



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.002

· 综述与讲座 ·

心力衰竭与急性肾损伤

刘琪星 李月红

[摘要] 心力衰竭(简称心衰)可诱发急性肾损伤(AKI),后者可加重心功能恶化、心肾之间相互作用。利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、超滤和心脏再同步化治疗等通过改善血流动力学及神经内分泌机制,有助于改善心肾功能。早期肾损伤生物标志物测定、体液负荷状态评估和心脏血流动力学监测等多维度检查均有利于心肾功能的改善。

[关键词] 心力衰竭; 急性肾损伤; 心肾综合征

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

急性心力衰竭(AHF)是因冠状动脉疾病、心肌炎、心脏瓣膜疾病等导致的急性心功能不全,患者会出现憋气、呼吸困难、水肿等临床症状,常合并急性肾损伤(AKI),与预后密切相关。急性失代偿性心力衰竭(简称心衰)美国国家数据库中 118 465 例需住院的心衰患者,有 63.6% 存在中度以上肾功能损伤[估算的肾小球滤过率(eGFR) $\leq 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]^[1]。肾功能异常导致的容量负荷增加、代谢性酸中毒、电解质紊乱等加重心脏功能恶化,心肾之间的相互作用称为“心肾综合征(CRS)”。急性透析质量指导组(ADQI)将 CRS 分为 6 型:1 型为 AHF 导致的 AKI,2 型为慢性心衰导致的慢性肾脏病(CKD),3 型为 AKI 引起的 AHF,4 型为 CKD 导致的慢性心衰,5 型为全身性疾病导致的急性心肾功能不全,6 型为全身性疾病导致的慢性心肾功能不全^[2]。本文主要探讨 AHF 导致 AKI(即 1 型 CRS)的病理机制及治疗策略。

一、病理机制

1. 血流动力学因素:血流动力学紊乱是 AHF 导致 AKI 的重要因素,其机制主要包括肾脏血流灌注减少和静脉回流障碍。AHF 发生时心输出量下降,肾脏血流灌注随之减少,肾脏管球反馈通过收缩入球小动脉、舒张出球小动脉,升高有效滤过压,维持 GFR 相对恒定。血流灌注减少超过了肾脏调节能力,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,肾小球和肾小管血管

收缩引起肾脏缺血缺氧,甚至肾小管坏死,GFR 降低致尿量减少,水钠潴留,血容量增加,心脏前负荷增加,上述过程形成恶性循环。

心脏泵血功能不足和肾脏血流灌注减少难以完全解释 CRS 的病理机制。ADHERE 研究发现在心脏收缩功能受损和保留的 AHF 患者中,血清肌酐水平升高发生率接近^[3]。ESCAPE 研究 433 例心衰患者发现,心脏指数与基线肾功能无相关性,心脏指数升高并未改善肾功能的愈后,右心房压力升高与基线肾功能有相关性^[4]。心衰使血液回流瘀滞,中心静脉压(CVP)即右心房压力升高,肾静脉回流受阻,肾静脉压升高使肾小囊静水压和肾小管内压力升高,导致 GFR 下降。长期肾静脉高压引起肾小球硬化、肾小管和肾间质水肿及纤维化等,进一步加重肾功能损伤。此外,腹内压升高与肾功能损伤相关。Mullens 等^[5]研究发现在腹内压升高的 AHF 患者中,腹内压降低与肾功能改善相关,其他血流动力学参数如 CVP、平均动脉压、肺毛细血管楔压、心脏指数等与肾功能改善无关。

2. 神经内分泌因素:血液动力学紊乱可以诱发 RAAS 激活、抗利尿激素增加、交感神经系统兴奋等。交感神经系统兴奋使肾脏血管收缩,肾脏血流灌注减低刺激 RAAS 激活,血管紧张素 II、醛固酮释放增加导致全身血管收缩和水钠潴留。垂体后叶在渗透压感受器或动脉压力感受器调节下释放更多抗利尿激素,抑制肾脏集合管对水的重吸收,导致血容量增加,容量负荷和循环阻力增加进一步加重循环瘀滞和心脏负荷。

3. 其他因素:CRS 患者中体液潴留导致的脏器水肿、交感神经兴奋、应激反应、毒素堆积、内皮细胞损伤、免疫系统激活和炎症因子释放等可诱导全身性慢性炎症反应,造成心肾损伤。肾损伤使促红细胞生成

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发 2022-3-2243);清华大学教育教学改革基金(202104J057)

作者单位:102218 北京,清华大学临床医学院(刘琪星);北京清华长庚医院肾内科(李月红)

通讯作者:李月红,E-mail:lyha01051@bthc.edu.cn

素水平下降,导致肾性贫血,对心衰和肾病进展有负面影响。慢性肾损伤使磷排泄和活性维生素 D 生成减少,血磷水平上升和血钙水平下降刺激甲状旁腺激素分泌和成纤维细胞生长因子 (FGF) 23 产生,进而对心脏产生一定的毒性作用。

二、治疗

1. 改善血流动力学:血流动力学紊乱包括容量负荷增加、心肌收缩力减弱和心输出量降低等。利尿或超滤有助于在心衰急性期快速减低循环容量,减轻心脏负荷。正性肌力药物、 β 受体阻滞剂、植入型心律转复除颤器 (ICD) 和心脏再同步化治疗 (CRT) 等有助于心功能恢复,减轻肾功能损伤^[6]。

袢利尿剂纠正容量负荷是 AHF 的基础治疗方法。ESCAPE 试验发现心衰患者使用高剂量利尿剂与肾功能恶化显著相关,但患者 180 天死亡率反而显著降低^[7]。ROSE-AHF 试验对心衰患者采用高剂量利尿剂同样导致了肾功能恶化,但肾小管损伤生物标志物 [如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、近端肾小管溶酶体酶 (NAG)、肾损伤分子 1 (KIM-1)] 水平升高与肾功能恶化并不相关^[8]。提示即使出现一定程度肾功能下降,进行充分的利尿治疗仍有助于改善患者总体预后。

超滤是用反渗透膜将水和钠从血液中滤出,缓解 AHF 时的容量超负荷,适用于利尿药抵抗的患者。CARRESS-HF 研究发现 1 型 CRS 患者接受超滤治疗 96 小时后,造成的血清肌酐水平增加显著低于利尿剂组,体重变化无明显差异,超滤组不良反应发生率显著高于利尿剂组^[9]。CARRESS-HF 研究中治疗方式固定,AVOID-HF 研究纳入的是住院心衰患者,使用调整性超滤或利尿剂治疗,结果显示超滤组心衰复发率和心血管疾病发病率更低,但不良反应发生率更高^[10]。两者结果的不同与入组患者病情和治疗方式差异有关,1 型 CRS 患者建议优先选择利尿治疗。

正性肌力药可提高心肌收缩力和心输出量,短期可改善 AHF 症状,但伴有心律失常及心肌缺血等不良反应。ROSE-AHF 研究结果证实相较于安慰剂,低剂量多巴胺加利尿治疗并不能改善 AHF 合并肾功能受损患者的肾功能和临床预后^[11]。

β 受体阻滞剂、ICD 和 CRT 对 CRS 疗效的研究对象主要为心衰合并 CKD 患者。 β 受体阻滞剂可降低心肌耗氧量、抗心律失常、降低血压,改善慢性心衰合并 CKD 患者预后。一项回顾性 Meta 分析显示,心衰伴 CKD 患者使用 β 受体阻滞剂的全因死亡率相对风险下降 28%,心血管相关死亡率相对风险下降 34%^[12]。

ICD 在心衰患者中的作用被广泛证实,但在心衰

合并 CKD 患者中仍存在争议,因其伴随更高的并发症风险,如感染、出血、中心静脉狭窄等。一项基于初级预防而植入 ICD 的 CKD 患者 Meta 分析显示,eGFR > 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 患者中植入 ICD 与生存获益相关,而 eGFR < 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 患者中则无相关性^[13]。CKD 尤其是终末期肾病患者植入 ICD 时要评价风险和获益比。CRT 是将电极植入左右心室,使其同步收缩增加心脏射血能力,减少二尖瓣反流。CRT 可逆转心衰合并 CKD 患者的心室重构,改善左心室舒张容积和射血分数^[14]。

2. 神经内分泌机制治疗策略:抗利尿激素受体拮抗剂对心肾功能改善作用有限。TACTICS-HF 研究发现在标准剂量呋塞米治疗的基础上,加用托伐普坦能增加 AHF 患者的体液排出,但其预后并未改善,治疗过程中更易发生肾功能恶化^[15]。

钠尿肽在 AHF 时分泌增加,有舒张血管和促进水钠排泄的作用。内源性钠尿肽难以抵抗 RAAS 激活导致的血管收缩和水钠潴留。奈西立肽是脑钠肽 (BNP) 的同源重组药,临床试验表明奈西立肽无法显著缓解 AHF 患者的呼吸困难及降低再住院率和死亡率,与低血压发生率相关^[16]。ROSE-AHF 试验在利尿基础上增加低剂量奈西立肽,结果发现其对肾功能改善和临床预后均无影响。

RAAS 拮抗药物包括血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 和醛固酮拮抗剂 (MRA) 等,很多临床数据证明这些药物在慢性心衰伴 CKD 患者中,能延缓 CKD 进展和改善心功能^[6]。一项对 AKI 患者的回顾性分析结果表明,ACEI/ARB 能降低全因死亡率,减少 AKI 复发、减缓 CKD 进展^[17]。ARNI 是将沙库巴曲和缬沙坦组合而成的药物,可作用于多条通路,已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于射血分数降低型心衰 (HFrEF) 的治疗。沙库巴曲通过抑制脑啡肽酶的水解作用增加利钠肽、缓激肽、血管活性肽等物质,与缬沙坦联合能够更好地利尿、舒张血管、降低血压、减轻心脏负荷。PARADIGM-HF 和 PARAGON-HF 是 ARNI 在心衰患者中两个最大的临床试验,其研究结果显示除改善心血管疾病预防外,ARNI 相较于 ACEI 或 ARB 还能减缓 eGFR 下降。既往有回顾性 Meta 分析也证实在心衰伴 CKD 患者中 ARNI 有更好的肾脏保护作用^[18]。

对 1 型 CRS 病理机制的深入研究出现了一些有潜力的新疗法。新型 MRA 如非奈利酮,与 ACEI/ARB 合用能减少醛固酮逃逸,使心肾功能有更好的长期获益。EMPHASIS-HF 临床试验中,加用非奈利酮组心衰再住院率和心血管因素导致的死亡率均显著降低,对

$\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者同样适用^[19]。新活素是我国研发的人源重组 BNP 药物,在心衰和心肌梗死患者中,新活素能显著提高疗效、改善心肌功能和缩短住院时间,且不增加低血压和肾功能损伤等不良反应的发生率^[20]。

三、早期监测方法

心衰和肾功能损伤的生物标志物检测有助于预测 CRS 发生和早期诊断。肌钙蛋白和 BNP 已用于 AHF 的诊断,肾脏生物标志物有助于全面评估肾脏损伤,包括肾小球和肾小管损伤,如胱抑素 C、尿白蛋白、组织金属蛋白酶抑制因子(TIMP)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP7)、血清/尿 NGAL、NAG、KIM-1 等。临床研究结果表明胱抑素 C、尿白蛋白、NGAL、NAG 等对 CRS 有一定的诊断和预后评估价值^[6]。

静脉回流瘀滞和心脏泵功能与肾脏损伤相关,超声检查可无创获得血流动力学和心脏相关参数,包括 CVP、肺动脉压、肺毛细血管楔压、心输出量、射血分数、心室直径等。一项纳入 30 681 例患者(其中 2 512 例患者有至少 1 种 CRS)且至少有 1 次超声检查结果的研究显示,左心室射血分数降低、肺动脉压升高和右心室直径增大是 CRS 发生率增加的独立影响因素^[21]。Lida 等^[22]用肾脏多普勒超声监测肾脏血流,发现在 AHF 患者中,有连续性肾内血流模式的患者 1 年生存率 >95%,非连续性肾内血流模式患者 1 年生存率 <40%。其他参数如肾动脉阻力指数、肾脏灌注指数与 CRS 预后无关。

解决体液负荷超载是治疗 CRS 的关键,但如何准确定量评估体液负荷仍未解决。生物电阻抗法矢量分析法(BIVA)是无创检查技术,通过在手腕和脚踝放置电极施加电压得到人体电阻以评估体液负荷。BIVA 和 BNP 可用于 AHF 患者,在使用高剂量利尿剂患者中,BIVA 监测能降低 AKI 发生率,与 BIVA 有助于更精确调控体液负荷有关。除 BIVA 外,植入或侵入式血流动力学监测也可评估体液负荷,但缺乏临床应用证据。

四、小结

综上,AHF 通过血流动力学紊乱和神经内分泌机制导致 AKI 发生,利尿剂是 1 型 CRS 最主要的治疗手段,可缓解容量超负荷,在心衰伴肾功能损伤患者中增大利尿剂剂量有加重肾功能恶化的风险,利尿剂抵抗时超滤是较好的选择。RAAS 拮抗药有助于改善患者预后。多维 CRS 评估的建立与早期应用,如肾损伤生物标志物、CVP、左心室射血分数、体液负荷状态监测等有助于全面评估 CRS,使 CRS 诊治兼顾心肾的相互

作用。新型有潜力的治疗药物如沙库巴曲缬沙坦、新活素、非奈立酮等需进一步探讨其疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database[J]. J Card Fail, 2007, 13(6): 422-430.
- [2] Zhang Y, Jiang Y, Yang W, et al. Chronic Secondary Cardiorenal Syndrome: The Sixth Innovative Subtype[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 639959.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(3): 300-306.
- [6] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 139(16): e840-e78.
- [7] 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.
- [8] Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury[J]. Circulation, 2018, 137(19): 2016-2028.
- [9] Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome[J]. N Engl J Med, 2012, 367(24): 2296-2304.
- [10] Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(2): 95-105.
- [11] Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, 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(23): 2533-2543.
- [12] Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): 1152-1161.
- [13] Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(1): 32-39.
- [14] Ter Maaten JM, Martens P, L'hoes W, et al. Response to Cardiac Resynchronization Therapy Across Chronic Kidney Disease Stages[J]. J Card Fail, 2019, 25(10): 803-811.
- [15] Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(11): 1399-1406.
- [16] 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.
- [17] Chen JY, Tsai IJ, Pan HC, et al. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers on Clinical Outcomes of Acute Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 665250.
- [18] Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P, et al. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(5): 445-452.
- [19] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. N Engl J Med, 2011, 364(1): 11-21.
- [20] Fang J, Zeng W. A meta-analysis of the clinical efficacy of rhBNP in treating patients with acute myocardial infarction and heart failure[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 2410-2421.
- [21] Mavranakas TA, Khattak A, Singh K, et al. Epidemiology and Natural History of the Cardiorenal Syndromes in a Cohort with Echocardiography[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(10): 1624-1633.
- [22] Lida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(8): 674-682.

(收稿日期:2022-02-07)

(本文编辑:余晓曼)