

· 标准与规范 ·

心肾综合征诊疗的临床实践指南(2023 版)

中国医师协会肾脏内科医师分会心肾综合征指南工作组

通信作者:陈香美,解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部 肾脏疾病全国重点实验室
国家慢性肾病临床医学研究中心,北京 100853,Email:xmchen301@126.com

【摘要】 本指南由肾脏病学、心血管病学、重症医学、循证医学等多学科专家组成的编写委员会共同撰写,针对心肾综合征的预测、诊断和病情评估、预防、治疗药物及其选择、器械循环辅助装置和血液净化治疗、心脏和(或)肾脏移植、主要并发症治疗、多学科联合治疗以及儿童与妊娠女性诊疗特殊性 8 个临床问题,主要基于心肾综合征、心力衰竭及慢性肾脏病的循证证据,同时借鉴和参考了相关领域的国内外临床指南,提出推荐/建议意见。目的在于指导、规范心肾综合征的诊断、预防、治疗与管理的临床实践,同时推动临床试验的开展,提高疾病防治和科研水平。

【关键词】 心肾综合征; 诊断; 治疗; 实践指南

基金项目: 工程院咨询研究项目(2023-XZ-42); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科(zyyzdxk-2023310); 国家中医药管理局中西医结合与少数民族医药项目(ZYZB-2022-798-003)

Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of cardiorenal syndrome (2023 Edition)

Cardiorenal Syndrome Guidelines Working Group of Chinese Nephrologist Association of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Chen Xiangmei, Department of Nephrology, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing 100853, China, Email: xmchen301@126.com

【Abstract】 The guideline was co-authored by a working group composed of multidisciplinary experts in nephrology, cardiology, critical care medicine, and evidence-based medicine. It focused on eight clinical issues concerning prediction, diagnosis and assessment of cardiorenal syndrome, prevention, treatment of drugs and their selection, mechanical circulatory support and blood purification therapy, heart and/or kidney transplantation, treatment of major complications, multidisciplinary combination therapy, and special diagnosis and treatment in children and pregnant women, mainly based on evidence-based evidence of cardiorenal syndrome, heart failure and chronic kidney disease. Meanwhile, the domestic and foreign clinical guidelines in related fields were referenced to put forward recommendations. The present guideline aims to guide and standardize the clinical practice of diagnosis, prevention, treatment and management of cardiorenal syndrome, promote the development of clinical trials, and improve the level of prevention, treatment and scientific research.

【Key words】 Cardiorenal syndrome; Diagnosis; Treatment; Practice guideline

Fund program: Chinese Academy of Engineering Consulting Project (2023-XZ-42); High Level Key Disciplines of Traditional Chinese Medicine of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (zyyzdxk-2023310); Project of the Department of the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine and Ethnic Minority Medicine of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (ZYZB-2022-798-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230822-00277

收稿日期 2023-08-22 本文编辑 郭瑞

引用本文:中国医师协会肾脏内科医师分会心肾综合征指南工作组. 心肾综合征诊疗的临床实践指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(46): 3705-3759. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230822-00277.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



第一部分 背景与概述

一、心肾综合征(CRS)的定义与分型

依据 2008 年急性透析质量倡议(ADQI)发布的 CRS 共识,CRS 定义为心脏或肾脏疾病引发的其中一个器官的急性或慢性功能障碍诱发另一个器官的急性或慢性功能障碍的临床综合征^[1]。因此,CRS 是心脏和肾脏的功能诊断,而非疾病诊断;多种心脏或肾脏疾病均可引起 CRS。ADQI 共识根据 CRS 启动因素,将 CRS 分为 5 型(表 1)^[2]。

尽管 Hatamizadeh 等^[2]提出了一种基于 CRS 病理生理和临床表现的 CRS 分型方案;中国学者亦在 ADQI 共识 CRS 分型基础上提出了 CRS 的 6 型分型方案,将 ADQI 共识 CRS 分型中的 5 型再分为急性继发性 CRS(5 型)和慢性继发性 CRS(6 型)^[3];但是,基于 CRS 病理生理和临床表现的 CRS 分型中,同一种 CRS 分型的病因复杂,不利于指导临床实践,CRS 的 6 型分型方案中慢性全身性疾病患者多数情况下发生慢性心力衰竭(心衰)或慢性肾衰竭存在时间间隔,难以与 2 型或 4 型 CRS 鉴别;因此,本指南采用 ADQI 共识的 CRS 分型方案。

二、CRS 的流行病学特征

CRS 是一种常见的临床综合征。西班牙巴伦西亚社区 30 529 例急性心衰患者 3.2 年随访研究中,14.3% 的患者发生 1 次 1 型 CRS,4.5% 的患者发生≥2 次 1 型 CRS^[4]。美国社区动脉粥样硬化风险研究与心血管健康研究(ARCSCH)中 13 826 例慢性心衰患者个体数据汇总分析结果显示,随访 9 年期间 2 型 CRS 发生率为 34%^[5]。丹麦多中心 21 556 例重症监护病房(ICU)患者 3 年随访中 3 型 CRS 发生率为 5.0%^[6]。1998 年和 1999 年 1 091 201 例美国联邦医疗保险人群中,慢性肾脏病(CKD)不合并糖尿病患者 4 型 CRS 发生率为 30.7/100 患者年,合并糖尿病患者 4 型 CRS 发生率为 52.3/100 患者年^[7]。合并严重脓毒症和感染性休克 ICU 患者的 5 型 CRS 发生率 67%~76%^[8]。

三、中国 CRS 诊疗的临床问题

尽管在 2008 年 ADQI 首次就 CRS 定义、分型、诊断和治疗达成了专家共识^[1],且近年来 CRS 领域取得了许多进展,国外 CRS 专家共识也进行了更新^[9]。然而,中国 CRS 临床诊疗中还存在许多问题,主要表现为:(1)临床医师的认识不足,CRS 诊断率低下;(2)CRS 治疗不规范;(3)基于中国患者的 CRS 临床研究较少。因此,为更好地指导我国医师的临床实践和临床研究,中国医师协会肾脏内科医师分会组织我国多学科专家共同制订《心肾综合征诊疗的临床实践指南(2023 版)》(本指南),旨在规范我国 CRS 的诊断与治疗。

四、指南制订方法

本指南制订遵循世界卫生组织(WHO)发布的《世界卫生组织指南制订手册》(第二版)及中华医学会发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》,并依据国际实践指南报告标准和指南研究与评价工具撰写^[10-13]。中国医师协会肾脏内科医师分会组织肾脏病学、心血管病学、重症医学、循证医学等多学科专家建立指南撰写专家工作组,重点针对 CRS 的预测、诊断和病情评估、预防、治疗药物及其选择、器械循环辅助装置和血液净化治疗、心脏和(或)肾脏移植、主要并发症治疗、多学科联合治疗以及儿童与妊娠女性 CRS 诊疗特殊性 8 个临床问题,检索 Medline、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网,并通过医脉通、UpToDate、百度学术搜索等进行补充检索,形成指南撰写的循证医学证据。采用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级和推荐强度标准对推荐意见的证据水平和推荐级别进行分级(表 2)。

本指南已在国际实践指南注册平台注册(注册号:IPGRP-2021CN418)。本指南的推荐意见采用专家一致性原则,存在不同专家意见时,采用投票超过 2/3 的专家意见。2021—2022 年经过 4 次专家讨论会进行修改,共同编制了本指南。此后广泛征

表 1 ADQI 共识的心肾综合征分型^[2]

分型	全称	描述	举例
1 型	急性心肾综合征	急性心力衰竭导致肾功能障碍	心源性休克或急性心力衰竭引起 AKI
2 型	慢性心肾综合征	慢性心力衰竭导致肾功能障碍	慢性心力衰竭引起慢性肾衰竭
3 型	急性肾心综合征	AKI 导致心功能障碍	AKI 引起急性心力衰竭
4 型	慢性肾心综合征	慢性肾衰竭导致心脏疾病	慢性肾衰竭引起的心肌病变和慢性心力衰竭
5 型	继发性心肾综合征	系统性疾病同时导致心脏和肾脏功能障碍	脓毒症、淀粉样变性等引起的 AKI、慢性心力衰竭和急、慢性肾衰竭

注:ADQI 为急性透析质量倡议;AKI 为急性肾损伤



表 2 2009 版牛津大学循证医学中心的证据水平与推荐级别

推荐级别	证据水平	临床问题
A	1a	同质性良好的随机对照试验的系统综述
	1b	单个随机对照试验(可信区间窄)
	1c	“全或无”的系列病例报告
B	2a	同质性良好的队列研究的系统综述
	2b	单个队列研究或低质量随机对照试验如随访率<80%
	2c	结局研究
	3a	同质性良好的病例-对照研究的系统评价
	3b	单个病例-对照研究
C	4	系列病例研究(包括低质量队列或病例-对照研究)
D	5	基于经验的专家意见或病理生理基础上的意见

注: A 级为证据极有效, 推荐; B 级为证据有效, 可推荐, 也可能在将来更高质量的新证据出现而改变; C 级为证据在一定条件下有效, 应谨慎应用研究结果; D 级为证据的有效性局限, 只在较窄的范围内有效

求了心血管、肾脏病、重症医学等专业医护人员的意见, 进行修订与完善, 完成定稿。本指南推荐意见的目标人群是中国 CRS 患者, 供内科(肾脏病科、心血管病科、呼吸内科等)、外科(心外科、胸外科等)、重症医学科、急诊科、临床检验科、影像科、药剂科及其他与 CRS 诊疗和管理相关学科的专业人员使用。本指南不具备强制性, 不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据; 计划在 3~5 年内按照国内外指南更新要求进行更新。

第二部分 CRS 的预测、诊断与病情评估

一、CRS 的预测

【推荐意见】

· 急性心衰患者, 建议动态、及时检测尿金属蛋白酶组织抑制剂 2 (TIMP-2) 与胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7)、血液与尿液的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、胱抑素 C 及估算肾小球滤过率 (eGFR) 等急性肾损伤 (AKI) 预警指标, 预测 1 型 CRS 发生。(2c, B)

· 慢性心衰患者, 应明确是否合并 CKD, 建议定期评估心衰程度、尿蛋白与 eGFR 变化, 预测 2 型 CRS 发生。(2c, B)

· AKI 和慢性肾衰竭患者建议依据病情及时检测尿白蛋白/尿肌酐比值 (ACR) 与 eGFR, 以及 B 型利钠肽 (BNP) 与 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 和 (或) 心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 及超声心动图等心功能和心肌损

伤指标, 预测 3、4 型 CRS 发生。(2c, B)

· 建议全身系统性疾病患者依据病情及时检测血清 C 反应蛋白 (CRP) 与白细胞介素 (IL)-6 等炎症指标以及 AKI 预警和心功能与心肌损伤指标, 预测 5 型 CRS 发生。(2c, B)

(一) 急性心衰患者预测 1 型 CRS 的发生

1. 急性心衰患者发生 1 型 CRS 的危险因素: 1 709 例急性心衰患者的回顾性分析结果显示, 1 型 CRS 发生率为 32.2%; 年龄 ≥ 70 岁、反复心衰史、收缩压 < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、血钠 < 130 mmol/L、心功能分级、蛋白尿、基线血肌酐 ≥ 104 μ mol/L 及静脉注射呋塞米最大日剂量 ≥ 80 mg/d 是 1 型 CRS 发生的独立危险因素^[14]。1 058 例急性心衰患者的回顾性分析结果显示, CRP > 29.9 mg/L、血尿酸 > 479 μ mol/L、血清白蛋白 < 30 g/L、血红蛋白 (Hb) < 110 g/L、入院后 48 h 内使用利尿剂和血管活性药物是 1 型 CRS 发生的独立危险因素^[15]。

2. 急性心衰患者预测 1 型 CRS 发生的生物学标志物

(1) TIMP-2 与 IGFBP7 组合: 400 例急性失代偿性心衰患者中, 尿液 TIMP-2 $\times$ IGFBP7 > 2.0 (ng/ml)²/1 000 预测 24 h 内 AKI 2~3 级发生的特异度为 95%^[16]。

(2) NGAL: 231 例急性心衰患者的前瞻性、随机、单中心试验研究亚组分析中, 以入院血清 NGAL 水平 134 ng/ml 作为临界值, 预测 AKI 发生的灵敏度 85%、特异度 80%、受试者工作特征 (ROC) 曲线的曲线下面积 (AUC) 为 0.81^[17]。

(3) 尿沉渣: 249 例 AKI 患者前瞻性队列研究结果显示, 基于肾小管上皮细胞和颗粒管型数量建立的尿沉渣评分系统可作为预测住院期间急性肾小管坏死或肾前性 AKI 恶化的有用工具^[18]。

(4) 胱抑素 C: 200 名健康受试者和 130 例 AKI 患者 2 年的队列研究结果显示, 56.2% 的 AKI 患者早期血肌酐水平正常, 但全部 AKI 患者血胱抑素 C 水平升高^[19]。包括 79 例急性和慢性 CRS 患者及 35 名志愿者的比较多个 CRS 生物学标志物的研究结果显示, 血胱抑素 C 水平对识别急性 CRS 最有价值^[20]。

(5) eGFR: 基于肾脏病膳食改良试验 (MDRD) 方程计算的 eGFR 是急性 CRS 的独立危险因素^[20]。

(6) 多种生物学标志物联合: 2 094 例急性心肌梗死患者的回顾性分析证实联合 NT-proBNP、eGFR 和高敏 CRP 有助于对急性心肌梗死患者院内发生 1 型 CRS 进行危险分层^[21]。



(7)心脏和肾脏多普勒超声:90例急性失代偿性心衰住院患者中,住院后24h时肾脏阻力指数、左心室(左室)射血分数(LVEF)和血胱抑素C是肾功能恶化的独立预测因素,24h时肾脏阻力指数 ≥ 57.8 ms预测肾功能恶化的灵敏度为89%,特异度为70%^[22]。

(二)慢性心衰患者预测2型CRS的发生

1. 慢性心衰患者发生2型CRS的危险因素:1 275例慢性心脏病住院患者的回顾性分析中,年龄、白蛋白和尿酸水平是2型CRS的独立危险因素^[23]。

2. 慢性心衰患者预测2型CRS发生的生物学标志物:目前缺乏预测慢性心衰患者发生2型CRS的生物学标志物。合并检测CKD进展[尿蛋白转阳/持续增加和(或)eGFR持续降低]及心脏功能持续恶化[BNP或NT-proBNP持续升高和(或)LVEF持续降低]指标,有助于预测慢性心衰患者发生2型CRS。

(三)AKI与慢性肾衰竭患者预测3、4型CRS的发生

1. AKI患者发生3型CRS的危险因素:135例患者AKI的回顾性分析中,3型CRS发生率为27.4%;年龄、左室舒张功能减退、CKD病史、胆固醇升高是AKI患者发生3型CRS的独立危险因素^[24]。

2. 慢性肾衰竭患者发生4型CRS的危险因素及预测指标:27个队列40 112例CKD患者的荟萃分析结果显示,ACR是预测心衰的最重要因素,并且ACR与eGFR组合预测心衰优于糖尿病、收缩压、胆固醇、高密度脂蛋白及吸烟等心血管疾病的传统危险因素^[25]。

883例CKD患者的观察性队列研究中,调整人口统计学、心血管疾病风险因素和肾功能后,血清生长分化因子-15(GDF-15)每增加1个标准差,心衰事件风险增加56%^[26]。3 860例2~4期CKD患者的前瞻性队列中位随访3.7年结果显示,血清成纤维细胞生长因子23(FGF-23)水平倍增,充血性心衰风险增加45%(95%CI:1.28~1.65)^[27]。

3. 预测心衰的生物学标志物

(1)BNP和NT-proBNP:452例急性呼吸困难患者前瞻性、随机、对照研究显示,快速测定BNP可改善急性呼吸困难患者的评估和治疗^[28]。3 483例无心衰的慢性肾衰竭前瞻性队列(CRIC)研究中,调整混杂因素后,与NT-proBNP < 47.6 ng/L患者相比,NT-proBNP > 433.0 ng/L患者心衰发生率

明显升高^[29]。

(2)cTnT或cTnI:肌钙蛋白水平可指导心衰的风险分层和决策制定^[30]。3 483例无心衰的慢性肾衰竭前瞻性队列研究中,调整混杂因素后,与未检测到cTnT的患者相比,cTnT > 26.5 ng/L患者的心衰发生率显著升高^[29]。

4. 预测心衰的影像学指标

(1)超声心动图:是评估心脏结构和功能的首选影像学检测方法^[31]。30 681例至少接受过1次超声心动图检查患者10年回顾性队列研究结果显示,LVEF降低、肺动脉压升高和右室内径增大与CRS发生率升高独立相关^[32]。

(2)胸部X线与肺部超声:胸部X线是确诊左心衰肺水肿的主要依据及鉴别肺源性呼吸困难与心源性呼吸困难的重要手段。24例充血性心衰患者和31例无充血性心衰患者的前瞻性、盲法研究中,胸部X线识别充血性心衰的灵敏度59%、特异度96%;阳性似然比14.6,阴性似然比0.43^[33]。25项研究4 241例实施肺部超声检测的肺炎、急性心衰和慢性阻塞性肺疾病/哮喘患者的荟萃分析中,肺部超声诊断急性心衰的ROC曲线AUC为0.914,灵敏度90%,特异度93%^[34]。

(3)心脏MRI:是测量左右心室容量、质量和射血分数的“金标准”,对于超声心动图未能明确诊断的疑似充血性心衰患者可选择性应用^[35-36]。此外,心脏MRI具有无创诊断心肌纤维化和坏死的能力^[37-38]。

(4)心电图:虽然心衰无特异心电图表现,但对判断患者是否存在心肌缺血或(和)梗死以及心动过速、心房颤动、传导阻滞等心律失常具有重要价值,并且对心衰的病因具有诊断价值^[39]。

(5)其他心脏影像学:可依据患者病情选择应用冠状动脉造影、负荷超声心动图、核素心肌灌注和(或)代谢显像等检查评估冠状动脉情况及心肌缺血情况。

(四)全身系统性疾病患者预测5型CRS的发生

1. 原发疾病:严重脓毒症和感染性休克是5型CRS的重要病因,602例排除既往有肾功能或心脏功能不全的严重脓毒症和感染性休克患者8年队列研究中,5型CRS发生率71.4%^[8]。

2. 炎症状态:全身系统性疾病导致炎症状态进而引发微循环障碍是5型CRS发生的病理生理学基础,肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1、IL-6等炎症因子加重AKI,同时可减低LVEF^[36]。



3. 肾损伤与肾功能以及心功能与心肌损伤指标:全身系统性疾病患者在动态监测炎症状态的基础上,还应动态监测上述肾损伤与肾功能以及心功能与心肌损伤指标。

二、CRS 的诊断标准与流程

【推荐意见】

• CRS 诊断应首先明确急、慢性心衰和(或) AKI 与慢性肾衰竭的诊断,进而依据急、慢性心衰与 AKI 及慢性肾衰竭的发生顺序进行 CRS 分型诊断。(5,D)

• 推荐 BNP 和 NT-proBNP 作为诊断心衰的首选血清标志物。(1a,A)

• 单纯血肌酐水平不能诊断肾功能不全,需要综合 eGFR、血肌酐、血尿素氮和血胱抑素 C 水平,才能诊断肾功能不全。(5,D)

• 心脏或肾脏的影像学检查是 CRS 诊断所必须。(5,D)

• CRS 患者应进一步诊断并发症与原发疾病。(5,D)

(一)明确是否存在心衰和肾功能不全

1. 明确心衰的诊断:心衰的诊断依赖于患者的症状、体征、实验室检测和心脏影像学检查,但心衰的症状和体征的特异性不足,仅凭症状和体征进行诊断,灵敏度和特异度均不佳^[40]。多部国内外临床实践指南推荐 BNP 和 NT-proBNP 作为心衰首选血清标志物^[35-36, 41]。此外,NT-proBNP 国际专家共识建议 NT-proBNP ≥ 300 ng/L 诊断急性心衰的准确率优于临床诊断;NT-proBNP < 125 ng/L 可排除慢性心衰,但 NT-proBNP ≥ 125 ng/L 不适合作为慢性心衰的诊断标准^[42]。需要注意的是,由于肾功能可影响 BNP 与 NT-proBNP 的代谢,因此肾衰竭患者诊断心衰的 NT-proBNP 界值需要依据肾功能水平进行校正。中国心衰诊断和治疗指南建议 eGFR < 60 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 、NT-proBNP $> 1\,200$ ng/L 时才可能诊断急性心衰^[36]。评估心衰的 BNP 和 NT-proBNP 界值见表 3。

超声心动图有助于诊断心功能障碍,但心衰包括心脏收缩功能衰竭和心脏舒张功能障碍,因此不能单纯依据 LVEF 降低诊断心衰。

2021 年美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心衰学会(AHA/ACC/HFSA)心衰管理指南建议,依据 LVEF 水平将心衰分为:(1)射血分数降低型心衰(HFrEF):LVEF $\leq 40\%$;(2)射血分数改善型心衰(HFimpEF):既往 LVEF $\leq 40\%$ 且随访 LVEF $> 40\%$;

表 3 评估心力衰竭的 BNP 和 NT-proBNP 的界值

心力衰竭评估	急性心力衰竭	慢性心力衰竭
排除		
BNP(ng/L)	< 100	< 35
NT-proBNP(ng/L)	< 300	< 125
诊断		
BNP(ng/L)	> 400	
NT-proBNP(ng/L)		
< 50 岁	> 450	
50~75 岁	> 900	
> 75 岁	$> 1\,800$	
eGFR < 60 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$	$> 1\,200$	

注:BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体;eGFR 为估算肾小球滤过率

(3)射血分数轻度降低型心衰(HFmrEF):LVEF 41%~49%;(4)射血分数保留型心衰(HFpEF):LVEF $\geq 50\%$ ^[43]。

超声心动图是临床上最常用的诊断心脏舒张功能不全的影像技术^[36]。LVEF 正常患者左室舒张功能异常的评估标准:(1)二尖瓣环 e' 速度(室间隔 e' < 7 cm/s 或侧壁 e' < 10 cm/s);(2)平均 E/e' > 14 ;(3)左心房(左房)容量指数(LAVI) > 34 ml/m 2 ;(4)三尖瓣最大反流速度(TR) > 2.8 m/s。满足 4 项标准中 > 2 项提示左室舒张功能异常,满足 4 项标准中 < 2 项提示左室舒张功能正常,满足 4 项标准中的 2 项则不能确定,需要结合其他临床信息判定;同时存在收缩期心房整体纵向应变减低提示左室充盈压增高,左室舒张功能异常^[31]。心脏 MRI 适用于超声心动图未能诊断的疑似心衰患者^[35-36]。

2. 明确肾功能不全的诊断:一般而言肾功能快速降低或 eGFR < 60 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 、血肌酐 > 133 μ mol/L、血尿素氮 > 20 mmol/L 及血胱抑素 C 升高(不同检测方法正常范围值不同),可以诊断肾功能不全。但需要注意的是,血肌酐受种族、性别、年龄、营养状态、肝功能及多种药物等因素影响,并且在慢性肾衰竭时,因肾小管分泌肌酐的增多而降低了其反映肾功能状态的灵敏度;因此单纯血肌酐升高不能诊断肾功能不全,血肌酐值正常也不能排除肾功能不全。需要综合 eGFR、血尿素氮和血胱抑素 C 的水平才能诊断是否存在肾功能不全。

(二)鉴别是急性还是慢性心衰

1. 急性心衰的诊断标准:(1)起病急骤,可在数分钟或数小时内突然呈现,也可在数日内逐渐加重;(2)出现端坐呼吸、烦躁不安、呼吸频率可达 30~40 次/min 及咯粉红色泡沫样痰等典型症状;



(3)具有两肺广泛的水泡音和(或)哮鸣音及舒张期奔马律等典型体征;(4)BNP和NT-proBNP水平达到急性心衰的诊断阈值(表3);(5)胸部X线检查显示肺门血管影模糊、肺纹理增粗和肺小叶间隔增厚等。

2. 慢性心衰的诊断标准:(1)出现劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难或端坐呼吸、咳嗽、咳痰和咯血、体力下降、倦怠乏力等症状;(2)具有水肿、胸腹腔积液、双侧肺底细湿啰音、颈静脉充盈、肝脏肿大等症状;(3)BNP ≥ 35 ng/L和(或)NT-proBNP ≥ 125 ng/L(单项指标不能诊断);(4)超声心动图检查提示心脏结构或功能疾病,如左室肥厚、心肌搏动减弱、瓣膜钙化、瓣膜狭窄或关闭不全、心包积液或缩窄等。

(三)鉴别是AKI还是慢性肾衰竭

1. AKI诊断标准:48 h内血肌酐增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 、7 d内血肌酐增加 ≥ 1.5 倍或尿量 $< 0.5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 超过6 h^[44]。但是,对于那些不知道既往血肌酐水平或不伴有少尿的AKI患者该标准则不能诊断。检测患者尿肌酐排泄量对于早期发现AKI具有重要意义,无论尿量是否减少,如果尿肌酐排泄量明显或进行性减少,则应高度警惕AKI发生^[45]。

2. 慢性肾衰竭诊断标准:具有CKD病史、长期夜尿增多、在无失血的情况下发生中重度贫血、明显的高磷血症和低钙血症伴有全段甲状旁腺激素(iPTH)升高以及超声显示双侧肾脏缩小等支持慢性肾衰竭的诊断。需要注意的是,溶血尿毒综合征、淋巴瘤、白血病性肾损害、免疫球蛋白沉积性肾病、肾脏淀粉样变性、多囊肾及糖尿病肾病引起的慢性肾衰竭,肾脏无明显缩小或增大^[46]。

(四)明确CRS分型

依据急、慢性心衰与AKI及慢性肾衰竭的发生顺序进行CRS分型诊断:(1)先发生急性心衰,后发生AKI的患者诊断为1型CRS;(2)先发生慢性心衰,后发生慢性肾衰竭或AKI的患者诊断为2型CRS;(3)先发生AKI,后发生急性心衰的患者诊断为3型CRS;(4)先发生慢性肾衰竭,后发生急、慢性心衰或左室肥厚的患者诊断为4型CRS;(5)继发于系统性疾病或感染等全身性疾病,同时发生急性心衰与AKI,或同时发生慢性心衰与慢性肾衰竭的患者诊断为5型CRS。诊断5型CRS需注意:(1)心肾功能不全是为急性全身性疾病所致,具有明确因果关系;(2)新发的心肾功能不全;(3)或是既往存在心肾功能不全,且急性全身性疾病引起心

肾功能不全急性加重。脓毒症引起的5型CRS可按照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》进行诊断^[47]。

(五)诊断并发症

CRS常见的急性并发症包括低血压或心源性休克、心律失常、猝死、感染、急性肺损伤或肺功能障碍、消化道应激性溃疡以及水电解质与酸碱平衡紊乱等,慢性并发症包括高血压、贫血、CKD-矿物质和骨代谢紊乱(CKD-MBD)、营养不良、肝硬化及神经精神病变等。应常规检测血常规、便潜血、血生化(肝功能、电解质、血糖、血脂等)、血气分析、iPTH及心电图、胸部X线、超声心动图等检查明确诊断。

(六)明确原发疾病的诊断

1. 引起心衰的常见疾病:心肌损害是引起心衰的主要病因,识别病因有助于尽早采取特异性和针对性心衰治疗,预防CRS发生。通过原发或继发性心脏病的病史、cTnT或cTnI等心肌损伤标志物的检测以及心电图、胸部X线、超声心动图、心脏CT或MRI、心脏血管造影及心肌组织病理等检查明确诊断。

2. 引起AKI的常见疾病

(1)肾前性AKI:各种病因引起的循环血容量和肾脏灌流量不足导致的AKI。下列检查结果支持肾前性AKI诊断:①尿相对密度 > 1.015 ;②尿渗透浓度 $> 500 \text{ mOsm/L}$;③尿钠浓度 $< 20 \text{ mmol/L}$;④血尿素氮(mmol/L)/血肌酐($\mu\text{mol/L}$)的比值乘以248 > 10 ;⑤钠排泄分数 < 1 ^[45]。

(2)肾后性AKI:肾结石、膀胱肿瘤、前列腺肥大、腹膜后纤维化以及免疫球蛋白沉积性肾病导致肾小管阻塞等疾病。通过肾脏超声、CT及磁共振水成像检查进行诊断。

(3)肾性AKI:原发或继发性肾小球肾炎、急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、急性肾脏梗死或急性肾静脉血栓以及持续性肾前性AKI或肾后性AKI导致肾实质损伤,发生肾性AKI。常规进行尿常规、尿微量白蛋白及24 h尿蛋白定量检测,并选择性检测上述肾小管损伤标志物;临床上疑诊肾血管性AKI患者,应实施肾动脉和(或)肾静脉血管超声/造影检查,必要时可实施磁共振三维成像检查以明确诊断;疑诊肾小球肾炎、肾小管坏死或急性间质性肾炎患者,应尽早实施肾脏组织活检,以明确原发病诊断、指导治疗。

3. 引起慢性肾衰竭的常见疾病:CKD持续进展



均可导致慢性肾衰竭,包括:各种原发或继发性肾小球肾炎、高血压性肾损害、糖尿病肾脏疾病、梗阻性肾病、肾小管间质性疾病以及常染色体显性遗传性多囊肾等遗传性疾病。常规进行尿常规、尿微量白蛋白及 24 h 尿蛋白定量检测,并选择性检测肾小

管损伤标志物以及肾脏超声、CT、MRI 等检查,必要时考虑遗传基因检测或肾脏组织活检明确诊断。

CRS 诊断流程和推荐的选择检测项目见图 1。

三、CRS 的病情评估

(一)心功能状态与心肌损伤评估

【推荐意见】

·建议根据纽约心脏协会(NYHA)心功能分级评估患者心功能状态。(5,D)

·推荐 CRS 患者常规检测 BNP 和(或)NT-proBNP、cTnT 和(或)cTnI、超声心动图和心电图。(1b,A)

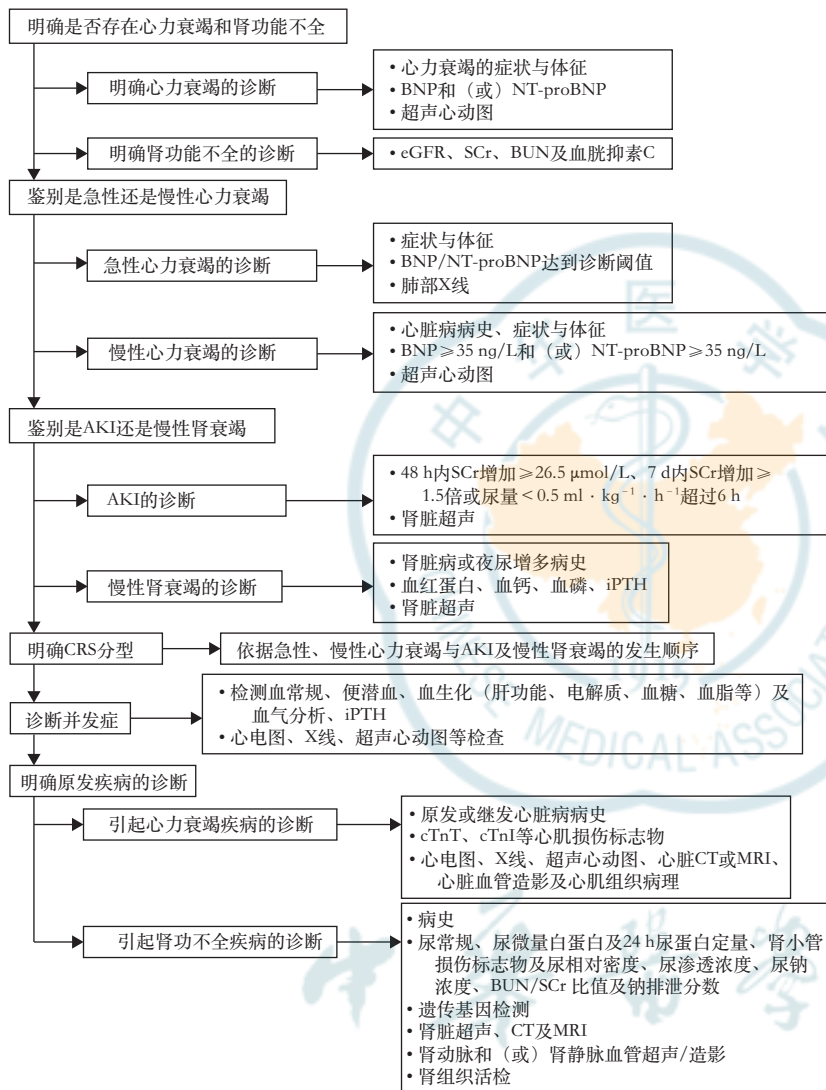
·建议 1、3、5 型 CRS 患者依据病情随时监测上述指标,2、4 型 CRS 患者至少每 3 个月检测 1 次。(5,D)

·建议 1、3、5 型 CRS 患者常规进行胸部 X 线检查,并依据病情随时监测,2、4 型 CRS 患者可依据病情选择性检查。(5,D)

·建议 CRS 患者依据病情选择性检查心脏 MRI、冠状动脉造影,以明确心脏功能状态及原发疾病的诊断。(5,D)

1. 心功能分级:NYHA 心功能分级(表 4)评估患者心功能状态^[48]。

2. 心功能与心肌损伤指标的监测及其频率:(1)诊断 CRS 患者应定期监测或选择性检测心功能与心肌损伤指标,包括 BNP 和(或)NT-proBNP、cTnT 和(或)cTnI 及超声心动图、胸部 X 线、心脏 MRI、心电图、冠状动脉造影等检查。(2)对于 1、3、5 型 CRS 患者,应动态、随时评估心功能状态与心肌损伤指标;对于 2、4 型 CRS 患者,应依据病情至



注:CRS 为心肾综合征;BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体;eGFR 为估算肾小球滤过率;SCr 为血肌酐;BUN 为血尿素氮;AKI 为急性肾损伤;iPTH 为全段甲状旁腺激素;cTnT 为心肌肌钙蛋白 T;cTnI 为心肌肌钙蛋白 I

图 1 CRS 诊断流程和推荐的选择检测项目

表 4 NYHA 心功能分级

分级	症状
I	活动不受限:日常体力活动不引起明显的气促、疲乏或心悸
II	活动轻度受限:休息时无症状,日常活动可引起明显的气促、疲乏或心悸
III	活动明显受限:休息时无症状,轻于日常活动即引起显著的气促、疲乏、心悸
IV	休息时也有症状,任何体力活动均会引起不适
IVa	无需静脉给药,可在室内或床边活动者
IVb	不能下床并需静脉给药支持者

注:NYHA 为纽约心脏协会

少每 3 个月评估 1 次心功能状态与心肌损伤指标,以指导临床决策和调整治疗方案。CRS 患者的各项心功能与心肌损伤指标的选择及其监测频率见表 5。

表 5 CRS 患者的心功能与心肌损伤指标的选择、监测及其频率

评估指标	1、3、5 型 CRS		2、4 型 CRS	
	选择	监测频率	选择	监测频率
BNP 和(或) NT-proBNP	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
cTnT 和(或)cTnI	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
超声心动图	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
胸部 X 线	常规	依据病情随时	选择	依据病情
心脏 MRI	选择	依据病情	选择	依据病情
心电图	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
冠状动脉造影等	选择	依据病情	选择	依据病情

注:CRS 为心肾综合征;BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体;cTnT 为心肌肌钙蛋白 T;cTnI 为心肌肌钙蛋白 I

(二)肾功能状态与肾损伤程度评估

【推荐意见】

·推荐根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)AKI 临床实践指南进行 AKI 分级,评估 AKI 病情;依据 KDIGO CKD 评估与管理临床实践指南进行 CKD 分期,评估慢性肾衰竭病情。(5,D)

·推荐 CRS 患者常规检测尿常规、尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白定量以及血肌酐、血胱抑素 C 和 eGFR。(2b,B)

·建议 1、3、5 型 CRS 有尿的患者依据病情随时监测上述指标,2、4 型 CRS 患者至少每 3 个月检测 1 次。(2c,B)

·建议 CRS 患者常规进行肾脏超声检测,选择性检查肾脏 MRI、肾脏同位素计算机断层扫描(ECT)或同位素肾图,以明确原发疾病的诊断。(5,D)

1. AKI 分级:依据 2012 年 KDIGO AKI 临床实践指南建议,AKI 分级标准见表 6^[44]。

2. 慢性肾衰竭分期:参照 2012 KDIGO CKD 评估与管理临床实践指南,依据 eGFR ≥ 90 、 $60 \sim < 90$ 、 $45 \sim < 60$ 、 $30 \sim < 45$ 、 $15 \sim < 30$ 、 $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, CKD 分为 1、2、3a、3b、4、5 期^[49];一般而言 3 期以上的 CKD 可诊断慢性肾衰竭。

3. 肾脏功能状态与肾损伤的评估

(1)尿液检测:①尿常规:AKI 患者的尿相对密度 > 1.015 对肾前性 AKI 具有诊断价值;尿红细胞数量与形态、尿蛋白及不同的管型对鉴别肾小球疾病与肾间质疾病具有诊断价值;尿白细胞与肾小管上皮细胞对肾间质疾病诊断具有一定价值。基于肾小管上皮细胞和颗粒管型数量的尿沉渣严重程度评分在评估住院期间 CRS 患者 AKI 进展方面具有预测价值^[18]。②尿微量白蛋白:包括 ACR 和尿微量白蛋白排泄率(UAER)。慢性心衰患者随机、双盲、安慰剂对照试验(GISSI-HF 研究)76 个中心 2 131 例患者的分析结果显示,ACR 升高独立于糖尿病、高血压或肾功能,是慢性心衰患者的强有力预后标志物^[50]。③24 h 尿蛋白定量:是检测尿液中各种蛋白质的总量,包括尿白蛋白、微球蛋白、转铁蛋白、免疫球蛋白及 Tatum-Horstall 蛋白等,正常值 $< 0.15 \text{ g/d}$ 。24 h 尿蛋白定量有助于肾小球疾病与肾小管间质疾病的鉴别,尿蛋白 $> 1 \text{ g/24 h}$ 且伴有血尿、水肿、高血压或 eGFR 下降等,提示肾小球疾病。④肾小管损伤的生物学标志物:尿胱抑素 C、N-乙酰基- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、 $\alpha 1$ 微球蛋白、 $\beta 2$ 微球蛋白、肝脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子-1(Kim-1)、TIMP-2、IGFBP7、NGAL、IL-18 等可反映肾小管损伤程度,不仅有助于 AKI 的早期诊断,而且可评估肾小管损伤的程度与持续状态。

(2)肾功能评估:①血肌酐:是目前临床最常用的肾功能指标,但受年龄、性别、种族、体表面积、营养状况、饮食和药物(如甲氧苄氨嘧啶、西咪替丁、酮酸和头孢菌素)的影响,而且不同的检测方法也

表 6 2012 年 KDIGO 急性肾损伤临床实践指南提出的急性肾损伤分级标准

分级	血肌酐标准	尿量标准
1	较基线升高 1.5~1.9 倍 或较基线升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl)	$< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 6~12 h
2	较基线升高 2.0~2.9 倍	$< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 $\geq 12 \text{ h}$
3	(1)较基线升高 3.0 倍 (2)或血肌酐 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ (4.0 mg/dl) (3)或开始接受肾脏替代治疗 (4)或 < 18 岁患者 eGFR $\leq 35 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$	$< 0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 $\geq 24 \text{ h}$,或无尿 $\geq 12 \text{ h}$

注:KDIGO 为改善全球肾脏病预后组织;eGFR 为估算肾小球滤过率



影响血肌酐的检测水平^[51-52]。因此,美国肾脏基金会建议不应单独将血肌酐作为反映肾小球滤过率(GFR)的指标^[53]。②血胱抑素 C:811 例急性失代偿性心衰的前瞻性随机对照试验发现,基线血胱抑素 C 水平与患者 30 d 不良事件风险增加、24 h 后呼吸困难改善不良以及 180 d 死亡率相关^[54]。胱抑素 C 是住院的 1 型 CRS 患者肾功能恶化的独立预测因子^[55]。③eGFR:85 项研究 111 余万心衰患者的荟萃分析结果显示,eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹和肾功能恶化是患者死亡的独立预测因子^[56]。基于血胱抑素 C 的 Larsson 公式计算 eGFR 比基于血肌酐的 Cockcroft-Gault 公式计算的 eGFR 更能反映 AKI 患者 GFR 下降和 AKI 恶化^[19]。

(3)肾脏影像学检查:肾脏体积、皮质厚度、皮质/髓质比值等指标可以帮助判断肾脏病程,以鉴别 1 型与 2 型 CRS,以及 3 型与 4 型 CRS^[57]。肾动脉阻力指数与肾脏实质的损伤程度正相关,对 CKD 及 AKI 患者肾损伤程度判断有一定价值^[58-59]。肾内静脉血流特征能比肾动脉阻力指数更好地预测急性心衰患者预后^[60]。肾脏超声无法明确诊断的患者可行 CT 或 MRI。肾脏 ECT 可较血肌酐更早地发现 GFR 变化,并能评估单侧肾脏滤过率^[61]。

4. 肾功能状态与肾损伤程度监测频率:参考 KDIGO 慢性肾脏疾病管理(2012)指南,eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的患者每年评估 2~4 次;CKD 3 期以上患者,建议每 3 个月 1 次^[49]。参考《2016 ESC 急慢性心衰的诊断与治疗指南》建议,使用稳定剂量肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂治疗的患者,应至少每 4 个月检测 1 次血肌酐、尿素氮、eGFR、血钠、血钾;RAAS 抑制剂滴定治疗或上调剂量期间,应 2 周内检测血肌酐和血钾^[40]。一般状态下 CRS 患者各项肾功能状态与肾损伤指标的选择及其监测频率见表 7。

(三)容量评估

【推荐意见】

·建议依据临床症状、体征、BNP、NT-proBNP 及糖类抗原 125(CA125)等生物学标志物和实验室指标、生物电阻抗及影像学检查,综合评估容量状态。(2b,B)

·对于合并血液动力学不稳定的患者,必要时选择中心静脉压、脉搏指示持续心输出量、腹腔内压等有创监测评估容量负荷。(2b,B)

·容量负荷状态评估应包括总体容量状态、容量分布、血容量增加组分情况。(5,D)

表 7 CRS 患者的肾功能状态与肾损伤指标的选择、监测及其频率

评估指标	1、3、5 型 CRS		2、4 型 CRS	
	选择	监测频率	选择	监测频率
尿常规	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
尿微量白蛋白	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
24 h 尿蛋白定量	选择	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
肾小管损伤指标	常规	依据病情随时	选择	依据病情
血肌酐与 eGFR	常规	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
血胱抑素 C	选择	依据病情随时	常规	至少每 3 个月 1 次
肾脏 B 超	常规	依据病情	常规	至少每年 1 次
肾脏 CT、MRI 或 ECT	选择	依据病情	选择	依据病情

注:CRS 为心肾综合征;eGFR 为估算肾小球滤过率;ECT 为同位素计算机断层扫描

·建议 1、3、5 型 CRS 患者依据症状、体征及治疗需求等及时、动态评估容量状态;2、4 型 CRS 患者至少每 3 个月评估容量状态。(5,D)

容量负荷状态评估是容量管理的基础,应多维度、多层面进行分析评估^[62]。

1. 容量评估方法

(1)症状与体征:重点观察有无劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸、水肿、腹胀等典型淤血症状,并评估有无颈静脉怒张、肝颈静脉回流征、肺部啰音、浆膜腔积液、肝脏肿大及水肿等体征^[40]。体重检测是评估容量负荷简单易行的方法,心衰患者通常在出现肺淤血或体循环淤血症状之前已出现体重增加^[63]。出入量的记录是容量评估的基础,CRS 患者需精确记录患者出入量。

(2)实验室指标:BNP 与 NT-proBNP 是目前临床最常用的反映容量负荷的生物学标志物,但其血液水平受肾功能影响。CA125 可反映心衰患者浆膜腔积液和(或)炎症刺激的存在^[64]。尿相对密度和血液红细胞压积也可反映容量状态,但分别受尿蛋白、尿糖等尿液成分以及贫血程度的影响;血尿素氮/血肌酐比值、尿钠浓度也可反映容量状态,但受饮食与肝肾功能影响;因此临床采用上述指标评估容量状态时应应对相应的影响因素进行校正。

(3)生物电阻抗向量分析(BIVA):是一种无创容量检测方法,能有效鉴别心衰和非心衰导致的呼吸困难;BIVA 结合 BNP 检测指导心衰患者利尿治疗能减少 AKI 的发生^[65]。

(4)影像学检查:利用胸部 X 线、心血管超声测量心脏腔室大小、心胸比值、下腔静脉直径、心包腔和胸腔积液等,可一定程度评估容量状态。肺部超声诊断急性血流动力学改变造成的肺水肿,灵敏度

95%, 特异度 97%^[66]。

(5) 血液动力学有创监测: 中心静脉压水平可反映静脉回流极限和所有胸腔外器官后向回流压力, 中心静脉压急剧增加时需考虑严重心脏功能障碍, 特别是右心衰竭^[67]; 但是中心静脉压受到胸腔、心包和腹腔压力的影响, 外周水肿、腹水、肾脏和肝脏损伤与中心静脉压绝对数值密切相关, 因此解读中心静脉压需兼顾上述因素。利用脉搏指示持续心输出量监测装置检测脉搏变异 (PPV) 和每搏变异 (SVV) 等可分析患者容量反应性、全心舒张末期容积、胸腔内血容积、血管外肺水及肺血管通透性指数, 有助于系统、整体评价容量状态和血流动力学; 但当患者自主呼吸驱动过强、存在心律失常、合并严重瓣膜疾病、潮气量过低 (<8 ml/kg)、右心功能障碍、呼吸系统顺应性差等情况时, PPV 和 SVV 需谨慎解读^[68]。

(6) 腹腔内压: 持续或反复升高 >12 mmHg, 可引起肾静脉压升高和肾淤血; 能够独立于容量监测指标 (毛细血管渗漏、液体超负荷和组织水肿) 之外预测 AKI 进展和急性心衰进展^[69]。持续腹腔内压 >20 mmHg 与器官功能障碍及不良预后密切相关^[70]。

2. 容量评估内容: 容量状态的评估, 不仅应评估总体容量的多少, 还应评估个体容量分布 (血管内容量、肺水等组织液容量) 以及血容量增加组分 (液体、血清蛋白与电解质等溶质及红细胞等细胞数量) 情况, 从而制定相应的治疗策略。

3. 容量评估频率: 1、3、5 型 CRS 患者应依据症状、体征及治疗需求等及时、动态评估容量状态; 对于合并血液动力学不稳定的患者, 建议进行血液动力学有创监测, 必要时进行腹腔内压检查。2、4 型 CRS 患者应至少每 3 个月进行症状与体征、实验室指标和影像学检查评估容量状态, 必要时进行生物电阻抗检查。

(四) 炎症状态评估

【推荐意见】

· 建议 CRS 患者常规检测 CRP、IL-6、CA125 等炎症标志物, 评估炎症状态。(2c, B)

· 建议 1、3、5 型 CRS 患者依据病情变化, 及时动态监测炎症状态; 2、4 型 CRS 患者至少每 3 个月评估炎症状态。(5, D)

炎症状态是 CRS 发生进展的重要病理生理学基础, 炎症指标监测有助于患者预后的判断。465 例连续住院的急性心衰患者中, 严重肾双器官功能障碍患者的 IL-6 和 TNF- α 水平最高, IL-6 高

于中位数可独立预测患者 1 年死亡率^[71]。4 269 例急性心衰患者中, 与出院时 CRP ≤ 1.1 mg/L 患者比较, CRP ≥ 9.6 mg/L 的患者出院后 120 d 内全因死亡率显著增加; 与 CRP ≤ 1.1 mg/L 相比, CRP 1.2~3.1 mg/L 和 3.2~9.5 mg/L 与患者 120 d 较差的生存率独立相关^[72]。125 例 2~5D 期 CKD 患者的血浆 IL-6 水平可独立预测 CKD 不同阶段患者的总体死亡率和心血管死亡率^[73]。血清 CA125 水平也可反映心衰患者的炎症状态。132 例急性心衰患者前瞻性队列研究中, CA125 水平 >60 U/ml 与较高水平的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平明显相关^[74]。

因此, 指南专家组建议: 对于伴有急性炎症反应的 1、3、5 型 CRS 患者依据病情变化, 及时动态监测炎症状态; 2、4 型 CRS 患者至少每 3 个月评估炎症状态; 评估患者的预后, 并指导治疗策略和方案。

(五) 并发症评估

【推荐意见】

· 建议 CRS 患者评估急、慢性并发症发生的风险及程度。(5, D)

· 建议 1、3、5 型 CRS 患者及时诊断和治疗各种急性并发症; 2、4 型 CRS 患者每 3~6 个月评估各种慢性并发症的发生和进展, 并给予积极治疗。(5, D)

CRS 常见的急性并发症包括低血压或心源性休克、心肌梗死、脑卒中、心律失常、猝死、感染、急性肺损伤或肺功能障碍、消化道应激性溃疡以及水电解质与酸碱平衡紊乱等, 慢性并发症包括高血压、贫血、CKD-MBD、营养不良、肝硬化及神经精神病变等。对于 1、3、5 型 CRS 患者应及时诊断和治疗各种急性并发症, 以降低患者的死亡风险; 对于 2、4 型 CRS 患者应每 3~6 个月评估各种慢性并发症的发生和进展, 并给予积极治疗, 以延缓 CRS 进展, 降低患者的死亡风险。

(六) 病情进展及预后评估

【推荐意见】

· CRS 进展包括患者心、肾功能及结构持续恶化, 慢性 CRS (2 型或 4 型) 发生急性 CRS (1 型或 3 型), 或 AKI 向 CKD 进展以及急性心衰转变为慢性心衰。(5, D)

· 建议及时识别、诊断影响 CRS 进展与预后的危险因素。(2a, B)

· CRS 进展与预后评估应包括心功能、肾功能及心肌损伤/纤维化、肾损伤、炎症与容量负荷, 以及并发症的发生与进展。(2c, B)



• 推荐使用呋塞米应激试验评估 AKI 预后。
(2a,B)

CRS 进展主要指心、肾功能及结构持续恶化,慢性 CRS(2 型或 4 型)发生急性 CRS(1 型或 3 型),或 AKI 向 CKD 进展以及急性心衰转变为慢性心衰。

1. CRS 进展的定义与诊断标准

(1) 心衰的进展/恶化定义与诊断标准:
① NYHA 心功能分级进展;② 因心衰加重需要增加药物剂量或增加新药治疗;③ 因心衰或其他原因需住院治疗;④ BNP 水平持续升高、LVEF<40%;⑤ 心衰进展为难治性终末期心衰^[36, 75]。

(2) AKI 进展至 CKD 的定义与诊断标准: AKI 后肾功能不能完全恢复持续时间≥3 个月^[76]。

(3) CKD 进展的定义与诊断标准: eGFR 较基线水平持续下降超过 25%, 或 CKD 分期进展, 或每年 eGFR 下降≥5 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹^[49]。

2. 影响 CRS 进展与预后的危险因素: 影响 CRS 进展与预后的危险因素包括年龄、性别、肾功能、心功能、感染与糖尿病等并发症和合并疾病以及药物治疗等。

CKD 和(或)肾功能恶化导致心衰患者死亡风险的荟萃分析结果显示, CKD 与全因死亡率相关, 肾功能恶化与不良预后相关, 中度肾功能损害、重度肾功能损害及肾功能恶化都是死亡的独立预测因子^[56]。30 项队列研究 39 372 例心衰患者的荟萃分析筛选出的 13 个独立预测死亡因子的预测强度顺序为年龄、较低 LVEF、NYHA 分级、血肌酐、糖尿病、未使用 β 受体阻滞剂、收缩压较低、体重较轻、诊断后的时间、当前吸烟、慢性阻塞性肺疾病、男性、未使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(ARB)^[77]。CHARM 研究 7 599 例心衰患者的二次分析结果显示, 与 LVEF≤40% 的心衰患者比较, 因糖尿病导致心血管死亡或心衰住院的相对风险, LVEF>40% 的患者显著升高^[78]。12 833 例终末期肾病(ESRD)患者 2 年随访结果显示, 血磷>2.1 mmol/L 的患者因冠心病、猝死、感染和不明原因死亡的风险显著增加; 钙磷乘积升高和血清 iPTH>495 ng/L 显著增加猝死风险^[79]。

3. CRS 进展与预后的评估

(1) 心功能进展/恶化: 定期评估 NYHA 心功能分级, 动态监测 BNP 和(或)NT-proBNP 的变化, 以及定期进行超声心动图等心脏影像学检查评估心

功能变化。

7 个急性失代偿性心衰队列 1 301 例患者的研究结果显示, 出院时 NT-proBNP 浓度是急性心衰患者 1 年死亡或再次住院的最佳预测指标^[80-81]。220 个中心 7 039 例≥65 岁心衰住院患者中, 出院时 BNP 水平可预测 1 年死亡率以及死亡或再住院, 并且改善了风险重新分类和区分^[82]。9 134 例心衰患者前瞻性、观察性研究中, LVEF<40%、40%~50% 和>50% 的患者, 1 年死亡率分别为 8.8%、7.6% 和 6.3%^[83]。

(2) 心肌损伤与心肌纤维化: 动态监测 cTnT 和(或)cTnI 等心肌损伤标志物变化, 定期检测血可溶性生长刺激表达基因 2(ST2)或血半乳糖凝集素-3 等心肌纤维化标志物, 以及定期进行心电图、心脏 MRI 等影像学检查。

10 项研究平均随访时间 13.5 个月的 4 835 例急性心衰患者数据的荟萃分析结果显示, ST2 水平可预测全因死亡、心血管死亡、心衰再次住院以及全因死亡或心衰住院的风险^[84]。883 例 CKD 患者观察性队列研究中, 调整人口统计学特征、心血管疾病风险因素和肾功能后, 血清半乳糖凝集素-3 或 ST2 水平每增加 1 个标准差, 患者死亡风险比分别为 1.51 (95%CI: 1.36~1.78) 或 1.36 (95%CI: 1.17~1.58)^[26]。CORONA 队列研究的 1 329 例慢性心衰患者和 COACH 队列研究的 324 例急性失代偿性心衰患者的分析结果显示, 与半乳糖凝集素-3 水平稳定或降低(增加≤15%)患者比较, 半乳糖凝集素-3 水平增加>15% 患者的心衰住院率和死亡率显著增加^[85]。

(3) 肾功能进展/恶化: 动态监测或定期检测血肌酐、血胱抑素 C 及 eGFR, 评估肾功能进展; 推荐使用呋塞米应激试验评估 AKI 的进展。

85 项研究 111 余万心衰患者的荟萃分析结果显示, eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 和肾功能恶化是患者死亡的独立预测因子^[56]。

呋塞米应激试验: 针对 AKI 早期(1、2 期)患者, 既往没有使用过呋塞米者给予呋塞米 1.0 mg/kg 静脉注射, 既往使用过呋塞米者给予呋塞米 1.5 mg/kg 静脉注射; 呋塞米应激试验后 2 h 尿量<200 ml (100 ml/h) 是预测进展至 3 期 AKI 的理想临界值, 灵敏度 87.1%, 特异度 84.1%^[86]。11 项试验 1 366 例 AKI 患者的荟萃分析结果显示, 呋塞米应激试验预测 AKI 进展的灵敏度 81%, 特异度 88%, 合并诊断优势比(DOR) 29.69 (95%CI: 17.00~51.85); 预测肾



脏替代治疗(RRT)的灵敏度 84%、特异度 77%, DOR 13.59(95%CI: 5.74~32.17), 呋塞米应激试验在 1~2 期 AKI 患者预测 RRT 的诊断性能优于 3 期 AKI^[87]。

(4)肾脏损伤:定期检测尿常规、尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白定量,尿钠、尿 NAG、NGAL、 α 1 微球蛋白、 β ₂ 微球蛋白、L-FABP、Kim-1、TIMP-2、IGFBP7、IL-18 等肾小管损伤的生物学标志物,以及肾脏超声等影像学检查。

GISSI 心衰试验中 2 131 例患者的研究结果显示,每增加 1 个对数的 ACR,患者全因死亡风险增加 12%($HR=1.12$, 95%CI: 1.05~1.18)^[50]。多中心、开放标签、随机对照的 EXPEFORT-HF 试验中 160 例 1 型 CRS 患者事后分析结果显示,单次早期测定尿钠 ≤ 50 mmol/L 与全因死亡和再入院风险显著相关^[88]。10 项研究 2 000 例 AKI 患者的荟萃分析结果显示,早期血清和尿液 NGAL 测定可作为透析和死亡的预测指标^[89]。收缩压干预试验(SPRINT)2 377 例非糖尿病的 CKD 患者中位随访 3.8 年结果显示,尿 α 1 微球蛋白的基线浓度高出两倍显著增加心血管疾病和死亡风险^[90]。肾内静脉血流特征可以比肾动脉阻力指数更有效地预测急性心衰患者的预后^[60]。

(5)炎症状态:持续炎症状态是影响 CRS 进展与预后的重要危险因素,应动态监测或定期检测血清 CRP 以及 IL-6 等炎症因子。

4 269 例急性心衰患者前瞻性队列研究结果显示,出院时 CRP 水平与患者出院后 120 d 不良生存率独立相关^[72]。IL-6 水平可独立预测 CKD 不同阶段患者的总体死亡率和心血管死亡率^[73],以及急性心衰患者 1 年死亡率^[71]。

(6)容量状态:容量超负荷或容量不足是心功能或肾功能恶化的主要危险因素,评估 CRS 患者容量负荷有助于判断 CRS 进展与预后。

292 例急性心衰患者多中心、前瞻性、观察性研究结果显示,出院时 BIVA 参数对 90 d 心血管死亡率有显著的预测价值;入院时 BNP 和出院时 BIVA 参数联合应用对心血管死亡率的预测能力更强^[91]。2 557 例心衰患者中位随访时间 10.7 年的回顾性队列研究结果显示,中心静脉压是患者生存率降低的独立预测因子^[92]。

(7)并发症评估:动态及时评估各种急性并发症,定期评估各种慢性并发症(详见 CRS 的二级和三级预防)。

第三部分 CRS 的预防

CRS 一级预防是针对急、慢性心衰患者预防 1、2 型 CRS 发生,针对 AKI、慢性肾衰竭患者预防 3、4 型 CRS 发生,以及预防全身系统性疾病患者发生 5 型 CRS;二级预防是延缓 CRS 进展;三级预防是减少并发症发生,降低死亡风险。

一、CRS 的一级预防

【推荐意见】

· 建议积极治疗心脏或肾脏疾病患者原发疾病,改善心功能和肾功能,识别和干预 CRS 危险因素。(2c, B)

· 建议保障急、慢性心衰患者肾脏血液灌注,减轻静脉淤血,禁用/慎用肾毒性药物。(5, D)

· 应用肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂和利尿剂治疗心衰时,建议密切监测 AKI 发生。(2b, B)

· 建议加强 AKI 患者容量与血压管理。(2c, B)

· 推荐有效控制慢性肾衰竭患者蛋白尿,改善肾功能;加强容量管理,控制脂代谢紊乱、炎症等心脏疾病危险因素,有效防治贫血、CKD-MBD 等慢性并发症。(2a~2c, B)

· 推荐使用 RAS 阻断剂治疗慢性肾衰竭患者。(1a, A)

· 建议积极治疗全身系统性疾病患者原发疾病,有效防控感染,加强炎症和容量控制,维持心血管状态稳定,避免/慎用肾毒性药物。(5, D)

1. 预防急、慢性心衰患者发生 1、2 型 CRS:应积极治疗原发心脏疾病,改善心功能,保障肾脏血液灌注;有效容量管理,减轻静脉淤血,但应避免发生脱水;应密切监测 RAS 阻断剂和利尿剂诱发的 AKI 发生,并禁用/慎用肾毒性药物。

中国回顾性队列分析结果显示,年龄、反复心衰史、既往肾脏病史、低/高血压、心功能 IV 级、贫血及利尿剂使用等是急性心衰患者发生 1 型 CRS 的独立危险因素^[14-15]。慢性心脏病患者回顾性分析中,年龄、白蛋白和尿酸水平是 2 型 CRS 的独立危险因素^[23];心衰引发心脏低输出量与肾脏低血液灌注的恶性循环,是 CRS 发生的重要机制^[93]。51 例心衰患者观察性研究结果显示,肾血流量水平较低的患者中静脉淤血是肾功能的重要决定因素^[94]。3 项研究 94 例因心衰、AKI 或容量超负荷输注布美他尼患者的系统评价和荟萃分析结果显示,布美他尼剂量增加与 AKI 发生率增加显著相关^[95]。



2. 预防 AKI 发生 3 型 CRS: 中国 AKI 回顾性分析结果显示, 年龄、左室舒张功能减退、CKD 病史、胆固醇升高是 AKI 患者发生 3 型 CRS 的独立危险因素^[24]。AKI 患者肾衰竭引发的容量负荷增加和高血压导致心脏负荷增加是 3 型 CRS 的重要病理生理基础; 因此 AKI 患者应加强容量与血压管理, 预防 AKI 3 型 CRS 发生。

3. 预防慢性肾衰竭患者发生 4 型 CRS: 应积极治疗肾脏疾病, 有效控制蛋白尿, 改善肾功能; 加强容量管理, 管理脂代谢紊乱、炎症等心脏疾病危险因素, 有效防治贫血、高磷血症等急性并发症; 合理使用 RAS 阻断剂; 但目前缺乏控制血压降低 CKD 患者发生心衰风险的证据。

7 个队列 40 112 例 CKD 患者分析结果显示, ACR 是心衰发生的最重要的因素, eGFR 也是心衰发生的危险因素; 并且 ACR 与 eGFR 组合预测心衰优于糖尿病、收缩压、胆固醇、高密度脂蛋白及吸烟等心血管疾病的传统危险因素^[25]。3 483 例无心衰的慢性肾衰竭前瞻性队列研究结果证实, cTnT > 26.5 ng/L 或 NT-proBNP > 433.0 ng/L 患者的心衰发生率显著升高^[29], 提示心肌损伤和容量负荷是 4 型 CRS 发生的重要因素。322 例非透析 CKD 患者前瞻性随机对照研究数据的二次分析结果提示, 有效纠正贫血能更好地保护非透析 CKD 患者的心功能^[96]。

25 项随机对照试验 45 758 例合并蛋白尿的 CKD 患者的荟萃分析结果显示, RAS 阻断剂可显著降低心衰的风险 ($HR=0.74$, $95\%CI: 0.58\sim0.95$)^[97]。123 项研究 613 815 例参与者的荟萃分析结果显示, 收缩压每降低 10 mmHg, 心衰风险降低 28% ($RR=0.72$, $95\%CI: 0.67\sim0.78$), 但在 CKD 患者亚组中没有明显降低心衰风险^[98]。多中心、前瞻性、随机对照 SPRINT 试验的亚组分析结果显示, 2 646 例无糖尿病 CKD 和高血压患者中, 强化干预 (目标收缩压 < 120 mmHg) 与标准干预 (目标收缩压 < 140 mmHg) 的心衰发生风险无明显差别^[99]。

4. 全身系统性疾病患者发生 5 型 CRS 的预防: 感染引发的严重脓毒症和感染性休克是 5 型 CRS 的重要病因^[8]。29 269 例 ICU 危重患者的前瞻性观察性研究中, 导致 AKI 最常见的因素是感染性休克; 感染性休克和心源性休克是医院死亡的重要危险因素^[100]。TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎性因子可加重 AKI 和心衰^[36]。因此, 对于全身系统性疾病患者, 应积极治疗原发疾病, 有效防控感染和脓毒症的发

生; 加强炎症和容量控制, 维持心血管状态稳定, 避免/慎用肾毒性药物。

二、CRS 的二级和三级预防

【推荐意见】

· 建议对于急性 CRS (1、3、5 型) 患者进行有效容量管理; 积极治疗急性心衰, 防治心肌纤维化及肾功能进展; 控制炎症反应。(2b, B)

· 建议急性 CRS 患者合并 2 期 AKI 开始 RRT。(1b, A)

· 建议积极防治急性 CRS 患者感染、电解质酸碱平衡紊乱及心律失常等并发症, 减少 AKI 进展至 CKD, 降低患者死亡风险。(5, D)

· 建议积极改善慢性 CRS 患者心脏功能, 延缓肾功能进展, 管理血压, 防治贫血、骨矿物质代谢紊乱等并发症, 降低患者死亡风险。(2a~2b, B)

(一) 预防急性 CRS (1、3、5 型) 的进展与不良预后

1. 有效容量管理: 24 个欧洲国家 198 个 ICU 3 147 例患者的观察性队列研究证实, 24 h 容量增加 1 L, 患者 60 d 死亡风险增加 21% ($HR=1.21$, $95\%CI: 1.13\sim1.28$)^[101]。618 例 AKI 患者前瞻性多中心观察性研究中, 透析开始时液体超载 (体重较基线增加 > 10%) 显著增加患者 60 d 内死亡率, 血肌酐达到峰值时液体超载显著降低肾脏功能恢复率^[102]。

2. 积极治疗急性心衰, 防治心肌纤维化及肾功能进展: 10 项研究 4 835 例急性心衰患者数据的荟萃分析结果显示, 心肌纤维化指标 (可溶性 ST2) 水平与全因死亡、心血管死亡、心衰再次住院风险密切相关^[84]。482 项研究 2 017 437 例参与者荟萃分析结果显示, 伴随 AKI 进展显著增加新发或进展性 CKD、ESRD 和死亡风险^[103]。18 项队列研究 459 558 例患者中位随访时间 3 年的荟萃分析结果证实, AKI 持续时间与长期死亡率、心衰和进展至 CKD 独立相关^[104]。

3. 控制炎症反应: 急性心衰患者队列研究结果显示, CRP 和 IL-6 水平与患者死亡率独立相关^[71-72]。前瞻性随机对照 PROWESS 研究中, 安慰剂组 547 例 AKI 患者数据分析结果显示, IL-6 水平和 APACHE II 评分升高是严重脓症患者发生 AKI 的重要危险因素^[105]。

4. 2 期 AKI 开始 RRT: 虽然 2 927 例重症 AKI 患者多国随机对照试验中, 早期 RRT (诊断 AKI 后 12 h 内开始治疗) 与标准治疗 (AKI 持续超过 72 h



开始治疗)的 90 d 全因死亡风险无明显差别,并且 90 d 存活者中持续依赖 RRT 风险显著增加,不良事件发生率显著增加^[106]。但是,230 例危重 AKI 患者前瞻性随机对照研究结果显示,早期 RRT(2 期 AKI 启动)与延迟 RRT(3 期 AKI 启动)的 AKI 后 1 年主要不良肾脏事件(持续性肾功能不全、透析依赖性和死亡率)显著减少,1 年全因死亡率显著降低,肾功能未能恢复率显著降低^[107]。鉴于 AKI 进展速度存在个体差异,AKI 分期较 AKI 发生后时间作为治疗时机更为合理;并且及时 RRT 更有利于急性 CRS 患者的容量控制和心衰治疗,因此指南制订专家组建议急性 CRS 患者在 2 期 AKI 开始 RRT。

5. 防治急性并发症:感染、电解质酸碱平衡紊乱及心律失常等是急性心衰和 AKI 的常见并发症和重要死亡原因,因此指南制订专家组建议进行积极防治。

(二)预防慢性 CRS(2、4 型)的进展与不良预后

1. 改善心脏功能:30 项队列研究 39 372 例心衰患者的荟萃分析结果显示,较低的 LVEF 和 NYHA 分级是患者死亡的独立危险因素^[77]。

2. 延缓肾功能进展:149 例 LVEF<45% 的收缩性心衰患者观察性研究中,调整传统心血管危险因素后,肾功能水平与心脏整体纵向应变受损、E/e' 增加、左房增大以及 NT-proBNP 和 cTnI 水平升高密切相关^[108]。28 项研究 49 890 例肾功能不全患者的荟萃分析结果显示,中度肾功能损害、重度肾功能损害及肾功能恶化均为死亡率的独立预测因子^[56]。

3. 管理血压:7 个中心 3 708 例慢性肾衰竭患者中位随访 5.7 年的前瞻性队列研究结果显示,与收缩压<120 mmHg 比较,收缩压 130~139 mmHg 和收缩压≥140 mmHg 显著增加 ESRD 的风险^[109]。多中心、前瞻性、随机对照 SPRINT 试验的亚组分析结果显示,2 646 例无糖尿病 CKD 和高血压患者中,强化干预(目标收缩压<120 mmHg)较标准干预(目标收缩压<140 mmHg)显著降低全因死亡风险;但主要心血管事件(急性冠脉综合征、心衰和卒中)及肾脏终点事件(eGFR 降低>50% 或 ESRD)无明显差别^[99]。血压管理方案详见“第四部分 CRS 治疗”的“八、控制 CRS 的主要并发症”。

4. 纠正贫血:34 项研究 153 180 例慢性心衰患者的荟萃分析结果显示,6 个月以上随访后贫血较非贫血患者的死亡率显著增加^[110]。5 885 例 CKD 患者回顾性队列研究中,与非贫血患者相比,Hb<105 g/L 患者的死亡率、心血管住院率和 ESRD 风险

显著增加^[111]。

5. 防治骨矿物质代谢紊乱:2 312 例受试者心血管健康研究中 eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的患者分析结果显示,校正全部混杂因素后,与血清 iPTH<65 ng/L 比较,血清 iPTH≥65 ng/L 患者的血清 cTnT 和左室质量显著增加^[112]。3 860 例 CKD 2~4 期患者前瞻性队列中位随访 3.7 年的结果显示,校正人口统计学特征、肾功能、传统心血管危险因素和药物因素后,血清 FGF-23 水平倍增,充血性心衰风险增加 45%^[27]。3 490 例 CKD 患者队列研究结果显示,校正年龄、肾功能、共病情况、种族、性别、Hb、血钙和药物摄入的元素钙后,血磷每增加 0.323 mmol/L 死亡风险增加 23%(RR=1.23,95%CI:1.12~1.36)^[113]。

6. 防治感染与脓毒症:1 802 例 LVEF≤45% 的慢性心衰患者 0.3 年随访的前瞻性队列研究中,23.5% 患者死于脓毒症,其中呼吸道感染占 69.9%^[114]。

第四部分 CRS 的治疗

一、治疗原则

1. 急性 CRS(1、3、5 型):积极控制心衰,维持水电解质和酸碱平衡,避免/减少肾脏低灌注、肾毒性药物及感染等对肾脏的二次打击,防治急性并发症,降低死亡率,预防心和(或)肾功能衰竭慢性化。

2. 慢性 CRS(2、4 型):积极治疗原发疾病,改善心功能,延缓肾功能进展,防治慢性并发症,避免/减少 CRS 复发,提高生存率和生存质量。

二、消除/减少诱发或加重心、肾功能障碍/进展的可控危险因素,积极治疗原发疾病

【推荐意见】

· 建议及时识别和处理感染/脓毒血症、高血压、水电解质与酸碱平衡紊乱、心律失常、心脏和(或)肾脏毒性药物使用以及贫血、骨矿物质代谢紊乱、糖尿病等诱发或加重心、肾功能障碍/进展的危险因素。(5,D)

· 建议积极治疗 1、2 型 CRS 患者的缺血性心脏病、高血压、心脏瓣膜病、心律失常、先天性心脏病等引起心衰的心脏疾病;积极治疗 3、4 型 CRS 患者的原发/继发性肾脏疾病,有效降低尿蛋白;积极治疗 5 型 CRS 患者的系统性疾病,控制炎症反应。(5,D)

1 型和 2 型 CRS 的肾功能恶化的危险因素包括



CKD、高血压、糖尿病、冠心病、缺血性心肌病、肺水肿、肺动脉高压、老年、心衰病史、AKI 病史,肥胖和恶液质也是危险因素^[5]。AKI 引起的容量超负荷、代谢性酸中毒、电解质紊乱(如高钾血症和低钙血症)等导致急性心功能不全^[115]。4 型 CRS 常见的诱因包括容量超负荷、电解质紊乱、感染,以及 CKD 引发的贫血、晚期糖基化终产物、骨矿物质代谢紊乱(血钙、血磷、iPTH、维生素 D 及 FGF-23 异常)^[116]。5 型 CRS 常见病因包括脓毒症、肝硬化、系统性红斑狼疮、结节病、系统性硬化症、淀粉样变性和毒素^[117]。

三、有效治疗液体超载,减轻静脉淤血,维持心血管状态稳定和肾脏血流灌注

(一)普通利尿剂

【推荐意见】

· 建议在评估容量负荷基础上使用利尿剂。(5,D)

· 首选袢利尿剂,推荐托拉塞米,间歇性静脉注射不增加 AKI 严重不良事件风险,持续静脉输注利尿效果优于静脉注射。(1a,A)

· 推荐使用高渗盐水联合呋塞米治疗利尿剂抵抗,可增加利尿效果,减少肾功能恶化和死亡风险。(1a,A)

· 袢利尿剂与静脉输注血清白蛋白、美托拉宗、氢氯噻嗪、托伐普坦或乙酰唑胺联合使用,可改善袢利尿剂抵抗,提高利尿效果。(2a,B)

· 建议采用基于 CA125 水平指导的优化利尿剂策略,增加利尿效果,减少全因死亡和心衰再住院风险。(1b,A)

1. 利尿剂的选择:首选袢利尿剂,其中托拉塞米综合作用最佳:12 项随机对照研究 1 956 例急性、慢性心衰患者的网络荟萃分析中,呋塞米的不良反应发生率最低,依次为阿佐塞米、托伐普坦和托拉塞米;托伐普坦的患者死亡率最低,依次为托拉塞米、阿佐塞米和呋塞米;托拉塞米改善 BNP 和 LVEF 疗效最佳,依次为阿佐塞米和呋塞米;考虑综合疗效,托拉塞米可能是心衰患者的最佳利尿剂^[118]。

2. 利尿剂给药方式

(1)间歇性静脉注射不增加 AKI 患者严重不良事件:28 项随机对照试验 3 228 例 AKI 或具有 AKI 风险患者的荟萃分析结果显示,间歇性呋塞米治疗对患者死亡率、AKI 新发/恶化、RRT、住院时间以及血肌酐峰值均无明显影响^[119]。

(2)静脉持续输注较静脉注射利尿效果更佳:10 项随机对照试验 735 例急性心衰患者的荟萃分析中,静脉注射与持续静脉输注的每日呋塞米总剂量没有差别,但呋塞米持续静脉输注较静脉注射显著增加尿量和减轻体重,而住院时间、血肌酐、血钠和血钾无明显差异^[120]。

3. 增强袢利尿剂疗效、减少袢利尿剂抵抗的方法

(1)静脉输注血清白蛋白:8 项交叉设计试验 96 例低白蛋白血症患者的荟萃分析结果显示,与单纯呋塞米比较,呋塞米联合白蛋白静脉输注显著增加尿量和钠排泄量^[121]。

(2)与高渗盐水联合使用:11 项随机对照试验 2 987 例急性失代偿性心衰患者的荟萃分析结果表明,与单纯静脉注射呋塞米相比,高渗盐水和静脉注射呋塞米显著增加每日尿量、体重减轻及 24 h 尿钠排泄量,降低血肌酐、全因死亡率和心衰再入院率,显著缩短住院时间^[122]。

(3)与其他利尿剂联用:长期阻断 Na-K-2Cl 共转运蛋白可引起远端肾小管细胞肥大及钠再摄取增强,降低袢利尿剂疗效,而袢利尿剂与噻嗪类合用可以阻断远端肾小管钠再摄取增强的效果。34 例容量超负荷且服用袢利尿剂的急性心衰患者前瞻性随机对照试验结果显示,与增加袢利尿剂剂量相比,联用乙酰唑胺可增加袢利尿剂的利钠反应^[123]。

(4)基于 CA125 水平指导利尿剂应用:160 例 1 型 CRS 患者多中心、开放、随机对照研究结果显示,基于 CA125 指导的利尿剂治疗,72 h 内显著增加了呋塞米使用剂量和尿量,并改善了 eGFR^[124]。380 例急性心衰患者前瞻性多中心随机试验中,与标准治疗比较,基于 CA125 优化利尿剂剂量策略显著降低全因死亡或急性心衰再住院复合率、急性心衰复发和全因再住院复合风险、急性心衰住院率、全因住院率以及患者急诊就诊次数;急性肾衰竭、高钾血症或低钾血症的住院率无明显差别^[125]。

(二)托伐普坦

【推荐意见】

· 托伐普坦改善心衰患者呼吸困难,减轻 CKD 患者容量负荷,推荐用于 CRS 治疗。(1a,A)

· 大剂量托伐普坦增加肾功能恶化风险,应避免使用。(1a,A)

12 项随机对照试验 5 577 例急性心衰住院患者的荟萃分析结果显示,与单独使用传统利尿剂相



比,添加托伐普坦可显著缓解短期呼吸困难,显著减轻水肿和体重;低剂量(7.5~15.0 mg/d)托伐普坦显著降低肾功能恶化(血肌酐比基线增加 26.5 mmol/L)发生率,而高剂量(30 mg/d)托伐普坦显著增加肾功能恶化发生率^[126]。14 项随机对照试验 5 945 例心衰住院患者的荟萃分析中,托伐普坦显著改善呼吸困难和降低体重,显著升高血钠,但血肌酐、住院时间、死亡率或再住院率无明显差别^[127]。

(三)超滤治疗

【推荐意见】

· 对于合并严重容量超负荷的 1 期 AKI 的急性 CRS 或未达到血液透析(HD)/腹膜透析(PD)治疗指征的慢性 CRS 患者,推荐采用超滤治疗,而非作为利尿治疗失败后的替代治疗。(1a,A)

· 对于合并严重容量超负荷的 2、3 期 AKI 的急性 CRS 或具有 HD/PD 治疗指征的慢性 CRS 患者,建议采用 HD/血液滤过或 PD 清除过多的容量负荷。(2b,B)

· 建议 CRS 患者采用缓慢持续超滤治疗模式。(5,D)

超滤治疗是在不改变血浆成分构成的基础上排除循环中液体的体外循环治疗技术,超滤与利尿剂是互补的治疗选择,而不是替代策略^[128]。

1. 超滤治疗效果优于利尿剂:8 项随机对照试验 608 例合并失代偿性心衰的 CRS 患者系统综述和荟萃分析中,与利尿剂比较,超滤治疗显著增加体重减轻和液体净清除量,显著降低心衰恶化风险和再入院率,肾功能恶化和全因死亡率无明显差异^[129]。

2. 提前的血液净化治疗效果优于单纯超滤治疗:120 例 1 型和 2 型 CRS 患者 24 个月的前瞻性纵向随访研究结果显示,与缓慢持续超滤(SCUF)比较,连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)患者的平均生存时间显著增加,特别是尿量<10 ml/h 患者平均生存时间增加更显著^[130]。88 例 1 型 CRS 患者前瞻性随机对照研究结果显示,与超滤治疗比较,潮式 PD 治疗后 120 h 血肌酐明显降低,显著增加 72 h 和 120 h 的 LVEF、体重降低和净超滤量,显著减少出院后 90 d 心衰再住院率和不良事件发生率^[131]。

3. 建议 CRS 患者采用 SCUF 治疗模式:63 例急性失代偿性心衰患者的回顾性分析表明,SCUF 显著改善血流动力学参数,包括显著降低平均肺动脉压、中心静脉压、平均肺毛细血管楔压以及改善心

脏指数,且不影响血肌酐和血尿素氮水平^[132]。

四、改善心脏功能,延缓肾脏功能进展

改善心脏和肾脏功能的有效治疗 CRS,改善患者预后的关键。对于急性 CRS(1、3、5 型)患者,由于目前缺乏改善 AKI 的特异性治疗手段,治疗的重点是改善患者心脏功能,降低死亡率;对于慢性 CRS(2、4 型)患者,肾功能恶化显著增加患者死亡风险,因此,延缓肾功能进展与改善心脏功能同为重要。

改善 CRS 患者的心脏功能,基本上可参照 2021 年欧洲心脏病学会(ESC)^[43]以及 2022 AHA/ACC/HFSA 心衰管理指南^[133]的建议;但应考虑肾衰竭对抗心衰药物体内代谢的影响,以及抗心衰药物的肾损伤作用,特别是对急性 CRS(1、2、3 型)患者的治疗。

(一)伴有 HFrEF 的 CRS 药物治疗

【推荐意见】

· ACEI 或 ARB 具有心肾保护作用,推荐治疗伴有 HFrEF 的慢性 CRS。(1a,A)

· ACEI 或 ARB 增加 AKI 风险,急性 CRS 应慎用。(1a,A)

· ACEI 与 ARB 的疗效无差别;ACEI 联用 ARB 不影响肾脏和心血管结局,且增加高钾血症风险,不建议用于伴有 HFrEF 的慢性 CRS 治疗。(1a,A)

· 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)改善心脏和肾脏结局,但缺乏 AKI 和 ESRD 患者使用的临床证据;推荐治疗伴有 HFrEF 的慢性 CRS,但是 GFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹患者慎用,不建议应用于 ESRD 患者。(1a,A)

· 盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)改善心血管结局,降低蛋白尿;非奈利酮联合 ACEI/ARB 增加心脏保护作用,并改善肾功能;但 MRA 增加高钾血症风险;推荐治疗伴有 HFrEF 的慢性 CRS,但不应在 eGFR<25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹患者开始治疗;急性 CRS 应慎用。(1a,A)

· 阿利吉仑不改变心血管结局,增加肾功能恶化和高钾血症风险;不建议阿利吉仑或阿利吉仑联合 ACEI/ARB 治疗伴有 HFrEF 的 CRS。(1b,A)

· β 受体阻滞剂(本章节简称 BB)改善伴有/不伴有 CKD 的心衰患者的心功能,不影响肾功能,改善患者心脏结局;推荐治疗伴有 HFrEF 的急、慢性 CRS。(1a,A)

· RAS 阻断剂、MRA 和 BB 的联合治疗改善心脏重构和心脏功能,推荐 ARNI+BB 或 ARB+BB 双



联疗法以及 ARNI+BB+MRA 和 ARB+BB+MRA 三联疗法治疗伴有 HFrEF 的慢性 CRS, 其中 ARNI+BB+MRA 疗效最佳。(1a, A)

- 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂改善 AKI 预后以及心衰或 CKD 患者的肾脏功能和心脏与肾脏结局, 推荐治疗伴有 HFrEF 的急、慢性 CRS, 但是 $GFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、ESRD 或透析患者禁用。(1a, A)

- 左西孟旦改善心脏和肾脏结局, 减少 AKI 发生风险; 推荐用于伴有 HFrEF 的急、慢性 CRS 治疗, 但 $GFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者禁用。(1a, A)

- 米力农改善心功能和肾功能, 但不影响心脏和肾脏结局; 推荐用于伴有 HFrEF 的急、慢性 CRS 短期治疗。(1b, A)

- 多巴酚丁胺改善心功能和肾功能, 对心脏和肾脏结局影响与左西孟旦和米力农无明显差别, 推荐用于伴有 HFrEF 的急、慢性 CRS 短期治疗。(1a, A)

- 洋地黄类药物减少心衰患者的住院率, 但不影响心脏结局; 改善心衰患者的肾功能, 但应避免洋地黄类药物中毒; 推荐用于伴有 HFrEF 的急、慢性 CRS 短期治疗。(1a~1b, A)

- 奈西立肽改善循环淤血, 但不影响全因死亡率, 高剂量增加肾功能恶化风险, 不推荐治疗急性 CRS。(1a~1b, A)

- 维立西呱降低慢性心衰住院风险, 但对 NT-proBNP $> 8000 \text{ ng/L}$ 或心房颤动患者无明显疗效, 不影响肾功能; 推荐用于伴有 HFrEF 的慢性 CRS。(1b, A)

- 硝酸盐制剂可改善心衰患者的血流动力学, 但不影响心脏结局; 推荐用于伴有 HFrEF 的急性 CRS 短期治疗。(1b, A)

- 低剂量多巴胺增加尿量和改善肾功能, 但不降低 AKI 发生、全因死亡和再住院风险; 推荐用于利尿效果不佳的急性 CRS 短期治疗。(1a, A)

- 乌拉地尔降低血压, 改善心功能, 推荐用于合并高血压的急性 CRS。(1a, A)

- 伊伐布雷定改善慢性心衰患者的心肺功能, 降低死亡率和住院风险, 但不改善急性心衰患者的心脏结局; 推荐用于伴有 HFrEF 的慢性 CRS。(1a, A)

1. RAAS 抑制剂

(1) RAAS 阻断剂

① RAAS 阻断剂治疗心衰的作用: 可以改善

急、慢性心衰, 显著减少心衰患者死亡率及住院风险。402 例急性失代偿性心衰患者的 ESCAPE 试验中, 与持续使用 RAAS 阻断剂比较, 未使用或停止使用 RAAS 阻断剂患者的 180 d 全因死亡率、心脏移植或全因住院的复合事件均显著增加; 并且上述结果在 253 例急性失代偿性心衰患者的独立队列中得到验证^[134]。

② RAAS 阻断剂治疗 CRS 的作用: 与单纯慢性心衰患者比较, RAAS 阻断剂对 2 型 CRS 患者具有更大的治疗获益, 有效降低 2 型 CRS 患者死亡风险; 并且, RAAS 阻断剂具有降低蛋白尿、延缓肾功能进展, 防治 4 型 CRS 的作用。5 项大型随机对照试验 20 573 例伴有左室收缩功能障碍的心衰患者的荟萃分析结果显示, 与安慰剂相比, RAAS 阻断剂显著降低合并肾功能恶化患者的全因死亡率^[135]。9 项随机对照试验 9 797 例 3~5 期 CKD 患者的荟萃分析结果显示, 与对照组比较, RAAS 阻断剂显著降低 RRT 和血肌酐倍增和非致命性心血管事件风险; 但全因死亡率、心血管死亡率和不良事件无明显差异^[136]。

③ ACEI 与 ARB 疗效无明显差别: ACEI 与 ARB 降低心衰患者死亡率以及降低 CKD 患者蛋白尿和肾脏、心血管结局无明显差别。38 项随机对照试验 47 662 例心衰荟萃分析结果显示, ACEI 与 ARB 的全因死亡率和心血管死亡率无明显差别^[137]。17 项随机对照试验 17 951 例 CKD 患者汇总分析表明, ACEI 与 ARB 降低尿蛋白效果无明显差异^[138]。71 项试验 103 120 例糖尿病患者的系统综述和网络荟萃分析结果显示, ACEI 与 ARB 治疗患者的心血管死亡、心肌梗死和脑卒中的主要心血管结局风险和肾脏疾病进展(血肌酐倍增或 ESRD)风险无明显差别^[139]。

④ ACEI 联合 ARB 治疗的作用: 可增加降低尿蛋白和降低血压的作用, 但对肾脏和心血管结局无影响, 且增加高钾血症风险。72 项随机对照试验 10 296 例患者的荟萃分析表明, 与 ACEI 或 ARB 比较, ACEI 联合 ARB 显著降低尿蛋白排泄量和尿蛋白排泄量以及 eGFR 水平, 但血肌酐倍增、AKI、ESRD、死亡率和住院率的风险无明显差别; 显著降低收缩压和舒张压; 显著增加血钾水平和高钾血症发生率^[140]。

⑤ RAAS 阻断剂诱发肾功能恶化和 AKI 的危险因素: 增龄、利尿剂使用、脱水状态、心血管手术和炎症状态以及 ACEI 和 ARB 联用, 是 RAAS 阻断剂



治疗过程中发生肾功能恶化和 AKI 的主要危险因素。依那普利治疗充血性心衰的随机、双盲、安慰剂对照试验数据的时间-事件分析结果显示,依那普利显著增加增龄引起肾功能下降的风险,合用利尿剂可进一步增加肾功能恶化风险^[141]。312 例接受 RAAS 阻断剂治疗的心衰患者队列分析结果显示,安体舒通使用是 AKI 的独立危险因素,发生 AKI 患者 37.3% 存在脱水^[142]。33 项随机对照试验 68 405 例患者的荟萃分析中,与单药 ACEI 或 ARB 比较,ACEI 联合 ARB 显著增加肾衰竭以及高钾血症、低血压和因不良事件而停药的风险^[143]。

(2) ARNI——沙库巴曲/缬沙坦

① ARNI 治疗心衰的作用:改善心脏重构和心脏功能,减少心血管事件发生,改善心脏结局。20 项研究 10 175 例心衰患者的荟萃分析结果证实,与 ACEI/ARB 比较,ARNI 显著改善 HFrEF 患者 NYHA 心功能分级,显著增加 6 min 步行距离和 LVEF,显著减少左室收缩末期容积、左室舒张末期容积、左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、左房容积和左室质量指数;显著改善 HFpEF 患者 NYHA 心功能分级,显著减少左室收缩末期容积、左室舒张末期容积和左室质量指数^[144]。

② ARNI 的疗效优势:与 ACEI 或 ARB 比较,ARNI 延缓肾功能进展,减少血钾升高和心血管事件风险,以及显著增强改善心脏预后的疗效。8 399 例 NYHA II~IV 级合并 LVEF≤40% 心衰患者的前瞻性随机对照试验(PARADIGM-HF)中,与依那普利比较,ARNI 显著减少 eGFR 下降率、ESRD 或血肌酐下降>50% 的肾脏复合终点、心血管死亡或心衰住院以及全因死亡的风险^[145]。PARADIGM-HF 研究二次分析结果显示,依那普利较 ARNI 显著升高严重高钾血症发生率,并且在包括试验期间新开始服用 MRA 患者的分析中,这种风险进一步增加^[146]。但是 ARNI 是否诱发或加重 AKI 目前尚不清,缺乏临床试验证据。同样 ARNI 治疗 ESRD 的临床证据明显不足,并且可能加重 ESRD 并发症^[147];并且 ARNI 药品说明书明确 eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者慎用,不建议 ESRD 患者应用。

(3) MRA

MRA 有效治疗心衰,减少心血管事件,改善心血管结局;但增加高钾血症风险。15 项研究 16 321 例心衰患者的荟萃分析结果显示,MRA 显著降低 HFrEF 患者的心血管死亡、全因死亡和心

管住院风险,显著增加高钾血症风险^[148]。MRA 治疗急性心衰的有效性和安全性,目前缺乏临床试验证据。

非奈利酮有效降低 CKD 患者蛋白尿,改善肾功能,减少心血管事件风险;但增加高钾血症和血钾升高的风险。5 项随机对照试验 13 078 例 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,非奈利酮显著降低 ACR 和 eGFR 下降、ESRD 和心血管事件的风险;显著增加血钾水平和高钾血症发生风险^[149]。但是非奈利酮是否具有改善 AKI 的作用目前尚不清楚,缺乏临床试验证据;并且,非奈利酮药品说明书明确不应在 eGFR<25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者开始治疗,进展至 eGFR<15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者应停止治疗。

其他 MRA:有效降低 CKD 患者蛋白尿,减少 CKD 患者心血管事件风险;但对肾功能进展无明显影响,并且具有诱发高钾血症、AKI、男性乳房发育和妇科肿瘤的风险。44 项随机/准随机对照试验 5 745 例伴有蛋白尿 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂或标准治疗比较,MRA 对肾衰竭、死亡、心血管事件无明显影响,显著减少蛋白尿和收缩压;显著增加高钾血症、AKI 和妇科肿瘤的风险^[150]。14 项随机对照试验 1 309 例透析治疗患者的系统综述和荟萃分析结果显示,与安慰剂或未治疗比较,MRA 显著降低心血管死亡和全因死亡风险^[151]。9 项随机对照试验 829 例 HD/PD 患者的系统综述和荟萃分析结果显示,与安慰剂或标准治疗比较,螺内酯或依普利酮显著降低心血管死亡和全因死亡的风险,但显著增加高钾血症风险和男性乳房发育风险^[152]。

(4) 肾素抑制剂——阿利吉仑

阿利吉仑不改变心衰患者和 CKD 患者的肾脏和心血管结局,并且增加肾功能恶化和高钾血症的风险。1 639 例 LVEF≤40% 的心衰患者多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中,与安慰剂比较,阿利吉仑治疗 6 个月和 12 个月的心血管死亡或心衰再住院复合终点均无明显差别;低血压和肾损害/肾衰竭发生率显著增加^[153]。8 561 例接受 ACEI 或 ARB 治疗的糖尿病肾脏疾病和(或)心血管疾病患者的多中心、前瞻、双盲、随机对照研究中,与安慰剂比较,阿利吉仑的肾脏结局终点(终末期肾病、肾衰竭死亡、非透析/移植的 RRT 或血肌酐倍增)无明显差别,显著降低收缩压、舒张压、ACR,显著增加 eGFR 下降值、不良事件停止治疗率、高钾血症发



生率和低血压发生率^[154]。

(5) RAAS 的多重阻断效果

① ACEI/ARB 联合 MRA 的作用: ACEI/ARB 联合非奈利酮改善糖尿病肾病患者的肾功能, 减少心血管事件风险, 但增加高钾血症的风险。7 437 例 2 型糖尿病合并中重度蛋白尿患者的多中心、前瞻、随机、双盲、安慰剂对照研究结果显示, 与最大耐受剂量 RAAS 阻断剂比较, 添加非奈利酮显著降低心血管原因死亡、非致命性心肌梗死、非致命性脑卒中或因心衰住院的复合风险以及肾衰竭、eGFR 下降 >57% 或因肾病死亡的复合风险^[155]。4 项随机对照试验 13 945 例糖尿病肾病患者的荟萃分析结果表明, 与 RAAS 阻断剂比较, RAAS 阻断剂联合非奈利酮显著降低 ACR 和 eGFR 降低 ≥40% 的患者比例, 显著增加高钾血症发生率^[156]。ACEI/ARB 联合其他 MRA 增加改善心衰患者的心脏功能和心肌重塑、降低死亡风险的疗效; 但增加血肌酐升高和高钾血症的风险。8 项随机对照试验 3 929 例 NYHA I ~ II 级且 LVEF ≤45% 的慢性心衰患者的荟萃分析结果显示, 与标准治疗 (ACEI 和 ARB 或 BB) 比较, 标准治疗联合 MRA (安体舒通、依普利酮或坎利酮) 显著降低全因死亡和心衰再住院的风险, 改善 LVEF, 显著降低左室收缩末期容积、左室舒张末期容积和左室质量; 显著降低 BNP 浓度, 但显著增加血肌酐浓度和高钾血症发生风险^[157]。

② ACEI/ARB 联合阿利吉仑: 减少心衰住院风险, 但增加肾功能损害和高钾血症的风险。12 项随机临床试验 34 131 例心衰患者系统综述和荟萃分析中, 与单纯 ACEI 或 ARB 比较, 阿利吉仑联合 ACEI/ARB 对全因死亡风险无明显影响, 显著降低心血管死亡或心衰住院风险; 但增加总体不良反应事件风险 40%、肾功能损害风险 40%、高钾血症风险 44% 和低血压风险 42%^[158]。

2. BB

(1) BB 改善慢性心衰患者的心脏功能和预后: 11 项随机、双盲、安慰剂对照试验的 18 637 例心衰患者个体数据荟萃分析结果显示, BB 显著增加 LVEF <50% 患者的 LVEF, 降低窦性心律患者的全因死亡和心血管死亡风险, 但对 LVEF ≥50% 患者和 (或) 心房颤动患者无明显作用^[159]。

(2) BB 改善 CKD 患者的心脏功能, 减少心血管事件, 降低死亡率: 8 项随机对照试验 6 949 例 3~5 期 CKD 患者的荟萃分析中, 对伴有心衰 CKD 患者

的分析结果显示: BB 显著降低了全因死亡、心血管死亡率和猝死的风险^[160]。4 项随机对照试验和 2 项观察性研究的 2 998 例维持性 HD 患者的荟萃分析结果显示, 与非卡维地洛治疗比较, 卡维地洛显著降低全因死亡率、心血管事件和住院率, 显著增加 LVEF^[161]。

(3) 卡维地洛较选择性 β₁ 受体阻滞剂的优势: 卡维地洛降低心衰患者全因死亡风险的作用更强。11 项卡维地洛与选择性 β₁ 受体阻滞剂的随机、对照、直接比较试验的系统综述和荟萃分析中, 与选择性 β₁ 受体阻滞剂 (阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔和奈比洛尔) 比较, 卡维地洛显著降低收缩期心衰患者全因死亡率; 卡维地洛较美托洛尔显著降低全因死亡率, 但与比索洛尔或奈比洛尔比较, 全因死亡率无明显差别^[162]。

3. RAAS 阻断剂、MRA 和 BB 的联合治疗: ARNI+BB、ARB+BB、ARNI+BB+MRA 分别是改善 LVEF 最有效的双联和三联疗法, ARNI+BB+MRA 降低全因死亡率效果最强。55 项随机对照试验 12 727 例 HFrEF 心衰患者的贝叶斯网络荟萃分析结果显示, 改善 LVEF 的疗效, ARB+BB 和 ARNI+BB 是前两个有效双联疗法, ARNI+BB+MRA 优于单联、双联和其他三联疗法; 改善 NYHA 分级的疗效, ACEI+ARB+BB、ARB+BB 和 ACEI+BB 显著优于 ACEI^[163]。57 项随机对照试验 NYHA ≥ II 级心衰患者的随机效应网络荟萃分析结果表明, ARNI+BB+MRA 降低全因死亡率效果最强, 其次是 ACEI+BB+MRA^[164]。

4. SGLT-2 抑制剂

(1) SGLT-2 抑制剂改善心血管结局和肾功能: DAPA-HF 和 EMPEROR-Reduced Trial 合并的 8 474 例 HFrEF 患者系统综述和荟萃分析结果显示, SGLT-2 抑制剂显著减少全因死亡、心血管死亡、首次心衰住院以及首次 eGFR 下降 ≥50%、ESRD 或透析治疗的肾脏复合事件的风险, 显著增加 eGFR 水平^[165]。

(2) SGLT-2 抑制剂改善 AKI 患者预后, 降低 CKD 患者蛋白尿, 改善肾功能和肾脏结局, 减少心血管事件的风险: 4 401 例 2 型糖尿病、CKD 和 ACR 300~5 000 mg/g 参与者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中, 与安慰剂相比, 卡格列净显著增加 AKI 后 30 d 内肾功能完全恢复率, 降低肾功能未恢复率^[166]。CREDENCE 试验 3 836 例患者数据的事后分析结果显示, 与安慰剂相比, 卡格列净组平均



ACR 降低 31% (95%CI: 27%~36%), 且 ACR 每降低 30%, ESRD、血肌酐倍增或肾死亡的风险降低 29% ($HR=0.71$, 95%CI: 0.67~0.76), 心血管死亡、非致命性心肌梗死或非致命性卒中的风险降低 8% ($HR=0.92$, 95%CI: 0.88~0.96) 以及因心衰或心血管疾病死亡住院风险降低 14% ($HR=0.86$, 95%CI: 0.81~0.90)^[167]。但依据 SGLT-2 抑制剂的药品说明书, 重度肾损害 [$eGFR<30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$]、ESRD 或透析患者禁用 SGLT-2 抑制剂。

5. 心肌正性肌力药物

(1) 钙增敏剂——左西孟旦: 静脉注射左西孟旦适用于短期改善心衰, 并可治疗心源性、感染性休克; 依据药品说明书禁用于严重肝功能障碍和 $eGFR<30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 患者, 严重低血压、心动过速、心房颤动或致命性心律失常的患者慎用, 并降低血钾和 Hb。①左西孟旦具有确切的抗心衰作用, 降低死亡率。25 项随机对照试验 5 349 例失代偿性心衰患者的荟萃分析结果显示, 左西孟旦显著降低长期死亡率、收缩压、全身血管阻力、左室收缩末期内径和 E/A 比值, 显著增加 LVEF^[168]。8 项随机对照试验 424 例晚期慢性心衰患者的荟萃分析中, 与安慰剂比较, 左西孟旦显著降低死亡率, 显著改善 LVEF^[169]。②左西孟旦减少心衰患者 AKI 风险, 改善肾功能。33 项随机对照试验 3 879 例心衰患者的荟萃分析中, 左西孟旦显著降低 RRT 和 AKI 的风险, 显著增加 $eGFR$ ^[170]。

(2) 磷酸二酯酶 (PDE)-3 抑制剂——米力农: 米力农改善急性心衰患者的心肌收缩功能, 但降低死亡率作用不确切。4 项随机试验 303 例急性心肌梗死后急性心衰患者的荟萃分析结果显示, 米力农显著增加 LVEF 和心输出量, 但死亡率、心率、血压、室性早搏、胃肠道反应、室性心动过速或室颤均无明显差别^[171]。28 项随机对照试验 1 806 例心源性休克患者的网络荟萃分析结果显示, 降低病死率的能力: 米力农>左西孟旦>去甲肾上腺素>重组人脑利钠肽>多巴酚丁胺>肾上腺素>多巴胺>常规治疗^[172]。

米力农改善慢性心衰患者的肾功能, 但不改善心血管和肾脏结局。951 例慢性心衰急性加重期患者治疗策略的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 (OPTIME CHF) 试验结果显示, 与安慰剂比较, 米力农组的平均心血管疾病住院天数、住院死亡率、60 d 死亡率以及死亡或再入院复合事件发生率均无明显差别^[173]。949 例 OPTIME CHF 试验患者的

回顾性分析结果显示, 与安慰剂比较, 米力农显著减少住院期间血尿素氮增加值和 $eGFR$ 下降值, 但肾功能恶化患者比例以及 60 d 内心血管住院天数和死亡率无明显差别^[174]。

(3) 肾上腺素能受体激动剂——多巴酚丁胺: 多巴酚丁胺改善急、慢性心衰的心功能, 并且不影响肾功能。122 例接受标准心衰治疗后 LVEF $\leq 35\%$ 的急性失代偿性心衰患者的回顾性研究中, 多巴酚丁胺显著降低 NT-proBNP 和平均肺动脉压, 显著增加 LVEF 和 6 min 步行距离^[175]。32 例慢性心衰 (LVEF $<40\%$) 和肾功能受损 [$eGFR<80\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$] 患者的随机、双盲、平行对照试验中, 多巴酚丁胺显著增加心输出量、心脏指数、全身供氧量、中心静脉血氧饱和度、动脉血氧饱和度及心率, 显著降低中心静脉压和肺毛细血管楔压及全身血管阻力指数; 显著增加肾血浆流量, 显著降低肾血管阻力和肾小球滤过分数, $eGFR$ 无明显变化^[176]。

(4) 洋地黄类药物: ①洋地黄类药物可减少心衰患者的住院率, 但不影响心脏结局。52 项临床试验 621 845 例患者系统综述中, 7 项心衰患者的随机对照试验结果显示, 与对照组比较, 地高辛的全因死亡风险无明显差别; 在心衰和 (或) 心房颤动患者中地高辛与心血管死亡率无明显关联, 但在其他患者中地高辛显著增加心血管死亡风险; 在全部患者中地高辛显著降低全因住院风险^[177]。②洋地黄类药物可改善心衰患者的肾功能, 并且肾功能恶化与地高辛中毒密切相关。DIG 试验中 980 例具有 1 年中心实验室检测血肌酐结果的患者分析中, 与安慰剂比较, 地高辛显著增加肾功能改善率; 显著降低肾功能改善患者的无住院生存率^[178]。DIG 试验事后分析结果显示, 地高辛中毒患者的血肌酐浓度均显著升高^[179]。

(5) 不同种类正性肌力药物的比较: ①多巴酚丁胺与左西孟旦的比较: 与多巴酚丁胺比较, 左西孟旦改善心脏功能和死亡风险的疗效无明显差别, 但改善心衰患者的肾功能。19 项随机对照试验 2 385 例心源性休克和低心排出量综合征患者的荟萃分析中, 左西孟旦与多巴酚丁胺的短期死亡率和长期死亡率无明显差别^[180]。32 例慢性心衰 (LVEF $<40\%$) 和肾功能受损 [$GFR<80\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$] 患者的随机、双盲、平行对照试验结果显示, 左西孟旦显著增加 $eGFR$, 而多巴酚丁胺无明显变化, 多巴酚丁胺显著降低肾小球滤过分数, 而



左西孟旦无明显变化^[176]。②米力农与多巴酚丁胺的比较:改善心衰患者心脏和肾脏结局无明显差别。192 例心源性休克患者随机、双盲、平行对照试验(DOREMI 试验)结果显示,米力农与多巴酚丁胺治疗后的全因住院死亡、复苏性心脏骤停、心脏移植或机械循环支持、非致命性心肌梗死、短暂性脑缺血发作或卒中以及 RRT 的复合终点事件、全因住院死亡、复苏性心脏骤停、机械循环支持或 RRT 均无明显差别^[181]。③左西孟旦与米力农的比较:改善心衰的疗效无明显差别。31 例左室功能正常、主动脉瓣置换术后患者的随机、盲法研究中,左西孟旦与米力农治疗后中心静脉压、肺毛细血管楔压、收缩压和心率均无明显变化;2 种药物最高输注率下增加的左室指数、心输出量指数、左室应变及收缩应变率无明显差别,均改善早期左室舒张,但 2 组间无明显差别^[182]。

6. 血管扩张剂

(1)重组人脑利钠肽——奈西立肽:奈西立肽可改善循环淤血,降低全身血管阻力和肺毛细血管楔压,有效治疗心衰,但不影响全因死亡率;并且高剂量增加肾功能恶化风险。22 项随机试验 38 064 例失代偿性心衰患者的荟萃分析中,高剂量奈西立肽显著降低全身血管阻力和收缩压;低剂量奈西立肽显著降低全身血管阻力、肺毛细血管楔压和右心房压,对血肌酐和血尿素氮无明显影响;显著降低室性心动过速和心脏骤停风险,但显著增加低血压和心动过缓风险^[183]。15 项随机对照试验 9 623 例急性失代偿性心衰患者的荟萃分析结果显示,高剂量奈西立肽增加肾功能恶化风险,但标准剂量和低剂量对肾功能没有影响^[184]。

(2)可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂——维立西呱:维立西呱降低慢性心衰住院风险,但 NT-proBNP>8 000 ng/L 或心房颤动患者无明显疗效,不影响肾脏功能。VICTORIA 试验中 4 133 例 NT-proBNP≤8 000 ng/L 患者中维立西呱治疗显著降低心衰住院或心血管死亡复合、心衰住院及心血管死亡风险;而 672 例 NT-proBNP>8 000 ng/L 患者中心衰住院或心血管死亡复合风险无明显差别^[185];维立西呱显著降低无心房颤动患者的首次心衰住院或心血管死亡复合风险、心衰住院以及心衰住院和全因死亡复合风险,但心血管死亡或全因死亡无明显差别^[186];与安慰剂比较,维立西呱的 eGFR 和血肌酐变化轨迹无明显差别,并且维立西呱改善心衰住院或心血管死亡复合风险的作用不

受基线 eGFR 和肾功能恶化的影响^[187]。

(3)硝酸盐制剂:硝酸盐制剂可明显改善心衰患者的血流动力学和临床症状,可能有助于改善患者长期生存;但对患者短期再住院和死亡率无明显影响,并缺少对肾脏血液动力学和肾功能影响的临床证据。45 例 HFrEF 患者多中心、随机、双盲、交叉试验中,与安慰剂比较,西米拉诺或硝酸甘油干预后的心搏量指数、E 波速度、E/E' 和 E/A 比率明显降低,血压降低程度明显增加^[188]。106 例急性心衰综合征患者前瞻性随机对照试验中,与标准治疗比较,标准治疗基础上静脉注射尼可地尔可显著改善呼吸困难和 E/E', 但 60 d 全因死亡率和再入院率无明显差别^[189]。

硝普钠改善急性心衰的血液动力学,但降低死亡率的作用不确切。50 例急性心肌梗死患者随机对照试验中,与呋塞米比较,硝普钠显著降低肺毛细血管楔压和全身血管阻力,显著增加左室指数,但全因死亡率无明显差别^[190]。

(4)低剂量多巴胺:低剂量多巴胺(剂量<5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,一般为 2~4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)增加尿量,改善肾功能,但不影响心血管事件和死亡率。6 项随机对照试验和 1 项回顾性研究 587 例心衰患者的荟萃分析结果显示,低剂量多巴胺显著增加 eGFR 和尿量,显著降低血肌酐和血尿素氮,但不影响死亡率和再入院率^[191]。

(5)乌拉地尔:乌拉地尔有效改善合并高血压的急性心衰患者的心脏功能。7 项随机对照试验 1 028 例合并高血压的急性心衰患者的荟萃分析结果显示,与硝酸甘油比较,乌拉地尔治疗 7 d 显著增加 LVEF 和心脏指数,显著降低收缩压、NT-proBNP 和左室舒张末期容积,显著减少并发症^[192]。

7. 伊伐布雷定

在抗心衰标准治疗的基础上添加伊伐布雷定,可改善慢性心衰患者的心肺功能和左室重塑,但是无明显减少心血管事件和降低死亡率的作用。22 项随机、安慰剂对照试验 24 562 例慢性心衰患者的系统综述和荟萃分析结果显示,与标准心衰治疗比较,添加伊伐布雷定可显著降低心率,显著增加 LVEF,并改善 NYHA 分级;显著减少每分钟通气量/二氧化碳生成量比值,显著增加最大摄氧量;显著降低心血管死亡或心衰恶化、心衰、心衰死亡和住院治疗的风险,但全因死亡和心血管死亡风险无明显差别;运动能力无明显差别,但显著增加 6 min 步行距离^[193]。



8. 新型抗心衰药物的优势

(1) SGLT2、ARNI 和维立西呱:与标准抗心衰治疗(ACEI/ARB、MRA 和 BB)比较, SGLT-2、ARNI 和维立西呱减少心血管死亡与心衰住院风险-综合疗效 SGLT-2 最佳。6 项随机对照试验 22 820 例 HFmrEF 患者的网络荟萃分析结果显示,与标准治疗比较, ARNI、维立西呱和 SGLT-2 抑制剂显著减少心血管死亡或心衰住院的复合风险-网络分析结果显示, SGLT-2 抑制剂改善心血管死亡或心衰住院的复合风险以及心衰住院风险的作用最强, ARNI 改善心血管死亡风险的作用最强;而维立西呱在所有结果中均排名第三^[194]。

(2) 奈西立肽:与多巴酚丁胺比较,奈西立肽改善心脏功能无明显差别,但增加患者生存率,减少再住院率。122 例接受标准心衰治疗后 LVEF $\leq$ 35% 的急性失代偿性心衰患者的回顾性研究中,左西孟旦和多巴酚丁胺改善 LVEF、NT-proBNP、平均肺动脉压、6 min 步行距离及 cTnI 的疗效无明显差别^[175]。7 项队列研究 2 707 例急性失代偿性心衰患者的荟萃分析结果显示,与奈西立肽比较,多巴酚丁胺显著降低生存率,但亚洲人群中无明显关联;多巴酚丁胺显著增加再入院率^[195]。

(3) 左西孟旦:与多巴酚丁胺比较,左西孟旦降低患者短期死亡率,但长期死亡率无明显差别。19 项随机对照试验 2 385 例心源性休克或低心排出量综合征患者的荟萃分析中,与多巴酚丁胺比较,左西孟旦降低短期死亡率,但长期死亡率无明显差别;显著增加心脏指数,显著降低肺毛细血管楔压,平均动脉压(MAP)无明显变化^[180]。

(二) 伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的 CRS 药物治疗

【推荐意见】

· SGLT-2 抑制剂降低心衰及其住院风险,降低 3 期以上 CKD 患者的心血管结局和死亡风险,改善蛋白尿进展,推荐用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的 CRS 治疗;但是 eGFR $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、ESRD 或透析患者禁用。(1a, A)

· ACEI/ARB 降低蛋白尿,但不改善心脏结局,可用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的慢性 CRS 治疗。(1a, A)

· ARNI 减少心衰住院风险,降低蛋白尿,改善肾功能,但不改善心脏结局,可用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的 CRS 治疗;但 eGFR $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者慎用,不建议应用于 ESRD 患者。(1a, A)

· MRA 改善心肌重塑,减少心衰住院风险,但

不改善心脏结局;减少蛋白尿,但增加 AKI 和高钾血症风险;可用于慢性 CRS 治疗,但不推荐用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的急性 CRS 治疗。(1a, A)

· β 受体阻滞剂降低心血管死亡率,推荐用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的 CRS 治疗。(1a, A)

· sGC 刺激剂无明显疗效,不推荐应用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的 CRS 治疗。(1a, A)

· 伊伐布雷定降低静息心率,增加 E/E' 比值,推荐应用于伴有 HFmrEF 或 HFpEF 的 CRS 治疗。(1a, A)

1. 抗心衰治疗

(1) 抗心衰标准治疗(ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂和 MRA 以及 ARNI)的治疗效果: ARNI 和 MRA 减少心衰住院风险, MRA 改善心肌重塑, β 受体阻滞剂降低心血管死亡率, ARB 和 MRA 增加高钾血症风险; ACEI、ARB、ARNI 和 MRA 对全因死亡或心血管死亡无明显影响。41 项随机对照试验 23 492 例 LVEF $>40\%$ 的心衰患者的荟萃分析中, β 受体阻滞剂显著降低心血管死亡率,但全因死亡率无明显变化; MRA 减少心衰住院率,但全因死亡率和心血管死亡率以及生活质量指标无明显变化,且显著增加高钾血症风险; ACEI 和 ARB 对心血管死亡率、全因死亡率、心衰住院或生活质量指标均无明显影响, ARB 显著增加高钾血症风险; ARNI 减少心衰住院风险,但对心血管死亡率、全因死亡率或生活质量无明显影响^[196]。肾衰竭患者的 ARNI 和 MRA 使用注意事项同上。

(2) SGLT-2 抑制剂的治疗效果: 12 项随机安慰剂对照试验荟萃分析中, SGLT-2 抑制剂降低 HFpEF 患者心衰引起的心源性死亡或再住院的复合终点和心衰风险,但没有降低心源性死亡率^[197]。19 项随机临床试验 20 633 例 HFpEF 和 HFmrEF (LVEF $\geq 40\%$) 患者的荟萃分析结果表明,与安慰剂比较, SGLT-2 抑制剂、ARNI 和 MRA 显著降低心衰住院风险,其中 SGLT-2 抑制剂效果最佳;但没有任何治疗显著降低全因死亡或心血管死亡风险^[198]。肾衰竭患者的 SGLT-2 抑制剂使用注意事项同上。

(3) 心肌正性肌力药物的治疗效果: 米力农具有部分改善生活质量的效果,但维立西呱、Praliciguat、米力农和地高辛均不改善心脏功能和死亡率。789 例 LVEF $\geq 45\%$ 的慢性 HFpEF 患者多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,维立西呱治疗 24 周的堪萨斯城心肌病问卷(KCCQ)身体限制评分和 6 min 步行距离无明显差别^[199]。



988 例 LVEF>45% 心衰患者的随机、安慰剂对照试验结果显示,地高辛治疗后的全因死亡和心衰恶化或死亡风险无明显差别^[200]。23 例 HFpEF 患者的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,米力农治疗后生活质量 KCCQ 评分和自我报告呼吸困难量表评分显著改善;心率、血压以及 E/E'、左室大小、左室收缩功能、左房容积指数和 NT-proBNP 变化无明显差别^[201]。

(4) 血管扩张剂的治疗效果:7 项随机对照试验 7 190 例心衰(5 707 例 HFrEF 和 1 483 例 HFpEF)患者的荟萃分析中 4 项 HFpEF 的分析结果显示,与对照组比较,sGC 刺激剂的 KCCQ 临床总结得分、6 min 步行距离以及全因死亡率无明显差别^[202]。

(5) 伊伐布雷定的治疗效果:4 项随机对照试验 395 例 HFpEF 心衰患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,伊伐布雷定显著降低静息心率,显著增加 E/E' 比值,但运动能力无明显差别^[203]。

2. 减少蛋白尿,延缓肾功能进展:RAAS 阻断剂、MRA 和 SGLT-2 降低 CKD 患者蛋白尿、延缓肾功能进展的疗效及其受肾功能的影响,同前述的 HFrEF 治疗。

ARNI 降低 HFpEF 患者的蛋白尿、改善肾功能的疗效优于缬沙坦。4 822 例 HFpEF 患者随机、双盲、事件驱动试验中,与缬沙坦比较,ARNI 显著改善 eGFR 降低>50%、ESRD 或肾病死亡的肾脏复合事件风险,并且基线 eGFR 对结果无明显影响;ARNI 组的 eGFR 下降速度较缬沙坦组显著降低^[204]。

五、心脏辅助器械治疗

(一) 植入式心律转复除颤器(ICD)

【推荐意见】

• 推荐符合 ICD 适应证的 CKD 患者植入 ICD,但 eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者疗效降低;不建议应用于合并心房颤动的心衰患者。(1b,A)

• 全皮下 ICD(S-ICD)长期使用并发症低,建议使用 S-ICD。(1a,A)

ICD 是目前预防心源性猝死(SCD)最有效的治疗措施,分为经静脉 ICD(TV-ICD)和 S-ICD^[205]。

26 项试验 119 263 例接受心脏再同步治疗(CRT)或 ICD 治疗的 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与非 ICD 比较,ICD 显著降低全因死亡率^[206]。26 286 例符合 ICD 或 CRT 条件的心衰患者中,与未 ICD 治疗患者比较,ICD 治疗显著减少 eGFR≥30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者的 1 年死亡率,但

eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 或透析患者的 1 年死亡率无明显差别^[207]。62 项随机对照试验或观察性研究 227 998 例心衰患者的荟萃分析结果显示,与无心房颤动患者比较,具有心房颤动病史的 ICD 治疗患者全因死亡率显著增加 42%,心房颤动患者发生 ICD 适当放电和 ICD 不适当放电风险更高^[208]。

TV-ICD 与 S-ICD 治疗后患者生存率无明显差别,TV-ICD 增加设备相关并发症风险;但透析患者中 S-ICD 较 TV-ICD 增加心脏骤停风险。7 项试验 1 666 例接受 ICD 治疗患者的荟萃分析结果显示,与 S-ICD 比较,TV-ICD 组器械相关感染风险和 1 年随访期内无任何并发症的生存率无明显差别;但随访 40 个月时显著增加并发症发生率^[209]。但是,23 136 例透析患者回顾性研究结果显示,符合条件首次植入 ICD 的 3 327 例患者的倾向评分加权分析显示,与 TV-ICD 比较,S-ICD 显著增加心脏骤停风险,但任何住院不良事件、全因死亡、需要抗生素治疗的感染或住院时间无明显差别^[210]。

(二) CRT

【推荐意见】

• CRT 改善 CRS 患者的心功能和肾功能,推荐符合 CRT 适应证的 CRS 患者实施 CRT。(1b,A)

• eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者的 CRT 应答率降低,CRT 降低死亡率的疗效减少。(2a,B)

• 降低患者死亡率,CRT 除颤器(CRT-D)优于 CRT 起搏器(CRT-P),四极左室导联优于双极导联;建议选择 CRT-D 和四极左室导联的治疗模式。(2a,B)

• 推荐影像引导下实施 CRT。(2a,B)

CRT 包括 CRT-P 和 CRT-D,可增加左室起搏,恢复左、右室间和左室室内运动同步性,提高心脏排血效率,长期应用可逆转心肌重构、降低心衰住院率和死亡率^[211]。

1. CRT 联合最佳药物治疗:有效改善左室收缩功能衰竭患者的心脏功能和生活质量,降低心衰住院和死亡风险,是抗心衰最佳治疗方案。209 项研究 23 306 例 LVEF≤35% 且 QRS 持续时间延长的 NYHA III/IV 级心衰患者的荟萃分析结果显示,与最佳药物治疗比较,CRT 联合最佳药物治疗显著增加至少 1 个 NYHA 分级改善的患者比例、LVEF、6 min 步行距离和明尼苏达州心衰患者生活问卷评分,显著降低心衰住院率、全因死亡率和心衰死亡风险^[212]。

2. CRT 治疗 CRS:改善心功能和肾功能,减少



肾功能恶化风险;但 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者的 CRT 应答率和改善死亡率效果降低。453 例 $\text{LVEF} \leq 35\%$ 且 QRS 间期 $\geq 130 \text{ ms}$ 中重度心衰患者的多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验 (MIRACLE) 中,无论基线 $\text{eGFR} \geq 90$ 、 $60 \sim 90$ 或 $30 \sim 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者, CRT 较对照组显著增加 LVEF , 显著降低 NYHA 分级、左室舒张/收缩末期容积和二尖瓣反流面积;对于基线 $\text{eGFR} 30 \sim 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者, CRT 较对照组显著增加 eGFR , 显著降低血肌酐、血尿素氮和肾功能恶化患者比例^[213]。190 例接受 CRT 治疗的心衰患者回顾性分析结果显示,与 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者比较, $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者的 LVEF 增加值和左室舒张末期内径降低值显著减少,左室质量指数无明显差别,并且 CRT 应答率显著降低^[214]。26 项试验 119 263 接受 CRT 或 ICD 治疗的 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与 3 期 CKD 患者比较,4~5 期 CKD 患者显著增加全因死亡率;与非透析比较,透析显著增加全因死亡率^[206]。

3. CRT-D 与 CRT-P 的疗效差别: CRT-D 降低患者死亡率优于 CRT-P。21 项研究 69 919 例接受 CRT 患者的荟萃分析结果显示,与 CRT-P 比较, CRT-D 显著降低全因死亡率以及用于一级预防时患者死亡率^[215]。

4. CRT 技术改进可提高 CRT 疗效: (1) 超声心动图、MRI 成像可以优化左室导联放置, 增强 CRT 应答。8 项试验 (4 项随机对照和 4 项观察性) 1 075 例接受 CRT 治疗的心衰患者的荟萃分析结果显示,与常规 CRT 比较,影像引导下 CRT 显著增加 CRT 应答率、目标左室导联放置率、左室收缩末期容积降低值及 LVEF 改善幅度;但心衰再住院率和死亡率无明显差别^[216]。(2) 四极左室导联优于双极导联。12 项试验 31 403 例接受 CRT 的心衰患者的荟萃分析结果显示,与双极左室导联比较,四极左室导联显著降低死亡率,改善 NYHA 分级和住院率,减少导联失活或需要更换/重新定位的左室导联移位^[217]。(3) 对于伴有左束支传导阻滞 (LBBB) 的心衰患者,左束支起搏 (LBBP) 疗效优于双室起搏。6 项试验 (4 项对照和 2 项单臂) 177 例伴有 LBBB 心衰患者的荟萃分析结果显示,与双室起搏比较, LBBP 显著缩短 QRS 持续时间,显著增加 LVEF , 显著降低左室舒张末期内径和 NYHA 分级^[218]。

5. 常规起搏器或植入除颤器后升级至 CRT,与

起始 CRT 的疗效无明显差别,但 CRT 降低全因死亡率优于 ICD: 16 项试验 489 568 例接受 CRT 的心衰患者的荟萃分析结果显示,与起始 CRT 比较,常规起搏器或植入除颤器后升级至 CRT 的全因死亡和心衰风险、改善 LVEF 和 NYHA 分级以及减少 QRS 无明显差别^[219]。但是,26 项试验 119 263 接受 CRT 或 ICD 治疗的 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与 ICD 比较, CRT 显著降低全因死亡率^[206]。

(三) 机械循环辅助装置 (MCS)

【推荐意见】

· MCS 改善心功能和肾功能,建议重症 CRS 患者及时实施 MCS。(2b, B)

· MCS 增加 AKI 风险,治疗急性 CRS 时应评估风险和获益。(2a, B)

· 建议体外膜氧合 (ECMO) 联合左室卸载装置治疗。(2a, B)

· 左室辅助装置 (LVAD) 联合 CRT 或 ICD 不增加疗效,不建议联合使用。(2a, B)

MCS 能够维持重要器官灌注,降低心腔充盈压,减少肺充血、心肌壁压力和心肌耗氧量,并增加冠状动脉灌注,从而提高心衰患者的心肌恢复时间或决定治疗策略时间^[220]。

1. MCS 种类与应用

(1) 短期 MCS: 包括 ① 右室辅助装置: Impella® RP、TandemHeart™ RA-PA 及 ECMO; ② 左室辅助治疗: 主动脉内球囊反搏 (IABP)、左房-股动脉旁路泵 (TandemHeart)、轴流泵 (Impella、HeartMate II 等) 及 ECMO。短期 MCS 主要用于治疗急性心源性休克,提供心衰患者的心肌恢复时间,桥接长久 LVAD、全人工心脏或心脏移植,以及提供决定治疗策略 (姑息治疗、器官捐献) 时间。

(2) 长期 MCS: 包括 ① LVAD、HeartMate III 等; ② 全人工心脏。长期 MCS 主要用于治疗慢性心衰,桥接心脏移植或作为慢性心衰的目的治疗。第三代离心流 LVAD 显示出更好地改善生存率的疗效。1 028 例晚期心衰患者随机对照试验结果显示,与轴流 LVAD (HeartMate II) 比较,全磁悬浮离心流 LVAD (HeartMate III) 显著增加 2 年无致残性脑卒中或无更换或移除故障设备的生存率,显著减少心泵更换率以及心泵血栓、脑卒中、胃肠道出血和心律失常发生率,显著降低全因再住院风险^[221]。

2. MCS 治疗 CRS: 虽然重度肾衰竭影响 CRS 患者 LVAD 术后生存率,但肾功能降低不是 LVAD 禁忌证,并且 LVAD 改善肾功能不全患者的肾功能。



机构间机械辅助循环支持登记系统(INTERMACS)中 4 917 例连续性 LVAD 治疗的患者分析结果显示,与 $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者比较, $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或透析患者的 2 年生生存率降低近 20%;但 LVAD 术后不同等级肾功能不全患者的肾功能均有所改善,并且 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者更为明显^[222]。139 例 LVAD 置入患者队列研究中,与 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者比较, $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者全因死亡风险无明显差别;LVAD 置入 3 个月后 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者的肾功能显著改善,并保持稳定至 12 个月^[223]。

MCS 增加 AKI 发生风险,而 AKI 增加死亡率。56 项队列研究 63 663 例 LVAD 治疗患者的荟萃分析结果显示, LVAD 术后 AKI 发生率 36.9%,需要 RRT 的重症 AKI 发生率 12.6%,不同 LVAD 类型和 LVAD 适应证的 AKI 发生率无明显差别;AKI 和 RRT 显著增加 30 d 和 1 年的死亡率^[224]。

3. 不同心脏辅助器械的联合应用

(1) 静动脉 ECMO (VA-ECMO) 联合左室卸载策略:可进一步增加改善生存率。17 项观察性研究 3 997 例难治性心源性休克患者的荟萃分析中,与单纯 VA-ECMO 比较,VA-ECMO 联合左室卸载策略(91.7% IABP, 5.5% 经皮心室辅助装置, 2.8% 肺静脉或经间隔左房插管)显著降低全因死亡率^[225]。

(2) LVAD 联合 CRT 或 ICD:不增加 LVAD 的疗效。7 项试验 1 157 例心衰患者的荟萃分析结果显示,与非联合 CRT 比较, LVAD 联合 CRT 的室性心律失常发生率、全因死亡率、ICD 电击发生率及住院率无明显差别^[226]。9 项观察性研究 7 074 例接受连续流动左室辅助装置(CF-LVAD)患者的荟萃分析结果显示,与非联合 ICD 比较, CF-LVAD 联合 ICD 的全因死亡率、心血管死亡率、右心衰竭或严重感染风险无明显差别^[227]。

六、血液净化治疗

(一) 急性 CRS (1、3、5 型) 的血液净化治疗

【推荐意见】

· 诊断 2 期 AKI 后启动血液净化治疗显著减少全因死亡率和肾功能未恢复率,推荐合并 2 期 AKI 的急性 CRS 开始血液净化治疗。(1b, A)

· 对于不伴有血流动力学异常的急性 CRS 患者,可以选择任何血液净化治疗模式。(1a, A)

· 对于伴有血流动力学异常的急性 CRS 患者,建议选择连续性 RRT (CRRT) 或杂合 RRT。(5, D)

· 对于伴有脓毒症的 5 型 CRS,建议在血液滤过治疗基础上,联合血浆吸附、多黏菌素 B 吸附、连续性血浆滤过吸附及血液灌流等治疗。(1a, A)

· 高剂量血液净化治疗不改善 AKI 患者结局,推荐采用常规剂量。(1a, A)

· 腹透液的灌注量影响心脏功能,应用 PD 治疗 CRS 时应减少每次腹透液灌注量。(1b, A)

1. RRT 时机:急性 CRS 患者的 RRT 时机目前缺少临床证据,参考 AKI 的 RRT 时机,建议急性 CRS 患者在 2 期 AKI 开始 RRT。

虽然 10 项随机试验 2 143 例严重 AKI 患者的系统综述和个体患者数据荟萃分析中,各项试验的早期与延迟 RRT 的定义存在较大差异;与早期 RRT 比较,延迟 RRT 的 28 d 或 90 d 死亡率、脱离血液净化时间、出院时 RRT 依赖率、脱离机械通气时间以及脱离升压药物时间均无明显差别^[228]。但是,230 例危重 AKI 患者前瞻性随机对照研究结果显示,与诊断 3 期 AKI 启动 RRT 比较,诊断 2 期 AKI 后启动 RRT 显著减少 1 年主要不良肾脏事件(持续性肾功能不全、透析依赖性和死亡率)、全因死亡率和肾功能未能恢复率^[107]。231 例危重 AKI 患者的单中心随机临床试验中,与诊断 3 期 AKI 启动 RRT 比较,诊断 2 期 AKI 后启动 RRT 显著降低了 90 d 死亡率,显著增加肾功能恢复率,显著减少 RRT 持续时间和住院时间^[229]。

由于荟萃分析中的早期与延迟 RRT 的标准不一致,难以说明合适的 RRT 时机;而且鉴于 AKI 进展速度存在个体差异,AKI 分期较 AKI 发生后时间作为治疗时机更为合理;并且及时 RRT 更有利于急性 CRS 患者的容量控制和心衰治疗,因此指南制订专家组建议急性 CRS 患者在 2 期 AKI 开始 RRT。

2. 治疗模式的选择

(1) 不同血液净化模式治疗 AKI 疗效无明显差别:23 项随机对照试验 2 720 例 AKI 患者的网络荟萃分析结果显示, CRRT、杂合 RRT (缓慢低效 HD、延长每日 HD 和长时间间歇性 RRT) 与间断性 RRT 的短期死亡、肾功能恢复、液体清除、感染并发症、低血压、ICU 住院时间及住院时间的风险无明显差别;网络分析显示 3 种血液净化模式的短期死亡率呈现类似效应^[230]。但是,15 项随机对照试验 1 550 例 ICU 住院急性肾衰竭患者的荟萃分析结果显示,与间断 RRT [任何 24 h 内持续 < 24 h 的 HD、血液滤过、血液透析滤过 (HDF) 及超滤治疗等] 比较, CRRT 显著增加 MAP, 并且间断 RRT 转为 CRRT 的



患者显著增加^[231]。

需要注意的是,PD 治疗时每次灌注腹透液的剂量影响心脏功能。15 例稳定 PD 患者的随机、开放标签、交叉对照研究结果显示,灌注 3 L 腹透液显著降低患者仰卧位和立位的每搏输出量和心输出量,显著增加外周血管阻力;而灌注 2 L 腹透液不影响患者仰卧位的每搏输出量、心输出量和外周血管阻力,但显著降低患者立位的每搏输出量和心输出量,显著增加外周血管阻力^[232]。

(2)伴有脓毒症的 AKI 选择多种血液净化技术组合模式:39 项随机对照试验 2 729 例脓毒症患者的荟萃分析和试验序列分析结果显示,常规荟萃分析中,血液滤过、内毒素清除装置和非特异性吸附装置显著降低死亡率;但试验序列分析显示根据现有患者数量,血液滤过、内毒素清除装置和非特异性吸附装置不能证实具有降低死亡率的益处^[233]。

3. 高剂量 RRT 不改善 AKI 患者结局:8 项前瞻性随机对照试验中 3 682 例 AKI 患者的个体患者数据的荟萃分析结果显示,与标准剂量 RRT 比较,高剂量 RRT 的 28 d 和 90 d 全因死亡率无明显差别;显著增加 28 d 的 RRT 依赖率,但 90 d 的 RRT 依赖率无明显差别^[234]。

(二)慢性 CRS(2、4 型)的血液净化治疗

【推荐意见】

· 早期启动 RRT 不改善心血管结局,推荐血液动力学稳定的慢性 CRS 患者满足 RRT 适应证时开始 RRT。(1a, A)

· 晚期慢性心衰患者在无透析指征下提前 RRT 可有效减轻液体超载,改善心功能、心血管事件和生存率;建议合并难以控制液体超载的慢性心衰患者适当提前 RRT。(2b, B)

· 高通量 HD、血液滤过、HDF 和血液灌流(HP)联合 HD 治疗增加尿毒症毒素清除,降低死亡率,推荐用于慢性 CRS 治疗。(1a, A)

· PD 与 HD 的全因死亡风险无明显差别,推荐参考医疗机构条件和患者意愿选择 PD 或 HD 治疗。(1a, A)

· PD 增加年龄≥50 岁或透析龄>36 个月患者的心脑血管疾病发病率,但减少移植肾失功风险,建议依据患者病情和意愿选择性应用。(2b, B)

慢性 CRS 患者是否实施血液净化治疗,应对患者的症状、体征以及代谢异常、容量状态、营养和药物干预效果进行综合评估后判断;特别要关注患者的心功能状态,严重心衰的患者可适当提前导入透

析治疗。

1. RRT 时机:5 期 CKD 患者早期启动 RRT 无获益。唯一一项 828 例 5 期 CKD 患者的随机对照试验中,与晚期启动透析 $[\text{eGFR } 5\sim 7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 比较,早期启动透析 $[\text{eGFR } 10\sim 14 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 的死亡率以及复合心血管事件、心血管死亡、非致命性卒中、复合感染事件以及透析并发症无明显差别^[235]。

透析时机不影响心脏功能和心肌重塑。182 例 5 期 CKD 患者的随机对照试验结果显示,早期透析 $[\text{eGFR } 10\sim 14 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 与晚期透析 $[\text{eGFR } 5\sim 7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 患者 12 个月随访期间的 LVEF、左室重量指数、左室收缩环速度、E/Ea 比值和左房容积指数无明显差别^[236]。

但是,观察性研究结果显示,晚期慢性心衰患者在无透析指征下提前透析治疗可有效减轻液体超载,改善心功能、心血管事件和生存率。159 例 $\text{eGFR } (24.0\pm 11.3) \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 难治性心衰患者的回顾性研究中,PD 显著减轻体重,显著改善 NYHA 分级,显著降低 1 年住院率和总住院天数^[237]。单中心小样本观察性研究中,42 例伴有左室收缩功能障碍和中度肾功能不全[血肌酐 $(176.8\pm 70.7) \text{ mmol/L}$]的晚期慢性心衰患者在最佳抗心衰治疗基础上,随访 6 个月期间,与利尿剂应答且使用正性肌力药物的患者比较,因利尿剂抵抗而进行间断性 CVVH 治疗患者的心衰再住院风险以及死亡或 LVAD 置入的复合事件发生率显著降低,无死亡/LVAD 置入的平均生存期显著增加^[238]。

因此,推荐血液动力学稳定的慢性 CRS 患者满足 RRT 适应证时开始 RRT,而伴有严重心衰且液体超载的慢性 CRS 患者可适当提前 RRT。

2. 治疗模式选择

(1)选择高通量 HD:与低通量 HD 比较,高通量 HD 降低全因和心血管死亡率,并具有保护残余肾功能效果。7 项随机临床试验 4 412 例维持性 HD 患者的荟萃分析结果显示,高通量较低通量 HD 显著降低全因死亡率和心血管死亡率^[239]。11 项随机对照试验和 1 项队列研究的 1 224 例维持性 HD 患者的荟萃分析中,高通量较低通量 HD 显著减少残余肾功能降低^[240]。

(2)增加 HD 频次或延长 HD 时间:可改善心脏结构重塑和功能,降低透析前血压。46 项试验(38 项单臂研究、5 项交叉试验和 3 项随机对照)1 515 例 HD 患者的荟萃分析结果显示,频繁(2~8 h/



次,每周>3次)或延长(每次>4 h,每周3次)HD显著降低左室质量指数、左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、左室后壁厚度、室间隔厚度、左房舒张末期直径以及收缩压、舒张压、MAP和降压药物数量;显著增加LVEF,但全因死亡率无明显差别^[241]。

(3)选择血液滤过或HDF:选择HD比较,血液滤过和HDF降低全因和心血管死亡风险。6项随机对照试验2 972例维持性HD患者的荟萃分析结果显示,血液滤过/HDF较HD显著降低全因死亡和心血管死亡风险^[242]。

(4)选择HD联合HP:与HD比较,HD联合HP增加患者生存率。12项试验(7项随机对照,5项队列研究)1 331例维持性HD患者的荟萃分析结果显示,HD联合HP较单纯HD显著增加1、2、5年生存率^[243]。

(5)HD与PD的比较:HD与PD患者的全因死亡风险无明显差别,HD增加充血性心衰和心房颤动风险,但降低心血管死亡风险;PD增加年龄>50岁或透析龄>36个月患者的心血管疾病、心衰、缺血性心脏病或脑卒中的发生率。17项采用倾向评分匹配比较的队列研究113 578例透析患者的荟萃分析结果显示,PD与HD的全因死亡风险无明显差别^[244]。28项研究521 474例HD和64 753例PD患者的荟萃分析结果显示,与PD比较,HD显著增加充血性心衰、外周血管疾病、心房颤动患病率,但显著减少心血管死亡率^[245]。中国不合并心血管疾病[缺血性心脏病、心衰、外周血管疾病和(或)脑卒中]的1 775例HD患者和613例PD患者前瞻性队列研究中,年龄>50岁或透析龄>36个月患者的心血管疾病、心衰、缺血性心脏病或脑卒中的发生率,PD显著高于HD;全因死亡率和心血管死亡/全因死亡比值无明显差别^[246]。

七、心脏与肾脏移植

(一)心脏移植

【推荐意见】

• 心脏移植是治疗终末期心衰的最佳方法,建议晚期CRS患者在充分评估适应证与禁忌证的基础上决定是否心脏移植。(5,D)

• 移植前肾功能不影响心脏移植后AKI和慢性肾衰竭的发生以及患者生存率,CRS患者是否心脏移植取决于心衰的程度。(2b,B)

心脏移植是治疗终末期心衰的最佳方法,心脏移植可改善患者的运动耐量和生活质量,显著增加患者的生存率。但由于心脏供体不足和高昂医疗

成本,因此,应在充分评估适应证与禁忌证的基础上决定是否心脏移植^[247]。

移植前肾功能不影响心脏移植后AKI和慢性肾衰竭的发生以及患者生存率。18 307例移植前长期LVAD治疗的首次心脏或心肾移植患者的多因素logistic回归分析结果显示,移植术前肾功能不全与移植后发生肾衰竭无明显关联(aOR=1.40, 95%CI:0.91~2.18)^[248]。

(二)肾脏移植

【推荐意见】

• GFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹且预期进展至ESRD的慢性CRS患者,建议透析前实施活体肾移植。(5,D)

• 肾移植增加心血管事件和心衰风险,移植前严重心功能障碍增加肾移植患者死亡风险;不建议合并NYHA III/IV级或LVEF≤40%的CRS患者实施单独肾移植。(2b,B)

对于4~5期CKD[GFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]预期进展至ESRD的患者,透析前实施活体肾移植是首选治疗方案,但不可逆NYHA III/IV级心脏病是肾移植的绝对禁忌证^[249]。

肾移植不改善左室结构和功能,增加新发心衰发生率和患者死亡风险;并且移植前心脏收缩功能障碍减少患者生存时间,增加死亡风险。26项试验1 998例肾移植受者的荟萃分析结果显示,肾移植后的左室质量指数、LVEF和左室舒张末期容积无明显变化^[250]。48 771例肾移植患者回顾性观察队列研究中,14.9%患者肾移植后3年内发生新发性心衰,中位心衰时间0.76年^[251]。1 288例尸体肾移植和812例活体肾移植患者的回顾性研究结果显示,尸体肾移植患者中,心衰、脑血管疾病和慢性肝病显著增加死亡风险;而心衰和糖尿病显著增加尸体肾移植患者的死亡风险^[252]。2 718例肾移植患者的回顾性分析结果显示,与LVEF>40%比较,LVEF≤40%显著减少生存时间,显著增加全因死亡和心源性死亡的风险^[253]。

(三)心肾联合移植与心肾序贯移植

【推荐意见】

• 对于GFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹且合并终末期心衰的CRS患者,建议实施心肾联合移植。(2b,B)

• 对于GFR≥30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹且合并终末期心衰的CRS患者,建议实施心肾序贯移植。(2b,B)

心肾联合移植治疗效果优于单纯心脏移植。



心肾联合移植增加移植前透析或 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者生存率以及移植心脏存活时间,降低急性排斥反应治疗率和移植后新发透析依赖率,并增加新发透析依赖患者生存时间。61 410 例单独心脏移植患者和 1 507 例心肾联合移植患者回顾性队列研究结果显示,与单独心脏移植患者比较,心肾联合移植显著增加移植前透析或 $\text{eGFR} < 30$ 、 $30 \sim 44$ 、 $45 \sim 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 以及糖尿病和机械心脏支持患者生存率;显著增加移植心脏中位存活时间,显著降低移植后第 1 年急性排斥反应治疗率和移植后新发透析依赖率;显著增加新发透析依赖患者中位生存时间^[254]。

与心肾序贯移植(心脏移植后肾脏移植)比较,心肾联合移植增加死亡风险,但增加移植前 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或依赖透析患者的生存率。715 例心肾联合移植和 130 例心肾序贯移植患者的回顾性分析结果显示,与心肾序贯移植比较,心肾联合移植显著增加死亡风险($HR=4.7$, $95\%CI: 2.4 \sim 9.4$)^[255]。但是,652 例心肾联合移植和 192 例心肾序贯移植患者的回顾性分析中,心肾联合移植较心肾序贯移植显著增加移植前 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或依赖透析患者的生存率;但 $\text{eGFR} 30 \sim 44 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者中,心肾联合移植与心肾序贯移植患者的生存率无明显差别^[256]。

八、控制 CRS 的主要并发症

(一)低血压与休克

【推荐意见】

· 推荐合并低血压或休克 CRS 患者恢复 $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$ 。(1b, A)

· 推荐使用平衡晶体液、生理盐水或白蛋白溶液进行液体复苏,禁用羟乙基淀粉。(1a, A)

· 使用生理盐水时应防治高氯性代谢性碱中毒。(1b, A)

· 推荐基于液体反应性评估的目标导向液体复苏。(1a, A)

· 首选去甲肾上腺素,肾上腺素和多巴胺不作为一线药物。(1b, A)

· 建议在去甲肾上腺素基础上选择应用正性肌力药物。(5, D)

· 左西孟旦改善心功能,但左西孟旦、多巴酚丁胺与米力农治疗的全因死亡率无明显差别,且 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者禁用。(1a~1b, A)

· 对严重心源性休克患者,建议实施 ECMO 特

别是 VA-ECMO 联合 IABP 治疗(2a, B), Impella 疗效不确切(2a, B),但不推荐实施单独 IABP 治疗。(1a, A)

1. 治疗原则和血压控制靶目标:(1)治疗原则:合并低血压或休克的 CRS 患者,应暂停利尿剂、降压药物和血管扩张剂的使用;积极治疗原发疾病,包括缺血性心脏病的血运重建及脓毒症的抗感染治疗等;在监测血流动力学状态和容量负荷的基础上,有效纠正低容量状态,给予升压药物和正性肌力药物,及时放置 MCS。(2)血压控制靶目标:法国心脏病学会建议 $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$ ^[257]。6 项随机对照试验 3 690 例休克患者的荟萃分析结果显示,与低 $\text{MAP}(60 \sim 70 \text{ mmHg})$ 比较,高 $\text{MAP}(75 \sim 85 \text{ mmHg})$ 患者的最长时间随访死亡率、28~30 d 死亡率、接受 RRT、ICU 住院时间、住院时间、升压治疗时间、液体治疗总量及心律失常发生率均无明显差别^[258]。因此,建议合并低血压或休克的 CRS 患者,控制 $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$ 。

2. 复苏液体选择:推荐选择平衡晶体液、生理盐水或白蛋白溶液进行液体复苏,禁用羟乙基淀粉。生理盐水与平衡晶体液的患者死亡率、严重 AKI 或 RRT 风险无差别,但大剂量输注生理盐水可引起高氯性代谢性酸中毒。9 项随机对照试验 20 526 例危重患者的荟萃分析结果显示,平衡晶体液和生理盐水组之间的死亡率、AKI 发生率、RRT 使用率及 ICU 住院时间无明显差别^[259]。但是,47 例接受开放手术的老年患者前瞻性、随机、双盲和对照临床试验结果显示,与 $7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 输注 6% 羟乙基淀粉比较, $7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 输注生理盐水显著增加血氯升高值、剩余碱下降值以及高氯性代谢性酸中毒发生率^[260]。

羟乙基淀粉增加肾脏不良结局和死亡风险。28 项随机对照试验 10 290 例危重患者的荟萃分析结果显示,与晶体、白蛋白或明胶比较,羟乙基淀粉增加全因死亡率、AKI 发生率、RRT 率及输血治疗率,显著减少尿量^[261]。

与晶体溶液比较,淀粉溶液显著增加 RRT 风险,而白蛋白溶液或明胶溶液无明显差别。10 项随机对照试验研究 6 664 例脓毒症患者网络荟萃分析结果显示,与晶体液体比较,淀粉溶液显著增加 RRT 的风险,而白蛋白溶液或明胶溶液无明显差别;平衡晶体与生理盐水、平衡晶体与白蛋白无明显差别^[262]。

明胶溶液增加过敏反应。30 项随机对照试验



3 629 例危重患者的荟萃分析结果显示,与晶体白蛋白溶液比较,明胶溶液的全因死亡率、输血治疗率和 AKI 发生率无明显差别,但显著增加过敏反应发生率^[263]。

3. 目标导向液体复苏:以液体反应性评估为指导的目标导向治疗改善需要急性容量复苏的危重患者预后。13 项随机试验 1 652 例需要急性容量复苏的危重症患者的荟萃分析结果显示,基于液体反应性评估(心脏搏出量、脉压变化和被动抬腿/液体应激的心脏搏出量变化)的目标导向液体复苏,显著降低全因死亡风险、ICU 住院时间和机械通气时间,但肾脏并发症发生风险无明显差别^[264]。

4. 升压药物的选择:(1)心源性休克的升压药物选择:首选去甲肾上腺素,肾上腺素和多巴胺不作为一线药物^[265]。57 例急性心肌梗死后心源性休克患者的多中心、前瞻性、双盲、随机对照试验结果显示,与去甲肾上腺素比较,肾上腺素显著增加难治性心源性休克发生率以及心肌耗氧量、乳酸酸中毒和心率^[266]。1 679 例使用升压药物治疗的休克患者多中心随机对照试验中,与去甲肾上腺素($0.19 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)比较,多巴胺($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)治疗显著增加心源性休克患者 28 d 死亡率和心律失常事件发生率^[267]。(2)感染性休克的升压药物选择:首选去甲肾上腺素。32 项随机对照试验 3 544 例感染性休克患者的荟萃分析结果显示,与多巴胺比较,去甲肾上腺素显著降低全因死亡率、主要不良事件和心律失常发生风险,显著增加尿量,但去甲肾上腺素与肾上腺素、苯肾上腺素及血管加压素/特利加压素的死亡风险无明显差别^[268]。26 个中心 27 835 例感染性休克患者的回顾性队列研究结果显示,当因去甲肾上腺素短缺而使用苯肾上腺素替代期间,显著增加患者住院死亡率^[269]。4 项随机对照试验 1 453 例感染性休克患者的个体数据荟萃分析结果显示,与对照组比较,血管加压素治疗后的 28 d 死亡和严重不良事件风险无明显差别,显著降低 RRT 需求和心律失常发生率,显著增加指端缺血发生率^[270]。

5. 正性肌力药物的选择:合并低血压的心源性休克患者应首先考虑去甲肾上腺素,而不是选择正性肌力药物^[271];合并低血压/心源性休克的 CRS 患者可在应用去甲肾上腺素基础上选择多巴酚丁胺、米力农及左西孟旦,并且左西孟旦改善心功能。

192 例心源性休克患者随机双盲对照试验结果显示,与多巴酚丁胺比较,米力农的全因住院死

亡、复苏性心脏骤停、接受心脏移植或机械循环支持、非致命性心肌梗死、短暂性脑缺血发作或卒中或 RRT 的主要转归事件、全因住院死亡率、复苏性心脏骤停发生率、机械循环支持治疗率或 RRT 率均无明显差别^[181]。19 项随机对照试验 2 385 例心源性休克或低心排综合征患者的荟萃分析中,与多巴酚丁胺比较,左西孟旦显著增加心脏指数,显著降低肺毛细血管楔压,但 MAP 和患者死亡率无明显差别^[180]。需要注意的是,依据药品说明书,左西孟旦禁用于 $\text{eGFR}<30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者。

6. MCS 的应用:ECMO 及其联合 IABP 改善心源性休克患者生存率;单纯 IABP 具有血液动力学的作用,但无明显改善生存率的疗效;Impella 影响心源性休克患者生存率的疗效需要进一步验证。

13 项队列研究 3 098 例心脏骤停和 235 例急性心肌梗死后心源性休克患者的荟萃分析结果显示,与未 ECMO 治疗比较,ECMO 显著增加心脏骤停患者 30 d 和长期生存率;ECMO 较 IABP 显著增加心源性休克患者的 30 d 存活率^[272]。17 项观察性研究 3 997 例难治性心源性休克患者的荟萃分析结果显示,与单纯 ECMO 比较,ECMO 联合以 IABP 为主的左室卸载策略显著降低全因死亡率^[225]。7 项随机对照试验 790 例急性心肌梗死合并心源性休克患者的荟萃分析结果显示,与标准治疗比较,IABP 显著降低心脏指数,显著增加肺毛细血管楔压以及出血、肢体缺血的发生率,但住院死亡率和全因死亡率无明显差别^[273]。17 项观察性回顾性研究 3 933 例心源性休克患者的荟萃分析结果显示,Impella 5.0 和 Impella CP 显著降低死亡率^[274]。但是,28 304 例合并心源性休克的接受经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者中,1 680 例倾向匹配分析结果显示,与 IABP 比较,Impella 显著增加院内死亡率和院内大出血发生率^[275]。因此,Impella 的应用价值还需要进一步临床试验验证。

(二)高血压

【推荐意见】

• 推荐高血压控制的靶目标为 $<140/90 \text{ mmHg}$ 且 $\geq 120/70 \text{ mmHg}$ 。(1a, A)

• 推荐优先选择 ARNI,但是 $\text{GFR}<30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者慎用,不建议应用于 ESRD 患者;ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂、第二代二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCB)及利尿剂疗效无明显差别,均可选择性应用。(1a, A)

• 推荐睡前至少服用 1 种降压药物。(1b, A)



1. 治疗靶目标和治疗原则: (1) 治疗靶目标: 建议 CRS 患者的血压控制靶目标为 $<140/90$ mmHg 且 $\geq 120/70$ mmHg。ONTARGET 试验和 TRANSCEND 试验的合并数据分析结果显示, 与治疗过程中平均收缩压 $120\sim 140$ mmHg 比较, 收缩压 ≥ 140 mmHg 或 < 120 mmHg 的复合心血管结局、心血管死亡和全因死亡风险显著增加; 与治疗过程中平均舒张压 $70\sim 80$ mmHg 比较, 舒张压 < 70 mmHg 或 ≥ 90 mmHg 的复合心血管结局、心血管死亡、心肌梗死、心衰住院和全因死亡风险显著增加^[276]。(2) 治疗原则: 对于慢性 CRS (2、4 型) 患者, 选择口服降压药物控制血压达标; 而对于急性 CRS (1、3、5 型) 患者, 选择血管扩张剂迅速降低血压, 防止心衰的进一步恶化。

2. 降压药物的选择: 对于合并高血压的 CRS 患者降压药物的选择, 应优先选择具有心脏和肾脏保护作用而降压药物, 并应注意肾脏功能对降压药物使用的影响, 以及降压药物对肾脏功能影响和发生高钾血症等不良事件的风险。

ARNI 改善心肌重塑、心功能和肾功能的疗效优于 ACEI/ARB, 推荐优先选择 ARNI。20 项研究 (随机对照研究 4 项) 10 175 例心衰患者的荟萃分析结果证实, 与 ACEI/ARB 比较, ARNI 显著改善 HFrEF 患者 NYHA 分级, 显著增加心衰患者的 LVEF, 降低左室收缩末期容积、左室舒张末期容积、左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、左房容积和左室质量指数; 在 HFpEF 患者中, ARNI 同样显著改善左室收缩末期容积、左室舒张末期容积、左室质量指数^[144]。11 项随机对照试验 21 716 例 CKD 患者的荟萃分析显示, 与 ACEI 或 ARB 比较, ARNI 显著改善肾功能不全、eGFR 下降和血钾水平升高以及 ACR 的风险^[277]。需要注意的是, 如前述所述, $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者慎用 ARNI, 不建议 ESRD 患者应用 ARNI。

ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂、CCB 及利尿剂降低心血管事件和死亡率的疗效无明显差别。11 项随机对照试验 1 856 例接受透析治疗患者的荟萃分析结果显示, 与安慰剂或其他血管活性药物比较, ARB 显著降低心衰风险, 但心肌梗死、脑卒中、心血管死亡和全因死亡率无明显差异^[278]。26 项随机对照试验 152 290 例 CKD 患者的荟萃分析结果显示, ACEI 与利尿剂或 β 受体阻滞剂、CCB 与利尿剂或 β 受体阻滞剂以及 ACEI 与 CCB 之间的主要心血管事件无明显差别^[279]。

尽管 2022 AHA/ACC/HFSA 心衰管理指南不推

荐二氢吡啶类 CCB 治疗心衰^[133]; 但是 18 项随机、双盲、安慰剂对照试验荟萃分析结果显示, 第二代二氢吡啶类 CCB 轻微但显著增加慢性心衰患者的心脏指数、LVEF 和运动平板试验时间, 不增加去甲肾上腺素水平和患者死亡率, 可以安全地用于心衰患者^[280]。

3. 降压药物的服用方式: 建议睡前至少服用 1 种降压药物。661 例 CKD 患者 5.4 年中位随访的随机开放标签试验中, 与觉醒时服用所有降压药物比较, 睡前服用至少 1 种降压药物显著降低包括死亡、心肌梗死、心绞痛、血运重建、心衰、下肢动脉阻塞、视网膜动脉阻塞和脑卒中的复合心血管事件以及心血管死亡、心肌梗死和脑卒中的主要终点事件的风险, 显著降低心衰发生率, 显著增加动态血压控制率和尿白蛋白排泄率降低的患者比例^[281]。

4. 血管扩张剂: 详见“四、改善心脏功能, 延缓肾脏功能进展”中的“6. 血管扩张剂”。

(三) 铁缺乏和贫血

【推荐意见】

· 铁缺乏增加心衰患者死亡风险, 静脉铁剂治疗可改善心功能, 但口服铁剂无疗效; 推荐合并铁缺乏的 CRS 患者给予静脉铁剂治疗。(1a~1b, A)

· 不建议对于 $\text{Hb} \geq 90 \text{ g/L}$ 的 CRS 患者给予红细胞生成刺激素 (ESAs) 治疗。(1b, A)

· 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 减少主要心血管事件不优于 ESAs, 并且缺乏心衰患者的临床应用证据, 建议选择性应用。(1a, A)

1. 铁缺乏: (1) 铁缺乏不仅是 CKD 患者也是心衰患者的常见合并疾病, 增加死亡风险。1 506 例慢性心衰患者队列中, 铁缺乏 (铁蛋白 $< 100 \mu\text{g/L}$ 或铁蛋白 $100\sim 299 \mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度 $< 20\%$) 患病率 50%; 校正各种混杂因素后, 铁缺乏显著增加全部患者、贫血患者和非贫血患者的全因死亡风险, 而贫血与全因死亡风险无显著相关^[282]。(2) 静脉注射铁剂显著增加贫血治疗效果, 显著改善心衰, 降低心血管住院风险, 而口服铁剂不改善心衰, 但全因死亡率无明显获益。24 项随机对照试验 3 187 例 3~5D 期 CKD 患者的荟萃分析结果显示, 与口服铁剂比较, 静脉注射铁剂显著增加 3~5 期 CKD 和 5D 期 CKD 的 Hb 升高 $> 10 \text{ g/L}$ 患者比例; 全因死亡率和严重不良反应发生率无明显差别^[283]。15 项随机安慰剂对照试验 1 627 例慢性心衰患者的荟萃分析结果显示, 与安慰剂比较, 补充铁剂显著降低



心血管住院风险以及 NYHA 分级和明尼苏达州心衰患者生活问卷评分,显著增加 LVEF、6 min 步行距离、EQ-5D 生活质量评分和患者整体评估(PGA)量表评分,但全因死亡或心血管死亡以及不良事件或严重不良事件无明显差别^[284]。225 例合并铁缺乏的 LVEF<40% 的 HFrEF 患者的双盲、安慰剂对照随机临床试验结果显示,与安慰剂比较口服多糖铁 16 周时峰值摄氧量(VO_2)变化、6 min 步行距离、NT-proBNP 水平以及 KCCQ 评分无明显差别^[285]。2021 ESC 急性和慢性心衰诊断和治疗指南建议:LVEF≤50% 合并铁缺乏(血清铁蛋白<100 ng/ml 或血清铁蛋白 100~299 ng/ml,且 TSAT<20%)的患者应考虑静脉补充铁剂,以降低心衰住院的风险^[43]。

2. 贫血治疗:(1)EASs:虽然 13 项随机对照试验 3 172 例心衰患者的荟萃分析结果显示,与对照组比较,ESAs 显著改善 NYHA 分级和明尼苏达生活质量评分,但显著增加血栓栓塞事件风险^[286]。但是,中国肾性贫血诊治临床实践指南不建议 Hb>90 g/L 合并心衰 CKD 患者使用 ESAs 治疗^[287]。2021 ESC 急性和慢性心衰诊断和治疗指南建议:无其他适应证的情况下,不推荐使用 ESAs 治疗心衰贫血^[43]。319 例 LVEF≤40% 伴有心衰症状、Hb>90 g/L 且≤125 g/L 患者的随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,与安慰剂比较,达贝泊汀 α 显著增加 Hb 水平,但运动持续时间、NYHA 分级或生活质量评分以及全因死亡率或首次心衰住院风险无明显差别^[288]。(2)HIF-PHI:HIF-PHI 减少主要心血管事件不优于 ESAs。4 项随机对照研究 4 714 例维持性透析患者的数据汇总分析结果显示,与 ESAs 比较,罗沙司他的主要心血管不良事件(MACE)和 MACE+事件的风险无明显差别^[289]。2 项随机对照试验 3 476 例非透析 CKD 患者的汇总数据分析结果显示,与达依泊汀 α 比较,伐度司他显著增加 MACE 风险^[290]。2 项随机对照试验 3 923 例透析患者的汇总数据分析结果显示,与达依泊汀 α 比较,伐度司他治疗新导入透析患者和维持性透析患者的首次 MACE 风险无明显差别^[291]。目前缺乏 HIF-PHI 治疗心衰患者贫血的临床证据。

(四)CKD-MBD

【推荐意见】

· 维生素 D 改善心衰患者的心功能,降低 CKD 患者尿蛋白和死亡风险;推荐用于合并 CKD-MBD 的 CRS 患者治疗。(1a, A)

· 司维拉姆有效降低血磷和高钙血症风险,并

且较钙剂降低死亡风险;推荐用于合并高磷血症的 CRS 患者治疗。(1a, A)

· 碳酸镧较钙剂有效降低血磷和高钙血症风险,但增加心血管死亡率和继发性甲状旁腺功能亢进发生率,CRS 患者应谨慎应用。(1a~1b, A)

· 口服枸橼酸铁有效降低血磷和血钙水平,并且改善贫血和增加血清碳酸氢盐水平,推荐用于合并高磷血症的 CRS 患者治疗。(1a, A)

· 拟钙剂有效降低血清 iPTH 和 FGF-23 水平,但不改善心血管结局,合并 CKD-MBD 的 CRS 患者可选择应用。(1a, A)

· 与药物治疗比较,甲状旁腺切除显著降低全因死亡和心血管死亡风险,推荐合并 CKD-MBD 且符合手术适应证的 CRS 患者实施甲状旁腺切除治疗。(1a, A)

1. 维生素 D 及其类似物:补充维生素 D 可降低慢性心衰患者的炎症水平,改善心脏功能,提高生活质量。10 项随机对照试验 1 125 例慢性心衰患者的荟萃分析结果显示,与对照组比较,补充维生素 D 改善健康相关生活质量,显著降低 CRP 水平,全因死亡率、NT-proBNP 或 BNP、6 min 步行距离无明显差别^[292]。13 项试验 1 215 例慢性心衰患者的荟萃分析结果显示,维生素 D 显著增加 LVEF^[293]。

维生素 D 治疗可减少 CKD 患者尿蛋白,降低全因死亡和心血管死亡风险。6 项随机对照试验 688 例合并蛋白尿的 CKD 患者的荟萃分析结果显示,活性维生素 D 类似物显著减少尿蛋白,显著增加尿蛋白降低≥15% 患者比例^[294]。20 项队列研究 491 857 例 CKD 患者的荟萃分析结果显示,活性维生素 D 显著降低全体患者以及非透析 CKD 和透析患者的全因死亡和心血管死亡风险^[295]。

2. 磷结合剂:77 项随机对照试验 12 562 例 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,盐酸/碳酸司维拉姆、碳酸镧、钙剂(碳酸钙、醋酸钙)、铁剂(枸橼酸铁、氢氧化铁等)、碳酸镁及考来替兰、烟酸显著降低血磷水平,但全因死亡率或心血管事件无明显差别;与钙剂比较,司维拉姆显著降低全因死亡风险,而碳酸镧、铁剂和考来替兰无明显差别,司维拉姆和碳酸镧显著降低高钙血症风险^[296]。2 309 例维持性 HD 患者的开放标签、随机、平行组临床试验中,与碳酸钙比较,碳酸镧的复合心血管事件发生率、全因死亡率及髌部骨折发生率无明显差别,但显著增加心血管死亡率和继发性甲状旁腺功能亢进发生率^[297]。16 项试验 3 085 例 CKD 患者



的荟萃分析结果显示,与其他磷结合剂(醋酸钙、碳酸钙、盐酸/碳酸司维拉姆、碳酸镧)比较,枸橼酸铁显著降低血磷和血钙水平,显著增加 Hb 和红细胞比积以及血清碳酸氢盐水平^[298]。

3. 拟钙剂:拟钙剂有效降低血清甲状旁腺激素(PTH)水平,但不改善心血管结局。36 项随机对照试验 11 247 例合并继发性甲状旁腺功能亢进 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,拟钙剂显著增加 PTH 达标率,但全因死亡率、心血管死亡率、心衰发生率或骨折风险无明显差别^[299]。

4. 甲状旁腺切除术:甲状旁腺切除降低继发性甲状旁腺功能亢进 CKD 患者的全因或心血管死亡风险。13 项队列研究 22 053 例(10 052 例甲状旁腺切除,12 001 例药物治疗)合并继发性甲状旁腺功能亢进 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与药物治疗比较,甲状旁腺切除显著降低全因死亡和心血管死亡风险^[300]。

(五)高钾血症

【推荐意见】

· ACEI、ARB、ARNI 和 MRA 均增加高钾血症的风险;而 SGLT-2 抑制剂降低严重高钾血症发生率,推荐应用于 CRS 治疗。(1a, A)

· 推荐聚苯乙烯磺酸钙、环硅酸锆钠或 Patiromer 治疗合并高钾血症的 CRS 患者。(1b, A)

· 对于服用 RAAS 抑制剂且具有高钾血症高危风险的 CRS 患者,推荐联合服用环硅酸锆钠或 Patiromer。(1b, A)

1. 不同抗心衰药物对血钾的影响:ACEI、ARB、ARNI 和 MRA 等抗心衰药物均具有发生高钾血症的风险,且联合应用进一步增加高钾血症风险。11 项随机对照试验 21 716 例 CKD 患者的荟萃分析显示,与 ACEI 或 ARB 比较,ARNI 的高钾血症发生风险无明显差异^[277]。荟萃分析结果证实 MRA 显著增加高钾血症风险^[148]。多项荟萃分析结果表明,与 ACEI 或 ARB 比较,ACEI 联合 ARB 显著增加血钾水平和高钾血症发生率^[139-140];ACEI/ARB 联合 MRA 显著增加血钾水平和高钾血症风险^[156];阿利吉伦联合 ACEI/ARB 显著增加高钾血症风险^[158]。

SGLT-2 抑制剂降低严重高钾血症的风险。6 项随机、双盲、安慰剂对照试验 49 875 例合并高危心血管风险的 2 型糖尿病或 CKD 患者个体数据的荟萃分析结果显示,SGLT-2 抑制剂显著降低严重高钾血症(血钾 ≥ 6.0 mmol/L)的风险,显著降低 eGFR ≤ 60 ml $\cdot$ min $^{-1}$ ·(1.73 m 2) $^{-1}$ 、使用或未使用

RAAS 抑制剂、使用或未使用利尿剂及未使用 MRA 患者的严重高钾血症风险,且没有增加低钾血症(血钾 ≤ 3.5 mmol/L)风险^[301]。因此,对于合并高钾血症及其高危风险的 CRS 患者,SGLT-2 抑制剂是较佳选择。

2. 高钾血症的治疗:(1)常规治疗:①急性高钾血症的治疗:对于存在心电图明显改变和严重肌肉无力的急性高钾血症患者应进行紧急治疗^[302],包括:a.缓慢静脉注射钙制剂,但使用洋地黄类药物的患者禁用;b.静脉滴注胰岛素葡萄糖溶液;c.静脉滴注碳酸氢钠溶液;d.静脉注射袢利尿剂;e.血钾 ≥ 6.5 mmol/L 的患者应紧急 HD 治疗。②慢性高钾血症的治疗:合并慢性轻中度高钾血症患者,首先应检查患者服用的药物,停用非甾体抗炎药和中药;其次在控制饮食中钾元素摄入的基础上,服用非保钾利尿剂;如果高钾血症不能及时有效控制,应暂停 ACEI、ARB、ARNI 及 MRA 类药物。合并慢性严重高钾血症(血钾 ≥ 6.0 mmol/L)患者,应立即停用 ACEI、ARB、ARNI 及 MRA 类药物,并参照急性高钾血症进行治疗。(2)钾结合剂:①聚苯乙烯磺酸钠与聚苯乙烯磺酸钙:聚苯乙烯磺酸钠与聚苯乙烯磺酸钙均可有效降低血钾,且聚苯乙烯磺酸钙较聚苯乙烯磺酸钠治疗透析前高钾血症更安全,不引起甲状旁腺功能亢进或容量过载。20 例合并高钾血症(血钾 > 5.0 mmol/L)透析前 CKD 患者随机交叉对照试验中,聚苯乙烯磺酸钠与聚苯乙烯磺酸钙 4 周治疗后均显著降低血钾水平,但 2 组间无明显差别;与聚苯乙烯磺酸钠比较,聚苯乙烯磺酸钙组的血钙和血镁水平显著升高,iPTH 水平显著降低;血钠、心房钠尿肽和碳酸氢盐水平显著降低^[303]。②环硅酸锆钠:环硅酸锆钠不仅快速降低血钾,而且可有效维持服用 RAAS 抑制剂的心衰患者的正常血钾水平。753 例高钾血症患者的多中心、双盲、随机对照试验结果显示,与安慰剂比较,环硅酸锆钠显著降低服药后 48 h 的血钾水平;12 d 维持治疗期间维持正常血钾水平显著优于安慰剂^[304]。87 例心衰患者随机安慰剂对照试验中,尽管 RAAS 抑制剂的剂量保持不变,但服用环硅酸锆钠 4 周治疗期间的维持正常血钾比例较安慰剂组显著增加^[305]。③无钠非吸收钾粘合剂——Patiromer:Patiromer 可有效长期维持服用 RAAS 抑制剂的心衰患者的正常血钾水平,增加 RAAS 维持治疗率。107 例服用 1 种以上 RAAS 抑制剂的 3~4 期 CKD 患者随机安慰剂对照研究结果显示,8 周随访期间



Patiromer 较安慰剂显著降低高钾血症的复发率,显著增加 RAAS 抑制剂维持治疗率^[306]。

九、CRS 的多学科联合治疗

【推荐意见】

- 多学科联合治疗降低心衰、透析和危重患者死亡风险,提高肾移植手术率;推荐组建多学科团队联合治疗 CRS。(2b,B)

- 多学科联合治疗团队的关键是专业知识的融会贯通,形成 CRS 临床诊疗的团队力量。(5,D)

- 应避免不同专业人员各行职责,独自诊疗。(1b,A)

(一)多学科团队的组建与职能

1. 多学科团队的组建:CRS 多学科团队包括心脏病学、肾脏病学、重症医学、急诊医学、老年医学、内分泌与代谢学、器官移植学、临床药理/药剂学、护理学、营养学、心理/精神病学、康复医学以及影像医学等多种专业学科,成员包括医师、护士、行政协调人员以及患者及其家属。

2. 多学科团队的职能:多学科团队应集体评估 CRS 患者病情,提出诊断意见和治疗决策,具体包括:(1)明确 CRS 及其并发症和合并疾病的诊断;(2)明确 CRS 病情及其进展;(3)提出 CRS 及其并发症与合并疾病的个体化最佳治疗方案;(4)评估心脏辅助器械或血液净化治疗的适应证与禁忌证;(5)评估心脏和(或)肾脏移植的适应证与禁忌证;(6)合作完成心脏辅助器械或血液净化治疗;(7)评估与防治药物治疗或医疗器械治疗的并发症;(8)提出 CRS 患者营养、心理及康复治疗方

案;(9)协调 CRS 患者门诊、急诊与住院治疗;(10)与患者及其家属密切沟通,并完成宣教和培训。

3. 多学科团队力量的形成:多学科联合治疗团队的关键是各专业人员的相互学习和各专业知识的融会贯通,多学科联合治疗团队应定期集中学习各学科相关知识,形成 CRS 临床诊疗的团队力量;多学科联合治疗团队应避免各专业人员的各行其是,而是提出 CRS 患者个体化的综合诊疗决策。

4. 多学科联合治疗的临床疗效:(1)多学科联合治疗可减少心衰患者住院率,降低不良事件发生率,提高等待肾移植患者的肾移植率。54 项老年心衰患者临床试验荟萃分析中,与常规治疗比较,多学科疾病管理计划显著降低心衰或心血管疾病再入院、全因再住院以及再住院或死亡合并事件的风险^[307]。207 例合并高危心血管风险等待肾移植患者的观察性研究中,接受心肾多学科诊疗模式患

者的肾移植手术率显著增加^[308]。(2)多学科联合治疗改善透析患者的生存。288 例接受肾脏病专科治疗时间超过 3 个月的 CKD 患者观察性队列研究中,与标准治疗比较,多学科联合治疗显著增加透析导入时 Hb、血清白蛋白及血钙水平,并且 Hb 水平增加持续至透析后 12 个月,显著降低全因死亡风险^[309]。

(二)CRS 患者的营养治疗

【推荐意见】

- 补充蛋白质可改善心衰患者的血管功能和运动能力,改善透析患者的营养不良,推荐 CRS 患者适当补充优质蛋白。(1b~2a,A)

- 补充多不饱和脂肪酸降低心衰患者的微炎症水平,改善心脏功能,降低透析患者的心血管事件,推荐 CRS 患者适当补充多不饱和脂肪酸。(1a,A)

- 补充辅酶 Q10、维生素 C、维生素 B 和维生素 D 改善心衰患者的心血管功能,建议 CRS 患者适量补充多种维生素。(2b,B)

营养治疗是 CRS 治疗的重要组成部分。营养治疗可改善心脏功能,延缓肾衰竭进展。

补充蛋白质可改善心衰患者的全身微血管功能和运动能力,改善透析患者的营养不良。15 例心衰患者的随机、盲法、安慰剂对照临床试验结果显示,补充乳清蛋白改善内皮依赖性和非依赖性微血管舒张^[310]。20 例慢性心衰患者随机对照试验中,补充乳清肽和支链氨基酸显著增加峰值 VO_2 和 6 min 步行距离^[311]。22 项试验 1 278 例维持性透析(79% HD, 21% PD)患者的荟萃分析结果显示,口服蛋白质营养补充剂显著增加平均血清白蛋白、血清前白蛋白水平和臂中肌围^[312]。

补充多不饱和脂肪酸可降低心衰患者的微炎症水平,改善心脏功能,降低透析患者的心血管事件。7 项随机对照试验 465 例慢性心衰的荟萃分析结果显示,补充鱼油显著降低 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 的水平^[313]。7 项试验随机对照试验 825 例慢性心衰的荟萃分析结果显示,补充鱼油显著增加 LVEF,显著减少左室收缩末期容积^[314]。7 项随机对照试验 724 例透析患者的荟萃分析结果显示,补充多不饱和脂肪酸显著降低心血管事件^[315]。

补充辅酶 Q10、维生素 B、维生素 D 可以改善心衰患者的心脏功能,补充维生素 C 显著改善内皮功能。13 项随机对照试验 395 例心衰患者的荟萃分析结果显示,补充辅酶 Q10 显著增加 LVEF,显著降



低 NYHA 分级^[316]。2 项随机、双盲、安慰剂对照试验 38 例心衰患者的荟萃分析结果显示,补充硫酸胺素显著增加 LVEF^[317]。7 项随机对照试验 465 例心衰患者的荟萃分析结果显示,补充维生素 D 显著降低左室舒张末期内径,显著增加 LVEF^[318]。4 项随机对照试验 95 例心衰患者的荟萃分析结果显示,补充维生素 C 显著改善内皮功能^[319]。

(三)CRS 患者的运动康复

【推荐意见】

· 基于运动的心脏康复改善心衰和 CKD 患者的心脏功能、运动能力、生活质量和抑郁症状,减少 ICD 电击发生率,推荐慢性 CRS(2、4 型)患者在康复师参与下进行运动康复。(1a, A)

1. 运动康复对心衰患者的疗效

(1) 基于运动的心脏康复治疗可以改善心衰患者的运动能力和生活质量,降低死亡率:44 项随机对照试验 5 783 例心衰患者的荟萃分析结果显示,与对照组比较,基于运动的心脏康复改善长期 1 年以上随访的全因死亡率,显著降低总体住院率和心衰住院率,显著改善明尼苏达心衰生活质量评分和健康相关生活质量评分^[320]。

(2) 运动可改善接受心脏辅助器械治疗的心衰患者的心脏功能、运动能力和生活质量,减少 ICD 电击发生率:7 个随机对照试验 235 例接受 CRT 的心衰患者的荟萃分析结果显示,6 个月的轻中度运动锻炼显著增加最大运动负荷、运动持续时间、VO₂ 峰值及 LVEF,显著改善明尼苏达州心衰患者生活问卷评分^[321]。16 项试验(9 项随机和 7 项非随机)2 547 例接受 ICD 或 CRT-D 治疗的心衰患者的荟萃分析结果显示,运动干预显著降低 ICD 电击发生率,显著改善 VO₂ 峰值^[322]。

(3) 运动训练能显著降低心衰患者的抑郁症状:19 项随机对照试验 3 447 例合并抑郁症的心衰患者的荟萃分析结果显示,运动训练显著减轻抑郁症状,并且不受患者的年龄、心功能状态和运动形式与运动持续时间的影响^[323]。

2. 运动康复对 CKD 患者的疗效:运动康复改善 CKD 运动能力、心肺功能和生活质量,并减少抑郁和焦虑症状,且不影响 CKD 患者的尿蛋白、肾功能和血压。21 项随机对照试验 727 例非透析 CKD 患者的荟萃分析结果显示,运动干预显著增加峰值 VO₂、6 min 步行距离和二头肌卷曲重复次数;显著改善肾脏疾病生活质量评分和 SF-36 生活质量评分,而 eGFR、蛋白尿、收缩压和舒张压无明显差

别^[324]。8 项随机对照试验 376 例 CKD 患者的荟萃分析结果显示,与常规教育训练的阳性对照组和久坐的阴性对照组比较,运动锻炼组抑郁评分和焦虑评分显著改善^[325]。

(四)CRS 患者的心理治疗

【推荐意见】

· 认知行为疗法改善心衰和 CKD 患者的抑郁症状,改善生活质量;推荐认知行为疗法治疗合并抑郁症的 CRS 患者,而非药物治疗。(1a, A)

21 项随机对照试验 4 563 例合并抑郁症心衰患者的网络荟萃分析结果显示,与安慰剂或常规标准护理比较,运动疗法和认知行为疗法显著减轻抑郁症状,但抗抑郁药无明显疗效^[326]。8 项随机对照试验 540 例维持性 HD 患者的荟萃分析结果显示,与对照组比较,认知行为疗法显著改善抑郁、焦虑和生活质量^[327]。

(五)CRS 患者的安宁缓和医疗

【推荐意见】

· 预定医疗照护计划减少晚期心衰患者抑郁症状,改善生活质量,增加生存时间,减少住院率,推荐临床应用。(1a~2b, A)

安宁缓和医疗是一个多学科的护理提供系统,旨在预测、预防和管理严重疾病患者身体、心理、社会和精神上的痛苦,优化患者及其家属和护理者的生活质量^[328]。

预定医疗照护计划(ACP)是目前广泛推荐采用的晚期心衰患者的安宁缓和医疗方案。3 项随机对照试验 278 例晚期心衰患者的荟萃分析结果显示,提前护理计划显著降低改善抑郁症状^[329]。14 项随机对照试验 2 924 例晚期心衰患者的荟萃分析结果显示,提前护理计划显著增加心衰患者生活质量、患者对临终关怀满意度和临终沟通质量^[330]。540 例心衰患者的回顾性队列研究结果显示,临终关怀增加患者生存时间^[331]。6 项随机对照试验 3 306 例晚期心衰患者的荟萃分析结果显示,姑息治疗显著减少住院率^[332]。

十、CRS 的分层阶梯治疗模式

【推荐意见】

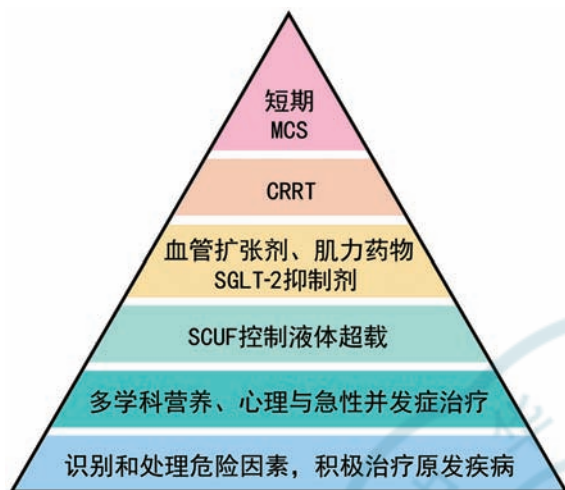
· 建议首先区分急性 CRS 或慢性 CRS,然后采取不同的阶梯治疗模式,有序实施上述治疗方案。(5, D)

(一)急性 CRS(1、3、5 型 CRS)的阶梯治疗模式

包括:(1)识别和处理危险因素,积极治疗原发疾病;(2)多学科合作,进行营养治疗、心理治疗与



防治急性并发症;(3)使用缓慢持续超滤治疗控制液体超载;(4)应用血管扩张剂、肌力药物和(或)SGLT-2 抑制剂;(5)CRRT;(6)置入短期MCS(图2)。



注:CRS为心肾综合征;MCS为机械循环辅助装置;CRRT为连续性肾脏替代治疗;SGLT-2为钠-葡萄糖协同转运蛋白2;SCUF为持续超滤

图2 急性CRS的分层阶梯治疗模式

(二)慢性CRS(2、4型CRS)阶梯治疗模式

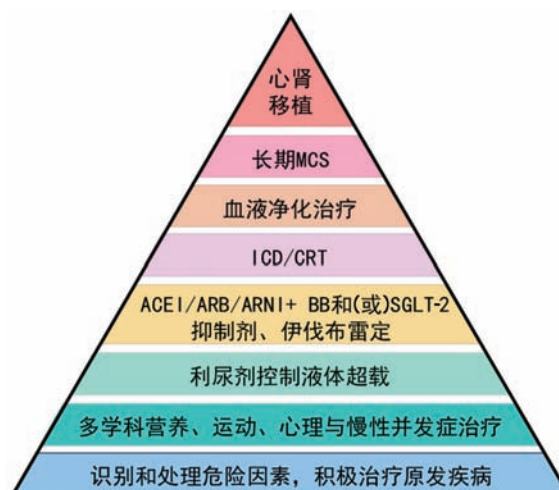
包括:(1)识别和处理危险因素,积极治疗原发疾病;(2)多学科合作,进行营养治疗、运动康复、心理治疗与防治慢性并发症;(3)应用利尿剂控制液体超载;(4)使用ACEI/ARB/ARNI联合 β 受体阻滞剂和(或)SGLT-2抑制剂、伊伐布雷定进行心衰治疗;(5)及时植入ICD和(或)CRT;(6)血液净化治疗,依据患者心血管稳定性选择HD、血液滤过、HDF或PD治疗;(7)置入长期MCS;(8)心脏、肾脏移植,心肾序贯或联合移植(图3)。

第五部分 特殊人群CRS治疗

一、儿童CRS

(一)儿童CRS的临床特征

引起儿童CRS的原发疾病,与成人CRS存在显著差异。242例前瞻性队列研究中,导致儿童CRS的心脏疾病第1位是心肌炎(40.7%),其次为先天性心脏病(25.9%)、风湿性心脏病(18.5%)和扩张型心肌病(7.4%);与CRS相关的肾脏疾病为急性肾小球肾炎(100%);导致CRS的主要系统性疾病为脓毒症(53.8%)、疟疾(23.1%)、恙虫病(7.7%)和急性胃肠炎(3.8%)^[333]。101例AKI患儿的回顾性



注:CRS为心肾综合征;MCS为机械循环辅助装置;ICD为植入式心律转复除颤器;CRT为心脏再同步治疗;ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB为血管紧张素受体拮抗剂;ARNI为血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;BB为 β 受体阻滞剂;SGLT-2为钠-葡萄糖协同转运蛋白2

图3 慢性CRS的分层阶梯治疗模式

分析中,70%的3型CRS原发疾病为急性肾小球肾炎,5型CRS主要原发疾病中54.0%为疟疾,29.7%为脓毒症^[334]。此外,法布里病、杜氏肌营养不良等遗传性疾病也是儿童5型CRS的病因^[335-336]。

CRS患儿生存时间显著缩短。接受心脏移植患儿CKD患病率在5年时为4%,10年时为10%;10%的心脏移植患者在移植后15年内需要慢性透析或肾移植^[337]。与美国普通儿童比较,接受透析治疗的患儿发生全因心血管疾病死亡风险高出10~30倍,比同龄同族的美国普通人群寿命减少40~50岁,而接受移植患儿比同龄同族的美国普通人群寿命减少20~25岁^[336]。

(二)儿童CRS的诊断

【推荐意见】

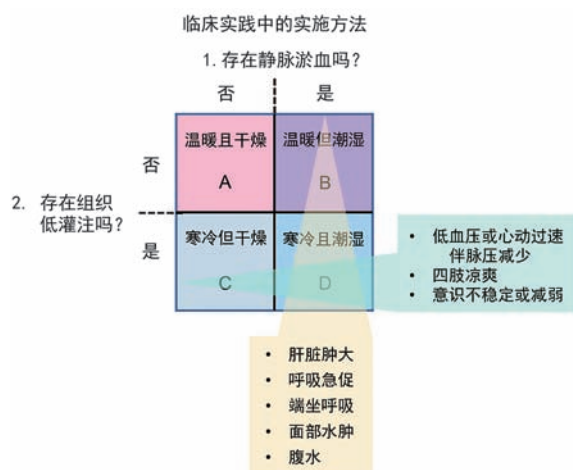
· 儿童CRS诊断标准和流程同成人CRS。(D,5)

· 建议原因不明的心肌病患儿进行代谢和(或)基因检测。(D,5)

· 建议疑似心衰患儿进行诊断性检测,以评估治疗的需求。(D,5)

心衰患儿可能同时存在结构性先天性心脏病以及同时存在肺循环和全身血循环的灌注不足,并且遗传性和(或)代谢性疾病在心衰患儿中较为常见,因此对原因不明的心肌病患儿应进行代谢和(或)基因检测;并且疑似心衰患儿通常需要进行诊断性检测,以评估治疗的需求(图4)^[338]。



图4 心力衰竭患儿诊断性检测流程^[337]

(三) 儿童 CRS 的治疗

【推荐意见】

• 儿童 CRS 总体治疗原则和治疗药物同成人 CRS。(D,5)

• 使用利尿剂治疗时,需要实时/定期评估疗效和不良反应。(D,5)

• 推荐 ACEI/ARB 及其联合 β 受体阻滞剂或 MRA 治疗杜氏肌营养不良导致的 5 型 CRS,但应检测肾功能和血钾。(B,2b)

• 对于合并严重心衰的 CRS 患儿,推荐使用连续流装置 HeartMate II 和 HeartMate III。(B,2a)

• 建议符合心脏移植适应证的患儿应尽早实施心脏移植(5,D);ABO 血型不合的婴儿心脏移植不影响心脏移植的预后(2a,B)。

• 生长激素不仅促进生长,而且改善心脏功能,推荐对合并持续性生长衰竭的 CRS 患儿给予生长激素治疗。(2a,B)

• 早期 PD 有利于改善 CRS 患儿预后,建议 CRS 患儿应用。(2a,B)

• CRRT 更有利于实现液体平衡和营养支持,推荐急性 CRS 患儿实施 CRRT。(2a,B)

• 推荐患有不可逆肾衰竭的患儿尽早进行人类白细胞抗原(HLA)匹配肾脏移植。(2a~2c,B)

1. 治疗原则:儿童 CRS 治疗原则和治疗药物总体上同成人 CRS(见第四部分 CRS 治疗)。但儿童 CRS 应积极治疗导致 CRS 的心脏病和肾脏疾病,并且先天性心脏病的患儿应尽快实施心脏手术矫正或心脏移植,出现不可逆性肾衰竭患儿应提前进行肾脏移植。同样,建议组建包括儿童肾脏科、心脏科、重症医学科、遗传代谢科等多学科诊疗

团队^[339]。

2. 儿童心衰药物治疗:(1)儿童抗心衰治疗的特殊性:准确评估儿童容量超载较为困难:①婴幼儿难以准确测量尿量;②全身静脉压升高时儿童可能不会出现颈静脉扩张,特别是上腔静脉与肺动脉直接吻合的先天性心脏病患儿;③单心室或全身右室先天性心脏病患儿的 BNP 和 NT-proBNP 的诊断标准尚不明确^[340]。因此,利尿剂疗效和不良反应需要实时/定期评估。杜氏肌营养不良导致的 5 型 CRS 治疗:推荐 ACEI/ARB 及其联合 β 受体阻滞剂或 MRA 治疗。668 例 8~13 岁左室功能正常的杜氏肌营养不良患儿注册研究中,ACEI 预防性治疗显著降低全因死亡率和心衰住院率^[341]。104 例杜氏肌营养不良患者回顾性分析结果显示,与治疗前 4 年间 LVEF 平均下降率 1.5%/年比较,ACEI 联合 β 受体阻滞剂治疗后 4 年间 LVEF 平均下降率为 0.9%/年($P=0.01$)^[342]。(2)心衰患儿的辅助循环装置治疗:目前心衰患儿常用的心脏辅助装置是 BerlinEXCOR 脉动流装置以及连续流装置 HeartMate II 和 HeartMate III;推荐使用连续流装置 HeartMate II 和 HeartMate III。12 项试验荟萃分析结果显示,与 HeartMate II 和 HeartMate III 比较,BerlinEXCOR 显著增加血栓形成和死亡风险^[343]。(3)儿童心脏移植:符合心脏移植适应证的患儿应尽早实施心脏移植,并且 ABO 血型不合的婴儿心脏移植不影响移植后存活率、排斥反应发生率或术后住院时间。1 368 例年龄<1 岁的心脏移植患儿的贝叶斯加性回归树分析结果显示,与 ABO 血型匹配比较,ABO 血型不匹配的累积生存率和移植物存活率以及心脏移植后 1、5 和 10 年生存率无明显差别;急性排斥反应发生率和平均住院时间无明显差别^[344]。

3. 儿童肾衰竭治疗的特殊性:治疗儿童肾脏疾病的药物与成人无明显差别,但应关注药物对儿童生长发育的影响;3~5 期 CKD、接受透析或肾脏移植的儿童,充分治疗解决其他影响肾脏衰竭风险因素后,并且评估儿童具有生长潜力,应给予生长激素治疗^[345]。12 项试验(4 项开放研究,8 项盲法、随机、安慰剂对照试验)195 例慢性心衰患者的荟萃分析结果显示,生长激素显著增加室间隔厚度、左室后壁厚度、LVEF、运动时间和 VO_2 ,显著降低左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、左室收缩末期腔室压力、全身血管阻力和 NYHA 分级^[346]。

由于血管通路和医疗器械的限制,PD 在儿童



急性 CRS 中应用更为普遍;早期 PD 有利于改善 CRS 患儿预后。146 例心脏手术后需要 PD 的新生儿和婴儿回顾性队列研究结果显示,与延迟 PD(手术第 2 天或之后开始)比较,调整混杂因素后,早期 PD 显著降低死亡率^[347]。

但是,有条件时应建议急性 CRS 患儿实施 CRRT。34 例心脏手术后患儿研究显示,17 例接受 PD,8 例接受连续动脉-静脉血液滤过(CAVH),9 例接受 CVVH;CAVH 或 CVVH 较 PD 显著增加净负液体平衡以及血清尿素和血肌酐降低^[348]。

4. 肾脏移植:肾脏移植患儿生存时间显著长于透析治疗患儿。根据美国肾脏数据系统数据,2006—2008 年 0~19 岁接受透析治疗患儿的死亡率为 35.6/1 000 患者年,而接受肾移植患儿死亡率为 3.5/1 000 患者年^[337]。

推荐 CRS 患者实施 HLA 匹配肾脏移植。18 项队列研究 26 018 例肾移植患儿的荟萃分析结果显示,与 0~1 HLA-DR 错配比较,2 个错配 1、3、5 和 10 年的移植物失功风险显著增加;对于 HLA-A+B,与 0~1 不匹配比较,2~4 不匹配的 5 年移植物失功风险显著增加,与 0~2 不匹配比较,3~4 不匹配的 5 年移植物失功风险显著增加^[349]。

二、妊娠相关 CRS

妊娠相关 CRS 包括 CRS 女性患者妊娠,心脏病或肾脏疾病女性患者因妊娠导致心脏功能或肾脏功能恶化发生 CRS,既往无心脏病或肾脏疾病女性妊娠期间发生妊娠高血压或围产期心肌病等导致的 CRS。

(一)妊娠相关 CRS 的临床特征

1. 心脏病患者妊娠的临床特征:伴有心脏病的女性可以完成妊娠,但加重心衰的进展,并影响孕妇和胎儿/新生儿结局。34 项研究 2 770 例先天性心脏病女性 3 491 例次妊娠的荟萃分析结果显示,0.67% 的患者妊娠期间死亡,5.58% 的患者出现心律失常,3.68% 的患者出现心衰,10.82% 的患者出现妊娠高血压,9.9% 的患者产后出血;28.49% 的患者剖宫产,17.40% 的患者早产,4.89% 的患者终止妊娠;17.29% 为小于胎龄儿,2.15% 新生儿死亡;随着妊娠女性心脏病严重程度增加,心律失常和心衰、剖宫产、早产和小于胎龄儿发生率显著增加^[350]。9 585 例复发性先兆子痫患者的荟萃分析结果显示,心衰显著增加复发性先兆子痫风险^[351]。

2. 肾脏疾病患者妊娠的临床特征:CKD 增加妊娠期不良母婴结局的风险;妊娠不引起肾脏疾病进

展,但不良妊娠结局增加 CKD 和 ESRD 的风险。23 项研究 506 340 例孕妇荟萃分析结果显示,CKD 显著增加孕妇先兆子痫、早产、小于胎龄/低出生体重、剖宫产以及妊娠失败的风险;随访 5 年(IQR 5~14.7 年)期间,与未妊娠 CKD 患者比较,妊娠 CKD 患者的血肌酐倍增、eGFR 或肌酐清除率降低>50% 和 ESRD 的复合肾脏事件发生率无明显差别^[352]。23 项观察性研究 576 991 例的荟萃分析结果显示,先兆子痫显著增加 CKD、ESRD 和肾脏疾病住院的风险,妊娠期高血压显著增加 CKD 和 ESRD 的风险,早产或先兆子痫以及无先兆子痫的早产显著增加 ESRD 风险^[353]。

(二)CRS 患者妊娠条件

【推荐意见】

• 经妊娠前评估满足条件的 CRS 女性患者可考虑妊娠。(5,D)

• 不满足妊娠条件标准意外妊娠时,建议严密监测妊娠期间 CRS 病因疾病以及心、肾功能变化,符合终止妊娠适应证时,应及时终止妊娠。(5,D)

CRS 患者准备妊娠前应充分评估心脏疾病、肾脏疾病的状态以及心脏和肾脏功能,建议妊娠条件:① NYHA 分级<Ⅱ级,且 BNP 与 NT-proBNP、cTnT 和(或)cTnI 及 LVEF 稳定 6 个月以上;② 蛋白尿和肾功能稳定或维持性透析 6 个月以上;③ 具有致畸作用的免疫抑制剂停用 6 个月以上。而 NYHA 分级Ⅲ/Ⅳ级和(或)LVEF<20% 患者应避免妊娠^[354],尿蛋白持续增加和肾功能持续恶化以及透析导入期的患者也应避免妊娠。

达不到上述妊娠条件意外妊娠时,应严密监测妊娠期间心脏、肾脏疾病状态以及心脏功能和肾脏功能变化,符合终止妊娠适应证时,应及时终止妊娠。

(三)妊娠相关 CRS 的治疗

【推荐意见】

• 妊娠相关 CRS 治疗总体上同一般 CRS 患者。(5,D)

• 推荐组建多学科团队治疗妊娠相关 CRS。(2b,B)

• 妊娠相关 CRS 的营养治疗同一般 CRS 患者,但应适当补充优质蛋白、不饱和脂肪酸、铁剂与钙剂以及多种维生素。(5,D)

• 推荐妊娠期间控制血压<140/90 mmHg。(1b,A)

• 推荐使用袢利尿剂治疗妊娠期间轻中度高



血压。(1b,A)

- 妊娠期间禁用 ACEI、ARB 和 MRA。(2a,B)
- 推荐使用甲基多巴、 β 受体阻滞剂和硝苯地平治疗妊娠期间中重度高血压。(1a,A)
- CCB 显著增加孕妇蛋白尿/先兆子痫风险,应慎重应用。(1a,A)
- 阿替洛尔显著增加小胎龄儿风险,应禁止使用。(1a,A)
- 妊娠期间合并严重高血压可选择或联用 α 受体阻断剂、硝酸甘油酯、肼屈嗪和酮舍林等血管扩张剂(5,D)。

· 洋地黄类药物、PDE 抑制剂和左西孟旦等正性肌力药物对孕妇和胎儿/新生儿的结局影响缺乏临床证据,使用前应充分评估获益和风险(5,D)。

· 推荐应用溴隐亭治疗围产期心肌病(1a,A),也可选择己酮可可碱治疗(2b,B)。

· 伊伐布雷定可引起胎儿/新生儿不良结局,不建议妊娠期间应用。(2c,B)

· 推荐使用低分子肝素防治妊娠相关 CRS 患者的血栓栓塞事件以及心脏辅助器械的抗凝治疗。(1a,A)

· 对于合并严重心衰的妊娠相关 CRS 患者,建议及时进行心脏辅助器械治疗。(4,C)

· 建议对于合并严重心衰的妊娠相关 CRS 患者,实施静脉-静脉 ECMO 治疗改善孕妇和胎儿结局。(2a,B)

· 充分 HD 较 PD 有更好的胎儿/新生儿结局,建议符合适应证的 CRS 孕妇优先选择 HD。(2a,B)

· 对于妊娠相关的急性 CRS(1、3、5 型)患者,建议进行 CRRT。(5,D)

· 无论孕周龄,经积极治疗心衰难以控制危及孕妇生命,或胎儿情况严重恶化,建议及时终止妊娠(5,D)。

1. 治疗原则:妊娠相关 CRS 治疗总体上同一般 CRS 患者,但治疗药物选择上应禁用影响孕妇和胎儿/新生儿结局的药物;容量控制、血管扩张剂和正性肌力药物是孕妇心衰的主要治疗方法,妊娠不影响循环辅助器械的使用,需要 RRT 的孕妇,推荐选择 HD 或 CRRT。

2. 一般治疗

(1)多学科团队联合治疗:与一般 CRS 患者不同,妊娠相关 CRS 还涉及到孕妇和胎儿/新生儿的管理。建议多学科团队在孕前、妊娠、分娩和产后全周期进行密切随访和治疗;制定早期妊娠和分娩

计划,应对并发症,实现成功分娩和结局;进行长期产后心脏随访,以预测妊娠的潜在不良影响^[354]。

(2)营养治疗:应参照《中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南(2021 版)》^[355],依据 CRS 患者的肾功能状态,营养师参与制定个体化治疗方案;并且依据孕妇尿蛋白和心脏功能状态以及胎儿发育情况,适当增加优质蛋白补充;应适当补充不饱和脂肪酸、铁剂与钙剂以及维生素 D、辅酶 Q10 和维生素 B 等维生素。

3. 妊娠相关 CRS 药物治疗的特殊性

(1) 血压控制靶目标:推荐控制血压 <140/90 mmHg。2 408 例孕龄 <23 周、血压 <160/100 mmHg 孕妇的开放标签、多中心、随机试验中,与未控制血压组比较,血压控制 <140/90 mmHg 组严重先兆子痫、胎龄 <35 周、胎盘早期剥离或胎儿或新生儿死亡的主要转归事件、先兆子痫和早产发生率显著降低^[356]。

(2)利尿剂:使用利尿剂控制液体超载是妊娠期间心衰的主要治疗方法,推荐使用袢利尿剂。并且对于妊娠期间轻中度高血压患者,呋塞米与氨氯地平具有相似疗效。63 例孕龄 ≤20 周、血压 140~159/90~109 mmHg 的孕妇随机对照试验结果显示,呋塞米与氨氯地平治疗后的孕妇严重高血压、先兆子痫、胎盘剥离、早产和小胎龄儿发生率以及胎儿平均出生体重无明显差别^[357]。

(3)妊娠期间禁用 RAAS 抑制剂:妊娠期间 ACEI/ARB 使用增加胎儿/新生儿的不良结局。18 项研究 4 163 753 例孕妇荟萃分析结果显示,妊娠期服用 3 个月 ACEI/ARB 显著增加新生儿总体先天畸形、心血管系统畸形、中枢神经系统畸形和泌尿生殖道畸形发生率,以及低体重儿、死胎、早产、流产和终止妊娠发生率;妊娠早期服用 ACEI/ARB 显著增加新生儿总体先天畸形、心血管系统畸形、死胎、早产和终止妊娠发生率^[358]。MRA 可抑制器官发育,具有致畸作用^[359]。

(4)其他降压药物和血管扩张剂的应用:妊娠期间降压药物可选择甲基多巴、 β 受体阻滞剂和硝苯地平;血管扩张剂可选择 α 受体阻断剂、硝酸甘油酯、肼屈嗪和酮舍林等;但阿替洛尔增加小胎龄儿风险,不建议妊娠期间使用。

63 项随机对照试验 5 909 例血压 140~169/90~109 mmHg 孕妇的荟萃分析结果显示,与无降压药物/安慰剂比较, β 受体阻滞剂和甲基多巴显著降低严重高血压风险,但 CCB 和 α 受体阻断剂无明显差



别; β 受体阻滞剂显著降低孕妇蛋白尿/先兆子痫风险,CCB显著增加孕妇蛋白尿/先兆子痫风险,而甲基多巴、 α 受体阻断剂和硝酸甘油酯无明显差别; β 受体阻滞剂、甲基多巴、CCB和 α 受体阻断剂的胎儿或新生儿死亡(包括流产)、小胎龄儿和早产无明显差别; β 受体阻滞剂显著减少呼吸窘迫综合征,而CCB和西地那非无明显差别^[360]。4 464例慢性高血压孕妇的荟萃分析中的随机对照试验分析表明,阿替洛尔显著增加小胎龄儿风险,被列为最差治疗;呋塞米、氨氯地平和安慰剂为先兆子痫和小胎龄儿的最高概率得分;与未服用药物相比,硝苯地平、甲基多巴、酮舍林和吡啶洛尔显著降低重度高血压的发生率;硝苯地平 and 甲基多巴显著降低胎盘早剥率;各种药物的剖宫产、围产期死亡、早产和分娩时胎龄无明显差别^[361]。

(5)正性肌力药物:尽管洋地黄类药物、PDE抑制剂(米力农、氨力农)、儿茶酚胺(多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素等)和左西孟旦已经应用于妊娠期孕妇的心衰治疗,但是临床试验证据明显不足,不能确定这些药物对孕妇和胎儿/新生儿的结局影响。24例围产期心肌病患者前瞻性随机对照研究中,与常规心衰治疗比较,联合左西孟旦治疗的患者完全康复、死亡和持续性左室功能障碍无明显差别^[362]。

(6)治疗围产期心肌病的药物治疗:在常规标准抗心衰治疗基础上,推荐应用溴隐亭,也可选择己酮可可碱治疗。8项研究(2项随机对照,6项观察性研究)593例围产期心肌病患者的荟萃分析结果显示,与对照组比较,溴隐亭显著增加患者生存率和LVEF水平^[363]。59例围产期心肌病患者开放性非随机前瞻性研究中,与对照组(给予利尿剂、地高辛、依那普利和卡维地洛基础治疗)比较,基础治疗添加己酮可可碱显著降低死亡率,显著减少死亡、LVEF改善<10%或NYHA III/IV级的不良结局发生率^[364]。

(7)其他抗心衰药物:伊伐布雷定可减慢胎儿心肌细胞的动作电位频率^[365],可引起胎儿/新生儿不良结局。38例暴露于伊伐布雷定的孕妇,33例患者怀孕后停止服用伊伐布雷定且无心脏恶化,5例患者妊娠期间继续服用伊伐布雷定;32例活产,3例自然流产,3例选择性终止妊娠;1名新生儿出现重大出生缺陷(房间隔缺损和腭裂)^[366]。

SGLT-2抑制剂、sGC刺激剂等新型抗心衰药物,目前缺少妊娠期间使用的经验。

(8)抗凝药物:应用低分子肝素可减少胎儿损耗,并且安全性良好。推荐使用低分子肝素预防血栓形成、治疗血栓栓塞以及心脏辅助器械治疗、HD或CRRT的抗凝治疗。51项试验1 538例孕妇2 113例次妊娠的荟萃分析结果显示,与普通肝素、华法林或普通肝素/低分子肝素联合华法林比较,低分子肝素的胎儿损耗率、主要血栓栓塞事件发生率以及孕产妇死亡率最低^[367]。

4. 心脏辅助器械治疗:妊娠相关CRS患者应依据心脏功能状态及时进行心脏辅助器械治疗,改善孕妇和胎儿/新生儿结局。

国际指南建议:妊娠8周以上孕妇植入ICD比较安全;妊娠8周以上孕妇应用CRT总体上安全有效,通常建议12周以后实施,除非患者情况需要更早期进行^[368]。4项回顾性研究、22例病例报告和1项研究亚组分析216例植入ICD女性患者的系统综述和荟萃分析结果显示,孕妇无死亡,发生心衰2例,LVEF恶化2例,静脉血栓或心房颤动18例;76例患者中电击治疗13例次,不适当电击治疗2例次;85例妊娠中,胎儿和新生儿活产77例,早产10例,低出生体重8例,宫内生长迟缓9例;2例发生导线断裂^[369]。多个病例报告显示,CRT可实现围产期心肌病患者的心功能显著改善和LVEF恢复^[370-371]。

静脉-静脉ECMO对于妊娠相关急性CRS患者具有较好疗效。9项观察性研究妊娠或产后发生严重心脏或肺部疾病患者的荟萃分析结果显示,ECMO治疗后孕产妇生存率77.2%,胎儿存活率69.1%;调整妊娠状态后,静脉-静脉ECMO治疗的患者生存率高于VA-ECMO治疗^[372]。

但是,目前缺乏妊娠相关CRS的心脏辅助器械治疗的临床试验证据,研究结果多来自病例报告,心脏辅助器械治疗对于孕妇和胎儿/新生儿结局的影响还需要临床试验证实。并且,围产期心肌病具有较高的恢复率,ICD、CRT和植入式长期心室辅助设备的适应证应更为严格^[373]。

5. RRT:尽管HD和PD均应用于合并慢性肾衰竭孕妇的治疗,但HD较PD有更好的胎儿/新生儿结局。126篇文献(36项队列研究,90个病例报告)647例透析患者681次妊娠的荟萃分析中,队列分析显示早产(孕龄<37周)发生率83%,每周HD时间与早产或小于胎龄儿显著相关,小于胎龄儿与每周透析次数密切相关;病例报告分析表明,与PD相比,HD患者小于胎龄儿发生率显著降低^[374]。



由于 CRRT 具有血液动力学稳定、有效溶质清除和良好的液体控制,因此推荐妊娠相关的急性 CRS(1、3、5 型)采用 CRRT。但是,目前缺乏妊娠期间 CRRT 的临床试验证据,仅见于病例报告^[375-376];CRRT 对孕妇和胎儿/新生儿结局的影响尚不明确。

(四)终止妊娠

对于妊娠相关 CRS 患者,无论孕周龄,经积极治疗心衰难以控制危及孕妇生命或胎儿情况严重恶化,应及时终止妊娠。

《妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016)》建议,出现严重心脏并发症或心功能下降应及时终止妊娠,心脏病妊娠风险分级 V 级孕妇应尽快终止妊娠;如果患者及家属在充分了解风险后拒绝终止妊娠,需要转诊至综合诊治和抢救能力非常强的医院进行保健,综合母儿情况适时终止妊娠^[377]。《中国心衰诊断和治疗指南 2018》建议,无论孕周,经积极治疗仍失代偿心衰或血流动力学不稳定时应终止妊娠^[36]。《慢性肾脏病患者妊娠管理指南》建议,CKD 患者妊娠 32 周前孕妇或胎儿情况出现严重恶化,或妊娠 32 周后孕妇或胎儿情况出现不太严重的恶化均应终止妊娠^[378]。

第六部分 总结和未来研究方向

伴随人口老龄化和糖尿病患病率增加,CRS 发病率与患病率持续上升。CRS 复杂和多因素的病理生理学表现,成为肾内科、心内科及相关学科共同面对的一项重要临床挑战。

目前 CRS 的临床证据明显不足,本指南的许多建议和推荐意见均是基于心衰和(或)CKD 的临床试验证据。CRS 诊疗的关键科学问题亟待突破,包括:基于 CRS 患者的预警、早期识别生物标志物的筛选与验证,基于大数据的 CRS 预警、早期诊断、病情评估、治疗反应性及预后判断的诊断技术的建立,心肾交互作用对各种治疗药物体内代谢、疗效与不良事件的影响,基于 CRS 患者的心衰医疗器械的适应证与疗效,基于 CRS 患者的血液净化治疗时机、模式与剂量等。并且新型抗心衰及改善肾功能药物与医疗器械研发,将为 CRS 防治注入新活力。因此,开展 CRS 临床研究迫在眉睫。

毫无疑问,CRS 的治疗需要肾内科、心内科、重症医学、影像学等多学科参与,包括对生理、心理和社会因素的关注,建立多学科协作机制,形成综合性和连续性的有效干预手段。并且,未来需要多学

科合作探索 CRS 发生进展新机制,寻找验证 CRS 预警、诊断及疗效与预后评估的新的标志物以及干预新靶点,推动研究成果转化,建立诊疗新策略、新技术和新方案,研发新型医疗器械,提高 CRS 诊疗水平,改善患者预后。

希望本指南在指导 CRS 临床研究,规范诊疗行为上发挥积极建设性作用。同时,随着 CRS 循证证据的积累,本指南也将不断修订与完善。

指南制订组长:陈香美(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部)

指南制订副组长:孙雪峰(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部)

指南制订专家组成员(按姓氏笔画排序):丁小强(复旦大学附属中山医院肾内科);丁国华(武汉大学人民医院肾病内科);马长生(首都医科大学附属北京安贞医院心脏内科中心);王瑾(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);王聪慧(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);白小涓(中国医科大学盛京医院干诊科);冯哲(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);宁晓红(北京协和医院老年医学科);安友仲(北京大学人民医院重症医学科);孙世仁(空军军医大学西京医院肾内科);牟姗(上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科);李为民(解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部);李冀军(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);杨琼琼(中山大学孙逸仙纪念医院肾内科);何奔(上海市胸科医院心内科);何娅妮(陆军军医大学大坪医院心内科);何强(浙江省人民医院心内科);汪年松(上海市第六人民医院心内科);沈茜(复旦大学附属儿科医院肾脏科);张伟光(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);张利(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);张健(中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心);张爱华(首都医科大学宣武医院肾科);陈良安(解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学部);陈意志(解放军总医院海南医院肾病科);林洪丽(大连医科大学第一附属医院肾内科);周建辉(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);郑颖(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部);赵慧颖(北京大学人民医院重症医学科);柏明(空军军医大学西京医院肾内科);倪兆慧(上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科);徐虹(复旦大学附属儿科医院肾脏科);郭志勇(海军军医大学附属长海医院肾内科);蒋更如(上海交通大学医学院附属新华医院肾脏风湿免疫科);韩璐璐(中国医科大学盛京医院干诊科);蔡广研(解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部)

统稿组组长:孙雪峰

统稿组成员:郑颖、王聪慧

讨论专家组成员(按姓氏笔画排序):万建新(福建医科大学附属第一医院肾内科);王荣(山东省立医院肾内科);邓跃毅(上海中医药大学附属龙华医院肾病科);占永立(中国中医



研究院广安门医院肾内科);邢昌赢(江苏省人民医院肾内科);刘玉宁(北京中医药大学东直门医院肾内分泌科);闫铁昆(天津医科大学总医院肾脏内科);吴杰(解放军总医院第一医学中心肾脏病科);李文歌(中日友好医院肾内科);杨向东(山东大学齐鲁医院肾内科);杨洪涛(天津中医药大学第一附属医院肾病科);陈洪宇(杭州市中医院肾内科);邵凤民(河南省人民医院肾脏病风湿病免疫科);黄继义(厦门大学附属第一医院肾内科);曹丰(解放军总医院第二医学中心国家老年疾病临床医学研究中心);梁萌(厦门大学附属成功医院肾内科);蒋红利(西安交通大学第一附属医院血液净化科)

外审专家组成员(按姓氏笔画排序):丁世芳(中部战区总医院心血管内科);王宇石(吉林大学第一医院心内科);刘全(吉林大学第一医院心血管疾病诊治中心);李悦(哈尔滨医科大学第一医院心内科);杨延宗(大连医科大学心内科);佟倩(吉林大学第一医院心血管疾病诊治中心);宋治远(陆军军医大学西南医院心内科);周玉杰(安贞医院心血管内科);郑杨(吉林大学第一医院心血管疾病诊治中心);葛均波(复旦大学附属中山医院心内科);韩雅玲(解放军沈阳军区总医院心血管内科);詹思延(北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系);霍勇(北京大学第一医院心脏中心)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ronco C, McCullough P, Anker SD, 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.
- [2] Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(2): 99-111. DOI: 10.1038/nrneph.2012.279.
- [3] Zhang Y, Jiang Y, Yang W, et al. Chronic secondary cardiorenal syndrome: the sixth innovative subtype[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 639959. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639959.
- [4] Holgado JL, Lopez C, Fernandez A, et al. Acute kidney injury in heart failure: a population study[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(2):415-422. DOI: 10.1002/ehf2.12595.
- [5] Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(11): 1130-1136. DOI: 10.1001/archinte.167.11.1130.
- [6] Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, et al. Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study[J]. Crit Care, 2014, 18(5): 492. DOI: 10.1186/s13054-014-0492-2.
- [7] Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(2):489-495. DOI: 10.1681/ASN.2004030203.
- [8] Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, et al. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type-5 in sepsis: an eight-year cohort study[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190965. DOI: 10.1371/journal.pone.0190965.
- [9] Jentzer JC, Bihorac A, Brusca SB, et al. Contemporary management of severe acute kidney injury and refractory cardiorenal syndrome: JACC Council perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(9): 1084-1101. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.070.
- [10] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [11] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4):250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [12] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [13] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(12):1308-1311. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.001.
- [14] 王银娜, 越桐, 程虹, 等. 急性心力衰竭患者发生1型心肾综合征的风险预警评分[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(6): 506-508. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2014.06.013.
- [15] 徐天华, 刘芳婕, 张琢, 等. I型心肾综合征危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 251-254. DOI: 10.19538/j.cnk12017030116.
- [16] Schanz M, Shi J, Wasser C, et al. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(7): 485-491. DOI: 10.1002/clc.22683.
- [17] Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Comparison of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus B-type natriuretic peptide and cystatin C to predict early acute kidney injury and outcome in patients with acute heart failure[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(1): 104-111. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.043.
- [18] Perazella MA, Coca SG, Hall IE, et al. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(3):402-408. DOI: 10.2215/CJN.06960909.
- [19] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury[J]. Indian J Nephrol, 2013, 23(3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840.
- [20] Tasić D, Radenković S, Stojanović D, et al. Crosstalk of various biomarkers that might provide prompt identification of acute or chronic cardiorenal syndromes[J]. Cardiorenal Med, 2016, 6(2): 99-107. DOI: 10.1159/000437309.
- [21] 张德强, 李虹伟, 陈海平, 等. 联合N端脑钠肽前体、估算的肾小球滤过率及超敏C-反应蛋白对急性心肌梗死患者院内发生1型心肾综合征的危险分层评估[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(4): 261-265. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.053.
- [22] Mostafa A, Said K, Ammar W, et al. New renal haemodynamic indices can predict worsening of renal function in acute decompensated heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2581-2588. DOI: 10.1002/



- ehf2.12835.
- [23] 陈曦,倪兆慧,牟珊,等.慢性心脏病住院患者2型肾综合征的发生情况分析[J].中国血液净化,2012,11(1):9-12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.01.003.
 - [24] 赵凤琦,周荣斌.急性肾损伤患者发生3型肾综合征的影响因素分析[J].中国全科医学,2017,20(17):2074-2079. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.17.007.
 - [25] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 514-525. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
 - [26] Tuegel C, Katz R, Alam M, et al. GDF-15, Galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(4): 519-528. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.025.
 - [27] Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(2):349-360. DOI: 10.1681/ASN.2013050465.
 - [28] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 647-654. DOI: 10.1056/NEJMoa031681.
 - [29] Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(4): 946-956. DOI: 10.1681/ASN.2014010108.
 - [30] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(43): 3033-3069, 3069a-3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
 - [31] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 - [32] Mavranakos TA, Khattak A, Singh K, et al. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(10):1624-1633. DOI: 10.2215/CJN.04020417.
 - [33] Kennedy S, Simon B, Alter HJ, et al. Ability of physicians to diagnose congestive heart failure based on chest X-ray[J]. *J Emerg Med*, 2011, 40(1): 47-52. DOI: 10.1016/j.jemermed.2009.10.018.
 - [34] Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, et al. Lung ultrasound for the emergency diagnosis of pneumonia, acute heart failure, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/asthma in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Emerg Med*, 2019, 56(1):53-69. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.09.009.
 - [35] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 - [36] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
 - [37] Edwards NC, Moody WE, Chue CD, et al. Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease: the role of cardiovascular magnetic resonance[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(7): 703-714. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.09.025.
 - [38] Rutherford E, Talle MA, Mangion K, et al. Defining myocardial tissue abnormalities in end-stage renal failure with cardiac magnetic resonance imaging using native T1 mapping[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(4): 845-852. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.014.
 - [39] Harrison A, Amundson S. Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers[J]. *Am J Emerg Med*, 2005, 23(3): 371-378. DOI: 10.1016/j.ajem.2005.02.017.
 - [40] Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(5): 423-433. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045.
 - [41] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2017, 136(6):e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
 - [42] Januzzi J, Richards AM. An international consensus statement regarding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing: the International NT-proBNP Consensus Panel[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A): 1-98. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.011.
 - [43] Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(1):4-131. DOI: 10.1002/ehf.2333.
 - [44] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(1): 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
 - [45] 孙雪峰.急性肾损伤的临床诊治思路[J].中国实用内科杂志,2007,27(14):1152-1154. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.14.026.
 - [46] 孙雪峰.慢性肾功能不全的临床诊治思路[J].中国实用内科杂志,2007,27(16):1328-1330. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.16.034.
 - [47] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华内科杂志,2015,54(6):557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
 - [48] Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of



- diseases of the heart and great vessels. The Criteria Committee of the New York Heart Association, 9th ed[M]. Boston: Lippincott Williams & Wilkins: 1994.
- [49] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150.
- [50] Masson S, Latini R, Milani V, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart failure trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(1): 65-72. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881805.
- [51] Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129(3):297-304. DOI: 10.5858/2005-129-297-CMSOTA.
- [52] Stevens LA, Stoycheff N. Standardization of serum creatinine and estimated GFR in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(4 Suppl 2):S77-S82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.01.001.
- [53] Fawaz A, Badr KF. Measuring filtration function in clinical practice[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(6): 643-647. DOI: 10.1097/01.mnh.0000247504.94785.98.
- [54] Tang W, Dupont M, Hernandez AF, et al. Comparative assessment of short-term adverse events in acute heart failure with cystatin C and other estimates of renal function: results from the ASCEND-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(1):40-49. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.014.
- [55] Rafouli-Stergiou P, Parissis J, Farmakis D, et al. Prognostic value of in-hospital change in cystatin C in patients with acutely decompensated heart failure and renal dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 74-76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.135.
- [56] Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 455-469. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz386.
- [57] Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, et al. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2):382-394. DOI: 10.2215/CJN.04840513.
- [58] Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(9):2780-2785. DOI: 10.1093/ndt/gfp121.
- [59] Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, et al. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(4): 713-719. DOI: 10.1016/s0272-6386(00)70020-5.
- [60] Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by doppler ultrasonography in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(8):674-682. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.016.
- [61] Alnazer I, Bourdon P, Urruty T, et al. Recent advances in medical image processing for the evaluation of chronic kidney disease[J]. *Med Image Anal*, 2021, 69: 101960. DOI: 10.1016/j.media.2021.101960.
- [62] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心脏病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. *中华心力衰竭和心脏病杂志(中英文)*, 2018, 2(1):8-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.03.004.
- [63] Kataoka H. Clinical significance of bilateral leg edema and added value of monitoring weight gain during follow-up of patients with established heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2015, 2(4):106-115. DOI: 10.1002/ehf2.12043.
- [64] Núñez J, Miñana G, Núñez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(5):575-584. DOI: 10.1007/s10741-013-9402-y.
- [65] Valle R, Aspromonte N, Milani L, et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(6):519-529. DOI: 10.1007/s10741-011-9244-4.
- [66] Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, et al. Lung ultrasound for critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(6):701-714. DOI: 10.1164/rccm.201802-0236CI.
- [67] Reems MM, Aumann M. Central venous pressure: principles, measurement, and interpretation[J]. *Compend Contin Educ Vet*, 2012, 34(1):E1.
- [68] Teboul JL, Monnet X, Chemla D, et al. Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(1):22-31. DOI: 10.1164/rccm.201801-0088CI.
- [69] Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(3):300-306. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.043.
- [70] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7):1190-1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z.
- [71] Lassus JP, Harjola VP, Peuhkurinen K, et al. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome[J]. *Biomarkers*, 2011, 16(4):302-310. DOI: 10.3109/1354750X.2011.555822.
- [72] Minami Y, Kajimoto K, Sato N, et al. Effect of elevated C-reactive protein level at discharge on long-term outcome in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(8): 961-968. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.12.046.
- [73] Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6): 550-556. DOI: 10.1038/ki.2009.503.
- [74] Miñana G, Núñez J, Sanchis J, et al. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(3): 547-548. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.081.
- [75] Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, et al. 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[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(13): 1246-1252. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.020.
- [76] Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney



- disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4): 241-257. DOI: 10.1038/nrneph.2017.2.
- [77] Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(19):1404-1413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337.
- [78] MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(11): 1377-1385. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn153.
- [79] Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO_4 , $Ca \times PO_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(10): 2131-2138. DOI: 10.1681/ASN.V12102131.
- [80] Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score[J]. *Heart*, 2014, 100(2):115-125. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303632.
- [81] Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9):936-944. DOI: 10.1002/ejhf.320.
- [82] Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF) linked to medicare claims[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5): 628-636. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
- [83] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1574-1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
- [84] Aimò A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4):287-296. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.016.
- [85] van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 219-226. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129.
- [86] Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5):R207. DOI: 10.1186/cc13015.
- [87] Chen JJ, Chang CH, Huang YT, et al. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 202. DOI: 10.1186/s13054-020-02912-8.
- [88] de la Espriella R, Núñez E, Llàcer P, et al. Early urinary sodium trajectory and risk of adverse outcomes in acute heart failure and renal dysfunction[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 74(7): 616-623. DOI: 10.1016/j.rec.2020.06.004.
- [89] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(6):1012-1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
- [90] Garimella PS, Lee AK, Ambrosius WT, et al. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(42): 3486-3493. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz392.
- [91] Santarelli S, Russo V, Lalle I, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(4):445-451. DOI: 10.1007/s11739-016-1581-9.
- [92] Damman K, van Deursen VM, 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.
- [93] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- [94] Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(9): 872-878. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010.
- [95] Hansrivijit P, Techorueangwiwat C, Khanal R, et al. Treatment outcomes of bumetanide continuous infusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(10):744-748. DOI: 10.1111/nep.13739.
- [96] Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, et al. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease[J]. *J Cardiol*, 2013, 62(4):249-256. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.04.008.
- [97] Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(5): 791-805. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.01.031.
- [98] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022):957-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- [99] Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9):2812-2823. DOI: 10.1681/ASN.2017020148.
- [100] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.



- [101] Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure[J]. *Crit Care*, 2008, 12(3):R74. DOI: 10.1186/cc6916.
- [102] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(4):422-427. DOI: 10.1038/ki.2009.159.
- [103] See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(1):160-172. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.036.
- [104] Mehta S, Chauhan K, Patel A, et al. The prognostic importance of duration of AKI: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 91. DOI: 10.1186/s12882-018-0876-7.
- [105] Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(1): 22-30. DOI: 10.2215/CJN.02510706.
- [106] STARART-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 240-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2000741.
- [107] Meersch M, Küllmar M, Schmidt C, et al. Long-term clinical outcomes after early initiation of RRT in critically ill patients with AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 1011-1019. DOI: 10.1681/ASN.2017060694.
- [108] Bosselmann H, Tonder N, Sölétormos G, et al. Influence of renal impairment on myocardial function in outpatients with systolic heart failure: an echocardiographic and cardiac biomarker study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 942-948. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.202.
- [109] Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(4):258-265. DOI: 10.7326/M14-0488.
- [110] Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 818-827. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
- [111] Thorp ML, Johnson ES, Yang X, et al. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2009, 14(2): 240-246. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2008.01065.x.
- [112] van Ballegooijen AJ, Visser M, Kestenbaum B, et al. Relation of vitamin D and parathyroid hormone to cardiac biomarkers and to left ventricular mass (from the Cardiovascular Health Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3):418-424. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.021.
- [113] Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 520-528. DOI: 10.1681/ASN.2004070602.
- [114] Walker A, Drozd M, Hall M, et al. Prevalence and predictors of sepsis death in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(20): e009684. DOI: 10.1161/JAHA.118.009684.
- [115] Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, et al. Cardiorenal syndrome in acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(1):31-40. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.
- [116] Edmonston D, Morris JD, Middleton JP. Working toward an improved understanding of chronic cardiorenal syndrome type 4[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(5): 454-467. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.010.
- [117] Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, et al. Cardiorenal syndrome in sepsis: a narrative review[J]. *J Crit Care*, 2018, 43: 122-127. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.044.
- [118] Zhao X, Ren Y, Li H, et al. The effect of diuretics on patients with heart failure: a network meta-analysis: diuretics effect on heart failure patients[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22(1): 270-280. DOI: 10.18433/jpps30146.
- [119] Bove T, Belletti A, Putzu A, et al. Intermittent furosemide administration in patients with or at risk for acute kidney injury: meta-analysis of randomized trials[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0196088. DOI: 10.1371/journal.pone.0196088.
- [120] Chan J, Kot T, Ng M, et al. Continuous infusion versus intermittent boluses of furosemide in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(9):786-793. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.11.013.
- [121] Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(2): 253-259. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.004.
- [122] Liu C, Peng Z, Gao X, et al. Simultaneous use of hypertonic saline and IV furosemide for fluid overload: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): e1163-e1175. DOI: 10.1097/CCM.00000000000005174.
- [123] Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1415-1422. DOI: 10.1002/ehf.1478.
- [124] Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction[J]. *Am J Med*, 2020, 133(3): 370-380. e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
- [125] Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate antigen-125-guided therapy in acute heart failure: CHANCE-HF: a randomized study[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(11):833-843. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.06.007.
- [126] Luo X, Jin Q, Wu Y. Tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2020, 8(3): e00614. DOI: 10.1002/prp2.614.
- [127] Kansara T, Gandhi H, Majmundar M, et al. Tolvaptan add-on therapy and its effects on efficacy parameters and outcomes in patients hospitalized with heart failure[J]. *Indian Heart J*, 2022, 74(1): 40-44. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.12.003.
- [128] Milazzo V, Cosentino N, Marenzi G. Extracorporeal ultrafiltration for acute heart failure: patient selection and perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13:



- 449-456. DOI: 10.2147/VHRM.S128608.
- [129] Chen HY, Chou KJ, Fang HC, et al. Effect of ultrafiltration versus intravenous furosemide for decompensated heart failure in cardiorenal syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nephron*, 2015, 129(3):189-196. DOI: 10.1159/000371447.
- [130] Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, et al. Continuous veno-venous hemofiltration improves survival of patients with congestive heart failure and cardiorenal syndrome compared to slow continuous ultrafiltration[J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(3):279-286. DOI: 10.1111/1744-9987.12516.
- [131] Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, Al-Audah N, et al. Tidal peritoneal dialysis versus ultrafiltration in type 1 cardiorenal syndrome: a prospective randomized study [J]. *Int J Artif Organs*, 2019, 42(12): 684-694. DOI: 10.1177/0391398819860529.
- [132] Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, et al. Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(19): 1906-1912. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.957.
- [133] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.
- [134] Darden D, Drazner MH, Mullens W, et al. Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(10): 1010-1018. DOI: 10.1002/clc.23260.
- [135] Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1):41-48. DOI: 10.1002/ehf.13.
- [136] Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(1): 12-22. DOI: 10.1093/ndt/gfx072.
- [137] Tai C, Gan T, Zou L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 257. DOI: 10.1186/s12872-017-0686-z.
- [138] Xu R, Sun S, Huo Y, et al. Effects of ACEIs versus ARBs on proteinuria or albuminuria in primary hypertension: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39): e1560. DOI: 10.1097/MD.0000000000001560.
- [139] Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(3):e1001971. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001971.
- [140] Zhao M, Qu H, Wang R, et al. Efficacy and safety of dual vs single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(35):e26544. DOI: 10.1097/MD.00000000000026544.
- [141] Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) [J]. *Am Heart J*, 1999, 138(5 Pt 1):849-855. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70009-8.
- [142] Terano C, Ishikura K, Miura M, et al. Incidence of and risk factors for severe acute kidney injury in children with heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(5): 631-637. DOI: 10.1007/s00431-015-2680-8.
- [143] Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2013, 346: f360. DOI: 10.1136/bmj.f360.
- [144] Wang Y, Zhou R, Lu C, et al. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13):e012272. DOI: 10.1161/JAHA.119.012272.
- [145] Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): 489-498. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
- [146] Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1):79-85. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
- [147] 孙雪峰.《中国透析患者慢性心力衰竭管理指南》解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(3): 210-217, 230. DOI: 10.19538/j.nk2023030107.
- [148] Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 246. DOI: 10.1186/s12872-016-0425-x.
- [149] Zhang MZ, Bao W, Zheng QY, et al. Efficacy and safety of finerenone in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 819327. DOI: 10.3389/fphar.2022.819327.
- [150] Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD007004. DOI: 10.1002/14651858.CD007004.pub4.
- [151] Chen KT, Kang YN, Lin YC, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney failure patients treated with dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(6): 916-925. DOI: 10.2215/CJN.15841020.
- [152] Quach K, Ltvyn L, Baigent C, et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(4): 591-598. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.04.011.
- [153] Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al. Effect of



- aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(11):1125-1135. DOI: 10.1001/jama.2013.1954.
- [154] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2204-2213. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799.
- [155] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956.
- [156] Zheng Y, Ma S, Huang Q, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of finerenone in diabetic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(4): 219-228. DOI: 10.1159/000521908.
- [157] Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(5): 1202-1212. DOI: 10.1111/bcp.12012.
- [158] Silva AR, Martini AG, Canto GL, et al. Effects of dual blockade in heart failure and renal dysfunction: systematic review and meta-analysis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2019, 20(4): 1470320319882656. DOI: 10.1177/1470320319882656.
- [159] Cleland J, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1):26-35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
- [160] Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, 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.
- [161] Tan Z, Ke G, Huang J, et al. Effects of carvedilol on cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients, a systematic review and meta-analysis[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2020, 14(4):256-266.
- [162] DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol)[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(5):765-769. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.031.
- [163] Bao J, Kan R, Chen J, et al. Combination pharmacotherapies for cardiac reverse remodeling in heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105573. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105573.
- [164] Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(1): e003529. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
- [165] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 819-829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- [166] Heerspink H, Oshima M, Zhang H, et al. Canagliflozin and kidney-related adverse events in type 2 diabetes and CKD: findings from the randomized CREDENCE trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(2):244-256.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.05.005.
- [167] Oshima M, Neuen BL, Li J, et al. Early change in albuminuria with canagliflozin predicts kidney and cardiovascular outcomes: a PostHoc analysis from the CREDENCE trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(12): 2925-2936. DOI: 10.1681/ASN.2020050723.
- [168] Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(6): 1415-1425. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.03.023.
- [169] Yi GY, Li JX, Zhang J, et al. Repetitive infusion of levosimendan in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:895-901. DOI: 10.12659/MSM.893736.
- [170] Bove T, Matteazzi A, Belletti A, et al. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Heart Lung Vessel*, 2015, 7(1):35-46.
- [171] Tang X, Liu P, Li R, et al. Milrinone for the treatment of acute heart failure after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 117(3):186-194. DOI: 10.1111/bcpt.12385.
- [172] Liao X, Qian L, Zhang S, et al. Network meta-analysis of the safety of drug therapy for cardiogenic shock[J]. *J Healthc Eng*, 2020, 2020:8862256. DOI: 10.1155/2020/8862256.
- [173] Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(12): 1541-1547. DOI: 10.1001/jama. 287.12. 1541.
- [174] Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) [J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(1): 25-33. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746933.
- [175] Gencer E, Doğan V, Öztürk MT, et al. Comparison of the effects of levosimendan, dobutamine and vasodilator therapy on ongoing myocardial injury in acute decompensated heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(2):153-158. DOI: 10.1177/1074248416657612.
- [176] Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, et al. Differential effects of levosimendan and dobutamine on glomerular filtration rate in patients with heart failure and renal impairment: a randomized double-blind controlled trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008455. DOI: 10.1161/JAHA.117.008455.
- [177] Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data[J]. *BMJ*, 2015, 351: h4451. DOI: 10.1136/bmj.h4451.
- [178] Testani JM, Brisco MA, Tang WH, et al. Potential effects of digoxin on long-term renal and clinical outcomes in chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(5):295-302. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.03.002.
- [179] Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, et al. Efficacy



- and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 209: 310-316. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.074.
- [180] Uhlig K, Efremov L, Tongers J, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11): CD009669. DOI: 10.1002/14651858.CD009669.pub4.
- [181] Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 516-525. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845.
- [182] Fredholm M, Jørgensen K, Houltz E, et al. Inotropic and lusitropic effects of levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography-a randomised trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 62(9): 1246-1254. DOI: 10.1111/aas.13170.
- [183] Gong B, Wu Z, Li Z. Efficacy and safety of nesiritide in patients with decompensated heart failure: a meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(1):e008545. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008545.
- [184] Xiong B, Wang C, Yao Y, et al. The dose-dependent effect of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0131326. DOI: 10.1371/journal.pone.0131326.
- [185] Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(11): 931-939. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.008.
- [186] Ponikowski P, Aleskeyhu W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1300-1312. DOI: 10.1002/ehf.2285.
- [187] Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1313-1321. DOI: 10.1002/ehf.2221.
- [188] Lang NN, Ahmad FA, Cleland JG, et al. Haemodynamic effects of the nitroxyl donor cimlanod (BMS-986231) in chronic heart failure: a randomized trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1147-1155. DOI: 10.1002/ehf.2138.
- [189] Harada K, Yamamoto T, Okumura T, et al. Intravenous nicorandil for treatment of the urgent phase acute heart failure syndromes: a randomized, controlled trial[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(4):329-338. DOI: 10.1177/2048872616633837.
- [190] Hockings BE, Cope GD, Clarke GM, et al. Randomized controlled trial of vasodilator therapy after myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1981, 48(2): 345-352. DOI: 10.1016/0002-9149(81)90618-4.
- [191] Xing F, Hu X, Jiang J, et al. A meta-analysis of low-dose dopamine in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 1003-1011. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.262.
- [192] Shi J, Li Y, Xing C, et al. Urapidil, compared to nitroglycerin, has better clinical safety in the treatment of hypertensive patients with acute heart failure: a meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:161-172. DOI: 10.2147/DDDT.S185972.
- [193] Pei H, Miao W, Xie WZ, et al. Ivabradine improves cardiac function and increases exercise capacity in patients with chronic heart failure[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(4):899-909. DOI: 10.1536/ihj.18-559.
- [194] Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(5): 1067-1076. DOI: 10.1007/s10557-020-07099-2.
- [195] Wang XC, Zhu DM, Shan YX. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(6): 429-437. DOI: 10.1007/s40256-015-0134-3.
- [196] Martin N, Manoharan K, Davies C, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3.
- [197] Zhao L, Guo W, Huang W, et al. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: a meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 187: 109871. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109871.
- [198] Xiang B, Zhang R, Wu X, et al. Optimal pharmacologic treatment of heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: a meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9): e2231963. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31963.
- [199] Armstrong PW, Lam C, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFrEF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1512-1521. DOI: 10.1001/jama.2020.15922.
- [200] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(8): 525-533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
- [201] Nanayakkara S, Byrne M, Mak V, et al. Extended-release oral milrinone for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13):e015026. DOI: 10.1161/JAHA.119.015026.
- [202] Moghaddam N, Malhi N, Toma M. Impact of oral soluble guanylate cyclase stimulators in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am Heart J*, 2021, 241: 74-82. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.07.003.
- [203] Conceição L, Gois C, Fernandes R, et al. Effect of ivabradine on exercise capacity in individuals with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(1): 157-163. DOI: 10.1007/s10741-020-10002-8.
- [204] Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1236-1245. DOI: 10.1161/



- CIRCULATIONAHA.120.047643.
- [205] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 植入型心律转复除颤器临床应用中国专家共识 (2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(4):280-299. DOI: 10.3760/cma.j.cn.113859-20210315-00054.
- [206] Liu Y, Sun JY, Zhu YS, et al. Association between CRT(D)/ICD and renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(1): 17-30. DOI: 10.1111/sdi.12937.
- [207] Pun PH, Sheng S, Sanders G, et al. Prescription of guideline-recommended implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronization therapy among patients hospitalized with heart failure and varying degrees of renal function[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(6):886-892. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.043.
- [208] Naka KK, Bazoukis G, Bechlioulis A, et al. Association between atrial fibrillation and patient-important outcomes in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(2):96-104. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy054.
- [209] Su L, Guo J, Hao Y, et al. Comparing the safety of subcutaneous versus transvenous ICDs: a meta-analysis [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2021, 60(3): 355-363. DOI: 10.1007/s10840-020-00929-1.
- [210] Pun PH, Parzynski CS, Friedman DJ, et al. Trends in use and in-hospital outcomes of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in patients undergoing long-term dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(11): 1622-1630. DOI: 10.2215/CJN.07920520.
- [211] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识 (2021 年修订版)[J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(6): 465-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn.113859-20210901-00177.
- [212] McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review[J]. *JAMA*, 2007, 297(22):2502-2514. DOI: 10.1001/jama.297.22.2502.
- [213] Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(7): 539-546. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.03.009.
- [214] Cai C, Hua W, Ding L, et al. Association of renal function with cardiac reverse remodeling and long-term outcome in heart failure patients following cardiac resynchronization therapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(23):4036-4042.
- [215] Long YX, Hu Y, Cui DY, et al. The benefits of defibrillator in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2021, 44(2):225-234. DOI: 10.1111/pace.14150.
- [216] Hu X, Xu H, Hasse S, et al. Comparative efficacy of image-guided techniques in cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):255. DOI: 10.1186/s12872-021-02061-y.
- [217] Erath JW, Benz AP, Hohnloser SH, et al. Clinical outcomes after implantation of quadripolar compared to bipolar left ventricular leads in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Europace*, 2019, 21(10): 1543-1549. DOI: 10.1093/europace/euz196.
- [218] Cheng Y, Wang Z, Li Y, et al. Left bundle branch pacing in heart failure patients with left bundle branch block: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2022, 45(2): 212-218. DOI: 10.1111/pace.14405.
- [219] Kosztin A, Vamos M, Aradi D, et al. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(1):15-26. DOI: 10.1007/s10741-017-9652-1.
- [220] Obradovic D, Freund A, Feistritz HJ, et al. Temporary mechanical circulatory support in cardiogenic shock[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 69: 35-46. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.11.006.
- [221] Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device-final report[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(17): 1618-1627. DOI: 10.1056/NEJMoa1900486.
- [222] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Quantifying the effect of cardiorenal syndrome on mortality after left ventricular assist device implant[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(12): 1205-1213. DOI: 10.1016/j.healun.2013.09.001.
- [223] Kilic A, Chen CW, Gaffey AC, et al. Preoperative renal dysfunction does not affect outcomes of left ventricular assist device implantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(3): 1093-1101. e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.044.
- [224] Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Cheungpasitporn W, et al. Incidence and impact of acute kidney injury on patients with implantable left ventricular assist devices: a meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 495-512. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1768116.
- [225] Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, et al. Left ventricular unloading during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(6):654-662. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.085.
- [226] Voruganti DC, Briassoulis A, Chaudhry M, et al. Cardiac resynchronization therapy and outcomes in patients with left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 229-236. DOI: 10.1007/s10741-018-9740-x.
- [227] Rorris FP, Antonopoulos CN, Kyriakopoulos CP, et al. Implantable cardioverter defibrillators in left ventricular assist device patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(10): 1098-1106. DOI: 10.1016/j.healun.2021.05.014.
- [228] Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1506-1515. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30531-6.
- [229] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(20):2190-2199. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
- [230] Zhou X, Dong P, Pan J, et al. Renal replacement therapy modality in critically ill patients with acute kidney injury-a network meta-analysis of randomized controlled



- trials[J]. *J Crit Care*, 2021, 64: 82-90. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.03.011.
- [231] Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3):CD003773. DOI: 10.1002/14651858.CD003773.pub3.
- [232] Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1): 32-39. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.009.
- [233] Snow T, Littlewood S, Corredor C, et al. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Blood Purif*, 2021, 50(4-5):462-472. DOI: 10.1159/000510982.
- [234] Wang Y, Gallagher M, Li Q, et al. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(6): 1017-1024. DOI: 10.1093/ndt/gfx308.
- [235] Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 609-619. DOI: 10.1056/NEJMoa1000552.
- [236] Whalley GA, Marwick TH, Doughty RN, et al. Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the echo substudy of the IDEAL trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(2):262-270. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.09.008.
- [237] Grosseckler L, Schmack B, Meyer K, et al. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(2): 271-279. DOI: 10.1002/ehf2.12411.
- [238] Repasos E, Kaldara E, Ntalianis A, et al. Intermittent renal replacement therapy for end stage drug refractory heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183: 24-26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.039.
- [239] Zhao F, Wang Z, Liu L, et al. The influence of mortality rate from membrane flux for end-stage renal disease: a meta-analysis[J]. *Nephrol Ther*, 2017, 13(1): 9-13. DOI: 10.1016/j.nephro.2016.07.445.
- [240] Lu W, Ren C, Han X, et al. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): e12325. DOI: 10.1097/MD.00000000000012325.
- [241] Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, et al. Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(5):689-699. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.020.
- [242] Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Semin Dial*, 2014, 27(2): 119-127. DOI: 10.1111/sdi.12200.
- [243] Cheng W, Luo Y, Wang H, et al. Survival outcomes of hemoperfusion and hemodialysis versus hemodialysis in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood Purif*, 2022, 51(3): 213-225. DOI: 10.1159/000514187.
- [244] Elsayed ME, Morris AD, Li X, et al. Propensity score matched mortality comparisons of peritoneal and in-centre haemodialysis: systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(12): 2172-2182. DOI: 10.1093/ndt/gfz278.
- [245] Ng CH, Ong ZH, Sran HK, et al. Comparison of cardiovascular mortality in hemodialysis versus peritoneal dialysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(7): 1363-1371. DOI: 10.1007/s11255-020-02683-9.
- [246] Hou F, Jiang J, Chen J, et al. China collaborative study on dialysis: a multi-centers cohort study on cardiovascular diseases in patients on maintenance dialysis[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13:94. DOI: 10.1186/1471-2369-13-94.
- [247] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(1): 1-23. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
- [248] Jawitz OK, Fudim M, Raman V, et al. Renal outcomes in patients bridged to heart transplant with a left ventricular assist device[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(2):567-574. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.11.021.
- [249] Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(4): 708-714. DOI: 10.1097/TP.0000000000003137.
- [250] Pickup LC, Law JP, Radhakrishnan A, et al. Changes in left ventricular structure and function associated with renal transplantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3):2045-2057. DOI: 10.1002/ehf2.13283.
- [251] Lenihan CR, Liu S, Deswal A, et al. De novo heart failure after kidney transplantation: trends in incidence and outcomes[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(2):223-233. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.041.
- [252] Wu DA, Robb ML, Forsythe J, et al. Recipient comorbidity and survival outcomes after kidney transplantation: a UK-wide prospective cohort study[J]. *Transplantation*, 2020, 104(6): 1246-1255. DOI: 10.1097/TP.0000000000002931.
- [253] de Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, et al. Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6):1191-1196. DOI: 10.1681/ASN.2007040503.
- [254] Agarwal KA, Patel H, Agrawal N, et al. Cardiac outcomes in isolated heart and simultaneous kidney and heart transplants in the United States[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(9):2348-2357. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.06.032.
- [255] Melvinsdottir I, Foley DP, Hess T, et al. Heart and kidney transplant: should they be combined or subsequent? [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2734-2743. DOI: 10.1002/ehf2.12864.
- [256] Gallo M, Trivedi JR, Schumer EM, et al. Combined heart-kidney transplant versus sequential kidney transplant in heart transplant recipients[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(7):574-579. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.03.002.
- [257] Bonello L, Delmas C, Schurtz G, et al. Mechanical circulatory support in patients with cardiogenic shock in intensive care units: a position paper of the "Unité de Soins Intensifs de Cardiologie" group of the French



- Society of Cardiology, endorsed by the "Groupe Athérôme et Cardiologie Interventionnelle" of the French Society of Cardiology[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2018, 111(10): 601-612. DOI: 10.1016/j.acvd.2018.03.008.
- [258] Carayannopoulos KL, Pidutti A, Upadhyaya Y, et al. Mean arterial pressure targets and patient-important outcomes in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care Med, 2023, 51(2):241-253. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005726.
- [259] Liu C, Lu G, Wang D, et al. Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(11): 2072-2078. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.045.
- [260] Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients[J]. Anesth Analg, 2001, 93(4):811-816. DOI: 10.1097/0000539-200110000-00003.
- [261] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2013, 309(7): 678-688. DOI: 10.1001/jama.2013.430.
- [262] Rochwerf B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9): 1561-1571. DOI: 10.1007/s00134-015-3794-1.
- [263] Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin[J]. J Crit Care, 2016, 35: 75-83. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011.
- [264] Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2017, 45(9): 1538-1545. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002554.
- [265] Levy B, Klein T, Kimmoun A. Vasopressor use in cardiogenic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2020, 26(4): 411-416. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000743.
- [266] Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(2): 173-182. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.051.
- [267] De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock [J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 779-789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118.
- [268] Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0129305. DOI: 10.1371/journal.pone.0129305.
- [269] Vail E, Gershengorn HB, Hua M, et al. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock[J]. JAMA, 2017, 317(14): 1433-1442. DOI: 10.1001/jama.2017.2841.
- [270] Nagendran M, Russell JA, Walley KR, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(6):844-855. DOI: 10.1007/s00134-019-05620-2.
- [271] Desjardin JT, Teerlink JR. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2021, 10(6):676-686. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab047.
- [272] Ouwenel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 1922-1934. DOI: 10.1007/s00134-016-4536-8.
- [273] Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(3): CD007398. DOI: 10.1002/14651858.CD007398.pub3.
- [274] Iannaccone M, Albani S, Giannini F, et al. Short term outcomes of Impella in cardiogenic shock: a review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Cardiol, 2021, 324:44-51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.044.
- [275] Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock [J]. JAMA, 2020, 323(8): 734-745. DOI: 10.1001/jama.2020.0254.
- [276] Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials [J]. Lancet, 2017, 389(10085):2226-2237. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7.
- [277] Feng Y, Yin Y, Deng R, et al. Renal safety and efficacy of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6):1235-1243. DOI: 10.1111/jcpt.13243.
- [278] Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2016, 387(10017):435-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- [279] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2013, 347:f5680. DOI: 10.1136/bmj.f5680.
- [280] Cleophas TJ, van Marum R. Meta-analysis of efficacy and safety of second-generation dihydropyridine calcium channel blockers in heart failure[J]. Am J Cardiol, 2001, 87(4): 487-490. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01413-2.
- [281] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(12): 2313-2321. DOI: 10.1681/ASN.2011040361.
- [282] Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. Am Heart J, 2013, 165(4): 575-582. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- [283] Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of



- anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5): 677-690. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018.
- [284] Zhang J, Hu S, Jiang Y, et al. Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis based on 15 randomised controlled trials[J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1142): 766-776. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-137342.
- [285] Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(19): 1958-1966. DOI: 10.1001/jama.2017.5427.
- [286] Kang J, Park J, Lee JM, et al. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 218: 12-22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.187.
- [287] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502. DOI: 10.3760/cmajcn112137-20210201-00309.
- [288] Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia[J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 526-535. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698514.
- [289] Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5345-5360. DOI: 10.1007/s12325-021-01903-7.
- [290] Chertow GM, Pergola PE, Farag Y, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17): 1589-1600. DOI: 10.1056/NEJMoa2035938.
- [291] Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17): 1601-1612. DOI: 10.1056/NEJMoa2025956.
- [292] Wang T, Liu Z, Fu J, et al. Meta-analysis of vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2019, 53(3): 110-116. DOI: 10.1080/14017431.2019.1612084.
- [293] Naghedi A, Haghanejad H, Varastehrahan H, et al. Effect of vitamin D supplements on left ventricular ejection fraction in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 40(6): 447-455. DOI: 10.1016/j.repce.2021.07.010.
- [294] de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(11): 1863-1871. DOI: 10.1681/ASN.2013030203.
- [295] Zheng Z, Shi H, Jia J, et al. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 199. DOI: 10.1186/1471-2369-14-199.
- [296] Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: a network meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5): 691-702. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.015.
- [297] Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: the LANDMARK randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(19): 1946-1954. DOI: 10.1001/jama.2021.4807.
- [298] Choi YJ, Noh Y, Shin S. Ferric citrate in the management of hyperphosphataemia and iron deficiency anaemia: a meta-analysis in patients with chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 414-426. DOI: 10.1111/bcp.14396.
- [299] Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(3): 321-330. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.439.
- [300] Chen L, Wang K, Yu S, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(7): 1050-1058. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1184924.
- [301] Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials[J]. *Circulation*, 2022, 145(19): 1460-1470. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736.
- [302] Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(12): 3246-3251. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818f222b.
- [303] Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi SI, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(1): 35-44. DOI: 10.1007/s10157-017-1412-y.
- [304] Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 222-231. DOI: 10.1056/NEJMoa1411487.
- [305] Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(10): 1050-1056. DOI: 10.1002/ehf.300.
- [306] Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, et al. Effect of patiomer on hyperkalemia recurrence in older chronic kidney disease patients taking RAAS inhibitors[J]. *Am J Med*, 2018, 131(5): 555-564. e3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011.
- [307] Gonseth J, Guallar-Castillón P, Banegas JR, et al. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(18): 1570-1595. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.022.
- [308] Junarta J, Fernandez M, Chung I, et al. Role of a cardio-renal multi-disciplinary team meeting in managing cardiovascular risk in patients on kidney transplant waitlists[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(11): e14061. DOI: 10.1111/ctr.14061.
- [309] Curtis BM, Ravani P, Malberti F, et al. The short-and



- long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(1): 147-154. DOI: 10.1093/ndt/gfh585.
- [310] Lorenzo A, Santos E, Bello Moreira AS, et al. Dietary supplementation with whey protein improves systemic microvascular function in heart failure patients: a pilot study[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(6): e10577. DOI: 10.1590/1414-431X202010577.
- [311] Hotta K, Taniguchi R, Nakayama H, et al. The effects of an oral nutritional supplement with whey peptides and branched-chain amino acids for cardiac rehabilitation of patients with chronic heart failure[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(6): 1342-1347. DOI: 10.1536/ihj.21-102.
- [312] Mah JY, Choy SW, Roberts MA, et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5(5): CD012616. DOI: 10.1002/14651858.CD012616.pub2.
- [313] Xin W, Wei W, Li X. Effects of fish oil supplementation on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12: 77. DOI: 10.1186/1471-2261-12-77.
- [314] Xin W, Wei W, Li X. Effects of fish oil supplementation on cardiac function in chronic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart*, 2012, 98(22): 1620-1625. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302119.
- [315] Chou CL, Chen JS, Kang YN, et al. Association of polyunsaturated fatty acids with improved heart rate variability and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease receiving maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8090-8099. DOI: 10.1039/d1fo00510c.
- [316] Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on heart failure: a meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 268-275. DOI: 10.3945/ajcn.112.040741.
- [317] Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Niazi AK, et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: systematic review and metaanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Ochsner J*, 2013, 13(4): 495-499.
- [318] Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, et al. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(8): e020545. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020545.
- [319] Ashor AW, Lara J, Mathers JC, et al. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 9-20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.004.
- [320] Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1): CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub5.
- [321] Guo R, Wen Y, Xu Y, et al. The impact of exercise training for chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(13): e25128. DOI: 10.1097/MD.00000000000025128.
- [322] Steinhilber DA, Lubitz SA, Noseworthy PA, et al. Exercise interventions in patients with implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2019, 39(5): 308-317. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000389.
- [323] Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(7): 749-757. DOI: 10.1002/ejhf.101.
- [324] Villanego F, Naranjo J, Vigar LA, et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: sistematic review and meta-analysis[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2020, 40(3): 237-252. DOI: 10.1016/j. nefro. 2020. 01.002.
- [325] Ferreira TL, Ribeiro HS, Ribeiro A, et al. Exercise interventions improve depression and anxiety in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(5): 925-933. DOI: 10.1007/s11255-020-02612-w.
- [326] Das A, Roy B, Schwarzer G, et al. Comparison of treatment options for depression in heart failure: a network meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 108: 7-23. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.10.007.
- [327] Ng CZ, Tang SC, Chan M, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavioral therapy for hemodialysis patients with depression[J]. *J Psychosom Res*, 2019, 126: 109834. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.109834.
- [328] Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, et al. National consensus project clinical practice guidelines for quality palliative care guidelines, 4th edition[J]. *J Palliat Med*, 2018, 21(12): 1684-1689. DOI: 10.1089/jpm.2018.0431.
- [329] Nishikawa Y, Hiroyama N, Fukahori H, et al. Advance care planning for adults with heart failure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): CD013022. DOI: 10.1002/14651858.CD013022.pub2.
- [330] Schichtel M, Wee B, Perera R, et al. The effect of advance care planning on heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 35(3): 874-884. DOI: 10.1007/s11606-019-05482-w.
- [331] Connor SR, Pyenson B, Fitch K, et al. Comparing hospice and nonhospice patient survival among patients who die within a three-year window[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2007, 33(3): 238-246. DOI: 10.1016/j. jpainsymman. 2006. 10.010.
- [332] Schichtel M, Wee B, Perera R, et al. Clinician-targeted interventions to improve advance care planning in heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2019, 105(17): 1316-1324. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314758.
- [333] Athwani V, Bhargava M, Chanchlani R, et al. Incidence and outcome of acute cardiorenal syndrome in hospitalized children[J]. *Indian J Pediatr*, 2017, 84(6): 420-424. DOI: 10.1007/s12098-017-2307-3.
- [334] Sharma A, Sartori M, Zaragoza JJ, et al. Fabry's disease: an example of cardiorenal syndrome type 5[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(6): 689-708. DOI: 10.1007/s10741-015-9500-0.
- [335] Villa CR, Kaddourah A, Mathew J, et al. Identifying



- evidence of cardio-renal syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy using cystatin C[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(10): 637-642. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.07.010.
- [336] Ceravolo G, Macchia T, Cuppari C, et al. Update on the classification and pathophysiological mechanisms of pediatric cardiorenal syndromes[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(7):528. DOI: 10.3390/children8070528.
- [337] Riley A, Gebhard DJ, Akcan-Arikan A. Acute kidney injury in pediatric heart failure[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2016, 12(2): 121-131. DOI: 10.2174/1573403x1266615119165628.
- [338] Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12): 1535-1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.008.
- [339] Jefferies JL, Goldstein SL. Cardiorenal syndrome: an emerging problem in pediatric critical care[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(6): 855-862. DOI: 10.1007/s00467-012-2251-4.
- [340] Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(1):323-335. DOI: 10.21037/cdt-20-358.
- [341] Porcher R, Desguerre I, Amthor H, et al. Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy-analysis of registry data[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(20):1976-1984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab054.
- [342] Murphy AP, Johnson A, Straub V, et al. Effects of cardiac medications on ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy-related cardiomyopathy[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 64(2): 163-171. DOI: 10.1002/mus.27336.
- [343] George AN, Hsia TY, Schievano S, et al. Complications in children with ventricular assist devices: systematic review and meta-analyses[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(3): 903-913. DOI: 10.1007/s10741-021-10093-x.
- [344] Chauhan D, Orlandi V, Rajab TK, et al. Postoperative outcomes in infants undergoing ABO-incompatible heart transplantation in the United States[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(5): 1746-1752. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2021.08.039.
- [345] Drube J, Wan M, Bonthuis M, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(9):577-589. DOI: 10.1038/s41581-019-0161-4.
- [346] Le Corvoisier P, Hittinger L, Chanson P, et al. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1):180-185. DOI: 10.1210/jc.2006-1313.
- [347] Bojan M, Gioanni S, Vouhé PR, et al. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(4):474-481. DOI: 10.1038/ki.2012.172.
- [348] Fleming F, Bohn D, Edwards H, et al. Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children. A comparison of hemofiltration and peritoneal dialysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109(2): 322-331. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70394-2.
- [349] Shi X, Liu R, Xie X, et al. Effect of human leukocyte antigen mismatching on the outcomes of pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(11): 1939-1948. DOI: 10.1093/ndt/gfx259.
- [350] Hardee I, Wright L, McCracken C, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with congenital heart disease: a meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(8): e017834. DOI: 10.1161/JAHA.120.017834.
- [351] Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG*, 2018, 125(13): 1642-1654. DOI: 10.1111/1471-0528.15394.
- [352] Zhang JJ, Ma XX, Hao L, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(11):1964-1978. DOI: 10.2215/CJN.09250914.
- [353] Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(2): e1920964. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20964.
- [354] Shotan A, Roos-Hesselink J, Baris L, et al. Cardiomyopathy and pregnancy: considerations for women with severely reduced left ventricular dysfunction[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(12):2067-2075. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.09.023.
- [355] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会营养治疗指南专家协作组. 中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(8):539-559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112137.2020.12.11-03338.
- [356] Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(19): 1781-1792. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.
- [357] Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(13): 1291-1294. DOI: 10.3109/14767058.2013.852180.
- [358] Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrunsesomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2020, 8(5): e00644. DOI: 10.1002/prp2.644.
- [359] Mirshahi M, Ayani E, Nicolas C, et al. The blockade of mineralocorticoid hormone signaling provokes dramatic teratogenesis in cultured rat embryos[J]. *Int J Toxicol*, 2002, 21(3):191-199. DOI: 10.1080/10915810290096324.
- [360] Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
- [361] Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, et al. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network meta analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(4):525-537. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.016.



- [362] Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(7): 571-577. DOI: 10.1007/s00392-010-0279-7.
- [363] Trongtorsak A, Kittipibul V, Mahabir S, et al. Effects of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2):533-543. DOI: 10.1007/s10741-021-10185-8.
- [364] Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4(3): 305-309. DOI: 10.1016/s1388-9842(02)00008-9.
- [365] Wang P, Tang M, Gao L, et al. Roles of I(f) and intracellular Ca^{2+} release in spontaneous activity of ventricular cardiomyocytes during murine embryonic development [J]. J Cell Biochem, 2013, 114(8): 1852-1862. DOI: 10.1002/jcb.24527.
- [366] Hoeltzenbein M, Lehmann ML, Beck E, et al. Ivabradine use in pregnant women-treatment indications and pregnancy outcome: an evaluation of the German Embryotox database[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(7): 1029-1037. DOI: 10.1007/s00228-020-03066-w.
- [367] Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(10): 1248. e1-1248. e9. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.005.
- [368] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(14): e91-e220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.
- [369] Topf A, Bacher N, Kopp K, et al. Management of implantable cardioverter-defibrillators during pregnancy-a systematic review[J]. J Clin Med, 2021, 10(8): 1675. DOI: 10.3390/jcm10081675.
- [370] Richard E, Turgeon PY, Dubois M, et al. Early use of cardiac resynchronization therapy to accelerate symptomatic relief and complete left ventricular function recovery in peripartum cardiomyopathy[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(6):246. DOI: 10.3390/medicina55060246.
- [371] Mouquet F, Mostefa Kara M, Lamblin N, et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy: impact of cardiac resynchronization therapy[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(5):526-529. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs031.
- [372] Zhang J, Ong JA, Syn NL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a systematic review and meta-regression analysis[J]. J Intensive Care Med, 2021, 36(2): 220-228. DOI: 10.1177/0885066619892826.
- [373] Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(7):827-843. DOI: 10.1002/ejhf.1493.
- [374] Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(11):1915-1934. DOI: 10.1093/ndt/gfv395.
- [375] Ying X, Lai X, Jin X, et al. Continuous renal replacement therapy rescues severe haemorrhagic fever with renal syndrome in pregnancy: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):920. DOI: 10.1186/s12879-020-05638-8.
- [376] Ihara K, Naito S, Okado T, et al. Successful recovery from an acute kidney injury due to amniotic fluid embolism[J]. Intern Med, 2015, 54(1): 49-54. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.2348.
- [377] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016) [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 401-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.06.001.
- [378] 南京总医院, 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 慢性肾脏病患者妊娠管理指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(46): 3604-3611. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.002.

