

慢性肾心综合征患者血清 9 项心衰标志物 水平联合检测的实验诊断价值研究

曹 雷^{1a}, 汪隆海^{2a}, 周 梅^{1a}, 张求霞^{2a}, 黄 飞^{2a}, 姜中伟^{1b}, 姜中云^{2b}, 郑海波^{1c}, 高 欢^{2c}, 叶杨梅^{1d},
李 杰^{2d}, 汤增善^{1e}, 宋 川^{2e}, 程开芳^{1f}, 蔡倩仪^{2f}

(1. 合肥市第八人民医院 a. 检验科; b. 肾内科; c. 心内科; d. 血液透析科; e. 超声诊断科; f. 病理科, 安徽巢湖 238000;
2. 宋庆龄爱心医院 a. 检验科; b. 肾内科; c. 心内科; d. 血液透析科; e. 超声诊断科; f. 病理科, 安徽巢湖 238000)

摘要: 目的 探讨血清 9 项心衰标志物对慢性肾心综合征(被称为Ⅳ型心肾综合征, CRS-4)的比较分析与优选出的 4 项心衰标志物对 CRS-4 的诊断价值。方法 测定 47 例 CRS-4 患者、55 例慢性肾脏病(CKD)患者和 61 例健康体检者的血清 9 项心衰标志物, 并用 IBM SPSS 25.0 与 SAS 9.4 软件进行统计处理。结果 CRS-4 患者的血清 NT-proBNP, 中段心房利钠肽原(MR-proANP), 可溶性致癌抑制因子-2(sST2), 生长分化因子-15(GDF-15), 大内皮素-1(Big ET-1), 和肽素(CPP), 肾上腺髓质中段肽(MR-proADM), 半乳糖凝集素-3(Gal-3)和五聚素 3(PTX3)结果均明显高于 CKD 患者和健康者, 差异均有统计学意义($F=83.186\sim 221.422$, 均 $P=0.000$)。它们的 ROC 曲线下面积分别为 0.954, 0.992, 0.954, 0.982, 0.965, 0.964, 0.924, 0.947 和 0.959。用血清 NT-proBNP ≥ 984 ng/L, MR-proANP ≥ 376 pmol/L, sST2 ≥ 20.35 μ g/L, GDF-15 ≥ 273.5 ng/L, Big ET-1 ≥ 3.95 pmol/L, CPP ≥ 15.65 pmol/L, MR-proADM ≥ 655.5 pmol/L, Gal-3 ≥ 28.6 μ g/L 和 PTX3 ≥ 5.05 μ g/L 的 9 项中的 2 项诊断 CRS-4, 敏感度、特异度和诊断符合率分别为 97.87%, 96.83% 和 97.27%。典型相关分析选出的血清 sST2, GDF-15, BigET-1 和 Gal-3 检测, 对 CRS-4 的诊断效能最大。结论 在 CKD 患者中定期联合检测血清 NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 水平将能尽早发现 CRS-4 患者, 有较高的敏感度和特异度及较好的诊断符合率。

关键词: 心衰标志物; 心肾综合征; 慢性肾脏病

中图分类号: R541.6; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)05-090-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.020

Study on Experimental Diagnostic Value for Combined Detection of 9 Heart Failure Markers in Serum of Patients with Chronic Renal Heart Syndrome

CAO Lei^{1a}, WANG Long-hai^{2a}, ZHOU Mei^{1a}, ZHANG Qiu-xia^{2a}, HUANG Fei^{2a}, JIANG Zhong-wei^{1b},
JIANG Zhong-yun^{2b}, ZHENG Hai-bo^{1c}, GAO Huan^{2c}, YE Yang-mei^{1d}, LI Jie^{2d}, TANG Zeng-shan^{1e}, SONG
Chuan^{2e}, CHENG Kai-fang^{1f}, CAI Qian-yi^{2f}

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Nephrology; 1c. Department of Cardiology; 1d. Department of Hemodialysis; 1e. Department of Ultrasonic Diagnosis; 1f. Department of Pathology, Hefei Eighth People's Hospital, Anhui Chaohu 238000, China; 2a. Department of Clinical Laboratory; 2b. Department of Nephrology; 2c. Department of Cardiology; 2d. Department of Hemodialysis; 2e. Department of Ultrasonic Diagnosis; 2f. Department of Pathology, Song Qingling Caring Hospital, Anhui Chaohu 238000, China)

Abstract: Objective To investigate the comparative analysis of 9 serum heart failure markers for chronic renal heart syndrome (referred to as type 4 cardiorenal syndrome, CRS-4) and the diagnostic value of 4 selected heart failure markers for CRS-4. **Methods** 9 heart failure markers were detected in 47 patients with CRS-4, 55 patients with chronic kidney disease (CKD) and 61 healthy subjects, and the results were statistically analyzed by using IBM SPSS 25.0 and SAS 9.4 statistical software. **Results** The results of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP), midregional pro-atrial natriuretic peptide(MR-proANP), soluble suppression of tumorigenicity-2(sST2), growth differentiation factor-15(GDF-15), big endothelin-1(Big ET-1), copeptin(CPP), midregional pro-adrenomedullin(MR-proADM), galectin-3(Gal-3) and pentraxin-3(PTX3) in CRS-4 patients were significantly higher than those in CKD patients and healthy subjects, the differences were statistically significant ($F=83.186\sim 221.422$, all $P=0.000$). Their receiver operator characteristic curve (ROC) showed that area under curve (AUC) were 0.954, 0.992, 0.954, 0.982, 0.965, 0.964, 0.924, 0.947 and 0.959, respectively. Diagnosis of CRS-4 was performed using

serum NT-proBNP ≥ 984 ng/L, MR-proANP ≥ 376 pmol/L, sST2 ≥ 20.35 μ g/L, GDF-15 ≥ 273.5 ng/L, Big ET-1 ≥ 3.95 pmol/L, CPP ≥ 15.65 pmol/L, MR-proADM ≥ 655.5 pmol/L, Gal-3 ≥ 28.6 μ g/L and PTX3 ≥ 5.05 μ g/L in 9 items 2. The sensitivity, specificity and diagnostic coincidence rate were 97.87%, 96.83% and 97.27% respectively with their two results to diagnose CRS-4. Serum sST2, GDF-15, BigET-1 and Gal-3 selected by canary correlation analysis showed the highest diagnostic efficiency for CRS-4. **Conclusion** In patients with CKD, regular combined detection of serum NT-proBNP, MR-PROANP, SST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-PROADM, Gal-3 and PTX3 levels will lead to early detection of CRS-4 patients. They have higher sensitivity, specificity and better diagnostic coincidence rate.

Keywords: heart failure markers; cardiorenal syndrome; chronic kidney disease

心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 是指同时存在心脏与肾脏的病理生理紊乱, 并有一脏器急性或慢性功能障碍而导致另一脏器功能的急性或慢性受损的一组临床综合征。CRS 分为 5 型^{[1]75-78} (I ~ V 型), 其中慢性肾心综合征属于 IV 型心肾综合征 (type 4 cardiorenal syndrome, CRS-4)。由于目前 CRS-4 的实验诊断一般靠血清 N 末端脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 或脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 对慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者进行评估而得^[2], 但敏感度较低。国外研究了少数生物标志物可以提示早期 CRS-4 的诊断^[3], 而国内研究特别少。为了尽早在 CKD 患者里发现 CRS-4, 给予早期的干预治疗, 以便减缓 CKD 的进行性进展, 从而减慢 CRS-4 的进一步发展。所以笔者通过对 47 例 CRS-4 患者的血清 9 项心衰标志物联合检测分析, 并探讨对 CRS-4 的早期诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取 2013 年 7 月 ~ 2020 年 12 月在合肥市第八人民医院和宋庆龄爱心医院肾内科住院和肾内科门诊就诊及血液透析中心的已确诊的 CRS-4 患者 47 例 (男性 23 例, 女性 24 例), 年龄 51~80 岁。同期收集 CKD 患者 55 例 (男性 27 例, 女性 28 例), 年龄 47~79 岁。收集健康体检者 61 例 (男性 30 例, 女性 31 例), 年龄 46~81 岁。并收集非 CRS, 非肾脏疾病与非心力衰竭 (heart failure, HF) 及非心血管疾病患者 63 例 (男性 31 例, 女性 32 例), 年龄 45~82 岁。CRS-4 的诊断标准^{[1]216-220,[4],[5]2125-2129}: CKD 患者还同时具有 HF 的诊断标准。CKD 的诊断标准^{[1]216-220,[5]1940-1952,[6]}: 有肾衰竭的临床症状, Cr 与 Ure 升高数倍, HCO_3^- 降低和低钙高磷血症; B 超提示双肾缩小, 皮质变薄; 肾活检有相应的病理变化。HF 的诊断标准^[7-9]: 根据病史、体格检查、心电图和胸片检查异常, NT-proBNP ≥ 125 ng/L 或 BNP ≥ 35 ng/L, 超声心动图有心脏结构和 / 或功能异常等。健康体检者的入选标准: 无心血管、肾脏、肝脏和内分泌系统等疾病, 血脂、血糖、肾功能和肝功能结果都正常。非

心血管疾病、非 HF, 非 CRS, 非肾脏疾病患者的入选标准: 在住院患者中无糖尿病、心血管疾病、CRS, HF 和肾脏疾病, 还有心肌酶谱、血脂、肝功能、血糖、肾功能和尿常规结果都正常。

1.2 仪器与试剂 检测仪器是全自动免疫分析系统 ARCHITECT i2000SR (美国雅培) 和 URANUS AE-120 全自动酶免仪 (深圳爱康), 彩色多普勒为 XARIO XG SSA-680A (日本东芝); 试剂: NT-proBNP 试剂盒 (美国 ABBOTT 公司), 中段心房利钠肽原 (midregional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) 试剂盒、和肽素 (copeptin, CPP) 试剂盒及半乳糖凝集素-3 (galectin-3, Gal-3) 试剂盒 (美国 R&D 公司), 可溶性致癌抑制因子-2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2) 试剂盒 (上海江莱生物), 生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 试剂盒 (杭州联科生物), 大内皮素-1 (big endothelin-1, Big ET-1) 试剂盒 (奥地利 BIOMEDICA 公司), 肾上腺髓质中段肽 (midregional pro-adrenomedullin, MR-proADM) 试剂盒 (美国 BioTek 公司), 五聚素 3 (pentraxin-3, PTX3) 试剂盒 (北京海诚远宏科技)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 采集被检者的早晨空腹不抗凝静脉血 5 ml, 1.5 h 内进行离心 (3 000 r/min, 5 min, 离心半径 8 cm)。如近期不能检测, 将血清转到另管, 置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 左右保存, 在 25 天内进行检测。

1.3.2 测定方法: NT-proBNP 为化学发光法, 其它 8 项均为定量 ELISA 法。以上 9 项心衰标志物检测均按说明书进行操作。

1.3.3 检测分配: 对 61 例健康体检者、55 例 CKD 患者与 47 例 CRS-4 患者的血清进行 9 项心衰标志物检测, 并统计分析而得出受试者特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 图与诊断指标及优选出的 4 项心衰标志物。对 63 例非 CRS, 非肾脏疾病与非 HF 及非心血管疾病患者的检测用于诊断指标选出后的特异度分析。

1.4 统计学分析 利用 IBM SPSS25.0 与 SAS9.4 软件进行数据统计处理。心衰标志物的三组比较采

用单因素方差分析和 LSD 多重检验的两两比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。每项结果对 CRS-4 的诊断截点采用 ROC 分析^[10]。ROC 合并曲线图是用 Multiple 的多条折线图进行绘出^[11]。检测项目优选是用 SAS 9.4CANCORR 的典型相关分析^[12]。

2 结果

2.1 血清 9 项心衰标志物的三组间结果比较 见表 1

表 1 9 项心衰标志物的三组间结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	健康组 (1)	CKD 组 (2)	CRS-4 组 (3)	F 值	P 值	两两比较 I-J 值		
						1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
lgNT-proBNP(ng/L)	2.33 ± 0.21	2.96 ± 0.28	3.72 ± 0.52	212.273	0.000	0.631	1.385	0.754
lgMR-proANP(pmol/L)	2.09 ± 0.13	2.39 ± 0.18	3.32 ± 0.53	221.422	0.000	0.302	1.235	0.932
sST2(μg/L)	11.43 ± 6.08	16.36 ± 7.41	29.33 ± 5.71	105.342	0.000	4.936	17.900	12.964
GDF-15(ng/L)	163.9 ± 51.2	212.5 ± 61.0	367.9 ± 67.4	164.105	0.000	48.593	204.002	155.557
Big ET-1(pmol/L)	2.41 ± 0.96	3.58 ± 1.11	6.29 ± 1.39	154.589	0.000	1.171	3.874	2.704
CPP(pmol/L)	8.41 ± 3.62	13.63 ± 3.58	21.15 ± 3.75	162.158	0.000	5.214	12.734	7.520
MR-proADM(pmol/L)	590.1 ± 55.5	630.1 ± 57.3	730.6 ± 58.4	83.186	0.000	40.011	140.497	100.487
Gal-3(μg/L)	20.09 ± 5.64	26.45 ± 5.43	36.37 ± 5.79	111.890	0.000	6.357	16.282	9.925
PTX3(μg/L)	3.63 ± 0.82	4.39 ± 0.86	6.23 ± 0.83	132.607	0.000	0.758	2.602	1.845

注: 两两比较 I-J 值的全部 P 值均为 0.000, 每组差异均有统计学意义。

2.2 血清 9 项心衰标志物对 CRS-4 诊断的敏感度与特异度分析

2.2.1 健康组和 CKD 组合并后与 CRS-4 组的 ROC 分析: NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 结果的 ROC 曲线分析, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.954, 0.992, 0.954, 0.982, 0.965, 0.964, 0.924, 0.947 和 0.959, 均具有诊断意义, P 值均为 0.000。95%CI 分别为 0.926~0.981, 0.984~1.000, 0.926~0.981, 0.968~0.997, 0.942~0.988, 0.941~0.987, 0.877~0.971, 0.917~0.977 和 0.931~0.986。ROC 曲线图见图 1。

2.2.2 敏感度与特异度的截点分析: 健康组和 CKD 组合并后与 CRS-4 组的 NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 结果的 ROC 曲线分析, 选出的部分截点对 CRS-4 诊断的敏感度及特异度见表 2。

2.3 血清 9 项心衰标志物的联合检测分析 如采用 NT-proBNP ≥ 984 ng/L, MR-proANP ≥ 376 pmol/L, sST2 ≥ 20.35 μg/L, GDF-15 ≥ 273.5 ng/L, Big ET-1 ≥ 3.95 pmol/L, CPP ≥ 15.65 pmol/L, MR-proADM ≥ 655.5 pmol/L, Gal-3 ≥ 28.6 μg/L 和 PTX3 ≥ 5.05 μg/L 单项来诊断 CRS-4, 敏感度为 87.2%~100%, 特异度为 76.7%~91.4%。如用上述 9 项心衰标志物联合检测, 有 2 项达到上述诊断数值, 就诊断为 CRS-4。对 47 例 CRS-4 患者进行检测有

1。健康组与 CKD 组及 CRS-4 组的 NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 结果, 前两项呈偏态分布, 9 项三组间结果 ($\bar{x} \pm s$) 采用方差分析, 差异均具有统计学意义 (均 $P=0.000$)。各项三组间的两两比较, 差异均具有统计学意义 (均 $P=0.000$)。

46 例符合诊断, 则敏感度为 97.87%。对 63 例非心血管疾病, 非 HF, 非 CRS, 非肾脏疾病患者进行上述 9 项联合检测, 有 2 例符合 CRS-4 诊断, 则特异度为 96.83%。

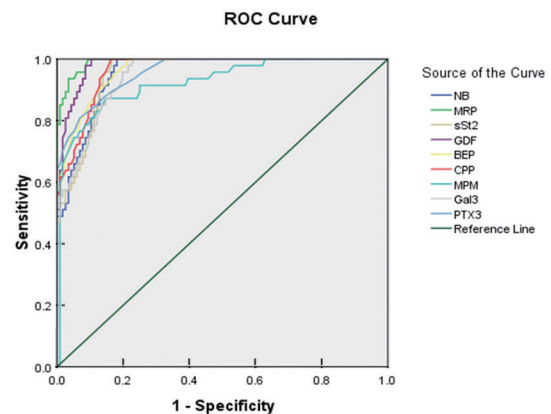


图 1 9 项心衰标志物对 CRS-4 诊断的 ROC 曲线

2.4 两组变量间的典型相关分析 将以心肌细胞应激类的心衰标志物 (NT-proBNP, MR-proANP, sST2 和 GDF-15) 定为第一组典型变量, 分别用 X_1, X_2, X_3 和 X_4 表示; 以组合类的心衰标志物 (神经激素类为 Big ET-1, CPP 和 MR-proADM; 细胞外基重建类为 Gal-3; 炎症类为 PTX3) 定为第二组典型变量, 分别用 Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 和 Y_5 表示。它们的每组每项的 61 例健康者和 55 例 CKD 合并后与 47 例 CRS-4 患者的结果用 SAS

9.4CANCORR 进行典型相关分析的统计处理,结果显示该多元模型具有统计学意义(Wilks'L, Pillai's T, Hotelling-L T 和 Roy's G R 的4种统计量均 $P < 0.0001$)。第一组典型变量标准化后的线性组合为 $V_1 = 0.053X_1 + 0.156X_2 + 0.258X_3 + 0.628X_4$, 从方程可看出 X_3 和 X_4 的标准化典型系数大于 X_1 和 X_2 , 说明第一组典型变量中的 sST2 和 GDF-15 对 CRS-4 的早期诊断价值的贡献较大。第二组典型变量标准化后的线性组合为 $W_1 = 0.434Y_1 + 0.111Y_2 + 0.141Y_3 + 0.274Y_4 + 0.106Y_5$, 从方程可看出 Y_1 和 Y_4 的标准化典型系数大于 Y_2 , Y_3 和 Y_5 , 说明第二组典型变量中的 Big ET-1 和 Gal-3 对 CRS-4 的早期诊断价值的贡献较大。

表2 9项心衰标志物对 CRS-4 诊断截点的

敏感度与特异度

项目	诊断 CRS-2 截点	敏感度 (%)	特异度 (%)
NT-proBNP(ng/L)	968	100	81.0
	984	100	81.9
	1 008.5	97.9	81.9
MR-proANP(pmol/L)	365	100	89.7
	376	100	90.5
	380.5	97.9	91.4
sST2(μ g/L)	20.25	100	82.8
	20.35	100	83.6
	20.55	97.9	83.6
GDF-15(ng/L)	272	97.9	89.7
	273.5	97.9	91.4
	275.5	95.7	91.4
Big ET-1(pmol/L)	3.85	100	77.6
	3.95	100	78.4
	4.05	97.9	79.3
CPP(pmol/L)	15.4	100	82.8
	15.65	100	83.6
	15.9	97.9	84.5
MR-proADM(pmol/L)	653	87.2	84.5
	655.5	87.2	85.3
	659.5	85.1	86.2
Gal-3(μ g/L)	28.45	100	75.9
	28.6	100	76.7
	28.75	97.9	77.6
PTX3(μ g/L)	4.95	89.4	83.6
	5.05	87.2	86.2
	5.15	85.1	87.9

3 讨论

本研究结果显示血清 NT-proBNP, MR-pro ANP,

sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 在 CKD 患者中有轻度增高, 与国外报道一致^[13-15]。国内也有相关的报道^[16]。而 NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 在 CRS-4 患者中增高更明显, 与国外报道相符^[17-19]。国内同样有相近的报道^[20]。所以, 在进行 ROC 曲线分析时, 要将 CKD 组和健康组合并后再与 CRS-4 组进行统计分析, 这样选出的 CRS-4 诊断截点可以提高诊断准确度。

ROC 曲线分析显示血清 NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 检测, ROCAUC 结果(≥ 0.924)均较好, 说明对 CRS-4 诊断有良好的诊断效能。如果用 NT-proBNP ≥ 984 ng/L, MR-proANP ≥ 376 pmol/L, sST2 ≥ 20.35 μ g/L, GDF-15 ≥ 273.5 ng/L, Big ET-1 ≥ 3.95 pmol/L, CPP ≥ 15.65 pmol/L, MR-proADM ≥ 655.5 pmol/L, Gal-3 ≥ 28.6 μ g/L 和 PTX3 ≥ 5.05 μ g/L 联合诊断 CRS-4 患者, 有 2 项达到上述诊断数值, 可诊断为 CRS-4。其敏感度、特异度和诊断符合率分别为 97.87%, 96.83% 和 97.27%, 与国外报道相近^[21-22]。笔者建议用这些心衰新兴生物标志物做大样本和多中心的调查统计, 并优选出更佳的心衰标志物, 经循证医学的实践验证, 以便得出更好的 CRS-4 诊断截点用于临床诊断。

近年, 有研究指出 CRS-4 患病率呈上升趋势, 特别是在 CKD 患者中的 CRS-4 患病率增加更明显^[23]; 我国的 CRS-4 患病率也在逐年增加, 因此早期诊断、预防和延缓 CRS-4 的发生发展, 将提高 CRS-4 患者的生存率具有重大意义。

本研究还通过典型相关分析, 选出血清 sST2, GDF-15, Big ET-1 和 Gal-3 检测, 它们对 CRS-4 的诊断效能最大。说明该 4 项检测对 CRS-4 早期诊断是比较好的心衰新兴生物标志物。故在基层医院可以使用, 以便减轻医疗费用。还有, 今后应用多种心衰新兴生物标志物(常用的 10 大类 100 多种)联合对 CKD 患者进行检测分析, 并做到精准诊断 CRS-4, 将是有希望的发展方向。所以, 目前在三级医院的 CKD 患者中定期联合检测血清 NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Big ET-1, CPP, MR-proADM, Gal-3 和 PTX3 是非常必要的。同时尽早发现, 迅速干预, 将能改善 CRS-4 患者的预后, 降低死亡率, 而起着重要的作用。

参考文献:

- [1] 徐钢, 陈安民, 徐永健. 肾脏病诊疗指南[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2013: 75-78, 216-220.
XU Gang, CHEN Anmin, XU Yongjian. Guidelines

- for the diagnosis and treatment of kidney disease[M]. 3th Ed. Beijing: Science Press, 2013: 75-78, 216-220.
- [2] GRANATA A, CLEMENTI A, VIRZI G M, et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, 30: 1-6.
 - [3] EDMONSTON D, MORRIS J D, MIDDLETON J P. Working toward an improved understanding of chronic cardiorenal syndrome type 4[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2018, 25(5): 454-467.
 - [4] RONCO C, DI LULLO L. Cardiorenal syndrome in western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches[J]. *Kidney Diseases (Basel, Switzerland)*, 2017, 2(4): 151-163.
 - [5] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学 [M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 2125-2129, 1940-1952. LIN Guowei, WANG Jiyao, GE Junbo. Practice of internal medicine[M]. 15th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 2125-2129, 1940-1952.
 - [6] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34. Expert Group on Early Detection, Diagnosis and Treatment System Construction of Chronic Kidney Disease in Shanghai. Guideline for screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2017, 37(1): 28-34.
 - [7] 贝政平, 沈卫峰. 心血管疾病诊疗标准 [M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2013: 6-9. BEI Zhengping, SHEN Weifeng. Standard for the diagnosis and treatment of cardiovascular disease[M]. Shanghai: Shanghai Science Popularization Press, 2013: 6-9.
 - [8] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122. Chinses Society of Cardiology of Chinses Medical Association, Editorial Board of Chinses Journar of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and trentment of heart failure 2014[J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(2): 98-122.
 - [9] 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. Heart Failure Group of Chinses Society of Cardiology of Chinses Medical Association, Chinses Heart Failure Association of Chinses Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinses Journar of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and trentment of heart failure 2018 [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789.
 - [10] 颜艳, 王彤. 医学统计学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 569-577. YAN Yan, WANG Tong. Medical statistics[M]. 5th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 569-577.
 - [11] 张文彤. SPSS 统计分析基础教程 [M]. 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2017: 202-204. ZHANG Wentong. SPSS statistical analysis basic tutorial[M]. 3rd Ed. Beijing: Higher Education Press, 2017: 202-204.
 - [12] 胡良平. SAS 高级统计分析教程 [M]. 2 版. 北京: 电子工业出版社, 2016: 112-125. HU Liangping. SAS advanced statistical analysis tutorial[M]. 2nd Ed. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2016: 112-125.
 - [13] HAN Xiaorong, ZHANG Shuang, CHEN Zhongbo, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 510: 298-310.
 - [14] GABORIT F S, KISTORP C, KÜMLER T, et al. Early stages of obesity-related heart failure are associated with natriuretic peptide deficiency and an overall lack of neurohormonal activation: the Copenhagen heart failure risk study[J]. *Glob Heart*, 2020, 15(1): 25.
 - [15] CHAN G C, HO P J, LI Jialiang, et al. High-sensitivity troponin I predicts galectin-3 in chronic kidney disease patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(3): 533-540.
 - [16] 冯琴, 尚小玲, 李智, 等. 慢性肾脏疾病晚期患者的尿代谢组学特征分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 93-96. FENG Qin, SHANG Xiaoling, LI Zhi, et al. Feature analysis of urinary metabolism in advanced chronic kidney disease [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(1): 93-96.
 - [17] HAN Bing, LI Hua, MA Qiaoli. Clinical therapeutic strategy of recombinant human brain natriuretic peptide and dopamine in cardiorenal syndrome type 4 patients combined with hypotension[J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 30(Suppl 4): 1449-1453.
 - [18] ZHANG M J, GU Y, WANG H, et al. Valsartan attenuates cardiorenal syndrome possibly through down-regulating galectin-3 signaling[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20(2): 345-354.
 - [19] ZANOLI L, LENTINI P, BRIET M, et al. Arterial stiffness in the heart disease of CKD[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2019, 30(6): 918-928.
 - [20] 夏芳, 汪隆海, 方超, 等. 血清 5 种生物标志物水平联合检测对心衰的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 22-27. XIA Fang, WANG Longhai, FANG Chao, et al. Combined detection of serum 5 biomarkers for the diagnostic value of heart failure[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4): 22-27.
 - [21] SESSA C, GRANATA A, GAUDIO A, et al. Vascular dysfunction in cardiorenal syndrome type 4[J]. *Giornale Italiano di Nefrologia*, 2020, 37(1): 2020-vol 1.