doi:10.16118/j.1008-0392.2019.01.010

·临床研究·

心肾综合征 5 型患者临床特点及死亡危险因素分析

张晓琴,周 莹,陈盈泰,刘 熹,余 晨
(同济大学附属同济医院肾脏科,上海 200065)

【摘要】目的 探讨心肾综合征 5 型(cardiorenal syndrome type 5, CRS-5)临床特点及住院全因死亡的危险因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2015 年 12 月同济大学附属同济医院内科病房收治的符合 CRS-5 诊断的 244 例患者临床资料,分析临床特点及各项实验室指标;根据患者住院期间是否死亡分为生存组(n=36)和死亡组(n=208)。比较 CRS-5 患者生存组和死亡组的临床特征和实验室指标,分析独立危险因素。**结果** 2015 年内科病房共收治心肾综合征患者 981 例。其中 CRS-5 型 244 例(26.34%)。CRS-5 患者病因中,脓毒症(100 例)与糖尿病合并高血压(89 例)位居前两位。单因素变量分析结果显示年龄、性别、白细胞计数、血肌酐、肾小球滤过率、糖尿病史、高血压病史、呼吸 SOFA、肾脏 SOFA 等是患者住院死亡危险因素(P<0.05)。Logistic 多因素回归分析结果显示年龄、糖尿病史、呼吸 SOFA 是 CRS-5 患者死亡独立危险因素。**结论** 脓毒症和糖尿病合并高血压是 CRS-5 的主要病因,具有较高的死亡率;其中高龄、糖尿病史、高呼吸 SOFA 评分是 CRS-5 患者住院死亡的独立危险因素。

【关键词】心肾综合征 5 型;死亡率;危险因素;独立危险因素
【中图分类号】R541 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2019)01-0049-06

Clinical features and risk factors for hospital mortality in patients with cardiorenal syndrome type 5

ZHANG Xiao-Qin, ZHOU Ying, CHEN Ying-Tai, LIU Xi, YU Chen
(Dept. of Nephrology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical features and risk factors of hospital mortality in patients with cardiorenal syndrome type 5(CRS-5). **Methods** The clinical data of 244 patients with CRS-5 admitted in Tongji Hospital, Tongji University from January to December 2015 were analyzed retrospectively. There were 36 patients died(fatal group) during the hospitalization, and 208 were discharged(survival group). The clinical characteristics and laboratory indicators were compared between the survival and fatal groups. **Results** In 981 patients with cardiorenal syndrome admitted in the same period, 244 cases were CRS-5(26.34%), among whom there were 100 cases of sepsis and 89 cases of diabetes with hypertension. Univariate analyses showed that the age, sex, the white blood cell count, serum creatinine, e-GFR, history of diabetes, SOFA-respiration score, SOFA-kidney were associated with the hospital mortality. Logistic regression suggested that age, history of diabetes and SOFA-Respiration score were independent prognostic factors of hospital mortality for CRS-5 patients. **Conclusion** The sepsis and comorbidity of diabetes and hypertension are the leading causes of CRS-5,

收稿日期:2018-04-17
基金项目:国家自然科学基金青年项目(81600423,81700617)
作者简介:张晓琴(1992—),女,博士.E-mail:1632056@tongji.edu.cn
通信作者:余 晨.E-mail:yuchen@tongji.edu.cn

the mortality is relative high. The age, diabetes history, and SOFA-Respiration score are the independent prognostic factors of hospital mortality for CRS-5 patients.

【Key words】 cardiorenal syndrome 5; mortality; risk factors; independent prognostic factor

心脏和肾脏其中一个器官的急性或慢性功能障碍可能导致另一器官的急性或慢性功能损害的临床综合征称为心肾综合征(cardiorenal syndrome CRS)。2008年,Ronco等[1]根据器官功能损害的先后以及临床表现,提出了5种CRS亚型。由系统性疾病如脓毒血症、药物毒性、糖尿病、系统性红斑狼疮等导致心脏、肾脏同时损伤称为心肾综合征5型(CRS-5),也称为继发性心肾综合征。近年来,研究报道CRS-5的发生率为3.2%~27.27%,死亡率相对较高[2]。但国内外研究对于CRS-5的发病率和死亡率的危险因素研究有限,本研究回顾性分析同济大学附属同济医院内科病房CRS-5患者住院的临床资料,探讨CRS-5的发病率、死亡率、临床特点及住院全因死亡的相关危险因素,以提高临床医师对CRS-5的认识和诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性筛选了同济大学附属同济医院内科病房2015年1月—2015年12月收治入院的19 361例住院患者,结合排除标准,最终纳入本研究的的CRS患者为981例,占同期住院患者的5.07%。

心肾综合征诊断标准如下。(1)在48 h内,血肌酐上升≥0.3 mg/dL(26.5 μmol/L);或在7 d内,血肌酐升至≥1.5倍基线值水平;或连续6 h尿量<0.5 mL/(kg·h);KDIGO诊断标准符合急性肾损伤的患者。(2)相关实验室指标[脑钠肽(BNP)>100 pg/mL、Pro-BNP>300 pg/mL]及辅助检查(心电图、心脏超声)明确发生急性心脏事件(包括急性心功能不全、急性冠脉综合征、心律失常、心源性休克)。(3)根据ADQI会议[3]制定的诊断标准明确心肾综合征的患者。

排除标准如下。(1)年龄<18岁;(2)入院48 h内死亡;(3)有精神障碍疾病者;(4)妊娠期患者;(5)恶性肿瘤患者。

所有数据均来自医院的电子记录。所有实验室检测均在同济大学附属同济医院检验科进行。

1.2 诊断标准

CRS-1为急性心肾综合征:急性心功能恶化导致肾脏损伤和(或)障碍;CRS-2为慢性心肾综合征:慢性的心脏功能不全导致心脏损伤和(或)障碍;CRS-3为急性肾心综合征:急性肾脏损伤导致心脏损伤和(或)障碍;CRS-4为慢性肾心综合征:慢性肾脏损伤导致心脏损伤和(或)障碍;CRS-5为继发性心肾综合征:全身疾病导致的心脏,肾脏同时损伤和(或)障碍。

CRS-5诊断标准如下。(1)SOFA评分标准:依据SOFA评分表进行评分;(2)脓毒症:即感染+SOFA≥2;(3)脓毒症休克:充分液体复苏的基础上,使用血管升压药才能使MAP维持在65 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)以上,并且血乳酸水平>2 mmol/L。

1.3 临床观察指标

统计CRS患者入院时疾病分型、性别、年龄、住院天数、舒张压、收缩压、过去病史、用药史等;实验室指标包括:C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数、淋巴细胞计数、BNP、尿素氮(BUN)、血肌酐等。患者根据患者住院期间是否死亡分为两组(生存组、死亡组),采用MDRD公式计算肾小球滤过率(eGFR)。

1.4 伦理学

本研究符合医学伦理学标准,经同济大学附属同济医院临床试验伦理学委员会批准(审批号:KYSB-2017-116),所有数据采集均获得过患者或家属的知情同意。

1.5 统计学处理

心肾综合征的分型由数据采集者严格按照ADQI心肾综合征分型标准进行分型。本研究为全身疾病导致的心脏,肾脏同时损伤和(或)障碍。采用SPSS 21.0软件进行统计分析。正态分布计量资料用$\bar{x}\pm s$,非正态分布计量资料用四分位数表示;正态分布两组间比较用t检验,非正态分布两组间比较用非参数检验。计数资料用百分比表示,分类变量比较用χ^2检验及Fisher检验。在单因素变量分析中某些$P<0.05$的变量,通过二分类logistic回归

模型分析。采用 ROC 曲线下面积评价二分类 logistic 回归模型的预测价值所有的检验均为双侧检验，$P<0.05$ 有统计学意义。

2　结　　果

2.1　数据采集流程及分型比例

数据采集流程见图 1，在所有 CRS 患者中，CRS-1 型 333 例（32.94%），CRS-2 型 205 例（20.28%），CRS-3 型 88 例（3.26%），CRS-4 型 111 例（10.98%），CRS-5 型 244 例（26.34%），见表 1。

2.2　结局

244 例 CRS-5 病患中出院的有 208 例（85.25%），其中男性 97 例（80.17%），女性有 111 例（90.24%）；院内死亡有 36 例（14.75%），其中男性 24 例（19.83%），女性有 12 例（9.76%），见表 2。

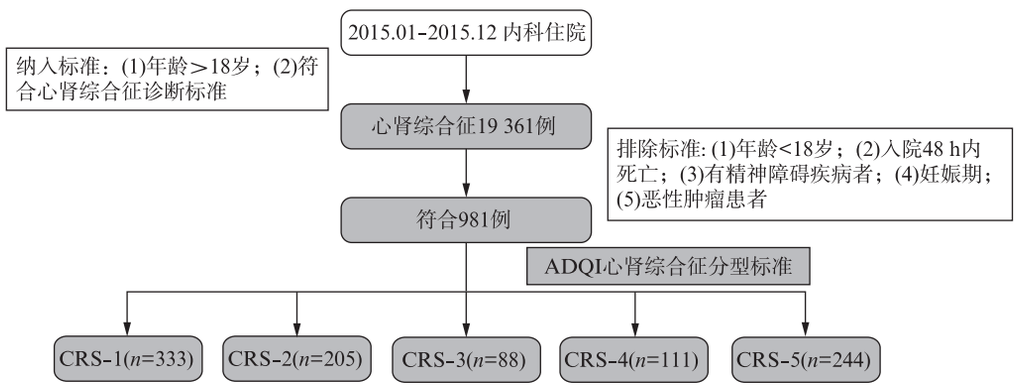


图 1　数据采集流程

Fig.1　The process of data acquisition

表 1　981 例 CRS1-5 型人数分布

Tab.1　The type distribution of 981 cases of cardiorenal syndrome

类别	n	构成比(%)	患病率(%)
CRS1	333	32.94	1.72
CRS2	205	20.28	1.06
CRS3	88	3.26	0.17
CRS4	111	10.98	0.57
CRS5	244	26.34	1.26
总计	981	100.00	4.78

同期总出院人数 19 361

表 2　244 例 CRS5 结局

Tab.2　Outcome of 244 cases of CRS-5

结局	男(%)	女(%)	总计(%)
出院	97(80.17)	111(90.24)	208(85.25)
死亡	24(19.83)	12(9.76)	36(14.75)
总计	121(100.00)	123(188.00)	244(100.00)

2.3　死亡的危险因素分析

单因素变量分析发现，高龄、性别、血肌酐水平、肾小球滤过率下降、白细胞计数增加、淋巴细胞计数减少、单核细胞计数减少、CRP 增加、糖尿病史、高血压病史、CKD 病史、使用钙离子拮抗剂、血管紧张素受体抑制剂、硝酸类、抗血小板药药物、以及 SOFA 评分中呼吸 SOFA 评分增加和肾脏 SOFA 评分增加为影响患者院内死亡的危险因素（$P<0.05$）。而住院天数，BUN、血红蛋白、凝血 SOFA 评分、总 SOFA 评分等在两组中差异无统计学意义，见表 3、表 4。

表 3　244 例 CRS-5 的基线资料

Tab.3　Baseline data of 244 cases of CRS-5

项目	死亡组（n=36）	生存组（n=208）	P
年龄/岁	73.644±13.60	81.11±13.08	0.003
男/女	24/12	97/111	0.026
SBP/mmHg	131.64±25.59	139.41±27.62	0.103
DBP/mmHg	76.11±15.16	79.04±12.78	0.279
住院时间/d	(6.25,21.75)	(7.0,15.0)	0.26
Scr/(μmol·L^{-1})	158.72±14.96	295.21±18.83	0.003
eGFR/mL［mL·(min·1.73 m^2)$^{-1}$］	(22.18,48.47)	(11.15,34.67)	0.002
Hb/(g·L^{-1})	107.33±23.74	103.28±22.44	0.346
WBC($\times10^9$)/(L^{-1})	(5.75,15.68)	(5.90,11.10)	0.028
Plt($\times10^9$)/(L^{-1})	(89.00,242.00)	(133.00,220.00)	0.291
Neu(%)	(70.28,88.93)	(63.20,82.10)	0.002
Lym($\times10^9$)/(L^{-1})	(4.93,14.58)	(9.40,23.90)	0.016
Mono($\times10^9$)/(L^{-1})	5.53±0.57	7.10±0.25	0.015
CRP/(mg·L^{-1})	77.63±10.81	42.85±3.67	0

（续表3）

项目	死亡组（n=36）	生存组（n=208）	P
Tni/(mg·L^{-1})	0.702±0.15	0.82±0.05	0.840
BUN/(mmol·L^{-1})	(7.13,18.33)	(8.25,19.48)	0.307
BNP/(μg·L^{-1})	(150.00,678.50)	(155.50,781.0)	0.937
替代治疗(%)	2.78	11.05	0.22
病史			
糖尿病	6(57.69%)	120(57.69%)	0
高血压	21(58.33%)	173(83.17%)	0.001
冠心病	20(55.56%)	133(63.94)	0.337
脑卒中	14(38.89%)	85(40.87%)	0.952
CKD	6(16.67%)	106(50.96%)	0
肿瘤	2(5.56%)	11(5.29%)	1
药物使用情况			
利尿剂	16(44.44%)	104(50.00%)	0.538
CCB	6(16.67%)	114(54.81%)	0
ACEI	4(11.11%)	17(8.17%)	0.796
ARB	1(2.78%)	76(36.54%)	0
α受体阻滞剂	1(2.78%)	16(7.69%)	0.475
β受体阻滞剂	5(13.89%)	60(28.85%)	0.061
他汀类	7(19.44%)	71(34.13%)	0.081
硝酸类	3(8.33%)	61(29.33%)	0.008
地高辛	3(8.33%)	16(7.69%)	1
抗血小板药	6(16.67%)	97(46.63%)	0.001
抗凝药	8(22.22%)	54(25.96%)	0.634

SBP：收缩压，DBP：舒张压，Scr：血肌酐，eGFR：估算的肾小球滤过率；Neu：中性粒细胞，Lym：淋巴细胞，Mono：单核细胞，CRP：C-反应蛋白；BUN：尿素氮，BNP：脑钠肽，Hb：血红蛋白，Plt：血小板，CKD：慢性肾脏病；CCB：钙离子拮抗剂，ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂，ARB：血管紧张素受体抑制剂；1 mmHg=0.133 kPa

表4　SOFA评分

Tab.4　SOFA score

项目	死亡组（n=36）	生存组（n=208）	P
呼吸SOFA	1.25±0.21	0.47±0.06	0
凝血SOFA	0.61±0.11	0.41±0.05	0.143
肝SOFA	0.11±0.06	0.13±0.04	0.854
循环SOFA	0.28±0.03	0.24±0.02	0.913
神经SOFA	0.20±0.04	0.11±0.04	0.56
肾脏SOFA	1.39±0.17	2.06±0.09	0.003
总SOFA	3.58±0.39	3.26±0.17	0.444

在单因素分析结果中，其中高龄、血肌酐水平、肾小球滤过率下降、白细胞计数增加、CRP增加、糖尿病史、高血压病史、CKD病史、使用钙离子拮抗剂、血管紧张素受体抑制剂、硝酸类、以及SOFA评分中呼吸SOFA评分增加和肾脏SOFA评分增加在临床中有意义，而高龄、血肌酐水平、肾小球滤过率下降、白细胞计数增加、CRP增加、糖尿病史、高血压病史、CKD病史、以及SOFA评分中呼吸SOFA评分和肾脏SOFA评分可能影响患者的死亡，见表5。

表5　单因素分析结果

Tab.5　Univariate analysis results

项目	P	是否有临床意义	是否可能影响患者死亡
年龄/岁	0.003	是	是
男/女	0.026	无	无
Scr/(μmol·L^{-1})	0.003	是	是
eGFR/[mL·(min·1.73 m^2)$^{-1}$]	0.002	是	是
WBC(×10^9)/(L^{-1})	0.028	是	是
Neu(%)	0.002	否	否
Lym(×10^9)/(L^{-1})	0.016	否	否
Mono(×10^9)/(L^{-1})	0.015	否	否
CRP/(mg·L^{-1})	0	是	是
糖尿病	0	是	是
高血压	0.001	是	是
CKD	0	是	否
CCB	0	是	否
ARB	0	是	否
硝酸类	0.008	是	否
抗血小板药	0.001	否	否
呼吸SOFA	0	是	是
肾脏SOFA	0.003	是	否

在二分类Logistic多因素回归中，纳入某些单因素变量分析P<0.05的变量及临床上可能影响患者死亡的因素：年龄、血肌酐水平、肾小球滤过率、淋巴细胞计数、CRP、糖尿病史、高血压史、CKD病史、呼吸SOFA评分、肾脏SOFA评分进入回归模型，发现高龄、合并糖尿病史、高呼吸SOFA评分是CRS-5患者院内死亡的独立危险因素，见表6。多因素预测模型的ROC曲线下面积为0.917(95%可信区间为0.843~0.990)，见图2。

表6　Logistic多因素回归分析CRS5患者院内死亡独立危险因素

Tab.6　Logistic multivariate regression analysis of independent risk factors for hospital mortality in CRS-5 patients

变量	Wals	OR	95%CI	P
年龄	7.005	1.155	(1.038,1.285)	0.008
糖尿病史	10.438	6.527	(1.474,28.912)	0.013
呼吸SOFA	3.955	2.877	(1.385,5.975)	0.005
高血压	0.834	0.474	(0.096,2.351)	0.361
WBC	0.374	0.953	(0.816,1.112)	0.541
Scr	0.132	1.001	(0.994,1.009)	0.717

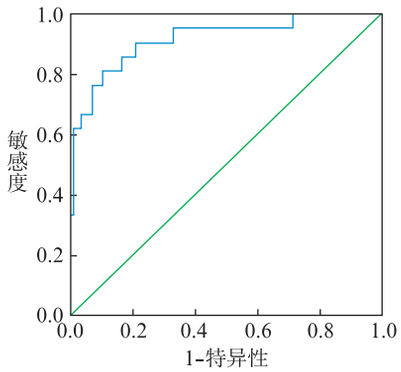


图 2　Logistic 回归模型预测 CRS5 死亡独立危险因素的 ROC 曲线下面积

Fig.2　ROC curve of logistic regression prediction model

AUROC 为 0.917，95%CI 为 0.843～0.990，具备良好的预测能力

3　讨　　论

肾脏作为循环系统中的一部分，和心脏有着密不可分的联系。随着人们对心肾综合征的了解和认识，越来越多的心肾交集性疾病被诊断。急性心力衰竭与慢性心力衰竭患者发生肾功能不全的概率分别为 23%、25%[4]。由系统性疾病如脓毒血症、药物毒性、糖尿病、系统性红斑狼疮等导致心脏、肾脏同时损伤称之为心肾综合征 5 型（CRS-5），也称之为继发性心肾综合征[5]。CRS-5 的病因中脓毒症最常见且死亡率较高，目前关于 CRS-5 死亡率及影响患者预后的危险因素很少报道。

在本研究中，CRS-5 所占比例为 26.34%，死亡率为 14.75%。CRS-5 患者年龄分布广泛，男女性别差异无统计学意义。在一项 CRS1～4 型研究[6]中发现，老年人所占比例较大且以 1 型居多。在老年人群中，肾功能恶化会增加心力衰竭与心肌梗死的风险[7]，且肾功能恶化可使急性心肌梗死患者 1 年内死亡率增加 7 倍[8]。本研究发现，高龄是影响 CRS-5 患者死亡的独立危险因素。研究[9]也发现老年、男性是影响 CRS 预后的危险因素。本研究在 Logistic 回归方程中性别差异不具有统计学意义，可能与纳入的样本量不足导致的偏倚有关，但在单因素变量分析中性别是影响 CRS-5 预后的危险因素，这说明虽然多因素分析中没有得出性别是 CRS-5 患者死亡的独立危险因素，但在临床中这些因素仍有可能影响 CRS-5 的病死率。

本研究中 CRS-5 的病因以脓毒症、糖尿病合并高血压居前两位。经过多因素分析发现，合并糖尿病史是 CRS-5 患者院内死亡的独立危险因素。在相关研究中发现，糖尿病是心力衰竭和肾脏衰竭预后不良的危险因素，糖尿病患者其心脏功能障碍发生率也高，发生心力衰竭的风险是普通人群的2～4倍[10-11]。与其它类型心力衰竭患者相比，CRS 患者糖尿病发生率较高、基础肌酐水平也比较高[12]。心力衰竭、肾脏衰竭、糖尿病三者相互交互形成一个恶性循环，影响 CRS-5 患者病程进展及预后。

严重脓毒症是引起急性 CRS-5 的最常见病因[13]。它在诱发急性肾损伤的同时引起抑制心肌功能。诱发机制可能涉及血流动力学改变、炎症因子改变、免疫激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）及交感神经系统（sympathetic nervous system，SNS）激活等[5,14-15]。心肌功能抑制和心输出量不足进一步降低肾功能，而肾脏缺血又可能会诱发进一步的心肌损伤，导致恶性循环[16]。在脓毒症引起的 CRS-5 的中，炎症因子明显升高[17-18]。在本研究中，单因素分析显示 CRP 在生存组与死亡组的差异有统计学意义。

危重症患者其 SOFA 评分与器官功能障碍和死亡率相关[19]。本研究中也发现，高呼吸 SOFA 评分是 CRS-5 患者死亡的独立危险因素。CRS-5 患者急性心肾损伤后引起机体炎症反应、氧化应激，导致体细胞因子和炎症介质的增加，从而引起急性肺损伤的发生。急性肺损伤可以通过氧合指数来评价其严重程度，因此呼吸 SOFA 高说明肺损伤严重。提示临床医生应重视呼吸 SOFA 评分。

本研究存有一些不足之处：首先本研究是回顾性研究、样本量有限；其次没有长期随访，需要进一步的前瞻性研究与更大的患者团体和长期随访来建立更可靠的结果。

CRS-5 是心和肾的交集性疾病，增加了住院患者的住院周期及病死率。通过控制相关危险因素对减少 CRS-5 的病死率有一定的临床意义。本研究初步探讨了影响 CRS-5 的预后因素，脓毒症和糖尿病合并高血压是 CRS-5 的主要病因，其中高龄、糖尿病史、高呼吸 SOFA 评分是 CRS-5 患者住院死亡的独立危险因素。CRS-5 合并有糖尿病史、高龄以及呼吸 SOFA 评分高的需要特别引起临床医生的重

视。目前对于心肾综合征的认识仍不足,尚有待进一步阐明其机制,并寻找干预治疗的方法。

【参考文献】

[1] RONCO C, HAAPIO M, HOUSE A A, et al. Cardiorenal syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2008,52(19): 1527-1539.

[2] FABBIAN F, PALA M, A. DE GIORGI A, et al. Clinical feactures of cardio-renal syndrome in a cohort of consecutive patients admitted to an internal medicine ward[J]. Open Cardiovascular Med J,2011,5: 220-225.

[3] RONCO C P, MCCULLOUGH S D, ANKER, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative[J]. Eur Heart J,2010,31(6): 703-711.

[4] DAMMAN K, VALENTE M A, VOORS A A, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis[J]. Eur Heart J,2014,35(7): 455-469.

[5] SONI S S, RONCO C, POPHALE R, et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment[J]. Semin Nephrol, 2012,32(1): 49-56.

[6] SHAH H R, SINGH N P, AGGARWAL N P, et al. Cardiorenal syndrome: clinical outcome study[J]. J Assoc Physicians India,2016,64(12): 41-46.

[7] SHLIPAK, M.G., R. KATZ, B. KESTENBAUM, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly[J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(12): 2625-2630.

[8] GOLDBERG A, HAMMERMAN H, PETCHERSKI S, et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2005, 150(2): 330-337.

[9] JOSE P, SKALI H, ANAVEKAR N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction[J]. J Am Soc Nephrol, 2006,17(10): 2886-2891.

[10] NICHOLS GA G.C., KORO C E, EPHROSS S A, BROWN J B. The incidence of congestive heart failure intype 2 diabetes: an update[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1879-1884.

[11] ROSENGREN A, VESTBERG D, SVENSSON A M, et al. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study [J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015, 3 (11): 876-885.

[12] MAVRAKANAS T A, KHATTAK A, SINGH K, et al. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a Cohort with echocardiography[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017,12(10): 1624-1633.

[13] CHELAZZI C, VILLA G, DE GAUDIO A R, Cardiorenal syndromes and sepsis[J]. Int J Nephrol, 2011: 1-8.

[14] LATINI R, ALEKSOVA A, MASSON S. Novel biomarkers and therapies in cardiorenal syndrome [J]. Curr Opin Pharmacol,2016,27: 56-61.

[15] DI LULLO L, BELLASI A, BARBERA V, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update[J]. Indian Heart J,2017,69(2): 255-265.

[16] BERL T, HENRICH W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2006,1(1): 8-18.

[17] VIRZI G M, CLEMENTI A, BROCCA A, et al. Cardiorenal syndrome type 5 in sepsis: role of endotoxin in cell death pathways and inflammation [J]. Kidney Blood Press Res, 2016,41(6): 1008-1015.

[18] BROCCA A, VIRZI G M, PASQUALIN C, et al. Cardiorenal syndrome type 5: in vitro cytotoxicity effects on renal tubular cells and inflammatory profile [J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2015, : 469-478.

[19] MACDONALD S P, ARENDTS G, FATOVICH D M, et al. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock[J]. Acad Emerg Med, 2014,21(11): 1257-1263.