者心衰症状及呼吸困难明显改善,减少了心衰患者的再住院率,组间血清肌酐水平无显著性差异。相比之下,在CARRESS-HF研究中,比较持续性充血和肾功能恶化的患者进行缓慢的连续超滤和阶梯性药物治疗,在液体和体质量下降方面两组之间相似,96h超滤组经历了一个更高的血清肌酐水平和更多不良事件^[19]。与之相反,充血性心力衰竭连续超滤(Cuore)试验表明,将接受超滤作为一线治疗而不是作为抢救治疗的患者,1年内出现肾功能恶化程度较轻,再住院率更低,与接受标准治疗的患者相比出院后体质量下降程度相似^[20]。

由于不良事件和RAAS激活的风险^[21],现有的证据似乎并不支持ADHF或CRS患者实施机械性

液体清除方案,而是准确估计预期尿量及相应的药物治疗。与2013 ACCF/AHA心力衰竭指南声明一致^[9]。

2.3.2 透析 KDIGO临床实践指南规定在AKI进展期,应开始透析来治疗或预防危及生命的尿毒症症状、高钾血症和严重的代谢性酸中毒以及液体超负荷。更广泛的临床背景不是考虑单一的尿素和肌酐值,而应在决策中考虑存在的透析条件改变和实验检查的趋势。

最初应用腹膜透析是为了能够缓慢的清除液体,但是到目前为止没有确切数据显示腹膜透析或血液透析(HD)可以增加伴AKI危重患者整体或远期生存率。最近的一项系统回顾阐述了连续性肾替代治疗与急性肾损伤存活患者进展至终末期肾脏疾病的比例降低有很大关联^[22]。因为连续性治疗可以更缓慢清除溶质及液体,减少治疗期间全身性低血压的风险,导致体液更均匀分布^[23],所以RRT用于血流动力学不稳定的患者例如急性失代偿性心力衰竭患者治疗,可能产生更好的临床结果。一项回顾性研究观察急性肾损伤的危重患者最初肾替代治疗后存活3个月时,发现接受连续性治疗者其进展至终末期肾脏疾病的风险比间歇性血液透析更低^[24]。此外,连续性治疗与进展至终末期肾脏疾病风险较低的关联在合并心衰发生前是明显的,但对于合并心衰后无明显相关。

长期间歇性血液透析,通常被称为持续的低效率的透析,是急性肾损伤患者可供选择的另一种模式。一项在外科重症监护室进行的RCT研究显示,长期间歇性血液透析治疗急性肾损伤患者,与连续血液滤过治疗相比,血流动力学稳定性和3月死亡率相似,但所需医疗费用更低和护理时间更短^[25]。

2.4 限制盐和液体摄入 心力衰竭患者神经体液的变化限制钠和水的排泄。抗利尿激素直接增强集合管中水的重吸收,而血管紧张素II和去甲肾上腺素增加近端小管钠和水的重吸收从而减少钠运输到远端小管。血管紧张素II水平的增加也刺激口渴,导致水的摄入量增加。因此,限钠与液体限制同时进行有助于利尿剂更好的容量管理,液体的限制也抵消了低钠血症,而低钠血症在重症心衰是比较常见的,且与预后差^[26]相关。

2.5 潜在的治疗策略

2.5.1 血管加压素受体2拮抗剂 托伐普坦(Tolvaptan),一种选择性血管加压素受体2拮抗剂,通过结合到远端肾单位的加压素受体2,促进尿自由水的排泄(排水)且不影响尿中电解质排泄。可以

升高血浆中钠离子浓度,增强肾脏处理水的能力。应用托伐普坦后,可减轻体质量和水肿,增加心力衰竭患者的血清钠浓度,无恶化的生命体征或肾功能损伤。

2.5.2 奈西立肽 奈西立肽是ADHF管理组批准应用的重组B型利钠肽。推荐剂量是2 μg/kg 弹丸注射,之后是以0.010 μg/(kg·min)的剂量持续性输入。在ASCEND-HF试验中,ADHF患者在标准护理下,使用正常剂量的奈西立肽,主诉呼吸困难轻微改善,但既不增加也不减少心衰患者的死亡或再住院发生率^[27]。奈西立肽可增加低血压的发生率,但不会导致肾功能恶化或尿量增加^[28]。与此同时,上文提及的ROSE试验表明,低剂量的奈西立肽辅以标准利尿剂治疗,没有减轻急性失代偿性心力衰竭患者充血和肾功能不全患者肾功能的改善,但在射血分数较低或低收缩压的患者中出现尿量增长和血清胱抑素C水平降低的趋势^[11]。因此,低剂量奈西立肽可能用于治疗伴有射血分数降低的急性失代偿性心力衰竭患者。

2.5.3 血管紧张素-脑啡肽酶抑制剂 脑啡肽酶是一种可以导致内源性血管活性肽降解的酶,而上述肽可抵消神经激素激活导致的血管收缩、钠潴留和不当的重构^[29]。脑啡肽酶抑制剂是一种延缓心血管疾病和肾脏疾病的发展或进展潜在的药物。然而,一项关于血管紧张素转换酶和脑啡肽酶抑制剂的研究显示其有较高的严重的血管性水肿。为了将这种不良影响的风险降至最低,LCZ696以脑啡肽酶抑制剂的前药(sacubitril)与血管紧张素受体阻断剂(缬沙坦)二者的复合物形式研发出来。

关于ARNI及ACEI的前瞻性对照研究(PARADIGM-HF实验第三阶段双盲随机对照试验):纳入8436名射血分数减少的慢性心力衰竭患者,在心衰标准治疗基础上,比较LCZ696与ACEI依那普利的有效性及其安全性,并确定对于全球死亡率及发病率的影响^[30]。此项试验由于心衰患者住院率、心血管事件死亡及全因死亡(风险比0.8, $P < 0.001$)具有绝对优势,平均随访27个月后提前终止。LCZ696与依那普利相比,增加了症状性低血压(14.0% vs. 9.2%)及轻度血管性水肿(0.5% vs. 0.2%),但是减少了进展至肾功能障碍(定义为肌酐 ≥ 2.5 mg/dL)的风险(3.3% vs. 4.5%)。这些结果与亚组交叉分析结果一致,为LCZ696作为慢性心衰治疗的新基石提供了令人信服的有利证据。

3 展望

目前对于急性失代偿性心力衰竭及肾功能障

碍患者使用正性肌力药物、利尿剂及肾替代治疗以及限盐限制液体摄入的特定治疗策略尚没有足够证据支持。然而现有的证据似乎支持 2013 ACCF / AHA 心脏衰竭和管理指南突出个体化治疗的重要性。由 Hatamizadeh 等提出的 CRS 的新分类系统将有助于确定治疗目标,可以更好的认识病因,从而提供一个系统治疗最佳时机和方法。

参考文献:

- [1] Thervet É. Pathophysiology of cardiorenal syndrome[J]. *Rev Prat*, 2016,66(6):611
- [2] Virzì G M, Clementi A, Ronco C. Cellular apoptosis in the cardiorenal axis[J]. *Heart Fail Rev*, 2016,27(2):177
- [3] Verbrugge F H, Grieten L, Mullens W. Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure[J]. *Cardiorenal Med*, 2014,4:176
- [4] Moulin B. Cardiorenal syndromes: Definition and classification[J]. *Rev Prat*, 2016,66(6):608
- [5] Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function[J]. *Cardiorenal Med*, 2014,4:257
- [6] De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, et al. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment[J]. *Eur J Intern Med*, 2017,42(7):16
- [7] Ponikowski P, Van Veldhuisen D J, Comin-Colet J A, et al. Beneficial effects of long-term intravenous Iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and Iron deficiency[J]. *Eur Heart J*, 2015,36(11):657
- [8] Heine G H. Mineral metabolism in heart disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015,24(4):310
- [9] Members W C, Yancy C W, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013,128(16):e240
- [10] Xing F, Hu X, Jiang J, et al. A meta-analysis of low-dose dopamine in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016,1(11):1003
- [11] Chen H H, Anstrom K J, Givertz M M, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial[J]. *JAMA*, 2013,310:2533
- [12] Husebye T, Eritsland J, Muller C, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013,15:565
- [13] Koster G, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2015,41:203
- [14] Zangrillo A, Alvaro G, Belletti A, et al. Effect of levosimendan on renal outcome in cardiac surgery patients with chronic kidney disease and perioperative cardiovascular dysfunction: A substudy of a multicenter randomized trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018,2
- [15] Gencer E, Dogan V, Öztürk M T, et al. Comparison of the effects of levosimendan, dobutamine and vasodilator therapy on ongoing myocardial injury in acute decompensated heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016,7(7):1
- [16] Balint I, Vuak J, Baši-Markovi N, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndrome[J]. *Acta Med Croatica*, 2016,70(12):325
- [17] Tuttolomondo A, Parrinello G, Pinto A. Diuretic treatment in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(7):683
- [18] Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, et al. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial[J]. *Crit Care*, 2014,18:R134
- [19] Bart B A, Goldsmith S R, Lee K L, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012,367(24):2296
- [20] Marenzi G, Muratori M, Cosentino E R, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial[J]. *J Card Fail*, 2014,20(1):9
- [21] Mentz R J, Stevens S R, DeVore A D, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2015,3:97
- [22] Schneider A G, Bellomo R, Bagshaw S M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2013,39(6):987
- [23] Küllmar M, Zarbock A. Renal Replacement therapy in acute kidney injury—indication and implementation[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2018,53(2):150
- [24] Wald R, Shariff S Z, Adhikari N K, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2014,42:868
- [25] Schwenger V, Weigand M A, Hoffmann O, et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury—a randomized interventional trial: the REEnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts[J]. *Crit Care*, 2012,16:R140
- [26] Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, et al. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes[J]. *J Cardiol*, 2018,5
- [27] Ezekowitz J A, Podder M, Hernandez A F, et al. Arrival by ambulance in acute heart failure: insights into the mode of presentation from Acute Studies of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF)[J]. *BMJ Open*, 2016,6(3):229
- [28] Bronicki R A, Domico M, Checchia P A, et al. The use of nesiritide in patients with critical cardiac disease[J]. *Cardiol Young*, 2017,27(8):1577
- [29] Voors A A, Dorhout B, van der Meer P. The potential role of valsartan + AHU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure[J]. *Expert Opin Inves Drugs*, 2013,22:1041
- [30] McMurray J J, Packer M, Desai A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014,371(11):993