

心肾综合征的研究现状及进展

单泓达¹, 刘宇鹏^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院急诊科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2025年10月18日; 录用日期: 2025年11月11日; 发布日期: 2025年11月21日

摘要

心肾综合征(Cardiorenal Syndrome, CRS)是指一组复杂的双向病理生理途径, 涉及心脏和肾脏功能障碍。超过60%的ADHF住院患者患有慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease); 而CKD的存在又会显著增加ADHF患者的死亡和心血管事件风险, 二者相互影响, 形成恶性循环。CRS病理生理机制复杂, 涉及血流动力学、神经激素、炎症及氧化应激等多重途径。本文旨在系统回顾CRS的分类、病理机制、诊断生物标志物及治疗策略等方面的研究现状与最新进展, 以期为临床实践和未来研究方向提供参考。

关键词

心肾综合征, 病理生理学, 生物标志物

Research Status and Progress of Cardiorenal Syndrome

Hongda Dan¹, Yupeng Liu^{2*}

¹Department of Postgraduate, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Emergency Department, First Hospital of Qinghuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: October 18, 2025; accepted: November 11, 2025; published: November 21, 2025

Abstract

Cardiorenal syndrome (CRS) represents a complex set of bidirectional pathophysiological pathways involving dysfunction of both the heart and kidneys. Chronic kidney disease (CKD) is present in over 60% of patients hospitalized for acute decompensated heart failure (ADHF). Conversely, the presence of CKD significantly increases the risk of mortality and cardiovascular events in ADHF patients, creating a vicious cycle where each condition exacerbates the other. The pathophysiology of CRS is

*通讯作者。

文章引用: 单泓达, 刘宇鹏. 心肾综合征的研究现状及进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 2004-2009.

DOI: 10.12677/acm.2025.15113312

multifaceted, involving hemodynamic derangements, neurohormonal activation, inflammation, and oxidative stress, among other pathways. This article aims to provide a systematic review of the current research and recent advances in the classification, pathological mechanisms, diagnostic biomarkers, and therapeutic strategies for CRS, with the goal of informing clinical practice and guiding future research directions.

Keywords

Cardiorenal Syndrome, Pathophysiology, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肾交互作用(Cardiorenal Crosstalk)是维持人体内环境稳定的关键环节。心肾综合征(CRS)的概念自2004年由ADHF工作组首次明确定义,并在2008年经急性透析质量倡议(ADQI)专家共识完善后,已成为心血管和肾脏病学领域的研究热点。根据原发器官和病程,CRS被系统地分为5种亚型,这种分型有助于理解其异质性并指导个体化治疗。尽管诊断和治疗手段不断进步,CRS患者的发病率和死亡率依然居高不下,凸显了对其深入研究的迫切性。本文旨在全面梳理CRS领域的最新文献,对其病理机制、诊断方法和治疗策略进行综述,并展望未来研究方向。

2. 关于 CRS 的分型与定义共识

首先,Ronco 等人(2008)在 ADQI 共识会议上首次提出了经典的 5 型分法:I 型为急性心肾综合征(acute cardio-renal syndrome),即急性心功能障碍(如急性失代偿性心力衰竭、急性冠脉综合征)导致的急性肾损伤;II 型为慢性心肾综合征(chronic cardio-renal syndrome),即慢性心功能障碍(如慢性心力衰竭、先天性心脏病)导致的慢性肾损伤;III 型为急性肾心综合征(acute reno-cardiac syndrome),即急性肾损伤(如急性肾小管坏死、急性肾小球疾病)导致的急性心功能障碍;IV 型为慢性肾心综合征(chronic reno-cardiac syndrome),即慢性肾脏病(如慢性肾小球或间质病变)导致的心功能障碍;V 型为继发性心肾综合征(secondary cardio-renal syndrome),即全身性疾病(如脓毒血症、糖尿病)导致的心、肾功能同时发生障碍[1][2]。该分型方法的核心贡献在于明确了心肾之间相互影响的“方向性”和“时间性”,为后续研究提供了统一的框架。此后,许多研究均验证了此分型在预测患者预后方面的价值,例如,Bagshaw 等人(2010)的一项多中心观察性研究 3 (n = 321)发现,与 2 型 CRS 患者相比,1 型 CRS 患者的院内死亡率显著更高,强调了区分急性与慢性过程的重要性[3]。

3. 关于 CRS 的病理生理机制研究

3.1. 血流动力学与灌注异常

关于心肾综合征的血流动力学机制,研究共识已从传统关注的心输出量不足,转向强调静脉充血的核心作用。在 I 型 CRS 中,急性肾损伤的主要机制是静脉充血,中心静脉压(CVP)升高才是肾功能恶化的关键预测因子;在 II 型 CRS 中,慢性心输出量下降与肾灌注长期不足是慢性肾损伤的基础;在 III 型 CRS 中,急性肾损伤通过液体潴留、电解质紊乱和炎症反应,从而诱发急性心衰,常见于急性肾小管坏

死; 在 IV 型 CRS 中, 慢性肾病导致的高血压、电解质紊乱和贫血等病理生理变化会长期影响心功能; 在 V 型 CRS 中, 如脓毒症相关 CRS, 其机制涉及系统性炎症、氧化应激及微循环障碍, 心肾同时受损。总而言之, 心肾综合征各分型的核心驱动机制各异: I 型重在后负荷(静脉充血), II 型源于低灌注, III、IV 型始于肾脏原发损伤, V 型则由共同的外部打击所致。这一机制共识为临床精准鉴别分型、制定针对性治疗策略提供了关键的理论基础[4] [5]。

3.2. 神经激素与炎症

CRS 1 型(急性心肾综合征)的机制核心在于心输出量骤降导致的肾灌注不足和中心静脉压升高造成的肾静脉充血, 前者会强烈激活交感神经系统(SNS)和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS), 导致肾血管剧烈收缩; 后者则直接升高肾间质压力, 压迫肾单位并降低肾小球滤过率(GFR), 这两种情况均会触发急性炎症反应, 协同加剧心肾损伤[6]。CRS 2 型(慢性心肾综合征)的核心病理机制是持续性的神经激素激活(SNS/RAAS)和慢性低度炎症。这种“细胞因子风暴”及长期的 Ang II 和醛固酮暴露, 直接促进心脏与肾脏的纤维化和重构, 形成恶性循环, 当原发病灶在肾脏时, 则表现为肾心综合征[7]。CRS 3 型(急性肾心综合征)指急性肾损伤(AKI)引发急性心功能不全。AKI 通过容量超负荷引发急性心衰, 同时, 积聚的尿毒症毒素和全身性炎症因子具有直接的心肌抑制和致心律失常作用, 并通过氧化应激机制损伤心肌细胞。CRS 4 型(慢性肾心综合征)是慢性肾病(CKD)导致心血管疾病和慢性心衰, 其机制更为多元。除了持续的 RAAS 激活和高血压外, CKD 相关的慢性炎症、矿物质 - 骨异常(如升高的 FGF-23)以及肾性贫血共同作用, 促进左心室肥厚、动脉粥样硬化和心肌纤维化。CRS 5 型(继发性心肾综合征)体现了全身性疾病如何同时打击心肾。以脓毒症为例, 失控的全身性炎症反应(“细胞因子风暴”)是首要元凶, 它直接损害心肌细胞与肾小管, 并引起血管舒张、微循环障碍和凝血激活, 导致心肾灌注不足和功能同时衰竭[8]。

3.3. 代谢紊乱

近年来, 代谢紊乱作为心肾综合征的一个重要并行机制, 尤其在 II 型与 IV 型 CRS 中更为突出, 在 II 型 CRS 中, 慢性心衰本身即是一种代谢性疾病, 心肌细胞从传统的脂肪酸氧化转向效率较低的葡萄糖酵解, 这一代谢重构不仅导致心脏能量匮乏, 还使得全身脂质代谢紊乱。循环中游离脂肪酸水平升高, 进而促进脂肪在异位器官(如肾脏)沉积, 引发肾小管上皮细胞脂毒性, 加剧氧化应激与线粒体功能障碍, 加速肾脏纤维化进程。而在 IV 型 CRS 中, 慢性肾脏病(CKD)固有的代谢紊乱占据了主导地位, CKD 患者普遍存在胰岛素抵抗与葡萄糖耐受不良, 这为心血管疾病的发生提供了基础[9]。此外, 新兴研究揭示了远端器官代谢物在 CRS 中的媒介作用。Tang 与 Hazen (2021)重点探讨了肠道菌群衍生代谢物 TMAO 的作用。他们的临床和基础研究证实, TMAO 不仅能促进动脉粥样硬化, 还能直接诱导肾脏纤维化, 这为“肠 - 心 - 肾轴”理论提供了坚实的代谢物纽带, 极大地拓展了对 CRS 系统性本质的认识[10]。

4. 关于 CRS 诊断的传统与新型生物标志物研究

4.1. 利钠肽监测容量变化的不确定性

在心肾综合征的诊疗框架下, 利钠肽系统作为容量评估工具存在重要的临床局限性。虽然 B 型利钠肽(BNP)和 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)是心室容量负荷和室壁应力的敏感生物标志物, 但在心肾综合征这一特殊病理生理环境中, 其解读需格外谨慎。首先, 肾功能不全是影响利钠肽水平的关键混杂因素——由于约 50%的 BNP 和全部 NT-proBNP 通过肾脏清除, 肾功能下降会导致其水平升高, 而这种升高与心脏负荷并不直接相关。研究表明, 肾小球滤过率每下降 10 mL/min, NT-proBNP 水平可升高约 20%, 这使得在合并肾功能不全的心肾综合征患者中, 单纯依靠利钠肽水平评估容量状态可能导致误

判[11]。

心肾综合征中的容量分布异常进一步增加了利钠肽解读的复杂性。这类患者可能同时存在血管内容量过负荷和组织间液积聚, 而利钠肽主要反映的是血管内容量状态。临床上常见到利钠肽水平与临床表现不完全相符的情况: 部分患者尽管利钠肽水平显著升高, 但实际有效循环血量可能不足; 而某些以组织水肿为主要表现的患者, 其利钠肽水平却可能相对正常。

因此, 在心肾综合征的容量管理中, 利钠肽应作为动态观察指标而非绝对判断标准。临床决策时需要结合详细的体格检查、影像学评估、体液平衡监测和其他生物标志物, 建立多维度的评估体系, 才能实现对容量状态的精准判断和个体化治疗。

4.2. 血肌酐监测肾功能恶化的不确定性

在心肾综合征的诊断和治疗过程中, 血清肌酐作为评估肾功能的常规指标, 存在明显的局限性, 主要问题在于其敏感性不足以及滞后效应。当心输出量急剧下降导致肾灌注减少时, 肾小球滤过率已显著降低, 但血肌酐水平的升高需要 24~72 小时才能达到平台期, 这会延误急性肾损伤的早期识别[12]。最重要的是, 血肌酐升高仅反映肾小球滤过功能下降, 却无法区分可逆的肾前性氮质血症与已发生结构性损伤的急性肾小管坏死, 这种关键信息的缺失可能导致临床治疗决策陷入困境——医生可能因担心血肌酐升高而限制利尿剂使用, 反而加重容量负荷, 形成治疗悖论。因此, 在心肾综合征的管理中, 必须结合尿液检查、新型肾损伤标志物和血流动力学监测等多项指标进行综合评估, 才能突破血肌酐的局限, 实现精准治疗。

4.3. 新型标志物的崛起

传统生物标志物如利钠肽和血肌酐在心肾综合征的诊断与管理中存在明显局限性, 亟需更敏感、特异的评估指标。近年来, 多项研究聚焦于以下新型标志物:

- NGAL、KIM-1、IL-18: 在 I 型与 III 型 CRS 中可早期识别肾小管损伤[13] [14];
- Galectin-3、ST2: 在 II 型与 IV 型 CRS 中与心肌纤维化、慢性心衰进展密切相关[15] [16];
- TMAO、吡啶硫酸盐: 作为肠源性代谢物, 在 V 型 CRS 中尤为显著, 提示微生态 - 心肾交互;

单一标志物难以覆盖 CRS 的复杂机制, 未来应构建基于多组学(蛋白、代谢、基因组)+ 临床参数 + 影像特征的整合模型。例如, 在 I 型 CRS 中, 可联合 NT-proBNP、NGAL、CVP 与肺部超声评分构建早期预警模型。此外, “治疗反应型标志物”(如 SGLT2 抑制剂反应相关的代谢物谱)正成为新趋势, 有望实现“分型 + 标志物”驱动的个体化治疗。

5. 关于 CRS 的治疗策略研究

目前 CRS 的治疗管理仍充满挑战, 缺乏特异性疗法, 当前策略集中于优化现有心衰治疗与探索新型药物。

5.1. 药物治疗的重大突破

在药物治疗方面, SGLT2 抑制剂(如达格列净、恩格列净)最初用于降糖, 近年来在 CRS 治疗中取得突破, 其作用机制包括:

- 血流动力学改善: 减少肾小球内压, 改善肾灌注
- 神经激素调节: 抑制 RAAS 活性, 降低交感神经张力
- 抗炎与抗氧化: 减少 IL-6、CRP 等炎症因子
- 代谢调节: 减少 TMAO 生成, 改善心肌能量代谢

- 心肌纤维化抑制: 通过抑制 TGF- β /Smad 通路延缓心室重构

在 I 型与 II 型 CRS 中, SGLT2 抑制剂可显著降低心衰住院率与肾功能恶化风险; 在 IV 型 CRS 中, 其延缓肾功能进展的效应尤为显著[17]。

5.2. 其他新型药物进展

1) 非甾体类 MRA (如非奈利酮): 在 IV 型 CRS 中表现出显著的心肾保护作用, 尤其适用于糖尿病合并 CKD 患者;

2) ARNI (如沙库巴曲/缬沙坦): 在 I 型与 II 型 CRS 中可改善心室重构, 降低 NT-proBNP 水平;

3) GLP-1 受体激动剂: 在 V 型 CRS 中可改善代谢状态, 间接保护心肾功能;

4) 抗炎药物(如 IL-1 β 抑制剂卡那单抗): 在 I 型与 III 型 CRS 中探索中, 初步显示可减少炎症驱动的心肾损伤。

5.3. 器械与容量管理策略

在器械治疗方面, 超滤治疗被用于缓解顽固性液体超负荷。Bart 等人(2012)进行的 UNLOAD 随机对照试验表明, 对于高容量负荷的心力衰竭患者, 早期超滤治疗比大剂量利尿剂能更有效地清除液体并减少再住院率[18]。然而, Costanzo 等人(2017)的 AVOID-HF 试验也指出, 超滤并非适用于所有患者, 需严格筛选以避免过度脱水导致肾功能进一步恶化[19]。

6. 小结与展望

心肾综合征是一种具有高度异质性和复杂病理生理联系的临床综合征。近年来, 在其分型、机制、生物标志物和治疗方面均取得了重要进展。为了更好地完善 CRS 的治疗手段, 未来研究应聚焦于以下几个具体方向:

1) 构建基于机器学习整合临床、影像与多组学数据的 CRS 分型特异性早期预警模型, 从而实现可以提前预防的成效。

2) 开展以 CVP 或特定生物标志物(如 NGAL + TMAO)为指导的容量管理策略的多中心 RCT, 降低急性肾损伤发生率和改善临床预后。

3) 探索 SGLT2 抑制剂在不同 CRS 分型中的机制差异与疗效预测因子, 为不同分型患者实现精准治疗提供关键科学依据。

4) 开发“治疗反应型生物标志物”平台, 实现 CRS 的个体化与动态治疗调整, 显著提升治疗应答率并避免无效医疗。

参考文献

- [1] Ronco, C., Haapio, M., House, A.A., Anavekar, N. and Bellomo, R. (2008) Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 1527-1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
- [2] Ronco, C., McCullough, P., Anker, S.D., Anand, I., Aspromonte, N., Bagshaw, S.M., et al. (2009) Cardio-Renal Syndromes: Report from the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal*, **31**, 703-711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>
- [3] Cruz, D.N., Bagshaw, S.M., Ronco, C. and Ricci, Z. (2010) Acute Kidney Injury: Classification and Staging. In: Ronco, C., et al., Eds., *Contributions to Nephrology*, S. Karger AG, 24-32. <https://doi.org/10.1159/000313717>
- [4] Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G.S., Sokos, G., Taylor, D.O., Starling, R.C., et al. (2009) Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 589-596. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>
- [5] Bock, J.S. and Gottlieb, S.S. (2010) Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation*, **121**, 2592-2600.

- <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.886473>
- [6] Vallon, V., Mühlbauer, B. and Osswald, H. (2006) Adenosine and Kidney Function. *Physiological Reviews*, **86**, 901-940. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2005>
- [7] Lee, C.Y.W. and Burnett, J.C. (2007) Natriuretic Peptides and Therapeutic Applications. *Heart Failure Reviews*, **12**, 131-142. <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9016-3>
- [8] Chen, D., Assad-Kottner, C., Orrego, C. and Torre-Amione, G. (2008) Cytokines and Acute Heart Failure. *Critical Care Medicine*, **36**, S9-S16. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000297160.48694.90>
- [9] Sebastian, S.A., Padda, I. and Johal, G. (2024) Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A State-of-the-Art Review. *Current Problems in Cardiology*, **49**, Article ID: 102344. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102344>
- [10] Zhang, J., Zhu, P., Li, S., Gao, Y. and Xing, Y. (2023) From Heart Failure and Kidney Dysfunction to Cardiorenal Syndrome: TMAO May Be a Bridge. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1291922. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1291922>
- [11] Yang, W., Fahim, M. and Johnson, D.W. (2020) Pathophysiology and Significance of Natriuretic Peptides in Patients with End-Stage Kidney Disease. *Clinical Biochemistry*, **83**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.05.013>
- [12] Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L. and Palevsky, P. (2004) Acute Renal Failure—Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, **8**, R204-R212. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
- [13] Ahmad, T., Jackson, K., Rao, V.S., Tang, W.H.W., Brisco-Bacik, M.A., Chen, H.H., Felker, G.M., Hernandez, A.F., O'Connor, C.M., Sabbiseti, V.S., *et al.* (2018) Worsening Renal Function in Patients with Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated with Tubular Injury. *Circulation*, **137**, 2016-2028.
- [14] Rao, V.S., Ahmad, T., Brisco-Bacik, M.A., Bonventre, J.V., Wilson, F.P., Siew, E.D., *et al.* (2019) Renal Effects of Intensive Volume Removal in Heart Failure Patients with Preexisting Worsening Renal Function. *Circulation: Heart Failure*, **12**, e005552. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005552>
- [15] Bellos, I., Marinaki, S., Lagiou, P. and Benetou, V. (2024) Galectin-3 in Chronic Kidney Disease. *Clinica Chimica Acta*, **559**, Article ID: 119727. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119727>
- [16] Sabapathy, V., Price, A., Cheru, N.T., Venkatadri, R., Dogan, M., Costlow, G., *et al.* (2024) ST2+ T-Regulatory Cells in Renal Inflammation and Fibrosis after Ischemic Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **36**, 73-86. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000471>
- [17] Myhre, P.L., Vaduganathan, M., Claggett, B., Packer, M., Desai, A.S., Rouleau, J.L., *et al.* (2019) B-Type Natriuretic Peptide during Treatment with Sacubitril/Valsartan. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 1264-1272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.018>
- [18] Bart, B.A., Goldsmith, S.R., Lee, K.L., Givertz, M.M., O'Connor, C.M., Bull, D.A., *et al.* (2012) Ultrafiltration in De-compensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **367**, 2296-2304. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1210357>
- [19] Costanzo, M.R., Ronco, C., Abraham, W.T., Agostoni, P., Barasch, J., Fonarow, G.C., *et al.* (2017) Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 2428-2445. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.528>