

· 前沿进展 ·

心肾综合征发病机制和治疗的研究进展

刘茜, 周华, 瞿惠燕, 戎靖枫, 沙琬婧, 王佩, 蔡婉

【摘要】 近10年来,心肾综合征(CRS)发病率逐年升高并逐渐引起人们密切关注。CRS的主要发病机制包括交感神经系统过度兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、血流动力学障碍、炎症反应、氧化应激、贫血及分子信号通路异常等。CRS的主要治疗原则为改善心功能、肾功能及防治并发症,主要治疗方法包括药物治疗(正性肌力和血管活性药物、神经激素拮抗剂、利尿剂和重组人促红细胞生成素等)和超滤治疗。本文主要综述了CRS的发病机制及治疗方法,以期临床有效诊治CRS提供参考。

【关键词】 心肾综合征; 治疗; 发病机制; 综述

【中图分类号】 R 692.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.001

刘茜, 周华, 瞿惠燕, 等. 心肾综合征发病机制和治疗的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (2): 1-5. [www.syxnf.net]

LIU Q, ZHOU H, QU H Y, et al. Progress on pathogenesis and treatment of cardio-renal syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (2): 1-5.

Progress on Pathogenesis and Treatment of Cardio-renal Syndrome LIU Qian, ZHOU Hua, QU Hui-yan, RONG Jing-feng, SHA Wan-jing, WANG Pei, CAI Wan

Department of Cardiology (Cardiovascular Research Institute), Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: ZHOU Hua, E-mail: zhouhuam@hotmail.com

【Abstract】 In the past 10 years, morbidity of cardio-renal syndrome (CRS) increased year by year and attracted more attentions. The pathogenesis of CRS mainly includes overexcitation of sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), hemodynamic disturbance, inflammatory reaction, oxidative stress, anemia and molecular signaling pathway abnormality. The principal therapeutic principle of CRS mainly includes improving of cardiac function and renal function, preventing and treating complications, the main therapeutic methods includes drug therapy (including positive inotropic drugs, vasoactive drugs, neurohormonal antagonists, diuretic and recombinant human erythropoietin) and hemofiltration. This paper mainly reviewed the pathogenesis and treatment of CRS, to provide a reference for effective diagnosis and treatment of CRS.

【Key words】 Cardio-renal syndrome; Therapy; Pathogenesis; Review

心肾综合征 (cardio-renal syndrome, CRS) 最早于 1951 年提出, 当时仅指继发于心力衰竭的肾功能不全^[1]。2005 年, 荷兰学者 BONGARTZ 等^[2] 研究表明, 心力衰竭并发肾功能不全的发生率及患者病死率逐年升高, 并阐述了其生理病理学特点。2008 年, 欧洲学者 RONCO 等^[3] 明确了 CRS 的概念, 即心脏或肾脏中某个器官发生急性或慢性病变引起的另一脏器急性或慢性病变。2010 年, 改善全球肾脏病预后 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 和急性透析质量 (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) 指导组发表专家共识^[4], 明确 CRS 概念为心脏和肾脏任意一个器官急性或慢性功能不全导致的另一器官急性或慢性损伤而引起的临床综

合征, 并根据其病理生理特点及病程长短分为 5 个亚型: 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 (如脓毒症、糖尿病) 导致的心、肾功能同时发生障碍。

近 10 年来, 大量流行病学学调查结果显示, 心血管病发病率、病死率升高与肾功能减退密切相关。美国急性失代偿性心力衰竭国家注册 (Acute Decompensated Heart Failure National Registry, AD-HFNR) 研究通过观察 10 万例急性失

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81373625); 国家自然科学基金面上项目 (81673753)

201203 上海市, 上海中医药大学附属曙光医院心内科、心血管研究所

通信作者: 周华, E-mail: zhouhuam@hotmail.com

代偿心力衰竭患者发现,约30%的急性失代偿心力衰竭患者伴有肾功能不全,约21%的急性失代偿心力衰竭患者肌酐(Scr)水平 >2.0 mg/dl^[5]。研究表明,约63%的慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者存在CRS^[6],而约40%的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者因心血管疾病而死亡^[7]。一项包括48 612例心力衰竭患者的OPTIMIZEHF研究表明,Scr水平是有效预测心力衰竭患者住院死亡的指标,Scr水平每增加0.3 mg/dl则心力衰竭患者住院病死率增加18%^[8]。近年来,我国心血管疾病及CRS发病率逐年升高。本文主要综述了CRS的发病机制及治疗方法,以期临床有效诊治CRS提供参考。

1 CRS的发病机制

CRS的发病机制较为复杂,目前较公认的CRS发病机制主要包括交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)过度兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活、血流动力学障碍、炎症反应、氧化应激、贫血及分子信号通路异常等。

1.1 SNS过度兴奋 SNS兴奋可使心肌收缩增强、心排血量增多、肾素分泌增加,对机体有一定的保护作用^[9],但SNS过度兴奋则可能导致心脏和肾脏损伤,主要表现为心脏 β 受体密度和敏感度降低、心肌细胞肥大、神经肽Y释放增多并造成血管内膜增厚^[10-11],左心室功能损伤导致射血量减少及肾脏灌注不足,同时反射性引起交感神经兴奋和儿茶酚胺分泌增多,形成心、肾功能恶化的恶性循环^[12]。

1.2 RAAS过度激活 心力衰竭患者由于心肌收缩力减弱、心输出量减少而造成全身有效循环血量减少及肾脏血流灌注不足,继而导致肾脏组织缺血、缺氧并反射性激活RAAS以增强血管收缩和水钠重吸收,保护重要器官血流灌注,但长期RAAS过度激活会导致肾素、血管紧张素及醛固酮持续分泌,易引起水钠潴留、全身血管强烈收缩及肾小球滤过率降低,同时可引起炎症因子释放增多、氧化应激反应及神经激素活化^[13-14],最终导致心脏、肾脏结构和功能损伤^[15],主要表现为不可逆的心肌重构和肾脏纤维化。

1.3 血流动力学障碍 目前,CRS的血流动力学障碍机制有两种假说:(1)低血流灌注假说:心功能不全患者由于射血分数降低、心排血量减少而导致肾脏血流灌注不足,肾小球滤过压、灌注压及肾动脉压力降低,最终导致肾小球滤过率降低^[16-17],而持续低滤过压和低灌注压会造成肾组织缺血、缺氧,肾细胞凋亡、坏死,最终引发肾功能不全。(2)高静脉压假说:该学说认为静脉压力升高及静脉淤血是导致CRS的主要原因^[18],心力衰竭患者由于水钠潴留、心输出量减少而导致心脏容量负荷增加、肺淤血及中心静脉压(central venous pressure, CVP)升高,继而造成肾小球毛细血管床灌注梯度下降及肾功能减退^[19]。多项研究证实,CVP升高幅度与肾功能损伤程度有关,CVP越高则肾功能越差,CVP升高可作为心血管疾病患者肾功能不全及死亡的预测指标^[20-21]。

1.4 炎症反应 炎症反应贯穿了心血管疾病、肾脏疾病的发生发展过程^[22]。心肌细胞损伤可诱导巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞聚集及炎症因子分泌、释放增多,而炎症因子

随血液进入肾脏可导致肾素分泌增加及全身应激反应。参与CRS发生发展的炎症因子主要包括C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)^[23],其中CRP在慢性炎症反应中的敏感性及特异性均较高,血清CRP水平降低与肾小球滤过率升高有关^[24];IL-1 β 过表达会诱导心肌纤维化;IL-6作为内源性趋化因子,可通过增加心肌细胞心钠肽基因表达而加重心力衰竭,其在I型CRS的发生发展过程中发挥着重要作用^[25-26];TNF- α 属多向性细胞因子,心力衰竭患者心肌TNF- α 表达量是正常者7倍,并可诱导多种炎症因子进一步聚集^[27-28],且血清TNF- α 水平与CRS严重程度呈正相关^[29]。

1.5 氧化应激 氧化应激是指部分还原形态的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成量超过细胞内源性解毒和/或清除能力的非稳态状态。线粒体是细胞内ROS的主要来源,ROS过度激活可导致细胞内线粒体消耗增多及线粒体功能减弱,造成细胞氧供减少,最终引发心脏和肾脏损伤^[30]。此外,过度的氧化应激还可使一氧化氮(nitric oxide, NO)失活、生物利用度降低,而NO是细胞内信使分子及血管活性物质,在机体生理、病理调节及血管内皮修复、血管舒张调节方面具有重要作用。研究表明,RAAS激活、SNS兴奋性增强及炎症反应可导致心功能不全和/或肾功能不全患者氧化应激损伤^[31];心脏和肾脏含有大量线粒体,NO、ROS失衡可导致血管内皮功能障碍和线粒体DNA损伤,进而导致CRS进展^[32-33]。

1.6 贫血 CRS患者贫血发生率较高,而约2/3的贫血是由CKD引起的^[34]。一项纵向研究表明,非贫血CHF患者第1年贫血发生率为14.2%,第5年则为25.5%,且CHF严重程度与贫血发生率有关^[35]。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)具有促红细胞生成作用,成年人EPO主要由肾脏分泌,CRS患者贫血主要与EPO生成不足并导致红细胞前体合成障碍有关^[36]。贫血、CKD、CHF同时发生又称为心肾贫血综合征,三者互为因果,相互影响,可形成恶性循环,因此积极治疗贫血有助于延缓CKD和CHF进展^[37]。

1.7 分子信号通路异常 目前,关于CRS患者分子信号通路异常的研究报道较多,常见的分子信号通路有3条:

(1)MAPK家族信号通路:主要包括p38、JNK、ERK5和ERK1/2,该通路激活后主要参与心肌肥厚、心肌细胞凋亡、肾脏纤维化和肾小球硬化等^[38-39];(2)ROCK信号通路:该通路可介导心肌细胞黏附、凋亡及肌动蛋白骨架形成,参与血管内皮调节及心肌纤维化形成^[40];(3)Notch信号通路:该通路具有抑制心肌纤维化、修复心肌缺血损伤、参与调节心脏内稳态平衡等作用^[41],同时Notch2/hes-1信号通路还参与了肾脏缺血-再灌注损伤。

2 CRS的治疗方法

CRS的主要治疗原则为改善心功能、肾功能及防治并发症,主要治疗方法包括药物治疗〔正性肌力和血管活性药物、神经激素拮抗剂、利尿剂和重组人促红细胞生成素重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, Rh-EPO)〕

等)和超滤治疗。

2.1 药物治疗

2.1.1 正性肌力和血管活性药物 正性肌力药物应用历史悠久,主要用于治疗 CHF 和心源性休克,临床常用的正性肌力药物包括磷酸二酯酶抑制剂、洋地黄类制剂、钙离子增敏剂、硝酸酯类药物和多巴胺受体激动剂等,CRS 患者采用正性肌力药物进行治疗时应根据肾功能调整剂量。研究表明,小剂量多巴胺受体激动剂能扩张肾血管、增加肾脏血流,可有效改善失代偿性心力衰竭合并肾功能不全患者的临床症状^[42],但也研究表明,小剂量多巴胺对于治疗或预防急性肾功能损伤并无益^[43]。短时间内应用正性肌力药物能通过增强心肌收缩力而改善心力衰竭患者临床症状和生活质量,但长期应用并不能降低患者病死率。重组人脑利钠肽(rh-BNP)是人工合成的基因重组人 B 型利钠肽,具有扩张血管、利尿和抑制 RAAS 等作用,已用于 CRS 的临床治疗^[44],但有研究表明 rh-BNP 并不能阻止急性肾功能进一步恶化,反而可能引发低血压^[45]。

2.1.2 神经激素拮抗剂 《2016 欧美心力衰竭指南》推荐使用包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和 β -受体阻滞剂在内的神经激素拮抗剂治疗 CRS^[46]。RAAS 过度激活在 CRS 发生、发展过程中具有重要作用,因此阻断 RAAS 是治疗 CRS 的重要靶点之一。大量临床研究证实,ACEI 和 ARB 可有效抑制心肌重构,降低尿蛋白含量,在急性心力衰竭、CHF、肾衰竭的治疗中发挥着重要作用,但对于伴有高钾血症或肾功能恶化风险的 CKD 患者,应用 RAAS 拮抗剂期间应注意监测电解质和肾功能。 β -受体阻滞剂作为心力衰竭治疗的“金三角”之一,具有减慢心率、降低心肌氧耗和降压等作用,但其主要被推荐用于治疗 CHF,急性心力衰竭患者应避免使用。一项系统回顾性研究表明, β -受体阻滞剂可有效降低 CHF、CKD 患者全因死亡率和心因性死亡率^[47]。

2.1.3 利尿剂 利尿剂主要通过排出体内滞留液体、减轻心脏负荷而改善心力衰竭患者心功能,是 CRS 伴容量超负荷患者的主要治疗药物。目前,临床常用的利尿剂包括噻嗪类利尿剂、袢利尿剂和保钾利尿剂。研究表明,尽管 CRS 患者存在肾功能恶化风险,但积极采用利尿剂治疗者生存率(约为 80%)明显高于未积极采用利尿剂治疗者(约为 70%)^[48];袢利尿剂联合多巴胺持续微量泵注射治疗 CRS 的临床疗效较好^[49],但长期大剂量应用噻嗪类利尿剂或袢利尿剂可产生利尿剂抵抗,且过度利尿会减少循环血量,导致组织灌注不足并加重肾功能损伤。

2.1.4 Rh-EPO EPO 是由肾脏分泌的一种糖蛋白,主要通过作用于骨髓造血细胞而促进红细胞生成,还可促进血管新生、抗氧化应激、减少心肌细胞凋亡等,具有一定的心脏保护作用^[50]。Rh-EPO 于 1989 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,主要用于治疗慢性肾衰竭等引起的贫血^[51]。贫血是导致 CRS 加重的重要原因,Rh-EPO 可有效纠正贫血,改善 CRS 患者心、肾功能。

2.1.5 其他 前列地尔具有扩张微血管、增加组织灌注、减

轻炎症反应和改善血管内皮功能等作用。研究表明,前列地尔能有效改善 CRS 患者心功能,增加肾脏血流,具有一定的心肾保护作用^[52]。复合辅酶具有改善心肌能量代谢、减轻氧化应激等作用,可提高 CRS 患者心脏射血分数、降低脑利钠肽(BNP)和肌酐(Cr)水平、增加尿量^[53]。左卡尼汀具有稳定细胞膜、改善缺血心肌能量代谢等作用,近年来其在临床上的应用日渐增多,可有效改善 CRS 患者心功能^[54]。托伐普坦是一种选择性血管加压素 2 受体拮抗剂,目前主要用于治疗心力衰竭及抗利尿激素分泌异常综合征伴低钠血症,可用于治疗对常规利尿剂不耐受的 CRS 患者。

2.2 超滤治疗 近年来,超滤治疗在失代偿性心力衰竭和肾功能不全治疗中发挥重要作用。研究表明,在常规治疗基础上加用肾脏替代疗法可有效排出体内多余水分、增加肾脏血流灌注、清除氧自由基等内毒素,有利于改善 CRS 患者心肾功能^[55]。有学者通过比较不同血液净化方式治疗 CRS 的效果发现,间断性血液透析、床旁间断性静脉-静脉血液滤过能有效改善 CRS 患者心肾功能,但后者临床疗效更好、安全性更高^[56];与常规血液透析相比,杂合式肾脏替代治疗(即延长、持续、缓慢、低效和低流量日间血液净化)难治性 CRS 的疗效更佳^[57]。

3 小结与展望

自 CRS 首次提出至今已过去 66 年,期间明确了 CRS 的定义、分型、发病机制和治疗方法等,但 CRS 涉及心、肾两个具有复杂功能的脏器,且两者间会相互影响,因此 CRS 的确切发病机制、最佳治疗方法仍存在一些争议和疑难点,而随着我国人口老龄化进程加剧及 CRS 发病率、病死率逐年升高,如何规范、安全、有效的治疗 CRS 已成为临床面临的挑战之一。临床需结合相关专家共识制定临床指南、制作风险评估工具、进行大规模循证医学调查等以加强 CRS 的管理,更好地防治 CRS。

参考文献

- [1] LEDOUX P. Cardiorenal syndrome [J]. *Avenir Med*, 1951, 48(8): 149-153.
- [2] BONGARTZ L G, CRAMER M J, DOEVENDANS P A, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1): 11-17.
- [3] RONCO C, HAAPIO M, HOUSE A A, et al. Cardiorenal syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- [4] RONCO C, MCCULLOUGH P, ANKER S D, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6): 703-711. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp507.
- [5] YANCY C W, LOPATIN M, STEVENSON L W, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1): 76-84.

- [6] RONCO C, MCCULLOUGH S D. Cardio-renal syndromes: reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 703-711.
- [7] DE JAGER D J, VERVOLET M G, DEKKER F W. Noncardiovascular mortality in CKD: an epidemiological perspective [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10 (4) : 208-214. DOI: 10.1038/nrneph.2014.8.
- [8] ABRAHAM W T, FONAROW G C, ALBERT N M, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (5) : 347-356. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
- [9] HADJIPHILIPPOU S, KON S P. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding [J]. *J R Soc Med*, 2016, 109 (1) : 12-17. DOI: 10.1177/0141076815616091.
- [10] AMIN J K, XIAO L, PIMENTAL D R, et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33 (1) : 131-139. DOI: 10.1006/jmcc.2000.1285.
- [11] LI L, LEE E W, JI H, et al. Neuropeptide Y-induced acceleration of postangioplasty occlusion of rat carotid artery [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (7) : 1204-1210. DOI: 10.1161/01.ATV.0000071349.30914.25.
- [12] ANTOINE S, VAIDYA G, IMAM H, et al. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353 (1) : 27-30.
- [13] BOCK J S, GOTTLIEB S S. Cardiorenal syndrome: new perspectives [J]. *Circulation*, 2010, 121 (23) : 2592-2600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473.
- [14] MATSUSHITA K. Pathogenetic pathways of cardiorenal syndrome and their possible therapeutic implications [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (30) : 4629-4637.
- [15] BROWN N J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9 (8) : 459-469.
- [16] MCCULLOUGH P A, AHMAD A. Cardiorenal syndromes [J]. *World J Cardiol*, 2011, 3 (1) : 1-9. DOI: 10.4330/wjc.v3.i1.1.
- [17] 郭志福, 郑兴, 秦永文. 心肾综合征的研究现状 [J]. *国外医学(心血管病分册)*, 2005, 32 (3) : 173-175. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2005.03.017.
- [18] GUAZZI M, GATTO P, GIUSTI G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169 (6) : 379-384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
- [19] VERBRUGGE F H, DUPONT M, STEELS P, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (6) : 485-495. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.070.
- [20] DAMMAN K, VAN DEURSEN V M, NAVIS G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (7) : 582-588. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
- [21] ARONSON D, ABASSI Z, ALLON E, et al. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15 (6) : 637-643. DOI: 10.1093/eurjhf/hft036.
- [22] LARSEN T R, KINNI V, ZAKS J, et al. A lethal care of influenza and type 5 cardiorenal syndrome [J]. *Blood Purif*, 2013, 36 (2) : 112-115. DOI: 10.1159/000355398.
- [23] COLOMBO P C, GANDA A, LIN J, et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17 (2) : 177-190. DOI: 10.1007/s10741-011-9261-3.
- [24] 刘文举, 廖晓春, 石亚萍. 丹参酮 IIA 对心肾综合征患者血浆炎症因子的调节作用 [J]. *河北医学*, 2011, 17 (4) : 439-440. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2011.04.006.
- [25] 许宗磊, 司明文, 冯桂青, 等. 心力衰竭患者肺部感染血浆脑钠肽与炎症因子的变化分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 21 (2) : 250-252. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-135831.
- [26] 吴金庆. 慢性肾脏病患者不同分期血清钙、磷、IL-6 及 hs-CRP 相关性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [27] 金卫东, 刘艳宾, 陈娟. 心力衰竭患者肺部感染脑钠肽、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 变化与心功能的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23 (16) : 3835-3837.
- [28] 龚玮琦, 江华, 陈巍, 等. 左心室射血分数正常的慢性心力衰竭患者血清脂联素、B 型脑钠肽及肿瘤坏死因子- α 的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16 (11) : 1221-1223. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.11.010.
- [29] 刘慧. 肾康注射液对心肾综合征患者血清炎症因子的影响 [J]. *求医问药*, 2011, 9 (7) : 235.
- [30] PARIKH S M, YANG Y, HE L, et al. Mitochondrial function and disturbances in the septic kidney [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35 (1) : 108-119. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.011.
- [31] RUBATTU S, MENNUNI S, TESTA M, et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (11) : 23011-23032.
- [32] JIA G, AROOR A R, MARTINEZ-LEMUS L A, et al. Mitochondrial functional impairment in response to environmental toxins in the cardiorenal metabolic syndrome [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89 (2) : 147-153. DOI: 10.1007/s00204-014-1431-3.
- [33] SUMIDA M, DOI K, OGASAWARA E, et al. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (10) : 2378-2387. DOI: 10.1681/ASN.2014080750.
- [34] PISANIELLO A D, WONG D T, KAJANI I, et al. Anaemia in chronic heart failure: more awareness is required [J]. *Intern Med J*, 2013, 43 (9) : 999-1004. DOI: 10.1111/imj.12195.

- [35] KOMAJDA M, ANKER S D, CHARLESWORTH A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (12): 1440-1446. DOI: 10.1093/eurheartj/eh012.
- [36] TIM GOODNOUGH L, COMIN-COLET J, LEAL-NOVAL S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92 (1): 88-93. DOI: 10.1002/ajh.24595.
- [37] SILVERBERG D S, WEXLER D, IAINA A, et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists [J]. *Int Urol Nephrol*, 2006, 38 (2): 295-310. DOI: 10.1007/s11255-006-0064-8.
- [38] 王蕾, 王梓, 袁玲, 等. 参附强心丸调控肾素原受体介导 MAPK 信号通路抑制心肾细胞凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (3): 121-126. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030121.
- [39] 刘琳娜, 王蕾. 心肾综合症的分子生物学机制与血管紧张素 II 环节之外的治疗 [J]. *广东医学*, 2014, 35 (4): 604-606. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2014.04.050.
- [40] 杨瑶, 徐萍, 石月萍. 四逆汤抑制 RhoA/ROCK 信号通路改善大鼠心肌纤维化 [J]. *中成药*, 2017, 39 (7): 1342-1347. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.07.003.
- [41] 何砚如, 陈立娟, 马根山. Notch 信号通路对缺血心肌的保护作用 [J]. *东南大学学报*, 2016, 35 (1): 139-143. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2016.01.032.
- [42] GIAMOUZIS G, BUTLER J, STARLING R C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial [J]. *J Card Fail*, 2010, 16 (12): 922-930. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.07.246.
- [43] KELLUM J A, M DECKER J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (8): 1526-1531.
- [44] 卢鑫, 胡桃红, 马会利, 等. 重组人脑利钠肽治疗心肾综合征疗效研究 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2014, 23 (3): 330-333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2014.03.30.
- [45] O'CONNOR C M, STARLING R C, HERNANDEZ A F, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (1): 32-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1100171.
- [46] 郑刚. 2016 欧美心力衰竭指南更新要点解读 [J]. *世界临床药物*, 2017, 38 (7): 433-436.
- [47] BADVE S V, ROBERTS M A, HAWLEY C M, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (11): 1152-1161. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.041.
- [48] TESTANI J M, CHEN J, MCCAULEY B D, et al. Potential Effects of Aggressive Decongestion during the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival [J]. *Circulation*, 2010, 122 (3): 265-272. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
- [49] 赵英雄, 刘俊伟, 唐宁娟, 等. 持续微量泵注射呋塞米联合多巴胺对心肾综合征患者心功能及生化标志物的影响 [J]. *右江医学*, 2016, 44 (2): 160-163. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2016.02.010.
- [50] 石芸萍, 兰海霞. 促红细胞生成素的研究进展 [J]. *疾病监测与控制杂志*, 2016, 10 (3): 202-203.
- [51] GIANELLA P, MARTIN P Y, STUCKER F. Management of renal anemia in 2013 [J]. *Rev Med Suisse*, 2013, 9 (375): 462-464, 466-467.
- [52] 张勇, 任长杰. 前列地尔注射液治疗 I 型心肾综合征临床效果观察 [J]. *社区医学杂志*, 2016, 14 (21): 44-47.
- [53] 王佳, 陈若峰, 郭建浩, 等. 复合辅酶对 2 型心肾综合征患者心肾功能的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31 (16): 2648-2650. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.16.019.
- [54] 陈丹, 喻莉, 武晓灵. 左卡尼汀辅助治疗慢性肾综合征 33 例 [J]. *医药导报*, 2014, 33 (6): 761-763. DOI: 10.3870/yydb.2014.06.020.
- [55] 黄春华. 血液透析治疗心肾综合征的临床效果 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17 (28): 54-55.
- [56] 王琳, 程谦. 不同血液净化治疗对心肾综合征的疗效分析 [J]. *中国临床研究*, 2016, 8 (36): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2016.36.026.
- [57] 李丹. 杂合式肾脏替代治疗难治性心肾综合征的疗效观察 [J]. *中国处方药*, 2016, 14 (8): 125-126. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.08.091.

(收稿日期: 2017-11-18; 修回日期: 2018-01-26)

(本文编辑: 宋朋花)