

심신증후군

김 명 규 | 고려대학교 안암병원 신장내과

Cardiorenal syndrome

Myung-Gyu Kim, MD

Division of Nephrology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

To maintain homeostasis of the cardiovascular system, the heart and kidney act bidirectionally. Therefore, acute or chronic dysfunction of one organ can cause dysfunction in the other. This phenomenon is characterized as cardiorenal syndrome (CRS). Concurrent dysfunction of the heart and kidney adversely affects one another and eventually worsens patient outcomes through a vicious cycle. Although a CRS classification system has been proposed, the underlying pathophysiology is multifactorial and clinical access continues to be difficult. Although several therapies, including agents that target the renin-angiotensin-aldosterone system, have been utilized, there is not enough evidence to demonstrate their effectiveness for CRS. Thus, more effort should be made to optimize the diagnosis and treatment strategies for CRS patients. This review will introduce CRS as it is currently understood, discuss the pathophysiology, and examine management strategies.

Key Words: Cardio-renal syndrome; Heart failure; Acute kidney injury; Chronic renal insufficiency

서론

우리 몸은 심혈관 기능의 안정적인 유지를 위해 심장과 신장이 항시 유기적인 관계를 가지고 상호작용하고 있으며, 하나의 장기가 문제가 생기면 다른 장기가 영향을 받도록 구조화되어 있다. 실제로 급성 심부전증이 발생하는 환자들의 약 30%에서 신장기능의 저하가 동반되며[1,2], 심부전증을 치료하는 중에 신장기능이 더욱 악화되는 것을 자주 경험하게 된다. 반대로 만성신장병 환자에서도 심혈관질환이 흔하게 동반될 뿐 아니라 이는 예후를 결정짓는 중요한 요인으로

알려져 있다. 이렇듯 심장과 신장기능의 악화는 서로에게 악영향을 미치게 되는데 동시에 두 장기의 질환이 동반되는 경우에 예후는 더욱 나쁘다[3]. 2004년 미국 국립심폐혈연구그룹(National Heart, Lung and Blood Institute)에서 이를 심신증후군으로 처음 정의하였고[4], 이후 이를 보다 체계적으로 진단하고 치료하기 위하여 ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative)의 지원으로 여러 전문가들의 회의를 통해 다섯 가지의 질환군으로 분류하게 되었다[5,6].

분류

기능부전이 발생하는 원발장기에 따라 심신증후군 또는 신심증후군으로 나누고 원발장기가 심장인 경우 급성, 만성 여부에 따라 각각 제1형, 제2형으로 분류하고, 원발장기가 신장인 경우에는 제3형, 제4형으로 분류한다(Table 1). 환자를 체계적으로 접근할 수 있도록 이러한 기준을 정하였지만

Received: October 27, 2019 Accepted: December 19, 2019

Corresponding author: Myung-Gyu Kim
E-mail: myung-gyu@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Classification of cardiorenal syndrome

Type	Nomenclature	Clinical feature
Type 1	Acute cardiorenal syndrome	Acute cardiac dysfunction leading to acute kidney injury
Type 2	Chronic cardiorenal syndrome	Chronic cardiac dysfunction leading to renal impairment
Type 3	Acute renocardiac syndrome	Acute kidney injury leading to acute cardiac dysfunction
Type 4	Chronic renocardiac syndrome	Chronic kidney disease leading to cardiac impairment
Type 5	Secondary cardiorenal syndrome	Systemic condition leading to concurrent cardiac and renal dysfunction

여전히 임상적으로 각 유형 간의 중첩이 많고 임상증상만으로 원발장기를 명확하게 찾기가 쉽지 않아 최근에는 새로운 진단과 분류에 대한 필요성이 대두되고 있다.

1. 제1형 심신증후군

허혈성 또는 비허혈성 심혈관질환에 의한 급성 비대상성 심부전이 발생한 환자의 약 25% 정도에서 신기능의 악화가 발생하는 것으로 알려져 있으며[7], 이를 제1형 심신증후군으로 정의한다. 초기에는 심부전증 환자에서의 심박출량의 악화와 이로 인한 허혈성 신손상과 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 교감신경계의 활성이 핵심기전으로 여겨졌지만[8], 심박출량이 양호한 환자에서도 신장기능 저하가 비슷한 정도로 관찰되고 심근이완장애나 정맥압, 복압 등의 증가가 신기능 저하와 연관이 많은 것으로 보고되고 있다. 이는 심박출량 저하 외에도 신정맥 울혈, 염증반응, 산화스트레스 등 다양한 기전들이 심장과 신장손상에 직, 간접적으로 영향을 미치기 때문으로 보인다[9-11].

2. 제2형 심신증후군

만성적 심장 기능이상이 있는 환자에서 신장손상이 발생하는 경우를 제2형 심신증후군으로 정의한다. 하지만 제2형 심신증후군은 제1형 심신증후군이 발생하고 만성화되면서 진단되는 경우가 많고, 원발장기가 심장인지 신장인지 명확히 구분하기가 어려워 제4형 심신증후군과 감별이 쉽지 않다. 제1형 심신증후군과 마찬가지로 신장관류가 만성적으로 감소되는 것뿐 아니라 신장울혈이 중요한 기전으로 작용하며, 이뇨제, 혈압강화제 등 장기간의 투약이 신기능에 영향을 미칠 수 있다. 특히 신장관류가 저하되어 있는 고령,

만성신장병 환자에서는 prostaglandin, angiotensin 등의 호르몬의 증가와 신장의 보상기전으로 사구체여과율이 유지되고 있는데, 이러한 상황에서 RAAS 억제제, 이뇨제 등을 투여하면 혈액학적 변화에 의해 신장기능이 저하될 수 있다 [12]. 하지만 약제투여 후 초기의 신장

기능 저하가 장기적인 신장기능에 악영향을 미치는지는 명확하지 않고 특히 심부전증 환자에서는 RAAS 억제제의 투여가 환자의 생존율을 개선시키는 효과가 있으므로 초기에 크레아티닌을 자주 모니터링 하면서 유지하는 것이 장기적인 예후에 도움이 될 수 있다.

3. 제3형 심신증후군

투석을 필요로 하는 심한 급성신손상 환자에서 만성신장병으로의 진행과 무관하게 관상동맥질환이 증가하는 것으로 보고된 바 있으며[13], 이와 같이 급성신손상 발생 후에 급성으로 심장의 손상과 기능부전이 동반되는 경우를 제3형 심신증후군으로 정의한다. 급성신손상으로 발생하는 체액과다, 요독, 고칼륨혈증, 대사성 산증, 전신염증반응 등이 원인으로 알려져 있지만 아직까지 제3형 심신증후군 환자를 대상으로 하는 체계적인 임상연구가 부족하여 정확한 원인 및 유병율을 파악하기 어려우며 향후에 급성신손상 환자를 대상으로 심장초음파, B-type natriuretic peptide, troponin 등의 심혈관질환을 진단할 수 있는 임상지표를 활용하여 진단과 예후, 치료에 대한 접근과 연구가 필요하다.

4. 제4형 심신증후군

만성신장병 환자에서 좌심실비대, 심부전증, 관상동맥질환 등과 같은 심혈관질환은 흔하게 동반되며, 이를 제4형 심신증후군으로 정의한다. 만성신장병 원인질환인 고혈압, 당뇨 등의 기저질환과, 신장기능 저하 시 동반되는 빈혈, 미네랄-골대사질환, 요독증, 체액과다 등이 심혈관질환의 악화원인이 된다. 만성신장병 환자의 사망원인 중 50% 이상이 심혈관질환과 연관되며[2], 말기신부전뿐 아니라 초기단계의 만성신장병 환자들에서도 심혈관질환의 발생이 유의하게

증가된다는 여러 보고들을 고려할 때에[14], 만성신장병 환자들 진료 시에 심장기능에 대한 정기적인 모니터링과 투약을 통해 이를 예방하고 치료하고자 하는 노력들이 매우 중요하다. 즉 항혈소판제제, RAAS 억제제, 베타차단제, 고지혈증치료제 등 심혈관질환의 예후에 이득이 있다고 알려진 약제들은 만성신장병 초기단계부터 적응증에 따라 적극 투여하는 것을 권장한다.

5. 제5형 심신증후군

심장과 신장기능에 영향을 미치는 전신질환에 의해서 두 장기의 기능이상이 동시에 발생하는 경우를 제5형 심신증후군으로 정의한다. 패혈증, 아밀로이드증, 혈관염, 루프스 등이 원인이 되어서 심장기능이상과 신장손상이 발생하는 경우가 대표적이다. 특히 패혈증으로 인한 다장기부전은 임상적으로 비교적 흔하게 경험하는데 전신적인 염증성 사이토카인의 증가뿐 아니라[15,16] 면역기능부전, 혈관내피세포 손상, 미토콘드리아 장애, 장투과도 증가 등 다양한 기전들이 병인으로 제시되고 있으며[17], 급성신손상과 심부전이 서로 악화요인으로 작용하고 사망률이 매우 높기 때문에, 초기에 집중적인 치료가 중요하다. 여러 임상연구를 통해 치료 프로토콜이 개발되어 있지만[18], 여전히 사망율이 높아 발생기전과 이를 대상으로 하는 치료법 개발을 위한 추가적인 연구들이 필요하다.

발생기전

심신증후군을 다섯 가지 유형으로 구분하는 것은 체계적으로 환자를 진단하고 치료의 기준을 정하는데 도움을 줄 수 있지만, 실제로 임상에서 접하는 환자들을 한가지 유형으로 구분하기가 쉽지 않다. 특히 심장과 신장은 혈액학적으로 유기적인 관계를 가지고 서로 영향을 미치기 때문에 제1형과 제3형 또는 제2형과 제4형은 명확히 구분되기 어렵다. 이러한 이유로 최근에는 병인에 따라 심신증후군을 단순화하고 새롭게 분류하여 치료 대상을 정하고자 하는 시도들이 있으며 향후에 이와 관련된 연구들을 주목해 볼 필요가 있겠다.

현재까지 알려진 중요한 병인들에 대해서 간략히 살펴보면 다음과 같다.

1. 혈액학적 변화

심신증후군 환자에서 심박출량의 저하는 신장관류압의 저하와 신장허혈을 일으키고 이는 RAAS와 교감신경의 항진, arginine-vasopressin의 분비를 증가시켜 전신의 체액저류와, 전부하 증가를 유발하고 심장기능을 더욱 악화시키게 된다. 초기에는 심박출량의 저하로 인한 혈액학적 변화가 심신증후군의 핵심적인 기전으로 생각되었지만 심박출량이 보존된 심부전(heart failure preserved ejection fraction, HFpEF) 환자들에서 비슷한 정도의 신기능 저하가 동반되고[1,19], 여러 임상연구들에서 심장박출량의 저하보다는 우심실의 기능저하와 관련된 인자들, 즉 우심방압, 중심정맥압, 복강내압 등의 증가가 신기능의 저하를 더 잘 예측하는 지표로 보고하고 있어[9-11], 이로 인한 신장 정맥혈류와 간질내압력의 증가가 심장질환 환자에서 신기능 악화의 중요한 기전으로 제시되고 있다[20].

2. 비혈액학적 원인

RAAS, 교감신경계, endothelin 등의 신경호르몬들은 심혈관계 기능과 체내 항상성을 유지하는 중요한 역할을 하지만 만성적으로 항진되는 경우 심장과 신장 기능에 악영향을 주게 된다. 특히 신장의 RAAS 항진은 나트륨과 체액의 저류, 전신혈관의 수축을 유발하며 장기간 지속되는 경우 신장기능을 더욱 떨어뜨리고 산화스트레스를 증가시켜 섬유화와 관련된 여러 인자들을 활성화시킨다[21,22]. Nitric oxide 시스템은 혈소판 응집을 억제하고, 내피세포의 기능장애를 개선시켜서 심혈관계의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는데 심신증후군 환자에서 관찰되는 nitric oxide 감소와 산화스트레스와의 불균형이 동맥경화와 심장질환의 위험을 높일 수 있다[23,24]. 이러한 체내 호르몬의 변화뿐 아니라 전신 염증반응은 심신증후군의 발생과 악화의 원인이 된다. 여러 임상연구에서 염증성 사이토카인은 심부전 환자의 예후와 관련이 있는 것으로 보고하고 있고[25], 전임상 동물연구에서도 급성신손상 시 증가되는 염증성 사이토카인이 직접적으로 심장기능을 저하시키

는 것으로 보고하였다[26]. 반대로 급성심근경색 동물모델에서 신장내 대식세포의 침윤이 증가하고 신장의 섬유화가 진행되는 것으로 보고한 바 있어[27], 전신 염증반응은 심장과 신장의 기능저하와 섬유화에 중요한 기전으로 생각된다. 또한 만성신장병 환자에서 관찰되는 미네랄 골대사질환은 혈관석회화를 유발하는 중요한 인자이며 이것이 심혈관질환의 발생과 관련된다. 특히 FGF-23 (fibroblast growth factor)의 증가가 좌심비대를 일으키는 원인으로 알려지면서[28], 만성신장병 환자에서 심혈관질환을 예측하는 생체표지자, 또는 치료 목표로서의 역할에 대해 연구되고 있다.

치료

아직 심신증후군환자의 치료에 대한 명확한 가이드라인이 없고, 특히 심신증후군 유형에 따라 치료가 세분화되어 있지 못하다. 임상적으로는 주된 장기손상에 대해서 우선적으로 치료하고 두장기에 모두 영향을 미치는 전신질환에 대한 치료 또는 예방요법을 시행한다. RAAS 억제제, 베타차단제, 알도스테론 길항제 등 고전적인 약제들 외에도 최근 새롭게 사용되는 당뇨 및 심혈관약제들이 심혈관질환뿐 아니라 만성신장병의 악화를 늦추는 긍정적인 효과들이 보고되고 있어 심신증후군 환자를 대상으로 하는 대규모 연구를 통해서 새로운 치료 프로토콜을 개발할 필요가 있다. 현재 주로 사용되거나 연구되고 있는 약제들에 대해 간략히 살펴보겠다.

1. 이뇨제

이뇨제는 심신증후군 환자에서 부종을 조절하는 중요한 약제로 루프이뇨제(loop diuretics)가 주로 사용되며, 체액저류로 인한 증상을 완화시키는데 효과적이지만 생존율을 향상시키는데 대해서는 보고마다 차이가 있다[29,30]. 이뇨제의 경구투여는 체내 이용률이 낮고 환자에 따라 차이가 많기 때문에 이뇨 효과가 불충분한 경우 정맥주사로 전환하는 것이 효과적이고[31,32], 주사제의 간헐적 투여와 지속적 투여방법을 비교한 연구에서는 증상호전이나 신기능에 미치는 영향에 있어서 투여방법에 따른 유의한 차이는 없었다[33].

장기적인 루프이뇨제의 사용은 약제내성을 유발할 수 있으므로, 고용량을 사용함에도 치료효과가 충분하지 못한 경우 다른 종류의 이뇨제를 병용하거나 투석치료를 고려하게 된다. 투석기계를 사용한 초여과 방법은 이뇨제에 비해 수분제거가 효과적일 수 있지만 신장기능 유지에 큰 도움은 없으며 일부 악화된다는 보고도 있다[34,35]. 그럼에도 신장기능이 지속 악화되고 고용량 이뇨제 투여에도 반응없는 부종이 지속되는 경우에는 투석치료를 적극적으로 고려해 볼 수 있겠다. Tolvaptan은 선택적인 바소프레신 2 수용체 길항제로서 통상적인 이뇨제와 다르게 집합관에서의 수분 재흡수를 억제하여서 free water를 배출시키는 약제이다. 하지만 심부전증 환자를 대상으로 한 대규모 임상연구에서 사망률 개선에 큰 이득이 없어 syndrome of inappropriate antidiuretic hormone과 같은 저나트륨혈증 환자에서 주로 사용되고 있다[36,37].

2. RAAS 억제제

심신증후군의 중요한 병인 중에 하나인 RAAS의 과활성화는 치료의 중요한 타겟이며 이를 억제하는 약제로는 안지오텐신(angiotensin) 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제 등이 있다. 이들 약제는 심부전증 환자를 대상으로 하는 연구들에서 유의하게 사망률 개선 효과가 입증되었으며, 만성신장병이 동반된 심부전 환자에서도 이러한 효과가 유지되는 것으로 보고되고 있다[38-40]. 다만 신기능의 저하는 칼륨의 부하를 증가시키기 때문에 고칼륨혈증 악화에 대한 주기적인 모니터링이 필요하다. 특히 RAAS 억제제를 사용할 때 신기능의 악화여부에 따라 약제를 중단하는 경우가 있으나, 약제 투여 초기에 30% 이내의 크레아티닌의 증가는 신장손상을 직접적으로 유발하지 않으며[41], 안지오텐신 II 억제 효과로 인한 초기의 신기능 감소는 사망률을 높이지 않는다는 대규모 임상연구들을 근거로[42,43], 크레아티닌의 증가가 심하지 않다면 RAAS 억제제를 가급적 중단 없이 유지할 것을 고려하며, 대신 초기에는 칼륨농도와 함께 크레아티닌 검사를 자주 진행하여 순응도를 체크하는 것이 좋겠다. 하지만 RAAS 억제제가 심부전증의 사망률을 개선시키는 긍정적인 효과들은 HFpEF 환자들에서는 뚜렷하지

않으며 오히려 이들 환자에서 신기능의 악화가 사망률을 증가시킨다는 보고가 있어[44] HFpEF 환자에서 RAAS 억제제를 유지하는 것은 근거가 부족하다.

최근에 네프릴리신(neprilysin) 억제제인 사쿠비트릴(sacubitril)과 안지오텐신 II 수용체 억제제인 발사르탄 병용제가 개발되어 임상연구 결과들이 보고되고 있다. 이 약제는 혈관확장과 나트륨이뇨(natriuresis)를 일으키는 나트륨이뇨 펩타이드계(natriuretic peptide system)를 활성화시키고, 반대로 혈관수축과 수분 및 염분저류를 일으키는 RAAS를 억제하는 기전으로 심혈관질환 환자의 사망률과 심부전 악화를 유의하게 줄이는(위험률 0.86, $P=0.013$) 것으로 보고되었다[45]. 특히 PARAMOUNT (Prospective Comparison of ARNI Versus ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) 연구에서는 enalapril과 비교하여 심부전에 대한 효과뿐 아니라 만성심부전 환자의 사구체여과율의 감소를 유의하게 늦추는 것으로 보고하였고[46], 최근에는 만성신장병 환자를 대상으로 하는 HARP-III (UK Heart and Renal Protection III) 연구에서 sacubitril/valsartan 투여군이 irbesartan 투여군과 비교하여 초기 12개월 동안 신기능 변화에는 차이가 없었으나 혈압 및 심장관련 생체표지자를 유의하게 호전시키는 결과를 보고하여[47] 향후 이 약제의 장기적인 예후 및 심신증후군 치료제로서의 가능성을 검증해 볼 필요가 있다.

3. 미네랄 코르티코이드 수용체 길항제

안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제는 심혈관질환 환자의 사망률을 유의하게 감소시키지만, 혈관 내피세포 등에서 알도스테론의 생성이 유지되는 현상(알도스테론 escape) 때문에 RAAS 억제효과가 충분하지 않을 수 있다. 알도스테론은 심근의 섬유아세포에서의 콜라겐합성을 촉진시키고, 혈관수축과 혈압상승과 연관되어 심부전의 진행에 영향을 미칠 수 있기 때문에 알도스테론 길항제는 이러한 환자에서 추가적인 이득을 기대할 수 있으며, 대규모 임상연구를 통해 이뇨제로서의 역할뿐 아니라 RAAS 억제효과를 통해 심부전환자의 사망률을 유의하게 개선시키는 것으로 보고되었다[48,49]. 하지만 알도스테론 길항제는 고

칼륨혈증 발생 위험을 높이기 때문에 대부분 임상연구들이 만성신장병이 없는 환자들을 대상으로 진행되었고, 심신증후군환자에서의 효과는 입증하지 못하였다. 이러한 이유로 신장기능이 저하된 환자에서 알도스테론 길항제를 적극적으로 사용하기 어렵지만 기존 동물연구에서 spironolactone 투여가 염증반응을 줄이고 급성신손상 후 만성신장병으로의 진행을 줄이는 효과를 보여주었고[50], 최근 만성신장병환자를 대상으로 spironolactone과 칼륨저해제인 patiromer을 병합한 임상연구(AMBER, Spironolactone with Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease)를 통해 칼륨저해제가 고칼륨혈증 발생위험을 줄이고 약물순응도를 높이는 것으로 보고한 바 있어[51], 향후에 이러한 병용요법을 통해 심장과 신장기능에 미치는 영향에 대한 장기적인 추적연구가 가능하겠다. 뿐만 아니라 spironolactone과 유사 약제인 비스테로이드 염류코르티코이드 수용체 길항제(nonsteroidal, selective mineralocorticoid receptor antagonist), finerenone는 당뇨병성 신증에서 단백뇨 감소의 효과가 이미 입증되어[52], 장기적인 예후 특히 심부전 또는 심혈관계 사망률 개선효과에 대해서 추가적인 연구들이 진행 중에 있다.

4. 베타차단제 및 기타약제

베타차단제(β -adrenergic blockers)는 만성심부전증에서 사망률을 유의하게 낮추는 것으로 알려져 있으며, 여러 임상연구에서 만성신장병이 동반된 심부전 환자에서도 동일한 효과를 보고하였다[53-56]. 다만 급성심부전증 환자에서는 서맥과 저혈압을 일으킬 수 있어 주의해서 사용해야 하며 급성기에는 중단하였다가, 안정되면 저농도로 낮추어 조심스럽게 재사용을 고려한다.

저용량 dopamine은 임상연구에서 신장기능 유지에 뚜렷한 이득이 없어 현재는 잘 사용되지 않는다. 혈관확장과 신장에서의 염분배출을 유도하는 nesiritide (recombinant human brain natriuretic peptide) 약제도 심신증후군의 치료제로서 주목을 받았으나 대규모 임상연구들에서 신장기능 악화를 늦추는 효과는 없었고 오히려 저혈압이 많이 발생하는 것으로 보고되었다[57].

5. 나트륨-포도당 공수송체 억제제

신장에서의 포도당 재흡수는 대부분 신장 내 나트륨-포도당 공수송체(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)가 담당하는데 이를 억제하고 직접적으로 포도당 배출을 증가시킴으로써 혈당을 조절하는 SGLT2 억제제가 당뇨병 치료제로 개발되어 사용 중이다. 대규모 임상연구들에서 SGLT2 억제제는 심장과 신장의 기능개선에 효과가 있는 것으로 보고되고 있는데 대표적인 연구가 empagliflozin을 사용한 EMPA-REG OUTCOME 연구이다. 이 연구는 심혈관질환이 있는 2형 당뇨병 환자 7,020명을 대상으로 placebo와 empagliflozin의 효과를 비교하였고, empagliflozin이 심혈관질환에 의한 사망위험을 유의하게 낮추고(위험률 0.62, $P<0.001$) 입원율(위험률 0.65, $P=0.002$)과 전체 사망률(위험률 0.68, $P<0.001$)도 유의하게 낮추는 것으로 보고하였다. 흥미롭게도 신장에 직접적으로 작용하고 이노효과가 있는 약제임에도 empagliflozin을 사용한 환자군에서 급성신손상의 발생이 증가하지 않았을 뿐 아니라, 신기능의 악화가 오히려 유의하게 호전되는 결과를 보여주어서 심신증후군의 치료제로서의 가능성을 보여주었고[58], 다른 SGLT2 억제제인 canagliflozin을 사용한 대규모 연구에서도 유사한 효과를 보고하였다[59]. 이러한 긍정적인 효과는 SGLT2 억제제가 나트륨의 재흡수를 억제하고 체내 나트륨 부하를 효과적으로 낮추는 것이 주된 기전으로 생각되며, 당뇨의 치료효과를 넘어서 심부전증 또는 만성신장병 환자에서의 치료효과를 기대할 수 있기에 최근 이를 검증하기 위하여 당뇨병이 없는 환자를 대상으로 하는 임상연구들이 진행 중이다. 다만 일부 연구에서 당뇨병성 족부 병변으로 인한 하지절단의 위험이 증가된 것으로 보고되어서 안정성에 대한 검증이 필요하다.

결론

심혈관질환에 효과적인 대부분의 치료제들은 심신증후군에서도 동일하게 사용되지만 많은 임상연구들이 급성신손상 또는 진행된 만성신장병이 동반된 환자에서의 충분한 사용근거를 제시하지 못하고 있다. 최근에 angiotensin

receptor-neprilysin inhibitor, SGLT2 억제제 등이 심장뿐 아니라 신장기능에 긍정적인 효과가 있는 것으로 보고하고 있지만 보다 장기적인 추적관찰 연구가 필요하며, 다양한 형태의 심신증후군 환자들에서 개별화된 치료법을 개발하기 위해서 심신증후군의 병인기전에 대한 폭넓은 이해와 이를 진단할 수 있는 생체표지자 연구가 병행되어야 한다.

최근 심장과 신기능 악화를 조기에 발견하기 위한 다양한 생체표지자들이 연구되고 있지만 심신증후군 환자에서의 유용성과 이를 근거로 한 치료 프로토콜은 개발되어 있지 않다. 예를 들어 심부전증 환자에서 초기에 RAAS 억제제나 이노제 등을 투여하며 신장기능의 악화를 모니터링할 때에 초기에 신손상을 예측할 수 있는 NGAL, KIM-1 등의 생화학표지자를 측정하고, 이들 수치를 기준으로 약제를 조절, 중단하거나 신독성 약제를 최소화하는 등의 치료전략을 임상연구를 통해 검증해 볼 필요가 있다. 또한 조직의 섬유화를 반영하는 진단 표지자를 발굴하여서 조직검사 없이 심장 또는 신장의 비가역적인 조직손상을 예측하고 이에 따라 급성기 치료를 유지할지를 결정하는데 도움을 받을 수도 있다. 더 나아가서는 심신증후군의 발생기전을 추정할 수 있는 생체표지자, 즉 염증 반응, RAAS 항진, 섬유화 기전, 산화스트레스 등의 특정 기전을 반영하는 표지자를 발굴하고 이를 근거로 환자를 분류하여 항염증, 항섬유화 효과가 있는 약제를 사용하는 임상연구를 진행해 볼 수 있으며, 이러한 다양한 연구들을 통해서 심신증후군의 새로운 치료 프로토콜을 개발하려는 노력이 필요하다. 이를 위해서는 심장과 신장질환 전문의가 다른 장기 의 문제가 발생했을 때에 환자를 서로 의뢰하고 공유하는 현재의 진료형태가 아닌 심신증후군 환자를 초기에 적절히 진단하고 치료하는 통합진료시스템을 갖추는 노력이 필요하겠고, 환자 진료뿐 아니라 임상연구를 계획하고 진행함에 있어서 보다 적극적인 소통과 협조를 하는 것이 중요하다.

찾아보기말: 심신증후군; 심부전; 급성신손상; 만성신장병

ORCID

Myung-Gyu Kim, <https://orcid.org/0000-0001-8807-2452>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 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;149:209-216.
2. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, Anker SD, Anand I, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz N, Maisel A, Mankad S, McCullough P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ponikowski P, Shaw A, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Zanco P, Ronco C; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1406-1416.
3. Shin JH, Kang KW, Kim JG, Lee SJ. Concurrent renal dysfunction with ischemic heart disease is an important determinant for cardiac and cerebrovascular mortality in patients on chronic digoxin therapy for atrial fibrillation. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37:130-137.
4. National Heart, Lung and Blood Institute. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease [Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 2004 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>.
5. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardioresenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
6. Ronco C, McCullough P, 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; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-711.
7. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
8. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-585.
9. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardioresenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-1274.
10. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-588.
11. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Paganini E, Tang WH. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300-306.
12. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357:797-805.
13. Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, Chang CH, Lin SL, Chen YY, Chen YM, Chu TS, Chiang WC, Wu KD, Tsai PR, Chen L, Ko WJ; NSARF Group. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:595-605.
14. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002;61:1486-1494.
15. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002;168:5817-5823.
16. Kumar A, Paladugu B, Mensing J, Kumar A, Parrillo JE. Nitric oxide-dependent and -independent mechanisms are involved in TNF-alpha -induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1900-R1906.
17. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:417-427.
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: international

- guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.
19. Cho W, Hwang TY, Choi YK, Yang JH, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Oh SW. Diastolic dysfunction and acute kidney injury in elderly patients with femoral neck fracture. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38:33-41.
 20. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e840-e878.
 21. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:311-315.
 22. Zhong J, Guo D, Chen CB, Wang W, Schuster M, Loibner H, Penninger JM, Scholey JW, Kassiri Z, Oudit GY. Prevention of angiotensin II-mediated renal oxidative stress, inflammation, and fibrosis by angiotensin-converting enzyme 2. *Hypertension* 2011;57:314-322.
 23. Searles CD. The nitric oxide pathway and oxidative stress in heart failure. *Congest Heart Fail* 2002;8:142-147.
 24. Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2017;120:713-735.
 25. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-2059.
 26. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549-1558.
 27. Cho E, Kim M, Ko YS, Lee HY, Song M, Kim MG, Kim HK, Cho WY, Jo SK. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2766-2778.
 28. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguilón-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-4408.
 29. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD003838.
 30. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009;2:56-62.
 31. Gilotra NA, Princewill O, Marino B, Okwuosa IS, Chasler J, Almansa J, Cummings A, Rhodes P, Chambers J, Cuomo K, Russell SD. Efficacy of intravenous furosemide versus a novel, pH-neutral furosemide formulation administered subcutaneously in outpatients with worsening heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:65-70.
 32. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics. *Congest Heart Fail* 2003;9:287-292.
 33. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
 34. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
 35. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
 36. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GE, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399-1406.
 37. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
 38. Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, Sanders PW, Allman RM, Arnett DK, Feller MA, Love TE, Aban IB, Levesque R, Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Bakris GL, Rich MW. Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2012;125:399-410.

39. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
40. Bohm M, Pogue J, Kindermann I, Poss J, Koon T, Yusuf S. Effect of comorbidities on outcomes and angiotensin converting enzyme inhibitor effects in patients with predominantly left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:325-333.
41. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-693.
42. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, Tang WH, Testani JM. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 2016;22:753-760.
43. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685-691.
44. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, McMurray JJ, Damman K. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003588.
45. Solomon SD, Claggett B, McMurray JJ, Hernandez AF, Fonarow GC. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1238-1243.
46. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JJV. Renal Effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-498.
47. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, Bowman L, Brunskill N, Cockwell P, Hill M, Kalra PA, McMurray JJV, Taal M, Wheeler DC, Landray MJ, Baigent C. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2018;138:1505-1514.
48. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
49. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
50. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R, Reyna J, Uribe N, Gamba G, Bobadilla NA. Spironolactone prevents chronic kidney disease caused by ischemic acute kidney injury. *Kidney Int* 2013;83:93-103.
51. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540-1550.
52. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Kolkhof P, Joseph A, Pieper A, Kimmekamp-Kirschbaum N, Ruilope LM; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:884-894.
53. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, Babalis D, Bohm M, Coats AJ, Roughton M, Poole-Wilson P, Tavazzi L, Flather M; SENIORS Investigators. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:872-880.
54. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarson A, Johansson P, Kjekshus J, Ohlsson L, Samuelsson O, Waagstein F, Wedel H; MERIT-HF Study Group. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail* 2009;15:310-318.
55. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, Lewsey JD, Erdmann E, Zannad F, Remme WJ, Lopez-Sendon JL, Lechat P, Follath F, Höglund C, Mareev V, Sadowski Z, Seabra-Gomes RJ, Dargie HJ. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:607-616.
56. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, Tonkin A, Perkovic V. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1152-1161.
57. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R,

Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32-43.

58. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

59. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.

Peer Reviewers' Commentary

심부전 환자의 30~40%에서 신기능 악화가 발생하며, 말기신부전 환자의 가장 흔한 사망 원인은 심장질환일 정도로 두 장기는 서로 영향을 주고 있다. 이 논문은 심장과 신장 질환의 연관성과 관련된 심신 증후군의 분류와 발생 기전 및 치료에 관한 최근 지식을 정리하여 설명해 주고 있다. 심신 증후군의 다섯 가지 유형을 병태생리를 기준으로 일목요연하게 정리하였으며, 발생 기전을 혈액학적 및 비혈액학적 원인으로 구분하여 체계적으로 기술하였다. 또한, 여러 치료 약제의 치료적 의의와 효과를 실제 임상에서 자주 고민하게 되는 사안에 맞추어 잘 정리해 주고 있다. 이 논문은 심신 증후군의 병태생리를 이해하고, 진단 및 치료에 필요한 최신 지식을 제공하고 있어 심혈관계 질환이나 만성 신질환 환자를 진료하는 데 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]