

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.030
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.030>

心脏标志物在慢性肾脏病患者中的临床应用及研究进展

孟杰 综述 王姝，王岚峰 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科，哈尔滨 150001)

[摘要] 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者发病和死亡的主要原因。因此，早发现、早诊断并积极治疗十分重要。CVD的诊断是一个综合诊断，最常用的辅助检查是心脏标志物，如心肌肌钙蛋白(cTn)、脑利钠肽、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)等。但由于受肾功能影响，这些标志物的参考值有所变化，在CKD患者中，心脏标志物值的变化在临床应用中的意义仍需进一步探索。

[关键词] 心脏标志物；慢性肾脏病；临床应用

Clinical application and research progress in cardiac markers in patients with chronic kidney disease

MENG Jie, WANG Shu, WANG Lanfeng

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of morbidity and mortality among patients with chronic kidney disease (CKD). Therefore, it is important to early detection, diagnosis and treatment in patients with CKD. The diagnosis of CVD is comprehensive, and cardiac biomarkers are crucial, such as cardiac troponin, brain natriuretic peptide, hypersensitive C-reactive protein, soluble growth stimulation-expressed gene 2 protein, etc. However, the reference value of these markers changes due to the influence of renal function, and the significance of the changes in cardiac markers in the clinical application of CKD patients still needs to be further explored.

Keywords cardiac markers; chronic kidney disease; clinical application

早在2005年，“心肾综合征”这一名词就被提出，并分为5型。但不论哪一型，两种疾病共存时不仅临床表现复杂多样，远期预后也更凶险。流行病学调查^[1]显示：我国慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率为10%，呈逐渐上升

趋势，尽管现阶段我国医疗水平有所上升，患者的平均生存时间有所延长，但心血管事件的发生率仍居高不下，临床表现也复杂多样，如不典型的急性心肌梗死、心力衰竭，其原因可能是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)与CKD有相同

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-01

通信作者 (Corresponding author): 王岚峰, Email: lanfengwang@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(81401151)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81401151).

的危险因素和病理生理基础。研究^[2-3]显示: CKD患者心血管事件的发生率为非肾脏病患者的2倍,且肾小球率过滤每下降10 mL/min, 心血管患者死亡的风险将增加5%。因此,早发现、早诊断并积极治疗十分重要。CVD的诊断需结合病史、临床表现及辅助检查综合判断,最常用的辅助检查是心脏标志物。目前临床常用的心脏标志物有三大类^[4]:反应心肌损伤、反应心脏功能、反应心血管炎症,这些标志物常用于急性心肌梗死、急性充血性心力衰竭的诊断。已有研究证实心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)、脑利钠肽(BNP和NT-proBNP)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)是CKD患者远期发生心血管不良事件的预测因素,其升高程度与恶性事件的发生率呈正相关^[5]。但很少有文献系统说明这些物质在CKD患者中的变化以及对应的临床意义。因此,本综述旨在总结常见的心脏标志物与CKD之间的关系以及临床应用价值,为临床实践提供参考。

1 cTn

1.1 CKD 患者的肌钙蛋白水平

肌钙蛋白是肌肉收缩过程中的调节蛋白,由肌钙蛋白C(troponin, TnC)、肌钙蛋白T(troponinT, TnT)和肌钙蛋白I(troponinI, TnI)3个亚基构成。临床中常用的是TnT和TnI。由于编码的基因、氨基酸的排列顺序不同以及具有独特的抗原性,使得cTn在诊断心肌损伤时具有较高的特异性^[6]。cTn的参考值上限通常源于正常人群,因此对于CKD患者来说并没有一个明确的阈值。既往研究^[7]显示:80%~90%的慢性进展期肾脏病及终末期肾脏病患者常伴有无症状的cTn升高。Chotivanawan等^[8]的一项临床研究显示:在89例无症状CKD 3~5期患者中,hs-cTnT的第95个百分位数为139 ng/L,比普通人群高10倍,其值与CKD的分期呈正相关。在这种情况下,cTn的升高并不一定表明有急性冠脉缺血事件,也可能是由于肾小球率过滤下降或慢性心肌损伤导致。在CKD患者中,cTn用于诊断急性心肌梗死的截点值明显高于无CKD患者。Ryu等^[9]的研究显示:cTnT的截点值为350 ng/L时,诊断AMI的敏感性(95%)和特异性(97%)最高,比推荐的常规截点值高出10倍。另一项研究^[7]指出:在一般人群中诊断急性心肌梗死的推荐值>0.14 ng/L、肾小球率过滤≤60 mL/min、

cTnT的截点值>43.2 ng/L时,其诊断AMI特异性较高(88%)。但目前其发病机制尚不明确,可能与肾小球滤过下降、系统清除减少以及血流动力学改变、炎症、内皮功能障碍和心内膜下缺血导致cTn升高有关。

1.2 肌钙蛋白与不良结局

对CKD患者来说,cTn水平与发生心血管事件的相关性,目前可获得的前瞻性数据有限。在英国的一项研究^[10]中,无症状的CKD 3~5期患者,43%可以检测到cTn的升高,且与19个月全因病死率的增加有关。西班牙的一项研究^[11]也指出:在肌酐清除率为60 mL/min的患者中,cTnT的升高与心血管事件的发生具有相关性。最近一项来自较大群组的研究^[12]显示:在校正分析中,CKD患者的hs-cTn和不良心血管事件之间存在独立的关联性。cTn的升高与高左心室质量指数、低射血分数相关。在无症状的CKD患者中,较高的cTnT与eGFR降低之间存在一定的相关性,且肌钙蛋白的水平与心血管事件及全因病死率呈正相关^[13]。

1.3 临床应用价值

急性心肌梗死诊断标准中必备的一条就是cTn的升高。cTnI和cTnT可以通过标测法和高灵敏度(hs)测定法进行测量,hs测定法可以检测到比标测法低10倍左右时的cTnI水平^[14]。因此,早期诊断心肌梗死的敏感性虽然得到了极大的提高,但特异性也随之降低。在临床实践中,超敏肌钙蛋白受到许多因素的干扰,例如感染、肾功能不全、心力衰竭等多种因素都可能导致低水平持续升高,给临床诊断带来了极大的困扰,尤其是对于CKD的患者来说,超敏cTnI升高水平与心血管事件的发生多不相符,因而判断是否合并急性冠脉综合征非常困难。这一部分患者常常无典型的胸痛症状及心电图改变,且这些临床线索会随着eGFR的下降而减少^[15]。因此,对于CKD患者来说,若合并cTnI升高时,首先需通过公式校正其参考水平^[14],然后严密关注临床症状,动态监测心肌损伤标志物及心电图,并结合病史及影像学表现综合判断是否存在急性冠脉缺血事件。

2 BNP, NT-proBNP

2.1 CKD 患者的利钠肽水平

BNP和NT-proBNP属于利钠肽家族,是诊断心力衰竭的一项重要指标。当心室壁张力增加时,

会刺激心肌细胞分泌前BNP原，随后通过一系列的代谢、裂解为76个氨基酸组成的无活性直线多肽(NT-proBNP)和32个氨基酸组成的活性环状多肽(BNP)。BNP主要通过与钠尿肽酶受体结合继而被胞吞和溶酶体降解，只有极少数通过肾脏清除。NT-proBNP半衰期长，相对稳定，其主要通过肾代谢^[16]。BNP和NT-proBNP均受年龄、性别、肥胖和肾功能障碍的影响。由Vickery等^[17]发表的利钠肽与慢性肾功能不全患者的相关性研究显示：血浆BNP和NT-proBNP浓度随肾小球滤过率的降低而升高，肾小球率过滤每下降10 mL/min BNP增加20.6%，NT-proBNP增加37.7%，在无症状的CKD患者中，有56%的患者NT-proBNP和BNP是增高的。

2.2 利钠肽与不良结局

在CKD患者中，BNP和NT-proBNP的值与不良结局具有相关性。Untersteller等^[18]发表的文章中，共纳入了496名CKD 2~4期的患者，分别测量NT-proBNP值、左室质量指数、左室容积指数、左室舒张功能、左室收缩功能，并进行了平均4.5年的随访，最终得出的结论是NT-proBNP水平较高的患者更易出CVD和左室收缩功能障碍，是发生心血管不良事件的独立预测因素，在校正其他传统危险因素及肾小球率过滤后仍具预测价值，且NT-proBNP的水平与终点事件的发生率呈正相关。一项国内研究^[19]也表明左室收缩末期容积与NT-proBNP的值呈正相关。其他研究^[20]也证实了NT-proBNP与心血管事件的发生率、全因病死率之间具有相关性。

2.3 临床应用

2016年ESC心力衰竭指南明确指出BNP和NT-proBNP是心力衰竭诊断的一项指标，BNP>400 ng/L或NT-proBNP>1 500 ng/L，心力衰竭可能性很大，其阳性预测值为90%。以往研究^[11]显示这两种生物标志物在诊断或排除急性心力衰竭方面具有同等的作用，但上诉诊断的截点值是源于正常人群的。唐利等^[21]研究显示：肾小球率过滤小于60 mL/min时，血BNP浓度基本不受影响，可作为CKD 3~5期(未透析)患者判断是否合并心力衰竭的一项指标。而NT-proBNP虽然经由肾代谢，但肾小球率过滤在15~59 mL/min时，对其影响相对较小，可以通过大样本数据计算曲线下面积或回归分析找出诊断的截点值。当肾小球率过滤<15 mL/min时，对NT-proBNP影响较大，因此慢性肾功能不全5期的患者不建议应用

NT-proBNP来评价其心功能。但有研究^[22]证明对于CKD 4~5期或正接受肾脏替代治疗的患者，NT-proBNP，BNP可用于预测全因病死率以及心血管不良事件发生率，对于远期预后评估具有重要的临床意义。综上，利钠肽用于CKD患者预测远期心血管风险的作用毋庸置疑，但用于诊断急性心力衰竭的截点值仍是一个问题。因此，在临床实践中，对于有症状的患者应结合病史、传统危险因素、临床症状以及其他辅助检查综合判断。

3 hs-CRP

3.1 CKD患者hs-CRP水平

hs-CRP是一种非特异性但敏感的炎症标志物，当机体受到感染或组织损伤时会引起血浆浓度的升高。CKD患者体内普遍存在微炎症状态，而CRP能较好地作为微炎症状态的客观评价指标。炎症反应是肾纤维化的启动因素，也是CKD的基本病理改变^[23]。CKD可通过氧化应激引起hs-CRP的增加，或者由于肾小球率过滤的减少使hs-CRP的清除减少，最终导致血液中的hs-CRP增加。胡慧霞等^[23]研究显示：血清hs-CRP与肾功能炎症程度呈正比，且随肾小球率过滤的下降而升高。杨水金等^[24]的最新研究显示：随着eGFR下降，CKD患者血清hs-CRP水平呈上升趋势，且为远期发生心血管不良事件的危险因素。不同CKD分期患者血清hs-CRP水平之间差异具有统计学意义。

3.2 hs-CRP与不良结局

目前多数学者认为CKD患者的微炎症状态可能会激活大量的炎性细胞，一方面可诱发免疫损伤，减少功能性肾单位，引起肾脏瘢痕形成^[25]，造成肾小球硬化；另一方面可促进动脉粥样硬化的形成^[26]，在CVD的发生发展中也起重要作用。近年来已有研究^[23]显示hs-CRP水平与血管炎症程度呈正比。当hs-CRP≥2 mg/L，其可以作为心血管事件的强有力预测因素。Dai等^[27]的研究显示：hs-CRP水平是稳定冠心病人群远期发生心血管不良事件的独立预测指标。同时，hs-CRP也是CKD患者远期发生心血管不良事件的独立预测因子^[28]。多项国内外研究^[29~30]显示CKD患者更易发生冠状动脉血管痉挛，而hs-CRP与冠脉痉挛具有独立显著相关性。

3.3 临床应用

微炎症作为CVD的非传统危险因素，在疾

病发生、发展中起重要作用。随着肾功能损害加重, hs-CRP逐渐升高, 远期合并CVD的风险也相应增加。在临床过程中, 对CKD患者的炎症反应监测应该受到重视, 定期检测hs-CRP不仅可作为肾功能分级的评价指标之一, 还可以预测远期发生心血管恶性事件的风险。

4 sST2

4.1 CKD患者sST2水平

ST2为新型的心脏标志物, 共有4种亚型, 其中sST2和跨模型ST2(ST2L)是近年来的研究重点。ST2作为靶细胞上的受体, 可与IL-33特异性的结合形成跨膜复合物, 共同形成IL-33/ST2信号通路, 参与体内多种炎症、免疫疾病的发生发展。越来越多的证据^[31]表明IL-33/ST2信号通路参与了与肾损伤相关的多种疾病的發生。已往的横断面研究^[32-34]显示sST2与低肾小球率过滤及蛋白尿相关。而Alam等^[35]发表的最新研究显示: sST2和半乳糖凝集素-3可反映心脏炎症和纤维化, 共入组841名患者, 通过测定这些标志物的浓度、随访以及最终回归分析, 得出的结论是半乳糖凝集素-3与CKD的进展具有相关性, 而sST2与CKD进展的相关性无统计学意义。这也可能是未来揭示CKD进展的潜在的新机制。

4.2 sST2与不良结局

sST2与炎症、纤维化和心脏应激有关, 常在许多疾病如炎症和CVD中升高, 并被用作这些疾病的预后标志。由于疾病以及分子亚型的不同, IL-33/ST2信号通路发挥的作用也不尽相同, 可以正向也可反向。研究^[36]显示: IL-33/ST2L在心肌细胞及成纤维细胞中表达, 且随着表达的增加可以减少心肌纤维化、心肌细胞肥大以及心室重构的发生率, 起到保护性作用。当心肌细胞受到刺激时, 会分泌过多的sST2, 而sST2作为诱骗受体, 可与IL-33相结合, 阻断IL-33/ST2L信号通路, 减弱心脏的保护作用, 参与血管内皮炎症、心室重构以及心肌纤维化, 从而促进疾病的的发生发展^[37]。Bao等^[34]的研究显示: 非透析CKD患者(2~5期)中血清sST2的水平与疾病严重程度具有相关性。

4.3 临床应用

近年来, sST2与急性冠脉综合征、心力衰竭、心房颤动的关系成为研究焦点。张倩等^[38]研

究显示: sST2可以作为稳定型冠心病患者短期、远期发生恶性心血管事件及心因性死亡的独立预测因子; 同时, 在急性冠脉综合征患者中, 其血浆水平与患者的心脏结构、功能以及近远期病死率呈正相关。Piper等^[39]的研究显示: 在预测慢性稳定型心力衰竭患者再住院率或出现肾功能恶化时, sST2比NT-proBNP更具优势。2013年sST2已被美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)纳入急、慢性心力衰竭患者危险分层的指南中, 在心力衰竭患者的诊断、预后判断中起到十分重要的作用。在临床中, sST2作为心力衰竭患者风险分层和预后评估的一种新型心脏标志物, 与cTn和NT-ProBNP相比, 它能更好地反映心血管事件的发生、发展^[40]。Plawecki等^[40]对入组的218例CKD患者进行了回顾性研究, 结果显示: sST2水平与心室重构、心肌纤维化相关, 且该标志物独立于肾小球滤过率和年龄, 但却不单独用于终点事件的风险评估。因此, 对于CKD患者, sST2联合传统心脏标志物可更好的应用于CVD的诊断及预后评估。

5 结语

CVD作为CKD最常见的并发症之一, 大多数临床症状是不典型的, 相应的辅助检查也存在诸多干扰因素。以往的研究虽然提供了一些诊断急性冠脉综合征、急性心力衰竭的截点值, 但由于存在样本量小、个体差异、合并症不同以及其他不可预测因素, 只能为临床提供一个参考。总的来说, 若CKD患者合并cTnI升高时, 需要严密关注临床症状, 监测心肌损伤标志物及心电图的动态演变, 并结合病史及影像学表现综合判断是否存在急性冠脉缺血事件。而对于合并脑钠肽升高时, 2018年心力衰竭指南^[41]也明确指出肾小球率过滤小于60 mL/min时, NT-proBNP用于诊断心力衰竭的值应>1 200 ng/L。但在临床实践中, 还应结合患者的病史、临床表现及其他辅助检查综合判断, 并可联合hs-CRP, sST2及其他危险因素对患者进行危险分层以及远期预后的评估。未来还需要更有前瞻性的、可控的研究, 以及寻找新的生物标志物用于诊断CKD患者是否合并CVD。

参考文献

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney

- disease in the United States[J]. *Jama*, 2007, 298(17): 2038-2047.
2. Gregg LP, Adams-Huet B, Li X, et al. Effect modification of chronic kidney disease on the association of circulating and imaging cardiac biomarkers with outcomes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e005235.
 3. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup[J]. *Heart Asia*, 2016, 8(2): 56-61.
 4. Jain N, Hedayati SS. How should clinicians interpret cardiac troponin values in patients with ESRD?[J]. *Semin Dial*, 2011, 24(4): 398-400.
 5. Wang JA, Qin Y, Lv J, et al. Clinical application of high-sensitivity cardiac troponin T test in acute myocardial infarction diagnosis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 17959-17965.
 6. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC)[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 229.
 7. Khalili H, de Lemos JA. What constitutes a relevant change in high-sensitivity troponin values over serial measurement?[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(6): 803-805.
 8. Chotivanawan T, Krittayaphong R. Normal range of serum highly-sensitive troponin-t in patients with chronic kidney disease stage 3-5[J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(Suppl 2): 127-132.
 9. Ryu DR, Park JT, Chung JH, et al. A more appropriate cardiac troponin T level that can predict outcomes in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(4): 595-602.
 10. Abbas NA, John RI, Webb MC, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(11): 2059-2066.
 11. Goicoechea M, Garca de Vinuesa S, Gómez-Campderá F, et al. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5): 846-853.
 12. Hasegawa M, Ishii J, Kitagawa F, et al. Prognostic value of highly sensitive troponin T on cardiac events in patients with chronic kidney disease not on dialysis[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(4): 473-479.
 13. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, et al. Prognostic value of serial changes in high-sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(4): 631-638.
 14. Cardinaels EP, Altintas S, Versteylen MO, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentrations in patients with chest discomfort: is it the heart or the kidneys as well?[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153300.
 15. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDHEART register[J]. *J Intern Med*, 2010, 268(1): 40-49.
 16. Jarai R, Kaun C, Weiss TW, et al. Human cardiac fibroblasts express B-type natriuretic peptide: fluvastatin ameliorates its up-regulation by interleukin-1 α , tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(11/12): 4415-4421.
 17. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(4): 610-620.
 18. Untersteller K, Girerd N, Duarte K, et al. NT-proBNP and echocardiographic parameters for prediction of cardiovascular outcomes in patients with CKD stages G2-G4[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(11): 1978-1988.
 19. Yang Y, Wang Y, Shi Z, et al. Association of E/E' and NT-proBNP with renal function in patients with essential hypertension[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54513.
 20. Colbert G, Jain N, De Lemos J A, et al. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(3): 515-529.
 21. 唐利, 廖常彬, 钟春梅. 血清脑钠肽及氨基末端脑钠肽前体在评价慢性肾衰竭患者心功能中的价值[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(4): 215-218.
TANG Li, LIAO Changbin, ZHONG Chunmei. The value of serum brain natriuretic peptide and amino-terminal brain natriuretic peptide precursors in the evaluation of cardiac function in patients with chronic renal failure[J]. Journal of Clinical Nephrology, 2016, 16(4): 215-218.
 22. Sundqvist S, Larson T, Cauliez B, et al. Clinical value of natriuretic peptides in predicting time to dialysis in stage 4 and 5 chronic kidney disease patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0159914.
 23. 胡慧霞, 李艳. 慢性肾脏病患者血清超敏C反应蛋白水平变化[J]. 海南医学, 2017, 28(16): 2644-2646.
HU Huixia, LI Yan. Serum hypersensitive c-reactive protein levels in patients with chronic kidney disease[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(16): 2644-2646.
 24. 杨水金, 蒋更如, 刘爽. 血清超敏C反应蛋白水平与慢性肾脏病患者心血管并发症发生风险关系的探讨[J]. 现代生物医学进展, 2018, 15(5): 2873-2877.
YANG Shuijin, JIANG Gengru, LIU Shuang. To explore the relationship between serum hypersensitive c-reactive protein level and the risk of cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2018, 15(5): 2873-2877.
 25. 陈腾锋. 肾脏纤维化机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2011, 31(3): 404-408.
CHEN Tengfeng. Research progress on the mechanism of renal fibrosis[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2011, 31(3): 404-408.
 26. Masood H, Che R, Zhang A. Inflammasomes in the pathophysiology of

- kidney diseases[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2015, 1(3): 187-193.
27. Dai W, Zhang Z, Zhao S. Baseline levels of serum high sensitivity C reactive protein and lipids in predicting the residual risk of cardiovascular events in Chinese population with stable coronary artery disease: a prospective cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 273-281.
28. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2): 766-772.
29. Koga S, Ikeda S, Nakata T, et al. Low glomerular filtration rate is associated with high prevalence of vasospastic angina[J]. *Circ J*, 2011, 75(7): 1691-1695.
30. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients[J]. *Circ J*, 2010, 74(4): 786-791.
31. Chen WY, Li LC, Yang JL. Emerging roles of IL-33/ST2 axis in renal diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 783-795.
32. Drechsler C, Delgado G, Wanner C. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9): 2213-2221.
33. Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, et al. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(5): e000760.
34. Bao YS, Na SP, Zhang P, et al. Characterization of interleukin-33 and soluble ST2 in serum and their association with disease severity in patients with chronic kidney disease[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(3): 587-594.
35. Alam ML, Katz R, Bellovich KA, et al. Soluble ST2 and galectin-3 and progression of CKD[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 4(1): 103-111.
36. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10): 827-840.
37. Sanada S, Hakuno DL, Schreiter E, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1538-1549.
38. 张倩, 傅红, 陈金金. IL33/ST2在急性冠脉综合征中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(9): 1075-1080.
ZHANG Qian, FU Hong, CHEN Jinjin. Research progress of IL33/ST2 in acute coronary syndrome[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2018, 23(9): 1075-1080.
39. Piper SE, Sherwood RA, Amin-Youssef GF, et al. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178: 284-291.
40. Plawecki M, Morena M, Kuster N, et al. sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: impact on risk prediction[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3952526.
41. 中华医学会心血管病学分会心力衰竭组, 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, Chinese Society of Cardiology, Chinese Physicians Association Heart Failure Committee, Chinese Journal of Cardiovascular Disease Editorial Committee. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2018[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46(10): 760-789.

本文引用: 孟杰, 王姝, 王岚峰. 心脏标志物在慢性肾脏病患者中的临床应用及研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1331-1336.
doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.030

Cite this article as: MENG Jie, WANG Shu, WANG Lanfeng. Clinical application and research progress in cardiac markers in patients with chronic kidney disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1331-1336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.030