

心力衰竭患者钠盐限制治疗的得与失

李为民¹ 王红¹ 任阳荷¹

[摘要] 尽管目前药物治疗和器械监护不断完善,心力衰竭(心衰)患者仍面临着较高的死亡率和心血管事件发生率,生活方式的改善在心衰预防和治疗过程中具有重要作用。对于各阶段心衰患者,指南均推荐合理的饮食结构,其中液体管理对于减少患者症状发作和住院率有重要作用,而钠盐摄入过多会加重水钠潴留从而加重心衰发作。基于此,指南通常建议心衰患者减少每日钠盐摄入。由于目前关于心衰患者钠盐摄入的研究众说纷纭,尚缺乏统一标准及循证医学证据。因此有必要重塑心衰患者钠盐限制治疗的得与失。

[关键词] 心力衰竭;钠盐限制;死亡率;心衰住院率

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.002

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** C

Loss and profit of sodium restriction therapy in patients with heart failure

LI Weimin WANG Hong REN Yanghe

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

Corresponding author: LI Weimin, E-mail: liweimin_2009@163.com

Abstract Despite the continuous improvement in drug therapy and device monitoring, patients with heart failure still face high mortality and cardiovascular event rates, and lifestyle improvements play an important role in heart failure prevention and treatment. For patients with heart failure at various stages, guidelines recommend a reasonable dietary structure, with fluid management playing an important role in reducing patient symptom exacerbations and hospitalization rates, while excessive sodium intake can worsen water and sodium retention, exacerbating heart failure attacks. Based on this, guidelines typically recommend that heart failure patients reduce their daily sodium intake. However, there is currently a lot of controversy regarding sodium intake in heart failure patients, and there is a lack of unified standards and evidence-based medicine. Therefore, it is necessary to reevaluate the loss and profit of sodium restriction therapy in heart failure patients.

Key words heart failure; sodium restriction; death rate; hospitalization for heart failure

心力衰竭(心衰)是由各种原因导致的心脏结构和(或)泵功能异常所产生的一系列临床综合征,其特征是患者体内水钠潴留,容量超负荷。因此临床普遍认为,心衰患者需低盐饮食。目前指南^[1-4]推荐心衰患者钠摄入范围为 $<1.5\sim 3.0$ g/d(证据级别:C)。但这些建议是基于钠摄入过多可能导致液体潴留和住院风险的观察性数据,尚缺乏高质量证据支持心衰患者的限盐摄入。对于饮食钠盐减少是否会降低与心衰相关的事件发生率或死亡率,目前尚不明确。因此本文将对近年来心衰患者限盐治疗的最新研究进展进行概述。

1 SODIUM-HF 研究

2022 ACC 会议上发表了 SODIUM-HF 研究^[5]结果并发表于 *Lancet* 杂志,这是一项基于 6 个国家 26 个中心的国际性、开放标签、随机对照研究。SODIUM-HF 研究旨在探讨严格限钠饮食

(钠 <1.5 g/d)能否降低心衰患者心血管相关事件的发生率和死亡率,以及提高生活质量和心功能情况,为心衰患者减少钠盐摄入的疗效提供强有力的评估。入组患者为年龄 ≥ 18 岁的 NYHA II~III 级慢性心衰患者,均接受指南推荐的优化药物治疗。共有 841 例患者参加了试验。中位年龄为 67 岁,33% 为女性,47% 患有冠状动脉疾病,41% 患有心房颤动,中位射血分数为 36%。研究人员根据 3 d 的食物问卷调查计算了每位参与者的平均每日钠盐摄入量。主要终点是随机化后 1 年内心血管相关住院、心血管相关急诊就诊或全因死亡的发生。次要终点包括生活质量的变化[使用堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ 评分)]、NYHA 分级和 6 min 步行试验。

SODIUM-HF 研究结果表明:对于慢性心衰患者,严格限制钠的摄入(钠 <1.5 g/d)在一定程度上可以改善生活质量和 NYHA 分级,但并没有显著降低心血管相关事件的发生率或死亡率($HR =$

¹哈尔滨医科大学附属第一医院心内科(哈尔滨,150001)
通信作者:李为民, E-mail: liweimin_2009@163.com

0.89, 95% CI: 0.63 ~ 1.26, $P = 0.53$)。SODIUM-HF 试验过早停止观察,这可能是其在主要终点方面无明显差异的主要原因。因为心衰患者饮食中减少钠盐的策略往往需要更长时间才能积累获益。但 SODIUM-HF 研究也没有发现低钠饮食的副作用。即心衰患者严格限制钠盐的摄入在生活质量的中度获益以及其总体安全性是否可在大规模人群中运用实践,目前尚不确定。

2 TOPCAT 研究

TOPCAT 研究^[6]是对 TOPCAT 试验数据进行的二次分析,并于 2022 年发表在 *Heart* 杂志。研究共纳入 1713 例射血分数保留的心衰(HFpEF)患者,探讨了限制食盐对 HFpEF 患者临床预后风险的影响。此次分析采用 Cox 比例风险模型计算 HR 和 95% CI,采用 Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验估计累积发病率,烹饪盐得分是自制食品准备过程中自我报告的盐添加量的总和,“无”为 0 分,“1/8 茶匙”为 1 分,“1/4 茶匙”为 2 分,“1/2+茶匙”为 3 分。主要终点是心血管死亡、心衰住院和心搏骤停的复合终点;次要终点是全因死亡、心血管死亡和心衰住院。

该研究中约半数 HFpEF 患者食盐评分为 0 分,其中男性(56.4% vs 44.7%, $P < 0.001$)和白种人(80.8% vs 76.9%, $P = 0.013$)居多。食盐评分为 0 分的 HFpEF 患者比食盐评分 > 0 分的 HFpEF 患者体重明显更重[(97.34 ± 25.81) kg vs (91.08 ± 23.76) kg, $P < 0.001$],舒张压更低[(70.20 ± 11.28) mmHg vs (72.35 ± 11.61) mmHg, $P < 0.001$],但收缩压相近[(127.21 ± 15.64) mmHg vs (127.81 ± 16.14) mmHg, $P = 0.434$]。病史和用药史上,食盐评分为 0 分的 HFpEF 患者既往心衰住院率、糖尿病发病率以及 β 受体阻滞剂和利尿剂使用率更高,辅助检查发现其左心室射血分数(LVEF)、估算肾小球滤过率、血清中钠、钾含量、红细胞比容和血红蛋白也明显更低。从主要终点和心衰住院来看,食盐评分 > 0 分的 HFpEF 患者生存率比评分为 0 分的患者更好,但从全因死亡和心血管死亡结局来看,差异并不明显。因此,该研究认为,年龄 ≤ 70 岁的 HFpEF 患者比年龄 > 70 岁的患者从日常添加食盐饮食中获益更大。非白种人患者似乎在日常添加食盐饮食中获益更大。

3 其他研究证据

在最新一篇纳入 17 项随机对照试验(RCT),1683 例成人心衰患者的荟萃分析研究中^[7]显示出了同样的结果,饮食中与较少限制或不限制钠盐摄入相比,限制钠盐摄入不能降低心衰患者死亡率或心衰再住院风险,且与不严格的钠盐限制(钠 2 ~ 3 g/d)相比,更严格的钠盐限制(钠 < 2 g/d)心衰死亡率或其他不良心血管事件(MACE)发生率更高。

这是目前分析 RCT 研究来评估限制钠盐饮食对心衰患者结局影响的最新证据。但该研究基线钠摄入量大多是中等的,因此结果可能无法推广到饮食钠摄入量更高的人群,比如钠平均摄入水平较高的中国人群。

最近 GOURMET-HF 研究^[8](心衰中的老年人院外随机膳食试验)向出院后的急性心衰患者提供了为期 4 周的限钠(钠 < 1.5 g/d)膳食指导,比较与常规饮食的心衰患者 KCCQ 评分和生活质量的变化。结果显示:4 周后两组患者均降低了 24 h 尿钠,KCCQ 评分和生活质量均有显著改善,且限钠饮食组没有影响 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的变化。研究认为饮食中钠盐的限制不太会导致心衰的恶化。该研究样本量少,随访时间较短,但这可能会对急性心衰患者限制钠盐摄入可改善短期症状和预后提供重要理论依据。在另一项纳入稳定期射血分数降低的心衰(HFrEF)患者的随机、双盲、对照临床试验中^[9],患者被分配至钠限制组 2 g/d 和 3 g/d,主要结局是 NT-proBNP 的变化,次要结局包括生活质量和不良安全事件(心衰再入院,血压或电解质异常)。结果显示:两组患者在改变 NT-proBNP 水平和生活质量及不良安全事件上均无显著差异。该研究也表明,对出院后的心衰患者进行严格钠盐限制是一项重要挑战,这受到患者依从性和随访时间的严重影响。一篇对 23 项队列研究和 2 项临床试验的 meta 分析^[10]结果表明,饮食钠盐限制并不能改善心衰患者生活质量,短期内(≤ 30 d)也不会降低心衰再住院率,反而会增加远期再入院率。此外与低钠摄入患者相比,摄入中等钠(钠 2.3 g/d)患者的尿钠明显增加,利尿作用增强,显示出对心衰症状及远期预后的有利影响。PROHIBIT Sodium 等研究^[11](心衰中膳食钠摄入量与结局)也展示出膳食治疗心衰的非药物干预效果。

低钠饮食通常会降低一般人群的血压和心血管疾病发病风险。然而,目前多数主流研究结果显示饮食中钠限制可能会恶化心衰患者结局。这可能是以下机制的共同作用:①饮食中钠的限制引起神经激素激活而使心衰恶化。虽然 RAAS 抑制剂可以缓解神经激素激活效应,较高的血浆肾素活性仍然是造成预后不良的独立预测因素。②饮食中钠的限制降低了心排血量、增加外周阻力并激活 RAAS 系统^[12],造成血流动力学状态恶化,从而使心衰患者预后不良。③限制钠盐可能会对肾脏造成不良影响^[13]。TOPCAT 研究中,食盐评分为 0 分的 HFpEF 患者估算肾小球滤过率明显更低。肾功能恶化进一步导致了 HFpEF 患者预后不良。④钠盐的限制可能导致患者热量摄入不足和营养状况下降,而这往往是引起心衰恶病质的主要原

因,并最终导致心衰预后不良。

综上,在心衰指南和临床实践中几乎将钠盐限制用于心衰治疗的各个阶段。然而既往评估限制钠盐的研究大多样本小,随访时间短,主要结果多不一致,故鲜有基于随机临床试验的证据建议。此外临床通常无法准确评估详细的钠盐摄入量,这是由于患者总的液体摄入量,其他膳食成分的相互作用或正在服用的抗心衰药物等均会影响最终钠盐摄入的评定。故探讨饮食中钠盐限制影响心衰结局研究仍是一项有挑战的课题。未来需要高质量 RCT 对这一问题进行解答,我们期待更多的研究结果出现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (16): e147-e239.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [3] Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra 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]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(1): 4-131.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [5] Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10333): 1391-1400.
- [6] Li J, Zhen Z, Huang P, et al. Salt restriction and risk of adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart*, 2022, 108(17): 1377-1382.
- [7] Colin-Ramirez E, Sepehrvand N, Rathwell S, et al. Sodium Restriction in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials [J]. *Circ Heart Fail*, 2023, 16 (1): e009879.
- [8] Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, et al. Home-Delivered Meals Postdischarge From Heart Failure Hospitalization [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11 (8): e004886.
- [9] Ivey-Miranda JB, Almeida-Gutierrez E, Herrera-Saucedo R, et al. Sodium restriction in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: A randomized controlled trial [J]. *Cardiol J*, 2021.
- [10] Kalogeropoulos A, Papadimitriou L, Georgiopoulou VV, et al. Low-Versus Moderate-Sodium Diet in Patients With Recent Hospitalization for Heart Failure: The PROHIBIT (Prevent Adverse Outcomes in Heart Failure by Limiting Sodium) Pilot Study [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1): e006389.
- [11] Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(12): 1058-1064.
- [12] Konerman MC, Hummel SL. Sodium restriction in heart failure: benefit or harm? [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014, 16(2): 286.
- [13] Zhu C, Cheng M, Su Y, et al. Effect of Dietary Sodium Restriction on the Quality of Life of Patients With Heart Failure: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2022, 37(6): 570-580.

(收稿日期: 2023-03-06)