

规范与解读

DOI:10.19538/j.cnki.1007-3598.2023.03.0107

《中国透析患者慢性心力衰竭管理指南》解读

孙雪峰

摘要:《中国透析患者慢性心力衰竭管理指南》针对透析患者的心力衰竭诊断、危险因素管理、血液透析管理、腹膜透析管理、药物管理及其他管理等问题做了系统介绍。但是,笔者基于目前研究证据进行分析,认为该指南在N末端B型利钠肽前体评估、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂疗效、降压治疗、贫血治疗、医疗器械治疗等方面存在问题。文章对此进行解读并提出推荐意见,以指导临床医生正确认识该指南,避免机械照搬执行,保障医疗安全。

关键词:透析;慢性心力衰竭;N末端B型利钠肽前体;血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;指南;解读

中图分类号:R692 **文献标识码:**A

Interpretation of Guidelines for the management of chronic heart failure in dialysis patients in China. SUN Xue-feng. Department of Nephrology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, State Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Disease, Beijing 100853, China
E-mail: xfssun@126.com

Abstract: "Guidelines for the management of chronic heart failure in dialysis patients in China" systematically introduces the diagnosis of heart failure, management of risk factors, management of hemodialysis, management of peritoneal dialysis, management of drugs and other. However, this guideline has some problems with respect to evaluation of N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP), efficacy of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, antihypertensive and anemia treatment, treatment with medical devices, and other aspects. This paper interprets these issues based on current research evidence and puts forward recommendations, aiming to guide clinicians to correctly understand the guidelines and avoid stereotyped implementation in order to guarantee clinical safety.

Keywords: dialysis; chronic heart failure; N-terminal pro-B type natriuretic peptide; angiotensin receptor neprilysin inhibitor; guideline; interpretation

慢性心力衰竭是透析患者常见的并发症和死亡病因。432例透析患者平均随访41个月的前瞻性多中心队列研究中,开始透析治疗时31%的患者合并心力衰竭,透析过程中25%患者新发心力衰竭,基线合并心力衰竭患者中56%患者随访期间复发;基线合并心力衰竭患者的中位生存期为36个月,而无心力衰竭患者为62个月^[1]。2020年日本维持性透析患者的第一位死亡病因为心力衰竭,占全部死亡病因的22.4%^[2]。2022年《中华肾脏病杂志》发表了中华医学会肾脏病学分会和中关村肾病血液净化创新联盟制定的《中国透析患者慢性心力衰竭管理指南》(简称指南),针对透析患者的心力衰竭诊

断、危险因素管理、血液透析(hemodialysis, HD)管理、腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)管理、药物管理及其他管理等问题做了系统介绍^[3]。但是,笔者认为该指南在N末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)评估、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)疗效、降压治疗、贫血治疗、医疗器械治疗等方面的论述存在问题。本文基于目前研究证据进行解读,提出推荐意见,目的在于指导临床医生正确认识该指南,有效诊治HD患者合并的慢性心力衰竭,保障医疗安全。

1 B型利钠肽(B type natriuretic peptide, BNP)和NT-proBNP对诊断透析患者心力衰竭的临床价值尚未确定

1.1 BNP和NT-proBNP是非透析患者合并急性心力衰竭以及排除慢性心力衰竭的标志物,但不能作

基金项目:国家自然科学基金面上项目(92049103)

作者单位:解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部 肾脏疾病国家重点实验室 慢性肾病国家临床医学研究中心,北京 100853
电子信箱:xfssun@126.com

为慢性心力衰竭的诊断标准。多部国内外临床实践指南推荐BNP和NT-proBNP作为心力衰竭首选血清标志物^[4-6]。NT-proBNP国际专家共识指出NT-proBNP ≥ 300 ng/L诊断急性心力衰竭的准确率优于临床诊断;NT-proBNP < 125 ng/L可排除慢性心力衰竭,但NT-proBNP ≥ 125 ng/L不适合作为慢性心力衰竭的诊断标准^[7]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南》建议BNP < 35 ng/L或NT-proBNP < 125 ng/L作为排除慢性心力衰竭的标准^[5]。

1.2 HD患者的多种病理生理机制均影响血BNP和NT-proBNP水平。心室容积扩张和压力负荷增加导致心室隔膜心肌细胞受到牵拉刺激后,首先分泌B型利钠肽原前体,随后形成的B型利钠肽原(pro-B-type natriuretic peptide, proBNP)在内切酶的作用下裂解为具有利钠、利尿、扩血管等生物活性的BNP和无生物活性的NT-proBNP。但是,BNP基因转录受多种病理生理刺激诱导,包括机械性心肌拉伸、压力超载、缺血、促炎细胞因子(白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子 α)、 α -和 β -肾上腺素能激动剂(交感神经过度活跃)和血管活性因子(内皮素-1和血管紧张素II)^[8]。24例严重脓毒血症或脓毒血症休克患者和51例急性失代偿性心力衰竭患者的观察性研究结果显示,尽管两组患者之间存在显著的血流动力学差异,但血清BNP和NT-proBNP水平无明显差异,提示血清BNP和NT-proBNP可能不能用于严重脓毒症或脓毒症休克患者的充血性心力衰竭的诊断^[9]。而众所周知,HD患者广泛存在微炎症状态、交感神经活性增强和内皮素-1和血管紧张素II水平升高,这些均是血BNP和NT-proBNP水平升高的病理生理机制。

1.3 血BNP和NT-proBNP水平不能确切反映HD患者的容量状态。HD治疗期间血BNP或NT-proBNP浓度的变化与超滤量、血压变化或体重变化之间无明显相关。纳入31例不合并心力衰竭HD患者的观察性研究结果显示,基线血浆BNP、NT-proBNP和proBNP水平显著升高,并与左心房直径和左心室质量指数显著相关;但血液透析滤过治疗后BNP、NT-proBNP和proBNP水平分别显著下降39%、59%和36%,并且下降程度与液体清除或体重下降无关^[10]。62例维持性HD患者的横断面研究结果显示,合并左心室功能不全的患者中血清NT-proBNP与液体超载和外周水肿分级显著相关,但不

合并左心室功能不全患者中则没有相关性^[11]。

1.4 HD治疗模式影响患者血BNP和NT-proBNP水平。BNP分子量为3.5 ku,NT-proBNP分子量为8.5 ku;因此不同透析模式影响患者的血BNP和NT-proBNP水平。31例HD患者随机交叉对照研究结果显示,低通量HD治疗期间,血清NT-proBNP水平显著增加,而血清BNP显著下降;高低通量HD或血液透析滤过治疗期间,血清NT-proBNP和BNP水平均显著下降^[12]。纳入7项观察性研究、270例维持性HD患者个体数据的荟萃分析表明,HD前后血NT-proBNP水平无明显变化(MD 79.27, 95% CI -331.17~489.70, $I^2=0.0\%$);4项血液透析滤过研究中,有3项研究结果显示血液透析滤过后血NT-proBNP浓度显著增加,1项研究显著降低^[13]。

1.5 不同检测方法、不同检测机构以及不同血液样本影响BNP和NT-proBNP的检测结果。130家实验室对72个研究样本进行的6706个检测结果(BNP 3260个,NT-proBNP 3446个)数据分析显示,BNP检测的平均总变异性(43.0CV%)显著高于NT-proBNP(8.7CV%);其中不同检测方法导致的差异:BNP为39.9 CV%,NT-proBNP为5.8CV%;同一检测方法不同检测机构导致的差异:BNP为16.0 CV%,NT-proBNP为6.5CV%;EDTA抗凝血浆与血清或肝素抗凝血浆比较,BNP检测数值存在显著差别($P=0.0066$),但对NT-proBNP的结果差异无统计学意义($P=0.7688$);本研究结果提示,血NT-proBNP的检测稳定性优于血BNP,更适合不同医疗机构检测结果的横向比较^[14]。

1.6 指南关于BNP和NT-proBNP诊断心力衰竭的问题。(1)该指南针对的是慢性心力衰竭患者,但混淆了BNP和NT-proBNP对急性、慢性心力衰竭诊断的不同临床意义。(2)该指南提出“建议以达到干体重时的NT-proBNP作为透析患者心力衰竭诊断的主要生物标志物”;并给出两项证据:①“NT-proBNP比BNP更能预测心力衰竭”;依据是190例3~5期CKD非透析患者的横断面研究,这项研究中血浆NT-proBNP检测心力衰竭的受试者工作特征曲线下面积为0.86(95% CI 0.81~0.91),大于血浆BNP的0.7(95% CI 0.63~0.78),但关于NT-proBNP和BNP预测因素的多元回归分析显示,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)影响血浆NT-proBNP的标准化 β (β -0.468, 95% CI

-0.036~-0.019, $P<0.001$)高于血浆BNP(β 0.070, 95% CI -0.005~0.011, $P=0.48$);提示与血浆BNP比较,血浆NT-proBNP更易受肾功能的影响^[15]。并且,多项研究数据表明NT-proBNP与蛋白质能量消耗和营养不良相关^[16]。②“NT-proBNP半衰期(60~90 min)长于BNP(20 min),且前者在血浆中的浓度也高于后者,更便于临床检测”,依据是前述的24例严重脓毒血症或脓毒血症休克患者和51例急性失代偿性心力衰竭患者的观察性研究,但是,引用的证据与该指南描述的内容关联性较小^[9]。

1.7 血BNP和NT-proBNP诊断HD患者合并慢性心力衰竭的推荐意见 综上所述,HD患者的血BNP和NT-proBNP水平受多种因素影响,不能确切反映容量状态,也不能作为慢性心力衰竭的诊断标准;但是,40例24个月内无心力衰竭症状的透析患者前瞻性、纵向、观察性队列研究表明,连续血浆NT-proBNP浓度监测可能有助于早期识别心脏功能随时间恶化的患者^[17]。

因此,笔者基于上述试验证据,参照2009版牛津大学循证医学中心的证据分级和推荐强度标准^[18];提出血BNP和NT-proBNP诊断HD患者合并慢性心力衰竭的推荐意见:单纯血BNP和NT-proBNP水平不能作为HD患者合并慢性心力衰竭的诊断标准,但评估HD患者血NT-proBNP水平的影响因素基础上,动态监测血NT-proBNP有助于早期识别HD患者心功能的变化(B, 2c)。

2 ARNI治疗HD患者高血压和心力衰竭的有效性和安全性尚缺乏有效证据

2.1 ARNI治疗透析患者高血压的有效性证据不足

指南认为“ARNI可能使其成为透析患者未来血压控制的新选择”,依据仅有一项18例维持性HD患者前瞻性、单臂试验结果,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素II-1型受体阻断剂(angiotensin II receptor-1 blocker, ARB)停用3 d后更换为ARNI,并经过剂量滴定后有效降低居家平均坐位收缩压和舒张压^[19]。但该指南提供的其他两项ARNI治疗透析患者的试验结果显示,ARNI治疗后血压均无显著变化^[20-21]。

2.2 ARNI治疗透析患者心力衰竭的有效性及安全性证据不足 对于透析患者合并射血分数降低型

心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)或射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF),该指南推荐意见“对于能够耐受ACEI或ARB治疗的透析伴HFrEF患者,建议使用ARNI替代ACEI或ARB进一步控制心力衰竭症状、改善心肌重构;对于透析伴HFrEF患者,起始治疗可考虑使用ARNI,以减少短期不良事件的风险并简化管理流程;对于透析伴射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)患者,建议采取 β 受体阻滞剂联合ACEI/ARB/ARNI治疗”。提供的ARNI治疗透析患者的证据仅两项:(1)“一项在PD患者中开展的回顾性研究为ARNI在透析伴HFpEF患者中应用的安全性和有效性提供了直接证据”;但这项研究是21例合并HFpEF的持续不卧床PD患者单臂观察性回顾性研究,ARNI治疗后仅心率和NT-proBNP水平显著降低,其中6例患者症状和体征缓解,但是ARNI治疗后的患者血压、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)I/T、肌酸激酶以及纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)等级评分、超声心动和胸部X线的各项参数均无明显变化^[21]。如前所述,血NT-proBNP水平受多种因素影响,不能确切反映透析患者心功能状态;因此笔者认为该项研究不足以证实ARNI可改善透析患者的心功能。(2)另一项证据是23例合并HFrEF的HD或PD患者单臂回顾性观察性研究,ACEI或ARB更换为ARNI后,高敏cTnT显著降低、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)显著增加,14例非缺血性心脏病患者的可溶性生长刺激表达基因2(soluble growth stimulation expressed gene 2, ST2)显著降低,但患者心率和血压无显著变化,17%和4%的患者出现症状性低血压和头晕^[20];因此,笔者认为该研究不能证实ARNI治疗合并心力衰竭透析患者的安全性。并且,前述的18例维持性HD患者前瞻性、单臂试验结果显示,将ACEI或ARB更换为ARNI后也仅仅出现血NT-proBNP水平降低,同样心脏超声心动图的左室心肌重塑以及收缩功能与舒张功能的指标均无明显改善^[19]。

2.3 指南描述与原文有出入 该指南描述“在2019年KDIGO会议共识中,沙库巴曲缬沙坦已被列为治疗HFrEF合并慢性肾脏病的基石药物,并被认为是可用于合并HFrEF的透析患者”。但是,KDIGO会议

共识中没有任何关于ARNI用于合并HFrEF透析患者的相关描述^[22]!

2.4 从ARNI药理机制上,ARNI可能不适合应用于透析患者 ARNI是沙库巴曲/缬沙坦的复方制剂。沙库巴曲抑制脑啡肽酶,减少利钠肽、缓激肽、P物质、肾上腺髓质素、血管紧张素Ⅱ和内皮素-1的降解从而发挥作用,包括:(1)增强利钠肽促进一氧化氮(NO)生成、减少肾素释放和抑制醛固酮的合成和释放、抗纤维化、抑制交感神经活性、抗心肌肥大作用以及增加肾小球滤过率的作用;(2)升高缓激肽水平而增强NO介导的血管舒张;(3)增加缓激肽和P物质水平而增加血管通透性(可能是ARNI潜在副反应);(4)增加肾上腺髓质素减少外周儿茶酚胺释放;(5)增加血管紧张素Ⅱ和内皮素-1水平,促进血管收缩和组织纤维化;(6)抑制脑啡肽酶可促进血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素1-7介导的激活Mas受体产生的血管扩张、抗增殖和利钠的作用;而ARNI组方中的缬沙坦则通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)活性,拮抗沙库巴曲增强RAAS的作用;因此ARNI促进水钠排泄、扩张血管、降低血压、抑制交感神经活性以及抗纤维化和抗心肌肥大作用,可有效治疗心力衰竭,并具有改善肾功能作用^[23]。

但有研究表明,HD患者血清BNP浓度显著增加,即使不合并心力衰竭HD患者的血清BNP浓度也显著增加^[10,24];而纳入22项随机试验、38 064例失代偿性心力衰竭患者的荟萃分析结果显示,高剂量重组人脑利钠肽(奈西立肽)显著降低全身血管阻力和收缩压^[25];纳入5项随机试验、1269例急性心力衰竭患者的荟萃分析结果显示,无论奈西立肽的标准剂量、低剂量还是高剂量均显著增加肾功能恶化风险^[26];提示血BNP高浓度可能增加HD患者的透析低血压和残肾功能丢失的风险。HD过程中患者血液与透析器和管路膜材料接触可激活凝血因子Ⅻ,进而激活激肽释放酶/激肽系统导致缓激肽生成增多;而持续的活化凝血因子Ⅻa介导的缓激肽生成可能导致患者的高血压,增加心血管疾病和超敏反应的风险^[27]。透析患者P物质水平与瘙痒和偏头痛密切相关^[28-30]。HD患者肾上腺髓质素和内皮素-1水平显著增加,且肾上腺髓质素血浆浓度是全因死亡($RR\ 9.94, 95\%CI\ 3.14\sim32$)和心血管病死(RR

$34.87, 95\%CI\ 5.58\sim217$)的有力预测因子^[31]。

因此,HD患者的血清BNP、缓激肽、P物质、肾上腺髓质素和内皮素-1水平已经处于高水平,并且与患者的不良事件相关;给与ARNI后进一步增加这些因子的血循环水平,可能不会给患者带来获益,并且沙库巴曲增强RAAS的作用,也可降低RAAS抑制剂的治疗效果。

2.5 HD患者应用ARNI的推荐意见 综上所述,目前缺乏ARNI治疗合并心力衰竭透析患者的高质量证据,其有效性和安全性均未得到确认;从药理机制上ARNI可能不会给透析患者带来获益;并且,沙库巴曲缬沙坦钠片的原版药品说明书中明确标示“没有在终末期肾病患者的使用经验,因此不建议此类患者使用本品”。因此,笔者提出HD患者应用ARNI的推荐意见:不建议HD患者常规应用ARNI治疗(B,2c);可参照《血液净化标准操作规程(2021版)》针对ARNI给出的建议“可根据患者的实际情况去选择应用,但应遵循超出药品说明书用药的相关流程”(D,5)^[32];并且,使用ARNI时应关注其对HD并发症的影响(D,5)。

3 HD患者的降压治疗靶目标与降压药物的选择

3.1 靶目标 指南沿用了2005年肾脏病预后质量倡议(kidney disease outcomes quality initiative, KDOQI)工作组发布的《KDOQI透析患者心血管疾病临床实践指南》的建议:HD患者透析前血压控制 $<140/90\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$),透析后控制 $<130/80\text{ mmHg}$ ^[33]。但是,13 792例HD患者的回顾性分析结果显示,符合该指南的血压控制目标值的患者病死率显著增加($HR\ 1.90, 95\%CI\ 1.73\sim2.10$)^[34]。汇集透析预后与实践模式研究(dialysis outcomes and practice patterns study, DOPPS)的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期研究24 525例HD患者分析结果显示,透析后收缩压 $<120\text{ mmHg}$ 或舒张压 $<70\text{ mmHg}$ 患者的病死率显著增加^[35]。并且,由于缺乏高质量循证证据,2012年和2021年的KDIGO《慢性肾脏病血压管理的临床实践指南》均没有给出透析患者的血压控制靶目标的建议^[36-37]。

此外,合并心力衰竭的HD患者更易发生透析低血压,增加心血管事件的风险。39 497例HD患者的回顾性分析结果显示,90 d暴露评估期间31.1%患者发生透析低血压;透析低血压显著增加

全因死亡、心肌梗死、心力衰竭或容量过载住院、心力衰竭或容量过载住院或心血管死亡复合事件以及心肌梗死、中风、心血管死亡的主要不良心血管事件(MACEs)和MACEs+(心律失常或心力衰竭或容量超载住院)的风险^[38]。因此,HD患者的血压控制应以不发生透析低血压为标准;指南和《KDOQI透析患者心血管疾病临床实践指南》的血压控制靶目标的建议,不适合于临床推广应用。

3.2 降压药物的选择 针对透析患者降压药物的选择,指南认为“钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,CCB)、ACEI、ARB、 α 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂都是透析患者可选的降压药物”,但是没有推荐盐皮质激素受体阻断剂(mineralocorticoid receptor antagonist,MRA)。40项随机对照试验4283例维持性透析患者的频率随机效应网络荟萃分析结果显示,与安慰剂相比,MRA、 β 阻滞剂、CCB、ACEI降低收缩压的疗效显著,而ARB和 α 受体阻滞剂无明显疗效;MRA疗效较ACEI和CCB显著增加,而与 β 阻滞剂无明显差别; β 阻滞剂疗效较ACEI显著增加,且CCB疗效较 β 阻滞剂显著降低;因不良事件导致的停药,与对照组比较,MRA和ARB的风险显著增加,而 β -受体阻滞剂的风险无明显增加;与对照组相比,ACEI和ARB显著增加低血压风险,而与ACEI比较,CCB和MRA显著降低血压风险;各种降压药物的高钾血症风险无明显差别^[39]。14项随机对照试验1309例透析患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,MRA显著降低心血管病死率(RR 0.41, 95% CI 0.24~0.70, $I^2=0\%$)和全因死亡率(RR 0.44, 95% CI 0.30~0.66, $I^2=0\%$),但非致命性心血管事件、卒中的风险以及治疗后血压、左心室射血分数和左心室质量指数无明显改善,高钾血症风险无明显差别(RR 1.12, 95% CI 0.91~1.36, $I^2=0\%$)^[40]。3项随机对照试验(363例)和9项观察性研究(123 090例)针对透析患者的荟萃分析中,随机对照试验结果显示, β -受体阻滞剂较对照组显著降低全因死亡(RR 0.73, 95% CI 0.54~0.97, $I^2=0\%$)、心血管病死(RR 0.44, 95% CI 0.29~0.68, $I^2=0\%$)、心血管事件(RR 0.52, 95% CI 0.31~0.88, $I^2=0\%$)或住院(RR 0.61, 95% CI 0.48~0.78, $I^2=0\%$)的风险;观察性研究结果显示, β -受体阻滞剂较非 β -受体阻滞剂显著降低全因死亡率(HR 0.86, 95% CI 0.80~0.92, $I^2=49.1\%$),但心血管病死率或心血管事件无明显差

别^[41]。11项随机对照试验1856例透析患者的荟萃分析显示,与安慰剂或其他治疗药物组相比,ACEI或ARB显著降低心力衰竭风险(RR 0.67, 95% CI 0.47~0.93, $I^2=74.6\%$),但心血管事件、心肌梗死、卒中、心血管病死和全因死亡的风险无明显差别;高钾血症发生率无明显差别(33/604比24/605; RR 1.29, 95% CI 0.76~2.17)^[42]。因此,从降压疗效和改善心血管结局的层面,MRA和 β -受体阻断剂较ACEI或ARB更具优势;但从个体化治疗的层面,则建议从HD患者合并高血压的临床类型出发,推测可能的病理生理机制,结合不同降压药物的药理机制和HD对其药物代谢的影响,选择降压治疗方案^[32]。

另一方面,尽管目前对于合并心力衰竭HD患者的抗心力衰竭药物阶梯治疗方案尚无共识,但从改善患者心血管结局的角度,也应优先选择MRA和 β -受体阻断剂;而非指南建议“对于已经使用最佳剂量的 β 受体阻滞剂联合ACEI/ARB/ARNI治疗但心力衰竭症状仍存在的透析伴HFrEF患者,经严格筛选并在密切监测下,可考虑使用MRA治疗”。

3.3 HD患者降压治疗的推荐意见 基于上述循证证据,笔者提出HD患者降压治疗的推荐意见:血压控制的靶目标为透析前收缩压<160 mmHg,透析后血压 $\geq 120/70$ mmHg(B, 2a);可优先选择MRA或 β -受体阻断剂(A, 1a)。

4 合并心力衰竭HD患者的贫血治疗

4.1 治疗时机与靶目标 指南认为“对于贫血的管理,以Hb ≥ 110 g/L为目标值,但不推荐 >130 g/L”,但没有给出任何循证证据。2278例90 g/L $\leq$ Hb $\leq$ 125 g/L的收缩性心力衰竭患者的随机、双盲试验(RED-HF)结果显示,与安慰剂比较,尽管达依泊汀 α 治疗显著增加了Hb水平,但全因死亡或因心力衰竭恶化住院的复合终点、全因死亡以及致命或非致命卒中均无明显差别,但血栓栓塞不良事件显著增加(13.5%对10.0%, $P=0.01$)^[43]。319例LVEF $\leq 40\%$ 伴有心力衰竭症状、90 g/L $\leq$ Hb $\leq$ 125 g/L患者的随机、双盲、安慰剂对照试验(STAMINA-HeFT)结果显示,与安慰剂比较,达依泊汀 α 显著增加Hb水平,但全因死亡或首次心力衰竭住院复合事件无明显差别,运动时间、NYHA等级评分或明尼苏达州心力衰竭患者问卷总分也无明显差别^[44]。因此,中国肾性贫血诊治临床实践指南推荐意见:Hb ≥ 90 g/L的合并

心力衰竭CKD患者不建议使用红细胞生成刺激素(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)治疗^[45]; 2021年欧洲心脏病学会急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南建议:无其他适应证的情况下,不推荐使用ESAs治疗心力衰竭贫血^[46]。

4.2 纠正铁缺乏 铁缺乏增加心力衰竭患者的死亡风险,静脉注射铁剂显著改善心力衰竭,降低心血管住院风险。1506例慢性心力衰竭患者队列中,铁缺乏(铁蛋白 $<100\text{ }\mu\text{g/L}$ 或铁蛋白 $100\sim 299\text{ }\mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度 $<20\%$)发生率为50%;铁缺乏显著增加全部患者、贫血患者和非贫血患者的全因死亡风险,而贫血与全因死亡风险无显著相关^[47]。15项随机安慰剂对照试验、1627例慢性心力衰竭患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,补充铁剂显著降低心血管住院风险以及NYHA等级评分和明尼苏达州心力衰竭患者生活问卷评分,显著提高LVEF、6 min步行距离、欧洲多维健康量表(EQ-5D)评分和患者整体评估(PGA)量表评分^[48]。但是,225例合并铁缺乏且LVEF $<40\%$ 的HFrEF患者双盲、安慰剂对照随机临床试验结果显示,口服多糖铁16周时峰值摄氧量变化、6 min步行距离、NT-proBNP水平以及堪萨斯城心肌病患者生活质量(KCCQ)评分,与安慰剂无明显差别^[49]。因此,2021年欧洲心脏病学会急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南建议:LVEF $\leq 50\%$ 合并铁缺乏的患者应考虑静脉补充铁剂,以降低心力衰竭住院的风险^[46]。

4.3 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxic inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)的应用 HIF-PHI治疗合并心力衰竭的HD患者贫血的有效性和安全性,目前尚无临床试验证据。4项随机、开放标签、阳性对照研究包括4714例维持性透析患者的数据汇总分析结果显示,与ESAs比较,罗沙司他的MACEs和MACEs+事件的风险无明显差别^[50]。2项随机、开放标签、非劣效性试验3923例透析患者的汇总数据分析结果显示,与达依泊汀 α 比较,伐度司他治疗新导入透析患者和维持性透析患者的首次MACEs风险无明显差别^[51]。因此,目前HIF-PHI的使用可参照ESAs。

4.4 合并心力衰竭HD患者的贫血治疗的推荐意见 基于上述循证证据,笔者提出合并心力衰竭HD患者的贫血治疗的推荐意见:对于合并心力衰竭的HD患者,应首先评估铁代谢状态(D,5);对于合并

铁缺乏患者应给予静脉铁剂治疗(A,1a);对于纠正铁缺乏后Hb $<90\text{ g/L}$ 的患者给予ESAs或HIF-PHI治疗(A,1b);贫血控制的靶目标为Hb $\geq 90\text{ g/L}$ 且无明显贫血症状(D,5)。

5 指南存在的其他问题

5.1 血液净化治疗模式的选择 该指南推荐意见中“对于维持性HD心力衰竭患者,尤其当其不能耐受间歇性HD时,推荐采用连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)”的建议不符合临床实际。HD患者的慢性心力衰竭治疗是一个长期过程,不可能持续使用CRRT。因此,笔者提出合并心力衰竭HD患者的血液净化治疗模式的推荐意见:对于合并慢性心力衰竭且难以耐受间歇性HD患者,建议采用具有保持心血管稳定性特点的缓慢低效HD、缓慢低效延长每日透析、延长每日透析、延长透析、延长每日透析滤过、延长时间间歇性肾脏替代治疗等杂合血液净化治疗模式(D,5)。

5.2 植入式心脏辅助装置的应用 该指南“对于透析心力衰竭患者,不推荐常规使用心脏植入式电子设备”的推荐意见,将给需要治疗的患者带来风险。11项观察性研究21 136例成人慢性肾脏病患者荟萃分析的亚组分析结果显示:在透析患者中,与无植入式心律转复除颤器(implantable cardiac defibrillators, ICD)组(5837例患者)比较,ICD组(648例患者)的全因死亡率显著降低51%(OR 0.49, 95% CI 0.38~0.64, $I^2=20\%$)^[52]。机构间机械辅助循环支持登记系统(INTERMACS)中4917例连续性左室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)治疗的患者分析结果显示,虽然eGFR $<30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 或透析患者的2年生存率,较eGFR $\geq 30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 患者降低近20%;但LVAD术后不同等级肾功能不全患者的肾功能均有所改善,并且eGFR $<30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 患者更为明显^[53]。因此,不能因透析患者心脏辅助器械治疗的疗效降低而不进行相关治疗。笔者提出推荐意见:对于存在治疗需求且符合适应证的HD患者,应及时置入ICD减少心源性猝死的风险(B,2a),及时置入LVAD为心脏移植创造条件(B,2b)。

5.3 调脂治疗 该指南推荐意见中“对需要接受他汀类药物治疗的患者给予中等强度或高强度的他汀类药物治疗”,但给出的证据是2项指南,并且都

不是针对透析患者的指南。透析患者调脂治疗的获益与安全性,目前尚无定论。1996~1997年美国4024例HD和PD患者的全国随机抽样流行病学研究结果显示,低血清胆固醇显著增加心力衰竭的风险(每降低200 mg/L, *OR* 1.03, 95% *CI* 1.02~1.03)^[54]。并且,瑞舒伐他汀在重度肾功能不全者血药浓度为正常者的3倍,需要减量使用;存在严重肾损害或既往史患者应慎用普伐他汀。因此,笔者提出推荐意见:对于合并高脂血症的HD患者可以进行降脂治疗,治疗强度应依据患者心血管病并发症状态个性化选择,一般应避免选择应用瑞舒伐他汀或普伐他汀等经肾脏代谢的药物(D,5)。

6 结语

笔者认为指南在上述许多方面存在问题,临床实践中切不可机械照搬执行,给患者带来医疗风险。HD患者合并的慢性心力衰竭诊疗,目前缺乏高质量循证证据;其病情评估、治疗方案以及高血压、贫血、脂代谢紊乱等并发症防治的靶目标均有待确立,迫切需要加强该领域的临床研究。

利益冲突:作者及本文与各方均不存在利益冲突

参考文献

- [1] Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors [J]. *Kidney Int*, 1995, 47(3): 884-890.
- [2] 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現状 [EB/OL]. (2020-12-31) [2022-11-15]. <https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/2020/pdf/02.pdf>.
- [3] 中华医学会肾脏病学分会, 中关村肾病血液净化创新联盟. 中国透析患者慢性心力衰竭管理指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 465-496.
- [4] Onikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46

(10): 760-789.

- [6] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8): 628-651.
- [7] Januzzi J, Richards AM. An international consensus statement regarding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing: the international NT-proBNP consensus panel [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A): 1-98.
- [8] Mahmood U, Johnson DW, Fahim MA. Cardiac biomarkers in dialysis [J]. *AIMS Genet*, 2016, 4(1): 1-20.
- [9] Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(8): 2140-2144.
- [10] Bargnoux AS, Klouche K, Fareh J, et al. Prohormone brain natriuretic peptide (proBNP), BNP and N-terminal-proBNP circulating levels in chronic hemodialysis patients. Correlation with ventricular function, fluid removal and effect of hemodiafiltration [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46: 1019-1024.
- [11] David S, Kümpers P, Seidler V, et al. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1370-1377.
- [12] Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M, et al. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane [J]. *Int J Artif Organs*, 2015, 38(2): 69-75.
- [13] Yin L, Han Z, Zhang Q, et al. The effect of hemodialysis on N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 44: 244-249.
- [14] Clerico A, Zaninotto M, Prontera C, et al. State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 414: 112-119.
- [15] Jafri L, Kashif W, Tai J, et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 117.
- [16] Ducros J, Larifla L, Merault H, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and malnutrition in patients on hemodialysis [J]. *Int J Nephrol*, 2020, 2020: 9528014.
- [17] Yang WL, Hawley C, Cho Y, et al. NT-proBNP concentration and early cardiac dysfunction in patients receiving dialysis: a prospective cohort study [J]. *Cardiorenal Med*, 2020, 10(5): 323-332.

- [18] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford centre for evidence-based medicine: levels of evidence [EB/OL]. (2009-03-10) [2022-11-15]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [19] Wang B, Wang GH, Ding XX, et al. Effects of sacubitril/valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2022, 24(3): 300-308.
- [20] Lee S, Oh J, Kim H, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(3): 1125-1129.
- [21] Fu S, Xu Z, Lin B, et al. Effects of sacubitril-valsartan in heart failure with preserved ejection fraction in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 657067.
- [22] House AA, Wanner C, Sarnak MJ. 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.
- [23] Volpe M, Rubattu S, Battistoni A. ARNi: a novel approach to counteract cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2092.
- [24] Matayoshi T, Kato T, Nakahama H, et al. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function [J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(1): 122-127.
- [25] Gong B, Wu Z, Li Z. Efficacy and safety of nesiritide in patients with decompensated heart failure: a meta-analysis of randomised trials [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(1): e008545.
- [26] Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure [J]. *Circulation*, 2005, 111(12): 1487-1491.
- [27] Skinner SC, Derebail VK, Poulton CJ, et al. Hemodialysis-related complement and contact pathway activation and cardiovascular risk: a narrative review [J]. *Kidney Med*, 2021, 3(4): 607-618.
- [28] Snit M, Gawlik R, Łacka-Gaździk B, et al. Substance P and intensity of pruritus in hemodialysis and peritoneal dialysis patients [J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 723-732.
- [29] Koyuncu S, Solak EO, Karakukcu C, et al. Evaluation of the causes affecting the development of pruritus in patients with peritoneal dialysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(3): 619-625.
- [30] Alessandri M, Massanti L, Geppetti P, et al. Plasma changes of calcitonin gene-related peptide and substance P in patients with dialysis headache [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(11): 1287-1293.
- [31] Artunc F, Nowak A, Mueller C, et al. Plasma concentrations of the vasoactive peptide fragments mid-regional pro-adrenomedullin, C-terminal pro-endothelin 1 and copeptin in hemodialysis patients: associated factors and prediction of mortality [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86148.
- [32] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [33] K/DOQI Work Group. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(4 Suppl 3): S1-S153.
- [34] Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8): 2377-2384.
- [35] Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(5): 570-580.
- [36] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2: 337-414.
- [37] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S): S1-S87.
- [38] Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2124-2132.
- [39] Shaman AM, Smyth B, Arnott C, et al. Comparative efficacy and safety of BP-lowering pharmacotherapy in patients undergoing maintenance dialysis: a network Meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(8): 1129-1138.
- [40] Chen KT, Kang YN, Lin YC, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney failure patients treated with dialysis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(6): 916-925.
- [41] Jin J, Guo X, Yu Q. Effects of beta-blockers on cardiovascular events and mortality in dialysis patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Blood Purif*, 2019, 48(1): 51-59.
- [42] Liu Y, Ma X, Zheng J, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 206.
- [43] Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1210-1219.

(下转第230页)

- Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(7): 1163–1171.
- [5] 马宏昆, 张文. 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的评估与干预 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(12): 1203–1207.
- [6] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(1): 13–22.
- [7] Gill KS, Fowler RC. Atherosclerotic renal arterial stenosis: clinical outcomes of stent placement for hypertension and renal failure [J]. Radiology, 2003, 226: 821–826.
- [8] Schneider AG, Hofmann L, Wuerzner G, et al. Renal perfusion evaluation with contrast-enhanced ultrasonography [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(2): 674–681.
- [9] Yang WQ, Mou S, Xu Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for assessment of tubular atrophy/interstitial fibrosis in immunoglobulin A nephropathy: a preliminary clinical study [J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(6): 1423–1431.
- [10] 邹子然, 杨萍, 赵锦锦, 等. 超声造影定量参数评价抑制肾动脉狭窄的临床价值研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(9): 829–832.
- [11] 胡振杰, 刘丽霞. 超声与急性肾损伤肾灌注评价 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(8): 690–693.
- [12] 郭发金, 马娜, 张玥伟, 等. 重度肾动脉狭窄支架置入前、后的皮质血流灌注变化特点和短期预后的危险因素分析 [J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2): 159–164.
- [13] 孙由静, 王思宇, 马娜, 等. 超声造影基线肾皮质血流灌注对重度肾动脉狭窄支架治疗短期预后的观察性研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(11): 944–949.
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2: 139–274.
- [15] 冯琦琛, 李选, 栾景源, 等. 肾滤过分数评价肾动脉支架植入术对动脉硬化性肾动脉狭窄的治疗效果 [J]. 北京大学学报(医学版), 2017, 49(1): 158–163.
- [16] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(9): 763–816.
- [17] Irbaz BR, Muhammad H, Haris R, et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(7): 1116–1123.
- [18] 范春玲, 刘永哲. 腹腔镜下肾部分切除术后急性肾损伤的危险因素及其预测价值 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(5): 493–499.
- 2022-09-15收稿 2023-01-08修回

(上接第217页)

- [44] Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia [J]. Circulation, 2008, 117(4): 526–535.
- [45] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463–1502.
- [46] Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 4–131.
- [47] Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis [J]. Am Heart J, 2013, 165(4): 575–582. e3.
- [48] Zhang J, Hu S, Jiang Y, et al. Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a systematic review and Meta-analysis based on 15 randomised controlled trials [J]. Postgrad Med J, 2020, 96(1142): 766–776.
- [49] Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317(19): 1958–1966.
- [50] Barratt J, Sulowicz W, Schomig M, et al. Efficacy and cardiovascular safety of Roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies [J]. Adv Ther, 2021, 38(10): 5345–5360.
- [51] Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis [J]. N Engl J Med, 2021, 384(17): 1601–1612.
- [52] Shurrah M, Ko DT, Zayed Y, et al. Outcomes of ICDs and CRTs in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of 21, 000 patients [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2018, 53(1): 123–129.
- [53] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Quantifying the effect of cardiorenal syndrome on mortality after left ventricular assist device implant [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(12): 1205–1213.
- [54] Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(5): 992–1000.
- 2022-12-12收稿