

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.02.012

• 文献综述 •

# 心肾综合征中西医治疗研究进展

夏亚萍<sup>1</sup> 雒云祥<sup>2△</sup> 路小燕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>天津中医药大学研究生院,天津 301700

<sup>2</sup>天津中医药大学附属武清中医院重症医学科,天津 301700

**关键词** 心肾综合征;心力衰竭;肾功能不全;交通心肾

**中图分类号** R541.6;R692.5 **文献标志码** A

随着人口老龄化程度加重、社会节奏不断增快,冠心病、心力衰竭等心脏疾病患者逐渐增多,常伴随高血压、糖尿病、肾功能不全及各种并发症。冠心病合并肾功能不全患者的发病率呈逐年增高趋势,尤其是老年人、女性、高血压人群。心与肾是维系人体生命活动的两大重要脏器,二者中任一器官的功能紊乱都可影响另一器官,甚至产生不可逆的器官功能衰竭。心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是指心血管疾病和肾脏疾病进展过程中两者相互影响的综合征,任何一方都会导致和加重另外一方的进展,存在恶性循环的临床状况。近年来,CRS 发病率逐年增高,预后差,致死率高。本文将着重对 CRS 的中西医治疗进展进行综述。

## 1 CRS 概述及流行病学

2008 年,肾病学家 Ronco 等<sup>[1]</sup>将 CRS 定义为在病理生理机制紊乱的状态下,因心脏和肾脏其中一个器官的急性或慢性功能障碍导致另一器官的急性或慢性功能损害的临床综合征。CRS 可分为 5 个临床亚型:Ⅰ型为急性 CRS,主要是急性心功能恶化导致急性肾功能受损;Ⅱ型为慢性 CRS,即慢性心功能不全导致慢性肾功能障碍;Ⅲ型为急性肾-心综合征,是肾功能急剧恶化导致的急性心损伤;Ⅳ型为慢性肾-心综合征,是慢性肾功能不全导致心功能下降;Ⅴ型为继发性 CRS,由于全身性系统疾病所致的心肾功能障碍,如败血症、系统性红斑狼疮等。

中国心力衰竭注册登记协作组进行了一项多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究<sup>[2]</sup>,对 2012 年 1 月—2014 年 12 月国内 88 家医院 8516 例心衰患者的数据资料进行分析后发现,心衰患者中慢性肾脏病

占 29.7%(2109/7102)。美国肾脏病学会急性肾损伤咨询小组进行了一项荟萃分析<sup>[3]</sup>,纳入了全球共 154 个急性肾损伤队列研究,涉及的住院人群共计 3 585 911 人,分析显示这些住院人群的总体急性肾损伤发病率为 23.2%(95%可信区间 21.0%~25.7%)其中心力衰竭患者为 32.4%(95%可信区间 29.0%~36.0%)。由此可见,心力衰竭与肾功能不全密切相关,恶性循环。

## 2 CRS 西医发病机制及西医治疗现状

### 2.1 发病机制

CRS 发病机制极为复杂,其发病机制可归纳为以下几个方面:血流动力学改变、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) 兴奋、一氧化氮 (nitric oxide, NO)-反应性氧自由基 (reactive oxygen radicals, ROS) 失衡、炎症反应、贫血和肥胖<sup>[4]</sup>等,其中血流动力学改变是关键因素, SNS、氧化应激及炎症反应是 CRS 的重要调控因子。心衰患者心排血量减少,心房充盈压升高,静脉充血,肾脏血流灌注受损,导致肾脏血流灌注量减少,肾小球滤过率降低,水钠潴留,肾脏呈不可逆性损害, RAAS 和 SNS 被过度激活<sup>[5]</sup>; RAAS 系统一旦激活,心脏前负荷增加,水钠潴留,导致心功能进一步恶化。RAAS 过度激活亦可导致血管收缩、血压升高、水钠潴留、SNS 被激活,心血管系统进一步恶化。SNS 在 CRS 的发病中起着重要作用, SNS 激活可诱发心肌细胞凋亡、坏死,神经肽 Y 的释放增多,血管收缩,心脏功能进一步恶化;同时,心肌细胞中的 β-肾上腺素受体的敏感性下降,压力感受器反射失调,血压难以控制。NO 具有改善心肌灌注、调节血管舒缩、调节血压和血流分布的作用, NO 与 ROS 处于动态平

△通信作者, Corresponding author, E-mail: 1121152193@qq.com

衡, NO-ROS 失衡会加重心肾功能损害。NO 减少与 ROS 增多可损伤线粒体, 加重心肌和肾脏细胞的炎症反应<sup>[6]</sup>。RAAS 的激活也会损害线粒体功能, 增加线粒体衍生的氧化应激, 进而导致机体损伤、肾器官病变以及水钠潴留。研究<sup>[7]</sup>表明, 外源性血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 使得心力衰竭大鼠肾线粒体损伤, 致使氧化应激, 肾小球滤过率降低, 并产生蛋白尿, 肾功能进一步恶化。此外, CRS 患者体内存在大量肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 及 C 反应蛋白等各种炎性介质, 这些炎性因子作用于机体后, 可损伤血管内皮, 在诱导机体抵抗能力增强、修复受损组织的同时, 也会引发组织细胞的损坏、变性、坏死。

## 2.1 CRS 的西医治疗现状

CRS 的西医治疗主要基于心肾同治, 临床治疗手段主要包括利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 及血液净化等。

利尿剂为治疗心衰的常用药, 一直饱受争议, 因其在降低心脏前负荷、改善心功能的同时会使血容量减少, 肾组织灌注量不足, 加重肾脏损害, 从而增加 CRS 患者的病死率, 但缓慢静脉滴注适量利尿剂可减轻肾功能损伤和降低利尿药抵抗。过度激进的利尿剂导致血管内容量减少, 但也有研究<sup>[8]</sup>表明, 使用利尿剂的患者生存率高于未使用的, 并且还可改善患者预后。赵英雄<sup>[9]</sup>等选取 70 例心肾综合征患者分为对照组和观察组, 观察组在对照组吸氧、扩管、ACEI、ARB 治疗基础上, 加以小剂量呋塞米、多巴胺持续微量泵注射治疗, 结果发现观察组总有效率 (94.3%) 显著高于对照组 (77.1%), 心肾功能得以改善。

血管扩张药物可改善血流动力学, 减轻心脏后负荷, 降低心肌耗氧量, 提高心排量, 但使用时应控制此类药物的滴速, 速度过快易引起血压快速下降, 激活 RAAS 和 SNS 系统, 进一步诱发心肾损伤。

ACEI 和 ARB 也是治疗心衰常用药之一, 一方面可保护心脏肾脏血管, 延缓 CRS 恶化进程; 另一方面会改变肾脏的血流动力学, 减少肾脏的血流灌注, 造成肾功能损伤。在 CRS 患者中应谨慎使用 ACEI 或 ARB, 应以最低剂量开始服用, 并应在开始和调高剂量期间密切监测肾功能和血钾水平, 及时调整用药, 以减少肾脏恶化的发生率, 这对于脱水患者尤其重要, 并可改善 CRS 患者的预后<sup>[10]</sup>。

贫血是 CRS 的并发症之一, 贫血加重心肾功能的恶化; EPO 能纠正贫血, 改善心肾功能, 减缓心肾功能

恶化进程。一项随机双盲对照研究<sup>[11]</sup>表明, 选取 51 例 CRS 合并贫血患者, 研究组 26 例患者皮下注射 EPO 纠正贫血, 对照组 25 例使用 0.9% 氯化钠注射液作为安慰剂, 2 组均使用铁剂; 结果显示, 与单独口服铁剂治疗相比, EPO 和口服铁可显著纠正贫血, 改善心脏功能、左心室重构和 B 型利钠肽水平。

药物治疗结果不明显者, 可联合血液净化治疗, 血液净化可将体内多余的液体去除, 减轻心室前负荷, 最终改善心肾功能, 防止病情进一步恶化。陈文宇<sup>[12]</sup>等选取 130 例 CRS 患者, 对照组患者采取血液透析治疗, 观察组患者采取血液透析联合卡托普利治疗, 结果显示观察组患者尿蛋白定量、BUN、血肌酐水平显著低于对照组。

## 3 CRS 中医病因病机及治疗现状

祖国医学并无 CRS 的确切病名, 多归属于“怔忡”“痰饮”“水肿”“不寐”“喘促”等范畴。CRS 病位在心肾, 与肺、脾、肝密切相关, 病因多为情志刺激、复感外邪、劳倦太过。心、肾两脏在生理状态下表现为水火既济, 相互制约, 朱丹溪在《格致余论》中云: “人之有生, 心为火居上, 肾为水居下, 水能升而火能降。一升一降, 无有穷已, 故生意存焉。”心居上焦属阳, 在五行中属火; 肾居下焦, 在五行中属水; 在上者宜降, 在下者宜升, 升已而降, 降已而升; 心与肾之间的水火升降互济, 维持了两脏之间生理功能的协调平衡。

关于病机, 心肾失交、水火不济为根本, 湿、毒、痰、瘀为标。周育平等<sup>[13]</sup>认为心肾不交是 CRS 发病的核心, 水火不济、心肾阳虚、心火独亢、肾水不足是主要病机特点, 水湿内停是主要病理产物。邢海涛等<sup>[14]</sup>认为, 瘀血与水湿关系密切, 血瘀阻滞气机从而导致水停, “血不利则为水”是其重要病机, 是产生 CRS 的重要机制。脏腑功能衰弱, 累及心肾肺脾, 致使心肾阳虚, 气血生化乏源, 脾失健运, 易生痰湿; 阳虚失于温煦则无力推动气血运行, 气滞血瘀, 肾阳亏虚, 无法蒸腾气化水湿, 则水湿痰饮内停。湿毒、痰浊、瘀血等病理产物, 随着气机的升降出入, 可引起患者咳嗽、喘憋、胸闷等不适。故其治则以交通心肾、益气温阳、活血利水为主。

### 3.1 交通心肾

《伤寒论》云: “少阴病, 得之二三日以上, 心中烦, 不得卧, 黄连阿胶汤主之”。黄连阿胶汤切合 CRS 基本病机, 符合心肾相交原理, 功能上可泻心火、滋肾阴、交通心肾。邹艳玲<sup>[15]</sup>在螺内酯、美托洛尔片、氯沙坦片等西医常规治疗基础上加用黄连阿胶汤治疗 30 例 CRS 患者, 发现治疗组的临床有效率及症状有效率

均显著高于对照组。交泰丸功以清心降火、温肾助阳,出自于《韩氏医通》,与 CRS 病机相符,也是临床治疗中的常用方剂。方中黄连、肉桂二味药,一寒一热,一阴一阳;黄连苦寒归心,下交肾水,能使心肾水火阴阳相交;肉桂辛热走肾,助肾之气化,上济心火。欧阳秋芳<sup>[16]</sup>等将 80 例 CRS 患者随机分为治疗组和对照组,每组 40 例;对照组患者给予纠正水及电解质紊乱、抗感染、降压、调节血脂、降低蛋白尿等常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加服交泰丸(黄连 15 g,肉桂 1.5 g)。治疗后治疗组患者心功能疗效、肾功能疗效均显著高于对照组,心肾改善总有效率整体高于对照组;2 组患者 Scr、BUN、血清糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)水平较治疗前明显下降,且治疗组 Scr、BUN、AGEs 水平显著低于对照组。

### 3.2 益气温阳、活血利水

周卫国等<sup>[17]</sup>把 66 例心肾阳虚型 CRS 患者随机分为对照组和治疗组,对照组 33 例予强心、降压、利尿、抗心律失常等西医常规治疗,治疗组 33 例在对照组治疗基础上联合济生肾气丸加味(制附子 10 g,肉桂 5 g,熟地黄 30 g,山药 15 g,山茱萸 15 g,牡丹皮 10 g,茯苓 10 g,泽泻 10 g,车前子 10 g,牛膝 10 g,白术 15 g,薏苡仁 15 g,泽兰 10 g)。治疗后治疗组临床疗效明显高于对照组;2 组患者血浆 B 型脑利钠肽前体(Pro-BNP)、光抑素(CysC)、Scr 均较治疗前显著下降,且治疗组显著低于对照组。郑启艳等<sup>[18]</sup>采用 Meta 分析评价温阳利水益气活血法配合西医基础疗法治疗心肾综合征,共纳入 12 篇随机对照试验、1011 例 CRS 患者,结果发现运用温阳利水益气活血法配合西医基础疗法能够显著提高 CRS 的临床有效率,降低 BNP、Scr 水平,增加心脏射血分数(EF),改善心、肾功能。张敏等<sup>[19]</sup>选取 100 例扩张型心肌病心力衰竭合并肾功能不全患者在强心、利尿等药物治疗基础上加服补元养心汤,治疗后患者左室内径(LVD)、左室射血分数(LVEF)、心胸比率、脑钠肽(BNP)、CRP、SCr、BUN 和尿酸水平均较治疗前显著降低。在 CRS 临床治疗过程中,应注意使用葶苈子、黄芪、白术、茯苓、附子、丹参等具有温阳利水、益气活血作用的中药。

### 4 总结与展望

CRS 病理生理机制错综复杂,ACEI 和 ARB、利尿剂等西药临床运用较为局限,中西医结合治疗不仅可以显著改善中医证候,且临床疗效显著高于单纯西药治疗。中医药为中华民族瑰宝,虽在治疗 CRS 上已取得显著成效,但在降低病死率方面仍有不足,需结

合中、西医两套理论体系,进一步深入研究 CRS 发病机制与病因病机,制定合理的临床诊疗指南,实现中西医优势互补,以期降低 CRS 患者致死率,提高危重者后期生活质量。

### 参 考 文 献

- [1] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19):1527-1539.
- [2] 张健,张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5):413-416.
- [3] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(9):1482-1493.
- [4] Matsushita K. Pathogenetic pathways of cardiorenal syndrome and their possible therapeutic implications[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(30):4629-4637.
- [5] Onuigbo MA. RAAS inhibition and cardiorenal syndrome[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2014, 10(2):107-111.
- [6] 袁喆平,龚学忠. 心肾综合征的中西医认识及治疗进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(32):3645-3648.
- [7] Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(8):874-880.
- [8] 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.
- [9] 赵英雄,刘俊伟,唐宁娟,等. 持续微量泵注射呋塞米联合多巴胺对心肾综合征患者心功能及生化标志物的影响[J]. *右江医学*, 2016, 44(2):160-163.
- [10] Kim CS. Pharmacologic management of the cardio-renal syndrome[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2013, 11(1):17-23.
- [11] Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(4):645, e9-e15.
- [12] 陈文字,敖博闻,洪静文. 心血液透析联合卡托普利治疗慢性心功能不全合并肾功能不全效果观察[J]. *慢性病学杂志*, 2019, 20(6):859-860.
- [13] 周育平,胡元会,张振鹏,等. 运用交通心肾理论治疗心肾综合征浅析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(6):89-90.
- [14] 邢海涛,杨波,曹式丽. 从“血不利则为水”探析心肾综合征的发病机制[J]. *江苏中医药*, 2013, 45(3):4-6.
- [15] 邹艳玲. 中西医结合治疗心肾综合征临床研究[J]. *中医学报*, 2014, 29(4):580-581.

- 炎 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> 表达的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 89-91, 94.
- [22] Lang A, Salomon N, Wu JC, et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8): 1444-1449.
- [23] 吴强, 刘明晖, 孙然, 等. 白头翁提取液对溃疡性结肠炎模型大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5): 919-921.
- [24] 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎患者信号转导和转录激活因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 419-424.
- [25] 杨立, 肖明明, 桑力轩, 等. 雷公藤甲素对大鼠实验性结肠炎组织中 IL-4、IL-13 表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(11): 1284-1288.
- [26] 王鹏程, 赵珊, 冯健, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(10): 1556-1561.
- [27] 刘伟, 刘允, 张春阳, 等. 注射用丹参粉针剂治疗溃疡性结肠炎患者出凝血时影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2304-2305.
- [28] 朱文龙, 戴岳. 中药有效成分治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(2): 52-54.
- [29] 宋木全. 中医药多途径给药治疗慢性复发型溃疡性结肠炎 20 例临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(4): 639-640.
- [30] 赵立群, 张恭新, 张蕴慧, 等. 中药灌肠对溃疡性结肠炎血小板活化的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(2): 104-106.
- [31] 戴高中, 陈晨, 范先靖, 等. 白头翁汤加减灌肠方对溃疡性结肠炎肠黏膜 NF- $\kappa$ B mRNA 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(7): 970-972.
- [32] 陈凯军, 李彩丽. 针药结合治疗活动期湿热型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国针灸, 2015, 35(5): 435-438.
- [33] 郑丽红, 王馨, 王楠楠, 等. 温针灸配合愈肠栓治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(9): 33-35.
- [34] 张万年, 文艺, 樊少仪, 等. 痛泻要方加减或联合西药治疗溃疡性结肠炎的系统评价和 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1527-1530.
- [35] 叶益平. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1627-1629.
- [36] 张树卿, 查安生, 赵壮壮. 逍遥煎剂联合美沙拉秦缓释颗粒治疗溃疡性结肠炎缓解期肝郁脾虚证临床观察[J]. 河南中医, 2019, 39(9): 1380-1383.

(收稿日期: 2021-01-05)

(上接第 117 页)

- [16] 欧阳秋芳, 赵红佳, 郭鹊晖, 等. 交泰丸对慢性肾心综合征患者肾功能及糖基化终末产物影响的观察(附 80 例分析)[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1): 122-124.
- [17] 周卫国, 李龙, 贾倩, 等. 济生肾气丸加味治疗心肾综合征临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(7): 36-37.
- [18] 郑启艳, 孙鲁英, 张笑笑, 等. 温阳利水益气活血法辅助治疗心肾综合征的系统评价和 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(9): 1209-1215.
- [19] 张敏, 王仁平, 王雷, 等. 温阳利水益气活血法治疗心肾综合征临床观察[J]. 中医学报, 2013, 28(3): 407-408.

(收稿日期: 2020-11-31)