

· 综述 ·

1 型心肾综合征的发病机制与生物标志物研究进展

叶桢¹ 孙丽杰² 李忠衡²

(1. 北京大学医学部, 北京 100191; 2. 北京大学第三医院心内科 卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 北京 100191)

【摘要】 1 型心肾综合征(CRS-1)是指急性心力衰竭(AHF)引起肾功能恶化,是 AHF 预后较差的常见并发症。目前对于 CRS-1 发病机制及早期诊断的了解还不足,CRS-1 的发病机制主要与血流动力学改变、神经激素激活、炎症反应和氧化应激相关,而早期诊断 CRS-1 的生物标志物已经拓展到除肌酐外的来源于肾脏、心脏以及炎症相关标志物等。现综述 CRS-1 发病机制与生物标志物的研究进展,有助于指导下一步的研究来早期诊断 CRS-1,改善 AHF 预后。

【关键词】 1 型心肾综合征;急性心力衰竭;发病机制;生物标志物

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.001

Pathogenesis and Biomarkers for Type 1 Cardiorenal Syndrome

YE Zhen¹, SUN Lijie², LI Zhongheng²

(1. Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Type 1 cardiorenal syndrome(CRS-1) is a common complication of acute heart failure(AHF) with a poor prognosis, as AHF causes the worsening of renal function. Current understanding of the pathogenesis and early diagnosis of CRS-1 is inadequate. The pathogenesis of CRS-1 is mainly associated with hemodynamic alterations, neurohormonal activation, inflammatory response and oxidative stress, while biomarkers for early diagnosis of CRS-1 have been expanded to include renal, cardiac, and inflammatory markers in addition to creatinine. This article reviews the research progress of CRS-1 pathogenesis and biomarkers, which can help guide the further research to diagnose CRS-1 early and improve the prognosis of AHF.

【Keywords】 Type 1 cardiorenal syndrome; Acute heart failure; Pathogenesis; Biomarker

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)具有高发病率、高死亡率、高再住院率和高经济负担的特点。AHF 常引起许多并发症,肾损伤是最常见的并发症,患病率为 25% ~ 40%。由 AHF 引起的肾功能恶化(worsening renal function, WRF)被称为 1 型心肾综合征(type 1 cardiorenal syndrome, CRS-1)。

然而,CRS-1 的研究仍面临许多问题。首先,CRS-1 的发病机制尚不清楚。目前提出的血流动力学改变、神经激素激活、炎症反应与氧化应激等机制可能参与 CRS-1 的发病过程,但具体机制尚未阐明。其次,CRS-1 的早期诊断仍不完善。肌酐作为目前临床使用最广泛的生物标志物存在无法早期诊断的缺陷,因此许多研究报道了新发现的可用于早期识别与诊断 CRS-1 的生物标志物,包括来源于肾脏、心脏的生物标志物,以及炎症相关标志物等,但其诊断的敏感性和特异性

仍有争议。

现总结了 CRS-1 的发病机制以及早期识别和诊断的相关生物标志物的研究进展,以期通过全面深入地了解 CRS-1,为 CRS-1 的早期诊断、及早干预提供新方向。

1 CRS-1 的发病机制

1.1 血流动力学改变

传统观点认为,CRS-1 的发病机制之一是心输出量的降低导致肾灌注减少,进而引起肾损伤。然而,在 2008 年就有研究^[1]纳入了左室射血分数 $\leq 30\%$ 的患者,观察发现基线血清肌酐与基线肺毛细血管楔压、心脏指数、全身血管阻力、右心房压力等血流动力学参数之间无相关性或相关性较差,同样,住院期间这些血流动力学参数的改变与 WRF 之间也不存在相关性。在临床评估中,增加血流动力学监测并不能预

防 WRF 或改善出院后的肾功能。

近年来研究发现, AHF 引起 WRF 的患者, 入院后出现低血压的比例相对较低, 因此低心输出量只能作为部分患者发生 CRS-1 可能的机制。目前, 更多的观点认为, 心脏前负荷增加导致肾静脉充血在 CRS-1 的发病机制中占有更重要的地位。部分研究^[2]强调了肾静脉充血的关键性, 研究发现 WRF 的患者入院时和接受药物治疗后的中心静脉压 (central venous pressure, CVP) 比未发生 WRF 的患者更高, 认为根据 CVP 可对 WRF 的发生风险进行评估。CVP 增高可能通过增加肾静脉压力导致肾小球的净压力梯度降低, 肾小球滤过率下降; 还可通过肾间质压力增加导致肾小管受压、肾实质缺氧、肾小球滤过率进一步降低; 同时, 以 CVP 增高为主要表现形式的体循环淤血、腹水漏出引起的腹压升高也会损害肾功能。研究^[3]表明, 腹压升高在 AHF 患者中普遍存在, 并与肾损伤有关。在药物治疗或穿刺排液后腹压下降, 肾功能也得到相应改善。也有研究^[4]表明心输出量减少与肾静脉充血存在协同作用, 导致估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 进一步降低。

上述研究结果表明, 在 CRS-1 中心力衰竭与 WRF 之间的关系比单纯血流动力学改变更为复杂, 而单纯血流动力学改变也并不是心力衰竭时 WRF 的唯一机制。

1.2 神经激素激活

交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 也参与了 CRS-1 的发病过程。SNS 与 RAAS 的失代偿激活不仅直接造成多器官损伤, 包括肾功能减退, 还会互相促进加重损伤。

RAAS 对肾功能的影响主要通过肾脏的炎症反应和氧化应激导致肾脏纤维化。早期, 醛固酮激活受体通过增加 NADPH 氧化酶和线粒体产生的活性氧来引发炎症反应和氧化应激, 导致肾小管间质纤维化和肾小球损伤。随着 RAAS 的持续激活, 肾脏纤维化和内皮功能障碍不断加重, 直至引起 WRF。

SNS 对肾功能的直接影响较小, 主要涉及肾前性肾功能损伤。轻微和低频的传出交感神经刺激能增强肾脏对钠的重吸收, 并且通过肾动脉收缩减少肾血流量, 最终引起肾功能损伤。

SNS 与 RAAS 的相互作用会加重肾功能损伤。RAAS 中的血管紧张素是 SNS 的刺激因子, 可通过多种生物学效应促进 SNS 的激活, 例如直接激活下丘脑室旁核中的关键交感兴奋性神经元; 同时, 过度激活的 SNS 刺激肾小球旁细胞上的 β_1 肾上腺素受体增加肾素的分泌, 激活 RAAS。

1.3 炎症反应

炎症反应对 CRS-1 发病的影响是研究的热点方向, 目前的报道^[5]已发现 CRS-1 患者体内肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平显著升高, 揭示了炎症反应的重要作用。

大多数研究认为单核细胞凋亡在 CRS-1 发病中起关键作用。CRS-1 患者体内的单核细胞凋亡调节存在缺陷, 导致单核细胞凋亡增加。研究^[6]发现, CRS-1 患者的单核细胞中胱天蛋白酶-8 的活性显著升高, 推测促炎细胞因子上调和缺氧等因素诱导激活内源性和外源性双重凋亡途径, 这两种途径最终汇聚在胱天蛋白酶-3 上导致单核细胞凋亡。

此外, 炎症反应还会导致肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cell, TEC) 凋亡, 这在 CRS-1 的发病中起重要作用。Virzì 等^[7]研究发现, 体外条件下, 暴露于 CRS-1 患者的血浆改变了 TEC 的表达谱, 其特征是促炎介质增加、肾小管损伤标志物释放和 TEC 凋亡。这可能是由于在全身炎症状态下, TEC 通过 Toll 样受体与补体结合上调细胞因子和趋化因子, 同时激活 TEC 的凋亡。循环中的免疫反应分子进而对炎症反应级联放大, 导致肾损伤。随着肾脏对细胞因子清除能力减弱, 细胞因子在血浆中逐渐积累, 加重了全身的炎症反应。损伤的 TEC 产生相应的炎症因子, 炎症反应同时改变 TEC 的生物学行为, 这种双向作用在 CRS-1 的发病机制中显得尤为关键。

1.4 氧化应激

氧化应激常与炎症反应同时存在。Virzì 等^[8]发现, 与单纯 AHF 患者相比, CRS-1 患者的循环活性氧和活性氮以及 IL-6 的表达显著增加, 氧化应激的作用也显著增强。有报道^[9]认为氧化应激作用的增强与 RAAS 激活相关, 激活的血管紧张素 II 引起 NADPH 氧化酶被激活, 导致血管平滑肌细胞、心肌细胞和 TEC 内产生活性氧, 肾脂质过氧化产物和尿中过氧化氢排泄量增加, 肾组织内皮型一氧化氮合酶表达降低, 表现出肾脏氧化应激增强, 引起氧化损伤。

2 CRS-1 生物标志物

2.1 传统诊断方法

肌酐是广泛用于评估肾功能的生物标志物, 但肌酐作为 CRS-1 的生物标志物, 有很大的局限性。其原因在于, 血清肌酐升高相对滞后于肾功能减退; 且主要与肾小球滤过相关, 对肾小管损伤不敏感, 无法反映炎症导致 CRS-1 时的肾小管损伤。不仅如此, 肌酐水平还受到年龄、性别、种族和肌肉含量等影响^[10]。因此, 一些关于 CRS-1 早期诊断生物标志物的研究显得重要且有意义。

2.2 肾损伤标志物

肾损伤标志物中被报道最多的就是中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)。NGAL 是一种普遍存在的蛋白,在人类中性粒细胞和上皮细胞(如肾小管细胞)表面表达,在缺血性和毒性肾损伤中可能过度表达。许多研究发现,入院时血清 NGAL 水平升高与 AHF 患者发生 WRF 的风险增加有关,是 AHF 患者短期预后恶化出现 CRS-1 的独立预测因子。但 Ferrari 等^[11]在肾损伤和心力衰竭严重程度较低的患者中没有发现血清 NGAL 预测 CRS-1 的规律,提示 NGAL 作为 CRS-1 早期诊断的生物标志物仍存在局限性,需大样本的研究来判断其早期预测价值。

另一个肾小管损伤标志物肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1, KIM-1)的研究争议较大。早期观点认为,尿 KIM-1 水平的升高是 AHF 患者发生 WRF 的最强独立预测因子,可用于识别有 WRF 风险和不良临床预后的患者。但 Atici 等^[12]研究并未发现 KIM-1 与 CRS-1 发展之间的统计学关系,KIM-1 的诊断作用同样需更多的证据支持。

生物标志物的预测作用可能受利尿剂的影响,Ahmad 等^[13]检测了 AHF 患者入院后 72 h 内接受 560 mg 呋塞米或同等剂量其他利尿剂干预的患者血液,分别于用药后 24、48 和 72 h 检测血液中常见肾小管损伤标志物的浓度,并分别对肾小管损伤标志物的所有组合进行了敏感性分析,结果发现 NGAL、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖酶、KIM-1 等肾小管损伤标志物的浓度及其组合与所检查的时间无相关性,也与 WRF 的发生无关。这可能提示利尿剂的使用会影响肾损伤标志物早期识别 CRS-1 的能力,提示在研究早期预测 CRS-1 生物标志物的过程中,应关注利尿剂对预测价值的干扰。

2.3 心脏损伤标志物

可用于诊断 CRS-1 的心脏损伤标志物较少,传统的心脏损伤标志物脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)在预测心力衰竭的严重程度以及预后中起重要作用,在 AHF 起病时这些标志物往往已升高。Takahama 等^[14]发现,在 AHF 患者中,N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)/估测成熟 BNP 比值的升高先于 WRF,可能是 CRS-1 危险分层的潜在生物标志物。这项研究在 BNP 对 CRS-1 的诊断价值上提供了新思路,AHF 患者肾功能改变可能会在不同种类 BNP 的变化上有所体现。

2.4 炎症标志物

炎症标志物在 CRS-1 早期预测中已有研究涉及,但未形成成熟的结论。研究^[15-16]发现,在 CRS-1 患者

中出现了全身炎症状态,单核细胞活化,且促炎细胞因子和氧化应激标志物(IL-6 和髓过氧化物酶)等显著增加。可见单核细胞和 IL-6、髓过氧化物酶等炎症因子有作为早期识别 CRS-1 标志物的潜力,但还需要更多的证据支持。

另一个比较独特的标志物是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)。Virzi 等^[17-18]发现,CRS-1 患者 LPS 水平升高,且 LPS 与促炎细胞因子、氧化应激标志物以及肾脏参数之间存在直接相关性。这可能是由于 AHF 患者体循环淤血,造成肠道内 LPS 进入血液参与 CRS-1 的病理生理改变,导致炎症、氧化应激,最终导致肾损伤。LPS 的相关研究较少,其对 CRS-1 的预测作用及具体机制需更多研究证实。

2.5 联合诊断

相较于单一标志物早期识别 CRS-1,多种标志物联合诊断似乎更有帮助。Zhang 等^[19]提出 NT-proBNP、eGFR、C 反应蛋白这 3 种生物标志物的组合可能有助于预测急性心肌梗死患者的 CRS-1 和相应的危险分层。Phan Thai 等^[20]发现 CRS-1 预测模型中,入院第 1 天血浆 NGAL 和肌酐的组合准确性较高。Zhao 等^[21]认为血浆脑啡肽原和入院时尿液 NT-proBNP/肌酐的比值可能是早期诊断 AHF 患者 CRS-1 发生的有应用前景的生物标志物。Song 等^[22]发现血清 NGAL 和 NT-proBNP 的联合对 CRS-1 的早期诊断具有更高的临床价值。

有研究团队着眼于开发新的联合方法。Fan 等^[23]通过多因素 logistic 回归分析显示,年龄、糖尿病、纽约心功能分级、eGFR、超敏 C 反应蛋白和尿血管紧张素原与 CRS-1 独立相关,基于 6 个变量开发的列线图能准确地预测 AHF 患者 CRS-1 的个体化风险,具有潜在的临床应用价值。

2.6 新型标志物

目前还有许多基于发病机制提出的新型标志物可能用于早期诊断 CRS-1。Çakal 等^[24]研究了肾脏血流动力学,认为肾血管多普勒超声检查参数中,入院时的肾动脉阻力指数升高可预测 CRS-1 患者通过利尿剂治疗后肾功能的改善。Aronson 等^[25]研究发现低钠血症可预测 CRS-1 临床情况的发展,这与循环充血和神经激素激活在急性心肾功能衰竭的病理生理学中起关键作用的原理一致。Virzi 等^[26]发现了循环游离 DNA 可能作为无创监测 CRS-1 患者组织损伤和细胞凋亡的指标,这与 CRS-1 患者的炎症反应机制导致 TEC 凋亡可能相关。

研究者正在设计前瞻性研究探索更多的 CRS-1 新型生物标志物。Caravaca Perez 等^[27]通过一项观察性研究评估了 AHF 期间肾功能与半乳糖凝集素-3

(galectin-3, Gal-3) 的关系,发现 Gal-3 是 AHF 和肾功能受损患者高死亡率的标志。Dankova 等^[28]通过对 AHF 患者的队列研究发现,入院时尿金属蛋白酶组织抑制因子 2 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 的浓度可预测急性肾损伤的发展。Gal-3 的产生增加与清除降低可能与肾小管损伤相关,金属蛋白酶组织抑制因子 2 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 可能与炎症或缺血情况下肾小管细胞在 G1 期进入细胞周期停滞相关。这些研究的结论还需进一步证实,但这些发现为基于发病机制而寻找的新的标志物提供了思路。

3 展望

目前,AHF 时发生 CRS-1 较常见,是住院死亡率的独立预测因素。血流动力学改变、神经激素激活、炎症反应和氧化应激等作用在 CRS-1 的发病机制中起重要作用。对 CRS-1 发病机制的深入了解有利于发现新的高效的早期诊断指标,为其早期治疗并改善预后提供新思路。除了探索新的生物标志物如炎症标志物等,对于传统的已被广泛研究的生物标志物如肾脏、心脏相关标志物,也应进一步深入探究其效能和局限性,并尝试寻找最优的生物标志物组合和诊断模型。炎症反应是目前热点研究方向,已有研究发现炎症反应直接参与 CRS-1 的发病机制,在 AHF 血流动力学改变,TEC 损伤以及心肾的交互作用中发挥了重要作用。但大多数研究仅阐明了各种炎症因子及细胞凋亡与疾病进展的相关性,还未能在其中建立很好的因果关系。对 CRS-1 中炎症反应发病机制的因果关系探索有助于发现更有价值的炎症标志物,有望成为后续重点研究的方向。

参考文献

- [1] Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(13): 1268-1274.
- [2] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7): 589-596.
- [3] Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Sánchez-Martel M, et al. Intra-abdominal pressure and its relationship with markers of congestion in patients admitted for acute decompensated heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(11): 1545-1556.
- [4] Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4): 432-439.
- [5] Virzì GM, Torregrossa R, Cruz DN, et al. Cardiorenal syndrome type 1 may be immunologically mediated: a pilot evaluation of monocyte apoptosis [J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2(1): 33-42.
- [6] Breglia A, Virzì GM, Pastori S, et al. Determinants of monocyte apoptosis in cardiorenal syndrome type 1[J]. *Cardiorenal Med*, 2018, 8(3): 208-216.
- [7] Virzì GM, de Cal M, Day S, et al. Pro-apoptotic effects of plasma from patients with cardiorenal syndrome on human tubular cells[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(6): 474-484.
- [8] Virzì GM, Clementi A, de Cal M, et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 391790.
- [9] Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives[J]. *Circulation*, 2010, 121(23): 2592-2600.
- [10] Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, et al. Heart failure and cardiorenal syndrome: a narrative review on pathophysiology, diagnostic and therapeutic regimens—From a cardiologist's view[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 7041.
- [11] Ferrari F, Scalzotto E, Esposito P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin does not predict acute kidney injury in heart failure[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(9): 1600-1607.
- [12] Atici A, Emet S, Toprak ID, et al. The role of kidney injury molecule-1 in predicting cardiorenal syndrome type 1 after diuretic treatment[J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2019, 4: e208-e214.
- [13] Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury[J]. *Circulation*, 2018, 137(19): 2016-2028.
- [14] Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, et al. Change in the NT-proBNP/mature BNP molar ratio precedes worsening renal function in patients with acute heart failure: a novel predictor candidate for cardiorenal syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17): e011468.
- [15] Linhart C, Ulrich C, Greinert D, et al. Systemic inflammation in acute cardiorenal syndrome: an observational pilot study [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(5): 920-930.
- [16] Virzì GM, Breglia A, Brocca A, et al. Levels of proinflammatory cytokines, oxidative stress, and tissue damage markers in patients with acute heart failure with and without cardiorenal syndrome type 1[J]. *Cardiorenal Med*, 2018, 8(4): 321-331.
- [17] Virzì GM, Breglia A, Ankawi G, et al. Plasma lipopolysaccharide concentrations in cardiorenal syndrome type 1[J]. *Cardiorenal Med*, 2019, 9(5): 308-315.
- [18] Virzì GM, Breglia A, Castellani C, et al. Lipopolysaccharide in systemic circulation induces activation of inflammatory response and oxidative stress in cardiorenal syndrome type 1[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(5): 803-810.
- [19] Zhang DQ, Li HW, Chen HP, et al. Combination of amino-terminal pro-BNP, estimated GFR, and high-sensitivity CRP for predicting cardiorenal syndrome type 1 in acute myocardial infarction patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e009162.
- [20] Phan Thai H, Hoang Bui B, Hoang Anh T, et al. Value of plasma NGAL and creatinine on first day of admission in the diagnosis of cardiorenal syndrome type 1[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 2789410.
- [21] Zhao HL, Hu HJ, Zhao XJ, et al. Urine N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and plasma proenkephalin are promising biomarkers for early diagnosis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: a prospective, double-center, observational study in real-world [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1486-1497.
- [22] Song X, Cai D, Zhang B. Clinical values of serum NGAL combined with NT-proBNP in the early prognosis of type 1 cardiorenal syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3363-3368.
- [23] Fan Z, Li Y, Ji H, et al. Nomogram model to predict cardiorenal syndrome type 1 in patients with acute heart failure[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1832-1841.
- [24] Çakal B, Özcan ÖU, Omaygenç MO, et al. Value of renal vascular Doppler sonography in cardiorenal syndrome type 1[J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40(2): 321-330.
- [25] Aronson D, Darawsha W, Promyslovsky M, et al. Hyponatraemia predicts the acute (type 1) cardio-renal syndrome[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1): 49-55.
- [26] Virzì GM, Clementi A, Milan Manani S, et al. The role of cell-free plasma DNA in patients with cardiorenal syndrome type 1[J]. *Cardiorenal Med*, 2021, 11(5-6): 218-225.
- [27] Caravaca Perez P, González-Juanatey JR, Nuche J, et al. Renal function impact in the prognostic value of galectin-3 in acute heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 861651.
- [28] Dankova M, Minarikova Z, Danko J, et al. Novel biomarkers for prediction of acute kidney injury in acute heart failure[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(5): 321-324.

收稿日期: 2023-10-23