

伴蛋白尿的心力衰竭患者的诊治

虞莹璐综述 张凤如审校

【摘要】 心力衰竭(HF)伴有蛋白尿的患者非常普遍,蛋白尿是 HF 的预测指标之一,伴蛋白尿的 HF 患者死亡率、再住院风险更高,射血分数更低,心功能更差;而心功能Ⅲ~Ⅳ级也预示着蛋白尿会进一步发展,形成恶性循环。HF 患者蛋白尿的出现往往早于肾功能损害。降低蛋白尿的药物治疗如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、直接肾素抑制剂、醛固酮拮抗剂等可延缓 HF 的进展、改善预后、减少住院时间,而且起到对心、肾、血管等保护作用。

【关键词】 心力衰竭;蛋白尿;预后;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.003

心力衰竭(HF)是迄今发病率和死亡率居高不下的主要疾病。虽然在 HF 的诊断、药物治疗、管理等各个方面都取得明显的进步,但仍约有一半的患者会在 4 年内死亡,由此可见,非常需要有更好的诊断、防治方法^[1]。在影响 HF 预后的诸多因素中,蛋白尿开始受到关注。

1 HF 伴蛋白尿的发病率及相关性

HF 伴有蛋白尿患者并不少见。尿蛋白在 30~300 mg/24 h(20~200 mg/L)为微量蛋白尿,高于 300 mg/24 h(200 mg/L)为大量蛋白尿^[2]。蛋白尿的增多会增加 60%~80% HF 的住院和 30%~70% 心血管疾病的死亡风险,并导致 HF 伴有蛋白尿患者射血分数更低以及心功能更差,心功能Ⅲ~Ⅳ级也预示着蛋白尿会进一步发展^[3,4]。

HF 患者中往往出现蛋白尿早于肾功能损害,甚至比肾小球滤过率(GFR)下降更早,这并不一定完全与肾脏疾病有关,但可以预测亚临床状态肾功能不全的指标,也可以作为更普遍、独立于其他危险因素的 HF 预后指标;蛋白尿的增加与 HF 危险因素如高血压、糖尿病、左室肥厚等有关,也与胰岛素抵抗、炎症反应、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C)、B 型利钠肽前体(pro-BNP)等危险因素有关^[5,6]。

HF 的相关危险因素可能与左室功能障碍的类型有关,微量蛋白尿在舒张性 HF 患者中更为多见,约为 40%;而在收缩性 HF 伴有蛋白尿的患者中,

约 30% 有微量蛋白尿,11% 有大量蛋白尿,与无蛋白尿的收缩性 HF 患者相比,前者有更多患者存在容量负荷过大、低蛋白血症、肺动脉高压等情况^[3,6,7],并且尿蛋白、尿白蛋白/肌酐比率都明显较高,会影响 HF 伴有蛋白尿患者的预后^[8]。

因此,监测蛋白尿变化是一种有效预测 HF 患者以及 HF 伴有蛋白尿患者的预后影响的战略方法。

2 蛋白尿的产生及病理生理

当患有 HF 时交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被激活,引起血流动力学的变化,继而影响心肾脏器,后期肾小管受到损害,GFR 下降,肾小管重吸收白蛋白异常,导致蛋白尿的产生^[5,6,9-11]。对 HF 伴有高血压、糖尿病等合并症的患者,早期就出现微量蛋白尿可能与血管内皮功能受损有关,引起相应器官功能损害;随着疾病的发展,出现肾脏病理改变则导致大量蛋白尿,也使得心衰患者的预后更差^[2,3]。

蛋白尿病理生理与 HF 的关系还不很明确,可能有以下几个主要的原因:(1)蛋白尿的产生可使肾脏受到损害,会导致 GFR 下降和代偿机制的激活。有研究已显示在 HF 患者中肾脏损害不仅表现出有 GFR 的下降而且有肾小管损害^[2,9];(2)蛋白尿可能反映了血管内皮功能损伤,这与 HF 危险因素如高血压、糖尿病等有关,也使患者出现其他脏器损害的敏感性增加^[2];(3)血管内皮功能因人而异,尿蛋白相对较高水平的一部分人在晚年患心血管疾病的危险更大,这可能是由于遗传因素决定血管内皮功能,使日后个体对心血管疾病易感性有所

增加^[10]。

3 降低蛋白尿对 HF 的作用

蛋白尿的变化与心血管疾病的死亡、预后有很大关系,与蛋白尿变化甚小的患者相比,蛋白尿增加一倍甚至更多的总死亡率增加了 19%,已有心血管疾病风险的患者,降低蛋白尿的治疗有助于预防 HF 的发生^[9,11]。

3.1 RAAS 抑制剂

RAAS 抑制剂有血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB),两者均可抑制平滑肌细胞的增生,改善内皮细胞功能,减少蛋白尿,起到心、肾和血管保护作用^[12]。

ACEI 不仅可以降低白蛋白排泄率,还可以减慢 GFR 的下降速度。左室功能不良研究(SOLVD)中,ACEI 可降低合并糖尿病的 HF 患者尿蛋白水平,依那普利降低了 HF 伴有蛋白尿患者的住院风险;心脏预后预防评估研究(HOPE)表明雷米普利同样可以延缓 HF 发展^[8]。需要注意的是由于 ACEI 类药物对于扩张肾小球出球小动脉作用强于入球小动脉等因素有可能引起血钾和血清肌酐的升高,所以在严重肾功能不全的患者中应慎用甚至停用。

在应用 ARB 类药物降低蛋白尿中发现,每降低 50% 的蛋白尿可降低 27% HF 的风险^[13]。在缬沙坦心力衰竭试验(Val-HeFT)中,发现缬沙坦能延缓合并慢性肾脏疾病(CKD)或未合并 CKD 的 HF 患者 GFR 下降,同时能降低 HF 患者的蛋白尿,并发现蛋白尿的存在增加了合并 CKD 或未合并 CKD 的 HF 患者的死亡的危险(HR 1.26 和 HR 1.37, $P=0.94$),这说明 ARB 类药物在无论是否合并 CKD 的 HF 患者中都有效、有益^[9]。

尽管有研究表明,ACEI 和 ARB 的联合用药可减少蛋白尿、降低尿白蛋白/肌酐比率、延缓肾功能损害的进程、逆转心室肥厚、改善内皮功能、改善胰岛素抵抗,对于无肾功能损害的患者也有抗蛋白尿的作用^[12],但在 HF 指南中尚不提倡两者合用,仅在 β 肾上腺素能受体阻滞剂(β -blockers)不能应用时才考虑两药联用。最近结束的单用替米沙坦和联合雷米普利的终点事件研究(ONTARGET),结果显示 ACEI 和 ARB 联合治疗组在降低 HF 住院、心血管病死亡、卒中、心肌梗死中不仅未得到叠加效应,反而增加不良反应发生率,例如低血压、晕厥、腹泻等,并且透析、血清肌酐增高、死亡的危险

性也有所增加^[14,15]。

3.2 直接肾素抑制剂(DRIs)

RAAS 的抑制在于对肾素的抑制,ACEI 或 ARB 抑制 RAAS 有一定的心肾保护作用,但并非完全抑制了 RAAS,因为血浆肾素活性(PRA)会反应性增加,这是心血管的危险因素。结合这两方面的因素考虑,认为抑制 RAAS 是不完全的心、肾保护作用^[16]。研究表明,对于高血压伴肾功能异常患者,DRIs 有着较大效果,其可改进血流动力学参数,阿利吉仑至少降低了 70% 的 PRA,ACEI、ARB 可缓冲代偿性 PRA 的增加。DRI 和 ACEI 或者 ARB 可以有效地影响蛋白尿及蛋白尿患者的利钠肽、左室肥厚、HF 进展^[16,17],DRIs 除了有降血压的作用外,还有肾脏和心血管保护效果^[17]。DRIs 对 HF 患者及 HF 伴有蛋白尿患者的预后影响有待进一步证实。

3.3 醛固酮抑制剂

螺内酯作为醛固酮的竞争性抑制剂,作用于远曲小管和集合管,对肾小管其他各段无作用,故利尿作用较弱。研究证实螺内酯可以降低蛋白尿,鉴于 ACEI 可使血浆醛固酮的水平有所升高,削弱 ACEI 的作用,使用低剂量的盐皮质激素拮抗剂表明可以对进行性 HF、急性心肌梗死的发病率、死亡率有显著影响,而对尿钠排泄率影响小甚至无影响^[18,19]。

选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮日趋受到关注,它可以降低 HF、心肌梗死后左室收缩功能障碍患者的发病率、死亡率^[20],对轻度至中度 HF、心肌梗死后左室功能障碍和进行性肾脏疾病具有抗纤维变性和抗神经激素作用。在依普利酮急性心肌梗死后 HF 疗效和生存率研究(ERHESUS)中,依普利酮合并 ACEI,可进一步减少蛋白尿、尿白蛋白/肌酐比率,对心脏和肾脏都起到了保护的作用,同时,一年后应用标准治疗方案组(ACEI 或 ARB、 β -blockers、利尿剂)加用依普利酮组可显著降低总死亡风险率 15%、心血管死亡率 17%、HF 住院事件减少 23%^[21]。

综上所述,HF 患者伴有蛋白尿的比例比我们以往认识得要高,蛋白尿往往在肾功能损害前便会出现,并可作为独立于其他危险因素预后指标,蛋白尿会加快 HF 的进程,HF 进展也会导致蛋白尿增加和肾功能损害。降低蛋白尿的治疗是对 HF 的有效保护,早期应用 ACEI、ARB、DRIs 以及醛固

酮拮抗剂等来降低蛋白尿可延缓 HF 的进展、改善预后、同时可减慢 GFR 下降速度,但这方面相关的研究还较少。应进一步深入有关研究。

参 考 文 献

- [1] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure; executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1115-1140.
- [2] Daniela D, Sandeep N, de Zeeuw D, et al. Albuminuria in heart failure; what do we really know[J]. Curr Opin Cardiol, 2009, 24(2):148-154.
- [3] Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance [J]. Lancet, 2009, 374(9689):543-550.
- [4] Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, et al. Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction[J]. Diabetes Care, 2000, 23(3):377-380.
- [5] Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L, et al. Low-grade albuminuria and the incidence of heart failure in a community-based cohort of elderly men[J]. Eur Heart J, 2007, 28(14):1739-1745.
- [6] Damman K, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Albuminuria in heart failure; a CHARMing new risk factor [J]. Lancet, 2009, 374(9689):506-508.
- [7] Orea TA, Colin RE, Hernández GT, et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients[J]. Cardiol J, 2008, 15(2):143-149.
- [8] Figueiredo EL, Leao FV, Oliveira LV, et al. Microalbuminuria in nondiabetic and nonhypertensive systolic heart failure patients [J]. Congest Heart Fail, 2008, 14(5):234-238.
- [9] Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin, a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(10):997-1000.
- [10] de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(8):2100-2105.
- [11] Anand IS, Bishu K, Rector TS, et al. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an ARB in addition to an ACEI in patients with moderate to severe heart failure[J]. Circulation, 2009, 120(16):1577-1584.
- [12] Tsouli SG, Liberopoulos EN, Kiortsis DN, et al. Combined treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers; a review of the current evidence[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2006, 11(1): 1-15.
- [13] de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy [J]. Circulation, 2004, 110(8):921-927.
- [14] Scheen AJ, Krzesinski JM. ONTARGET; similar protection of telmisartan and ramipril and lack of benefit of combined therapy in patients at high risk for vascular events[J]. Rev Med Liege, 2008, 63(4):213-219.
- [15] Liebson PR, Amsterdam EA. Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial (ONTARGET); implications for reduced cardiovascular risk [J]. Prev Cardiol, 2009, 12(1):43-50.
- [16] Epstein BJ. Aliskiren and valsartan combination therapy for the management of hypertension[J]. Vasc Health and Risk Manag, 2010, 6:711-722.
- [17] Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition; a systematic literature review[J]. J Hypertens, 2009, 27(12): 2321-2331.
- [18] Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone; role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome[J]. Clin J Am Society Nephrol, 2010, 5(6):1132-1140.
- [19] Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, et al. Spironolactone further reduces UAE and plasma β -type natriuretic peptide levels in hypertensive type II diabetes treated with ACEI[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(5-6):477-479.
- [20] Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(5):940-951.
- [21] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension[J]. N Engl J Med, 2003, 348(14):1309-1321.

(收稿:2011-01-07 修回:2011-03-17)

(本文编辑:金谷英)