

心腎症候群之病態生理

林孟德¹ 蔡明松¹ 宋俊明^{1,2}

郭綜合醫院 ¹腎臟內科
國立成功大學附設醫院 ²內科部腎臟科

摘要

臨床上常見急性或慢性心臟病患者出現腎衰竭；而在慢性腎臟病患最常見的死亡原因為心血管疾病。因此心臟與腎臟疾病之間存在的相互影響及其中病態生理問題逐漸引起大家的注意。2008年Ronco等學者，根據心臟和腎臟的急性或慢性功能變化可能導致另一器官的急性或慢性器官失調將“心腎症候群(Cardiorenal Syndrome, CRS)區分為五種類型。在心臟病引起腎功能變化方面，傳統上認為是因心臟病導致血行動力學變化導致腎損傷，但近年來之研究，認為腎靜脈壓的增加、腎素血管升壓素醛固酮系統及交感神經系統活性改變、一氧化氮及氧化壓力平衡、發炎反應及細胞內質網壓力等因素亦扮演重要角色。對於慢性腎臟病導致心臟功能缺損，除上述病理變化外，因腎功能衰退產生尿毒性心肌病變、鈣磷不平衡導致血管鈣化及貧血亦扮演重要角色，故本文就心腎症候群的病態生理變化及未來發展提出討論。

關鍵詞：心腎症候群 (Cardio-renal syndrome)
急性心衰竭 (Acute heart failure)
急性腎損傷 (Acute kidney injury)
心腎交互作用 (Heart-kidney interaction)
生物標記 (Biomarkers)

前言

許多住院的病人合併有心臟與腎臟疾病，根據美國 Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)¹ 在研究超過 105,000 個因急性心衰竭而住院的病人後發現，30% 病人有腎衰竭，21% 病人血中肌酐酸 >2.0 mg/dL 且 9% 病人肌酐酸 >3.0 mg/dL；另一研究為 New York Heart Association (NYHA) 第三、四期病人之回溯性研究²，31% 病人腎絲球過濾率 <30 mL/

min。同樣地，腎功能不佳病人是心血管疾病的高危險群，根據美國第三次國家衛生及營養調查 (NHANES III)，慢性腎臟病病人比起正常腎功能者罹患心肌梗塞、心衰竭的危險性較高且有較高心臟血管相關死亡率³ (Cardiovascular mortality)。再者，慢性腎臟病患，即便已接受透析治療，其最重要的死亡原因仍是心血管疾病，且心血管疾病的存在與否，更是決定預後最重要的因子。根據一項多中心的回溯研究，新進入透析的病人患有心臟衰竭者，存活月數

中位數只有36個月，遠低於無心衰竭病患的62個月⁴。在臨床上亦常發現心臟、腎臟兩器官彼此的相互影響，在因心衰竭住院的病人，住院時的血液肌酐酸濃度及住院期間的血液肌酐酸濃度的升高比率會影響住院日數、再住院率及死亡率⁵。

因心臟及腎臟疾病在臨床兩者間有緊密關係。自2004年起“心腎症候群”的概念漸漸被提出，2008年由Ronco等學者根據心臟和腎臟的急性或慢性功能變化可能導致另一器官的急性或慢性器官失調將心腎症候群區分為五種類型^{6,7}。其中急性心衰竭症候群(acute heart failure syndrome, AHFS)的定義為逐漸或迅速變化的心衰竭症狀和徵候導致需要進行緊急治療。這些症狀主要是由於心室的填充壓力升高所導致，而心輸出量可能下降或不變。AHFS可發生在冠狀動脈疾病，惡性高血壓，心臟瓣膜疾病，房室心律失調等疾病。而急性腎損傷之診斷標準RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease) 標準，如表一。

心腎症候群的分類

第一型：急性心腎症候群(Acute cardio-renal syndrome)

急性心臟功能惡化導致腎損傷或腎功能惡化，例如：急性心肌梗塞導致心臟衰竭進而導致腎功能惡化。約27%~40%因急性心衰竭而住院的病人產生急性腎損傷。這些腎臟功能惡化的病患也有較高的死亡率及較長住院日數²。

第二型：慢性心腎症候群(chronic cardio-

renal syndrome)

慢性心臟功能異常導致腎損傷或腎功能惡化。

第三型：急性腎心症候群(Acute renocardiac syndrome)

急性腎功能惡化導致心臟損傷或心臟功能惡化。

第四型：慢性腎心症候群(Chronic renocardiac syndrome)

慢性腎功能惡化導致心臟損傷或心臟功能惡化。慢性腎臟病是心血管疾病的危險因子，慢性腎臟病病人比起正常人有較高罹患心肌梗塞、心衰竭的危險性。心臟相關死亡亦是慢性腎臟病患的主要死亡原因³。

第五型：續發性心腎症候群(Secondary cardio-renal syndromes)

其他系統性疾病導致心臟或腎臟功能惡化，此系統疾病可為急性或慢性疾病，例如：敗血症、糖尿病、類澱粉沉積症。

本文將依CRS分類，討論其病態生理機轉，為避免名詞上混淆，在下文出現的心腎症候群，是指第一型急性和第二型慢性，而腎心症候群是指第三型急性及第四型慢性。

心腎症候群之血行動力學變化

當心衰竭時，左心室收縮或舒張功能降低導致血液動力學的變化，包括降低心輸出量、心搏量和動脈填充壓下降。正常人體85%的血漿總容量駐留在靜脈循環，只有15%是在動脈循環。小動脈循環主要調控腎鈉和水排泄，維持體液平衡，當體液容積改變時，藉由小動脈調節，以維持人體體液容積穩定，及重

表一：急性腎損傷(Acute kidney injury, AKI) RIFLE 標準(以48小時內變化為標準)

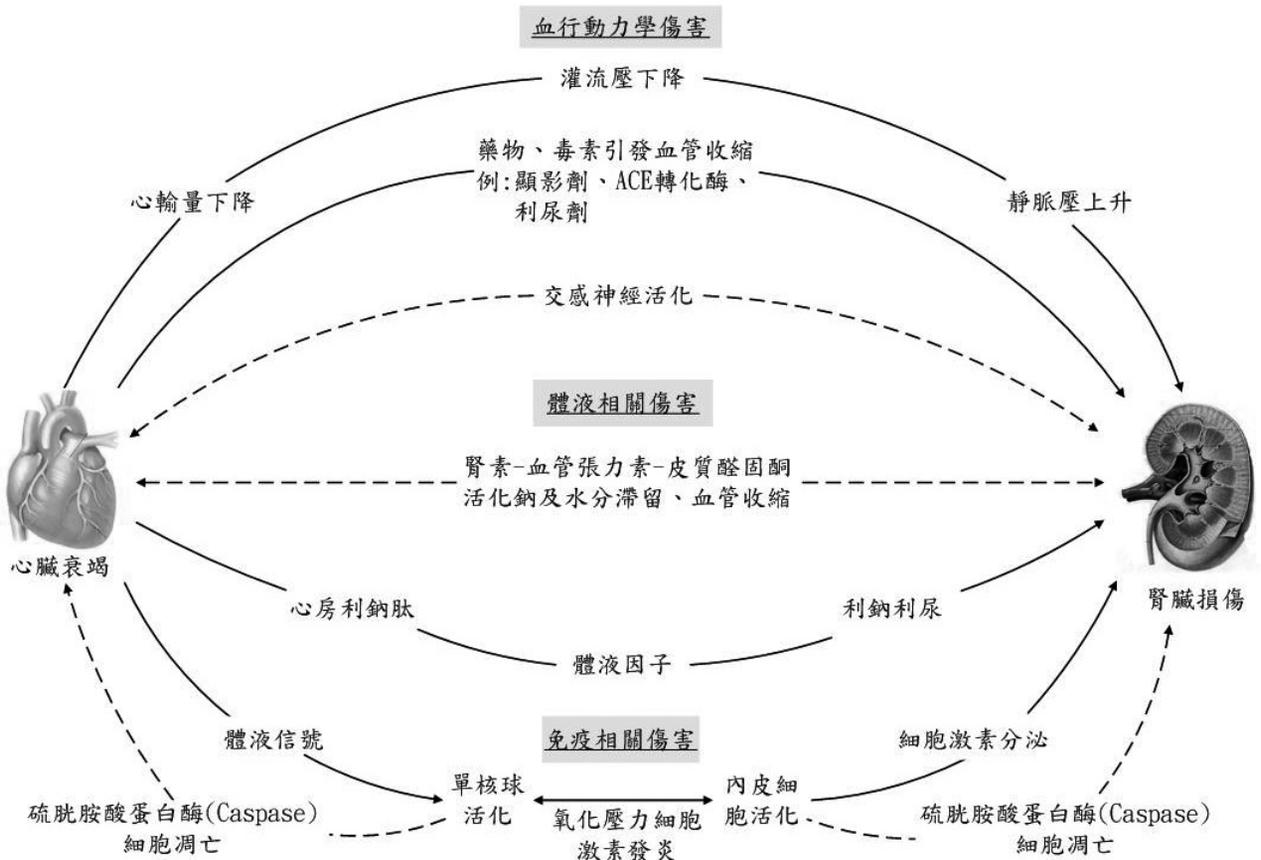
RIFLE 分級	腎絲球過濾率(GFR) 標準	尿液量標準
Risk	血中肌酸酐上升 ≥ 1.5 倍或上升 $> 0.3\text{mg/dL}$ 或腎絲球過濾率下降 $> 25\%$	$< 0.5\text{mL/kg/hr}$ 大於6小時
Injury	血中肌酸酐上升 ≥ 2 倍 或腎絲球過濾率下降 $> 50\%$	$< 0.5\text{mL/kg/hr}$ 大於12小時
Failure	血中肌酸酐上升 ≥ 3 倍或上升 $> 0.5\text{mg/dL}$ 或血中肌酸酐 $\geq 4\text{mg/dL}$ 或腎絲球過濾率下降 $> 75\%$	$< 0.3\text{mL/kg/hr}$ 大於24小時 或無尿大於12小時
Loss	依賴透析 > 4 週	
End-stage renal disease	依賴透析 > 3 個月	

要器官血液灌注。心衰竭使得心輸量和動脈填充壓下降。在主動脈弓壓力感受器和冠狀靜脈竇感覺到有效的動脈血量減少，經副交感神經傳入到中樞神經系統抑制副交感神經活性，並增強交感神經傳出的促進信號，隨後活化腎素血管張力素醛固酮系統 (Renin-Angiotension-Aldosterone System, RAAS) 和釋放血管加壓素 (Arginine Vasopressin, AVP)。在腎臟，增加的血管張力素 II (Angiotension II, Ag II) 引起腎入球小動脈及出球動脈血管收縮，而其中出球動脈收縮程度高於入球動脈，以維持腎絲球過濾率。經由腎交感神經刺激，增加腎小管週圍微血管滲透壓力，降低微血管靜脈壓力，增加在近端小管鈉的重吸收。血管張力素 II 也直接刺激近端小管重吸收鈉，通過活化碳酸鈉交換器和頂端鈉氫交換器。最後，血管張力素 II 促進醛固酮分泌，這提高了遠端腎小管鈉的重吸收⁸。增加近端腎小管鈉的重吸收和減少遠端鈉和水分運送，刺激緻密斑細胞增加腎素的合

成，進一步放大神經激素及活化 RAAS 系統，而綜合這些作用會使腎臟對鈉及水份再吸收增加。增強腎鈉和水的重吸收主要是為填補體液容積不足，增加中心靜脈壓和心房壓力，改善動脈填充壓和修復器官灌注。另一個系統包括：利鈉肽、前列腺素、緩激肽與一氧化氮；增加的體液會增加心房壓力，回饋抑制 AVP 釋放和提高利尿作用，降低腎交感神經張力，並且增加利鈉肽的分泌⁹。正常生理條件下這兩個系統保持平衡以協助平衡體液多寡和血管緊張度，從而優化心輸出量和器官灌注。在心衰竭患者，儘管心房壓力升高，但腎素血管張力素醛固酮系統 (RAAS)、內皮素、血管加壓素和交感神經系統卻持續過度活化，導致腎臟鈉水嚴重滯留，如圖一。

心腎症候群的傳統思維-低流量的理論 (low-flow-state hypothesis)

傳統認為心腎症候群機轉主要為低流量的



圖一：心腎症候群之病態生理學變化。

理論，當心衰竭導致腎臟動脈灌流不足，出球動脈血流下降，及活化腎小管的緻密斑，刺激腎素血管張力素醛固酮系統導致水分滯留，而增加前負荷，更進一步導致心衰竭惡化，產生惡性循環。臨床經驗藉由強心藥物增強心臟收縮、心率、心臟指數，可導致短期改善尿量、精神狀態，和器官灌流。然而，研究顯示以低流量的理論作為治療心腎症的病理基礎極其限制且沒有改善 CRS 患者預後。最近的一項大型試驗使用肺動脈導管作為導引治療(Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness, ESCAPE)，共有 433 個因急性失代償充血性心衰竭入院病患，發現腎功能和心臟指數(cadio index)無關，此外在肺動脈導管引導治療改善心臟指數及降低肺微血管楔壓(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)並未導致改善腎功能、預防死亡或預防再住院¹⁰。對於敗血症引發的急性腎衰竭研究發現，更顛覆此思維，這些敗血症相關急性腎衰竭病患多處於高血流動力學的狀態(hyperdynamic status)，而同時腎臟的血流其實是足夠甚至是增加的，腎絲球過濾率下降可能和血管阻力的變化有關，尤其當出球小動脈擴張的程度超過入球小動脈時，腎絲球過濾率就會降低¹¹。Nohria 等學者亦指出無法以腎臟灌流不足來完全解釋心衰竭所導致的腎功能惡化，心衰竭所產生的腎功能惡化可發生於低或正常腎臟灌流壓，急性腎功能惡化更常發生在治療早期，大量灌注點滴，導致病人變成體液過量的狀況，對於腎功能的預後反而是有害的¹²。因此心腎症候群的病態生理學變化尚待進一步研究以求應用於臨床治療，早期治療以改善病人預後。

心腎症候群與腹內壓(intraabdominal pressure, IAP)及中心靜脈壓(central venous pressure, CVP)

越來越多的證據支持腎靜脈壓力和腹內壓升高在心衰竭患者腎功能惡化具有一定角色。早期的學者發現當腎靜脈壓力上升將導致腎臟血流下降與尿液減少，減少出球動脈收縮導致

腎絲球入球和出球壓力梯度減少。動物實驗亦發現當腎靜脈壓力上升時，將減少腎動脈血流和腎絲球過濾率，增加血漿腎素活性及血中醛固酮¹³。

一個當代研究顯示，急性心衰竭患者因腹水及內臟水腫增加的腹內壓力與腎功能惡化嚴重程度相關，而且減少腹內壓可改善腎功能不全。最近的一項研究中，40 個因急性失代償性心衰患者入院治療患者(平均心輸出率，為 19%)，60% 的病人發現腹內壓力大於 8mmHg，腹內壓高的病人其腎絲球過濾率明顯低於腹內壓正常病人，經過利尿劑治療後腹內壓下降程度與腎功能改善程度相關($r = 0.77, p = 0.001$)¹⁴。

此外在肺動脈導管治療充血性心衰竭有效性試驗(ESCAPE)中，右心房壓力為唯一的相關性血流動力學變項中與腎功能相關的因子，且為可預測死亡率和心衰竭住院率的一個獨立因子¹⁰。為何右心房壓力會影響腎功能可能與腎靜脈充血導致腎小管微血管充血進而影響腎小球過濾壓有關。在 30 例慢性收縮性心衰竭病人給予標準口服利尿劑治療(furosemide 40 至 80 毫克)後停止使用，此時測量病人血中心房利鈉肽(BNP)的濃度顯著上升。血清肌酐的影響雖無變化，但尿液中的腎臟損傷因子(urinary kidney injury molecule, KIM-1), N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, NAG)則明顯上升。再次使用利尿劑後 urinary KIM-1 與 NAG 又下降至原先數值¹⁵。另一個比較超過濾及利尿劑在心衰竭病人體液及血行動力學變化研究(ULTRADISCO study)，發現超過濾治療的患者比靜脈利尿劑使用，在治療結束有較明顯減少心衰竭症狀，並顯著降低血漿醛固酮(0.24 ± 0.25 vs. 0.86 ± 1.04 nmol/L; $p < 0.001$)及 N 端-前腦 B 型利鈉利尿肽(N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP)(2823 ± 2474 vs. 5063 ± 3811 ng/L; $p < 0.001$)；在血行動力學指標心搏量(stroke volume index)，心輸出量(cardiac index)亦有較佳的改善¹⁶。然而減少中心靜脈壓是否會減少腎功能不全或心衰竭患者死亡率？儘管試驗支持，得出結論還為時過早，是否降低中心靜脈壓能

改善腎功能，還是未知。

腎素血管張力素醛固酮系統 (RAAS) 及交感神經系統過度活化的角色

心衰竭會導致釋放一聯串的神經激素包括：腎素血管張力素醛固酮系統、內皮素、血管收縮素、活化交感神經系統。此補償機制旨在改善動脈填充壓和修復器官灌注。但RAAS過度活化，將惡化心衰竭，Ag II除了會在血行動力學上增加前負荷、後負荷及心臟心肌氧氣需求。Ag II亦會促進NADPH oxidase活性導致氧自由基形成，氧化壓力上升會使NO形成下降及形成發炎的前驅物，例如：第一型細胞間素 (Interleukin-1, IL-1)、第六型細胞間素 (Interleukin-6, IL-6)、第八型細胞間素 (Interleukin-8, IL-8)、腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)。這些發炎介質將導致發炎反應及進一步惡化器官功能¹⁷。交感神經系統 (Sympathetic Nervous System, SNS) 活化原是一個保護機制，類似於 RAAS 系統活化，其目的是維持心臟輸出，類似強心劑作用於心肌的作用。但慢性 SNS 的活化也導致許多負面影響，心血管系統及腎臟 SNS 的過度活化會導致 β -受體密度減少及減少心肌內腎上腺素受體的敏感性¹⁸。SNS 過度活化亦增加心肌細胞凋亡及血管收縮。在使用導管做腎臟交感神經燒灼以治療頑固性高血壓的研究，發現可明顯下降血壓、減少腎臟新腎上腺素溢流量 (norepinephrine spillover)、腎素活性，百分之二十四接受腎臟交感神經燒灼術的病人甚至發現腎絲球過濾率較術前改善¹⁹。雖然心衰竭病人仍未有相關臨床試驗，但可作為進一步研究的參考。

內質網壓力、氧化壓力在心肌肥大、心衰竭及腎衰竭的角色

內質網是細胞內蛋白質合成，折疊及細胞內儲存鈣離子的重要胞器，在病理性因素下若內質網的恆定被改變，則會造成不完全摺疊的蛋白質累積在內質網，產生內質網壓力 (Endoplasmic Reticulum Stress)。為了抵抗內質網壓力，細胞會啟動一連串反應以緩解內質網壓

力，此反應稱做不完全摺疊蛋白反應 (unfolded protein response, UPR)。在這些訊息蛋白中，重要的包括 insulin-response element (IRE)1，activating transcription factor (ATF) 6 及 PKRlike ER kinase (PERK) 分別在轉錄或轉譯作調控以減緩內質網壓力。除了 UPR 外，細胞也會啟動其它促生存的機制來反制內質網壓力。例如：藉由細胞活化轉錄因子 NF- κ B 的訊息傳遞以避免細胞凋亡²¹。研究顯示內質網壓力在心血管疾病，包括：缺血性心臟病、心肌肥大及心臟衰竭扮演一定角色。內質網壓力導致心肌肌漿網及內質網鈣不平衡，使得心肌細胞內鈣濃度上升，刺激 Ca^{2+} /鈣調蛋白 (calmodulin)、鈣調磷酸酶 (calcineurin)、NF-AT3 途徑導致心肌肥大。雖然心肌肥大可能是最初的適應機制以增加心輸出量，但長期或嚴重的內質網壓力增加與心肌肥厚相關的蛋白質合成增加，可能導致心肌細胞的凋亡或心肌僵硬，並進一步導致降低心輸出量和慢性心臟衰竭。心輸出量下降將導致腎臟灌注不足，刺激許多神經性荷爾蒙分泌，包括血管張力素 II、血管加壓素、醛固酮及活化交感神經，可能導致心肌進一步的內質網壓力而惡化心衰竭²²。Ag II 及腎上腺素會上升氧化壓力更參與氧化物的形成，上升的氧化壓力除了導致內皮功能失調、發炎、甚至造成心肌細胞凋亡。此外在腎絲球及腎小管上皮細胞，亦會產生更多過氧化物，氧化壓力上升會使 NO 形成下降及形成發炎的前驅物。這些反應性的過氧化物對腎臟細胞有不良影響，造成凋亡、發炎、纖維化及腎功能下降。而在其中，近年來的研究顯示 Ag II 及腎上腺素亦會增加內質網壓力，亦會增加腎纖維化，ACEI、ARB 可以藉由增加超氧歧化酶 Superoxide dismutase (SOD) 減少氧化壓力，增加 NO 活性，藉此亦有腎臟保護之功能^{23,24}。

慢性心腎症候群及腎心症候群的病理生理學機轉

慢性心衰竭導致腎功能惡化的病態生理學機轉仍未明，可能與導致血管收縮相關的神經荷爾蒙，例如：血管張力素、腎上腺素過度分泌

有關。越來越多研究顯示器官傷害與Ag II有很大的關係，Ag II與心肌細胞的AT1受體結合後會促使心肌細胞肥大、冠狀動脈收縮，造成間質性纖維化而影響心臟舒張功能；在腎臟，Ag II過度活化會減少腎絲球廓清率造成鈉滯留、蛋白尿、腎絲球內皮細胞增生和腎絲球硬化與腎間質纖維化²⁵。

動脈粥狀硬化為導致心血管疾病最重要的因素，這些導致動脈硬化的因子如：抽煙、高血壓、高血脂、糖尿病、肥胖、左心室肥大與氧化壓力過高亦是導致腎功能惡化的相關因子。慢性腎臟病患者併發心血管疾病的因素，除了傳統因子，尚有與尿毒相關因子，包括：貧血、副甲狀腺亢進、鈣磷代謝異常、維他命D缺乏、白蛋白尿、腎功能衰退引發之體液過度負荷。

當慢性腎實質病變導致功能衰退將引起水分滯留、鈉滯留、尿毒物質如尿素、肌酸酐及磷酸鹽等體內的代謝廢物滯留，代謝性酸中毒，這些病態生理變化將導致尿毒性心肌炎(uremic cardiomyopathy)，加重心衰竭²⁶。血中磷酸鹽滯留將產生高血磷，高血磷有兩種作用：第一，高血磷會刺激副甲狀腺細胞增生及分泌，造成次發性副甲狀腺機能亢進。副甲狀腺亢進時，會將骨頭中的鈣磷溶出而釋放至血液中，造成血中鈣磷濃度增加，超越血液之中的飽和程度導致鈣磷物質的沈積，造成病患的轉移性軟組織鈣化、血管及冠狀動脈鈣化及心臟瓣膜鈣化²⁷。第二，高血磷會直接造成血管平滑肌細胞表面的運轉體(cotransporter, Pit1)活化，進一步刺激及調控許多基因，使血管的平滑肌細胞表現出類似成骨細胞的功能而造成血管中層的鈣化。血管鈣化的過程可能和身體的成骨作用機轉類似，許多骨頭生成調理因子以及成骨蛋白；例如骨鈣素(osteocalcin)，骨接合素(osteonectin)及鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)可在血管鈣化過程之中發現²⁸。心血管的鈣化不僅使得冠狀動脈硬化問題更為惡化，也因為血管的硬度增加而惡化高血壓及左心室肥大，增加心肌缺血性的危險性。若是心肌與心臟瓣膜亦發生鈣化現象，則更增加臨床上

併發症的發生，例如：心肌缺氧、心肌梗塞、心肌功能受損、心臟瓣膜功能不足，進而惡化心臟衰竭及增加病人的死亡率。

貧血在心腎症候群及腎心症候群之角色

慢性腎臟病人因紅血球生成素合成減少，產生腎性貧血，給與紅血球生成素(Erythropoietin, EPO)，可改善貧血。EPO是否可以改善心衰竭是個有趣的課題。有些動物實驗顯示EPO可以抑制心肌細胞凋亡，也可改善內皮細胞一氧化氮之合成²⁹。貧血常見於心衰竭病患，在研究貧血的發生率和心衰竭住院患者死亡率的關係研究中(OPTIMIZE-HF)將近有50,000位心衰竭病患，51%病患血中血紅素值<12g/dL，貧血較嚴重心衰竭患者有較高的住院死亡率，較長的住院時間³⁰。改善貧血是否能改善心衰竭及減少心血管死亡率，雖然有些早期小型試驗發現益處，目前尚無大型臨床試驗之結果。

關於腎心症候群病人，使用EPO提升病人血紅素值至正常範圍是否可降低心血管疾病之死亡率及罹病率？目前三個大型的EPO臨床實驗卻顯示負面的結果，以Epoetin beta早期治療貧血降低心血管風險(the Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta- CREATE)，發現用紅血球生成素將血色素矯正至正常值，無法減少心血管相關併發症；血色素和腎功能不全之間的關聯(the Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency-CHOIR)試驗發現血色素高的慢性腎臟病人死亡率，心肌梗塞率及心衰竭住院率更高^{31,32}。以長效型 darbepoetin alpha(Aranesp)治療降低心血管事件臨床試驗(The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy, TREAT)是一項安慰劑控制、雙盲、隨機分派研究，收納4,038位病患。結果發現血色素較高的慢性腎臟病且糖尿病患死亡率或心血管疾病並未減少，而且除了中風風險增加之外，接受Aranesp治療病患發生血栓栓塞與深部靜脈栓塞的比例比接受安慰劑病患高³³。不過，以上三個EPO大型試驗都是以慢性腎病病人為研究族

群。由以上的分析可解釋，想利用EPO提高血紅素以改善腎心症候群的預後，目前尚未有臨床證據。

生物標記在心腎症候群的應用

心腎症候群之概念使得我們對各器官間的交互影響有更深的了解。例如：對於第一型心腎症候群，是否能發現特定的生物標記，早期發現心衰竭病人是否有急性腎臟損傷。急性腎臟損傷一直以來是以血清肌酸酐 (serum creatinine) 作為診斷的標準，來反應腎絲球過濾率的變化。然而血清肌酸酐易受到營養狀態、感染、體液容積分佈等影響，同時血清肌酸酐的上升並非與腎絲球過濾率的下降同步。AKIN準則雖然有助於評估病人腎臟損傷的程度，也與病人長期死亡率、預後及住院日數有關，但當肌酸酐開始變化，代表腎臟損傷已有一段時間了，是否有生物標記可以幫助臨床醫師早期診斷治療？目前有許多腎臟損傷標記正在發展中，例如嗜中性白血球明膠酶相關性脂質運載蛋白 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、KIM-1、第18型細胞間素 (IL-18)、Cystatin C、NAG³⁴等。

另外，生物標記在鑑別心衰竭或非心臟相關呼吸困難的應用，亦相當重要，當心臟或動脈灌流壓上升將使得心房利鈉肽分泌上升，是否可利用心房利鈉肽作為心衰竭程度的標記及治療預後的指標，目前關於NT-proBNP的研究較多。最近的大型研究TIME-CHF比較499個心衰竭門診病患NT-proBNP的高低是否能作為治療或症狀控制優劣的準則，結果發現無法以NT-proBNP作為治療的準則³⁵。但令一位學者Felker回溯分析6個研究共1,627位病人後發現NT-proBNP可作為所有原因死亡率的參考。目前較為成熟的為應用於鑑別診斷急性心衰竭³⁶。在NT-proBNP應用於鑑別診斷急診呼吸急促病人研究(PRIDE study)³⁷。NT-proBNP的測量在急診室是一個有價值的臨床識別診斷工具以診斷急性心衰竭。若使用NT-proBNP < 300 pg/mL可作為鑑別排除急診呼吸急促病人是否為急性心衰竭，NT-proBNP在小於五十歲患者 > 450

pg/mL和在大於五十歲患者若 > 900pg/mL的患者，具高度敏感和特異的可診斷急性心衰竭 (P<0.001)。

結論

心臟及腎臟疾病常合併於急性或慢性病人，藉由CRS的定義與分類，可使臨床醫師更注意心臟與腎臟之間互相影響的病理生理變化。對於心腎間的彼此關係，老祖宗即有心腎相交的概念；《黃帝內經》中描述心屬火，藏神；腎屬水，藏精，心腎相交即是心與腎所保持的上下、陰陽、水火相交既濟的狀態以維持正常的生理活動。心腎症的概念更提醒臨床醫師重視器官間彼此的作用，而非單一器官功能的治療。本文提到心腎症相關的病態生理變化，非傳統單一的灌流不足可以解釋；期待可衍生出疾病治療的策略，以改善病人預後。許多發展中的生物標記，希望早期診斷心衰竭或腎臟衰竭，以便早期治療。期待能有更大型的隨機對照研究來檢視這些生物標記的應用。

參考文獻

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, 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). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
2. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(suppl): S16-S23.
4. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
5. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-7.
6. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1527-39.
7. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010; 164: 33-8.
8. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J*

- Am Coll Cardiol 2006; 47: 1-8.
9. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
 10. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1268-74.
 11. C Langenberg, L Wan, M Egi, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006 ; 69: 1996-2002.
 12. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-40.
 13. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47: 1000-3.
 14. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 300-6.
 15. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, Macfadyen RJ, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2233-41.
 16. C. Giglioli, D. Landi, E. Cecchi, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DIuretics on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 337-46.
 17. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 2002; 82: S12-S22.
 18. Leineweber K, Heinroth-Hoffmann I, Ponicke K, et al. Cardiac β -adrenoceptor desensitization due to increased β -adrenoceptor kinase activity in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 117-24.
 19. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
 20. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2164-71.
 21. Kitakaze M, Tsukamoto O. What is the role of ER stress in the heart? Introduction and series overview. *Circ Res* 2010; 107: 15-8.
 22. Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circ Res* 2011; 106: 629-42.
 23. Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl salt-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002; 40: 834-9.
 24. Hornig B, Landmesser U, Kohler C, et al. Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in Patients With Coronary Artery Disease: Role of Superoxide Dismutase. *Circulation* 2001; 103: 799-805.
 25. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
 26. Rigatto C, Parfrey PS. Uraemic cardiomyopathy: an overload cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 93-5.
 27. Llach F, Forero FV. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 5): S20-33.
 28. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213-216.
 29. Burger D, Lei M, Geoghegan-Morphet N, Lu X, Xenocostas A, Feng Q. Erythropoietin protects cardiomyocytes from apoptosis via up-regulation of endothelial nitric oxide synthesis. *Cardiovasc Res* 2006; 72: 51-9.
 30. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008; 101: 223-30.
 31. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
 32. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
 33. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
 34. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
 35. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIMECHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383-92.
 36. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009; 158: 422-30.
 37. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.

Pathophysiology of Cardio-renal Syndrome

Meng-Te Lin¹, Ming-Song Tsai¹, and Junne-Ming Sung^{1,2}

¹*Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan;*

²*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Cheng-Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Hospitalized patients with acute or chronic cardiac diseases may present with various degrees of kidney dysfunction; furthermore, the most common cause of death was cardiovascular disease in patients with chronic kidney diseases. Thus, there are underlying pathophysiological mechanisms causing the interactions between the heart and kidney disease. The term "cardio-renal syndrome (CRS)" is emerging as a new disease entity and is generally defined as a group of disorders of the concomitant cardiac and renal dysfunctions in which acute or chronic dysfunction of one organ may induce acute or chronic dysfunction of the other. To address the bidirectional nature of heart-kidney interactions, we presented here a new classification of the CRS with 5 subtypes. About acute or chronic cardio-renal syndrome, traditionally, we considered the hemodynamic change caused by cardiac dysfunction is the major mechanism leading to renal damage; however, recent studies demonstrated that high renal vein pressure, activation of renin-angiotension-aldosterone system and sympathetic nervous system, imbalance of nitric oxide level and oxidative stress, and inflammation may also play an important pathophysiological role. In chronic reno-cardiac syndrome, the pathophysiological mechanisms included the uremic cardiomyopathy, vascular calcification due to calcium and phosphorus imbalance, and anemia. This article reviewed the pathophysiology underlying the heart-kidney interaction of CRS and future perspectives. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 392-400)