

• 综述 •

开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

慢性肾脏病合并心力衰竭患者的防治

朱婷婷 宣铭杨 饶向荣

中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

通信作者: 饶向荣, Email: raoyisheng@163.com

【摘要】 慢性肾脏病患心血管疾病风险增加, 主要表现为心力衰竭。慢性肾脏病合并心衰十分常见, 且常伴不良预后。慢性肾脏病独特的病理生理机制可能是慢性肾脏病合并心力衰竭患者与单纯心血管疾病患者病死率差距较大的原因。目前心力衰竭患者的治疗已经建立了强有力的证据, 而慢性肾脏病合并心力衰竭患者的治疗尚无基于高水平的临床证据的指南推荐。本文总结归纳慢性肾脏病合并心力衰竭的诊断和治疗思路, 为慢性肾脏病合并心力衰竭的防治提供一些参考。

【关键词】 慢性肾脏病; 心力衰竭; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81973683)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.04.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.04.009)

Management of patients with chronic kidney disease plus heart failure

Zhu Ting-ting, Xuan Ming-yang, Rao Xiang-rong

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: Rao Xiang-rong, Email: raoyisheng@163.com

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is associated with an elevated risk of cardiovascular disease, particularly in the form of heart failure (HF). HF with concurrent CKD is quite common and it is associated frequently with a poor prognosis. The unique pathophysiological mechanisms of CKD may explain a large difference in mortality between patients with CKD plus HF and those with cardiovascular disease alone. While strong evidence has been established for managing HF patients, no guideline recommendation based upon a high level of clinical evidence is available for dealing with patients with CKD plus HF. This review summarized the diagnostic and therapeutic rationales for managing CKD plus HF.

【Key words】 Chronic kidney disease; Heart failure; Therapeutic

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81973683)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.04.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.04.009)

慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)在全球范围内的发病率和病死率渐趋升高, 造成严重疾病负担。CKD的主要特征是慢性肾功能减退或结构性肾损害持续至少3个月以上, 随着肾功能进行性丧失, CKD最终可进展至终末期肾病(end stage of renal disease, ESRD)^[1]。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是决定CKD患者预后的主要危险因素和首位死亡原因^[2]。心力衰竭(heart failure, HF)是CKD患者的主要心血管并发症, 其发病率随着肾功能的下降而增加^[3]。CKD合并HF(chronic kidney disease combined with heart failure, CKD-HF)十分常见, 且常伴不良预后^[3]。目前CKD-HF的诊断和治疗尚不明朗, 本文总结归纳CKD-HF的诊断和治疗思路, 重点介绍了CKD-HF治疗

方法的最新进展, 为CKD-HF的防治提供新方向。

一、CKD中HF的流行病学

CKD与HF常同时存在, 且常伴不良预后^[3]。中国CKD住院患者中HF的发生率为16.91%^[4]。美国CKD患者发生HF的风险高达7.8/1000人年^[5]。HF的发病率随着CKD严重程度的增加而升高。慢性肾功能不全队列研究表明, 与没有HF的患者相比, CKD患者的HF史与进展至ESRD或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降50%的风险独立相关^[6]。HF病死率和CKD分期之间同样存在很强的分级关系。研究表明, 无论HF患者的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)如何, 其死亡风险均随着CKD分期的增加而逐渐增

加。CKD-HF 患者与单独患有 CKD 或 HF 的患者相比,其生活质量更差,发病率和死亡风险更高^[7]。美国 2016 年肾脏病流行病学报告显示,CKD-HF 将明显增加患者的死亡风险,仅为 CKD 或仅为 HF 的患者,两年生存率为 93%,而在 CKD-HF 患者中仅为 76%^[8]。在中国 2016 年肾脏病流行病学报告中同样指出,CKD-HF 住院患者的病死率是 CKD 患者或无 CKD 的 HF 患者的 1.5~3.0 倍^[4]。

二、CKD 中 HF 的病理生理机制

肾脏和心脏疾病之间复杂和潜在的双向相互作用可能是 CKD 和 HF 常共存的原因。CKD 和 HF 共同的传统危险因素包括高龄、高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟、肥胖等,通过氧化应激、炎症反应等损伤内皮细胞,释放多种血管活性物质,引起血流动力学改变,机体容量负荷加重,进而引起心、肾功能恶化;肾缺血可激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),导致水钠潴留、血管收缩,加重心功能不全。而独特的非传统危险因素包括容量过载、尿毒症毒素、贫血、电解质紊乱、血管钙化、eGFR 下降、蛋白尿等亦参与这一过程^[9](表 1)。上述 CKD 患者 HF 的传统和非传统危险因素在透析患者中也很常见,同时还有透析相关危险因素参与其中。如透析不充分、超滤量不足时,易造成机体容量过载,可加重心脏负担而引起 HF;动静脉内瘘或移植植物可加重右心室肥大、降低右心室功能,从而增加 HF 风险;动静脉内瘘血流量可影响血液透析患者心功能,当血流量超过心输出量 20% 时可造成右心室慢性容量超载,进而导致 HF 发生;透析时有效血容量减少、血浆渗透压降低、自主神经功能紊乱等易引起透析内低血压,导致心脏灌注不足,进而引起 HF;感染是 HF 发作的常见诱因,透析患者存在不同程度的营养不良,机体免疫力低下,可增加感染风险,血液透析通路护理不当亦可加重感染风险,进而增加发生 HF 事件的风险;此外,不同的透析方式对 HF 风险的影响亦有所差异,研究表明,与腹膜透析相比,血液透析患者 HF 住院的风险更高^[10]。CKD 独特的病理生理机制可能是 CKD-HF 患者与单纯 CVD 患者病死率差距较大的原因。

表 1 非透析慢性肾脏病患者心力衰竭的危险因素

| 传统危险因素 | 非传统危险因素 |
|--------|-----------------|
| 年龄 | 容量过载 |
| 高血压 | 尿毒症毒素 |
| 糖尿病 | 贫血 |
| 高脂血症 | 骨矿物质代谢紊乱 |
| 吸烟 | 血管钙化 |
| 肥胖 | 炎症状态 |
| 冠状动脉疾病 | 氧化应激 |
| 左心室肥厚 | 估算肾小球滤过率下降、蛋白尿等 |

三、CKD 患者 HF 的诊断

2021 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)管理 HF 的指南将 HF 定义为心脏的结构和(或)

功能异常导致静息和(或)运动负荷时内心压力升高和(或)心脏充盈不足,进而引起呼吸困难、踝关节肿胀和疲劳等主要症状的临床综合征,可伴有颈静脉压升高、肺部湿啰音和外周水肿等体征^[11]。CKD 特别是 ESRD 患者也可出现上述症状/体征,很难区分是 HF 还是全身性容量过载抑或是血管性疾病所引起,这为 CKD-HF 的临床诊断和评估带来难点,尤其是 CKD 患者早期 HF 症状常常被忽视或低估。

LVEF 值、B 型尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端 B 型利尿钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)等影像学 and 实验室指标在 HF 中的应用价值已经被证实,但其在 CKD-HF 中的应用仍需进一步评估。研究指出在 CKD 存在的情况下,不同射血分数的 HF 具有相似的预后,而在没有 CKD 的情况下,射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者 1 年、5 年、总体和长期病死率均高于射血分数中间值的 HF 和射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF),这表明与不同的 LVEF 值相比,有无 CKD 更加决定 HF 患者的预后^[7]。因此,在临床中不应一味地以 LVEF 值大小来评估 HF 的严重程度,更何况 CKD-HF 患者中更为常见的是 HFpEF^[7]。此外,BNP 和 NT-proBNP 等生物标记物的循环浓度受到肾脏排泄的影响,其在 CKD 患者中的应用有所受限。一些研究表明 BNP 和 NT-proBNP 的升高与 CKD 患者的 HF 事件密切相关,但 56% 的无 HF 症状 CKD 患者中也可出现 BNP 和 NT-proBNP 升高^[12]。这些影像学 and 实验室指标在 CKD-HF 中的应用尚存在争议,能否将其推广至 CKD-HF 患者中值得商榷。在新的生物标记物被证实有助于 CKD-HF 的诊断之前,目前关于 CKD-HF 的诊断仍需基于特征性症状和(或)体征以及心脏相关结构/功能异常的证据。

四、治疗

(一)预防 CKD 患者 HF 的发生

1. 严格控制血压 CKD 患者常表现为血压升高。高血压是 CKD 患者发生 HF 的有力的、可改变的危险因素。对此,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)关于 CKD 患者 HF 的共识指出,CKD 患者应严格控制血压,即保持收缩压 < 120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[3]。已有研究证实即使在 CKD 存在的情况下,收缩压 < 120 mmHg 也能减少 LVEF ≥ 35% 的 HF 事件。2015 年美国开展的大型收缩压干预试验结果显示,强化降压治疗组(收缩压 < 120 mmHg)的心血管结局事件风险显著降低 27%、全因死亡风险显著降低 25%,HF 的相对风险也降低 38%,在 CKD 患者中也观察到了同样的结果^[13]。但另一方面,该试验指出强化降压治疗对肾脏没有保护作用,且整个试验中严重不良事件的发生率较高。尽管如此,强化降压的临床获益仍大于潜在不良事件的弊端,这些不良事件风险并不足以放弃强化降压策略。须知 CKD 患者收缩压 < 120 mmHg 的推荐不是基于肾脏保护作用,而是

基于心脏保护作用 and 生存益处。此外,对于降压药物的选择上,大多数指南将血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)作为 CKD 患者的一线降压药,尤其是在同时存在白蛋白尿(白蛋白排泄量 >300 mg/d)的情况下。越来越多的证据表明,抑制 RAAS 可以降低与肾功能不全相关的严重心血管事件的风险,且无论 CKD 的严重程度如何,抑制 RAAS 都可显著降低 HF 发病率和死亡风险。

2. 优化血糖控制 在 CKD 和糖尿病患者中,血糖控制不佳是发生 HF 的一个危险因素。优化血糖控制不仅可以延缓 CKD 肾功能进展,还可显著降低 HF 的风险。首先需要强调的是血糖控制的目标。英国前瞻性糖尿病试验指出强化血糖控制至糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA_{1c})浓度为 7.0% 可降低发生微血管(而非大血管)并发症的风险^[14];而后续的控制糖尿病心血管风险行动研究却指出强化血糖控制到 HbA_{1c} 浓度接近 6.0% 时,低血糖事件的风险增加^[15]。因此,2022 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)发布的糖尿病医学诊疗标准中仍然将无严重低血糖的非妊娠成年患者的血糖控制目标定为 HbA_{1c} < 7.0%^[16]。进一步降低 HbA_{1c} 浓度在 CKD-HF 患者中的应用价值,仍需更多前瞻性的、控制良好的研究来评估和界定。另一方面是关于降糖药物的使用。2022 年 ADA 糖尿病医学诊疗标准中明确指出对于确诊肾脏疾病或 HF 的 2 型糖尿病患者,无论其基线 HbA_{1c} 水平如何,均建议将有明确心血管获益的钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter protein 2, SGLT2)抑制剂或胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP-1)受体激动剂作为专用降糖治疗的一部分^[17]。相关荟萃分析证实,SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂不仅能改善空腹血糖和 HbA_{1c},还具有明显的心血管和肾脏获益,特别是在延缓 CKD 进展和减少 HF 住院方面^[18-19]。

3. 改善贫血 贫血是公认的 CKD 并发症,贫血可影响 CKD 患者的生活质量,还可增加 CKD 进展、ESRD、心血管事件及死亡的风险。目前,对于肾性贫血的治疗主要将红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agents, ESA)与铁剂联用。纠正铁缺乏相关贫血,可显著减轻 HF 症状、提高生活质量。而用 ESA 完全或部分纠正贫血并不能减少 HF 的风险,甚至可能增加中风等其他心血管疾病的风险。不同的是,治疗 CKD 贫血的新型药物低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor-prolinyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)则有明显的心血管获益。相关研究证实,在初始透析患者中,罗沙司他相比促红细胞生成素,主要心血管不良事件风险及全因死亡风险降低 30%,HF 住院事件的风险降低 34%^[20]。但 HIF-PHI 上市时间尚短,且针对 CKD-HF 患者的相关临床研究尚缺乏,其在 CKD-HF 患者中的应用尚需进一步的论证。

4. 调节电解质代谢 电解质紊乱是 CKD 患者常见的

并发症之一,随着疾病的进展,电解质紊乱逐渐加重。高钾血症是 CKD 患者最常见的电解质紊乱,特别是在合并 HF 或正在接受 RAAS 抑制剂治疗的患者中。高钾血症限制 RAAS 抑制剂的充分使用,而多项指南建议 CKD 和 HF 患者应使用 RAAS 抑制剂治疗,当出现高钾血症时首先考虑采用降钾治疗,而不是停药或减量。已有研究证实新型钾结合剂(环硅酸锆钠和 Patiomer)可在有效剂量下长期有效控制血清钾浓度和维持 RAAS 抑制作用,并有望减少因 HF 进展而需要进行透析治疗的 CKD 患者的数量^[21]。但目前仍未证实其是否可通过控制血清钾浓度以提高 RAAS 抑制剂利用率,进而减少 CKD 或 HF 结果,这尚需长期的随机对照试验验证在 CKD 或 HF 情况下降钾的益处。CKD 患者钙磷代谢紊乱可引起骨质疏松及血管钙化,由此导致的骨病和心血管并发症严重影响患者的预后。INDEPENDENT 研究明确指出非含钙磷结合剂司维拉姆不仅能调节钙磷代谢,还可明显降低患者心血管死亡及全因死亡风险^[22]。EVOLVE 研究也指出钙敏受体激动剂西那卡塞可降低血液透析患者非动脉硬化性心血管事件(如 HF)的风险^[23]。此外,镁离子失衡同样参与 CKD 患者的骨矿物质代谢紊乱、血管钙化和动脉粥样硬化。已有多项研究证实血镁水平可能对血管钙化及 CKD 患者的生存率有益,在防治 CKD 患者心血管事件方面显示出良好的应用前景,但目前尚缺乏血镁水平对 CKD 患者心血管预后的长期影响的研究。

(二)CKD 患者已经存在的 HF 的治疗

1. 药物治疗 HF 的治疗目标是减轻临床症状、改善生活质量、预防或逆转心脏重塑以及减少病死率。CKD-HF 一旦确诊,在 CKD 患者中进行适当的 HF 治疗可能是一个挑战。迄今为止,尚无证据表明现有治疗方法可以降低 HFpEF 的病死率和发病率,特别是在 CKD 的情况下;而对大多数 HFrfEF 患者的管理已经变得明确。然而,不能假设对 HFrfEF 有效的药物对 HFpEF 具有相同的益处,这仍需要更多临床证据支持。2021 年 ESC 对有症状的 HFrfEF 患者的指南提供了 I 类建议^[11],ACEI/血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、β-受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)和 SGLT2 抑制剂被推荐用于基础治疗,除非这些药物是禁忌证或患者不能耐受。而 ARB 在对 ACEI 或 ARNI 不耐受的患者中仍然起作用。表 2 对 CKD-HF 患者的推荐治疗药物及其注意事项进行了归纳总结。

ACEI 可显著降低 HFrfEF 患者的住院和死亡风险,改善症状并提高运动能力,一直被公认为是治疗 HF 的基石和首选药物。ARB 耐受性好,长期应用可改善血流动力学、减少 HF 再住院率。左心室功能不全研究证实依那普利可显著减少 eGFR < 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的 HFrfEF 患者因心血管事件和 HF 的住院率^[24]。其他 ACEI 和 ARB 的试验报告了 CKD G3a 和 HFrfEF 患者的类似结果。ACEI 在降低全因病死率和心血管风险方面均较 ARB 有优势。若患者不能耐受 ACEI,则可选择应用 ARB。值得注意的是,目前

表 2 CKD-HF 患者的推荐药物治疗及其使用考虑

| 药物 | 大型临床试验肾功能排除标准 | CKD 患者关注点 |
|-----------|--|-------------------------------------|
| ACEI | SOLVD ^[24] ——Scr>25 mg/L(221 μmol/L) | Scr 升高,但升高≤30% |
| MRA | RALES ^[25] ——Scr>25 mg/L(221 μmol/L) | 高钾血症风险 |
| | EMPHASIS-HF ^[26] ——eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 高钾血症和肾功能恶化风险,特别是合并 ACEI/ARB 和容量耗竭 |
| ARNI | PARADIGM-HF ^[27] ——eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 与依那普利相比,低血压患者比例增加,但肾功能恶化和高钾血症的风险低 |
| | HARP-III ^[28] ——eGFR<20 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 与厄贝沙坦相比,ARNI 对肾功能和蛋白尿的影响相似,但低血压风险更高 |
| SGLT2 抑制剂 | DAPA-HF ^[29] ——eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 容量耗竭和肾功能恶化风险存在但少见;严重肾功能不良反应少见 |
| | EMPEROR-Reduced ^[30] ——eGFR<20 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 低血压、容量耗竭、肾功能不全、高钾血症风险低 |

注:CKD 为慢性肾脏病;HF 为心力衰竭;ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;MRA 为盐皮质激素受体拮抗剂;ARNI 为血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;SGLT2 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2;SOLVD 为左心室功能不全研究;Scr 为血肌酐;ARB 为血管紧张素受体阻滞剂;RALES 为螺内酯治疗心力衰竭评估研究;EMPHASIS-HF 为依普利酮治疗轻度心力衰竭患者中评估研究;PARADIGM-HF 为 ARNI 与 ACEI 对心力衰竭患者全球死亡率和发病率的前瞻性比较研究;eGFR 为估算肾小球滤过率;HARP-III 为心肾保护 III 试验;DAPA-HF 为达格列净预防心力衰竭不良结局研究;EMPEROR-Reduced 为恩格列净在射血分数降低的慢性心力衰竭患者中的结果试验。

对 ACEI 与 ARB 联用效应不明确。缬沙坦心力衰竭研究结果显示 ACEI 和 ARB 联合治疗组的患者的总病死率与 ACEI 联合安慰剂组相当,但因 HF 住院等的联合终点事件发生率则显著低于安慰剂组^[31]。而关于退伍军人糖尿病肾脏疾病的研究则得出了相反的结论,两者联合应用并不优于单药治疗,反而增加了不良事件如肾功能受损、高钾血症的发生率^[32]。因此,目前大多数指南都不推荐 ACEI 与 ARB 联合使用,更多的是将 ARB 作为 ACEI 理想的替代药物。但无论是 ACEI、ARB 单用,抑或是二者联用,我们的目标均应是使用抑制 RAAS 的最大耐受剂量,以最大限度的发挥肾脏保护作用。

ARNI 是近二十年来慢性 HF 治疗领域的突破性药物。已有多项研究对比过 ARNI 与 ACEI/ARB 在心脏和肾脏方面的获益。ARNI 与 ACEI 对 HF 患者全球死亡率和发病率的前瞻性比较研究表明,无论患者是否有 CKD 或白蛋白尿水平如何,与依那普利相比,ARNI 使包括心血管死亡和 HF 住院在内的主要复合终点风险降低 20%,心源性猝死减少 20%^[27]。心肾保护 III 试验表明,ARNI 对肾功能和蛋白尿的影响与厄贝沙坦相似,但 ARNI 可进一步降低 CKD 患者的血压和心血管风险的生物标志物(肌钙蛋白 I 和 NT-ProBNP)^[28]。另一方面,研究表明,与 ACEI 和 ARB 相比,ARNI 可显著降低 HF 患者血肌酐(serum creatinine, Scr)水平升高及高钾血症风险^[33]。故对于 HF 症状较为突出的 CKD 患者,可以考虑使用 ARNI。

β 受体阻滞剂对 CKD 和 HFrEF 患者均有益。诸多临床试验已证实 HFrEF 患者长期使用 β 受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛等)能减轻症状、改善患者生活质量和左心室功能,显著降低病死率及 HF 住院风险,是治疗 HFrEF 患者的基石。但也有一些 β 受体阻滞剂,如阿替洛尔、纳多洛尔或索他洛尔经肾脏排泄,因此,不宜在进展中的 CKD 患者中使用这些药物。

除 ACEI 和 β 受体阻滞剂外,建议对所有 HFrEF 患者

使用 MRA(螺内酯或依普利酮)。已有研究证实 MRA 即使在联合 ACEI 和 ARB 治疗的情况下,即便是小剂量也具有明显的降压、减少蛋白尿以及保护心脏作用,可显著降低心血管死亡和 HF 住院风险。但螺内酯和依普利酮这两种甾体类 MRA 高钾血症发生率高,限制了这类药物在 CKD 中的临床应用。非奈利酮是新一代非甾体类 MRA,在近期公布的 III 期临床研究非奈利酮减少糖尿病肾脏疾病患者肾衰竭和疾病进展试验中,2 型糖尿病伴 CKD 患者在最大耐受剂量的 RAAS 抑制剂治疗的基础上,非奈利酮显著降低了 18% 的肾脏复合终点事件和 14% 的心血管复合终点事件风险,并且高钾血症发生率^[34]。这提示非甾体类 MRA 可能是一个能为 CKD 患者带来肾脏和心血管双重获益的药物。

在标准 RAAS 抑制的基础上,SGLT2 抑制剂在心肾保护方面显示出额外的益处,可改善 CKD 患者的心血管结局。达格列净预防慢性肾脏病不良结局(dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease, DAPA-CKD)研究是针对 CKD 患者的肾脏终点研究,其结果显示,达格列净与安慰剂相比,包括 eGFR 下降 ≥50%、进展至 ESRD、肾性或心血管死亡在内的主要终点风险显著降低 39%,肾脏特异性复合终点风险显著降低 44%,心血管复合终点风险显著降低 29%^[35]。而针对 HF 患者的 DAPA-HF 研究发现,达格列净在标准治疗(包括利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、β 受体阻滞剂和 MRA)的基础上可显著降低 26% 的心血管死亡和 HF 恶化风险,以及 17% 的全因死亡风险^[29]。目前已经公布的其他 SGLT2 抑制剂关于心血管安全性的研究同样证实 SGLT2 抑制剂具有良好的心血管获益。SGLT2 抑制剂的出现,打破了传统 HF 治疗的“金三角”,2021 年 ESC HF 指南将其与 ACEI/ARB/ARNI、β 受体阻滞剂和 MRA 作为 HF 的四联治疗。这也为 CKD-HF 的治疗提供了更多的证据。

此外,尽管利尿剂对临床结局的影响尚不清楚,利尿剂

仍被推荐用于有特征性充血症状和(或)体征的 HF 患者,以减轻 HF 症状、提高运动能力以及减少 HF 住院时间。CKD-HF 的水钠潴留和肺淤血会导致呼吸困难、运动耐受性差、多次入院和低生活质量。这些患者往往需要使用高剂量的利尿剂,以控制症状和提高生存率。常用的噻嗪类利尿剂可能无效,通常使用袢利尿剂,必要时与美托拉宗一起使用。静脉注射袢利尿剂可于急性失代偿性 HF 住院患者。一般认为,利尿剂可以改善由于右心压升高导致的肾静脉淤血和随后的肾功能不全,这是利尿剂对肾功能潜在的积极一面,但我们对这一判断知之甚少。无论如何,临床需要仔细调整利尿剂剂量,密切监测体重、电解质和 Scr 变化。需要指出,尽管临床上利尿剂普遍使用,但目前关于利尿剂的证据质量很差,其对发病率和病死率的影响尚未在随机对照试验中进行研究。值得注意的是,ARNI、MRA、SGLT2 抑制剂也可能具有利尿作用。

2. 药物治疗需要注意的一些问题 CKD 治疗过程中 Scr 的变化与不良结局关联不大。当 RAAS 抑制剂、ARNI 或 SGLT2 抑制剂开始使用时,肾小球滤过压的初始下降可能会降低肾小管滤过率并使 Scr 升高。然而,这些变化通常是瞬态的,但从长远来看,患者预后有所改善,且肾功能恶化的速度较慢。对于 RAAS 抑制剂、ARNI 或 SGLT2 抑制剂开始治疗时,肾功能的瞬态降低不应促使其中断,只要 Scr < 266 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L) 或 Scr 较基线升高 < 50% 或 eGFR 较基线下降 < 10%, 均被认为是可接受的^[3]。此外,几乎所有关于 HF 治疗的随机对照试验都排除了肾功能严重受损的患者,目前缺少关于这部分人群的直接证据,无法得出确切的结果。最近进行的一些临床试验中关于 eGFR 的截止值较低: DAPA-CKD 研究^[35] 为 $25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 恩格列净在射血分数降低的慢性 HF 患者中的结果^[30] 为 $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 维立西呱在射血分数降低的 HF 受试者中的全球研究为 $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ^[36]。针对严重肾功能受损合并 HF 患者的治疗,值得进一步探究。值得注意的是,HEpEF 在 CKD-HF 患者中更为常见,而目前已公布的针对 HEpEF 患者心血管结局的临床试验结果则指出 ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂、MRA、ARNI 等未能使患者明显获益^[37-39]。目前有关 SGLT2 抑制剂治疗 HEpEF 患者的研究正在进行中,SGLT2 抑制剂是否能改善 HEpEF 患者的预后,答案值得我们期待。

3. 透析治疗 血液透析和腹膜透析是公认的 ESRD 和 HF 患者的治疗方式。当内生肌酐清除率 < $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的 CKD 患者出现明显的 HF 症状以及肺水肿或严重外周水肿等容量过载体征,且存在利尿剂抵抗可以考虑行透析治疗^[11]。目前尚无比较血液透析和腹膜透析对 ESRD 和 HF 患者的随机临床试验。理论上来说,腹膜透析比常规血液透析更具优势,因其可更好地稳定血流动力学、保护残余肾功能以及清除中型尿毒症毒素等。但法国的一项前瞻性研究却指出腹膜透析较血液透析的死亡风险更为显著^[40]。当腹膜透析不能有效清除体内潴留的

水分和毒素时,可通过增加透析液葡萄糖浓度、缩短透析液存腹时间、增加透析液总剂量以增加腹膜透析超滤量、减轻容量负荷。若仍透析不充分,可能需要改用或联用血液透析。同样,当常规血液透析不充分时,则可能需要延长透析时间或增加透析频率以强化血液透析方案。多项研究表明,强化血液透析有助于改善患者左心室肥厚及 HF 症状^[41]。透析充分性是决定患者生存质量和生存时间的关键影响因素,目前关于透析治疗是否可以改善不良心血管结局仍存在争议,尚需更多研究来评估。

五、小结

CKD-HF 患者的发病率逐渐增加,目前对于 CKD-HF 尚无统一的诊断标准,需要结合典型症状、体征、生物学标志物、超声心动图等共同判断。针对 CKD-HF 发病过程中的危险因素进行早期预防和治疗有助于改善预后。SGLT2 抑制剂的出现,打破了传统 HF 治疗的“金三角”,SGLT2 抑制剂可能会与 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂和 MRA 一起,成为 HF 治疗的四大基石。但许多指导 HF 药物治疗的关键随机试验都排除了严重 CKD[eGFR < $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] 的患者,期待未来开发出这部分人群的干预措施,给患者带来更大程度的治疗获益。此外,目前关于透析治疗是否可以改善不良心血管结局仍存在争议,仍需更多前瞻性的、控制良好的研究来评估。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238-1252. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- [2] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 3-15. DOI: [10.1007/978-981-13-8871-2_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1).
- [3] House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1304-1317. DOI: [10.1016/j.kint.2019.02.022](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022).
- [4] Zhang LX, Zhao MH, Zuo L, et al. China kidney disease network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2020, 10(2): e97-e185. DOI: [10.1016/j.kisu.2020.09.001](https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.09.001).
- [5] Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, et al. Absolute rates of heart failure, coronary heart disease, and stroke in chronic kidney disease: an analysis of 3 community-based cohort studies[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(3): 314-318. DOI: [10.1001/jamacardio.2016.4652](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4652).
- [6] Rahman M, Xie DW, Feldman HI, et al. Association between chronic kidney disease progression and cardiovascular disease: results from the CRIC Study[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(5): 399-407. DOI: [10.1159/000368915](https://doi.org/10.1159/000368915).
- [7] Löfman I, Szummer K, Dahlström U, et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1606-1614. DOI: [10.1002/ehf.821](https://doi.org/10.1002/ehf.821).

- [8] Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(3): A4. DOI: [10.1053/j.ajkd.2017.01.036](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.036).
- [9] Fujii H, Kono K, Nishi S. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(6): 725-732. DOI: [10.1007/s10157-019-01718-5](https://doi.org/10.1007/s10157-019-01718-5).
- [10] Sun CY, Sung JM, Wang JD, et al. A comparison of the risk of congestive heart failure-related hospitalizations in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis - A retrospective propensity score-matched study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223336. DOI: [10.1371/journal.pone.0223336](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223336).
- [11] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368).
- [12] Colbert G, Jain N, de Lemos JA, et al. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(3): 515-529. DOI: [10.2215/CJN.03600414](https://doi.org/10.2215/CJN.03600414).
- [13] Research Group SPRITT, Lewis CE, Fine LJ, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(20): 1921-1930. DOI: [10.1056/NEJMoa1901281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901281).
- [14] Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, et al. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86)[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(3): 206-215. DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30003-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30003-6).
- [15] Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, et al. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 634-643. DOI: [10.2337/dc13-1545](https://doi.org/10.2337/dc13-1545).
- [16] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S83-S96. DOI: [10.2337/dc22-S006](https://doi.org/10.2337/dc22-S006).
- [17] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S125-S143. DOI: [10.2337/dc22-S009](https://doi.org/10.2337/dc22-S009).
- [18] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
- [19] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785. DOI: [10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9).
- [20] Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, et al. Are all erythropoiesis-stimulating agents created equal?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(8): 1369-1377. DOI: [10.1093/ndt/gfaa034](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa034).
- [21] Weir MR. Current and future treatment options for managing hyperkalemia[J]. *Kidney Int Suppl*, 2016, 6(1): 29-34. DOI: [10.1016/j.kisu.2016.01.005](https://doi.org/10.1016/j.kisu.2016.01.005).
- [22] Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4): 771-778. DOI: [10.1053/j.ajkd.2013.03.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.023).
- [23] Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e001363. DOI: [10.1161/JAHA.114.001363](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001363).
- [24] Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1): 151-156. DOI: [10.1016/j.ijcard.2011.12.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.056).
- [25] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383-1392. DOI: [10.1056/NEJMoa1313731](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731).
- [26] Eschaler R, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17): 1585-1593. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.04.086](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.086).
- [27] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004. DOI: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077).
- [28] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1505-1514. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818).
- [29] Vieira JL, Mehra MR. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 972-973. DOI: [10.1056/NEJMc1917241](https://doi.org/10.1056/NEJMc1917241).
- [30] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-reduced[J]. *Circulation*, 2021, 143(4): 310-321. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685).
- [31] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5): 511-518. DOI: [10.1093/eurjhf/hfs205](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs205).
- [32] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20): 1892-1903. DOI: [10.1056/NEJMoa1303154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154).
- [33] Spannella F, Giulietti F, Filippini A, et al. Effect of sacubitril/valsartan on renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3487-3496. DOI: [10.1002/ehf2.13002](https://doi.org/10.1002/ehf2.13002).
- [34] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229. DOI: [10.1056/nejmoa2025845](https://doi.org/10.1056/nejmoa2025845).

- [35] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816).
- [36] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893. DOI: [10.1056/NEJMoa1915928](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928).
- [37] Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, et al. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(8): 1187-1193. DOI: [10.1016/j.amjcard.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.009).
- [38] Yamamoto K, Origasa H, Hori M, et al. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(1): 110-118. DOI: [10.1093/eurjhf/hfs141](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs141).
- [39] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620. DOI: [10.1056/NEJMoa1908655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655).
- [40] Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, et al. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(9): 970-977. DOI: [10.1038/ki.2011.233](https://doi.org/10.1038/ki.2011.233).
- [41] McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, et al. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5): S5-S14. DOI: [10.1053/j.ajkd.2016.05.025](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.025).

(收稿日期: 2022-03-30)