

I型和II型心肾综合征相关生物标志物研究进展

王孟孟¹, 乔冬雪¹, 高新¹, 杨波^{1*}, 郭茂娟², 杨洪涛¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000; 2. 天津中医药大学, 天津 300000)

[摘要] 心脏和肾脏的生理病理相互依存,相互影响,其中任何一个器官的功能障碍导致另一个器官的功能障碍,即为心肾综合征,以I型和II型的发病率最高,临床最为常见。中医对心肾同病的认识历史悠久,认为本病的病位在心和肾,采用温阳益气,活血利水等方法治疗,有效改善了患者的心肾功能。然而,心肾综合征发生的病理机制复杂,且临床表现多样,导致对疾病早期的临床诊疗较为困难,从而错过最佳干预时机,使疾病预后不良。生物标志物在预测心肾综合征的发生、发展方面发挥着至关重要的作用,因此,寻找特异性和敏感性较好的生物标志物,准确评价心脏和肾脏生理病理的变化,以达到对心肾综合征的早期诊断、早期干预,提升疾病诊疗效果的目的。目前,国内外学者研究和应用较多的标志物主要集中于肾小管损伤,包括中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白、肾损伤因子-1,尿白蛋白介素-18等。此外,还有一些其他研究成果,细胞周期阻滞诱导因子如胰岛素样生长因子结合蛋白7,金属蛋白酶组织抑制因子-2,以及与矿物质代谢相关的成纤维细胞生长因子23等。这些生物标志物在机体内含量升高的时间都早于血清肌酐升高的时间,能较好地预测早期心肾综合征的发生,有较高的应用价值和研究价值。通过对国内外文献中I型和II型心肾综合征的相关生物标志物进行总结,筛选出了几种具有代表性的标志物的研究进展进行综述,为相关研究提供参考。

[关键词] 心肾综合征; 发病机制; 生物标志物; 肾小管损伤; 细胞周期阻滞诱导因子

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0222-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191328

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190318.1717.013.html>

[网络出版时间] 2019-03-20 9:02

Type I and II Cardiorenal Syndrome-related Biomarkers

WANG Meng-meng¹, QIAO Dong-xue¹, GAO Xin¹, YANG Bo^{1*}, GUO Mao-juan², YANG Hong-tao¹

(1. *First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300000, China;*

2. *Tianjin University of TCM, Tianjin 300000, China*)

[Abstract] The physiology and pathology of the heart and kidney are interdependent and interact with each other, and dysfunction of any one of them causes dysfunction of the other, namely cardiorenal syndrome, in which type I and type II have the highest incidence rate and are the commonest in clinic. Traditional Chinese medicine has a long history of treating the cardiorenal syndrome. It believes that the disease is located in the heart and kidney, and Wenyang Yiqi, Huoxue Lishui and other methods shall be adopted to effectively improve the heart and kidney function of patients. However, the pathogenesis of cardiorenal syndrome is complicated, and the clinical manifestations are diverse, which makes it difficult to diagnose and treat in the early stage, and causes missing of the best intervention timing and a poor prognosis. Biomarkers play a vital role in predicting the occurrence and development of cardiorenal syndrome. Therefore, efforts shall be made to look for biomarkers with better specificity and sensitivity, accurately evaluate physiological and pathological changes in heart and kidney, so as to achieve early diagnosis and early intervention of cardiorenal syndrome, and improve the effect of disease diagnosis and

[收稿日期] 20181016(021)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774065,81774071);国家自然科学基金青年基金项目(81303092)

[第一作者] 王孟孟,在读硕士,从事中医及中西医结合治疗肾脏病研究,E-mail:1711013392@qq.com

[通信作者] *杨波,博士,副主任医师,从事中医及中西医结合治疗肾脏病研究,E-mail:yb8203@126.com

treatment. At present, domestic and foreign scholars have studied and applied more markers mainly in renal tubular injury, including neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1 and urinary interleukin-18. In addition, other studies have found cell cycle arrest inducing factors, such as insulin-like growth factor binding protein 7, tissue inhibitor metallo proteinase-2, and fibroblast growth factor 23 associated with mineral metabolism. The increase of the content of these biomarkers in the body is earlier than the rise of serum creatinine, which can better predict the occurrence of early cardiorenal syndrome, and has a high application value and research value. After summarization of the biomarkers relating to type I and II cardiorenal syndrome in domestic and foreign literatures, the research progress of several representative markers were reviewed to provide reference for related research.

[**Key words**] cardiorenal syndrome; pathogenesis; biomarkers; renal tubular injury; cell cycle arrest inducing factor

心肾综合征(CRS)是心脏和肾脏两个脏器的病变互相损害、互相影响的一组临床综合征。研究表明,心血管疾病和肾脏疾病严重威胁着人类健康,心力衰竭是肾功能恶化的重要原因之一^[1],据报道,慢性心力衰竭中,约 26% ~ 65% 的患者与慢性肾脏病共病^[2-3],急性失代偿性心力衰竭的患者,能够合并急性肾损伤(AKI),且 AKI 的发生率较高,约为 25% ~ 33%^[4],肾功能不全已被证实是心血管疾病发生发展的独立危险因素^[5-6]。在慢性肾功能衰竭中,心血管疾病也是造成病人死亡的主要诱因^[7]。CRS 无疑已成为临床一大难题,然而,由于 CRS 脏器之间复杂的相互作用,若仅基于患者的临床表现,临床诊疗通常难以做到清楚准确^[8]。

传统医学对心肾同病的认识历史悠久,认为本病的病位在心 and 肾,而心主火,属君火,肾主水,属相火,水火既济,君相安位,则心肾协调,不易受邪气的侵扰,从而维持机体的平衡。若情志、饮食等失调,或受痰饮、瘀血等因素影响,累及心肾,则易造成水火不济、心肾不交,出现尿少、水肿、心悸等一系列病证变化。而中医学并无确切的 CRS 病名,依据患者的临床表现,通常将其归于“肾衰”“水肿”“心悸”等病证范畴^[9]。在治疗上,采用温阳益气活血^[10],温通化浊^[9],益气温阳、活血利水^[11]等方法,在改善患者的心肾功能方面取得了较好的疗效。然而,这些研究大多着眼于慢性 CRS,在精确评价心肾功能和早期发现 CRS 方面还存在一定的局限性。

因此,为了寻找更加积极有效的诊断方法,近年来,国内外学者进行了大量的研究,发现一些特定的生物标志物在 CRS 诊疗过程中具有较高的应用价值,他们不仅能作为早期诊断 CRS 的重要工具,还能为选择最佳治疗时机和判断预后提供参考。I 型和 II 型 CRS 早期诊断的关键是发现早期 AKI,

目前,已有多种生物标志物被发现和应用,且大多着眼于对肾小管损伤的研究。本文查阅近年来国内外有关 CRS 的研究文献,筛选出与肾小管损伤、细胞周期阻滞诱导因子以及矿物质代谢相关的几种特异性及敏感性较好的生物标志物,针对这一方面的研究新进展进行综述。

1 心肾综合征的分型

心肾综合征这一概念是在 2008 年提出,2010 年宣布专家共识^[12],提出者是“急性透析质量倡议”组织(Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI),将心肾综合征的临床类型分为 5 型(表 1),I 型和 II 型 CRS,原发疾病是急性或慢性心功能不全,继发性疾病是急性或慢性肾功能不全;III 型和 IV 型的 CRS,原发疾病分别是急性或慢性肾脏病,继发性疾病分别是急性或慢性心功能不全,V 型则是全身性疾病所致的心、肾功能共损,其中最常见的是 I,病 II 型 CRS^[13]。

表 1 心肾综合征分型

Table 1 Classification of cardiorenal syndrome

临床分型	原发病	病因	继发病
I 型	急性心功能障碍	急性失代偿心力衰竭、急性冠状动脉综合征	急性肾损伤
II 型	慢性心功能不全	慢性心力衰竭、先天性心脏病等	慢性肾脏病
III 型	急性肾功能损伤	急性肾小管坏死、肾小球疾病等	急性心功能损害
IV 型	慢性肾脏病	慢性肾小球病变	慢性心功能不全
V 型	全身性疾病	脓毒血症、糖尿病	心、肾功能同时受损

2 心肾综合征的相关发病机制

心肾综合征的可能机制包括血液动力学变化,

肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统激活,活性氧自由基(ROS)与一氧化氮(NO)比例失衡,炎症反应等^[14-15]。血流动力学变化被认为是心肾综合征病理生理学的主要推动力^[16],若心脏衰竭,心输出量减少,会造成外周器官灌注减少^[17],肾脏灌注不足以被证实是心力衰竭患者肾小球滤过率降低的主要决定因素^[18-20],而肾脏长期维持低灌注状态,则会造成肾单位的坏死和凋亡^[21]。肾脏灌注减少,可引起 RAAS 系统的过度激活,引起血管收缩,肾小球内高压及肾脏缺血等一系列病理反应^[22]。此外,NO 与 ROS 比例失衡也与肾脏灌注减少关系密切,NO 利用率降低,ROS 增加会导致内皮血管舒张受损,造成内皮功能障碍,使肾脏灌注减少^[23]。炎症在心肾综合征发生过程中也发挥着重要作用,既是尿毒症患者心肌梗死和死亡发生率升高的危险因素,也是心力衰竭进展程度的标志^[24-28]。有研究表明,尿毒素在尿毒症患者的体内蓄积,也对心脏和肾脏细胞有损害作用,引心肾纤维化^[29]。以上诸多因素相互干扰,并导致恶性循环,进一步加重心肾器官的损伤。

3 理想的心肾综合征生物标志物基本特点

理想的生物学标志物具有下列特点,首先,要有较高的特异性和代表性,能准确反映心肾疾病发展变化的趋势;其次,样本获取途径简单方便,比如尿液或者血液^[30];最后,检测方法精确敏感且检测费用要合理。血清肌酐(SCr)的升高联合患者临床表现是目前 CRS 的主要诊断途径,但血肌酐有一个不可忽视的缺点,就是其敏感度较低,升高的时间往往是在肾损伤后 48 ~ 72 h,不足以早期发现肾脏损伤^[31]。生物标志物敏感性优于血肌酐,能更早反映出 I 型和 II 型 CRS 肾脏的早期病变,从而预测 CRS 的发生和发展。

4 心肾综合征生物标志物

4.1 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C) Cys-C 能够抑制蛋白酶的活性,分子量较小,经肾小球滤过,含量稳定且血液中含量高于在尿液的含量。相较于肌酐值,Cys-C 能更敏感的反映肾功能的早期损害^[32]。Gevorgyan 等^[33]纳入了年龄 60 ~ 75 岁的患者,对照组 54 名,实验组即冠心病组 62 名,收集患者血液检测 Cys-C 水平,结果发现与对照组相比,冠心病患者的 Cys-C 显著升高。此外,实验还分析了 Cys-C 与 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)水平的关系,发现 Cys-C 不仅是肾脏的重要标志物,还能作为心血管并发症的替代预测因子。也有研究证实,心肌

梗死也可显著增加肾脏中 Cys-C 的水平,诱发急性 CRS^[34]。

4.2 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)

NGAL 是一种多肽,表达部位是肾小管的上皮细胞^[35],在一般生理状态下,NGAL 低于 $20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[36],但在肾毒性损伤时,NGAL 的浓度会明显升高,并在肾损伤后 6 h 左右达到峰值。研究发现 NGAL 在肾小管重吸收,特异性较好,是一种比较有前景的 CRS 生物标记物^[37-38]。研究发现当心力衰竭患者发生 AKI 时,NGAL 能够辅助临床医生对病情进行诊断和评估,当 NGAL $> 140 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,肾功能恶化的风险将增加 7.4 倍^[39]。在另一项比较 NGAL 与白细胞介素(IL)-18 的 Meta 分析研究中^[40],涉及 2 315 名患者,其中有 443 名(19.1%)发展为 AKI。结果显示 NGAL 比 IL-18 的特异性好,预测价值更高。

4.3 肾损伤因子-1(KIM-1) KIM-1 是一种跨膜蛋白,表达于近端肾小管,在正常的肾脏中通常不表达 KIM-1,而在肾小管急性损伤时 KIM-1 增加显著,对肾脏组织损伤较敏感^[41-42],有学者发现,在肾损伤 24 h 内可检测到尿 KIM-1 升高,早于尿肌酐升高的时间^[43-44]。一项临床研究证实了这一观点,研究发现慢性心力衰竭在利尿剂停止使用 8 h 后,KIM-1 水平显著增加,并且在 3 d 内保持高水平状态,在重新使用呋塞米 4 h 后会逐渐恢复到正常水平,说明 KIM-1 是一种较好的预测性标志物^[45]。

4.4 和肽素(CPP) CPP 是一种多肽,属于精氨酸加压素的原始 C-末端的一部分,性质稳定,易于检测,与肾脏疾病的发展转归密切相关^[46]。有数据表明,CPP 浓度与 SCr 和尿微量白蛋白呈正相关,与肾小球率过滤呈负相关^[47-48]。已有相关研究证明 CPP 具有较高的特异性(80%)和敏感性(87%),可作为预测 CRS 的早期生物标志物^[49]此外,copeptin 还能作为心血管事件死亡率的预后因素,在纳入 301 例血管造影狭窄 $> 50\%$ 的患者后,跟踪随访 180 d,研究终点是全因死亡率,结果显示 15 例死亡的患者中,其中有 10 例患者的 copeptin 水平升高^[47]。

4.5 胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)

IGFBP7 属于比较新型的 CRS 标志物,是 G₁ 细胞周期阻滞的诱导因子,IGFBP7 异常表明肾脏上皮细胞功能受损,但仍可恢复,不会造成脏器永久性损伤。研究通过双标记尿 [IGFBP7] · [TIMP-2] 的方法,评估了中度至重度急性肾损伤患者的病症表现,发现尿 IGFBP7 优于 NGAL, KIM-1, IL-18 等标志

物^[50]。在此项研究的基础上, Hoste 等^[51]进行了进一步验证, 实验纳入了 154 名重症患者, 结果发现 [IGFBP7] · [TIMP-2] 预测 AKI 的灵敏度为 89%, 特异性为 53%。

4.6 金属蛋白酶组织抑制因子-2 (TIMP-2)

TIMP-2 是 TIMP 基因家族的成员, 能够抑制金属蛋白酶活性, 其次, TIMP-2 也属于 G₁ 细胞周期阻滞的诱导因子, 能够抑制内皮细胞增殖, 敏感性较高^[50]。TIMP-2 反映了肾小管的损伤程度^[31], 在应用时通常与 IGFBP7 采用双标记的方法^[50-51], 具有较高的研究价值和应用价值。

4.7 肾内血管紧张素原 (AGT)

AGT 的主要形成部位是肾皮质, 是局部 RAS 的主要基质, 尿液中肾内血管紧张素原含量的多少, 能够反映肾脏 RAS 系统的活性^[52]。一项分为 2 个阶段的前瞻性多中心研究^[53], 第一阶段检测了尿 AGT 对急性肾损伤是否有预测作用; 第二阶段验证第一阶段的结论是否正确。结果发现在预测急性 CRS 方面, 尿 AGT 作用比 NGAL, IL-18 的作用好, 是较理想的生物学标志物。

4.8 尿 IL-18

尿 IL-18 主要由表达于近端肾小管, 在肾脏缺血性损伤时表达增加。在一项前瞻性多中心研究中^[54], 实验筛选了 3 年内 732 名急性失代偿性心力衰竭患者, 发现 IL-18 水平升高, AKI 有 3.6 倍的风险会呈进展性加重, 并提示患者出院后, 肾损伤有持续存在的可能性。同时患者的死亡风险也会增加, 提示 IL-18 能够预测患者 CRS 的预后状况。

4.9 肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP)

L-FABP 在近端肾小管释放, 能够减轻肾小管损伤, 发挥这一作用的原理是抑制细胞内的氧化应激反应, 减少炎症因子^[55-56]。Hishikari 等^[57]筛选了 281 例急性失代偿性心力衰竭的患者, 分别在入院时和入院后 24, 48 h 测量 SCr 和 L-FABP 水平。结果, 104 名 (37%) 患者发现有 AKI, 且 AKI 患者尿 L-FABP 水平显著高于无 AKI 的患者, 升高的时间早于 SCr。提示尿 L-FABP 水平是慢性心力衰竭患者 AKI 的独立预测因子, 是早期肾损伤的标志物之一。

4.10 其他

成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 主要由骨细胞产生, 通过抑制肾脏磷酸盐的重吸收来维持机体的稳态^[58]。在一项有关横纹肌溶解所致的 AKI 临床实验中, 研究者首次记录了横纹肌溶解诱导的 AKI 患者中 FGF-23 水平升高的情况, 发现 FGF-23 在 AKI 发生 24 h 浓度即可达到高峰^[59]。美

国肾脏病学会最新研究表明, 升高的 FGF-23 与终末期肾病风险的升高关系密切, 是保留有残余肾功能和慢性肾脏病患者终末期肾病死亡率升高的独立危险因素^[60]。这提示 FGF-23 不但可作为早期 AKI 的潜在标志物, 在肾脏病的进展及预后方面也有一定的参考意义。钙卫蛋白 (Calprotectin) 是一种含钙蛋白, 主要由单核细胞和中性粒细胞释放, 参与急性炎症细胞的活化^[61]。CHANG 等^[62]筛选 147 名平均年龄为 67 岁的患者, 检测 1 年内尿液 Calprotectin 的变化, 结果有 71 例 (50.3%) 患者诊断出 AKI。说明 Calprotectin 具有较好的敏感性, 能够早期检测到患者 AKI 的风险。心肾综合征候选生物标志物见表 2。

表 2 心肾综合征候选生物标志物

Table 2 Candidate biomarkers of cardiorenal syndrome

生物标志物	应用价值	参与病理变化
Cystatin C	3+	抑制蛋白酶活性
NGAL	3+	参与上皮细胞的再生、修复及凋亡
KIM-1	3+	参与组织免疫反应
COPEPTIN	2+	参与中枢神经分泌调节
IGFBP7	3+	抑制细胞增殖
IMP-2	3+	抑制金属蛋白酶活性与内皮细胞增殖
AGT	3+	激活 RAS
IL-18	3+	参与局部炎症反应
L-FABP	1+	细胞内氧化应激反应
SCR	2+	反映肾小球滤过功能的变化
FGF-23	2+	抑制肾脏磷酸盐的重吸收
Calprotectin	1+	参与急性炎症细胞的活化

5 展望

随着心血管疾病及肾脏疾病发病率的逐年增长, 心肾综合征也越来越受到人们的关注, 由心脏和肾脏互损而导致的心肾综合征发病机制复杂, 且至今机制尚不明确, 治疗手段有限, 因此, 早期评估心脏与肾脏的损伤情况对采取早期诊疗手段十分重要。

生物标志物在预测疾病发生、判断疾病预后方面都发挥着重要作用。寻找比更为敏感的 CRS 早期 AKI 的生物标志物, 是疾病实现早期干预的关键, 也是现在 CRS 研究领域一大热点。目前临床尚没有精确评价心肾损伤的生物标志物, 且已出现的相关生物标志物的研究仍然缺少大样本、多中心研究的证据支持, 应用范围也较局限。在应用生物学

标志物时,联合标记能够提高诊断的准确性,但是生物标志物种类较多,产生作用的机制也不尽相同,如何找到最佳标记组合,这还需要之后进一步研究。近年来,中医将传统的组方配伍与现代的科研技术结合在一起,无论是在中药单体还是复方研究方面,都逐渐深入到对细胞分子层面的机制探索。相信随着理论及临床研究的不断深入,一定会找到新的潜在标志物,为心肾综合征的早期诊断、早期治疗开拓一条新途径。

[参考文献]

[1] Forman D E, Butler J, WANG Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,43(1):61-67

[2] Gannon S A, Mukamal K J, CHANG J D, et al. Echocardiographic predictors of change in renal function with intravenous diuresis for decompensated heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(5): 858-863.

[3] Cruz D N, Bagshaw S M. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes [J]. *Int J Nephrol*, 2011,2011: 351291.

[4] Ronco C, Ciccoira M, McCullough P A. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012,60(12): 1031-1042.

[5] Go A S, Chertow G M, FAN D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. *N Engl J Med*, 2004,351(13): 1296-1305.

[6] Sarnak M J, Levey A S, Schoolwerth A C, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention [J]. *Hypertension*, 2003,42(5):1050-1065.

[7] Hillege H L, Nitsch D, Pfeffer M A, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 671-678.

[8] SHAO Q, XIA Y, ZHAO M, et al. Effectiveness and safety of peritoneal dialysis treatment in patients with refractory congestive heart failure due to chronic cardiorenal syndrome [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:6529283.

[9] 张蕾,史耀勋.温通化浊法治疗慢性肾综综合征的机理探讨[J].*中西医结合心血管病电子杂志*,2018,6(21):41.

[10] 王海霞,牛燕运.温阳益气活血法对Ⅱ型心肾综合征病人心功能及肾功能的影响[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2018,16(17):2537-2539.

[11] 张艳,杨继,冯伟,等.益气调心汤治疗心肾综合征患者疗效观察[J].*现代中西医结合杂志*,2018,27(35):3895-3897,3902.

[12] Ronco C, Mocullough P, Anker S D, et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6):703-711.

[13] Atici A, Emet S, Cakmak R, et al. Type I cardiorenal syndrome in patients with acutely decompensated heart failure: the importance of new renal biomarkers [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3534-3543.

[14] Bongartz L G, Cramer M J, Doevendans P A, et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited [J]. *Eur Heart J*, 2004, 26(1):11-17.

[15] Ronco C, Haapio M, House A A, et al. Cardiorenal syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(19): 1527-1539.

[16] Virzi G M, Breglia A, Brocca A, et al. Levels of proinflammatory cytokines, oxidative stress, and tissue damage markers in patients with acute heart failure with and without cardiorenal syndrome type 1 [J]. *Cardiorenal Med*, 2018, 8(4):321-331.

[17] Leithe M E, Margorien R D, Hermiller J B, et al. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure [J]. *Circulation*, 1984, 69(1): 57-64.

[18] Smilde T D, Damman K, Van der Harst P, et al. Differential associations between renal function and “modifiable” risk factors in patients with chronic heart failure [J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(2):121-129.

[19] Martins J L, Santos L, Faustino A, et al. Worsening or ‘pseudo-worsening’ renal function? The prognostic value of hemoconcentration in patients admitted with acute heart failure [J]. *Rev Port Cardiol*, 2018, 37(7): 595-602.

[20] Lingart C, Ulrich C, Greinert D, et al. Systemic inflammation in acute cardiorenal syndrome: an observational pilot study [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(5): 920-930.

[21] Haase M, Müller C, Damman K, et al. Pathogenesis of

- cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure; workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182: 99-116.
- [22] Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(2): 163-170.
- [23] Kielstein J T, Bode-Boger S M, Klein G, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors and renal perfusion in patients with heart failure [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(5): 370-375.
- [24] Zebrock J S, Anderson J L, Beddhu S, et al. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(1): 57-63.
- [25] Deswal A, Petersen N J, Feldman A M, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure; an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) [J]. *Circulation*, 2001, 103(16): 2055-2059.
- [26] Rauchhaus M, Doehner W, Francis D P, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2000, 102(25): 3060-3067.
- [27] Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(4): 236-241.
- [28] Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction; a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5): 1201-1206.
- [29] Savira F, CAO L, WANG I, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibition attenuates cardiac hypertrophy and cardiorenal fibrosis induced by uremic toxins; implications for cardiorenal syndrome [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187459.
- [30] CHEN H Y, CHOU C, CHANG C H, et al. Urine cofilin-1 detection for predicting type 1 cardiorenal syndrome in the coronary care unit; a gold nanoparticle- and laser-based approach [J]. *Cardiorenal Med*, 2018, 8(4): 302-310.
- [31] Perrone R D, Madias N E, Levey A S. Serum creatinine as an index of renal function; new insights into old concepts [J]. *Clin Chem*, 1992, 38(10): 1933-1953.
- [32] Briguori C, Visconti G, Rivera N V, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury [J]. *Circulation*, 2010, 121(19): 2117-2122.
- [33] Gevorgyan E M M, Voronina N P, Goncharova O N V, et al. Cystatin C as a marker of progressing cardiovascular events during coronary heart disease [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 162(4): 421-424.
- [34] DUAN X, YAN F, HU H, et al. Qiliqiangxin protects against renal injury in rat with cardiorenal syndrome type I through regulating the inflammatory and oxidative stress signaling [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8): 1178-1785.
- [35] Nielsen B S, Borregaard N, Bundgaard J R, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases [J]. *Gut*, 1996, 38(3): 414-420.
- [36] Brisco M A, Testani J M. Novel renal biomarkers to assess cardiorenal syndrome [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(4): 485-499.
- [37] McCullough P A, Shaw A D, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers; workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182: 13-29.
- [38] ZHANG A, CAI Y, WANG P F, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 41.
- [39] Cruz D N, Goh C Y, Haase-fielitz A, et al. Early biomarkers of renal injury [J]. *Congest Heart Fail*, 2010, 16(1): 25-31.
- [40] GAN J, ZHOU X. Comparison of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in prediction of acute kidney injury in adults [J]. *Medicine*, 2018, 97(39): e12570.
- [41] Ichimura T, Bonventre J V, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(7): 4135-4142.
- [42] HAN W K, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 237-244.
- [43] Haque M E, Khan F, CHI L, et al. A phage display-identified peptide selectively binds to kidney injury

- molecule-1 (KIM-1) and detects KIM-1-overexpressing tumors *in vivo* [J]. *Cancer Res Treat*, 2018.
- [44] HAN W K, Waikar S S, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 863-869.
- [45] Damman K, Masson S, Hillege H L, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(21): 2705-2712.
- [46] Velho G, Bouby N, Hadjadj S, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3639-3645.
- [47] Engelbertz C, Brand E, Fobker M, et al. Elevated copeptin is a prognostic factor for mortality even in patients with renal dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 327-332.
- [48] Meijer E, Bakker S J, Halbesma N, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(1): 29-36.
- [49] SHENG X, LIN L, GUO F, et al. Copeptin level in the early prediction of cardiorenal syndrome in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 937-944.
- [50] Kashani K, Al-khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. *Critical Care*, 2013, 17(1): R25.
- [51] Hoste E A, McCullough P A, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2054-2061.
- [52] Kobori H, Nangaku M, Navar L G, et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(3): 251-287.
- [53] YANG X, CHEN C, TIAN J, et al. Urinary angiotensinogen level predicts AKI in acute decompensated heart failure: a prospective, two-stage study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(8): 2032-2041.
- [54] CHEN C, YANG X, LEI Y, et al. Urinary biomarkers at the time of AKI diagnosis as predictors of progression of AKI among patients with acute cardiorenal syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(9): 1536-1544.
- [55] Yamamoto T, Yamamoto A, Watanabe M, et al. Classification of FABP isoforms and tissues based on quantitative evaluation of transcript levels of these isoforms in various rat tissues [J]. *Biotechnol Lett*, 2009, 31(11): 1695-1701.
- [56] Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(4): 1243-1255.
- [57] Hishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure [J]. *Cardiorenal Med*, 2017, 7(4): 267-275.
- [58] Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(4): 591-601.
- [59] Leaf D E, Wolf M, Stern L. Elevated FGF-23 in a patient with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(4): 1335-1337.
- [60] Ginsberg C, Craven T E, Chonchol M B, et al. PTH, FGF23, and intensive blood pressure lowering in chronic kidney disease participants in SPRINT [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, doi:10.2215/CJN.05390518.
- [61] Dieplinger I B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(3): 530-540.
- [62] CHANG C H, YANG C H, YANG H Y, et al. Urinary biomarkers improve the diagnosis of intrinsic acute kidney injury in coronary care units [J]. *Medicine*, 2015, 94(40): e1703.

[责任编辑 张丰丰]