

# 充血性心力衰竭与慢性肾功能不全

李金平综述 张凤如审校

**【摘要】** 心脏作为全身血液循环的中枢,在神经系统的控制下与肾脏共同调节机体血液循环和稳定的血流动力学。不论是生理状态下还是病理状态下,心脏和肾脏是有着复杂联系的整体。充血性心力衰竭时肾脏是最易受累的器官,肾脏受累后又对心力衰竭的病程进展产生不利影响。充血性心力衰竭合并慢性肾功能不全的患病率远高出我们以往的认识。充血性心力衰竭和慢性肾功能不全从多方面相互影响,加重对方的功能障碍,加速对方病程的进展并对预后产生不利影响。

**【关键词】** 充血性心力衰竭;慢性肾功能不全;相互影响

充血性心力衰竭(CHF)时肾脏是最易受累的器官,CHF 合并慢性肾功能不全(CRI)的患病率很高,目前越来越多的研究显示,CHF 伴肾功能不全的比例比我们以往的认识高出许多。关于 CHF 导致肾功能不全的机制至今未完全明了。而在 CRI 患者中,心血管疾病发病率很高,且是导致患者死亡的主要原因。CHF 和 CRI 常伴发,两者可互为因果,加重对方的功能障碍,影响预后。本文对心脏和肾脏在病理生理学状态下潜在的相互影响的可能机制进行探讨。

## 1 流行病学资料

在以往的报道中,CHF 患者中约 38% 合并 CRI,但 McAlister 等<sup>[1]</sup>对 754 例 CHF 患者进行研究分析显示,超过 50% 的患者存在肾功能不全的证据,有多项研究支持这一结果<sup>[2]</sup>。几乎所有心功能在Ⅲ~Ⅳ级的患者都存在不同程度的肾功能损伤。de Silva 等<sup>[3]</sup>对 1 216 例 CHF 患者进行研究分析显示 57% 的患者肾小球滤过率(GFR) < 60 ml/min,并在短时期内恶化,且这种肾功能不全通常具有不可逆性。肾功能不全是 CHF 患者预后不良的独立危险因素,CHF 的生存率与肾功能密切相关,有研究显示肌酐清除率每下降 1 ml/min,死亡率升高 1%<sup>[1]</sup>。

## 2 CHF 导致 CRI 的可能机制

CHF 时存在多个神经内分泌系统的激活和

体液因子的改变,引起全身血流动力学异常,从而对肾功能产生不利影响。另外,心力衰竭治疗过程中使用的药物大多以肾脏作为靶器官或经肾脏排泄,均可对肾功能产生不利影响。

### 2.1 神经内分泌系统激活对肾功能的影响

交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活是 CHF 的主要发病机制之一。

肾小球出球小动脉和入球小动脉上密集地分布着交感神经纤维,CHF 时去甲肾上腺素(NE)水平升高,激动  $\alpha_1$  肾上腺素受体,通过  $G_{q/11}$ -PLC 信号传导通路介导血管平滑肌的收缩,使肾血流量减少,GFR 降低,同时细胞内  $Ca^{2+}$  增多,对细胞产生毒性作用,均对肾功能产生不利影响。

CHF 时 RAAS 激活使血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)水平升高,Ang Ⅱ可结合并激活肾脏 AT1 受体引起一系列效应,包括调节血管紧张度和激活促有丝分裂途径。Ang Ⅱ在低水平时选择性地收缩肾小球出球小动脉,导致肾小球静水压升高,以利于维持 GFR,而高水平的 Ang Ⅱ导致更强的入球小动脉收缩,引起继发的肾血流量和 GFR 降低;Ang Ⅱ与 AT1 受体结合并通过促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径诱导细胞增殖和组织重构。Ang Ⅱ通过多重途径刺激多种细胞因子和生长因子的产生,诱导转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、血小板衍生生长因子和核因子(NF)- $\kappa$ B 的激活导致炎症、成纤维细胞形成和胶原沉着<sup>[4]</sup>,促进了肾小球硬化和肾小管间质纤维化;另外 Ang Ⅱ

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

作用于 AT1 受体, 可通过 Smads (mammalian homologues of *Drosophila* Mad and *C. elegans* Sma) 信号传导途径诱发肾小管上皮细胞-间充质细胞转化<sup>[5]</sup>, 导致肾小管纤维化; 醛固酮可刺激 TGF- $\beta$  的表达和产生<sup>[6]</sup>, 促进肾纤维化。这些肾脏效应最终导致 CRI。

RAAS 和交感神经系统的激活引起肾血管持续收缩, 导致肾脏缺血缺氧, 肾脏细胞死亡和纤维化, 再加上血管紧张素、醛固酮和 NE 对肾脏的直接毒性作用, 加重肾功能不全, 久之导致肾功能衰竭。

## 2.2 各种体液因子对肾功能的影响

内皮素-1 (ET-1) 作用于血管平滑肌上的 ET<sub>A</sub> 受体, 引起强烈的血管收缩, 其中肾脏是对 ET-1 的缩血管作用最敏感的器官之一, 使肾血流量显著减少。ET-1 在 CHF 伴发 CRI 的病理生理学改变中起了重要作用。在健康男性志愿者中的试验性研究显示, ET-1 可使 GFR、肾血流量降低, 并使肾血管阻力明显升高, 促进钠水潴留<sup>[7]</sup>。另外 ET-1 可促进肾脏纤维化, 而 ET 受体拮抗剂可对抗这一效应<sup>[8]</sup>。

与 CHF 时其他不利的机制不同, 利钠肽的释放促进了血管舒张、钠水排泄, 并抑制了醛固酮。Ito 等<sup>[9]</sup>的研究证明, 内源性和外源性的利钠肽均可降低体外培养的新生鼠心肌细胞中醛固酮合酶的基因表达, 从而抑制 RAAS 的激活, 并抑制心肌肥厚和纤维化。另外, 在 CHF 动物模型中, B 型利钠肽可增强呋塞米的利尿和利钠作用, 增加 GFR, 并降低醛固酮的激活<sup>[10]</sup>。利钠肽系统在 CHF 早期通过抑制 RAAS 而对肾功能具有一定的保护作用, 然而随着 CHF 的进展, 这种有利作用被 RAAS 和自主神经系统的继续激活所压倒, 同时利钠肽受体下调使机体对其排钠利尿作用产生抵抗。

CHF 神经内分泌系统的激活及各种体液因子均对肾功能产生不利影响, 导致 CRI, 而 CRI 又可以通过多种机制加快 CHF 的病情进展, 影响 CHF 的预后, 两者相互影响, 形成正反馈的恶性循环。

## 3 CRI 与 CHF

在 CRI 患者中, CHF 的发病率很高且预后极差, 有横向研究指出在美国每年 CRI 首次透析的患者中有 36% 合并 CHF, 且在透析过程中又有 7% 的患者发展成 CHF, CHF 是终末期肾病患者主要的死亡原因<sup>[11]</sup>。在慢性肾病 (CKD) 患者中, 即使是亚临床型的左室功能不全也会对患者预后产生不利影响, 这种亚临床型左室功能不全可在肾移植后好转, 但在透析患者会持续恶化<sup>[12]</sup>。CRI 患者发生 CHF 有三个主要机制: 压力负荷过重 (与高血压相关)、容量负荷过重及尿毒症性心脏病。

### 3.1 压力负荷过重

CRI 患者压力负荷过重主要由高血压引起。高血压在 CKD 患者中普遍存在, 且绝大多数患者血压控制欠佳<sup>[13]</sup>。高血压是导致左心室肥厚 (LVH) 的主要原因, 且直接导致 CHF 和由 CHF 引起的低血压, 从而影响患者的生存率。LVH 的存在使心脏毛细血管密度降低和冠状动脉狭窄, 以及心肌细胞能量学改变, 容易引起缺血性心脏病<sup>[14]</sup>, 最终导致 CHF。

### 3.2 容量负荷过重

CRI 患者液体潴留、贫血是引起容量负荷过重的主要原因<sup>[14]</sup>。由于钠水潴留使血容量增加, 增加心肌做功和心肌耗氧, 促使心肌肥厚, 久之导致 CHF。贫血是 CKD 患者的早期并发症, 主要是由促红细胞生成素 (EPO) 生成减少引起。贫血时不仅容量负荷过重, 导致左室扩张, 心率增快, 使心肌耗氧量增大, 同时由于携氧量降低而导致心肌细胞缺氧, 从而导致心脏收缩和舒张功能障碍, 最终导致 CHF<sup>[15]</sup>。EPO 缺乏导致的贫血会加速 LVH 的进展和不利的心肌重塑<sup>[16]</sup>。有研究证实, 皮下注射 EPO 和静脉注射铁剂联合治疗纠正贫血可稳定肾功能, 并明显改善患者的心功能, 降低住院率<sup>[17]</sup>, 现有很多研究支持这一结果。但也有很多中心、前瞻性、随机对照研究显示, 早期纠正 CKD 患者的贫血对左心室体积 (LVM) 以及患者的生存时间都没有明显改善<sup>[18]</sup>, 对此尚需更多的研究来提供循证医学证据。另外, 血液透析

时的动静脉痿口过大时也可导致回心血量增多,加重 CHF 的进展。

### 3.3 尿毒症毒素的影响

CRI 时体内尿毒症毒素堆积,对心肌有直接的毒性,使心肌收缩和舒张功能发生障碍,对 CHF 的发生和发展也起了一定的作用。

另外,CRI 的代谢内环境加快了动脉粥样硬化的进程,循环中过高的甲状旁腺激素和钙磷代谢紊乱促进了主动脉瓣和二尖瓣环的钙化,均对心功能产生不利影响。

CRI 患者中神经内分泌系统的激活对心功能的不利影响也不容忽视。在 CRI 患者中,交感神经兴奋性增强一直存在,由于交感神经系统的激活和肾脏灌注不足,加重 RAAS 的激活,使周围血管持续收缩,心率加快,增加心脏后负荷和心肌耗氧量,并对心肌细胞有直接的毒性作用,引起心肌损伤,且参与了心肌重塑的病理过程,使心功能恶化。

## 4 CHF 合并 CRI 的治疗

### 4.1 传统治疗

CHF 合并 CRI 者对利尿剂和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的反应性降低,且可在治疗期间出现肾功能恶化,另外,CRI 的存在使洋地黄发生不良反应的危险性增加。

不管是髓祥利尿剂还是噻嗪类利尿剂,都必须通过主动分泌进入肾小管而发挥作用,在合并 CRI 的患者中由于内源性有机酸聚集,与利尿剂竞争有机酸分泌通道使药物无法到达作用部位而降低利尿作用,故需增加剂量才能达到同样的利尿作用。由于长期 RAAS 激活导致的不利影响,ACEI 成为 CHF 的主要用药。大部分 ACEI 经肾排泄,小部分经胆和肾双通道排泄。当 CHF 合并 CRI 时 ACEI 应适当减量或选用经双通道排泄的药物。同样,经肾排泄的正性肌力药在合并 CRI 时也应适当减量。当血清肌酐  $>5 \text{ mg/dl}$  时,则需要血液超滤来控制液体潴留、清除毒素从而使患者可以耐受 CHF 的常规药物治疗<sup>[19]</sup>。

### 4.2 治疗 CHF 的新药

由于 CHF 广泛的神经内分泌系统的激活和

各种神经体液因子的改变,故存在很多潜在的药物治疗靶点。目前的 ACEI、Ang II 受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂均针对已激活的 RAAS 下游,而肾素抑制剂可从 RAAS 上游阻断其级联反应。ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) 研究显示口服肾素抑制剂阿利吉仑(aliskiren)可降低血浆 B 型利钠肽水平和尿醛固酮水平<sup>[20]</sup>,但对 CHF 的临床治疗仍需更多的循证医学证据。

CHF 时精氨酸加压素(AVP)水平升高,促进肾脏对水的重吸收,加重 CHF 的症状。有研究显示口服选择性 AVP V2 受体拮抗剂托伐普坦(tolvaptan)可改善 CHF 的液体潴留且不激活 RAAS 而不引起电解质紊乱<sup>[21]</sup>,优于利尿剂。

其他新药还包括利钠肽的重组体奈西利肽(nesiritide)、ANP 的类似物 urodilantin、ET 受体拮抗剂替唑生坦(tezosentan)和 ambrisentan,以及钙增敏剂左西孟旦(levosimendan)等。

## 5 结语

心血管疾病是慢性肾功能衰竭患者死亡的主要原因,肾功能不全也对 CHF 患者的预后产生不利影响。如何针对两者相互作用的正反馈进行干预,对 CHF 合并 CRI 患者的预后具有重要意义,因此,深入研究两者之间的内在联系对临床早期诊断和治疗,对患者的预后会有更好的改善。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2008,4(4):387-399.
- [3] de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction; contributing factors and relationship to prognosis[J]. Eur Heart J, 2006, 27(5): 569-581.
- [4] Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin; targets for progression of cardiovascular and renal disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2002, 11(1):59-66.

- [5] Lan HY. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003, 12(1):25-29.
- [6] Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system; cardiorenal effects and Implications for Renal and Cardiovascular Disease States[J]. *Am J Med Sci*, 2003, 326(1):15-24.
- [7] Vuurmans JL, Boer P, Koomans HA. Effects of endothelin-1 and endothelin-1-receptor blockade on renal function in humans [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(11): 2742-2746.
- [8] Seccia TM, Maniero C, Belloni AS, et al. Role of angiotensin II, endothelin-1 and L-type calcium channel in the development of glomerular, tubulointerstitial and perivascular fibrosis[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(10):2022-2029.
- [9] Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, et al. Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes[J]. *Circulation*, 2003, 107(6):807-810.
- [10] Cataliotti A, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure [J]. *Circulation*, 2004, 109(13):1680-1685.
- [11] Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates congestive heart failure among incident US dialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(5):992-1000.
- [12] Rakshit DJ, Zhang XH, Leano R, et al. Prognostic role of subclinical left ventricular abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(4): 656-664.
- [13] Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States [J]. *Hypertension*, 2005, 45 (6): 1119-1124.
- [14] Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Cardiac consequences of hypertension in hemodialysis patients[J]. *Seminars in Dialysis*, 2004, 17(4): 299-303.
- [15] Lewis BS, Karkabi B, Jaffe R, et al. Anaemia and heart failure; statement of the problem[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl 7): v 3-v 6.
- [16] Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 955-962.
- [17] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(1): 141-146.
- [18] Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin- $\alpha$  beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 (3): 784-793.
- [19] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(15):e1-e90.
- [20] Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure; implications for treatment[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(1):87-92.
- [21] Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, et al. Effects of V2-receptor antagonist tolvaptan and the loop diuretic furosemide in rats with heart failure[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(6):1322-1330.

(收稿:2009-05-12 修回:2009-09-24)

(本文编辑:金谷英)

## • 敬告作者 •

本刊入编“万方数据——数字化期刊群”和“中国核心期刊(遴选)数据库”,作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付,不再另行发放。作者如不同意将文章入编,在投稿时敬请说明。

本刊编辑部