

心肾综合征中西医诊治述评^{*}

于小勇 杨少宁 张晓凤

(陕西省中医医院, 陕西 西安 710003)

摘要:心肾综合征是心脏功能不全和肾功能不全相互作用的复杂临床综合征,包括心脏和肾脏不同的病理生理疾病,两者互为彼此的临床危险因素。近年来,本病的发病率逐年上升,但其治疗效果并不理想,且预后较差。现从心肾综合征的分类、预测指标、发病机制及治疗等角度入手,总结中医对心肾综合征的认识和近年来的相关临床研究,以期临床诊疗提供更多有益参考。

关键词:心肾综合征;机制;生物标志物;中医认识;临床疗效

中图分类号:R2-09 文献标识码:B 文章编号:2096-1340(2020)01-0043-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2020.01.012

Progress in Diagnosis and Treatment of Cardiorenal Syndrome with Traditional Chinese and Western Medicine

Yu Xiaoyong, Yang Shaoning, Zhang Xiaofeng

(Shaanxi TCM Hospital, Xi'an China, 710003)

Abstract: Cardiorenal syndrome is a complex clinical syndrome with the interaction of cardiac and renal insufficiency, including different pathophysiological diseases of heart and kidney, which are the clinical risk factors of each other. In recent years, the incidence of this disease has been increasing year by year, but its therapeutic effect is not ideal, and the prognosis is poor. This article starts from the classification, prediction indexes, pathogenesis and treatment of cardiorenal syndrome, and summarizes the understanding of traditional Chinese medicine on cardiorenal syndrome and the related clinical research in recent years, so as to provide more useful reference for its clinical diagnosis and treatment.

Keywords: cardiorenal syndrome; mechanism; biomarker; understanding of traditional Chinese medicine; clinical effect

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是心脏或肾脏的急慢性功能紊乱诱发另一个器官出现急慢性功能障碍。作为人体的两个重要器官,心脏和肾脏共同参与多种机体活动,包括炎症、细胞免疫、神经激素反应、代谢和营养变化、骨骼和矿物质代谢、血液动力学、酸碱平衡以及贫血的发展^[1]。心脏病和肾脏病之间有许多重要的交互作用,它们的相互加重导致心脏和肾脏功能迅速恶

化,从而增加死亡率。研究显示^[2],大约30%因急性失代偿性心衰住院的患者患有不同程度的急性或慢性肾功能不全。另一项研究显示^[3],在定义为 $GFR > 90 \mu\text{ml}/\text{min}/1.73 \mu\text{m}^2$ 的条件下,大约只有17%的心力衰竭患者具有正常的肾功能。此外,慢性肾功能不全(CKD)是心血管疾病(CVD)发生发展的独立危险因素^[4],并且,肾脏疾病对CVD的影响在终末期透析患者中最为明显^[5]。据

* 基金项目:陕西省科技厅社发攻关一般项目(2017SF-298);陕西省中医药管理局资助项目(15-LC024)

估计^[6],有25%~63%的心力衰竭患者患有某种形式的心肾综合征,由于急、慢性心血管疾病的发病率升高,CRS也在广泛增加。患有CKD的患者表现出不同程度的心血管受累,特别是由于慢性炎症状态、容量和压力超负荷等因素导致钙化性心脏病的发生率更高。为寻求有效诊疗,近年来,国内外学者对此进行了大量相关研究,现针对该方面研究进行综述。

1 CRS的分类与早期诊断标志物

Ronco等^[7]学者达成共识,根据心肾之间不同的交互作用将CRS分为五种临床亚型:I型(急性心肾综合征)急性心力衰竭导致急性肾损伤;II型(慢性心肾综合征)慢性心功能不全进展为慢性肾功能不全;III型(急性肾心综合征)肾功能急性恶化引起急性心功能不全;IV型(慢性肾心综合征)原发性慢性肾功能不全促成心功能不全;V型(继发性心肾综合征)急、慢性全身性疾病同时引起心功能不全和肾功能不全。随着CRS概念的提出,心脏疾病和肾脏疾病之间的关系得到了广泛的探索,因而寻找特异性强、敏感性高的生物标志物便成了早期诊断、及时干预提升诊疗效果的迫切需要。目前已提出许多生物标记物用于早期诊断如心功能不全的标志物B型利钠肽(BNP),肾损伤的标志物半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cys-c)、人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾脏损伤分子-1(KIM-1)、白细胞介素-18(IL-18)以及近期发现的NT-proBNP/emBNP比率^[8]、肽素(CCP)^[9]等标志物,这些生物标志物能较好的预测早期CRS的发生,有利于定位治疗靶点和疾病监测,具有较高的研究和应用价值。

2 CRS的发病机制

心脏和肾脏之间的相互作用是复杂和双向的。目前认为CRS主要是由以下几方面的因素共同作用的结果^[10]:由于心输出量减低和/或静脉回流障碍引起的血液动力学改变;通过交感神经系统激活和/或触发肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),进而导致的神经内分泌轴功能失调;由慢性炎症和内皮功能障碍等因素导致的心血管疾病相关机制,以及导致心力衰竭和慢性肾脏病

加速进展的其他因素。

2.1 血流动力学机制 血流动力学变化被认为在CRS病理生理过程中起主要作用^[11],心衰患者肾功能不全由心输出量减少引起,心输出量减少,造成外周器官灌注减低,导致钠水潴留和液体超负荷,从而导致心脏和肾静脉充血,肾静脉淤血可能是加速肾功能障碍的关键^[10]。也有学者认为肾脏有效灌注不足是心衰患者肾小球滤过率降低的主要决定因素^[12],肾脏长期低灌注状态进而造成肾脏功能单位的坏死和凋亡。

2.2 神经内分泌调节机制 RAAS系统和交感神经系统的激活被认为是慢性心力衰竭和慢性肾病的关键特征^[10]。由于肾脏接受约25%的心输出量,当肾脏有效灌注不足时,会触发压力感受器刺激肾素分泌,从而使RAAS系统激活,导致肾血管收缩,影响肾小球和肾小管功能。RAAS系统长期处于活跃状态,对心脏和肾脏都是有害的。血管紧张素II和醛固酮诱导的钠水潴留导致肾脏以及全身血管收缩,使静脉回流和舒张末期心室压力增加,炎症和氧化应激活性增强,细胞介导的免疫表型改变,导致肾脏和心脏重塑,促进纤维化的发生,进而导致器官退化^[13]。同时,血管紧张素II和醛固酮的释放也会激活利钠肽系统,产生大量心房利钠肽(ANP)和B型利钠肽(BNP),但都不足以对抗RAAS诱导的钠水潴留,由此导致RAAS、ANP和BNP之间的失衡,进一步加重神经内分泌失衡状态。此外,RAAS系统的和交感神经系统活化可导致不对称二甲基精氨酸(ADMA)的积累,抑制一氧化氮的产生,减少心输出量,并增加全身血管阻力和血压。影响肾脏清除率^[10],也可能在CRS的进展中发挥作用。

2.3 心血管疾病相关机制 包括有助于心力衰竭和慢性肾脏病加速进展的多种途径。这些途径主要包括局部和全身持续的慢性炎症和内皮功能障碍等^[10]。动脉粥样硬化和瓣膜性心脏病常见于肾衰竭患者,心血管疾病死亡的比例随着肾小球滤过率的降低而增加。在早期或进展期CKD患者中,约50%的患者进展为左心室肥厚,而高血压、肾性贫血和血管僵硬增加可能在左心室肥厚的发展中起关键作用。同时,心衰和肾衰时机体处于

持续微炎症状态,导致C反应蛋白(CRP)、细胞介素-6(IL-6)等细胞因子表达增高,炎症细胞因子刺激肾素分泌,参与全身氧化应激反应。此外,血管活性物质,如一氧化氮(NO)等细胞因子的生物利用度降低,进而影响内皮功能障碍,从而加重慢性心脏和肾脏疾病的发展。

2.4 其他因素 在所有类型的CRS中,器官损伤的发生和发展均涉及多种病理生理过程。如免疫失衡、细胞凋亡、炎症和氧化应激、中性粒细胞迁移、胱天蛋白酶介导的凋亡、细胞外囊泡、微小非编码RNA和表观遗传学等在CRS的发展中起着关键作用^[14]。此外,肥胖、吸烟、饮食、环境、遗传和生活方式等因素^[4],都在CRS的进程中扮演着重要角色。多种因素相互叠加,造成恶性循环,进一步加重靶器官的损害。

3 CRS的西医治疗

不论哪一型CRS均无明确的直接治疗方案,积极治疗基础疾病,预防是关键。总的来说^[10],对于I型和II型CRS(急、慢性心衰导致肾功能不全)患者主要集中在心衰的治疗上。相比之下,肾脏疾病的治疗可能是CRSⅢ型和Ⅳ型(急、慢性肾脏疾病导致心衰)患者的治疗重点。V型CRS的治疗重点主要集中在严重脓毒症、感染性休克和血管炎等基础疾病上。同时,诊疗过程应包括心病科和肾病科专家的早期参与。此外,CRS的预防措施主要是^[15]:避免使用肾毒性药物,如造影剂、某些抗生素和非甾体抗炎药等;生活方式改变包括饮食调整、体重控制、戒烟,监测血压、血脂和血糖;药物包括血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARBs)、β-受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂,以及利尿剂和血管扩张剂等;同时也包括血液动力学的治疗、调节神经激素和应激反应的治疗、贫血或营养不良的治疗以及代谢异常的控制等其他特异性治疗。

4 中医认识

4.1 中医病名 中医学上并没有CRS的病名,但根据本病喘憋不能平卧,心悸,气短,胸闷,水肿,少尿,恶心呕吐等临床症状以及病程的发展,可将本病归属于心水、心痹、心胀、喘证、关格、肾劳、水肿等范畴。

4.2 CRS病因病机 心肾相交理论源于《周易》中既济卦、未济卦。从经络上看,心肾同为少阴经所属,足少阴肾经分支入心注胸中,肾阴可经元气的温煦、气化作用,通过经脉上升至心;从阴阳五行关系上看,心居上为阳,心属火,心火下降以温肾水,使肾水不寒;肾居下为阴,肾属水,肾水上济心阴以涵心火,使心火不亢。心肾两脏是心肾相交、水火相济的关系,心血为体,心气为用;肾水为体,肾气为用。《备急千金要方》曰:“夫心者,火也;肾者,水也,水火相济。”《格致余论》曰:“心为火居上,肾为水居下,水能升而火能降。”清代医家傅山《傅青主男科》曰:“心肾两脏,虽相克而实相须……必得肾气以滋养,肾必得心火而温暖。”《吴医汇讲》曰:“心本火脏而火中有水;肾本水脏而水中有火;火为水之主,故曰心气欲下交;水为火之源,故曰肾气欲上承。”说明心肾两脏互助相交的关系。心以神为主,阳为用;肾以志为主,阴为用。水火既济,全在阴精上承以安其神,阳气下藏以定其志。

心肾阴阳相交、心肾之气相交、心肾水火相交。本病病位主要在心、肾,与肝、肺、脾密切相关。其病机多为本虚标实,本虚以心肾阳虚为主,标实以水饮内停、瘀血阻络多见。心肾两脏相互资助又相互制约,心肾阴阳相交是心肾相交的基本形式,肝肺脾气机的升降是心肾相交的辅助形式。肾主水液,心主血脉,痰瘀互结是心肾不交基本病理改变。若肾阳虚无力蒸腾,肾阴虚无水上济;心阳虚无火下降,心阴虚心火独亢;水火逆乱,出现上热下寒的心肾不交之证。严用和指出:“心火上炎而不息,肾水散漫而无归。”上下不得交养,心肾受病。阳虚水泛,形成水、饮、湿、痰等病理产物,气涩血泣则为瘀血。心、肾两脏,二者若互助为用,则精满神充,若水火不济,则神去精绝。

4.3 CRS的中医治疗 中医对心肾的治疗多以调补心肾,活血利水、化浊排毒为法。针对心衰的治疗,《伤寒论杂病论》以益气通脉、温阳利水为原则,创制了桂枝加桂汤、桂枝甘草汤、桂枝甘草龙骨牡蛎汤、真武汤、苓桂术甘汤等方剂。同时以栝蒌薤白白酒汤、栝蒌薤白半夏汤、葶苈大枣泻肺汤、小青龙汤、炙甘草汤等方剂化痰宣痹、复脉泻

水。《医林改错》治血以治水,创立血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤等活血化瘀治疗心衰。对于肾衰的诊治,《急备千金要方》以通腹降浊为法,创制治疗肾衰的“关格方”;《寿世保元》以金匱肾气丸或实脾饮治疗肾衰;《圣济总录》以“大黄散”通利二便;《景岳全书》以补肾阴之左归饮、一阴煎,补肾阳之右归丸、大营煎等。

李鹤等^[16]运用益气强心方治疗 I 型 CRS,对对照组予以常规治疗,治疗组在常规治疗上加用益气强心方(黄芪、生晒参、炒白术、桂枝、葶苈子、猪苓、茯苓、泽兰、泽泻、益母草),结果显示治疗后 LVEDd、LVEDs、BNP、尿素、肌酐、胱抑素 C 及尿微量白蛋白改善程度,治疗组明显优于对照组。认为益气强方可以改善 I 型心肾综合征病人的心肾功能。张群生^[17]观察温阳益气活血方辅治 II 型 CRS,对照组予以西医治疗,观察组在西医治疗上加用温阳益气活血方(附子 6g、人参 6g、黄芪 20g、茯苓 30g、桂枝 12g、白术 30g、三七 10g、丹参 20g、泽兰 15g、车前子 10),观察结果显示,观察组 CO、SV、LVEF、E/V 及 GFR 高于对照组,NT-proBNP、Cr、BUN 及 UA 低于对照组,提示温阳益气活血方能够有效改善心、肾功能,利于预后。冯伟等^[18]针对 CRS II ~ IV 型患者,中医辨证属于心肾阳虚证、水气证和血瘀证证候进行研究,对照组施以西医常规治疗 + 口服呋塞米片、美托洛尔片和贝那普利片,治疗组在对照组基础上 + 益气温阳活血利水方(党参 40g、黄芪 50g、山萸肉 15g、白术 20g、茯苓 14g、淫羊藿 10g、泽兰 8g、丹参 15g、川芎 18g、大黄 6g、鹿衔草和川芎各 12g),取得了较为明显的临床疗效,患者的 SCr、BUN 和 BNP 均明显降低,GFR、EF 值明显升高,且疗效优于对照组。王慧敏等^[19]采用以上类似方法研究真武汤对 II 型及 IV 型心肾综合征患者的临床治疗效果,结果显示:治疗后真武汤组的 Lee 氏心衰积分、中医证候积分显著低于对照组,中医证候总有效率、3b 期 eGFR 高于对照组;自身前后对照发现真武汤组治疗后 NT-proBNP、SCr、BUN 以及 3b 期 IS 水平较治疗前明显降低;并认为在西药常规治疗基础上加用真武汤能改善 II 型和 IV 型心肾综合征患者心脏及肾脏功能,对心脏及肾脏起同步保护作用。其他类似研

究也都证实^[20, 21],在西医常规治疗的基础上,配合服用中药汤剂,能改善 CRS 患者的心肾功能,减轻临床症状,提高临床综合治疗效果。

5 讨论

综上所述,单一的心功能或肾功能异常均是发生 CRS 的高危因素,CRS 的发病机制是复杂的,心脏和肾脏之间的相互作用涉及血液动力学、神经内分泌功能、心血管疾病相关机制以及导致心力衰竭和慢性肾脏病进展的其他因素。但目前尚无疗效确切的治疗方案,因此积极预防,延缓疾病进展是本病诊疗的重点;目前发现的早期相关生物标志物为本病的研究提供了新的方向,但其敏感性及特异性尚需要进一步研究,以证实其可靠程度。中医学认为,本病病位主要在心、肾,与肝、肺、脾密切相关。其病机多为本虚标实,本虚以心肾阳虚为主,标实以浊瘀水停多见。心肾阳气亏虚,机体温煦功能失司,水液、血液等蓄积于体内,日久则痰饮、浊毒、瘀血等实邪内生,阻滞心、肾脉络而导致疾病的发生。治疗上多采用调补心肾、活血利水、化浊排毒等方法,从而改善患者的心肾功能。近年来,传统中医组方配伍与现代科研方法相结合,无论是基础还是临床研究方面都在逐渐深入,为心肾综合征的诊断和治疗开辟了崭新的道路。相信中西医结合治疗,优势互补,或将给患者带来更多益处。

参考文献

- [1] Schefold J C, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(10): 610-623.
- [2] Adams K J, Fonarow G C, Emerman C L, 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.
- [3] McAlister F A, 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.
- [4] Gansevoort R T, Correa-Rotter R, Hemmelgarn B R, et