

## · 短篇论著 ·

## 高龄老年心肾综合征患者按心功能分级治疗：50例报道

佟翠艳, 何 瑞\*, 李春辉

(沈阳军区总医院干部病房一科, 沈阳 110016)

【关键词】心肾综合征; N端B型尿钠肽; 胱抑素C; 冻干重组人脑钠肽

【中图分类号】R541.9; R592

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2013.00199

心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 最早由 Ledoux 于 1951 年提出, 当时仅指心功能不全时引起肾功能不全。2004 年美国国立卫生研究院国立心肺和血液研究所召开专家会议, 将 CRS 定义为慢性心力衰竭引起进行性肾功能损害、利尿剂抵抗、心脏容量负荷过重而使心力衰竭治疗受限等情况<sup>[1]</sup>。随着对心肾功能相互作用认识的加深, Ronco 等<sup>[2,3]</sup>于 2008 年提出了目前被大多数人认可的 CRS 定义, 即心肾功能在病理生理上的紊乱, 其中一个器官的急/慢性病变可以导致另一器官的急/慢性病变, 强调了心/肾双向作用。根据心肾疾病发病的急慢和先后, 将 CRS 分为 5 个亚型: I 型 CRS (急性 CRS), 主要是急性心功能障碍导致急性肾损伤; II 型 CRS (慢性 CRS), 即慢性心功能不全导致慢性肾病进行性恶化; III 型 CRS (急性肾心综合征), 其特点是原发性肾功能急剧恶化导致的急性心功能不全; IV 型 CRS (慢性肾心综合征), 其特点是慢性原发性肾脏疾病导致心功能下降、左心室肥厚、左心室舒张功能减退和 (或) 不良心血管事件增加; V 型 CRS (继发性 CRS), 其特点是由于急、慢性全身性疾病所致的心肾功能同时不全。这种交互作用在老年患者中表现得尤为突出, 由于机体的退行性病变及对疾病的代偿能力降低, 老年患者各器官之间更易互相影响, 引发多器官功能的损伤, 所以 CRS 在老年人中更多见。由于 CRS 发生后常会导致心肾功能交互恶化, 形成恶性循环, 其治疗难度较高, 本文对沈阳军区总医院干部病房一科近 4 年高龄老年 CRS 患者的治疗进行总结。

## 1 对象与方法

## 1.1 临床资料

本组病例心功能不全的诊断标准按美国纽约心脏联合会 (New York Heart Association, NYHA) 的分级标准分为 4 级。采用 Smith 等<sup>[4]</sup>提出的肾损伤的定义, 肌酐  $> 88.4 \mu\text{mol/L}$  ( $1.0 \text{mg/dl}$ ); 内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance rate, CCR) 或估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 90 \text{ml/min}$ , 或半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C (cystatin-C, 又称胱抑素 C)  $> 10.3 \text{mg/L}$ 。中至重度肾损伤的

定义为肌酐  $\geq 133 \mu\text{mol/L}$  ( $15 \text{mg/L}$ ); CCR 或 eGFR  $< 53 \text{ml/min}$  或胱抑素 C  $\geq 15.6 \text{mg/L}$ 。同时存在心功能不全及肾功能损伤者诊断 CRS。

本组共收集 2009 年 1 月至 2013 年 1 月住院的高龄 CRS 患者 50 例, 男性 49 例, 女性 1 例, 年龄  $82 \sim 101$  ( $87.0 \pm 3.8$ ) 岁。其中 I 型 2 例 (4%), II 型 41 例 (82%), IV 型 6 例 (12%), V 型 1 例 (2%); 心功能 II 级 20 例 (40%), III 级 20 例 (40%), IV 级 10 例 (20%)。所有病例均记录诊断 CRS 时的血压、心率、尿素氮、肌酐、N 端 B 型脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)、胱抑素 C、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 以及经治疗后的各项指标。

## 1.2 治疗方法

根据患者病情轻重按心功能不全分级给予分级综合治疗。

1.2.1 常规治疗 在病因治疗基础上, 针对心功能不全给予利尿剂 (呋塞米) 口服或静脉注射; 血清肌酐 (serum creatinine, SCr)  $< 265 \mu\text{mol/L}$  者予血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI), 不能耐受的改用血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor antagonist, ARB); 硝酸酯制剂; 心功能 III 级且病情稳定者加  $\beta$  受体阻滞剂, 均从小剂量开始逐渐加量; 其中 3 例长期应用维持剂量地高辛。对于贫血患者, 给予促红细胞生成素。肾功能不全者给予相应的改善肾功能治疗, 包括复方  $\alpha$ -酮酸、尿毒清、碳酸氢钠等药物。

1.2.2 冻干重组人脑钠肽静脉泵入 心功能 III 和 IV 级患者共 30 例, 在常规治疗基础上加用冻干重组脑钠肽静脉泵入治疗。用法: 开始采用负荷剂量  $1.5 \sim 2.0 \mu\text{g/kg}$ , 一般负荷剂量为  $(110.5 \pm 8.6) \mu\text{g}$ , 以后维持剂量采用  $0.0075 \sim 0.0100 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  静脉微量泵注射。疗程及应用次数根据临床情况调整, 最长者间断用药 28 个月, 最长连续用药 21d, 用药量最少 1mg, 最多共用药 160mg, 其中 2 例患者因血压偏低不能耐受, 未见其他不良反应。

1.2.3 连续性肾脏替代治疗 6 例因严重心力衰竭、少尿或无尿进行连续性肾脏替代治疗 (continuous renal

replacement therapy, CRRT)。

1.2.4 血管加压素受体拮抗剂 1例因严重心肾功能不全, 高度水肿伴低钠血症应用托伐普坦治疗。

### 1.3 疗效判定

心功能分级减低2级为显效, 减低1级为有效, 心功能分级无改善为无效。

### 1.4 统计学处理

所有计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。采用SPSS13.0版统计软件处理数据, 用药前后的数据分析比较采用配对t检验。P < 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心功能改善情况

心功能总体情况改善, 其中显效29例 (58%), 有效16例 (32%), 总有效率达90%。心功能II、III级患者心功能改善较好, 心功能改善有效率均为100%, 心功能IV级患者心功能改善不理想, 有效率仅为50% (表1)。6例应用CRRT治疗, 其中5例死亡, 死亡患者的生存时间为 (27.3 ± 3.2) d, 1例存活。

表1 患者心功能改善情况  
Table 1 Improvement of patients' cardiac function

Heart functional grade	n	Evident	Effective	Ineffective
NYHA Grade II	20	15 (75%)	5 (25%)	0 (0%)
NYHA Grade III	20	13 (65%)	7 (35%)	0 (0%)
NYHA Grade IV	10	1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)

### 2.2 心肾功能变化

从全部病例来看, 经治疗后患者的LVEF明显增加 [(46.3% ± 6.5%) vs (38.2% ± 5.6%), P < 0.01], 尿素氮 [(11.8 ± 4.5) vs (15.9 ± 10.6) mmol/L, P < 0.01]、肌酐 [(135.3 ± 66.2) vs (187.2 ± 89.1) μmol/L, P < 0.01] 明显降低, [(32 ± 16) vs (46 ± 22) mg/L, P < 0.01], 胱抑素C降低, 治疗后心肾功能得到明显改善。由表2可见, 随着新功能分级的增加, 肾功能恶化程度加重。30例患者在常规治疗的基础上应用了重组脑钠肽治疗, 治疗后患者LVEF明显增加, NT-pro-BNP下降, 差异有统计学意义

(P < 0.01), 表明心功能改善。心功能II级患者肾功能改善最显著, 尿素氮、肌酐及胱抑素C显著降低 (P < 0.01); 心功能III级患者肾功能有所改善, 尿素氮、肌酐及胱抑素C降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 心功能IV级患者肾功能无明显改善, 尿素氮、肌酐及胱抑素C无明显下降。

## 3 讨论

CRS的发病机制目前主要有肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 过度激活, 交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 激活, 一氧化氮/活性氧 (nitric oxide/reactive oxygen species, NO/ROS) 失衡, 贫血, 炎症, 腹压或中心静脉压增高, 低血容量等<sup>[5,6]</sup>。

CRS治疗复杂, 目前尚无临床指南, 目前研究证实可应用的药物及方法包括常规应用利尿剂、β-受体阻滞剂、ACEI/ARB类药物、促红细胞生成素及铁剂, 其他目前逐渐受到重视的治疗有血管加压素受体拮抗剂、选择性腺苷A1受体拮抗剂、利钠肽及CRRT<sup>[5,6]</sup>。

重组脑钠肽与内源性脑钠肽具有相同的氨基酸排序和生物活性, 无正性肌力作用和正性心率作用, 不增加心肌耗氧量, 不诱发心律失常, 能拮抗顽固性心力衰竭时激发的肾上腺素、RAAS和内皮素系统的应激反应, 有益于心力衰竭病情的缓解<sup>[7]</sup>。由于重组脑钠肽具有有效抗心力衰竭作用, 美国心脏病学会基金会/美国心脏联合会 (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, ACCF/AHA) 2005年版《成人慢性心力衰竭诊断治疗指南修订》以及欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 2005年版《慢性心力衰竭诊断治疗指南》已正式将重组脑钠肽列入治疗心力衰竭药物之一。而重组脑钠肽静脉应用对肾功能的影响报道不一<sup>[8-11]</sup>。托伐普坦作为血管加压素受体拮抗剂, 在心力衰竭患者中应用也具有一定优势, 可消除水肿, 纠正低钠血症。托伐普坦在慢性心力衰竭中的应用研究表明, 失代偿性心力衰竭患者入院后立即服用托伐普坦可降低血容量, 而心率、血压、血钾水平及肾功能无改变<sup>[12]</sup>。此外, 当CRS患者出现不能纠正的水电解质及酸碱平衡紊乱、无尿或少尿、血肌酐进行性升高、持续的容量负荷及药物抵抗等情况时, 需考虑使用连续性血液净化治疗, 连续性血液净化治疗可通过排除体内过多的水分, 消除水

表2 治疗前后患者的心肾功能变化比较  
Table 2 Comparison of the patients' renal and cardiac function before and after treatment (n = 50,  $\bar{x} \pm s$ )

Heart functional grade	n	Time point	Blood urea nitrogen (mmol/L)	Creatinine (μmol/L)	Cystatin-C (mg/L)	NT-pro-BNP (ng/L)	LVEF(%)
NYHA Grade II	20	prior-treatment	14.2 ± 7.8	176.3 ± 72.7	27 ± 15	2835.7 ± 1632.3	40.5 ± 6.7
		post-treatment	10.6 ± 3.7**	135.3 ± 61.5**	19 ± 8**	1876.6 ± 1316.5**	47.8 ± 5.2**
NYHA Grade III	20	prior-treatment	15.8 ± 9.8	196.4 ± 57.9	49 ± 27	4843.2 ± 2167.5	39.3 ± 3.8
		post-treatment	13.7 ± 5.2*	187.2 ± 69.9*	31 ± 21*	2816.3 ± 1476.3**	45.1 ± 6.2
NYHA Grade IV	10	prior-treatment	17.3 ± 3.6	247.3 ± 62.3	52 ± 15	7243.3 ± 2517.3	33.5 ± 7.2
		post-treatment	16.8 ± 2.9	236.1 ± 59.7	42 ± 22	5321.6 ± 1368.9**	42.6 ± 3.8**

NT-pro-BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVEF: left ventricular ejection fraction. Compared with prior therapy, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

肿,恢复患者对利尿剂的反应性,同时不会引起RAAS及SNS的过度激活,保证机体内环境的稳定,提高难治性心力衰竭的治疗效果,减少心力衰竭对肾脏的损害<sup>[6]</sup>。

本组病例以Ⅱ型CRS为主(82%),其他分型均相对较少,无Ⅲ型病例,考虑与本组病例基础疾病多为心脏疾病有关,故本组病例的治疗也按心功能不全分级进行调整。随着心功能分级的增加,肾功能恶化程度加重,表明心肾功能恶化可以互相促进。根据患者的心功能情况采取分级综合治疗,轻症患者仅给予普通综合治疗,重症患者根据情况加用了冻干重组脑钠肽、CRRT、托伐普坦治疗,由本组研究中可见心功能Ⅲ级患者加用了冻干重组人脑钠肽治疗后心功能改善明显,而且本组病例以慢性心功能不全为主,可见冻干重组脑钠肽对于心功能不全治疗确实效果较好,不仅可用于急性心功能不全,对于慢性心功能不全同样安全有效,且可以长期应用;但本组心功能Ⅳ级患者总体疗效差,即使在同时应用了基础治疗、冻干重组脑钠肽粉针,甚至应用CRRT的情况下,有效率仅为50%,死亡率达50%,虽然NT-pro-BNP下降,LVEF改善,但患者最终多因循环衰竭死亡,说明严重心功能不全的治疗仍很困难。CRRT在本组病例中并未改善患者的生存率,但延长了重症患者的生存期,可能与本组病例中均为高龄患者,病情重,应用的病例均为终末期有关。本组病例中1例病情危重的患者应用托伐普坦后取得良好的利尿作用,水肿明显消退,心功能改善,为心功能不全的治疗提供了一个新的选择。托伐普坦目前在心功能不全的治疗中也已日渐受到重视。

总之,CRS是心脏及肾脏疾病的晚期阶段,两个重要器官功能受损,多种发病机制参与,故其治疗也非常复杂,需要综合治疗。所以对于CRS的治疗,尤其是对于重症患者的治疗,目前仍需要继续寻找有效治疗方法。随着对CRS认识的加深,其治疗也将取得不断进展。

#### 【参考文献】

- [1] 刘必成,汤日宁. 心肾综合征诊治进展[J]. 医学新知杂志, 2011, 21(3): 157-160.
- [2] Ronco C, Haapio M, House AA, *et al.* Cardiorenal syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539.
- [3] Ronco C, Chionh CY, Haapio M, *et al.* The cardiorenal syndrome[J]. *Blood Purif*, 2009, 27(1): 114-126.
- [4] Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, *et al.* Race and renal impairment in heart failure, mortality in blacks versus whites[J]. *Circulation*, 2005, 111(10): 1270-1277.
- [5] 刘志勇,孙根义. 心肾综合征发病机制及治疗研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(5): 385-387.
- [6] 王玉娟,李月红. 心肾综合征研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(1): 6-10.
- [7] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2005, 112(12): e154-e235.
- [8] 胡大一,杨振华. B型钠尿肽的临床应用和最新进展[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2006: 14-21.
- [9] Weeks SG. Nesiritide: the clinical experience[J]. *Can J Cardiol*, 2008, 24: 19B-21B.
- [10] Spinarova L, Vitover J. Neurohumoral changes in chronic heart failure[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2007, 151(2): 201-207.
- [11] Owan TE, Chen HH, Frantz RP, *et al.* The effects of nesiritide on renal function and diuretic responsiveness in acutely decompensated heart failure patients with renal dysfunction[J]. *J Cardiac Fail*, 2008, 14(4): 267-275.
- [12] Francis GS, Tang WH. Vasopressin receptor antagonists: will the "vaptans" fulfill their promise[J]? *JAMA*, 2004, 291(16): 2017-2018.

(编辑:张青山)