

血清磷酸根水平与HFp/mrEF伴房颤患者的关系及其对预后评价的意义

陈 楚,陆 齐*,黄荫浩,张 超

(南通大学附属医院心血管内科,江苏 南通 226001)

[摘要] 目的:探讨合并房颤(atrial fibrillation, AF)的射血分数保留/射血分数中间值的心衰(HFp/mrEF)患者血清磷酸根水平与B型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平的关系及对不良心血管事件的影响。方法:选择2014年6月—2015年6月本院首次接诊的96例心衰且肌钙蛋白 I 不超过0.012 pg/mL的患者,根据其心电图、心超、BNP等分为仅心衰组(23例)和有AF的心衰组(73例)。有AF的心衰组又分为HFp/mrEF+AF组(43例)和射血分数降低心衰(HFrEF)+AF组(30例)。分别检测患者入院24 h内首次血清磷酸根水平、BNP水平以及1年内不良心血管事件的发生情况。结果:HFp/mrEF+AF组患者的血清磷酸根水平与BNP浓度呈正相关($R^2=0.33, P<0.01$)。且在1年内不良心血管事件发生中,较高血清磷酸根浓度的HFp/mrEF+AF组患者不良心血管事件发生率明显高于较低血清磷酸根浓度组。结论:血清磷酸根浓度与HFp/mrEF+AF患者有关,并能评估其预后。

[关键词] 射血分数保留/射血分数中间值的心衰;房颤;血清磷酸根浓度;B型利钠肽;预后

[中图分类号] R541.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1269-04

doi:10.7655/NYDXBNS20171009

心力衰竭(heart failure, HF)是由于心血管疾病损害心脏射血或充盈功能而引发的一组临床综合征,主要表现为在足够静脉回流情况下出现体循环和(或)肺循环淤血及水钠潴留,是多种心血管疾病的终末表现,在人群中有着较高的发病率及病死率^[1]。评估 HF 患者的预后有着非常重要的意义^[2]。一项纳入 104 项研究的 Meta 分析提示,房颤(atrial fibrillation, AF)与患者人群中总体死亡率以及心血管和肾脏疾病的发生相关,并且有关 AF 的抗凝治疗能降低 HF 的发生率^[3]。此外,有研究选用 B 型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)评估 HF 患者预后^[4]。一项对合并 AF 的 HF 患者的预后评估研究表明,BNP、氧耗量等指标共同预示患者预后转归,BNP 是预测合并 AF 的 HF 患者转归的有效因子^[5]。本研究旨在探究在有 AF 的 HF 患者中,尤其是非左室射血分数减低型心衰患者中,血清磷酸根水平与 BNP 相关性及其对患者预后评估的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2014 年 6 月—2015 年 6 月本院接受首次诊疗,且肌钙蛋白不超过 0.012 pg/mL 的 96 例 HF 患者,

根据其心电图、超声心动图、BNP 等分为仅心衰组(仅 HF 组)23 例、有房颤的心衰组(HF+AF 组)73 例。HF+AF 组又分为射血分数保留/射血分数中间值的心衰(heart failure with preserved ejection fraction/mid-ranged ejection fraction, HFp/mrEF)伴房颤组(HFp/mrEF+AF)43 例,射血分数降低心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)伴房颤组(HFrEF+AF)30 例。HF 的诊断标准根据 2016 年 ESC 心衰指南,有相应的心衰症状和(或)体征的基础上,HFrEF:左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) <40%;HFpEF:LVEF \geq 50%,HFmrEF:LVEF 40%~49%,且 HFpEF、HFmrEF 患者 BNP 水平升高 [BNP>35 pg/mL 和(或)NT-proBNP>125 pg/mL],超声心动图提示相关的结构性心脏病和(或)心室舒张性障碍。

HF 患者纳入标准:①入院时,纽约心脏协会(NYHA)心功能分级Ⅲ级或Ⅳ级;②BNP 高于基线 2 倍以上;③肌钙蛋白<0.012 pg/mL;④患者能够耐受血管紧张素受体转换酶抑制剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂治疗,且反映良好。排除标准:①既往冠心病病史;②既往肾功能不全病史,或入院后内生肌酐清除率明显升高;③未接受心脏同步化治疗,或有足够的证据建议行心脏同步化治疗但患方拒绝行该治疗;④患者药物治疗反应不佳,或有其他系统性疾病。AF 患者纳入标准:①已证实持续性 AF 患者且无转复窦律愿望;②能够耐受且长期口服达比加群酯胶囊(110 mg,每天 2 次)或华法林[定期检测国际标准化比值(INR) 2.0~3.0]。排除标准:①阵发性 AF 患

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”高层次人才 C 类资助项目(2016-WSN-103);南通市科技局科技计划项目(MS32015030);南通市卫计委青年科研基金项目(WQ2016075)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: luqint@sina.com

者;②曾行电复律、药物复律以及射频消融术,但现心电图仍提示为 AF 患者;③已植入永久起搏器的 AF 患者。所有纳入患者入院时均签订知情同意书,能接受长期药物治疗并同意定期随访复诊。

1.2 方法

检测患者入院 24 h 内首次血清磷酸根水平、血脂、BNP 等水平,检测由南通大学附属医院检验中心完成。

以超声心电图在心尖四腔切面采用 Simpson 双平面测量法测定 LVEF。采用标准十二导联心电图结合模拟十二导联监测 24 h 动态心电图。超声心动图及心电图结果由独立两位医师确认。

所有患者均接受 1 年随访,采用电话随访方式,每 3 个月 1 次。确认患者存活情况、服药情况、症状改善情况等。AF 患者确认口服抗凝药物情况,询问其是否规律服药,对华法林口服抗凝患者追问其 INR 检测情况,部分患者行预约门诊复诊。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。连续变量均采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验。分类变量采用计数或百分数表示,采用卡方检验。相关性分析使用 Pearson 相关性分析。 $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 仅 HF 组和 HF+AF 组患者基线数据比较

仅 HF 组和 HF+AF 组之间基线数据差异无统计学意义(表 1)。HF+AF 组血清磷酸根浓度中位数为 1.15 mmol/L。

2.2 HF+AF 组及 HFp/mrEF+AF 组的基线数据比较

进一步将 AF+HF 患者分为 HFp/mrEF+AF 组、及 HF+AF 组,同时分析两组基线情况。除 LVEF 外,两组差异无统计学意义(表 2)。

2.3 各组 HF 患者中血清磷酸根与 BNP 的相关性

进一步统计 HF 组、仅 HF 组、HF+AF 组中,每组 BNP 水平与患者血清磷酸根水平之间联系,Pearson 相关性分析结果提示,在 HF 组和伴 HF+AF 组患者中,BNP 水平和血清磷酸根水平呈正相关(图 1)。

2.4 血清磷酸根与 BNP 在 HF+AF 及 HFp/mrEF+AF 组的相关性分析

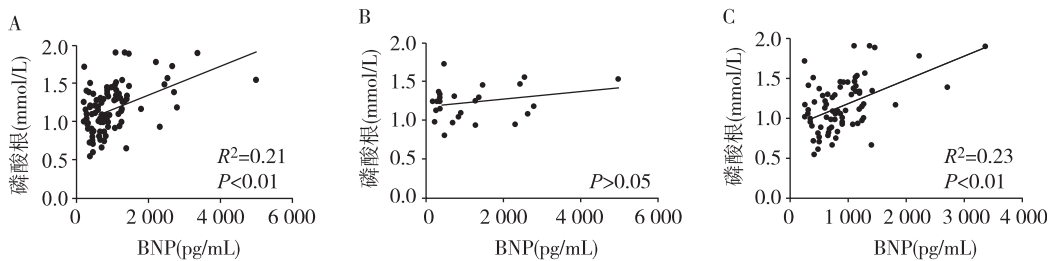
Pearson 相关性分析显示,在 HFp/mrEF+AF 组中血清磷酸根与 BNP 呈正相关关系 ($P<0.01$,图 2A);但是二者在 HF+AF 组未见明显相关性($P>$

表 2 比较 HF+AF 及 HFp/mrEF 组基线水平资料

参数	HF+AF (n=30)	HFp/mrEF+AF (n=43)	P 值
年龄(岁)	73.62±12.38	71.56±9.88	0.44
男性(%)	53.33	58.14	0.68
身高(cm)	163.67±8.01	165.88±8.18	0.25
体重(kg)	63.73±9.48	67.92±11.81	0.11
BMI(kg/m ²)	23.83±3.29	24.81±4.06	0.28
甘油三酯(mmol/L)	1.24±0.64	1.36±0.71	0.45
高血压(%)	70.00	60.47	0.40
血钾(mmol/L)	4.47±1.01	4.20±0.72	0.18
血清磷酸根(mmol/L)	1.14±0.27	1.15±0.37	0.88
LVEF(%)	26.67±8.06	57.47±9.06	< 0.01

表 1 单纯心衰组、心衰伴房颤组患者基线水平资料

参数	仅 HF 组 (n=23)	HF+AF 组 (n=73 岁)	P 值
年龄(岁)	74.13±15.05	72.42±11.02	0.55
男性(%)	52.17	56.16	0.74
身高(cm)	166.04±8.25	164.97±8.18	0.59
体重(kg)	65.76±10.42	66.25±11.12	0.87
BMI(kg/m ²)	23.09±3.82	24.40±3.80	0.15
甘油三酯(mmol/L)	1.23±0.47	1.31±0.68	0.61
高血压(%)	39.13	54.79	0.19
血钾(mmol/L)	4.14±0.74	4.31±0.86	0.40
血清磷酸根(mmol/L)	1.22±0.22	1.15±0.31	0.26
LVEF(%)	38.61±17.05	44.81±17.45	0.14



A: HF 组; B: 仅 HF 组; C: HF+AF 组。

图 1 HF 组、仅 HF 组及 HF+AF 组中血清磷酸根与 BNP 的相关性

0.05, 图 2B)。

通过单因素相关分析, 确定 BNP 水平的影响因素, 提示 BNP 在 HFp/mrEF+AF 组仅与血清磷酸根水平有关(表 3)。

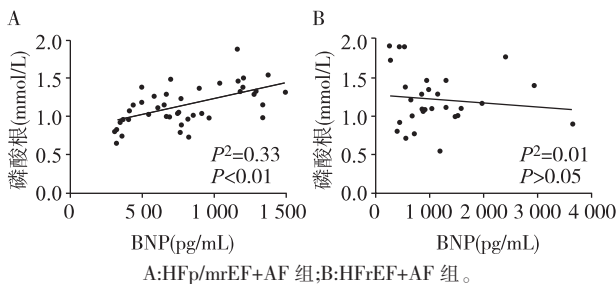


图 2 HFrEF+AF 组及 HFp/mrEF+AF 组中血清磷酸根与 BNP 的相关性

表 3 BNP 水平影响因素的相关分析

参数	r 值	P 值
年龄	-0.036	0.82
BMI	-0.248	0.11
甘油三酯	0.230	0.14
血钾	0.246	0.11
血清磷酸根	0.490	<0.01
LVEF	0.243	0.12

2.5 血清磷酸根水平对 1 年内不良心血管事件的影响

基于对 HFp/mrEF+AF 患者的随访, 以血清磷酸根浓度中位数 1.15 mmol/L 为界, 将患者划分为较高血清磷酸根组与较低血清磷酸根组, 比较两组之间心功能恶化再入院、HF 恶化死亡、不良心血管事件(即再入院及 HF 恶化死亡)发生情况(表 4)。较高血清磷酸根组发生心功能恶化再入院及不良心血管事件明显高于较低水平组。

表 4 随访 1 年期血清磷酸根水平对再入院及死亡的影响 (%)

心血管事件	血清磷酸根水平		P 值
	较低血清磷酸根组 (n=22)	较高血清磷酸根组 (n=21)	
心功能恶化再入院	2(9.1)	9(42.8)	0.02
HF 恶化死亡	1(4.5)	1(4.8)	1.00
心血管不良事件	3(13.6)	10(47.6)	0.02

2.6 HFp/mrEF+AF 组 BNP 对较高血磷水平的影响

选择较高血清磷酸根组 (>1.15 mmol/L), 分组进行单因素相关分析(表 5)。提示在 HFp/mrEF+AF 组中, 较高血清磷酸根水平产生仅与 BNP 水平相关。

3 讨论

近年研究表明, 电解质紊乱, 尤其是相对较低血镁、较高血清磷酸根及血钙都是增加 HF 发生率的独

表 5 较高浓度血清磷酸根水平相关分析 (n=30)

参数	r 值	P 值
年龄	-0.032	0.84
BMI	-0.140	0.17
甘油三酯	-0.056	0.72
血钾	0.077	0.62
BNP	0.450	<0.01
LVEF	-0.132	0.40

立危险因素^[6]。Stevens 等^[7]的研究提示长期较高浓度磷酸根暴露通过影响细胞钙磷代谢引发内皮功能失调, 进而引发多种心血管疾病, 导致 HF 发生与进展。而在 HF 患者中, 高磷血症与低磷血症都不能解释血清磷酸根波动与病情预后的关系, 且血清磷酸根浓度与 HF 发病无关, 仅能预测患者预后^[8]。因此, 研究血清磷酸根对 HF 患者的关系及其对预后的评估, 具有重要临床意义。

AF 可能通过多种途径加速 HF 患者病情进展^[3]。在 AF 患者中, 由于心肌细胞各种膜离子通道功能失调所致细胞膜电不稳定性, 减弱细胞对于血清电解质紊乱的胞内稳态维持^[9]。一项为期 2 年的病例对照-队列研究发现, 在 HF 患者中早期应用房颤消融要比服用胺碘酮更有效地控制病程进展, 明显降低患者再入院率及病死率, 通过阻断细胞膜电不稳定性心肌细胞, 显著提高患者心功能^[10]。因此, 研究合并 AF 的 HF 患者潜在的新发病机制, 对早期患者的干预及预后评估有重要的意义。本研究发现, 在单纯 HF 患者及合并 AF 的 HF 患者中, 基线水平血清磷酸根水平未见明显统计学差异, 表示两组患者的血清磷酸根水平未受基础疾病及患者本身状态影响。

研究显示, BNP 是评估 HF 患者病情及中期预后的标志物, 且与患者 6 min 步行试验及超声心动图结果相符^[11]。本项研究中, BNP 在各组中的表达未见明显差异, 且在所有纳入的 HF 和合并 AF 的 HF 中, 血清磷酸根与 BNP 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。一项纳入 1 983 例亚洲人种队列研究显示基线水平的 AF 发病率仅对于射血分数保留型心衰的 1 年再入院率及病死率有明确的预测作用, 对射血分数减低型心衰无明显意义^[12]。提示在合并 AF 的 HF 组中, 血清磷酸根与 BNP 的相关性可能与射血分数的不同类型有关。

根据 ESC2016 年心衰指南, HF 可分为 HFrEF、HFpEF 及 HFmrEF, 并提出 HFmrEF 的治疗及预后等仍与 HFpEF 相当^[13]。在本研究中, 仅有 7 例满足 HFmrEF 的诊断, 因此采用 HFp/mrEF 及 HFrEF 分组方法。本研究发现, HFp/mrEF+AF 组和 HFrEF+AF

组间血清磷酸根水平无明显异常,因此提示两组纳入病例的血清磷酸根水平不受左室射血分数影响。

目前认为, HFp/mrEF 患者的病情进展可能与潜在的肾功能失调及相关水盐代谢紊乱有关^[14]。在多项注册研究中提示, HFp/mrEF 患者对水盐代谢失调非常敏感,轻度的水盐代谢失衡加重心功能恶化,而恶化的心功能会进一步加重水盐代谢紊乱,形成恶性循环^[15]。而血清磷酸根水平是重要的水盐代谢指标,它是细胞内主要的阴离子,正常人的血磷与血钙浓度有一定关系。磷主要由肾脏排泄,自肾小球滤过,肾近曲小管再吸收。血清磷酸根浓度升高导致左室舒张功能持续恶化,从而促进 HFp/mrEF 的发生及病情进展^[16]。本研究中, BNP 在各组中的表达未见明显差异,且在所有纳入的 HFp/mrEF+AF 组中,血清磷酸根与 BNP 水平呈正相关 ($R^2=0.33, P<0.05$);在 HFrEF+AF 组中,血清磷酸根与 BNP 水平无明显相关性。结果表明,仅在 HFp/mrEF+AF 组中,血清磷酸根能预测与患者的病情进展相关。有报道 AF 能促进体内水盐代谢紊乱,明显提高不良心脏事件,如 HF、心源性死亡等的发生率^[17]。因此推测 AF 导致机体水盐代谢和电解质稳态轻度失衡,同时减弱 HFp/mrEF 患者心肌细胞对血清磷酸根水平变化的调控,血清磷酸根对心肌细胞产生毒性作用,通过加重心肌重构使得心功能进一步恶化。

本研究进一步以在本院首次接受诊疗的 HFp/mrEF+AF 患者入院 24 h 内首次血清磷酸根水平中位数 1.15 mmol/L 为界,发现较高血清磷酸根水平 (>1.15 mmol/L) 患者的 1 年期心血管不良事件发生率明显高于较低水平组,提示血清磷酸根作为一种独立危险因素能预测心血管不良事件的发生,评估 HFp/mrEF+AF 患者的预后。

HF 通过释放氧化应激因子、激活免疫及神经体液系统以及肾小管内皮功能失调而促进肾功能恶化,从而形成心-肾恶性循环,加重心功能恶化^[18]。本研究对较高水平血清磷酸根浓度进行单因素分析,提示在 HFp/mrEF+AF 患者中, BNP 是较高水平血清磷酸根水平的独立影响因素,说明恶化的心功能进一步促进水盐代谢失衡,形成心-肾恶性循环。此外,较早的行单纯静脉内超滤能降低 HF 患者再入院率及死亡率,明显改善患者预后,这可能与早期应用超滤能够减轻肾脏负荷,减少利尿药物使用,并促进肾功能恢复、维持电解质平衡有关^[19]。因此,降低 HFp/mrEF+AF 患者的血清磷酸根水平,对减轻肾脏负担,切断心-肾恶性循环形成,及早逆转 AF 恶

化,改善患者预后具有重要的意义。

综上所述,本研究揭示了在 HFp/mrEF+AF 患者中,患者首次血清磷酸根水平与患者首次就诊时 BNP 水平及 1 年期不良心血管事件的发生密切相关。本研究结果可为以肾功能恢复的超滤治疗等提供一定的理论支撑,并对评估患者预后提供进一步的研究方向。然而,本项研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心研究,病例选择范围较为狭小,病例数不多;随访仅 1 年,随访时间较短,未能完全反映患者生存情况变化。其次,本研究选用病例时排除冠心病所致心力衰竭病例,仅选用由于心肌病变所致心力衰竭病例,纳入指标过于严苛,对后续指导临床研究会产生一定限制。

[参考文献]

- [1] Dini FL, Carluccio E, Simioniu A, et al. Right ventricular recovery during follow-up is associated with improved survival in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(12): 1462-1471
- [2] Li X, Sousa-Casasnovas I, Devesa C, et al. Predictors of in-hospital mortality among cardiogenic shock patients. Prognostic and therapeutic implications[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224:114-118
- [3] Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4482
- [4] Yamauchi F, Adachi H, Tomono J, et al. Effect of a cardiac rehabilitation program on exercise oscillatory ventilation in Japanese patients with heart failure [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31 (10): 1659-1668
- [5] Kato Y, Suzuki S, Uejima T, et al. Impact of BNP level and peak VO₂ on future heart failure events: comparison between sinus rhythm and atrial fibrillation [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32 (4): 428-435
- [6] Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(3): 756-764
- [7] Stevens KK, Patel RK, Mark PB, et al. Phosphate as a cardiovascular risk factor: effects on vascular and endothelial function[J]. *Lancet*, 2015, 385 (Suppl 1): S10
- [8] Rozentryt P, Nowak J, Niedziela J, et al. Serum phosphorus level is related to degree of clinical response to up-titration of heart failure pharmacotherapy [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(1): 248-254

(下转第 1301 页)

[参考文献]

[1] Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2972-2979

[2] Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8(Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(43): 17040-17045

[3] Chimienti F, Favier A, Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter [J]. *Biomaterials*, 2005, 18(4): 313-317

[4] Wenzlau JM, Frisch LM, Gardner TJ, et al. Novel antigens in type 1 diabetes: the importance of ZnT8[J]. *Curr Diab Rep*, 2009, 9(2): 105-112

[5] Wenzlau JM, Liu Y, Yu L, et al. A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2693-2697

[6] Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, et al. Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 dia-

betes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(12): 2299-2302

[7] Yang L, Luo S, Huang G, et al. The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(7): 579-584

[8] Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(4): 1315-1319

[9] Nakanishi K, Inoko H. Combination of HLA-A24,-DQA1*03, and-DR9 contributes to acute-onset and early complete beta-cell destruction in type 1 diabetes: longitudinal study of residual beta-cell function [J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1862-1868

[10] Mbunwe E, Van der Auwera BJ, Vermeulen I, et al. HLA-A*24 is an independent predictor of 5-year progression to diabetes in autoantibody-positive first-degree relatives of type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1345-1350

[11] Zhang J, Zhao L, Wang B, et al. HLA-A*33-DR3 and A*33-DR9 haplotypes enhance the risk of type 1 diabetes in Han Chinese[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4): 514-521

[收稿日期] 2016-11-09

(上接第 1272 页)

[9] Liang B, Soka M, Christensen AH, et al. Genetic variation in the two-pore domain potassium channel, TASK-1, may contribute to an atrial substrate for arrhythmogenesis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 67: 69-76

[10] Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: Results from the AATAC multicenter randomized trial[J]. *Circulation*, 2016, 133(17):1637-1644

[11] Feola M, Testa M, Leto L, et al. Role of galectin-3 and plasma B type-natriuretic peptide in predicting prognosis in discharged chronic heart failure patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (26) : e4014

[12] MacDonald MR, Wee PP, Cao Y, et al. Comparison of characteristics and outcomes of heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction in a multiethnic southeast Asian cohort [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1233-1238

[13] Writing Committee Members, ACC/AHA Task Force Members. 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 Amer-

ica[J]. *J Card Fail*, 2016, 22 (9): 659-669

[14] Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial[J]. *Circulation*, 2008, 118(22): 2259-2267

[15] Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction: A kidney disorder?[J]. *Circulation*, 2016, 134 (6): 435-437

[16] Ye M, Tian N, Liu Y, et al. High serum phosphorus level is associated with left ventricular diastolic dysfunction in peritoneal dialysis patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163659

[17] Pastori D, Pignatelli P, Peticone F, et al. Aspirin and renal insufficiency progression in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 619-624

[18] Ciccoira M, Anker SD, Ronco C. Cardio-renal cachexia syndromes (CRCS): pathophysiological foundations of a vicious pathological circle[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2 (3): 135-142

[19] Costanzo MR, Chawla LS, Tumlin JA, et al. The role of early and sufficient isolated venovenous ultrafiltration in heart failure patients with pulmonary and systemic congestion[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2013, 14(2-4): e123-133

[收稿日期] 2016-11-28