

心腎症候群及其處置

范佩君 張智翔 陳永昌

林口長庚醫院 腎臟科

摘要

近年來「器官交談」的概念漸受重視，「心腎症候群」即是最佳的例子。心腎症候群的定義為「心臟或腎臟的急性或慢性功能障礙，導致另外一個器官急性或慢性的功能障礙」，根據原發器官不同，以及疾病進程的急性或慢性，可分為五種亞型。其致病機轉十分複雜且尚未被完全了解，目前已知包含血行動力學改變、交感神經及內分泌系統活化、免疫發炎反應和氧化壓力、內皮功能障礙、貧血等，另外腎衰竭引致毒素堆積、電解質酸鹼異常、礦物質和骨代謝異常也扮演重要的角色。治療方面，除了傳統針對心衰竭、腎衰竭支持或替代療法，隨著對病生理機轉漸漸了解，有越來越多新興的療法值得期待。

關鍵詞：心腎症候群(Cardiorenal syndrome)
心衰竭(Heart failure)
急性腎損傷(Acute kidney injury)
慢性腎臟病(Chronic kidney disease)

前言

臨床上常見病人同時合併有心臟疾病與腎臟疾病。當病人同時有心臟及腎臟疾病時，死亡率及罹病率會明顯上升，醫療照護的複雜度及花費也隨著增加¹。有鑑於心臟、腎臟兩個器官存在著交互作用，自2004年起「心腎症候群(cardiorenal syndrome)」的概念開始被提出。心腎症候群的定義為「心臟或腎臟的急性或慢性功能障礙，導致另外一個器官急性或慢性的功能障礙」。2008年Ronco等人再將心腎症候群細分成五種類型(表一)¹。本篇將概述心腎症候群的流行病學、致病機轉以及治療。

表一：心腎症候群分類

| 心腎症候群分類 | 定義 |
|------------------|--|
| 第一型： 急性心腎症候群 | 急性心臟功能惡化導致急性腎損傷。 |
| 第二型： 慢性心腎症候群 | 慢性心臟功能障礙導致慢性腎病變。 |
| 第三型： 急性腎心症候群 | 急性腎臟功能障礙導致急性心臟功能異常。 |
| 第四型： 慢性腎心症候群 | 慢性腎病變導致慢性心臟功能下降、心室肥大、舒張功能異常、心血管疾病風險增加。 |
| 第五型： 次發性心腎症候群 | 急性或慢性的系統性疾病導致心臟與腎臟功能異常。 例如：糖尿病、高血壓、系統性紅斑性狼瘡、類澱粉沉積症。 |

流行病學

根據美國 Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) 統計，因為心衰竭而住院的病人中約有30%有慢性腎病變，其盛行率是一般民眾患有慢性腎病變(10%)的三倍²。另一個回溯性研究也發現第三、四期心衰竭的病人中高達31%腎絲球過濾率 $<30\text{mL}/\text{min}^3$ 。因為急性失償性心衰竭而住院的病人中，高達27-40%會發生急性腎損傷(血清肌酸酐上升大於 $0.3\text{mg}/\text{dl}$)⁴。當急性失償性心衰竭的病人發生急性腎損傷時，不論是死亡率、住院天數、再住院率以及進展至第四期以上慢性腎病的速度都會增加⁵。急性心肌梗塞後發生急性腎損傷的機會可高達30-40%，而且急性腎損傷的嚴重程度可以預測死亡率。⁶另一方面，慢性腎病變會增加罹患心肌梗塞、心衰竭的機率，以及心血管疾病死亡率。

致病機轉

多年來，心腎症候群一直被認為是心臟收縮功能異常導致腎臟灌流不足的結果。然而現今我們知道心腎症候群不僅是心臟與腎臟之間複雜的交互作用，更涵蓋了許多其他因子的影響。

一、血行動力學的改變

(一)心輸出量下降導致腎臟灌流不足：最初心腎症候群被認為始於左心室收縮功能異常，導致腎臟有效灌流下降，進一步活化水分滯留機制，形成一個惡性循環，然而上述機轉無法完全解釋心腎症候群病人的血型動力學變化，最明顯的例子就是心腎症候群也常發生於心室收縮功能正常的病人。(二)腎靜脈壓力及腹內壓力升高：中心靜脈壓升高會造成腎絲球入球和出球壓力梯度減少、腎絲球過濾率下降、鈉排出下降。⁷Mullens等人研究145個急性失償性心衰竭的病人發現，造成腎功能惡化最重要的原因是靜脈鬱血而非心輸出量下降⁸。腹內壓力的上升也證實會降低腎絲球過濾率。

二、神經內分泌系統活化

因應有效灌流不足，神經內分泌系統會活化以作為生理代償，然而在某個時間點後可能造成惡性循環。(一)交感神經系統持續過度活化，除了造成血管收縮、心臟後負荷增加、心輸出量下降，長期也會造成心肌 β_1 -to- β_2 受器比例下降，減少心肌腎上腺素的敏感性，並增加心肌細胞凋亡。(二)腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system)活化會造成血管收縮、心臟後負荷增加、心輸出量下降。醛固酮會增加鹽分和水份的再吸收，也會刺激心臟和腎臟的巨噬細胞分泌galectin-3，進一步刺激纖維母細胞分泌procollagen I和procollagen III而導致心血管及腎臟的纖維化。另外，血管收縮素II也會增加促發炎介質的產生，導致纖維化以及細胞凋亡，造成心肌肥厚和內皮功能障礙。(三)心臟衰竭會促使抗利尿激素(anti-diuretic hormone, arginine vasopressin)分泌增加，一方面透過V1受器造成血管收縮、心臟後負荷增加，另一方面透過V2受器造成水分滯留，造成惡性循環。(四)心衰竭病人血液中腺苷(adenosine)濃度會上升，造成腎絲球過濾率下降、腎近端小管鈉回收增加、利尿劑抗性增加⁹。正常狀態下，體液過剩、心房壓力上升時身體會分泌利鈉肽(natriuretic peptide)、前列腺素、緩激肽與一氧化氮等物質以排除多餘的鈉和水份，但在心腎症候群的病人，這些調節機制仍不敵過度活化的神經內分泌系統。

三、免疫發炎反應和氧化壓力

心衰竭和腎衰竭的病人體內許多免疫發炎反應會被活化，再進一步回頭傷害心臟和腎臟。例如前面提過的血管收縮素II，會增加腫瘤壞死因子(tumour necrosis factor)、各種細胞間素例如interleukin-1、interleukin-6、interleukin-8、單核球趨化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1)的分泌，以及超氧化物(superoxide)的產生¹⁰。

四、內皮功能障礙

心衰竭和腎衰竭都會分別造成內皮功能障

礙，進而導致一氧化氮(nitric oxide)分泌失調，其中機轉包括心輸出下降後血管壁剪力下降、貧血導致血液濃稠度下降、腫瘤壞死因子抑制一氧化氮合成酶以及促使內皮細胞凋亡等¹⁰。

五、動脈粥狀硬化

動脈粥狀硬化是心衰竭和腎臟病的共同路徑。慢性腎病原是動脈粥狀硬化、心血管疾病的危險因子。動脈粥狀硬化相關疾病也會造成腎臟功能惡化，尤其是缺血性腎臟疾病¹⁰。

六、貧血及鐵質代謝異常

貧血常見於心衰竭病人，且與死亡率、罹病率有正相關。貧血發生的原因，一方面可以來自慢性腎病本身，另一方面也是由於心腎症候群的發炎反應，促使體內鐵調節素(hepcidin)增加，進而抑制腸道鐵質的吸收、降低鐵質從體內儲存處的釋放，影響紅血球生成¹¹。貧血一旦產生，會造成血液循環不佳以及內皮功能障礙，進一步讓心衰竭惡化。

七、腸胃道內毒素分泌

心臟衰竭會造成腸胃道血流灌流不足、腸壁通透性增加，使腸道內的內毒素進到血液裡，影響心肌細胞的作用。當病人合併敗血症、肝硬化、燒傷和惡病質時更明顯。

八、醫源性原因

抗生素、顯影劑、非類固醇類消炎藥、利尿劑、化療藥物等等都會透過不同的機轉影響心臟和腎臟。

九、其他腎衰竭相關因素

(一)礦物質和骨代謝異常(mineral bone disease)：維他命D不足是慢性腎病常見的現象，在副甲狀腺素調控和礦物質和骨代謝異常致病機轉扮演重要角色。研究也觀察到心衰竭病人有缺乏維他命D的現象；在血液透析合併副甲狀腺亢進的病人靜脈給予骨化三醇(calcitriol)可以降低血管收縮素II並且逆轉心室肥厚。¹⁰Chen等人將小鼠心肌細胞上的維他

命D受器基因移除後，發現會造成心肌細胞增大、左心室肥大。¹²FGF23 (fibroblast growth factor 23)與血磷調控、尿磷排除、骨化三醇調控有關。慢性腎病病人血中FGF23濃度較高與腎臟功能惡化有關。¹³FGF23也與左心室肥厚有關，其濃度高低也可以做為預測心收縮衰竭死亡的危險因子。¹⁴動物實驗發現在心肌裡或血液中注射FGF23會造成左心室肥厚，而在慢性腎病變的動物中給予FGF受器阻斷劑可以減緩左心室肥厚。然而一份最近的動物實驗發現在慢性腎病的老鼠身上給予FGF23單株抗體後會增加動脈瓣鈣化以及死亡率。因此FGF23在心腎症候群中的角色仍需更多研究。(二)腎衰竭引起各種尿毒素堆積、體液過剩、電解質不平衡、酸血症，也都在心腎症候群中扮演重要角色。

生物標記(biomarker)的角色

急性腎損傷的新型生物標記(biomarker)包括neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)、kidney injury molecule-1(KIM-1)、IL-18、IL-6、cystatin C、N-acetyl-d-glucosamide、liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)、Klotho和Midkine等可用於早期診斷、鑑別診斷及預後預測。心臟損傷的生物標記則例如cardiac troponin T (cTnT)及I (cTnI)，心衰竭的生物標記例如B-type natriuretic peptide (BNP)、inactive N-terminal fragment (NT-proBNP)。隨著新的生物標記的發展，未來可望對於心腎症候群的病理機轉有更進一步的了解，也提供更多治療的契機¹⁵。

治療

儘管目前有個別針對心衰竭以及腎衰竭的治療準則，但針對心腎症候群仍缺乏有實證醫學依據的治療標準。

一、矯正體液過剩

除了限制鹽分和水分攝取以外，利尿劑的使用一般以loop diuretics為首選，對於有利尿劑抗性的病人，可使用連續性亨利式環利尿

劑滴注，或併用 thiazide 類利尿劑。Vasopressin V2-receptor antagonists 例如 tolvaptan 為新興的排水劑，較不會影響電解質，但對於腎衰竭病人長期罹病率或死亡率是否有助益，仍需要更多研究佐證¹⁶。若利尿劑治療無效，可考慮超過濾(如：slow continuous ultrafiltration (SCUF))或血液過濾術(如：continuous veno-venous hemofiltration (CVVH))。

二、其他針對血行動力學的藥物治療

(一)血管擴張劑：硝酸鹽類(nitrates)例如 nitroglycerin、nitroprusside 可以減少靜脈充血的情形和週邊血管的阻力，使用時注意低血壓的副作用。Nesiritide 為重組的人腦利鈉勝肽，經由擴張血管、神經激素抑制、增加尿鈉排泄、利尿而改善血行動力學，但對心腎症候群是否有益仍具爭議。

(二)強心劑：例如 dobutamine、dopamine 和 milrinone。若是病人有急性失償性心衰竭合併心因性休克，或者等待心臟移植前需要過渡性治療，可適當使用強心劑以增加心臟輸出量和維持腎臟血流量。其他新藥例如 levosimendan (鈣離子增敏劑)、istaroxime，研究顯示皆可同時改善心臟收縮及舒張功能，但臨床療效仍有待進一步研究驗證。

(三)循環輔助裝置：例如左心室輔助裝置、心臟再同步化治療、主動脈內氣球幫浦或是葉克膜等等，可用於第一型或第二型心腎症候群。

(四)腺苷A1受體阻斷劑(adenosine A1-receptor antagonists)：例如 rolofylline，經研究發現透過阻斷腺苷造成的腎絲球入球小動脈收縮，可以增加腎絲球過濾率、減少鈉再吸收，與 loop 利尿劑併用可增加利尿效果¹⁷。然而，在另一針對心衰竭併腎衰竭的大型研究中，此藥則對心血管疾病預後以及腎功能改善並無明顯助益¹⁸，因此未來仍有待研究。

三、交感神經內分泌系統的抑制

(一)乙型阻斷劑(β -blockers)：心衰竭急性期通常較少使用，以免心搏量過低反而增加心

因性休克的機會。

(二)腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system) 抑制藥物：ACE 抑制劑(angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACEi)以及醛固酮接受體阻斷劑(aldosterone-receptor blockers, ARB)已是心衰竭併收縮功能障礙的標準治療，可以改善心衰竭症狀、減少住院率、增加存活率，可以抗氧化、抗發炎、改善惡病質、改善內皮功能。然而這些藥物對於腎功能的改善並無明顯幫助，僅有少數病患使用後腎絲球過濾率增加，大多數病人則是有中等程度的腎絲球過濾率下降。另外使用時須注意高血鉀的副作用。

(三)腎臟交感神經去除術(kidney sympathetic denervation)¹⁹：原用於治療頑固型高血壓。是否能應用於心腎症候群尚待進一步研究。

四、矯正貧血

貧血的治療已然是慢性腎病中不可或缺的一環，然而在心衰竭或心腎症候群的病人，何為理想的血色素目標、如何矯正貧血仍有待討論。根據現有研究顯示，將貧血矯正至正常值似乎沒有助益，甚至可能有害¹⁰。用來治療貧血的鐵劑或紅血球生成刺激劑(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)也各有利弊，例如鐵劑可以改善心衰竭病人症狀以及運動耐受度，但可能會增加氧化壓力；紅血球生成刺激劑可以減少心肌細胞凋亡、抗氧化、抗發炎、減少心肌梗塞面積、促進新血管生成、預防心律不整²⁰、保護腎臟，但也可能會引起高血壓。

結 論

心腎症候群在臨床上是十分常見且重要的問題，分類的用意不在於將病人歸類在某一個不可變的亞型，畢竟心腎症候群臨床表現是多變的，其複雜的生理機轉也尚未被完全了解，除了心臟和腎臟兩個器官之間的交互作用，目前已知有越來越多器官系統參與其中。期待隨著對於病生理更深入透徹的研究，以及各項新型生物標記的發展，對於心腎症候群的治療能夠有更新的突破，改善病人的預後。

參考文獻

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
2. 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.
3. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
4. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009; 27: 114-26.
5. McCullough P, Ronco C, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
6. Hsieh MJ, Chen YC, Chen CC, Wang CL, Wu LS, Wang CC. Renal dysfunction on admission, worsening renal function, and severity of acute kidney injury predict 2-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2012; 77: 217-23.
7. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988; 1: 1033-5.
8. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-96.
9. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 176-87.
10. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 99-111.
11. Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1384-7.
12. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011; 124: 1838-47.
13. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011; 79: S24-S27.
14. Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C, et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 649-56.
15. Anan C, John AK. Cardio-Renal Syndrome Type 3: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 31-9.
16. Konstam MA, Gheorghiadu M, Bumett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
17. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC, CKI-201 and CKI-202 Investigators. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007: 1551-60.
18. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 1419-20.
19. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592-600.
20. Burger D, Xenocostas A, Feng QP. Molecular basis of cardioprotection by erythropoietin. *Curr Mol Pharmacol* 2009; 2: 56-69.

Cardiorenal Syndrome and Management

Pei-Chun Fan, Chih-Hsiang Chang, and Yung-Chang Chen

*Kidney Research Center, Department of Nephrology, Chang Gung Memorial Hospital,
Chang Gung University College of Medicine, Taipei, Taiwan*

In recent decades, the idea of “organ cross-talk” has been increasingly appreciated in human diseases, with cardiorenal syndrome being a typical example. The cardiorenal syndrome is defined as “disorders of the heart and kidneys whereby acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction of the other”. In terms of the primary dysfunctional organ and the time-frame, it is further divided into five subtypes. The pathophysiology of cardiorenal syndrome is extremely complex and has not been fully understood. The scenario of cardiorenal syndrome involves hemodynamic alterations, sympathetic nervous system activation, renin-angiotensin-aldosterone system activation, inflammation reaction and oxidative stress, endothelial dysfunction, anemia, etc. Meanwhile, renal failure related uremic toxins, electrolyte imbalance, acidosis, mineral-bone-disease also play important roles. Aside from traditional therapy for heart failure, known supportive treatment for renal failure or renal replacement therapy, novel therapies are being developed targeting underlying pathologies. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 65-70)