

血液透析患者合并射血分数保留性心衰研究进展

郑孟瑶, 梅 峰

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月23日; 录用日期: 2022年6月15日; 发布日期: 2022年6月24日

摘 要

心血管疾病是血液透析(HD)患者死亡的主要原因。舒张性心力衰竭(DHF), 也称为射血分数保留的心衰(HFpEF), 是指患者有心衰的症状和体征、正常或接近正常的左心室(LV)收缩功能(射血分数超过50%)和舒张功能障碍(DD)的临床综合征。病理生理学特征是左心房内压升高(LAP), 劳累性呼吸困难是其临床表现。研究表明, HFpEF在血液透析患者中非常普遍, 而射血分数降低性心衰(HFrEF)只影响少数患者。本文主要对HFpEF的病理生理机制、临床表现、诊断及治疗进行综述。

关键词

血液透析, 舒张性心力衰竭, 超声心动图, 射血分数保留的心衰

Research Progress in Hemodialysis Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Mengyao Zheng, Feng Mei

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 23rd, 2022; accepted: Jun. 15th, 2022; published: Jun. 24th, 2022

Abstract

Cardiovascular disease is the main cause of death in hemodialysis (HD) patients. Diastolic heart failure (DHF), also known as heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), is a clinical syndrome in which patients have symptoms and signs of heart failure, normal or near-normal left

ventricular (LV) systolic function (ejection fraction over 50%), and diastolic dysfunction (DD). The pathophysiology is characterized by elevated left atrial pressure (LAP); fatigue dyspnea is its clinical manifestation. Studies have shown that HFpEF is common in hemodialysis patients, while heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) affects only a minority. This article reviews the pathophysiological mechanism, clinical manifestations, diagnosis and treatment of HFpEF.

Keywords

Hemodialysis, Diastolic Heart Failure, Echocardiography, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

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

慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)是一个全球性的公共卫生问题,发病率和患病率不断增加,预后不良,治疗费用高。全球每年有 200 万人进展为终末期肾病,这个数字每年增长 5%~7%,维持性透析和移植是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者的肾脏替代治疗。中国是拥有全球最大的 CKD 人群之一,根据中国肾脏病数据系统最新报告,2016 年底血液透析(hematodialysis, HD)患者 447,435 人,透析的 5 年总生存率仅为 35% [1]。CKD 患者,尤其是需要透析的 ESRD 患者,结构性心脏病的发病率很高。一项大型队列研究显示,超过 80%的 ESRD 患者据报道患有心血管疾病,包括缺血性心脏病、充血性心力衰竭、心律失常和其他心脏病,其中心力衰竭(heart failure, HF)约占 40% [2]。HF 是 ESRD 患者中发病和死亡的常见原因。HF 的危险因素包括冠心病、糖尿病、肥胖和高血压等,同时他们也受到 CKD 相关的危险因素的影响,如炎症、钙和磷水平升高、尿毒症毒素、贫血、体液超负荷、动静脉(AV)瘘管和透析中低血压(IDH)引起的缺血性损伤[3]。

美国心力衰竭协会(HFSA)、欧洲心脏病学会心力衰竭协会(HFA/ESC)和日本心力衰竭协会(JHFS)于 2017 年将 HF 根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)共分为四种类型:EF 降低的 HF (HFrEF):LVEF \leq 40%的 HF;EF 轻度降低 HF (HFmrEF):HF 与 LVEF 41%~49%;EF 保留的 HF (HFpEF):LVEF \geq 50%的 HF;EF 改善的 HF (HFimpEF):HF 基线 LVEF \leq 40%,比基线 LVEF 增加 \geq 10 点,第二次测量 LVEF $>$ 40% [4]。HFPEF 在血液透析患者中非常普遍,而 HFrEF 只影响少数[5]。HFpEF 是指患者有 HF 的症状和体征、正常或接近正常的左心室(left ventricular, LV)收缩功能(射血分数超过 50%)和舒张功能障碍(diastolic dysfunction, DD)的临床综合征。病理生理学特征是左心房内压升高,劳累性呼吸困难是其临床表现。透析患者受透析因素的影响,呼吸困难可能和透析间期体重增加有关,不一定是心衰, NYHA 分级对于透析患者心衰有一定局限性。急性透析质量倡议工作组(ADQI)提出了针对透析患者的心衰分级,考虑了透析患者心衰症状的评估时间和透析周期性,提出了一个基于心脏病的超声心动图证据以及肾脏替代疗法(RRT)和/或超滤对症状的影响的功能分类系统。该分类基于纽约心脏协会的功能分类,并根据 RRT 后症状是否持续存在将每个分类分为亚组。这种方法有助于区分在没有潜在心肌病的情况下出现容量超负荷的患者与出现潜在心脏病继发症状的患者[6]。

心血管和肾脏系统之间的相互作用在维持血流动力学稳定性、血容量和血管张力方面发挥作用。心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是指当心脏和肾脏中某一器官发生急、慢性功能异常从而导致另一

器官急、慢性功能异常的综合征。肾-心综合征(所谓的“4型”CRS, 即慢性肾心综合征)已被定义为原发性肾脏疾病后继发性心血管功能障碍。其病理生理机制复杂, 尚未完全了解。一些与 ESRD 相关的因素, 包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活、交感神经系统、磷酸钙代谢异常、氧化应激以及尿毒症毒素的积累, 驱动心血管功能障碍的发展。这些变化包括心肌病(尿毒症心肌病)、左心室肥大、心肌纤维化、舒张期充盈受损和微血管冠状动脉疾病。包括动脉粥样硬化、血管钙化和血管弹性丧失在内的血管变化[7]。左心室肥大是 CKD 舒张功能障碍的主要机制。是 ESRD 中最常见的心脏改变, 是这些患者生存的独立危险因素[8]。左心室肥大是慢性血流动力学超负荷和尿毒症的非血流动力学化和神经体液因素共同作用的结果。在一项队列研究中, 它存在于 74% 的 ESRD 患者中[9]。慢性容量超负荷和随后的神经激素激活、AV 瘘管的影响、高血压和尿毒症毒素积累都可促进 ESRD 中的左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)。LVH 反过来通过增加冠状动脉外阻力和减少冠状动脉血流储备来促进心脏缺血。与 ESRD 患者舒张功能障碍的发病机制有关的其他机制包括心肌纤维化、心内肾素-血管紧张素系统的激活、贫血或高磷血症[10]。

2. 透析患者 HFpEF 病理生理学

本质上, HFpEF 有两种病理生理模型: 传统模型和新兴模型, 它们并不相互排斥。导致 HFpEF 的主要病理生理学机制仍未完全确定, 但传统上它被归因于高血压 LV 重塑[11]。在传统的病理生理机制中, 压力超负荷导致 LV 肥大、纤维化重塑和 DD。最终, 左心室舒张功能障碍(Left ventricular diastolic dysfunction, LVDD)导致左心房高血压和重构、肺静脉高压以及右心室和心房重构[12]。在新兴的病理生理机制中, 促炎性心血管和非心血管共存疾病会导致全身性微血管内皮炎症、全身心脏和骨骼肌炎症以及随后的纤维化。因此, 全身性微血管炎症及内皮功能障碍可进一步促进心肌炎症和纤维化、氧化应激和心肌细胞信号通路改变。这些变化促进心肌细胞重塑以及心肌和骨骼肌的微血管功能障碍[13]。

2.1. 内皮细胞功能障碍

在 HFpEF 中, 可引起全身微血管炎症反应和内皮细胞功能障碍。由于衰老、肥胖、糖耐量降低、高血压等引起的全身血管内皮细胞功能退化与 HFpEF 的发病有关, 这是由于环磷酸鸟苷(GMP)降低和蛋白激酶 G(PKG)信号降低, 一氧化氮减少。当后负荷随着外周血管和主动脉的硬度增加而增加时, 会加剧心脏重塑、纤维化、舒张功能障碍和肺动脉高压[14]。血液透析诱发氧化应激导致血管内的炎症, 也可能导致内皮功能障碍[15]。

2.2. 骨骼肌异常

根据最近的一项研究, HFpEF 患者的骨骼肌显著减少, 超出了正常的衰老过程, 并且与运动受限直接相关[16]。不仅骨骼肌的体积减少, 而且骨骼肌的成分也会发生变化, 导致代谢效率随着脂肪堆积的增加而降低。HFpEF 患者还可导致的线粒体异常, 并且与交感神经系统过度活跃、氧化应激增加和全身炎症反应有关[17], 晚期 CKD 或 HD 患者会出现骨骼肌萎缩, HD 患者骨骼肌中的氧化能力受损和毛细血管密度降低, 除了水肿引起的肌肉纤维增大外, 能量产生受损以及氧气供应和底物减少可能导致骨骼肌功能障碍[12]。

2.3. 肺功能障碍

HFpEF 患者左心室充盈压持续升高时, 也常伴有肺部疾病, 肺血管阻力随左心房压力升高而增加, 当肺静脉内皮层发生肥大、纤维化时, 肺血管的氧气交换能力下降、运动性能下降。随着肺血管的重构, 出现右心室功能障碍, 导致心输出量减少。肺动脉高压、炎症、血管硬化和左心室肥大之间相互作用,

共同导致透析患者心血管发病率和死亡率升高[18]。

3. 透析患者 HFpEF 诊断

左心室充盈压力升高是 HFpEF 的主要生理表现,也是症状出现的关键特征[19]。LV 充盈压力主要由 LV 壁的充盈和被动特性调节,也可能受到心肌松弛和舒张期心肌张力改变的影响。增加后负荷可以延缓心肌松弛,特别是当与高前负荷相结合时,从而有助于充盈压升高。根据欧洲心脏病学会的建议, HFpEF 的诊断需要 1) HF 的体征或症状; 2) 正常或轻度异常的收缩左心功能(射血分数 > 50%); 3) 并有 DD 的证据[19]。而舒张功能障碍主要依赖于右心导管检查、心脏生物标记物及超声心动图诊断。

3.1. 右心导管检查

舒张期功能的金标准测量为心导管置入术。当平均肺毛细血管楔压 > 12 mmHg 或左心室舒张末压 > 16 mmHg 时,可诊断充盈压升高[20]。然而,该方法为有创性操作,心导管测定的舒张期指数临床上暂不作为首选。

3.2. 心脏生物标记物

N 末端 B 型利钠肽(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)是用于评估容量超负荷和心脏劳损的标志物。在没有 CKD 的患者中, BNP 和 NT-proBNP 的诊断临界值为 35 pg/mL [21]。然而,几乎 100% 的 HD 患者的值高于这些阈值水平。可能比非 CKD 患者的值高 10 倍至 100 倍[22]。Jafri 等研究提示 NT-proBNP 比 BNP 更能预测心衰,建议以 NT-proBNP 作为评估透析患者心衰的指标(NT-proBNP 半衰期长,在血浆中的浓度高), ESRD 患者心衰诊断的 NT-proBNP 截断值为 11215.2 ng/L [23],这一研究样本量较少且主要纳入的患者为 HFrEF 患者,故这一标准的有效性和效用性(尤其是在 HFpEF 和 HFmEF 患者中)需在独立的前瞻性研究和临床实践中加以证实。一项前瞻性地研究了日本 HD 患者多中心队列中肌钙蛋白 I (cTnI)和 NT-proBNP 基线水平与死亡率和心血管死亡率和主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)的关系。在日本 HD 患者中,升高的 cTnI 和 NT-proBNP 浓度远高于一般人群,并与 MACE 的死亡率和发病率相关[24]。

高敏心肌肌钙蛋白 I 和 T (Hs-cTnI 和 hs-cTnT)是诊断和预测急性心肌梗死的标志物,以了解心肌损伤和重塑。TnI 是肌钙蛋白复合物的一个亚基,它控制钙介导的肌动蛋白和肌球蛋白之间的相互作用。研究显示血液透析期间 hs-TnI 不会降低,因为它缺乏透析中的变异性,可用于在透析期间诊断急性冠状动脉综合征[25]。除了它们的诊断价值,心肌肌钙蛋白在急性失代偿性心衰时升高也有预后意义,即使在没有心肌缺血或潜在冠状动脉疾病的情况下也是如此,而且升高的水平与更高的死亡风险相关。在一项横断面研究中,152 名患有 ESRD 的透析患者使用高灵敏度测定法进行了 Hs-cTnT 测量,根据美国超声心动图协会的建议进行超声心动图测量, $E/E' > 15$ 或 $E' < 7$ cm/s 定义为舒张功能障碍。左心室质量指数(LVMI)、左心室射血分数(LVEF)、左心房直径、早/晚峰值速度比(E/A)的人口统计学、生化和超声心动图值,在 hs-cTnT 的四分位数之间比较了早期舒张期环速峰值(E')和 E/E'。通过 Spearman 相关性分析血浆 hs-cTnT 浓度与超声心动图参数的关联。采用多元回归分析方法分析血清 hs-cTnT 与 E/E'和 E'的 LVDD 参数之间的关系,采用 ROC 曲线评价 hs-cTnT 对 LVDD 的评估价值。hs-cTnT 的中值为 45 pg/ml (范围 28~73)。所有患者都有可检测到的 hs-cTnT,研究表明,血清 hs-cTnT 可作为血液透析患者 LVDD 的生物标志物[26]。

3.3. 超声心动图

超声心动图是一种无辐射、无创且广泛使用的成像技术,用于诊断和管理疑似或已知心脏病患者。

该技术已广泛应用于研究在静息条件下或在血液透析治疗期间接受血液透析的患者的心脏形态和功能。根据美国超声心动图协会和欧洲心血管影像协会对左侧舒张功能评估的新建议[27], 包括以下五个变量来诊断舒张功能障碍: 1) 间隔 $e' < 7$ cm/s; 2) 横向 $e' < 10$ cm/s; 3) 平均 $E/e' > 14$; 4) 左心房容积指数 > 34 mL/m²; 5) 三尖瓣反流峰值速度 > 2.8 m/s。然而, 重要的是要注意 DD 的超声心动图评估取决于二尖瓣流量、环状组织多普勒、左房容积和肺静脉流量——所有这些都与容量相关[28]。超声心动图可能是一种不完善的技术, 它取决于前负荷条件, 尤其是在透析患者中。因此, 建议在透析患者达到干体重时或非透析日进行超声心动图检查以排除容量因素对检查结果的影响[29]。一项前瞻性研究包括 190 名 MHD 患者。使用二维斑点追踪超声心动图早期二尖瓣流入速度的全球舒张应变率(E/E'sr)比率和 LV 的全球纵向收缩应变(GLS)的比例进行了评估。临床结果包括总死亡率及 MACE。使用 E/E'sr 比率、GLS、和临床结果之间的关联进行了评价。E/E'sr 比率和 GLS, 作为 LV 舒张和收缩功能的新兴指数, 显著预测死亡率和 CV 结果和优于在结果预测常规超声心动图参数 HD 患者[30]。

4. 透析患者 HFpEF 的干预措施

在 CKD 和 ESRD 中预防和治疗 LVH 和 HFpEF 的方法必须是多层次的, 并以病理生理学的基本原理为基础。识别主要危险因素(液体超负荷和血压升高)是至关重要的。

4.1. 透析方式干预

4.1.1. 监测干体重

在血液透析人群中, 容量负荷过重是很常见的, 包括全身性高血压, 肺动脉高压, 左心室肥厚等。维持干体重是血液透析管理容量超负荷的标准。即使通过较低的干体重已被证实可以改善血压和左心室肥厚。但需要注意钠摄入和足够的透析时间[31]。估计干体重的错误可导致透析中低血压和透析间液体超负荷。估计血液透析患者的水肿程度和干重仍然是肾脏科医生的一项挑战, 因为脱水和脱水过多都会在短期和长期内与透析内事件和心血管并发症相关。生物电阻抗分析(BIA)可评估受试者的身体成分, 特别是体液的分布, 可用于透析患者的干体重的评估[32]。

4.1.2. 改变透析间期

血液透析本质上是一种非生理疗法。尿毒症溶质的积累和细胞外体积膨胀在透析间期结束时达到峰值, 尤其是 3 天间隔期。只有少数研究检查了透析间期期间的心脏功能变化, 一项研究比较了 3 天和 2 天透析间期 LV 和 RV 超声心动图指数的变化[33]。在一项对 10 名患者的研究中, 透析后 1 小时记录的舒张功能参数(二尖瓣早期和晚期峰值速度)与 24 小时后测量的参数基本相似。这些研究结果表明, 心脏功能变化不会发生在血液透析疗程后 24 小时内, 并且可能会在更晚, 更接近即将到来的疗程时发生。在一项对 5 名使用植入式监测器进行持续中心血流动力学监测的患者的研究中, LV 充盈压和右心室收缩压(RVSP)在透析间期逐渐增加, 并且在 3 天后达到高于 2 天间隔的值。肺动脉舒张压在透析后立即正常, 但在下一次治疗前升高, 达到典型的有症状心力衰竭的水平[34]。在严重的 LVH 中, 过度降低前负荷会导致 LV 充盈不足、心输出量下降、低血压, 还会造成主动脉瓣下流出道梗阻, 更频繁或更长时间的 HD 疗程, 例如夜间透析或每日 HD 可以更好的控制血压。一些研究表明, 夜间 HD 可改善 LVH, 在一项对 44 名接受维持性 HD 的患者进行的研究中, 他们被随机分配到夜间 HD (6 次/周)或继续常规 HD (3 次/周), 在 6 个月时, 与传统 HD 组相比, 夜间 HD 的 LV 质量显著改善。在另一项研究中, 透析中 LV 局部室壁运动异常随着透析强度的增加而减少[35]。

4.1.3. 改变高流量动静脉内瘘

慢性血液透析患者的心脏功能和结构发生广泛变化, 包括左室肥厚、舒张功能不全或肺动脉高压。

在以前的研究中, 所有这些变化都与死亡率增加有关。高流量动静脉瘘(arteriovenous fistula, AVF)被认为是其发展的一个因素。一研究探讨了手术减少 AVF 血流(Qa)对有或无心力衰竭改变的患者的早期影响。通过 42 例接受高流量 AVF (Qa \geq 1500 ml/min)手术治疗的慢性血液透析患者, 患者在选择访视时、血流减少术前及术后 6 周行超声心动图检查。Qa 降低导致左心室重量、舒张末期容积、舒张末期内径和左心房容积减少、舒张功能改善。同样, 右心室直径和右心房容积也随着估计肺动脉收缩压的降低而减小。改变高流量动静脉内瘘导致心脏结构和功能的改善[36]。

4.2. 药物干预

治疗 HFpEF 患者(无论是否透析)的一个重要组成部分是治疗经常存在并影响临床过程的促成因素和合并症。最常见的是高血压、肺病、冠状动脉疾病、房颤、肥胖、贫血、糖尿病、肾病和睡眠障碍。这些合并症应根据当前指南进行治疗, 并对 HFpEF 患者的临床过程和大多数后续住院治疗具有重要影响。

对 ESRD 患者的 LVH 来说, 血压控制非常重要[7]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)在治疗导致 HFpEF 发展的疾病过程中发挥重要作用。目前的建议是使用 ACRI 或 ARB 作为一线药物, 然后使用 β 受体阻滞剂或联合使用 β 和 α 受体阻滞剂, 因为大多数 ESRD 患者患有心血管疾病。然而, 仍然缺乏直接证据支持治疗 ESRD 人群 DHF 的特定药物方案。除了治疗高血压的重要性外, 还有其他有助于 LVH 消退和改善 DD 的药理学措施, 即 ACEI、ARB、直接肾素抑制剂(阿利吉仑)、一些钙通道阻滞剂(特别是地尔硫卓、维拉帕米和氨氯地平)和一些交感神经阻滞剂(包括甲基多巴和 α 受体阻滞剂) [37]。

另一种具有潜在抗纤维化作用的药物为醛固酮受体阻滞剂(angiotensin receptor enkephalinase inhibitor, MRA)。两种常用的 MRA 包括是螺内酯和依普利酮。在 ESRD 患者中, 螺内酯更有效, 而依普利酮对盐皮质激素受体更具特异性。螺内酯的分子量为 416.6 g/mol, 但蛋白质结合率为 90%; 因此, 它不太容易通过血液透析显著去除, 其药代动力学尚未在 ESKD 中报道。有限的药代动力学数据表明, 在标准血液透析过程中, 大约 10% 的依普利酮(分子量为 414.5 g/mol 和 50% 的蛋白质结合率)被透析清除[38]。在 CKD 患者和尿毒症心肌病动物模型中进行的研究表明, 螺内酯具有重要的抗纤维化作用, 可减少 LV 质量并改善可能与血压控制无关的动脉僵硬度[39]。这些药物的一个常见问题是高钾血症的发展, 限制了螺内酯在 CKD 患者中更广泛的使用, 特别是那些处于 CKD 晚期的患者。但另一项研究通过调查了螺内酯对维持性 HD 合并 HFpEF 患者心脏结构和功能的影响与特定的舒张功能参数变化。MiREnDa 试验检查每日 50 毫克螺内酯与安慰剂在左心室质量指数(LVMi) 97HD 患者治疗 40 周的效果。在这个超声心动图 substudy, 舒张功能评估使用预定义的结构和功能参数包括 E/E'。HFpEF 频率的变化分析了使用综合“HFA-PEFF 得分”。得出螺内酯治疗类与安慰剂比较并没有改变“HFA-PEFF”分数。50 毫克的螺内酯治疗 40 周没有显著的影响在 HD 患者舒张功能参数[40]。其他减轻 CKD 患者 DHF 药物还包括托拉塞米, 是一种袢利尿剂, 具有潜在的心肌抗纤维化作用。与呋塞米不同, 它可能会减少心肌胶原蛋白的积累。一种新型选择性 MRA 为非奈利酮(finerenone)已在多项试验(ARTS-HF 和 ARTS-DN)和小型研究中显示出对心力衰竭和糖尿病肾病患者心肾保护作用。Finerenone 可能降低白蛋白尿和 BNP/NT-ProBNP 水平, 而不会导致血清钾水平显著增加[41]。螺内酯和依普利酮是类固醇 MRA, 而 finerenone 是非类固醇 MRA。螺内酯可以拮抗类固醇激素的其他受体, 包括雄激素和孕激素受体。此外, 对募集基因转录所需的辅助因子的影响可能不同。例如, 虽然依普利酮具有将辅助因子招募到 MR 的内在活性, 但 Finerenone 实际上降低了 MR 与其辅助因子之间的基线相互作用, 这可能起到额外的抗纤维化活性作用[42]。具体来说, 只有 finerenone 阻止了 MR 与其关键辅因子类固醇受体 coactivator-1 (SRC-1)的相互作用。辅因子募集的这些和其他差异可能解释了 finerenone 对血清钾的较温和影响, 同时保留了肾保护特性。醛固酮拮抗剂慢性血液透析患者介入生存试验(ALCHEMIST)和用于终末期肾病健康改善评估的醛固酮阻滞剂

(ACHIEVE)是两项使用螺内酯在透析患者中进行的心血管结局试验。除了在 HFpEF 中使用螺内酯进行的 SPIRIT 和 SPIRRIT 试验之外, 另一项正在进行的 Finerenone 试验预计将于 2024 年 5 月完成, 该试验旨在研究 HF 患者的疗效和安全性优于安慰剂(FINEARTS-HF)。将 HF[纽约心脏协会(NYHA) 2-4]和 LVEF \geq 40%的受试者随机分配至 Finerenone 或安慰剂, 旨在测试 CV 和心脏相关终点、次要终点和复合肾脏终点[43]。

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)结合了 ARB 和中性内肽酶抑制剂(NEPI)。Sacubitril/缬沙坦(LCZ696, 商品名 Entresto)是 ARNI 类的第一个药剂。近年来, 多项研究证明了其在心血管保护、肾脏保护和血压(BP)控制方面的作用, 并可能在血糖控制方面发挥作用[44]。ARNI 结合了 NEPI 和 ARB 的积极作用。NEPI 通过抑制脑啡肽酶引起的 AngII 降解来增加 AngII 浓度, 加入 ARB 可有效解决。ARB 抑制 RAAS 系统, 导致肾小球毛细血管压力和有效过滤压力降低。ANP 扩张入球小动脉, 因此 NEPI 和 ARB 的结合有助于维持肾小球滤过压和肾小球滤过率[45]。另一方面, ANP 引起的肾入球小动脉扩张可能导致肾小球高血压, 从而促进肾小球硬化, 而与 ARB 合用可抑制 RAAS 驱动的出球小动脉血管收缩, 避免肾小球内压升高[46]。与另一种抑制 RAAS 和脑啡肽酶的药物 NEPI/ACEI 相比, ARNI 对缓激肽活性的影响较小, 降低了血管性水肿的风险, 因此在安全性方面具有优势。沙库巴曲/缬沙坦已于 2015 年获得美国食品和药物管理局批准, 用于治疗射血分数降低的 II-IV 级心力衰竭(HFrEF)。2020 年 CCS/CHFS 心力衰竭指南更新为患有 HFpEF 的患者使用 ARNI 引入了新的证据。在 PARAMOUNT (ARNI 与 ARB 对保留射血分数的心力衰竭管理的前瞻性比较) (NCT02371512)中, 一项针对 HFpEF 患者的 II 期试验中, 沙库巴曲/缬沙坦降低了 NT-proBNP 水平和左心房扩大, 与缬沙坦相比也改善了 NYHA 分级[47]。ARNI 与 ARB 全局结果在 HFpEF 中的前瞻性比(PARAGON-HF)是一项随机双盲主动比较试验, 该试验检验了沙库巴曲/缬沙坦与缬沙坦相比会降低复合原发性的假设总(首次和复发)心衰住院和心血管死亡的终点[48]。在磨合期后, 患者被随机分配接受沙库巴曲/缬沙坦 97/103 mg 每天两次 VS 缬沙坦 160 mg 每天两次。次要终点包括 8 个月时 NYHA 功能分级的改善、8 个月时 KCCQ 临床总结评分的变化、至首次出现肾功能恶化的时间以及至全因死亡率的时间。对于 CKD 和 HFpEF 患者, 肾素-血管紧张素系统抑制剂与全因死亡率和全因住院率显著相关, 但对心力衰竭住院率无显著影响。一项针对 ARNI 的 RCT 研究的亚组分析表明, 尽管长期使用沙库巴曲/缬沙坦治疗可能会降低因心力衰竭和心血管死亡而住院的风险, 但仍需要更多的研究来证实这一点[49]。

近年来, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters2, SGLT2)抑制剂为改善许多 HFpEF 和 CKD 患者, 尤其是糖尿病患者的预后提供了希望。SGLT2 抑制剂的益处 CKD 不同阶段的许多患者亚组中是一致的, 包括患有和不患有 2 型糖尿病患者以及射血分数保留或降低的心力衰竭患者。此外, 事后分析显示, SGLT2 抑制剂可降低 CKD 患者贫血和高钾血症的风险。就其安全性而言, SGLT2 抑制剂通常具有良好的耐受性[50]。同时, SGLT2 抑制剂与心血管疾病高危人群和 CKD 人群的肾脏结局改善相关。有可能减轻 CKD 的负担并改善生活质量以及发病率和死亡率。另一种新型抗糖尿病药物 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)也证实了心血管安全性, GLP-1RA 可能通过抑制炎症、抑制氧化应激、改善内皮功能等从而抑制动脉硬化进程, 进一步减少非致命性卒中和 MACE, 减少心血管死亡, 但不一致的证据表明可能存在组内差异[51]。

透析患者左室肥厚的治疗还包括贫血和继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗。一项研究比较了促红细胞生成剂 epoetin alfa 与 darbepoetin alfa 对 CKD 受试者 LVH 的影响。两种药物在降低 LV 质量方面同样有效。用促红细胞生成剂纠正严重贫血似乎可以减缓 LVH 进展[52]。尽管促红细胞生成素刺激剂(ESA)可有效提高血红蛋白水平, 但在几项 RCT 中, 更高剂量和更高的红细胞压积管理目标未能显示出降低死亡率的益处。这些试验的二次分析表明高 ESA 剂量或 ESA 抵抗, 是心血管不良事件的原因, 而不是较

高的血红蛋白水平[53]。纠正 CKD 和 ESRD 中二价离子代谢异常(包括维生素 D 缺乏、高磷血症和甲状旁腺功能亢进)可能对 LVH 有益[54]。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的激活也可能在 DHF 的预防和治疗中发挥作用。接受维生素 D 治疗的透析和非透析患者似乎心血管事件发生率较低、生存率提高,其机制不仅与矿物质代谢控制有关,而且可能与心血管组织中的 VDR 激活有关[55]。在透析人群中进行了几项使用活化和非活化(营养)维生素 D 的研究,以心血管终点为目标,在患有继发性甲状旁腺功能亢进症的 HD 患者中,静脉注射骨化三醇会导致心肌肥大消退,并改善心脏收缩和舒张功能[56]。事实上,维生素 D 缺乏症在透析和非透析人群中非常普遍,并且补充胆钙化醇与降低 LV 质量指数和减轻全身炎症相关[57]。

5. 总结

慢性肾脏病,特别是 HD 患者 HFpEF 的患病率和死亡率很高。然而,到目前为止,CKD 和 ESRD 患者 HFpEF 的心力衰竭诊断不足。它需要更新的诊断标准,指南中仍然缺乏对这些患者的药物治疗的建议。严格控制血压,最好通过减少血管内容量来实现,这一点非常重要。严格的盐限制和超滤都可使容量扩张和血压升高得到更好地控制。纠正贫血在改善 HFpEF 中仅起次要作用。在大多数 ESRD 患者中,传统的每周三次的短期 HD 都明显不足以控制 HFpEF。更频繁和更长的 HD 方案可能是控制 ESRD 中 LVH 危险并发症的最佳策略。长期使用 ARNI 治疗可能会降低因心力衰竭和心血管死亡而住院的风险。SGLT2 抑制剂有可能减轻 CKD 的负担并改善生活质量以及降低发病率和死亡率,但仍需要更多的研究来证实。

参考文献

- [1] Zhang, W., Mei, C., Chen, N., *et al.* (2019) Outcomes and Practice Patterns with Hemodiafiltration in Shanghai: A Longitudinal Cohort Study. *BMC Nephrology*, **20**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1219-z>
- [2] Cheung, A.K., Sarnak, M.J., Yan, G., *et al.* (2004) Cardiac Diseases in Maintenance Hemodialysis Patients: Results of the HEMO Study. *Kidney International*, **65**, 2380-2389. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x>
- [3] Farshid, A., Pathak, R., Shadbolt, B., Arnolda, L. and Talaulikar, G. (2013) Diastolic Function Is a Strong Predictor of Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, **14**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-280>
- [4] Bozkurt, B., Coats, A.J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S.D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M.H., Felker, G.M., Filippatos, G., Fonarow, G.C., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J.E., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., Jankowska, E.A., Khazanie, P., Kinugawa, K., Lam, C.S.P., Matsue, Y., Metra, M., Ohtani, T., Francesco, P.M., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Sakata, Y., Seferovi, C.P., Starling, R.C., Teerlink, J.R., Vardeny, O., Yamamoto, K., Yancy, C., Zhang, J. and Zieroth, S. (2021) Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
- [5] Pecoits-Filho, R., Bucharies, S. and Barberato, S.H. (2012) Diastolic Heart Failure in Dialysis Patients: Mechanisms, Diagnostic Approach, and Treatment. *Seminars in Dialysis*, **25**, 35-41. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.01011.x>
- [6] Chawla, L.S., Herzog, C.A., Costanzo, M.R., *et al.* (2014) Proposal for a Functional Classification System of Heart Failure in Patients with End-Stage Renal Disease. Proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI Workgroup. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 1246-1252. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.020>
- [7] Marlies, A., Stefan, A., Chantal, K., *et al.* (2017) Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney and Blood Pressure Research*, **42**, 165-176. <https://doi.org/10.1159/000473868>
- [8] Wang, J., Lv, J., He, K., *et al.* (2022) Association of Left Ventricular Hypertrophy and Functional Impairment with Cardiovascular Outcomes and Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease, Results from the C-STRIDE Study. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, **27**, 327-336. <https://doi.org/10.1111/nep.14009>
- [9] Meeus, F., Kourilsky, O., Guerin, A.P., *et al.* (2000) Pathophysiology of Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *Kidney International. Supplement*, **76**, S140-S147. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07618.x>
- [10] Tok, D., Gullu, H., Erdogan, D., *et al.* (2005) Impaired Coronary Flow Reserve in Hemodialysis Patients: A Transtho-

- racic Doppler Echocardiographic Study. *Nephron Clinical Practice*, **101**, c200-c206. <https://doi.org/10.1159/000087579>
- [11] Redfield, M.M. (2016) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1868-1877. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1511175>
- [12] Mori, K. (2021) Maintenance of Skeletal Muscle to Counteract Sarcopenia in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Especially Those Undergoing Hemodialysis. *Nutrients*, **13**, 1538. <https://doi.org/10.3390/nu13051538>
- [13] Escoli, R., Carvalho, M.J., Cabrita, A., *et al.* (2019) Diastolic Dysfunction, an Underestimated New Challenge in Dialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **23**, 108-117. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12756>
- [14] Stewart Coats, A.J. (2019) Common Co-Morbidities in Heart Failure—Diabetes, Functional Mitral Regurgitation and Sleep Apnoea. *International Journal of Heart Failure*, **1**, 25-41. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2019.0004>
- [15] Oleśkowska-Florek, W., Połubinska, A., Baum, E., Matecka, M., Pyda, M., Pawlaczyk, K. and Bręborowicz, A. (2014) Hemodialysis-Induced Changes in the Blood Composition Affect Function of the Endothelium. *Hemodialysis International*, **18**, 650-656. <https://doi.org/10.1111/hdi.12148>
- [16] Md, M.A., *et al.* (2022) Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Failure Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10219-9>
- [17] Youn, J.C., Choi, S.W., Lee, H.S., Han, S., Shin, E., Baek, S.H. and Kang, S.M. (2021) Prognostic Value of Leg Muscle Strength in Acute Heart Failure Syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **53**, 19-25. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002432>
- [18] Rroji, M., Cafka, M., Seferi, S., *et al.* (2021) The Potential Effect of Cardiac Function on Pulmonary Hypertension, Other Risk Factors, and Its Impact on Survival in Dialysis Patients. *International Urology and Nephrology*, **53**, 343-351. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02655-z>
- [19] Paulus, W.J., Tschope, C., Sanderson, J.E., Rusconi, C., Flachskampf, F.A., Rade-makers, F.E., Marino, P., Smiseth, O.A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A.F., Borbely, A., Edes, I., Handoko, M.L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A.G. and Brutsaert, D.L. (2007) How to Diagnose Diastolic Heart Failure: A Consensus Statement on the Diagnosis of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, **28**, 2539-2550. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037>
- [20] Nagueh, S.F., Appleton, C.P., Gillebert, T.C., Marino, P.N., Oh, J.K., Smiseth, O.A., Waggoner, A.D., Flachskampf, F.A., Pellikka, P.A. and Evangelista, A. (2009) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **22**, 107-133. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
- [21] McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Kober, L., Lip, G.Y., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Ronnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A. and ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012) ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, **33**, 1787-1847. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft016>
- [22] De Filippi, C.R. and Herzog, C.A. (2017) Interpreting Cardiac Biomarkers in the Setting of Chronic Kidney Disease. *Clinical Chemistry*, **63**, 59-65. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.254748>
- [23] Jafri, L., Kashif, W., Tai, J., *et al.* (2013) B-Type Natriuretic Peptide versus Amino Terminal pro-B Type Natriuretic Peptide: Selecting the Optimal Heart Failure Marker in Patients with Impaired Kidney Function. *BMC Nephrology*, **14**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-117>
- [24] Eriguchi, M., *et al.* (2022) Routinely Measured Cardiac Troponin I and N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide as Predictors of Mortality in Haemodialysis Patients. *ESC Heart Failure*, **9**, 1138-1151. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13784>
- [25] Collister, D., Mazzetti, A., Bhalerao, A., *et al.* (2020) Variability in Cardiac Biomarkers during Hemodialysis: A Prospective Cohort Study. *Clinical Chemistry*, **67**, 308-316. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa299>
- [26] Sun, L., Ji, Y., Wang, Y., Ding, M., Xie, X., Zhu, D., Chen, F., Zhang, N. and Wang, X. (2018) High-Sensitive Cardiac Troponin T: A Biomarker of Left-Ventricular Diastolic Dysfunction in Hemodialysis Patients. *Journal of Nephrology*, **31**, 967-973. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0540-0>
- [27] Sherif, F., Nagueh, O.A., *et al.* (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, **17**, 1321-1360.
- [28] Marwick, T.H. (2015) The Role of Echocardiography in Heart Failure. *Journal of Nuclear Medicine*, **56**, 31S-38S.

- <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.150433>
- [29] Pecoits-Filho, R. and Ba Rberato, S.H. (2010) Echocardiography in Chronic Kidney Disease: Diagnostic and Prognostic Implications. *Nephron Clinical Practice*, **114**, c242-c247. <https://doi.org/10.1159/000276575>
- [30] Huang, J.-C., et al. (2019) Ratio of Early Mitral Inflow Velocity to the Global Diastolic Strain Rate and Global Left Ventricular Longitudinal Systolic Strain Predict Overall Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 7512805. <https://doi.org/10.1155/2019/7512805>
- [31] Sinha, A.D. and Agarwal, R. (2017) Setting the Dry Weight and Its Cardiovascular Implications. *Seminars in Dialysis*, **30**, 481-488. <https://doi.org/10.1111/sdi.12624>
- [32] Puntoni, A., Giannese, D., Varricchio, E., et al. (2020) Different Methods to Manage Dry Weight in Hemodialysis Patients. *Giornale Italiano di Nefrologia*, **37**, 2020-vol1.
- [33] Tsilonis, K., Sarafidis, P.A., Kamperidis, V., Loutradis, C., Georgianos, P.I., Imprialos, K., et al. (2016) Echocardiographic Parameters during Long and Short Interdialytic Intervals in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 772-781. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.017>
- [34] Braunschweig, F., Kjellström, B., Söderhäll, M., Clyne, N. and Linde, C. (2006) Dynamic Changes in Right Ventricular Pressures during Haemodialysis Recorded with an Implantable Haemodynamic Monitor. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 176-183. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi45>
- [35] Jefferies, H.J., Virk, B., Schiller, B., et al. (2011) Frequent Hemodialysis Schedules Are Associated with Reduced Levels of Dialysis-Induced Cardiac Injury (Myocardial Stunning). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1326. <https://doi.org/10.2215/CJN.05200610>
- [36] Valerianova, A., et al. (2021) Reduction of Arteriovenous Access Blood Flow Leads to Biventricular Unloading in Haemodialysis Patients. *International Journal of Cardiology*, **334**, 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.027>
- [37] Solomon, S.D., Appelbaum, E., Manning, W.J., et al. (2009) Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*, **119**, 530-537. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826214>
- [38] Agarwal, A. and Cheung, A.K. (2020) Mineralocorticoid Receptor Antagonists in ESKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1047-1049. <https://doi.org/10.2215/CJN.13221019>
- [39] Habibi, J., Demarco, V.G., Ma, L., et al. (2011) Mineralocorticoid Receptor Blockade Improves Diastolic Function Independent of Blood Pressure Reduction in a Transgenic Model of RAAS Overexpression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **300**, H1484. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01000.2010>
- [40] Hauser, T., Dornberger, V., Malzahn, U., et al. (2021) The Effect of Spironolactone on Diastolic Function in Haemodialysis Patients. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **37**, 1927-1936. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02176-5>
- [41] Rico-Mesa, J.S., White, A., Ahmadian-Tehrani, A., et al. (2020) Mineralocorticoid Receptor Antagonists: A Comprehensive Review of Finerenone. *Current Cardiology Reports*, **22**, 140. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01399-7>
- [42] Grune, J., Beyhoff, N., Smeir, E., et al. (2018) Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension*, **71**, 599-608. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360>
- [43] Ortiz, A., et al. (2021) Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection and Cardioprotection in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab167>
- [44] Zhang, X., Zhou, Y. and Ma, R. (2021) Potential Effects and Application Prospect of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor in Diabetic Kidney Disease. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **36**, Article ID: 108056. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108056>
- [45] Alawi, L.F., et al. (2020) Effect of Hyperglycemia and Rosiglitazone on Renal and Urinary Nepriylsin in db/db Diabetic Mice. *Physiological Reports*, **8**, e14364.
- [46] Tersalvi, G., Dauw, J., Martens, P., et al. (2020) Impact of Sacubitril-Valsartan on Markers of Glomerular Function. *Current Heart Failure Reports*, **17**, 145-152. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00463-1>
- [47] Solomon, S.D., Zile, M., Pieske, B., et al. (2012) The Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase 2 Double-Blind Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **380**, 1387-1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
- [48] Solomon, S.D., McMurray, J., Anand, I.S., et al. (2019) Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620.

-
- [49] Yang, L., Ye, N., Bian, W. and Cheng, H. (2021) Efficacy of Medication Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*, **381**, 1609-1620. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03025-z>
- [50] van der Aart-van der Beek, A.B., de Boer, R.A. and Heerspink, H.J.L. (2022) Kidney and Heart Failure Outcomes Associated with SGLT2 Inhibitor Use. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 294-306. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00535-6>
- [51] Lo, C., Fei, Y. and Cheung, B. (2021) Cardiovascular Outcomes in Trials of New Antidiabetic Drug Classes. *Cardiac Failure Review*, **7**, e04. <https://doi.org/10.15420/cfr.2020.19>
- [52] Achinger, S.G. and Ayus, J.C. (2005) The Role of Vitamin D in Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Function. *Kidney International Supplements*, **67**, S37-S42. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09506.x>
- [53] Ahmadmehrabi, S. and Tang, W. (2018) Hemodialysis-Induced Cardiovascular Disease. *Seminars in Dialysis*, **31**, 258-267. <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>
- [54] Teng, M. (2005) Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1115-1125. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070573>
- [55] Park, C.W., Yong, S.O., Shin, Y.S., *et al.* (1999) Intravenous Calcitriol Regresses Myocardial Hypertrophy in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *American Journal of Kidney Diseases*, **33**, 73-81. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70260-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70260-X)
- [56] Laclair, R.E., Hellman, R.N., Karp, S.L., *et al.* (2005) Prevalence of Calcidiol Deficiency in CKD: A Cross-Sectional Study across Latitudes in the United States. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **45**, 1119-1121. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.029>
- [57] Hwang, J.H., Park, J.B., Kim, Y.J., *et al.* (2017) The Prognostic Significance of Preoperative Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Left Atrial Enlargement on Acute Coronary Syndrome in Kidney Transplantation. *Oncotarget*, **8**, 71154-71163. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16862>