

# 慢性肾脏病相关心肌病综合管理中国专家共识(2024版)

慢性肾脏病相关心肌病综合管理中国专家共识工作组

**【摘要】**慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)相关心肌病发病率高,严重影响患者预后,此类患者的综合管理是肾脏科医生和心脏科医生的难点。基于当前诊疗现状,本专家共识由肾脏病、心脏病、药学、影像学专家组成的专家共识编写委员会共同编写,结合循证医学证据及临床经验,系统介绍了CKD相关心肌病的定义、危险因素、发病机制、诊断、筛查、综合管理(生活方式、血压、贫血、CKD矿物质及骨代谢异常、肾脏替代治疗)及预防等内容。目的在于指导、规范CKD相关心肌病的管理,提高医务人员对该疾病的认识及临床诊疗水平。

**【关键词】**慢性肾脏病;慢性肾脏病相关心肌病;心肌病;左心室肥厚

中图分类号:R692 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2024.08.001

**Expert consensus on management of chronic kidney disease associated cardiomyopathy** Work group of expert consensus on management of chronic kidney disease associated cardiomyopathy Chinese Hospital Association Blood Purification Centers Branch

Corresponding author: WEI Tao, Email:weitao63@163.com

**【Abstract】**The incidence of chronic kidney disease (CKD) associated cardiomyopathy is high, which seriously affects the prognosis of patients. The comprehensive management of such patients is a challenge for both nephrologists and cardiologists. Based on the current status of diagnosis and treatment, this expert consensus is jointly written by an expert consensus writing committee composed of experts in nephrology, cardiology, pharmacy and radiology. Based on evidence-based medicine and clinical experience, this consensus systematically introduces the definition, risk factors, pathogenesis, diagnosis, screening, comprehensive management (lifestyle, blood pressure, anemia, chronic kidney disease-mineral and bone disorder, renal replacement therapy) and prevention of CKD associated cardiomyopathy. The purpose of this expert consensus is to guide and standardize the management of CKD associated cardiomyopathy, and to improve the understanding and clinical diagnosis and treatment.

**【Key words】**Chronic kidney disease; Chronic kidney disease associated cardiomyopathy; Cardiomyopathy; Left ventricular hypertrophy

## 第1章 共识制定背景、适用人群及制定方法

### 1.1 制定背景

心血管并发症是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者死亡的主要原因,占有死亡的50%<sup>[1-3]</sup>。CKD患者的心血管并发症主要包括冠状动脉病变和心肌受累,其中心肌受累主要表现为左心室心肌肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)和左心室功能不全<sup>[4]</sup>。大量研究显示CKD患者心肌受累不仅发生率高,也同患者的不良预后密切相关<sup>[4,5]</sup>。CKD相关心肌病概念由尿毒症心肌病(uremic cardiomyopathy, UCM)演变而来<sup>[6,7]</sup>,该概念的提出有助于促进疾病的早期识别、早期诊断和干预。心肌病的治疗常常是长期、复杂和综合治疗的过程。为指导临床医生早期认识CKD相关心肌

病,并进行规范的诊断和治疗,最终提高患者生活质量和改善预后;由中国医院协会血液净化中心分会牵头组织我国肾脏病学、心脏病学、影像学以及药理学专家制定此共识,以全面指导临床医生对CKD相关心肌病患者进行规范管理。

### 1.2 适用人群

本共识适用于CKD相关心肌病的人群。CKD使用改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)指南中的概念。

### 1.3 制定方法

证据评价:本共识推荐意见采用建议强度和证据质量等级相结合的方法,分级标准见表1。

推荐意见采用专家一致性原则,通过制订推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommenda-

作者单位:中国医院协会血液净化中心分会

通讯作者:韦洮 100044 北京,北京大学人民医院肾内科 Email:weitao63@163.com

表1 推荐强度的分级

| 推荐强度的分级 | 强度 | 用词       |
|---------|----|----------|
| 1级      | 强  | “推荐… 应该” |
| 2级      | 弱  | “建议… 可以” |

tions assessment, development and evaluation, GRADE) 决策表, 并组织德尔菲法调查和多轮讨论达成对推荐意见的共识。参与投票的专家若超过2/3同意该条推荐意见, 则达成共识; 对于未达成共识的推荐意见, 根据专家意见进行修改后再次进行专家投票, 直到达成共识。达成共识的推荐意见交由外部评审专家组进行独立评审。工作组记录评审结果, 并根据这些结果, 修改完善推荐意见的内容。工作组在征得共识编写委员会2/3成员同意的情况下, 可对推荐意见存在的重要问题进行修订和完善。

本共识经批准、发布和发表后, 将按计划传播、实施、评价和定期更新。临床医师应用时应考虑患者个体化需求, 并评估这些建议的适当性选择应用。

第2章 缩略语表

本专家共识缩略语表详见表2。

第3章 推荐意见

1 CKD相关心肌病定义

1967年首次将尿毒症心肌病 (uraemic cardiomyopathy, UCM) 描述为LVH、弥漫性间质纤维化、局灶瘢痕形成以及心室收缩和舒张功能障碍为特征<sup>[6]</sup>。在随后的几十年中, UCM被认为是与终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 相关的严重心肌病, 由于缺乏UCM的确切定义或诊断方法, 因此往往难以明确CKD患者UCM的确切病程。越来越多的研究发现: 在CKD早期, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 仅轻度至中度降低的患者已经表现出UCM的结构和功能改变<sup>[4, 5, 7]</sup>。因此, 早在20世纪80年代就提出了CKD相关心肌病的概念<sup>[8]</sup>, 然而近年来该概念才得到重视, 并逐渐取代UCM<sup>[7]</sup>。严格来讲, 该类型的心肌病属于获得性心肌病<sup>[9]</sup>。

**实践要点1.1: CKD相关心肌病定义为由于CKD相关因素导致的心肌损伤和/或功能障碍 (需排除原发性心肌病、其他心血管疾病和全身系统性疾病, 如淀粉样变、Fabry病等)。**

**实践要点1.2: CKD相关心肌病的主要特征为LVH和左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI) 增加, 伴或不伴左心室舒张和/或收缩功能障碍。**

**实践要点1.3: CKD相关心肌病组织学上常存在心肌纤维化。**

1.1 LVH和LVMI增加

LVH是CKD相关心肌病的主要和早期表现, 并且随着肾功能的降低, LVH的发生风险逐渐增加<sup>[5, 10]</sup>。在未进行透析的CKD患者中, LVH患病率可以高达47%, 而在ESRD患者中, LVH患病率高达75%~89%<sup>[10-12]</sup>。在早期CKD G1~3患者中即可见到左心室重构<sup>[13]</sup>。CKD日本队列研究 (chronic kidney disease Japan cohort, CKD-JAC) 报道在CKD G3~5患者中, 基线时23.4%的患者有LVH<sup>[14]</sup>。在透析开始时LVH的总患病率为74%, 其中44%为向心性肥厚, 30%为离心性肥厚<sup>[15]</sup>。我国1项对在透血液透析患者的研究显示: LVH患病率为61.1%, 其中66.3%为中重度LVH, 以向心性肥厚为主<sup>[16]</sup>。CKD合并LVH的患者发生心力衰竭 (heart failure, HF)、心律失常及死亡风险均明显增加<sup>[17-19]</sup>。

1.2 左心室舒张和/或收缩功能障碍

左心室舒张功能障碍在CKD患者中非常普遍, 在CKD G2~4发生率为71%<sup>[20]</sup>, 肾脏替代治疗患者中发生率高达85%~90%<sup>[8]</sup>。舒张功能障碍与LVMI和LVH以及心肌纤维化密切相关<sup>[21]</sup>, 并且与死亡风险增加有关<sup>[8]</sup>。此外, 舒张功能障碍被认为是透析患者由于肺水肿而透析或患者频繁发生透析中低血压的主要原因<sup>[21, 22]</sup>。目前认为UCM患者舒张功能减低的原因可能是由于患者多数合并高血压, 而高血压能增加后负荷, 引起心肌病变, 增加左心室壁的僵硬程度, 降低左心室顺应性所致<sup>[8, 23]</sup>。由此可见, UCM患者左心室舒张功能减低可作为CKD早期心肌损害的标志。然而, 一些研究显示CKD早期左心室重构导致左心室收缩功能不全<sup>[8, 24]</sup>。在肾脏替代治疗患者中, 左心室收缩功能障碍非常普遍, 据报道患病率是普通人群的10~30倍<sup>[25]</sup>。

1.3 心肌纤维化

心肌纤维化的标志是细胞外基质, 特别是胶原蛋白的显著增加, 由于左心室僵硬程度增加, 从而损害心脏的舒张功能, 但因为功能性心肌细胞被纤维化瘢痕组织取代, 也可能影响收缩功能<sup>[26]</sup>。有研究对40例左心室射血分数减少而无冠状动脉疾病的肾脏替代治疗患者进行了心肌活检, 主要病理表现是心肌广泛纤维化和心肌细胞肥大, 类似于肥厚型梗阻性心肌病, 与极高的LVH发病率和死亡率有关<sup>[27]</sup>。对肾脏替代治疗患者死后心肌组织的研究发现毛细血管密度降低、心肌细胞横截面积增加、间质基质扩张<sup>[28]</sup>。肥大的心肌内毛细血管供应减少引起明显的心肌细胞-毛细血管不匹配增加了氧气弥散距离, 从而使心脏暴露于缺血性损伤和心脏功能障碍

表2 缩略语表

| 英文简称      | 英文全称                                                   | 中文全称            |
|-----------|--------------------------------------------------------|-----------------|
| ABPM      | ambulatory blood pressure monitoring                   | 动态血压监测          |
| ACE2      | angiotensin converting enzyme 2                        | 血管紧张素转化酶2       |
| ACEI      | angiotensin-converting enzyme inhibitor                | 血管紧张素转换酶抑制剂     |
| AMPK      | AMP-activated protein kinase                           | 腺苷酸活化蛋白激酶       |
| Ang II    | angiotensin II                                         | 血管紧张素 II        |
| ANP       | atrial natriuretic peptide                             | 心钠素             |
| ARB       | angiotensin receptor blocker                           | 血管紧张素受体阻滞剂      |
| ARNI      | angiotensin receptor-neprilysin inhibitor              | 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 |
| ASE       | American Society of Echocardiography                   | 美国超声心动图协会       |
| BK        | bradykinin                                             | 缓激肽             |
| BNP       | brain natriuretic peptide                              | 脑钠肽             |
| CAD       | coronary artery disease                                | 冠状动脉疾病          |
| CaSR      | calcium sensing receptor                               | 钙感受体            |
| CFR       | coronary flow reserve                                  | 冠状动脉血流储备        |
| CKD       | chronic kidney disease                                 | 慢性肾脏病           |
| CKD-MBD   | chronic kidney disease-mineral and bone disorder       | 慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常  |
| CMD       | coronary microvascular dysfunction                     | 冠状动脉微血管功能障碍     |
| CMR       | cardiac magnetic resonance                             | 心脏磁共振成像         |
| DCM       | dilated cardiomyopathy                                 | 扩张型心肌病          |
| ECW       | extracellular water                                    | 细胞外液            |
| eGFR      | estimated glomerular filtration rate                   | 估算肾小球滤过率        |
| EPO       | erythropoietin                                         | 红细胞生成素          |
| ESAs      | erythropoiesis stimulating agents                      | 红细胞生成刺激剂        |
| ESRD      | end-stage renal disease                                | 终末期肾病           |
| FGF-23    | fibroblast growth factor-23                            | 成纤维细胞生长因子-23    |
| FGF-23R   | fibroblast growth factor-23 receptor                   | 成纤维细胞生长因子-23受体  |
| FGFR4     | fibroblast growth factor receptor 4                    | 成纤维细胞生长因子受体4    |
| GBCA      | gadolinium-based contrast agent                        | 钆对比剂            |
| HBPM      | home blood pressure monitoring                         | 家庭自测血压          |
| HF        | heart failure                                          | 心力衰竭            |
| HFHD      | high flux hemodialysis                                 | 高通量血液透析         |
| HFpEF     | heart failure with preserved ejection fraction         | 射血分数保留的心力衰竭     |
| HFrEF     | heart failure with reduced ejection fraction           | 射血分数降低的心力衰竭     |
| HIF-PHI   | hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors | 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 |
| ICM       | ischaemic cardiomyopathy                               | 缺血性心肌病          |
| ID        | iron deficiency                                        | 铁缺乏             |
| IVCD      | inferior vena cava diameter                            | 下腔静脉直径          |
| KDIGO     | Kidney Disease:Improving Global Outcomes               | 改善全球肾脏病预后组织     |
| LAV       | left atrial volume                                     | 左心房容积           |
| LAVI      | left atrial volume index                               | 左心房容积指数         |
| LFHD      | low flux hemodialysis                                  | 低通量血液透析         |
| LGE       | late gadolinium contrast enhancement                   | 钆对比剂延迟强化        |
| LVEF      | left ventricular ejection fraction                     | 左心室射血分数         |
| LVH       | left ventricular hypertrophy                           | 左心室肥厚           |
| LVMi      | left ventricular mass index                            | 左心室心肌质量指数       |
| maDBP     | mean ambulatory diastolic blood pressure               | 平均动态舒张压         |
| maSBP     | mean ambulatory systolic blood pressure                | 平均动态收缩压         |
| MRA       | mineralocorticoid receptor antagonist                  | 盐皮质激素受体拮抗剂      |
| msDBP     | mean sitting diastolic blood pressure                  | 平均坐位舒张压         |
| msSBP     | mean sitting systolic blood pressure                   | 平均坐位收缩压         |
| NHD       | nocturnal hemodialysis                                 | 夜间血液透析          |
| NHE1      | sodium/hydrogen exchanger 1                            | 钠氢交换体1          |
| NT-proBNP | N-terminal pro-brain natriuretic peptide               | N-末端脑钠肽前体       |
| OL-HDF    | online hemodiafiltration                               | 在线血液透析滤过        |
| PHD       | prolyl hydroxylase                                     | 脯氨酰羟化酶          |
| RAAS      | renin angiotensin aldosterone system                   | 肾素-血管紧张素-醛固酮系统  |
| rhEPO     | recombinant human erythropoietin                       | 重组人红细胞生成素       |
| RWT       | relative wall thickness                                | 相对室壁厚度          |
| SDHD      | short daily hemodialysis                               | 短时每日血液透析        |
| SGLT2     | sodium-dependent glucose transporters 2                | 钠-葡萄糖协同转运体      |
| TGF-β     | transforming growth factor β                           | 转化生长因子-β        |
| TSAT      | transferin saturation                                  | 转铁蛋白饱和度         |
| UACR      | urinary albumin/creatinine ratio                       | 尿蛋白/肌酐比         |
| UCM       | uremic cardiomyopathy                                  | 尿毒症心肌病          |

碍的风险中<sup>[28]</sup>。心肌纤维化的主要原因目前认为是血流动力学改变和各种可溶性细胞因子的分泌紊乱<sup>[26]</sup>。在CKD存在的情况下,由弹性纤维丢失和血管钙化引起的动脉硬化加速,血管僵硬度增加导致心脏后负荷增加,从而促进心脏肥大和纤维化<sup>[29]</sup>。除了血流动力学变化在心脏纤维化发展中的作用外,与尿毒症环境有关的非血流动力学因素,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS)激活、成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)、甲状旁腺激素、内皮素、交感神经活性增加和血浆儿茶酚胺增加也起重要作用<sup>[7, 23, 26]</sup>。

## 2 CKD相关心肌病的危险因素及发病机制

**实践要点2:**我们推荐对CKD患者常规筛查心肌病相关的常见危险因素,寻找可改善的危险因素并予以控制(如控制高血压、降低蛋白尿、减轻水钠潴留、控制透析间期容量增长、清除尿毒症毒素、纠正CKD相关并发症等),从而延缓CKD相关心肌病的发生或减轻该病的进展及严重程度。

CKD患者容易出现高血压、容量超负荷、贫血、缺铁、营养不良、骨病和尿毒症毒素积聚等心血管危险因素。这些因素引发心肌和内皮功能障碍,导致炎症和氧化应激,导致血管微钙化和心肌纤维化<sup>[8]</sup>。进一步在心脏水平表现为LVH、心肌细胞收缩力和/或舒张减弱,随后进展至HF,其发病机制大致分为3类:后负荷增加、前负荷增加和CKD特有因素(见图1)<sup>[8]</sup>。



注:CKD:慢性肾脏病;LVH:左心室肥厚。  
图1 CKD与心肌病的关系

### 2.1 后负荷增加

血压升高通过慢性血流动力学改变诱发心肌肥厚。动脉硬化发生在CKD的早期阶段,并随着CKD进展到肾脏替代治疗而增加<sup>[30]</sup>。研究表明动脉僵硬度增加既是单纯收缩性高血压的原因,也是LVH的促进因素<sup>[31]</sup>。除了血压升高外,RAAS激活、尿毒症毒

素、慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)、晚期糖基化终末产物、慢性炎症和氧化应激对内皮功能的影响均造成CKD患者动脉僵硬度增加,血管顺应性降低,表现为高血压和脉压增加,器官灌注受损,导致心肌纤维化、LVH和舒张功能障碍,具有CKD相关心肌病的特征<sup>[31, 32]</sup>。

### 2.2 前负荷增加

继发于水钠负荷的血管内容量扩张/高血容量在CKD和肾脏替代治疗患者中非常普遍,是此类患者高血压的主要原因,并且是LVH和死亡的重要影响因素<sup>[33]</sup>。GFR降低、RAAS激活以及心血管疾病叠加使患者更易于发生水钠潴留。贫血同样对心脏结构和功能有着重要影响<sup>[34]</sup>。当非血液动力学因素,例如血红蛋白对氧的亲和力下降,氧摄取增加不足以弥补血红蛋白浓度的降低时,就会发生血流动力学适应性改变。随着血红蛋白浓度的下降,复杂的血流动力学代偿机制被激活,增加心输出量和血流量以改善组织缺氧<sup>[35]</sup>。不同血红蛋白水平发生血流动力学改变取决于年龄、性别和体力活动的情况。此外,动静脉内瘘可通过分流增加心输出量,激活交感神经并增加回心血量<sup>[36]</sup>。长期增加的前负荷和心输出量导致LVH和左心室心肌重构,进而导致死亡风险增加。

### 2.3 CKD相关因素

CKD相关因素包括RAAS激活、交感神经活跃、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号传导增加、胰岛素抵抗、尿毒症毒素(如硫酸吡啶酚、对甲酚等)、强心甙类固醇(包含强心苷类,如地高辛)、氧化应激和与CKD-MBD相关的因素如甲状旁腺功能亢进、维生素D缺乏、FGF-23、Klotho降低和高磷血症等均参与了CKD相关心肌病的发病机制<sup>[6-8, 23, 26]</sup>。研究表明血管紧张素II (angiotensin II, Ang II) 是重要的致心肌肥大因子,循环中和/或心肌局部Ang II升高是引起心肌细胞肥大和心肌纤维化的重要物质<sup>[37]</sup>。FGF-23通过抑制下调血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)激活RAAS,并上调血浆/心脏Ang II和醛固酮<sup>[1, 38]</sup>。反过来,醛固酮在体外刺激成骨细胞中的FGF-23转录<sup>[39, 40]</sup>。FGF-23与FGF-23受体(fibroblast growth factor-23 receptor, FGF-23R)结合后,可激活钙调磷酸酶-活化T细胞核内因子信号通路,诱导心肌细胞肥大。Na/K-ATP酶信号传导通路调节心脏功能,参与CKD相关心肌病的发病<sup>[41, 42]</sup>。内源性强心甙类固醇可以在不影



响Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶泵活性的前提下激活Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶介导的级联信号通路,改变靶基因表达。另外肉碱在心肌能量代谢中起重要作用,肉碱缺乏症通常在ESRD,尤其是血液透析的患者中发生较为普遍,越来越多的证据表明补充肉碱可以改善心脏功能<sup>[43]</sup>。此外,冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)可能是CKD相关心肌病发展的关键环节<sup>[44]</sup>。毛细血管密度的降低导致从毛细血管到肌细胞中心的弥散距离更大,从而使心肌更容易受到缺血性损伤的影响。肌细胞氧供应减少可能损害线粒体功能,导致膜电位丧失和ATP合成减少,导致CKD患者心脏无法适应血流动力学改变。此外,线粒体完整性的丧失导致细胞凋亡级联反应的启动,最终导致心室功能恶化,进而进展为HF<sup>[44]</sup>。

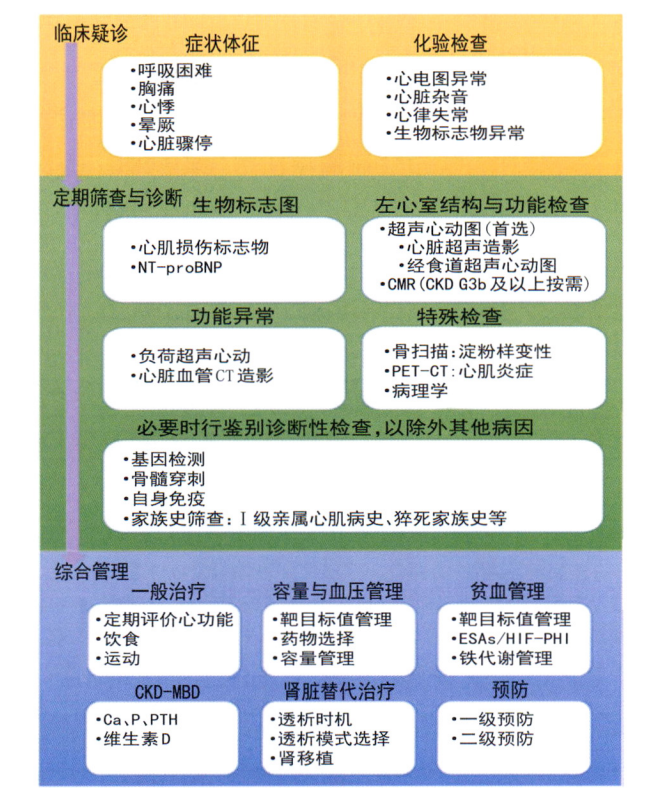
3 CKD 相关心肌病的诊断及筛查

**实践要点 3.1:**我们建议对有心脏特异性症状和/或CKD G3b以后的CKD患者启动诊断流程并常规筛查是否患有CKD相关心肌病。

对有心脏特异性症状(包括胸痛、心悸、呼吸困难等)和/或CKD G3b以后的CKD患者因该病发生率明显增加,应考虑到患者是否患有CKD相关心肌病,并建议进行相关的筛查,诊治流程详见图2;对无症状及早期CKD患者目前暂无推荐意见,可个体化选择是否启动诊断流程。

**实践要点 3.2:**我们推荐在CKD G3b以后患者每6~12月检测1次血清标志物,如血浆N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平等,如果NT-proBNP>125 pg/ml,则应进行经胸超声心动图检查。

LVMI与心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、NT-proBNP、肌钙蛋白、非对称性二甲基精氨酸、内皮等因子的血清浓度增加有关,所有这些物质都是患者生存的有力预测因子。利钠肽类激素均受到年龄、体质量指数及肾功能水平等因素的影响,且肾功能影响最为显著<sup>[45]</sup>。当患者肾小球滤过率<60 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)时,诊断HF时推荐使用更高的诊断界值<sup>[45]</sup>。但对CKD患者目前并没有足够的临床证据提出诊断界值,也没有对诊断界值的共识性推荐,因此本共识仍沿用一般人群中的诊断界值,即NT-proBNP>125 pg/ml。但有研究提出:在CKD患者中,与NT-proBNP相比,NT-proBNP与胱抑素C比值对心功能异常具有更好的预测价值<sup>[46]</sup>。该比值是否适用于临床仍有待进一步研究。



注:Ca:钙;CKD:慢性肾脏病;CKD-MBD:慢性肾脏病-骨矿物质代谢异常;CMR:心脏磁共振成像;CT:电子计算机断层扫描;NT-proBNP:N-末端脑钠肽前体;P:磷;PET-CT:正电子发射计算机断层显像;PTH:甲状旁腺激素;ESAs:红细胞生成刺激剂;HIF-PHI:低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂。

图2 CKD 相关心肌病诊治流程图

**实践要点 3.3:**我们推荐CKD G1~3a患者应该每12~24月进行1次心电图及经胸超声心动图检查;CKD G3b以后,患者应该每6~12月进行1次心电图及经胸超声心动图检查。

CKD相关心肌病患者的心电图改变主要表现为左心室高电压、ST-T段改变及多种类型的心律失常,故常将其作为常规辅助检查。

超声心动图是CKD相关心肌病诊断首选、准确且经济的方法,所有怀疑CKD相关心肌病的患者均应行经胸超声心动图检查,必要时还需进行心脏超声造影和经食道超声心动图检查。美国超声心动图协会(American Society of Echocardiography, ASE)指南指出:男性LVMI>115 g/m<sup>2</sup>,女性>95 g/m<sup>2</sup>可诊断LVH<sup>[47]</sup>。心室相对室壁厚度(relative wall thickness, RWT)的定义为左心室后壁厚度乘以2或室间隔和后壁厚度的总和除以左心室舒张末内径,其可用于诊断左心室几何形状的变化(向心性或离心性)。RWT>0.42以及LVMI升高提示向心性LVH,而在LVMI增加的情况下RWT<0.42表示左心室离心性LVH。LVMI增加被认为是左心室舒张功能障碍的一个指标。

对于血液透析患者,超声心动图还可以用于评价患者容量状态<sup>[48]</sup>。透析过程中下腔静脉直径(in-

ferior vena cava diameter, IVCD) 和血容量成比例地减少,IVCD的变化可以反映容量的变化<sup>[49]</sup>。左心房容积(left atrial volume, LAV)同样是血液透析患者慢性容量超负荷的潜在替代指标<sup>[49]</sup>。Cristina Di Gioia M等人阐明超声心动图测定的左心房容积指数(left atrial volume index, LAVI)与基于生物阻抗测量的水负荷(overhydration, OH)值显著相关<sup>[50]</sup>。

**实践要点 3.4: 我们推荐在CKD G3b以后,有条件的患者可进行1次心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)检查。**

CMR除了能对心脏的结构与功能进行准确分析,还能显示心肌组织的特征学改变,对CKD相关心肌病的病理生理机制探索、病情评估、预后及疗效评估等方面均有重要的临床意义<sup>[7,8]</sup>。CMR可以结合钆对比剂延迟强化(late gadolinium contrast enhancement, LGE)识别心肌纤维化。T1序列可以测量组织纵向弛豫时间(T1值),在许多心脏疾病的诊断、预后和疗效评估等方面有类似生物标志物的效果。细胞外容积成像是在T1序列基础上衍生出的一种后处理技术,能够发现心肌纤维化,并能进行精确定量评估<sup>[51,52]</sup>。此外,CMR能评估心包改变及测量心外膜脂肪容积,磁共振波谱能评估心肌代谢情况,T2序列具有潜在识别肥厚型心肌病患者未来心血管事件较高风险的能力。需要警惕的是:在中晚期CKD患者中使用钆对比剂(gadolinium-based contrast agent, GBCA)有导致肾源性系统性纤维化的风险,可以按照欧美相关指南及我国的《肾病患者静脉注射钆对比剂应用中国专家共识》、《钆对比剂全程化药学服务共识》谨慎选择合适的钆对比剂(见表3)<sup>[53,54]</sup>。对于慢性重度肾功能损伤患者[eGFR<30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)]以及急性肾

| 表3 不同肾功能成人患者的钆对比剂使用推荐 |                                          |
|-----------------------|------------------------------------------|
| 肾功能分期                 | 推荐意见                                     |
| CKD G1~2              | 无须选择特定GBCA                               |
| CKD G3                | 建议选择大环类GBCA或离子型线性GBCA                    |
| CKD G4                | 建议禁用非离子型线性GBCA,慎重选择离子型线性GBCA,建议选择大环类GBCA |
| CKD G5                | 建议选择大环类GBCA                              |
| 急性肾损伤                 | 建议选择大环类GBCA                              |

注:CKD:慢性肾脏病;GBCA:钆对比剂。

功能损伤患者,应慎重使用钆对比剂。因此,必须参考最近的肾功能情况。如果仍认为有必要使用基于Gd的造影剂进行CMR,则应以尽可能低的剂量(0.1 mmol/kg 灌注;0.1~0.2 mmol/kg, LGE)使用低风险造影剂,并在成像后尽早透析,以降低肾源性系统性纤维化的风险<sup>[55]</sup>。

CKD相关心肌病患者影像学检查方法详见表4。  
CKD相关心肌病的筛查意见及诊断流程详见表5及图2。

**实践要点 3.5: 我们推荐CKD伴高血压患者应该每6~12月行24小时动态血压监测来准确诊断血压控制不足。**

研究发现夜间高血压是CKD患者肾脏和心血管事件的独立危险因素,夜间高血压(与夜间正常血压相比)与肾脏事件和所有心血管事件的风险增加相关<sup>[56]</sup>。夜间高血压具有隐匿性,因此对于CKD伴高血压患者应定期进行24小时动态血压监测以评价血压控制情况。

4 CKD 相关心肌病的的综合管理

4.1 CKD 相关心肌病患者的心功能评价

**实践要点 4.1: 我们推荐CKD相关心肌病患者常规、规律进行心功能评价。**

常用的心功能评价方法有:美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、急性心肌梗死后的Killip分级、6分钟步行试

表4 CKD 相关心肌病患者影像学检查方法总结

| 方法      | 适用情况                        | 特征性表现                          | 优点和局限性                                                                             |
|---------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 超声心动图   | 评估心肌的功能和结构;心脏瓣膜的评估。         | 容量和压力异常;左心室质量指数增加;LVH的存在和严重程度。 | ①性价比高;无创;便携式;可以准确评估心肌肥大;<br>②取决于操作者;由于得出的测量结果容易不准确;没有关于心外膜动脉或微血管疾病的信息;没有关于间质组织的信息。 |
| 心脏磁共振成像 | 评估心肌结构和功能、心脏瓣膜、心肌间质和冠状动脉血流。 | 心肌纤维化、心肌水肿。                    | ①准确,可重复性好,成像质量更高;心脏成像的金标准;<br>②更贵;耗时;使用与肾源性系统性纤维化相关的钆造影剂。                          |

注:CKD:慢性肾脏病。

表5 CKD 相关心肌病筛查频率推荐

| CKD 分期     | 24小时动态血压监测 | 心电图或经胸超声心动图 | 心脏核磁共振成像 | NT-proBNP                           |
|------------|------------|-------------|----------|-------------------------------------|
| CKD G1~3a  | 每6~12个月    | 每12~24个月    | 按需       | 按需                                  |
| CKD G3b~5D | 每6~12个月    | 每6~12个月     | 至少进行1次   | 每6~12个月1次;<br>如>125 pg/ml 则行经胸超声心动图 |

注:CKD:慢性肾脏病;NT-proBNP:N-末端脑钠肽前体。

验、Weber 心功能分级、生物标志物评估、超声心动图评估等<sup>[57-59]</sup>。我们推荐CKD相关心肌病患者常规、规律进行适当的心功能评价,可与心内科医生共同决策,及早发现心功能恶化,积极寻找诱因,早期干预及治疗。

#### 4.2 CKD相关心肌病患者的一般治疗

**实践要点4.2.1:我们推荐对于超重的CKD患者应当均衡饮食,将体质量指数(body mass index, BMI)保持在合适范围( $<25\text{ kg/m}^2$ )。**

**实践要点4.2.2:我们建议CKD相关心肌病患者限制饮食中钠的摄入 $<3\text{ g/d}$ (食盐摄入量 $<6\text{ g/d}$ ),其中维持性血液透析患者建议限制饮食中钠的摄入 $<2\text{ g/d}$ 。**

**实践要点4.2.3:我们建议所有CKD患者(包括透析患者)保持积极的生活方式,在专业指导下运动康复。**

肥胖定义为 $\text{BMI} \geq 30\text{ kg/m}^2$ ,是代谢综合征的强有力预测因子,在心血管和肾脏病的发展中起着关键作用<sup>[60]</sup>。根据非血流动力学LVH促进因子的理论,有研究发现BMI与LVH独立相关<sup>[61]</sup>。肥胖引起的心脏疾病包括LVH的结构改变和功能异常,被认为是LVH的独立危险因素<sup>[62]</sup>。在对942例肥胖患者进行的荟萃分析中,手术减肥可使LVM下降和左心室舒张功能改善<sup>[63]</sup>。钠摄入增加可加重水钠潴留,进而增加容量、影响血压,多项国内外临床指南均推荐对于高血压、心肌病、CKD患者限制钠摄入<sup>[64-66]</sup>。运动康复可有效改善CKD相关心肌病患者运动能力、生活质量,预防不良心血管事件发生,我们推荐CKD相关心肌病患者保持健康的生活方式,在专业指导下进行运动康复,如抗阻运动、有氧运动、柔韧性运动等,个体化设置运动处方(运动频率、运动强度、运动时间、运动类型等)<sup>[67,68]</sup>。同时,积极的生活方式还包括戒烟、控制容量以避免透析间期体质量增长过多等<sup>[69,70]</sup>。

#### 4.3 血压管理

**实践要点4.3.1:我们推荐CKD相关心肌病合并高血压的非透析患者血压治疗目标为:在标准化诊室血压测量的情况下应低于 $130/80\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ),收缩压(systolic blood pressure, SBP) $<120\text{ mmHg}$ 更佳。**

在一般人群中,一些具有里程碑意义的试验已经证实降压药物治疗可使LVH逆转,并显著减少心血管事件<sup>[71]</sup>。严格控制CKD患者的血压与降低心血管风险和延缓肾功能进展相关<sup>[72]</sup>。日本的流行病学研究表明:当血压超过 $120/80\text{ mmHg}$ 时,中老年人死于心血管疾病(cardiovascular disease,

CVD)的风险显著增加。达到 $140/90\text{ mmHg}$ 的血压可使CVD死亡风险增加3倍<sup>[73]</sup>。大部分指南建议在所有CKD患者中血压应低于 $140/90\text{ mmHg}$ ,其中合并显著蛋白尿或糖尿病的患者应低于 $130/80\text{ mmHg}$ 。收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)研究发现:与 $140\text{ mmHg}$ 的标准靶目标值相比,收缩压低于 $120\text{ mmHg}$ 时,患者的主要心血管事件(心肌梗死、HF和卒中)风险降低了25%,全因死亡风险降低了27%。并且强化SBP控制( $<120\text{ mmHg}$ )与心电图诊断的LVH的风险降低46%相关, LVH逆转/改善的可能性增加66%。SPRINT队列中28%的CKD患者进行高血压治疗改善心血管预后和全因死亡率,而肾功能恶化或透析风险没有增加,其中75岁以上老年患者受益于强化血压控制<sup>[74]</sup>。基于SPRINT研究及荟萃分析的结果<sup>[75]</sup>,在标准血压测量方法的前提下,美国<sup>[76]</sup>和欧洲<sup>[77]</sup>分别在2017年和2018年高血压指南中降低了血压控制目标。KDIGO关于2021CKD血压管理指南也建议CKD患者(不包括肾移植患者)的收缩压目标为 $120\text{ mmHg}$ 或更低,强调标准化的诊室血压测量<sup>[78]</sup>。

**实践要点4.3.2:我们推荐CKD相关心肌病合并高血压的血液透析患者透析前血压靶目标值:年龄 $<60$ 岁者 $<140/90\text{ mmHg}$ ,年龄 $\geq 60$ 岁者 $<160/90\text{ mmHg}$ ;透析后血压应 $\geq 120/70\text{ mmHg}$ ;建议腹膜透析患者持续控制血压 $<140/90\text{ mmHg}$ 。**

SBP的变化被认为是LVH的独立危险因素<sup>[61]</sup>。研究表明透析前患者的收缩期动脉压升高和平均动脉压升高与LVH密切相关<sup>[16]</sup>。透析治疗前容量超负荷和动脉硬化增加在LVH中起重要作用<sup>[79,80]</sup>。透析人群中高血压诊断和治疗的最佳血压阈值尚未确定。透析血压(blood pressure in dialysis, BID)试验是1项旨在评估透析患者强化血压控制的可行性和安全性的初步研究,在BID试验中,22 126例高血压透析患者被随机分配到标准化测量透析前收缩压分别为 $110\sim 140\text{ mmHg}$ (强化组)和 $155\sim 165\text{ mmHg}$ (标准组)。在中位随访365天期间,2组间LVMI相对于基线变化没有差异。BID试验报告了一个潜在的安全信号:强化组的复发性住院风险( $HR=1.66$ , 95%  $CI: 1.18\sim 2.34$ )和复发性血管通路血栓事件( $HR=2.80$ , 95%  $CI: 1.18\sim 6.66$ )显著高于标准组<sup>[81]</sup>。来自接受阿替洛尔和赖诺普利治疗的血液透析患者高血压(hemodialysis patients treated with Atenolol and Lisinopril, HDPAL)研究表明:将家庭收缩压降低到 $140\text{ mmHg}$



以下是控制透析患者高血压的合理目标<sup>[82]</sup>。透析患者高血压的定义可参考欧洲透析患者高血压共识<sup>[77]</sup>,根据家庭自测血压(home blood pressure monitoring, HBPM)和透析间期动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)进行诊断,其标准如下:HBPM $\geq 135/85$  mmHg, ABPM $\geq 130/80$  mmHg。2015年《中国血液透析充分性临床实践指南》提出维持性血液透析患者高血压控制的靶目标:透析前收缩压 $<160$  mmHg。透析中高血压为MHD患者在高血压定义基础上从透析前到透析后收缩压升高10 mmHg,腹膜透析患者持续控制血压 $<140/90$  mmHg<sup>[83]</sup>。

**实践要点4.3.3:CKD相关心肌病合并高血压的非透析患者的药物选择:**为了达到治疗的目标,通常需要联合使用多种药物。初始降压治疗应包括一种血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB),单独或联合其他降压药,但不建议ACEI和ARB联合应用。

**实践要点4.3.4:**我们推荐CKD相关心肌病高血压患者合并射血分数降低的HF(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)首选血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, ARNI)、ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂。如仍未能控制高血压,推荐钙离子通道阻滞剂。

**实践要点4.3.5:**我们推荐CKD相关心肌病高血压患者合并射血分数保留的HF(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF):虽然暂无证据表明ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂可降低此类患者的死亡率和改善预后,但用于降压治疗仍值得推荐,如仍未能控制高血压,推荐应用钙离子通道阻滞剂。

“优先使用的”降压药物是指除了降低血压外,还通过其他机制降低CVD风险或延缓CKD进展。动物实验证实ACEI可通过抑制RAAS系统减少Ang II和醛固酮的生成以减轻心肌细胞肥大和纤维化,改善心室重塑、延缓心室扩大及HF恶化<sup>[84]</sup>。ACEI还可通过抑制ACE而阻止缓激肽(bradykinin, BK)降解以降低胶原合成,增加胶原酶活性,抑制心肌纤维化<sup>[85]</sup>。在CKD患者中,长期使用ACEI或联合治疗后有LVH减轻现象<sup>[86]</sup>。临床试验及荟萃分析显示ACEI/ARB和CCB比 $\beta$ 受体阻滞剂更有效地逆转LVH<sup>[87]</sup>。

钙离子通道阻滞剂能有效控制CKD患者血压。 $\beta$ 受体阻滞剂可抑制神经内分泌系统激活,改善左

心室射血分数,延缓心室重构的发生发展,使用 $\beta$ 受体阻滞剂可治疗透析患者的LVH或有症状的HF,其首选药物为卡维地洛<sup>[76, 77, 82]</sup>。

**实践要点4.3.6:**在CKD G3及以上的患者使用ACEI或ARB时,初始剂量可减半,严密监测血钾和血肌酐水平以及eGFR,并及时调整药物剂量和剂型。

有学者认为CKD G4~5患者停用ACEI/ARB可以改善肾功能、生活质量或运动能力<sup>[88]</sup>。也有学者持相反意见,认为CKD G4~5患者应该继续使用ACEI或ARB<sup>[89]</sup>。STOP-ACEI研究是1项多中心、开放标签临床试验。研究者将CKD G4~5的患者[eGFR $<30$  ml/(min $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>)]随机分配停止或继续使用RAAS抑制剂治疗<sup>[88]</sup>,主要终点是3年随访后的eGFR水平(肾脏替代治疗开始后获得的eGFR被排除在外),次要终点包括ESRD、eGFR下降超过50%或开始肾脏替代治疗的复合终点。研究结果显示:3年随访后,在入组的411例CKD G4~5患者中,停用RAAS阻滞剂组的eGFR为 $(12.6 \pm 0.7)$  ml/(min $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>),继续用药组的eGFR为 $(13.3 \pm 0.6)$  ml/(min $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>) ( $P=0.42$ ),继续治疗组预后良好。亚组分析未观察到结果存在组间异质性。停药组中128(62%)例患者和继续治疗组中115(56%)例患者发生了ESRD或开始肾脏替代治疗( $HR=1.28$ , 95%  $CI$ : 0.99~1.65)。在心血管事件(108比88)和死亡(20比22)方面停药组和继续治疗组相似。该研究证明在CKD G4~5患者中停用RAAS阻滞剂并没有带来eGFR的保护,并且在心血管事件方面继续使用似乎有微弱的优势<sup>[90]</sup>。

**实践要点4.3.7:**对于非透析依赖CKD和尚有残余肾功能的CKD G5D患者,我们推荐在容量负荷过重的CKD相关心肌病患者应用利尿剂(噻嗪类、襻利尿剂和保钾利尿剂),同时应该监测容量状况和电解质。

容量超负荷是CKD患者高血压的主要原因。因此为了达到控制血压的目标,几乎所有CKD患者均需使用利尿剂。利尿剂可以减少细胞外液(extra-cellular water, ECW)的容量、降低血压,增强ACEI、ARB及其它抗高血压药的疗效,降低CKD患者发生CVD的危险<sup>[91]</sup>。能够用于高血压治疗的利尿剂种类有3种:噻嗪类、襻利尿剂和保钾利尿剂。若应用优先选择的药物后并未达到预想的降压目标,应联合应用利尿剂,并增加剂量直至患者血容量达到最佳状态、达到血压靶目标值。多项研究显示“CHIP”利尿剂(氯噻酮、吲哒帕胺和保钾利尿剂/氢氯噻嗪)在改善LVM方面比ACEI/ARB和氢氯噻嗪更



有效<sup>[92]</sup>。在一般人群的大规模高血压研究中并未针对襻利尿剂进行研究,因此并不清楚其在降低CVD风险中的作用。但是,襻利尿剂对于减少细胞外容量有效,且在其他关于CKD的研究中常与其他降压药物一同联合用药。一些CKD患者,尤其GFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的患者,为了达到降压目标通常需要使用3种或4种降压药物。本共识列出常见心血管获益的降压药物种类及副作用,见表6<sup>[76,77]</sup>;具体降压药物使用见相关指南及共识推荐,囿于篇幅,本文不再展开讨论。

**实践要点4.3.8:我们推荐CKD相关心肌病患者应该早期使用改善心肌重构、抑制心肌纤维化、炎症和氧化应激,控制心力衰竭症状、改善心血管结局的药物。**

4.3.8.1 ACEI和ARB

ACEI/ARB不仅对血压有影响,而且通过局部RAAS系统对心肌产生直接影响。一些试验已经证明ACEI比其他任何抗高血压药物更有效地降低LVH,这表明对心肌结构的影响超出了降低压力超负荷的影响<sup>[93]</sup>。ACEI/ARB被指南推荐作为普通人群或早期CKD患者高血压药物治疗的一线药物,然而,ACEI/ARB在透析人群中的心脏保护作用仍不确定。Meta分析提示ACEI/ARB在透析人群中与LVH改善相关<sup>[94]</sup>。因此我们推荐在CKD患者应早期使用ACEI/ARB,以改善心肌重塑、抑制心肌纤维化。

4.3.8.2 ARNI

ARNI是由脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂组成的共晶复合物(如沙库巴曲缬沙坦)。一方面沙库巴曲可代谢为活性代谢产物LBQ657,有效抑制脑啡肽酶,从而抑制脑啡肽酶对利钠肽的降解,增强利钠肽系统的有益作用。另一方面缬沙坦可阻断血管紧张素II-1(angiotensin II-1,AT1)受体从而抑制RAAS,这2种成分可协同作用发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和促尿钠排泄等作用<sup>[95]</sup>。多项随机对照研究证实了ARNI的降压疗效。1项日本纳入了32例伴有高血压的CKD患者的研究表明,使用ARNI治疗8周可使msSBP和msDBP分别降低(20.5±11.3)mmHg和(8.3±6.3)mmHg<sup>[96]</sup>。ARNI与依那普利对HFrEF患者主动脉僵硬度的影响(EVALUATE-HF)研究表明:相较于依那普利,ARNI治疗3个月后快速逆转心脏重构<sup>[97]</sup>。在透析人群中,沙库巴曲缬沙坦可改善心脏结构及功能<sup>[98]</sup>。早在2016年美国心脏病学会(American Heart Association, AHA)/美国心脏协会(American College of Cardiology, ACC)和美国心力衰竭学会(Heart Failure

Society of America, HFSA)建议在慢性症状性HFrEF患者中使用ACEI、ARB或ARNI,以降低发病率和死亡率<sup>[99]</sup>。2022年AHA/ACC/HFSA心力衰竭管理指南<sup>[100]</sup>及中国心力衰竭诊断和治疗指南(2024)<sup>[101]</sup>均建议使用ARNI来治疗HFpEF的HF患者。

4.3.8.3 盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)

醛固酮在一系列心血管效应中扮演重要角色,如LVH、慢性HF、血管纤维化、硬化及炎症。醛固酮受体拮抗剂可分为“选择性”(阻断盐皮质激素受体)和“非选择性”(阻断盐皮质激素、糖皮质激素、孕酮及雄激素受体)。MRA通过阻断MR过度激活来阻断由此途径导致的炎症、纤维化和靶器官损伤,延缓疾病进展<sup>[102]</sup>。对CKD患者进行的研究提示螺内酯具有重要的抗纤维化作用,可使左心室质量(left ventricular mass, LVM)减少和动脉硬度改善,这可能与血压控制无关<sup>[103]</sup>。然而,在接受透析的患者中,MRA治疗的获益-风险比仍不清楚。在2021年Cochrane对16项试验的荟萃分析中,纳入了1446例透析患者的数据,与对照组相比,MRA的使用与全因(RR=0.45, 95% CI: 0.30~0.67)和心血管(RR=0.37, 95% CI: 0.22~0.64)死亡风险的潜在改善有关<sup>[104]</sup>。

4.3.8.4 钠-葡萄糖协同转运体2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂

SGLT2抑制剂促进糖尿病患者和非糖尿病患者的渗透性利尿和利钠,从而降低前负荷,也可改善内皮功能、促进血管舒张,从而减少后负荷。可以改善或进一步优化心脏能量代谢,通过提高心肌能量和底物效率来改善心脏功效和心输出量<sup>[105]</sup>。研究发现SGLT2抑制剂能抑制心肌细胞钠氢交换体1(sodium/hydrogen exchanger 1, NHE1)活性,并通过这种机制降低细胞质Na<sup>+</sup>和Ca<sup>2+</sup>水平,同时增加线粒体Ca<sup>2+</sup>含量,进而加强心肌收缩功能,发挥心脏保护作用<sup>[106]</sup>。研究显示实验性诱导的自噬在HF中呈现有利的作用,可使得功能障碍的线粒体得到有效处理,进而降低氧化应激和炎症。自噬启动途径主要涉及腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、沉默调节蛋白-1(sirtuin-1, SIRT-1)和低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1α和HIF-2α)的激活<sup>[107]</sup>。SGLT2抑制剂作为一种新型降糖药,相关研究已经显示SGLT2抑制剂可上调AMPK、SIRT1以及HIF-1α的表达。细胞和动物实验证实了SGLT2抑制剂能够抑制心肌纤维化从而延缓心脏重构的进程<sup>[107]</sup>。临床研究的结果也进一步反映了恩格列净能够降低左室质量指数进而逆转心

表6 常见心血管获益的降压药物种类及副作用<sup>[76, 77]</sup>

| 药物                      | 心血管获益                                        | 副作用                             |
|-------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|
| 利尿剂                     | 治疗容量负荷过重                                     | 容量不足                            |
| 噻嗪类利尿剂                  | 降低致死性CHD风险                                   | 胆固醇升高(吲达帕安较低)                   |
| 襻利尿剂                    | 降低非致死性心肌梗死风险                                 | 血糖升高                            |
|                         | 降低CHD、冠状动脉血运重建、心绞痛、中风、心力衰竭及周围动脉疾病等综合CVD终点发生率 | 尿酸升高                            |
|                         | 治疗心力衰竭                                       | 血钙升高(襻利尿剂无此作用)                  |
|                         |                                              | 锂升高                             |
|                         |                                              | 血钾降低                            |
|                         |                                              | 血钠降低                            |
|                         |                                              | 血镁降低                            |
|                         |                                              | 少见情况下导致血液异常、光过敏、胰腺炎、低钠血症、勃起功能障碍 |
| β-肾上腺能阻滞剂               |                                              |                                 |
| 选择性β-受体阻滞剂              | 治疗充血性心力衰竭(比索洛尔, 美托洛尔琥珀酸盐)                    | 心动过缓                            |
| α和β联合阻滞剂                | 治疗充血性心力衰竭(卡维地洛)                              | 体位性低血压                          |
| 所有β-受体阻滞剂               | 对于有心肌梗死或心绞痛史的患者降低心血管事件                       | 支气管痉挛                           |
|                         | 治疗心绞痛                                        | 心动过缓                            |
|                         | 治疗房性心动过速和心房颤动                                | 可掩盖并延长胰岛素引起的低血糖                 |
|                         |                                              | 高钾血症(在选择性β-阻滞剂较少见)              |
|                         |                                              | 反跳现象                            |
| 肾素血管紧张素系统ACEI           | 防止心血管事件                                      | 咳嗽                              |
|                         | 治疗心绞痛(心肌缺血)                                  | 血管性水肿(很少见)                      |
|                         | 治疗充血性心力衰竭                                    | 高钾血症                            |
|                         | 逆转左心室肥厚                                      | 皮疹                              |
|                         |                                              | 味觉丧失                            |
|                         |                                              | 白细胞减少                           |
|                         |                                              | 锂水平增高                           |
|                         |                                              | 肌酐升高                            |
| ARB                     | 防止心血管事件                                      | 咳嗽(发生率低于ACEI)                   |
|                         | 治疗心绞痛(心肌缺血)                                  | 血管性水肿(很少见)                      |
|                         | 治疗充血性心力衰竭                                    | 高钾血症(发生率低于ACEI)                 |
|                         | 逆转LVH                                        | 锂水平增高                           |
| CCBs                    |                                              | 肌酐升高                            |
| 二氢吡啶类CCBs               | 治疗心绞痛                                        | 踝部水肿(尤其见于硝苯地平)                  |
|                         |                                              | 面部潮红                            |
|                         |                                              | 头痛                              |
|                         |                                              | 增高环孢霉素水平(仅见于尼卡地平)               |
|                         |                                              | 牙龈肥厚                            |
|                         |                                              | “剂量dumping”现象(见于硝苯地平、尼索地平、非洛地平) |
| 非二氢吡啶类CCBs(如地尔硫卓, 维拉帕米) | 治疗心绞痛                                        | 恶心, 头痛(地尔硫卓)                    |
|                         | 治疗阵发性室上速                                     | 传导阻滞                            |
|                         | 治疗房性心动过速和心房颤动                                | 收缩功能障碍恶化                        |
|                         |                                              | 相同肝酶系统代谢的药物浓度增加                 |
|                         |                                              | 血锂水平增加(仅维拉帕米)                   |
|                         |                                              | 环孢素浓度增加牙龈增生, 便秘                 |
|                         |                                              | 低血压、高钾血症、肾衰竭、咳嗽和血管性水肿           |
| 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂         | 改善左心室肥厚                                      |                                 |
|                         | 抑制心脏纤维化                                      |                                 |
|                         | 抑制心肌细胞肥大增生                                   |                                 |
| 选择性盐皮质激素受体拮抗剂           | 降低心血管死亡率及发病率                                 | 高钾血症                            |
|                         | 降低因心力衰竭住院风险                                  | 低血压                             |
|                         |                                              | 低钠血症                            |
| 醛固酮拮抗剂                  | 心肌梗死后伴有左心室收缩功能障碍及有心力衰竭症状者                    | 高钾血症                            |
|                         |                                              | 代谢性酸中毒                          |
|                         |                                              | 高三酰甘油血症                         |

注: ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; CCB: 钙通道阻滞剂; CHD: 冠状动脉性心脏病; CVD: 心血管疾病; LVH: 左心室心肌肥厚。

室重构<sup>[108]</sup>。SGLT2抑制剂可通过降低心肌细胞的炎症和氧化应激水平,达到改善心肌细胞功能的目的。这些证据均提示SGLT2抑制剂可能具有减轻心室重构、改善心功能的作用。DAPA-LVH是第一个以研究达格列净在血压正常的2型糖尿病患者中逆转LVH的疗效的随机对照试验,根据CMR评估,在12个月时,达格列净治疗显著降低了2型糖尿病患者的LVM。达格列净也被证明可以显著降低收缩压、体质指数、腹部脂肪(内脏和皮下)、胰岛素抵抗和超敏C反应蛋白(hsCRP)<sup>[109]</sup>。

4.4 贫血管理

**实践要点4.4.1:对于CKD相关心肌病患者,我们推荐血红蛋白(Hb)的目标值维持在110~120 g/L。**

多项研究表明无论是透析还是非透析CKD患者,将Hb目标值设为 $\geq 130$  g/L会显著增加不良结局风险<sup>[110]</sup>。TREAT研究是1项多中心、随机、对照试验,涉及4038例中度贫血的糖尿病CKD患者,试验组应用达依泊汀- $\alpha$ ,治疗目标Hb水平为130 g/L,对照组为安慰剂,Hb目标值为90 g/L,结果未能显示目标Hb水平为130 g/L对心血管事件或死亡的益处<sup>[111]</sup>。此外,Hb $>130$  g/L还与卒中风险增加有关<sup>[112]</sup>。3项关于纠正贫血的随机对照试验:CHOIR<sup>[113]</sup>(纠正肾衰竭中的血红蛋白和结局),CRE-ATE<sup>[114]</sup>(早期用Epoetin- $\beta$ 治疗贫血降低心血管风险)和NHCT<sup>[115]</sup>(正常红细胞比容心脏试验)研究均未能显示高Hb目标值的益处,但纠正中度贫血使其目标Hb $>120$  g/L似乎对左心室质量没有影响。这可能与基线时相应的心血管健康状况有关。1项纳入了15项试验的荟萃分析<sup>[116]</sup>显示:仅在基线时严重贫血(Hb $<100$  g/L)和接受较低目标Hb水平( $<120$  g/L)治疗的受试者中,贫血纠正降低LVM。透析患者使用红细胞生成素部分纠正了贫血后[Hb从(63 $\pm$ 8)g/L到(114 $\pm$ 15)g/L],LVH有部分逆转。比较依泊汀 $\alpha$ 与达依泊汀 $\alpha$ 对CKD受试者LVH的影响<sup>[117]</sup>,2种药物在降低LVM方面同样有效。目前的指南推荐Hb目标值在110~120 g/L<sup>[110]</sup>。

**实践要点4.4.2:对于CKD相关心肌病患者,我们建议在Hb $<100$  g/L时开始使用红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agents, ESAs),前提是转铁蛋白饱和度(transferin saturation, TSAT) $>20\%$ 且铁蛋白 $>200$  ng/ml;如合并难以控制的高血压和/或Hb $\geq 90$  g/L且合并HF则不推荐ESAs。**

长期的贫血使得心肌供血区域减少,心肌细胞耗氧量增加,持久状态下的缺血缺氧可导致心肌线

粒体能量代谢障碍,从而直接导致心肌收缩、舒张功能同时下降<sup>[118]</sup>。研究发现ESAs治疗严重贫血可使LVM减轻。ESAs可减少氧自由基产生,增强心肌细胞对缺血缺氧环境的耐受性,从而达到减少心肌损害和心血管事件的作用。氨基甲酰化红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是EPO的类似物,不与二聚体EPO受体结合,因此缺乏刺激红细胞生成的能力。在心肌梗死后HF的实验模型中,氨基甲酰化EPO给药除了使细胞凋亡减少50%外,还改善了左心室功能。因此,这些数据表明ESAs的心脏保护作用与其造血作用无关<sup>[119]</sup>。

2021年ESC心力衰竭指南指出:在一般人群合并HF中,对于无其他治疗指征的病例,不推荐常规使用ESAs治疗贫血<sup>[120]</sup>。这基于1项大型随机临床试验,结果显示达依泊汀- $\alpha$ 不能降低HF住院或全因死亡率的风险,并且发现HFrEF合并轻至中度贫血患者血栓栓塞事件的风险增加<sup>[121]</sup>。2021年《中国肾性贫血诊治临床实践指南》中推荐:高剂量ESAs增加心血管事件、死亡及肿瘤复发风险,Hb $\geq 90$  g/L合并HF的CKD患者不建议使用ESAs治疗<sup>[122]</sup>。《心肾综合征诊疗的临床实践指南(2023版)》中同样推荐:不建议对于Hb $\geq 90$  g/L的心肾综合征患者给予ESAs治疗<sup>[123]</sup>。

**实践要点4.4.3:对于CKD相关心肌病患者,我们建议在Hb $<100$  g/L时可以应用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI)纠正贫血。**

HIF及其调节羟化酶脯氨酰羟化酶结构域酶(prolyl hydroxylase, PHD)是细胞缺氧反应的关键介质。HIFs通常被PHDs羟基化并降解,而在缺氧下,PHDs被抑制,使HIF- $\alpha$ 积累和反激活多个靶基因,包括红细胞生成,基因参与血管生成、铁代谢、糖酵解、葡萄糖转运、细胞增殖、存活等<sup>[124]</sup>。

研究证明在透析和非透析依赖CKD患者中,罗沙司他对红细胞生成显示出剂量依赖性改善作用,同时血浆红细胞生成素水平维持在正常或接近生理范围内,包括在存在炎症和铁代谢异常的情况下。血红蛋白的有效增加可能与铁代谢的调节有关,表现为血浆铁调素水平降低,总铁结合能力增加。然而,对罗沙司他应用中透析和非透析CKD患者和非透析依赖CKD患者中的血栓栓塞不良事件的分析显示:在罗沙司他治疗的受试者中,可能与血栓栓塞事件相关,需要更多临床证据进一步证实<sup>[125, 126]</sup>。多项研究已经确定了达普司他在管理CKD贫血和改善铁代谢方面的功效不劣于EPO。然而,达普司他组报

告部分患者出现视网膜出血和超敏反应(皮疹、皮炎、荨麻疹),抗高血压药物的应用率也更高,收缩压升高,还出现了致命和非致命心肌梗死以及HF恶化,其相关性也有待更多大型临床试验进一步研究<sup>[127]</sup>。HIF-PHI对血压的影响存在争议<sup>[128]</sup>,有研究报道了罗沙司他减轻血管紧张素II和L-NAME(NO产生的抑制剂)诱导的高血压和相关器官损伤<sup>[129]</sup>。HIF-PHI可降低CKD动物模型的FGF-23水平还可减少小鼠心肌缺血再灌注损伤<sup>[130]</sup>。有证据表明罗沙司他可能有助于预防肥胖引起的动脉粥样硬化<sup>[131]</sup>。此外,FG-4497显示出相似的动脉粥样硬化保护作用,但需要更多研究证实<sup>[132]</sup>。

**实践要点4.4.4:**对于CKD相关心肌病合并贫血的患者,如TSAT $\leq$ 20%且铁蛋白 $\leq$ 200 ng/ml,我们推荐补充铁剂。特别是合并有症状的慢性HF患者,应该每年通过测量血清铁蛋白和TSAT评估是否存在铁缺乏。补铁3个月后,应重新评估铁状态,并根据需要提供进一步补充。

铁缺乏在CKD患者中非常常见,特别是血液透析患者。其原因包括频繁取血化验、存留在透析管路和透析器中的血以及胃肠道失血等造成铁丢失,而仅靠胃肠道对铁的吸收则不足以补充。使用ESAs治疗增加了红细胞的生成率,进而增加了对铁的需求<sup>[133]</sup>。

铁的生理作用十分重要,除作为红细胞生成的原料外,铁还是体内众多生理过程的必需微量元素<sup>[133]</sup>。铁缺乏(iron deficiency, ID)是HF患者的常见合并症,即使在非贫血患者中,ID患病率也高达59%。高达50%的HFrEF患者患有ID,HF患者的ID机制包括吸收减少、摄取受损、代谢和可用铁的运输以及丢失<sup>[134]</sup>。最近在法国对1661例HF住院患者进行的CARENFER研究<sup>[135]</sup>显示49.6%的患者缺铁。即使没有贫血,ID也是HF预后不良的因素。ID会使死亡的相对风险增加40%~60%。心肌细胞的胞质中具有高浓度的肌红蛋白,并含有大量的线粒体,线粒体产生心肌收缩所需的能量。铁在线粒体功能中发挥重要作用,ID导致人心肌细胞线粒体中基于Fe-S簇的复合物的活性降低,并且与线粒体呼吸和形态学、ATP产生和收缩性受损有关。铁作为辅因子在参与氧化磷酸化和抗氧化酶的蛋白质结构中的重要作用影响HF患者心脏重塑的病理生理学<sup>[133]</sup>。研究表明在非缺血性扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和缺血性心肌病(ischaemic cardiomyopathy, ICM)终末期HF患者中,ID均导致线粒体功能障碍和左心室氧化应激增加,进而导致心脏

病理重塑以及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和NYHA分级恶化,无论贫血程度如何,ID都会损害运动能力,降低生活质量,增加住院率和死亡风险<sup>[134]</sup>。2021年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)急性慢性HF诊断和治疗指南指出所有HF患者均应定期筛查贫血和ID,发现其中任何一种都应及时检查和治疗。IRONOUT HF试验表明对于射血分数降低伴铁缺乏的HF患者,口服铁剂治疗不能改善运动能力,指南不建议对此类患者使用口服铁剂治疗<sup>[136]</sup>。

**实践要点4.4.5:**我们推荐CKD相关心肌病合并慢性HF患者,补充铁剂治疗时,以静脉补铁为佳,如羧基麦芽糖铁或异麦芽糖酐铁,以改善HF症状、改善运动耐量及生活质量,并减少再住院。

传统静脉铁剂包括蔗糖铁等尚缺乏在急、慢性HF患者中长期疗效和安全性的证据。静脉铁剂羧基麦芽糖铁为三价多核铁核被羧基麦芽糊精包围而形成的络合物<sup>[133]</sup>。AFFIRM-HF研究是国际121个中心随机、双盲、对照试验( $n=1132$ ),目的是评估住院的急性HF合并缺铁患者出院前接受羧基麦芽糖铁治疗对临床预后的影响,该研究结果表明静脉羧基麦芽糖铁治疗因HF住院和心血管死亡事件有下降趋势( $P=0.059$ );排除新冠肺炎影响后做敏感性分析,与安慰剂相比,羧基麦芽糖铁组因HF住院和心血管死亡事件的发生率显著下降( $RR=0.75, 95\% CI: 0.59\sim0.96, P=0.024$ );静脉注射羧基麦芽糖铁能显著降低HF患者再入院,降低了20%总心血管住院率和心血管死亡事件发生率<sup>[137]</sup>。1项纳入4项随机、双盲研究(FER-CARS-01, FAIR-HF, FFICACY-HF和CONFIRM-HF)的荟萃分析显示:共有839例慢性收缩期HF和铁缺乏患者比较静脉给予羧基麦芽糖铁和安慰剂,补铁组心血管疾病住院或死亡的相对风险降低41%,与安慰剂相比羧基麦芽糖铁患者的复发心血管事件住院率和死亡率较低( $RR=0.59, P=0.009$ );羧基麦芽糖铁治疗也减少了复发性HF住院和心血管事件死亡率( $RR=0.53, P=0.011$ )<sup>[138]</sup>。因此建议有症状的HFrEF患者应考虑静脉补铁以改善HF症状,改善运动耐量或生活质量。然而HEART-FID研究<sup>[139]</sup>是1项纳入3065例患者,其中1532例被随机分配到羧麦芽糖铁组,1533例被分配到安慰剂组的双盲、随机试验。研究结果显示在HFrEF合并ID的门诊患者中,在由死亡、因HF住院或6分钟步行试验构成的分级复合结局方面,羧麦芽糖铁和安慰剂之间无明显差异。分析认为入组患者TSAT( $23.9\pm11.2$ )%高于经典定义,且比另2项试验入组



人群高,这可能是补铁效果阴性的重要原因。2023 欧洲心脏病学会(Europe Society of Cardiology, ESC)急性和慢性HF诊断和治疗指南更新了针对HF合并铁缺乏患者的管理,建议对铁缺乏、有症状的HFrEF或HFmrEF患者进行静脉补铁,缓解HF症状并改善生活质量;对于缺铁、有症状的HFrEF或HFmrEF患者,应考虑使用羧基麦芽糖铁或异麦芽糖酐铁进行静脉补铁,以降低HF住院风险<sup>[140]</sup>。常用的静脉铁剂详见表7。

4.5 CKD-MBD管理

**实践要点4.5:**对于CKD相关心肌病患者,我们推荐早期纠正钙磷代谢紊乱,积极治疗继发性甲状旁腺功能亢进症。

**实践要点4.5.1:**我们推荐对eGFR<60 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)的CKD患者监测CKD-MBD指标,定期监测血清钙、磷、甲状旁腺激素(PTH)以及维生素D水平,并定期评估心血管钙化。

**实践要点4.5.2:**我们推荐对于持续性高PTH或PTH进行性升高的患者,应评估是否存在可改善的因素,如高磷血症、高磷摄入、低钙血症及维生素D缺乏,并及时纠正。

与CKD-MBD相关的因素包括由于FGF-23升高、Klotho减少、PTH和维生素D紊乱而导致钙、磷代谢紊乱<sup>[141]</sup>。在CKD的早期阶段,FGF-23水平增加可在血清钙、磷或PTH水平改变之前出现,随着肾功能的下降,血清FGF-23水平逐渐升高,在ESRD中可达到正常水平的1000倍以上。研究显示血清FGF-23水平升高和可溶性Klotho降低是CKD相关心肌病的主要原因。FGF-23可以通过成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor, FGFR4)靶向心肌细胞直接诱导心脏肥大。FGF-23还可增加远端肾小管对钠和钙的重吸收,其途径是通过Klotho蛋白依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶WNK4激活来增加顶膜的钠氯协同转运蛋白和上皮钙通道表达。这些作用可能会导致肾钠潴留、容量超负荷、高血压、HF以及心脏肥大。研究发现FGF-23水平与CKD患者心血管疾病患病率和死亡风险增加之间存在剂量依赖性关系。拟钙剂可减少循环中的FGF-23水平,并已被证明可减少透析患者的心血管死亡、猝死和HF。研究显示FGF-23直接减少肾脏的红细胞生成素分泌,导致红系祖细胞向成熟红细胞的分化减少。此外,FGF-23通过降低细胞周期G2/M期红细胞的比率来增强红细胞凋亡。小鼠FGF-23缺失增加循环红细胞生成素水平、Hb和红细胞数量以及骨髓红细胞祖细胞和造血干细胞。增加的FGF-

23间接刺激促炎细胞因子(IL-6, IL-1 $\beta$ )的产生和分泌,进而上调肝脏中铁调素的产生<sup>[142]</sup>。

维生素D是CKD-MBD各种表现的主要连接纽带,包括磷、钙、PTH、FGF-23和Klotho蛋白。维生素D缺乏通过间接和直接机制来增加PTH的分泌。接受维生素D治疗的透析和非透析患者的心血管事件发生率似乎较低,生存率较高,这归因于矿物质代谢控制,可能与心血管组织中的维生素D受体激活有关。对于使用活化和非活化(营养)维生素D治疗的透析人群进行的几项关于心血管终点的研究发现静脉注射骨化三醇治疗继发性甲状旁腺功能亢进的血透患者可使心肌肥厚逆转,心脏收缩和舒张功能改善。事实上,维生素D缺乏症在透析和非透析人群中都非常普遍,并且发现补充维生素D<sub>3</sub>与LVMI减少和全身炎症减轻有关。在透析治疗的基础上,减少含磷较高的食物摄入,补充钙盐,同时配合使用维生素D,可降低CKD G5D患者的血磷浓度,升高血钙浓度,反馈性调节PTH分泌降低,从而减少钙盐在心血管沉积,达到防治心血管钙化与心肌纤维化、改善心功能的作用<sup>[143]</sup>。

拟钙剂作用于钙敏感受体(calcium sensing receptor, CaSR)和PTH而不增加钙水平<sup>[144]</sup>。动物实验结果显示拟钙剂对ESRD心脏结构的作用与甲状旁腺切除术相当<sup>[145]</sup>。拟钙剂可通过降低PTH水平,显著改善尿毒症大鼠的心脏组织学和功能<sup>[146]</sup>。

2017年KDIGO CKD-MBD指南推荐:对于严重甲状旁腺功能亢进、药物治疗无效的CKD G3a~5D患者,建议甲状旁腺切除术治疗<sup>[147]</sup>。2018年中华医学会肾脏病学分会颁布的CKD-MBD诊治指南中提出甲状旁腺切除术手术指征如下:CKD G3a~5D合并药物治疗无效的严重甲状旁腺功能亢进,建议行甲状旁腺切除术:①全段甲状旁腺激素(iPTH)持续>800 pg/ml(正常值16~62 pg/ml);②药物治疗无效的持续性高钙和/或高磷血症;③具备至少1枚甲状旁腺增大的影像学证据,如高频彩色超声显示甲状旁腺增大,直径大于1 cm并且有丰富的血流;④以往对活性维生素D及其类似物药物治疗抵抗<sup>[148]</sup>。

5 CKD相关心肌病患者的肾脏替代治疗

**实践要点5.1:**我们建议对于CKD相关心肌病患者,肾功能进展至CKD G5且出现有症状的HF时,作为开始透析的指征之一。

何时开始血液透析一直是一个有争议的问题。虽然有一些报道显示较高的起始eGFR与较高的死亡率之间存在关系,但过去十年的一些注册机构报道了在较高的eGFR开始透析历史趋势的同时死亡

表7 常用的静脉铁剂<sup>[133]</sup>

| 铁制剂    | FDA 标签适应证                                   | FDA 推荐的 IDA 剂量                                                                                                                         | 常见不良反应 (>2%)                                               |
|--------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 羧基麦芽糖铁 | 成人 IDA:<br>①无法耐受或对口服铁剂反应不足;<br>②CKD 不需要透析。  | <50 kg: 15 mg/kg, 分 2 剂, 间隔 7 天或更长时间; ≥ 50 kg: 750 mg, 分 2 剂, 间隔 7 天或更长时间, 总剂量为 1500 mg 或 15 mg/kg, 单剂治疗最大剂量为 1000 mg。                 | 恶心/呕吐; 高血压; 潮红、潮热; 低磷血症; 红斑及注射部位红斑; 头晕、低磷血症、恶心、皮疹; 注射部位反应。 |
| 异麦芽糖酐铁 | 成人 IDA:<br>①口服铁剂不耐受或效果不佳;<br>②非血液透析依赖的 CKD。 | <50 kg: 单次剂量 20 kg/kg;<br>≥ 50 kg: 单次剂量 1 g, 或 7 天内最多 3 次 500 mg。                                                                      | 注射部位反应、过敏症。                                                |
| 蔗糖铁    | 肾病患者的 IDA。                                  | ①血液透析依赖性 CKD: 100 mg 元素铁慢速静脉注射或输注。通常的疗程总累积剂量是 1000 mg 元素铁;<br>②非透析依赖性 CKD: 200 mg 元素铁慢速静脉注射或输注;<br>③腹膜透析依赖性 CKD: 300 或 400 mg 元素铁静脉输注。 | 低血压症、瘙痒、肌肉痉挛、胸部、背部或关节疼痛、腹泻、头晕、头痛、恶心/呕吐; 外周水肿、注射部位反应、过敏症。   |

注:CKD:慢性肾脏病;FDA:(美国)食品和药物管理局;IDA:缺铁性贫血。

率下降<sup>[149]</sup>。理论上血液透析与其他心肌病治疗方法一样,在心肌不可逆性损伤开始之前应用血液透析可能更有效。因此,确定需要开始血液透析的时机对患者是非常重要的。

**实践要点 5.2: 我们推荐对于 CKD 相关心肌病 CKD G5D 患者如行血液透析,应该优化透析模式,如选择高通量血液透析 (high flux hemodialysis, HFHD)、在线血液透析滤过 (online hemodiafiltration, OL-HDF); 如有条件可采用短时每日血液透析 (short daily hemodialysis, SDHD) 或长时、频繁的“强化”透析方案。**

普通血液透析不仅不足以阻止心脏功能障碍的进展,还可能与透析引起的心肌顿抑有关。20%~30% 心肌顿抑是由血液透析治疗过程中并发低血压引起的。随着时间的推移,透析引起的反复心肌顿抑或缺血可能导致永久性心脏功能障碍,血液透析患者的死亡率显著增加<sup>[150]</sup>。

大多数临床研究都证实 HFHD 相比低通量血液透析 (low flux hemodialysis, LFHD) 能更有效的清除中、大分子物质,一些观察性研究也发现 HFHD 可能会改善患者生存率。3 项大型随机对照研究均显示 HFHD 的益处,尤其是对于合并糖尿病、低蛋白血症、长透析龄的患者。荟萃分析的结果虽然未发现 HFHD 可降低 MHD 患者全因死亡率,但心血管死亡率明显改善。可能源于以下机制:改善血压。血液透析患者常合并高血压,甚至是顽固性高血压。长期高血压导致心脏压力负荷过重,引起心肌肥厚、扩大,导致心功能不全。在血压升高过程中起重要作用的肾素、内皮素、血管紧张素 II 等均为中大分子毒素, HFHD 相对于 LFHD 更有效的清除这些毒素,改善

血液透析患者血压水平。降低心血管疾病相关的蛋白结合毒素的水平,显著增加对磷的清除,改善 CKD-MBD。此外,与常规血液透析治疗相比,在线血液透析滤过 LVM 明显下降,左心室舒张功能异常和动脉僵硬得到改善<sup>[151-153]</sup>。

研究表明更长时间、频繁的“强化”透析方案与 LVM 减少、LVH 患病率降低和住院率降低有关<sup>[154]</sup>。然而,目前尚不清楚 LVM 的减少是否是透析治疗-清除尿毒症毒素、更好地控制磷和 Hb, 或改善血压的直接结果。高频血液透析网络 (frequent hemodialysis network, FHN) 每日试验是 1 项多中心随机试验, 245 例患者被分配至频繁血液透析组 (每周 6 次) 或常规血液透析组。随访 1 年,主要终点为复合终点,包括死亡或 LVM 相对于基线水平的 1 年改变 (通过 CMR 评估), 以及死亡或身体健康状况的 1 年改变 (通过 RAND 健康调查评估)。2 种复合结局均显示与常规血液透析组相比, 频繁血液透析组有显著获益 (死亡或 LVM 变化:  $HR=0.61$ , 95%  $CI: 0.46\sim0.82$ ; 死亡或身体健康状况变化:  $HR=0.70$ , 95%  $CI: 0.53\sim0.92$ )。事后分析表明中心内频繁透析改善了患者一般心理健康及健康相关的生存质量, 例如缩短了每次透析后的恢复时间。频繁透析减少了 LV 舒张末期容积、LV 收缩末期容积、右心室舒张末期容积, 但对 LV 质量/LV 舒张末期容积的比值 (LV 重塑的标志物) 没有影响。强化透析对降低高血压和改善 LVM 的作用是令人鼓舞的, 但是否有更好的患者生存仍然不清楚<sup>[155]</sup>。最近 1 项 70 506 例患者的荟萃分析发现: 与常规透析相比, 强化透析与死亡率降低有关, 但总体证据质量较低<sup>[156]</sup>。

**实践要点5.3:对于CKD相关心肌病CKD G5的透析和非透析患者,如行肾移植手术,我们推荐心功能最好在NYHA I~III级以内。**

肾移植后和等待者相比GFR的改善降低了相关心血管风险,然而,心血管风险仍然高于同年龄和性别的健康人,与肾移植相关的肾功能恢复改善了许多被认为引起CKD相关心肌病的危险因素,因此认为肾移植可以减少LVM,改善舒张和收缩功能,并有可能逆转心肌纤维化。但手术后免疫抑制剂的心脏毒性是一种潜在的危害<sup>[157]</sup>。1项系统综述和荟萃分析证实肾移植后超声心动图研究报告显示LVM显著下降,但是,该荟萃分析中随机对照组研究较少,因此容易产生偏倚,并且在包含对照组的4项研究的荟萃分析并没有发现移植与LVM之间有任何关联<sup>[158]</sup>。《心肾综合征诊疗的临床实践指南(2023版)》推荐:肾移植增加心血管事件和HF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%的心肾综合征患者实施单独肾移植。对于GFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)且合并终末期HF的心肾综合征患者,建议实施心肾联合移植<sup>[123]</sup>。

6 CKD相关心肌病的预防

**实践要点6.1:CKD相关心肌病的一级预防目标为对CKD患者尽量消除可逆的危险因素,以避免或延缓CKD相关心肌病发生。**

**实践要点6.2:CKD相关心肌病的二级预防目标为对CKD患者按CKD分期进行常规心肌病筛查,早发现、早诊断、早治疗。**

**实践要点6.3:CKD相关心肌病的三级预防目标为延缓CKD心肌病进展。**

我们推荐在普通人群中预防CKD相关心肌病、筛查危险因素,包括糖尿病、高血压、心血管疾病;其他慢性病,包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)、丙型肝炎或其他慢性病毒感染;当前有恶性肿瘤或有恶性肿瘤史;肾毒性药物应用;肥胖;儿童期肾病史<sup>[159,160]</sup>。

建议糖尿病患者每年检查1次,高血压患者应分别在确立诊断时和开始治疗时接受检查,之后每3年检查1次。对于有CKD家族史的个体,应每3年检查1次。对于有其他危险因素的个体,检测的频率可更低。

对于CKD患者,需按CKD分期常规进行心肌病筛查。一旦确诊为CKD相关心肌病,则应识别并治疗病因和/或潜在可逆因素。积极治疗原发病因,同时积极治疗CKD原发病,延缓CKD进展同时延缓CKD相

关心肌病的进展,对于蛋白尿性CKD患者,除治疗基础疾病以外,延缓病情进展的关键措施是维持目标血压并控制蛋白尿。其他措施包括:限制蛋白摄入、戒烟、避免肾毒性药物,补充碳酸氢盐治疗慢性代谢性酸中毒可延缓肾功能丢失。对于CKD相关心肌病患者,要重视血压、贫血、CKD-MBD的管理,适时开始透析治疗。

7 小结

CKD相关心肌病是慢性肾脏病患者管理的重点,也是难点。容量、血压、贫血、CKD-MBD等CKD常见并发症与CKD相关心肌病互相影响,大大增加了其管理难度。应根据患者个体情况全面评估,规范管理并定期监测,以延缓CKD及心肌病进展,改善预后。

局限性:当前关于CKD相关心肌病的逆转研究仍是临床难点,缺乏相关循证医学证据。本共识以国际上最新发布的相关指南及文献作为参考,并广泛征求我国肾脏病学、心脏病学、影像学、药理学专家的临床经验及意见,使本共识更加适合我国CKD相关心肌病的管理。本共识将根据未来发表的研究及指南定期更新。

慢性肾脏病相关心肌病综合管理工作组

组长:韦洮(北京大学人民医院)。

秘书长:赵新菊(北京大学人民医院)。

秘书处(按姓氏笔画排序):朱丽(北京大学人民医院)、宋俊贤(北京大学人民医院)、张春燕(北京大学人民医院)、靳文英(北京大学人民医院)。

专家组成员(按姓氏笔画排序):王梅(北京大学人民医院)、韦洮(北京大学人民医院)、毛慧娟(江苏省人民医院)、方理刚(中国医学科学院北京协和医院)、左力(北京大学人民医院)、叶智明(广东省人民医院)、付平(四川大学华西医院)、邢昌赢(江苏省人民医院)、朱丽(北京大学人民医院)、任景怡(中日友好医院)、刘文玲(北京大学人民医院)、刘虹(中南大学湘雅二医院)、孙雪峰(中国人民解放军总医院)、杜昕(首都医科大学附属北京安贞医院)、李荣山(山西省人民医院)、李雪梅(中国医学科学院北京协和医院)、汪年松(上海市第六人民医院)、宋俊贤(北京大学人民医院)、张文娟(天津医科大学总医院)、张春燕(北京大学人民医院)、张淼(北京大学人民医院)、陈江天(北京大学人民医院)、陈孟华(宁夏医科大学总医院)、陈靖(复旦大学附属华山医院)、林洪丽(大连医科大学第一附属医院)、郑金刚(中日友好医院)、郑智华(中山大学附属第一医院)、赵新菊(北京大学人民医院)、钟爱民(江西省人民医院)、姚丽(中国医科大学附属第一医院)、倪兆慧(上海交通大

学医学院附属仁济医院)、龚德华(东部战区总医院)、蒋红利(西安交通大学第一附属医院)、蒋更如(上海交通大学医学院附属新华医院)、靳文英(北京大学人民医院)。

**利益冲突声明:**本文作者无相关利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Johansen KL, Gilbertson DT, Li S, et al. US renal data system 2023 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 83(4S1):A8-A13.
- [2] Roberts MA, Polkinghorne KR, McDonald SP, et al. Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(1): 64-72.
- [3] 赵新菊, 甘良英, 牛庆雨, 等. 中国血液透析患者死亡原因及特点分析-DOPPS研究的启示[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(02): 89-93.
- [4] Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(11): 696-707.
- [5] Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(11): 2017-2032.
- [6] de Albuquerque Suassuna PG, Sanders-Pinheiro H, de Paula RB. Uremic cardiomyopathy: A new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 206.
- [7] Dobre MA, Ahlawat S, Schelling JR. Chronic kidney disease associated cardiomyopathy: recent advances and future perspectives[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2024, 33(2): 203-211.
- [8] Law JP, Pickup L, Pavlovic D, et al. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations[J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37(1): 1-19.
- [9] Wang Y, Jia H, Song J. Accurate classification of non-ischemic cardiomyopathy[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(10): 1299-1317.
- [10] Di Lullo L, Gorini A, Russo D, et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: From pathophysiology to treatment[J]. *Cardiorenal Med*, 2015, 5(4): 254-266.
- [11] Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention[J]. *Am J Kidney Dis*, 1996, 27(3): 347-354.
- [12] Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(5): 1079-1084.
- [13] Pluta A, Stróżecki P, Krintus M, et al. Left ventricular remodeling and arterial remodeling in patients with chronic kidney disease stage 1-3[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(7): 1105-1110.
- [14] Nitta K, Iimuro S, Imai E, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(1): 85-98.
- [15] Foley RN, Curtis BM, Randell EW, et al. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(5): 805-813.
- [16] Zhao X, Zhu L, Jin W, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometry in Chinese chronic hemodialysis patients: the prevalence and determinants[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 55.
- [17] Stack AG, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(6): 1202-1210.
- [18] Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(7): 1049-1052.
- [19] London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(12): 2759-2767.
- [20] Park M, Hsu CY, Li Y, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10): 1725-1734.
- [21] Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10041): 276-284.
- [22] Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment[J]. *Semin Dial*, 2012, 25(1): 35-41.
- [23] Wang X, Shapiro JJ. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 159-175.
- [24] Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12): 2207-2215.
- [25] Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, et al. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population[J]. *NDT Plus*, 2008, 1(4): 199-205.
- [26] Kaesler N, Babler A, Floege J, et al. Cardiac remodeling in chronic kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(3): 161.
- [27] Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 333-340.
- [28] Amann K, Breitbach M, Ritz E, et al. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(6): 1018-1022.
- [29] Chen M, Arcari L, Engel J, et al. Aortic stiffness is independently associated with interstitial myocardial fibrosis by native T1 and accelerated in the presence of chronic kidney disease[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 24: 100389.
- [30] Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 350-357.
- [31] Pickup L, Radhakrishnan A, Townend JN, et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: a modifiable cardiovascular risk factor[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(6): 527-536.
- [32] Chue CD, Townend JN, Steeds RP, et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences[J]. *Heart*, 2010, 96(11): 817-823.
- [33] Zoccali C, Moissl U, Chazot C, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(8): 2491-2497.
- [34] Ishigami J, Grams ME, Naik RP, et al. Hemoglobin, albu-



- minuria, and kidney function in cardiovascular risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): e007209.
- [35] Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(Suppl 3):14-18.
- [36] Reddy Y, Obokata M, Dean PG, et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(24): 1913-1923.
- [37] Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 43(4): 838-849.
- [38] Dai B, David V, Martin A, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44161.
- [39] Zhang B, Umbach AT, Chen H, et al. Up-regulation of FGF23 release by aldosterone[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(2): 384-390.
- [40] Mhatre KN, Wakula P, Klein O, et al. Crosstalk between FGF23- and angiotensin II-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(23): 4403-4416.
- [41] Liu J, Nie Y, Chaudhry M, et al. The redox-sensitive Na/K-ATPase signaling in uremic cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1256.
- [42] Wang X, Liu J, Drummond CA, et al. Sodium potassium adenosine triphosphatase (Na/K-ATPase) as a therapeutic target for uremic cardiomyopathy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(5): 531-541.
- [43] Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al. Levocarnitine improves cardiac function in hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy: A randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(2): 260-270.
- [44] Radhakrishnan A, Pickup LC, Price AM, et al. Coronary microvascular dysfunction: a key step in the development of uraemic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2019, 105(17): 1302-1309.
- [45] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 715-731.
- [46] Wang S, Li M, Wang X, et al. The ratio of NT-proBNP to CysC(1.53) predicts heart failure in patients with chronic kidney disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:731864.
- [47] Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(1): 1-64.
- [48] Wu CK, Yar N, Kao ZK, et al. High inferior vena cava diameter with high left ventricular end systolic diameter as a risk factor for major adverse cardiovascular events, cardiovascular and overall mortality among chronic hemodialysis patients[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(18): 5485.
- [49] Agarwal R, Bouldin JM, Light RP, et al. Inferior vena cava diameter and left atrial diameter measure volume but not dry weight[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5): 1066-1072.
- [50] Cristina Di Gioia M, Gascuena R, Gallar P, et al. Echocardiographic findings in haemodialysis patients according to their state of hydration[J]. *Nefrologia*, 2017, 37(1): 47-53.
- [51] Graham-Brown MP, March DS, Churchward DR, et al. Novel cardiac nuclear magnetic resonance method for non-invasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(4): 835-844.
- [52] 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.
- [53] 中华医学会放射学分会质量控制与安全管理专业委员会. 肾病患者静脉注射钆对比剂应用中国专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(3): 221-230.
- [54] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 广东省药学会用药评价与临床科研专家委员会. 钆对比剂全程化药学服务共识[J]. *中国药房*, 2023, 34(17): 2049-2056.
- [55] 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.
- [56] Wang Q, Wang Y, Wang J, et al. Nocturnal systolic hypertension and adverse prognosis in patients with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(3): 356-364.
- [57] Svacinová H, Siegelová J, Dobsák P, et al. Diferencovaný prístup k preskripcii fyzické aktivity u nemocných s dysfunkciou ľavej komory srdca [Differentiated approach to prescription of physical activity in patients with left ventricular dysfunction] [J]. *Vnitr Lek*, 2008, 54(1):53-61.
- [58] Franco E, Núñez-Gil IJ, Vivas D, et al. Heart failure and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a review for a widespread situation[J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(6):533-540.
- [59] Gilbert EM, Xu WD. Rationales and choices for the treatment of patients with NYHA class II heart failure [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(6):619-631.
- [60] Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, et al. Obesity management in adults: A review[J]. *JAMA*, 2023, 330(20):2000-2015.
- [61] Cao X, Zou J, Teng J, et al. BMI, spKt/V, and SBP but not DBP are related to LVH in Chinese maintenance hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(3):269-275.
- [62] Woodiwiss AJ, Norton GR. Obesity and left ventricular hypertrophy: the hypertension connection[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(4):539.
- [63] Huang S, Lan Y, Zhang C, et al. The early effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2023, 33(2):453-468.
- [64] Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, et al. Sodium intake and chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4744.
- [65] Chen X, Wu H, Huang S. Excessive sodium intake leads to cardiovascular disease by promoting sex-specific dysfunction of murine heart[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 830738.
- [66] Karpanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006, 49(2):59-75.
- [67] Hoshino J. Renal rehabilitation: exercise intervention and nutritional support in dialysis patients[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1444.
- [68] Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(9):929-952.
- [69] Jhee JH, Joo YS, Kee YK, et al. Secondhand Smoke and CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(4):515-522.
- [70] Kettritz R, Schirmer SH, Heine GH. Volumenmanagement

- bei chronischen Nierenerkrankungen Volume Management in Chronic kidney disease [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2021, 146(8):518-524.
- [71] Soliman EZ, Prineas RJ. Antihypertensive therapies and left ventricular hypertrophy[J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(10):79.
- [72] Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 956:307-325.
- [73] Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women [J]. Hypertens Res, 2012, 35(9):947-953.
- [74] Covic A, Apetrii M, Goldsmith D, et al. SPRINT: The study nephrologists might take with a grain of salt [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18(11):1185-1188.
- [75] Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with magnetic resonance imaging biomarkers of alzheimer disease: Secondary analysis of the SPRINT MIND randomized trial[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(5):568-577.
- [76] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Hypertension, 2018, 71(6):e13-e115.
- [77] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [J]. Eur Heart J, 2018, 39(33):3021-3104.
- [78] Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(9):1270-1281.
- [79] 朱丽, 甘良英, 蔡美顺, 等. 维持性血液透析患者透析前后体液分布特点及与血压、左心室壁厚相关性分析[J]. 中国血液净化, 2018, 17(08): 514-518.
- [80] 朱丽, 杨冰, 蔡美顺, 等. 维持性血液透析患者透析后容量负荷过重与长期预后的关系[J]. 中国血液净化, 2022, 21(03): 162-166.
- [81] Shamir AR, Karemberkar A, Yabes J, et al. Association of intradialytic hypertension with left ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients enrolled in the Blood Pressure in Dialysis (BID) study[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3):882-892.
- [82] Georgianos PI, Agarwal R. Aortic stiffness, ambulatory blood pressure, and predictors of response to anti-hypertensive therapy in hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(2):305-312.
- [83] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34): 2748-2753.
- [84] Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, et al. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution?[J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(5):529-535.
- [85] Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, et al. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(7):55.
- [86] Lisowska A, Musiał WJ. Heart failure in patients with chronic kidney disease[J]. Rocz Akad Med Białymst, 2004, 49:162-165.
- [87] Palmieri V, Devereux RB. Angiotensin converting enzyme inhibition and dihydropyridine calcium channel blockade in the treatment of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension[J]. Minerva Cardioangiol, 2002, 50(3):169-174.
- [88] Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(2):255-261.
- [89] Misra S, Khosla A, Allred J, et al. Mortality and renal replacement therapy after renal artery stent placement for atherosclerotic renovascular disease [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(8):1215-1224.
- [90] Bhandari S, Mehta S, Khawaja A, et al. Evaluation of the stopping angiotensin converting enzyme inhibitor compared to angiotensin receptor blocker (STOP ACEi trial) in advanced and progressive chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(1):200-208.
- [91] Solis-Jimenez F, Perez-Navarro LM, Cabrera-Barron R, et al. Effect of the combination of bumetanide plus chlorthalidone on hypertension and volume overload in patients with chronic kidney disease stage 4-5 KDIGO without renal replacement therapy: a double-blind randomized HEBE-CKD trial[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1):316.
- [92] Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018, 20(10):1507-1515.
- [93] Brilla CG, Rupp H, Maisch B. Effects of ACE inhibition versus non-ACE inhibitor antihypertensive treatment on myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. Retrospective analysis of 120 patients with left ventricular endomyocardial biopsies[J]. Herz, 2003, 28(8):744-753.
- [94] Yang LY, Ge X, Wang YL, et al. Angiotensin receptor blockers reduce left ventricular hypertrophy in dialysis patients: a meta-analysis[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(1):1-9.
- [95] Judge P, Haynes R, Landray MJ, et al. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(5):738-743.
- [96] Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction[J]. Hypertens Res, 2015, 38(4):269-275.
- [97] Myhre PL, Prescott MF, Murphy SP, et al. Early B-Type Natriuretic Peptide Change in HFrEF Patients Treated With Sacubitril/Valsartan: A Pooled Analysis of EVALUATE-HF and PROVE-HF[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(2): 119-128.
- [98] 朱丽, 杨冰, 倪梦凡, 等. 沙库巴曲缬沙坦对维持性血液透析患者心脏结构及功能的影响[J]. 中国血液净化, 2021, 20(12): 809-813.
- [99] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An 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]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13):1476-1488.
- [100] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022, 145

- (18):e895-e1032.
- [101] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3):235-275.
- [102] Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and CKD: A review of evolving treatment paradigms[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(5):658-666.
- [103] Barrera-Chimal J, Rocha L, Amador-Martínez I, et al. Delayed spironolactone administration prevents the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease through improving renal inflammation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(5):794-801.
- [104] Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E, et al. Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2(2):CD013109.
- [105] Cupisti A, Giannese D, Moriconi D, et al. Nephroprotection by SGLT2i in CKD patients: May it be modulated by low-protein plant-based diets?[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:622593.
- [106] Cao Y, Wang T, Tian Q, et al. SGLT2i alleviates atherosclerosis by inhibiting NHE1 activation to protect against macrophage senescence induced by angiotensin II[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024. Online ahead of print.
- [107] Mazziere A, Basta G, Calafiore R, et al. GLP-1 RAs and SGLT2i: two antidiabetic agents associated with immune and inflammation modulatory properties through the common AMPK pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1163288.
- [108] Yerra VG, Batchu SN, Kabir G, et al. Empagliflozin disrupts a tnfrsf12a-mediated feed forward loop that promotes left ventricular hypertrophy[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(4):619-632.
- [109] Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(36):3421-3432.
- [110] Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s) [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(9):952-960.
- [111] Locatelli F, Aljama P, Canaud B, et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(9):2846-2850.
- [112] Del Fabbro P, Luthi JC, Carrera E, et al. Anemia and chronic kidney disease are potential risk factors for mortality in stroke patients: a historic cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2010, 11:27.
- [113] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Anaemia of CKD--the CHOIR study revisited[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(7):1806-1810.
- [114] Foley RN. Target hemoglobin trials in chronic kidney disease: design and interpretation issues[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(12):2279-2285.
- [115] Goodkin DA. The normal hematocrit cardiac trial revisited[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(5):495-502.
- [116] Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, et al. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(4):755-762.
- [117] Chen N, Xing C, Niu J, et al. Darbepoetin alfa injection versus epoetin alfa injection for treating anemia of Chinese hemodialysis patients with chronic kidney failure: A randomized, open-label, parallel-group, non-inferiority Phase III trial[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2022, 8(1):59-70.
- [118] Sirbu O, Floria M, Dascalita P, et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges[J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 20(1):52-59.
- [119] Iyengar S, Abraham WT. Anemia in chronic heart failure: can EPO reduce deaths?[J]. *Cleve Clin J Med*, 2005, 72(11):1027-1032.
- [120] McDonagh TA, Metra M, Adamo 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]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75(6):523.
- [121] Parissis JT, Kourea K, Panou F, et al. Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(4):751.e1-7.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: Current clinical experience [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(4):253-266.
- [125] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11):1011-1022.
- [126] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11):1001-1010.
- [127] Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(1):139-148.
- [128] Coyne DW, Singh AK, Lopes RD, et al. Three times weekly dosing of daprodustat versus conventional epoetin for treatment of anemia in hemodialysis patients: ASCEND-TD: A phase 3 randomized, double-blind, noninferiority trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(9):1325-1336.
- [129] Yu J, Wang S, Shi W, et al. Roxadustat prevents Ang II hypertension by targeting angiotensin receptors and eNOS[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(18):e133690.
- [130] Yoshida S, Saito T, Shibagaki K, et al. Changes of biomarkers for erythropoiesis, iron metabolism, and FGF23 by supplementation with roxadustat in patients on hemodialysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):3181.
- [131] Zhang X, Zhang Y, Wang P, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5):937-951.e5.
- [132] Rahtu-Korpela L, Määttä J, Dimova EY, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase-2 inhibition protects against development of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4):608-617.
- [133] 《铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南》编写委员会. 铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南[J]. 中国血液净化, 2022, 21(增刊): 17-40.
- [134] Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency

cy in heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(4): 2368-2379.

[135] Cohen-Solal A, Philip JL, Picard F, et al. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(2):874-884.

[136] 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.

[137] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2020, 396(10266): 1895-1904.

[138] Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(7):1080-1090.

[139] Harrington J, Mentz RJ, Rockhold FW, et al. Baseline characteristics of patients in the randomized study to investigate the efficacy and safety of ferric carboxymaltose as treatment for heart failure with iron deficiency: HEART-FID trial[J]. Am Heart J, 2023, 266: 25-31.

[140] Ostrominski JW, DeFilippis EM, Bansal K, et al. Contemporary American and European guidelines for heart failure management: JACC: Heart failure guideline comparison[J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(5):810-825.

[141] de Albuquerque Suassuna PG, Sanders-Pinheiro H, de Paula RB. Uremic cardiomyopathy: A new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5:206.

[142] Sørensen MH, Bojer AS, Jørgensen NR, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with imaging markers of diabetic cardiomyopathy and anti-diabetic therapeutics[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):158.

[143] Panizo S, Barrio-Vázquez S, Naves-Díaz M, et al. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(11):2735-2744.

[144] Dobre MA, Ahlawat S, Schelling JR. Chronic kidney disease associated cardiomyopathy: recent advances and future perspectives[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2024, 33(2):203-211.

[145] Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment[J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(5):397-411.

[146] Koleganova N, Piecha G, Ritz E. Vasculotropic effects of calcimimetics[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19(1):32-36.

[147] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2017, 7(1):1-59.

[148] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1):52-57.

[149] Htay H, Johnson DW, Craig JC, et al. Urgent-start peritoneal dialysis versus conventional-start peritoneal dialysis for people with chronic kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12(12): CD012913.

[150] Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. [J] Semin Dial, 2018, 31(3):258-267.

[151] Chander S, Luhana S, Sadarat F, et al. Mortality and mode of dialysis: meta-analysis and systematic review[J]. BMC Nephrol, 2024, 25(1):1.

[152] Hameed I, Gaudino M, Naik A, et al. Comparison of the effects of hemodialysis and hemodiafiltration on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Semin Dial, 2020, 33(2):120-126.

[153] Eftimovska-Otovic N, Grozdanovski R, Taneva B, et al. Clinical characteristics of patients with intradialytic hypertension [J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2015, 36(2):187-193.

[154] Darabi F, Halili SA, Moradi M. The effect of intensive hemodialysis on LVH regression and blood pressure control in ESRD patients[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(3):1488-1491.

[155] Unruh ML, Larive B, Eggers PW, et al. The effect of frequent hemodialysis on self-reported sleep quality: Frequent Hemodialysis Network Trials[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(6):984-991.

[156] Mathew A, McLeggon JA, Mehta N, et al. Mortality and hospitalizations in intensive dialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. Can J Kidney Health Dis, 2018, 5:2054358117749531.

[157] Jha AK, Lata S. Kidney transplantation and cardiomyopathy: Concepts and controversies in clinical decision-making[J]. Clin Transplant, 2020, 34(3):e13795.

[158] Tian Z, Bergmann K, Kaufeld J, et al. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: Systematic review and meta-analysis[J]. Transplant Direct, 2024, 10(6):e1647.

[159] Handelsman Y, Butler J, Bakris GL, et al. Early intervention and intensive management of patients with diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases[J]. J Diabetes Complications, 2023, 37(2):108389.

[160] Chen SC, Huang JC, Su HM, et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(4):1388-1407.

(收稿日期:2024-06-11)  
(本文编辑:李超)