

1型心肾综合征治疗进展

吴晓庆¹, 马祟娟¹, 王晓明^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院肾病血透中心, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月14日

摘要

1型心肾综合征(CRS-1)是指由急性心功能不全引起的急性肾损伤, 是CRS的常见类型。CRS-1常导致患者住院日延长, 病死率和复发率增高。因此, 临床上对CRS-1的早期识别和及时治疗极其重要, 但其病理生理学机制及治疗方法较为复杂多样。本文就CRS-1的发病机制及治疗策略作一综述, 为缓解其临床症状, 改善患者预后提供一些新思路。

关键词

1型心肾综合征, 发病机制, 治疗

Progress in Treatment of Cardiorenal Syndrome Type 1

Xiaoqing Wu¹, Tiaojuan Ma¹, Xiaoming Wang^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Nephrotic Hemodialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 14th, 2022

Abstract

Cardiorenal syndrome type 1 (CRS-1) refers to acute renal injury caused by acute cardiac insufficiency, which is the result of CRS common types. CRS-1 often leads to prolonged hospitalization, increased mortality and readmission. Therefore, clinical response to CRS-1 early identification and timely treatment are extremely important, but its pathophysiological mechanism and treatment methods are complicated. This article is about CRS-1 to summarize the pathogenesis and treatment strategies of the disease, in order to provide some new ideas to alleviate the clinical symptoms and improve the prognosis of patients.

*通讯作者。

Keywords

Cardiorenal Syndrome Type 1, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2022 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

心肾综合征(Cardiorenal syndrome, CRS)是心脏和肾脏一方功能障碍会引起另一方急性或慢性功能失调的一系列临床综合征[1]。2010年ADQI和KDIGO提出了临床实践中最常用的CRS的分型,根据发病敏感度和涉及的主要器官分为五种亚型,即I型急性心肾综合征、II型慢性心肾综合征、III型急性肾心综合征、IV型慢性肾心综合征、V型继发性心肾综合征[2]。据报道,25%~40%的急性心力衰竭(AHF)患者出现了CRS-I [3] [4],从而使得平均住院日、死亡率增加,生活质量下降。故而探究CRS-I发病机制及治疗方案得到了临床医生的广泛关注。

2. 病理生理机制

CRS-I由多种病理生理机制参与:如血流动力学失衡、神经激素激活、交感神经过度激活、炎症反应、氧化应激和补体异常活化等,但目前仍有待进一步研究。

2.1. 血流动力学失衡

CRS-I发病机制既往认为是心输出量减少引起肾脏灌注不足,导致急性缺血性肾小管坏死,即所谓的肾脏灌注受损表象[5];近年来更关注了静脉充血在CRS-I发展中的作用。中心静脉压(CVP)和腹腔压力增加,使“肾脏后负荷”加重,肾脏有效滤过受损。陈志华等[6]将CRS-I患者分为高CVP组(≥ 30 mmHg)、中CVP组(20~29 mmHg)和低CVP组(10~19 mmHg),发现高CVP及中CVP组的N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、48h肌酐、血液净化率、死亡率指标均显著高于低CVP组,而6小时、12小时尿量显著低于低CVP组。因此,CRS-I患者CVP越高,病情越重,临床预后更差。

2.2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)过度激活

RAAS的激活在维持全身和肾脏的血流动力学方面起着至关重要的作用,促进心脏和肾脏的细胞肥大、凋亡和纤维化。在心脏方面,RAAS激活代表心脏重构、心室肥厚和纤维化的程度。肾脏方面,促进水钠潴留,介导肾内灌注的再分配,即髓质血流减少和皮质血流增加,以补偿CRS-I的血流动力学变化[7]。同时,交感神经及RAAS系统的激活还会促进心房利钠肽(ANP)及脑钠肽(BNP)的大量产生,导致RAAS/ANP(BNP)系统出现失衡及肾脏本身对ANP反应的降低[8]。Cody R. J等[9]表明,注射合成ANP 0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 后,正常受试者的渗透压、游离水清除率、滤过分数增加。然而,血浆肾素和醛固酮分别下降33%和40%,在慢性心力衰竭(CHF)中,ANF诱导醛固酮和肺楔压、心脏指数和全身血管阻力的变化,以上说明心力衰竭时肾脏的反应性减弱。

2.3. 炎症反应和氧化应激

促炎因子和氧化应激的激活是导致CRS-I发病的重要因素。炎症细胞因子可通过MAPK家族信号通

路：主要包括 p38、JNK、ERK5 和 ERK1/2，ROCK 信号通路、Notch 信号通路等多种信号通路促发急性肾损伤(AKI)发生，引起内皮功能损害、肾血管收缩、毛细血管阻塞[10] [11] [12]。氧化应激增加导致活性氧和活性氮的过量生成，这不仅加快了促炎及促纤维化的形成。同时，也加快了 DNA 损伤，促进碱基羟化，加速肾脏和心血管的结构和功能异常。Linhardt C 等[13]研究者表明，外周血单核细胞的激活可能是 CRS-1 患者炎症通路的刺激因子。Virzi GM 等[14]招募健康组、CRS-1 组、AHF 组患者。与健康组相比，CRS-1 组和 AHF 组的脂多糖、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6、白细胞介素-18 和髓过氧化物酶(MPO)水平显著升高。与 AHF 患者相比，CRS-1 患者的血清中促炎细胞因子和 MPO 浓度(118.2 pg/mL vs 13.5 pg/mL)显著升高。因此，炎症反应与氧化应激参与了 CRS-1 的发病过程。

2.4. 补体活化

补体活化受多种通路及细胞因子的调控，CRS-1 中经典或凝集素途径可能参与活化并引起过度激活。近期，徐潇漪等[15]一项小型回顾性研究显示：33 名原发性恶性高血压肾硬化症患者中，17 名(51.5%)并发严重心肾损伤，肾组织病理显示补体活化成分 C4d 及 C5b-9 沉积较为严重，提示补体异常活化可能参与了血栓性微血管病所致的严重心肾损伤的发病过程。

2.5. SGLT2 抑制剂(SGLT2i)-Klotho 蛋白轴

Klotho 是一种具有多效性的抗衰老蛋白，它通过增强抗氧化、抗衰老和抗凋亡机制，在代谢性和肾脏疾病的不同实验模型中提供血管-肾脏保护[16] [17]据报道，SGLT2i 在 Klotho 调控中也起重要作用，通过阻止葡萄糖进入肾细胞减少葡萄糖毒性和炎症来避免 Klotho 的下调[18]。Navarro-Gonzalez 等[19]研究显示，24 例接受 SGLT2i 治疗的患者，蛋白尿和尿中 TNF- α 降低与尿和血清 Klotho 水平升高相关。此外，培养的肾小管细胞暴露于达格列净后，Klotho mRNA 表达呈剂量依赖性增加。因此，SGLT2i-Klotho 蛋白轴也可能参与了 CRS 的发生过程。

3. 治疗

CRS-1 患者的发病机制较为复杂多样，目前，改善心、肾功能、正确处理并发症仍是 CRS-1 治疗的重点。CRS-1 治疗原则包括：① 减少水钠潴留，增加心排血量，维持心血管稳态、肾血流灌注及水、电解质平衡；② 寻找 CRS-1 的危险因素，阻断心肾之间的恶性循环，防治并正确处理并发症；③ 避免使用肾毒性药物。目前有效的治疗方案包括以下几种。

3.1. 利尿剂

利尿药物目前是治疗 AHF 患者的基石。利尿剂可迅速缓解充血，降低 CVP，改善充血性肾损害引起的肾功能恶化(WRF)，但低血容量和肾灌注受损会导致低灌注性肾损伤。ROPA-DOP 研究表明，持续输注利尿剂与间歇性推注利尿剂，肌酐升高分别为 16.01% vs 4.62%， $P = 0.02$ [20]。DOSE-AHF 研究表明，接受高剂量速尿(前一次口服剂量的 2.5 倍) (23%)与低剂量速尿(相当于患者之前的口服剂量)在 72 小时内肌酐 > 0.3 mg/dl 的 AHF 患者比例为 23% vs 14%，WRF 的风险增加[21]。因此，利尿剂的剂量和给药方式可能对缓解充血和 WRF 至关重要。此外，大剂量使用利尿剂可能会出现利尿剂抵抗现象。

托伐普坦是血管紧张素 V2 受体拮抗剂，与集合管 V2 受体结合，阻断 V2 介导的水重吸收。同时，抑制环磷酸腺苷生成和积聚，导致血浆钠离子浓度升高，有较强的利尿作用。2022 年王旭辉等[22]证实，托伐普坦可以明显改善失代偿性心力衰竭(ADHF)合并轻中度肾功能损伤患者的心肾功能，减轻容量负荷，可快速改善患者临床症状。何晓全等[23]发现托伐普坦联合重组人脑利钠肽可改善心肾功能，降低肾前性肾损伤的发生率。K-STAR 研究纳入每天口服呋塞米的利尿剂抵抗和肾功能损伤心衰患者，将其分为托

伐普坦组和呋塞米加量组,发现7天内平均每天尿量变化分别为(459 ± 514 vs 79 ± 341 mL),与基线相比,肌酐(Cr)变化分别为(0.06 ± 0.32 vs 0.20 ± 0.27 mg/dL),肾功能恶化率分别为18% vs 44%。因此,托伐普坦能产生更多尿量,增加自由水排泄,也可避免肾功能恶化。同时,基线尿渗透压高的患者对托伐普坦反应更佳,而尿素氮/肌酐(BUN/Cr)比值低的患者对呋塞米反应更好,但使用呋塞米后BUN/Cr比值增加,也可能导致呋塞米抵抗,当BUN/Cr > 23.8,使用托伐普坦24小时尿量增加30% [24]。EVEREST Study亚组分析证实了托伐普坦可以减轻体重、升高血钠、对CRS患者的肾功能无影响[25]。Kimura K等[26]表明了托伐普坦不会导致肾功能恶化。然而,随着托伐普坦在临床中的不断运用,一些患者出现了利尿效果反应差,甚至是无应答的现象。然而,目前对托伐普坦产生抵抗的机制仍不明确,需要更多大规模、多中心的研究验证。

3.2. 肌力药物

对低心输出量和低血压的CRS-1患者,尤其是收缩压低、外周血容量不足的患者,肌力药物仍是维持重要器官(包括肾脏)灌注和功能的有效疗法[27]。多巴胺是最常用的肌力药物,属于环磷酸腺苷依赖型的 β 受体激动剂。小规模的研究表明,多巴胺可通过减少心脏后负荷来增加心排血量,并可通过扩张传入和传出小动脉改善肾灌注和肾小球滤过率(GFR) [28]。DAD-HF研究证实,AHF患者使用高剂量速尿(20 mg/h)与服用低剂量速尿联合低剂量多巴胺(速尿5 mg/h加多巴胺5 mg/kg/min)连续8小时后,前者24小时内血肌酐(Scr)增高 > 0.3 mg/dL的发生率明显高于后者,而两组之间的60天死亡率和/或再住院率没有明显差异[29]。在DAD-HFII研究中,得到与DAD-HF相似观点[30]。在其他包括ROSE-AHF研究在内的临床试验中也发现多巴胺有更多不良反应。与其他类型肌力药物如左西孟旦相比,多巴胺无肾脏保护作用。

左西孟旦是一种cAMP非依赖型钙增敏剂,通过cAMP途径使肌钙蛋白C对钙的敏感性增强,心肌收缩力增加。同时,左西孟旦也可作用于平滑肌细胞中的三磷酸腺苷敏感钾通道,扩张肾脏传入小动脉,改善肾灌注,从而提高GFR。Fedele等[31]研究发现,标准心衰治疗联合左西孟旦与标准心衰治疗联合利尿剂相比,前者可显著增加中度肾损CRS-1患者的GFR及尿量。最近,刘海龙等[32]证实,左西孟旦治疗心肌梗死合并心肾综合征安全且疗效显著,能明显改善患者的心、肾功能。2021年钙增敏剂在心力衰竭中的临床应用专家建议中提出左西孟旦可以作为合并心肾综合征患者的首选用药[33]。

3.3. 血管扩张剂

奈西利肽或重组人BNP,是一种同时具有利钠和利尿作用的血管扩张剂,对内源性BNP具有相同的氨基酸序列和药理作用,可与血管平滑肌细胞和内皮细胞上的利钠肽受体A相互作用,同时可激活鸟苷环化酶途径,导致胞内环鸟苷一磷酸增加[34]。此外,奈西利肽或重组人BNP还具有拮抗RAAS的作用。ASCEND-HF研究纳入7141名急性失代偿性心力衰竭患者观察30天后发现奈西利肽治疗和安慰剂治疗的患者血清肌酐和血尿素氮的变化与基线值相似,并且奈西利肽组和安慰剂组住院期间肾功能恶化的频率相似(14.1%和12.8%),因此,奈西利肽对缓解失代偿性心力衰竭的症状和改善肾功能无作用[35],ROSE-AHF研究也显示了类似的结果。王仁财等[36]纳入合并肾功能不全心力衰竭患者:发现常规治疗组(血管扩张剂、利尿、强心治疗)与观察组(常规治疗 + 重组人脑利钠肽)的心率(90.68 ± 8.13 vs 71.3 ± 9.78)次/分、NTproBNP (1420.13 ± 513.57 vs 784.13 ± 505.68) pg/mL和Cr (178.79 ± 51.02 vs 133.35 ± 36.02)两者相比,前者各项指标高于后者,然而,左心室射血分数和24h尿量却低于后者($P < 0.05$)。因此,重组人脑利钠肽能够有效改善合并肾功能不全心力衰竭患者的心肾功能,其临床疗效显著。但基于血管扩张剂对血流动力学的影响,对肾功能不全的AHF患者服用血管扩张剂应严谨。

松弛素可通过刺激松弛素家族肽受体(RXFP),从而激活一氧化氮途径(cAMP)途径,使扩血管物质生成增加,引起全身血管舒张。Serelaxin 是重组人松弛素-2,可治疗 AHF。RELAX-AHF 研究招募了 1161 例轻至中度肾功能不全(eGFR 为 30~75 mL/min/1.73m²)的 AHF 患者,与常规治疗相比,松弛素组心血管疾病死亡率、心力衰竭恶化的风险、发生 WRF 和与肾功能损害相关的不良事件的比例分别降低了 3.5%、30%、3% [37]。RELAX-AHF-EU 试验通过研究轻中度肾功能不全的 AHF 患者,发现 serelaxin + 标准治疗与单独使用标准疗法相比,发生肾脏恶化的可能性更小[38]。因此,松弛素可改善 CRS-1 患者的充血症状和预后,具有潜在的肾脏保护作用。

3.4. 血液净化

超滤可利用跨膜压力梯度,去除多余液体。目前研究和临床实践指南并没有推荐将超滤作为 CRS-1 中过度充血的常规治疗策略。然而,部分研究证实,对于难治性容量超负荷、肾功能不全、严重高钾血症和酸中毒的患者,超滤可作为有效治疗方案。AVOID-HF 试验纳入 224 例 AHF 患者,结果显示接受超滤治疗比静脉利尿剂治疗能更好地缓解充血症状,降低出院后 90 天内复发性心衰和心血管事件的发生风险,但对肾功能改善无明显优势[39]。然而, CARRESS-HF 试验对超滤的肾脏安全性提出质疑,治疗 4 天后,药物治疗组和超滤组的肌酐水平变化分别为 -0.04 ± 0.53 mg/dl, 0.23 ± 0.70 mg/dL,超滤治疗与 CRS-1 患者 WRF 风险增加相关。但血清肌酐浓度(0.23 ± 0.70 mg/dL)没有达到 WRF (0.30~0.50 mg/dL 或更高的公认标准,可能没有临床意义[40]。这可能与设计经验,如何设定 CRS-1 超滤率相关。目前对于超滤治疗是否作为 AHF 充血患者的一线治疗、是否使肾功能恶化的证据尚不充足,在未来还需要大量的循证医学证据。

连续性肾脏替代治疗(CRRT)通过对流方式较平缓的排出水分和炎症因子,在利尿剂抵抗性液体超载或严重代谢紊乱的情况下,可暂时替代肾脏支持治疗。CRRT 每天运行 24 小时,在缓慢、精确去除溶质和流体、血流动力学稳定性、改善肾功能、容量控制、维持酸碱平衡等方面具有更加明显的优势[41]。一项探讨 CRRT 对 CRS-1 患者心肾功能及预后的影响的试验中发现,与常规药物治疗相比,CRRT 组(n = 23, 常规药物 + CRRT)治疗 24 h 后心率、Cr、BUN、BNP 值明显减低,治疗 72 h 后呼吸频率也降低(P < 0.05); 两组实验结果发现治疗后心功能各项指标、住院病死率和出院透析依赖率无统计学意义(P > 0.05) [42]。赵智睿等[43]的研究显示;目标导向的肾脏替代治疗(GD-CRRT)组和常规 CRRT 组启动时机分别为诊断 CRS 后 15 h 和 94 h、住院死亡率为 18.2%和 45.4%、脱离透析率为 63.6%和 27.3%、低血压发生率为 27.3%和 57.6%,表明 CRS-1 患者尽早启动 CRRT 并进行精确的容量评估及动态监测,可挽救心肾功能,提高患者的生存率。高青豹等[44]显示 CRS-1 患者生存组诊治间隔为(3.2 ± 0.8) d, 低于死亡组的(5.1 ± 1.2) d, 表明诊治间隔是死亡的独立因素。因此,尽早启动 CRRT 同时缩短 CRRT 治疗间隔对 CRS-1 的治疗是有效的。

4. 结语

近年来, CRS-1 因其高发病率和死亡率,受到临床医生的高度关注,早期治疗至关重要。临床治疗中需注意纠正 CRS-1 的可逆性因素,保证肾脏血流灌注,及时停用损害心肾功能的药物,如出现药物抵抗,肾功能进行性恶化,应尽早行肾脏替代治疗。但随着越来越多研究的探索,发现药物治疗仍存在一些局限性。因此,如何运用现有科学技术发现新的治疗靶点,已成为治疗 CRS-1 的研究热点。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献

吴晓庆: ① 分析解释数据; ② 文章撰写; ③ 工作支持。

马巢娟: ① 分析解释数据; ② 工作支持。

王晓明: ① 对文章的知识性内容作批评性审阅; ② 指导, 支持性贡献; ③ 工作支持。

参考文献

- [1] Ronco, C., Haapio, M., House, A.A., *et al.* (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., *et al.* (2010) 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] Harjola, V.P., Mullens, W., Banaszewski, M., *et al.* (2017) Organ Dysfunction, Injury and Failure in Acute Heart Failure: From Pathophysiology to Diagnosis and Management. A Review on Behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*, **19**, 821-836. <https://doi.org/10.1002/ejhf.872>
- [4] Cheema, B., Ambrosy, A.P., Kaplan, R.M., *et al.* (2018) Lessons Learned in Acute Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 630-641. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1042>
- [5] Palazzuoli, A., Ruocco, G. (2018) Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **25**, 408-417. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.013>
- [6] 陈志华. 中心静脉压水平与 I 型心肾综合征临床及预后的相关性[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(7): 965.
- [7] Palazzuoli, A., Ruocco, G., Pellicori, P., *et al.* (2019) The Prognostic Role of Different Renal Function Phenotypes in Patients with Acute Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **276**, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.108>
- [8] Volpe, M., Carnovali, M., Mastromarino, V. (2015) The Natriuretic Peptides System in the Pathophysiology of Heart Failure: From Molecular Basis to Treatment. *Clinical Science*, **130**, 57-77. <https://doi.org/10.1042/CS20150469>
- [9] Cody, R.J., Atlas, S.A., Laragh, J.H., *et al.* (1986) Atrial Natriuretic Factor in Normal Subjects and Heart Failure Patients. Plasma Levels and Renal, Hormonal, and Hemodynamic Responses to Peptide Infusion. *Journal of Clinical Investigation*, **78**, 1362-1374. <https://doi.org/10.1172/JCI112723>
- [10] 王蕾, 王梓, 袁玲, 等. 参附强心丸调控肾素原受体介导 MAPK 信号通路抑制心肌细胞凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 121-126. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.2016030121>
- [11] 杨瑶, 徐萍, 石月萍, 等. 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(7): 1342-1347. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2017.07.003>
- [12] 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. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6264.2016.01.032>
- [13] Linhart, C., Ulrich, C., Greinert, D., *et al.* (2018) Systemic Inflammation in Acute Cardiorenal Syndrome: An Observational Pilot Study. *ESC Heart Failure*, **5**, 920-930. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12327>
- [14] Virzi, G.M., Breglia, A., Castellani, C., *et al.* (2019) Lipopolysaccharide in Systemic Circulation Induces Activation of Inflammatory Response and Oxidative Stress in Cardiorenal Syndrome Type 1. *Journal of Nephrology*, **32**, 803-810. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00613-2>
- [15] 徐潇漪, 孙丽君, 程虹, 等. 补体活化在原发性恶性高血压合并严重心肾损伤中的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(2): 115-125. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20210319-00017>
- [16] Kuro-o, M. (2012) Klotho in Health and Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **21**, 362-368. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835422ad>
- [17] Sarafidis, P., Ferro, C.J., Morales, E., *et al.* (2019) SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Nephroprotection and Cardioprotection in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. A Consensus Statement by the EURECA-m and the DIABESITY Working Groups of the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 208-230. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy407>
- [18] Rangaswami, J., Bhalla, V., de Boer, I.H., *et al.* (2020) Cardiorenal Protection with the Newer Antidiabetic Agents in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **142**, e265-e286. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000935>
- [19] Navarro-González, J., Ferri, C., Martín-Núñez, E., *et al.* (2020) P1008 Therapy with Sodium-Glucose Cotransporter Type 2

- Inhibitors Increases Klotho in Type 2 Diabetic Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, 1008. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1008>
- [20] Sharma, K., Vaishnav, J., Kalathiya, R., *et al.* (2018) Randomized Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients with Acute Heart Failure and Dopamine. *JACC: Heart Failure*, **6**, 859-870. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.008>
- [21] Felker, G.M., Lee, K.L., Bull, D.A., *et al.* (2011) Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **364**, 797-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>
- [22] 王旭辉, 周兴其. 托伐普坦对 ADHF 合并轻中度肾功能损伤患者利尿效果及电解质指标的影响[J]. 浙江创伤外科, 2022, 27(1): 125-127. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-7147.2022.01.059>
- [23] 何晓全, 高翔宇, 周力, 等. 托伐普坦联合重组人脑利钠肽在老年患者急性左心衰竭合并急性肾综合征中的有效性[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(12): 1137-1141. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.014>
- [24] Takayuki, I., Yuki, I., Keisuke, K., *et al.* (2018) Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure with Diuretic Resistance and Renal Impairment—Results from the K-STAR Study. *Circulation Journal*, **82**, 159-167. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0179>
- [25] Vaduganathan, M., Gheorghiade, M., Pang, P.S., *et al.* (2012) Efficacy of Oral Tolvaptan in Acute Heart Failure Patients with Hypotension and Renal Impairment. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **13**, 415-422. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328355a740>
- [26] Kimura, K., Momose, T., Hasegawa, T., *et al.* (2016) Early Administration of Tolvaptan Preserves Renal Function in Elderly Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiology*, **67**, 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.09.020>
- [27] Theresa, A.M., Marco, M., Marianna, A., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [28] Zima, E., Farmakis, D., Pollesello, P., *et al.* (2020) Differential Effects of Inotropes and Inodilators on Renal Function in Acute Cardiac Care. *European Heart Journal Supplements*, **22**, D12-D19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa091>
- [29] Giamouzis, G., Butler, J., Starling, R.C., *et al.* (2010) Impact of Dopamine Infusion on Renal Function in Hospitalized Heart Failure Patients: Results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *Journal of Cardiac Failure*, **16**, 922-930. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.07.246>
- [30] Triposkiadis, F.K., Butler, J., Karayannis, G., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of High Dose versus Low Dose Furosemide with or without Dopamine Infusion: The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) Trial. *International Journal of Cardiology*, **172**, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.276>
- [31] Fedele, F., Bruno, N., Brasolin, B., *et al.* (2014) Levosimendan Improves Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure: Possible Underlying Mechanisms. *European Journal of Heart Failure*, **16**, 281-288. <https://doi.org/10.1002/ejhf.9>
- [32] 刘海龙, 许圆圆, 曹俊达, 等. 左西孟旦治疗心肌梗死伴心肾综合征的临床研究[J]. 药品评价, 2022, 19(2): 93-96. <https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2022.02.09>
- [33] Lannemyr, L., Ricksten, S.E., Rundqvist, B., *et al.* (2018) Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients with Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e008455. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008455>
- [34] Keating, G.M. and Goa, K.L. (2003) Nesirifide: A Review of Its Use in Acute Decompensated Heart Failure. *Drugs*, **63**, 47-70. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00004>
- [35] Van Deursen, V.M., Hernandez, A.F., Stebbins, A., *et al.* (2014) Nesiritide, Renal Function, and Associated Outcomes during Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation*, **130**, 958-965. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003046>
- [36] 王仁财. 重组人脑利钠肽(新活素)对合并肾功能不全心力衰竭病人心率变异性(HRV), 心功能, 24 h 尿量, 血肌酐的影响[J]. 饮食保健, 2021, 3(3): 35.
- [37] Teerlink, J.R., Cotter, G., Davison, B.A., *et al.* (2013) Serelaxin, Recombinant Human Relaxin-2, for Treatment of Acute Heart Failure (RELAX-AHF): A Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **381**, 29-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61855-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61855-8)
- [38] Maggioni, A.P., López Sendón, J., Nielsen, O.W., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Serelaxin When Added to Standard of Care in Patients with Acute Heart Failure: Results from a PROBE Study, RELAX-AHF-EU. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 322-333. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1368>
- [39] Costanzo, M.R., Negoianu, D., Jaski, B.E., *et al.* (2015) Aquapheresis versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **4**, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.011>

- [40] Bradley, A., Bart, S.R., *et al.* (2012) Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2296-2304.
- [41] 严文艳, 邬步云, 李杏, 等. 连续性肾脏替代治疗 1 型心肾综合征患者的预后及影响因素[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(3): 214-219. <https://doi.org/10.3969/cndt.j.issn.1006-298X.2016.03.003>
- [42] 韦华璋, 傅帆, 鄢永安, 等. 连续性肾脏替代治疗对 I 型心肾综合征患者心肾功能及预后的影响[J]. 实用临床医学, 2020, 21(10): 1-4. <https://doi.org/10.13764/j.cnki.lcsy.2020.10.001>
- [43] 赵智睿, 陈岚, 陈文梅, 等. 目标导向的肾替代治疗对 1 型心肾综合征预后的影响[J]. 中国血液净化, 2019, 18(1): 16-20. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1667-4091.2019.01.044>
- [44] 高青豹, 戴喜明, 陈鹏, 等. 接受 CRRT 的 1 型心肾综合征患者的预后及影响因素分析[J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1397-1400. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2019.08.044>