

心力衰竭患者利尿剂抵抗诊断及管理中国专家共识*

中国医师协会心血管内科分会 中国老年医学学会心电及心功能分会 中国心衰中心联盟专家委员会

[摘要] 利尿剂是住院心力衰竭(heart failure, HF)特别是急性失代偿心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)患者容量管理的基石。利尿剂抵抗(diuretic resistance, DR)表现为对利尿剂的反应减低甚至完全失效,不仅导致住院时间延长,还使病死率和再住院率增加。目前国内外尚缺乏对 HF 患者 DR 诊断和管理的共识。本共识梳理 DR 的定义、机制、诊断和管理等方面内容,并基于临床研究结果和专家经验,提出相应的处理建议,旨在提高临床医师对 DR 的认识,并规范 DR 治疗。

[关键词] 心力衰竭;利尿剂抵抗;容量管理

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.002

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** C

Chinese expert consensus for the diagnosis and management of diuretic resistance in patients with heart failure

Chinese College of Cardiovascular Physicians

Electrocardiology and Cardiac Function Branch of Chinese Geriatric Society

Alliance Expert Committee of China Heart Failure Center

Corresponding author: YANG Jiefu, E-mail: yangjiefu2011@126.com; LIAO Yuhua, E-mail: liaoyuh@163.com; DONG Wei, E-mail: 301dongw@sina.com

Abstract Diuretics play a crucial role in volume management for hospitalized patients with heart failure (HF), particularly those with acute decompensated HF (ADHF). Diuretic resistance (DR), manifested as a diminished response or even a failure to diuretics, which not only prolongs in-hospital stay but also increases mortality and rehospitalization. There is not yet a consensus regarding the diagnosis and management of DR in heart failure patients. Therefore, this consensus focuses on elucidating the definition, mechanisms, diagnosis, and management of DR. Based on clinical research findings and expert experiences, it offers recommendations for treatment, aiming to enhance physicians' awareness and standardize the management.

Key words heart failure; diuretic resistance; volume management

利尿剂是心力衰竭(heart failure, HF)特别是急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)患者容量管理的基石,尽管缺乏改善预后的循证证据,但仍在 90% 的 HF 患者中广泛应用。对利尿剂的反应减低甚至完全失效,会导致住院时间延长,病死率和再住院率增加。目前国内外对利尿剂抵抗(diuretic resistance, DR) HF 人群的管理缺乏共识。为有效识别这些 HF 患者并进行科学规范的诊治,“中国医师协会心血管内科分会心衰学组”联合“中国心衰中心联盟专家委员会”,共同组织专家发起制定基于循证医学证据的临床实践共识。本共识制定的目的是为我

国 DR 临床诊疗决策提供依据,帮助广大临床医师规范化管理 DR 患者。

1 DR 的发生率及定义

DR 尚无统一定义,其核心为使用襻利尿剂(loop diuretics, LDs)后水钠排泄不满意,影响容量负荷的调控。据多位学者的观点,DR 是每日静脉使用呋塞米剂量 ≥ 80 mg 或使用等效剂量其他利尿剂后,仍无法达到合适尿量(0.5~1.0 mL/kg/h)。也有一部分学者认为 DR 是在适宜剂量的利尿剂作用下,每天体重减少小于 0.5~1.0 kg^[1]。评估 DR 的准确发病率比较困难,在 HF 住院的患者中 25%~30% 是由于口服利尿剂难以纠正液体潴留,可作为 DR 的大致发病率^[2]。一项老年人群 ADHF 的注册研究中,每日呋塞米 ≥ 80 mg 仍需要住院治疗 HF 患者中,DR 的发生率为 21%。另一研究每日使用呋塞米 ≥ 80 mg 或布美他尼 ≥ 2 mg 的 HF 恶化患者中,DR 的发生率为 35%^[3-4]。

*基金项目:北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金(No:L222006)

执笔人:董蔚,任景怡,徐东杰

通信作者:杨杰孚, E-mail: yangjiefu2011@126.com; 廖玉华, E-mail: liaoyuh@163.com; 董蔚, E-mail: 301dongw@sina.com

引用本文:中国医师协会心血管内科分会,中国老年医学学会心电及心功能分会,中国心衰中心联盟专家委员会.心力衰竭患者利尿剂抵抗诊断及管理中国专家共识[J].临床心血管病杂志,2024,40(4):257-267. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.002.

英文缩略词表

缩写	英文全称	中文全称
ADHF	acute decompensated heart failure	急性失代偿性心力衰竭
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhibitor	血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂
AVP	arginine vasopressin	精氨酸血管升压素
BNP	B-type natriuretic peptide	B型利钠肽
bio-ADM	biologically active adrenomedullin	肾上腺髓质素
sST2	soluble growth stimulation expressed gene 2	可溶性生长刺激表达基因2蛋白
CA125	carbohydrate antigen 125	糖蛋白抗原 125
CRS	cardiorenal syndrome	心肾综合征
CRT	cardiac resynchronisation therapy	心脏再同步化治疗
CVP	central venous pressure	中心静脉压
DR	diuretic resistance	利尿剂抵抗
EVLW	extravascular lung water	血管外肺水
HF	heart failure	心力衰竭
ICD	implantable cardioverter defibrillators	植入式心律转复除颤器
LDs	loop diuretics	襻利尿剂
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	N末端B型利钠肽原
PCWP	pulmonary capillary wedge pressures	肺毛细血管楔压
PiCCO	pulse contour cardiac output	脉搏波指示连续心排量
RAP	right atrial pressure	右心房压力
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	肾素血管紧张素醛固酮系统
RAS	renin-angiotensin system	肾素血管紧张素系统
sCD146	soluble CD146	可溶性 CD146
SGLT2	sodium-glucose co-transporter 2	钠-葡萄糖协同转运蛋白2
SNS	sympathetic nervous system	交感神经系统

鉴于目前 DR 的定义尚未统一,仅依据利尿剂用量、尿量及体重的变化,只能反映身体总水量的变化,而无法准确反映 DR 的本质。DR 的本质是尿钠排泄不足和水钠潴留。因此,尿钠排泄是较为客观的指标。在本共识中建议较为精确的 DR 的定义为在充分使用利尿剂的情况下仍无法消除细胞外液潴留,即使增加利尿剂剂量,充血状态持续,利钠及利尿反应仍降低或消失。DR 可根据 3 个标准进行表征:①滤过钠排泄分数(FeNa) $<0.2\%$;②尿钠 $<50\text{ mmol/L}$;③尿钠/钾比率 <1.0 。以上述标准作为量化指标,这一临床状态称为 DR^[5-7]。但从目前临床实用性考虑,多数医院在临床工作中不能常规进行尿钠监测,而以利尿剂剂量为标准的 DR 虽可用性强,但不同文献报道差异较大(80~250 mg 呋塞米)^[4,8],为了早期识别 DR 并及时处理,本共识认为可采用以较低利尿剂剂量为标准的定义,即静脉呋塞米剂量达到 80 mg(或其他等效剂量)/d,仍不能有效缓解充血症状和体征,可认为存在 DR^[8](图 1)。DR 预后较差,与肾功能恶化、HF 恶化和长期不良事件的风险较高相关^[9],医务人员在经验不足及缺乏实验室或有创血流动力学监测等情况下,易延误或忽视对 DR 的判断,即使考虑可能出现 DR,也缺乏规范处置的依据,因此迫切需要形成一些共识性文件,加强临床心血管医师

对 DR 的规范化诊疗。

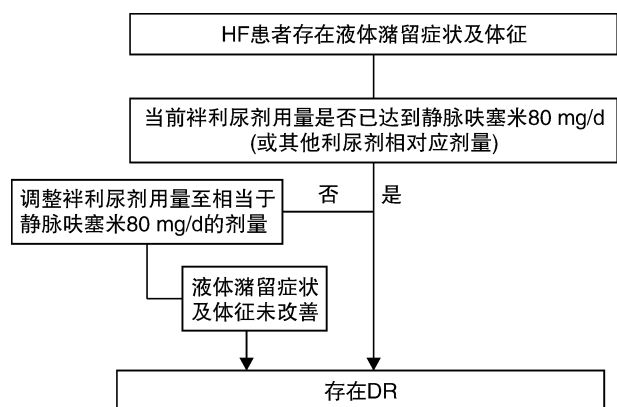


图 1 DR 诊断流程图

Figure 1 Diagnosis flow chart of DR

2 发生机制

DR 发生机制较为复杂,根据目前的分类,DR 大致归类为肾前性因素和肾性因素,肾性因素可以进一步分为亨利氏襻前 DR、亨利氏襻 DR 和亨利氏襻后 DR。

2.1 肾前性因素

HF 时,神经内分泌系统如精氨酸血管升压素(arginine vasopressin, AVP)、肾素血管紧张素醛

固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 长期过度激活导致肾脏血流减少, 并增加了近曲小管钠和水的重吸收^[10]。

心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 时由于心肾血流动力学相互作用, 导致肾血流量减少。此外非甾体抗炎药通过抑制前列腺素合成减少肾灌注, 也是导致肾血流量减少的原因之一^[11]。同时, 90% 以上进入血液的襻利尿剂需要与白蛋白结合, 而低蛋白血症也是 DR 的重要因素之一^[12]。

2.2 肾性因素

2.2.1 亨利氏襻前因素

应用襻利尿剂 6 h~24 h 后机体会出现钠吸收的显著增加以平衡负钠效应, 这种现象被称为利尿后钠潴留, 仅在摄入高钠饮食时发生, 而在低钠饮食条件下, 由于钠吸收已接近最大值而不会发生。因此, 建议 HF 患者在饮食方面适度降低钠摄入量^[13]。

HF 时肾静脉高压以及腹内压升高, 造成肾血流和肾灌注压减低^[14-15]。

HF 患者中, 肾损害导致内源性有机阴离子积累, 竞争性结合有机阴离子转运体, 从而抑制襻利尿剂与有机阴离子转运体的结合, 减少利尿剂进入肾单位^[16]。此外, 肾实质的结构改变导致肾单位数量减少, 进而造成肾小球滤过率下降。

2.2.2 亨利氏襻因素

利尿剂的剂量-反应曲线呈 s 型, 具有阈值和上限效应。对于严重 HF 患者, 由于胃肠道黏膜水肿, 口服利尿剂吸收延缓, 导致剂量未能超过利尿阈值将导致 DR。即使利尿剂能引起充分反应, 如果给药频率不足, 也可能无法有效减轻充血症状^[17]。

2.2.3 亨利氏襻后因素

长期连续使用利尿剂治疗可引起代偿性远端小管肥大、远端小管功能亢进^[17]。

3 DR 的评估及管理

3.1 容量状态评估

对于 HF 患者, 容量状态评估在病情严重程度、预后评价及个体化治疗中具有极其重要的意义。根据充血情况, 容量状态可分为“干”(容量正常、容量不足)和“湿”(容量超负荷)两种状态; 进一步根据发生部位, 容量超负荷可分为血管内充血和组织充血。由于 HF 疾病的复杂性, 仅凭单个指标难以兼具良好的特异性和敏感性, 因此, 为了准确评估患者的容量状态, 需要结合患者症状与体征、生物标志物、影像学检查和有创动力学监测等手段进行综合分析。这样的综合评估方法能够提供更准确、更全面的信息, 有助于临床医生制定更为个性化的治疗方案, 提高治疗效果。

3.1.1 症状和体征

容量负荷过重可导致肺循环及体循环淤血表现, 典型的临床表现包括劳力性呼吸困难、端坐呼吸、俯身呼吸困难、疲劳、腹胀等症状。同时, 可能伴有颈静脉充盈、肺部啰音、外周水肿、肝颈静脉回流征、第三或第四心音、体重增加等体征。容量不足时则无淤血表现, 并出现皮肤干燥、眼窝深陷等, 严重时可出现少尿或无尿、神志淡漠等重要脏器灌注不足的表现^[18-20]。

3.1.2 实验室检查

(1) 容量状态相关生物标志物

① 利钠肽

临床上常应用利钠肽协助评估容量状态, 其主要反映血管内和心脏内充血情况。评估容量状态时应关注利钠肽的变化值而非其绝对值, 尽管基础生理状态下(“干”状态)利钠肽可有一定程度的波动 (NT-proBNP 25%~30%, BNP 40%), 但伴随左室充盈压的升高(“湿”状态)利钠肽可显著升高。此外, 经治疗后利钠肽水平较入院时下降 $\geq 30\%$, 可提示减轻充血治疗有效。但需要注意的是, 充血减轻时利钠肽水平不一定随预期下降, 这时需结合其他指标综合评估^[21-22]。

② 肾上腺髓质素

由内皮细胞和血管平滑肌细胞合成的有生物活性的肾上腺髓质素 (bio-ADM) 是一种介导血管舒张的肽类激素, 其与水肿、端坐呼吸、肝肿大、颈静脉压增加等 HF 时容量超负荷的表现相关。因此, 可以将 bio-ADM 作为充血标志物, 并指导减充血治疗^[23]。

③ 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2) 与炎症和纤维化相关, 不受年龄、性别、肾功能和心房颤动 (房颤) 等影响。当 sST2 介于 35~70 ng/mL 时, 提示轻中度 HF; sST2 > 70 ng/mL 时, 提示严重 HF; 经治疗后 sST2 水平下降超过 30% 提示预后更好^[24]。但目前 sST2 与容量的相关性仍缺乏证据。

(2) 其他实验室指标

① 血液浓缩指标

血清蛋白、白蛋白、血红蛋白水平和红细胞压积等指标可反映充血或充血减轻, 可利用这些指标来间接估计血浆容量变化百分比^[21, 25]; 也可在没有血红蛋白和红细胞压积前后变化数据的情况下估算血浆容量状态。

血浆容量变化的百分比 (%) = $100 \times \frac{\text{血红蛋白(前)} \times \frac{1 - \text{红细胞压积(前)}}{\text{血红蛋白(后)}} - 100}{1 - \text{红细胞压积(后)}}$

估算的血浆容量 = $\frac{1 - \text{红细胞压积}}{\text{血红蛋白 (g/dL)}} \times 100$

②肾脏指标

尿素氮/血肌酐比值 >20 往往反映容量不足、肾脏灌注减少^[26];若出现明显的尿量减少,如 $<400\text{ mL}/24\text{ h}$ 或 $17\text{ mL}/\text{h}$,则提示患者容量严重不足或肾脏灌注严重减少。蛋白尿是 HF 患者全身充血的标志。在新发 HF 或 HF 恶化的患者中,蛋白尿与 NYHA 分级、水肿等充血的临床表现相关^[23]。使用利尿剂后若 2 h 的点尿钠 $>50\sim 70\text{ mmol}/\text{L}$ 或前 6 h 尿量 $>100\sim 150\text{ mL}/\text{h}$,提示对利尿剂有反应,减轻充血效果好^[27]。

③肝脏指标

胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶相关指标升高时可反映容量负荷过重导致的淤血性肝损伤^[25]。当这 3 个指标中有两个升高,提示存在淤血状态。胆红素 $>20.52\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}(1.2\text{ mg}/\text{dL})$ 时,也提示肝脏淤血严重,机体处于容量超负荷状态^[28]。

3.1.3 影像学检查

(1) X 线胸片

尽管约 20%急性 HF 患者的 X 线胸片无阳性表现^[29],但其仍是评估容量状态的重要手段。肺水肿早期,可表现为心影增大、双上肺纹理增粗、增多或肺门影扩大。肺间质水肿时,可出现典型的间隔线即 Keley A 线或 B 线;或出现支气管“袖口征”和“双轨征”,即支气管壁和周围结缔组织的水肿与支气管腔内的气体形成明显对比。肺泡水肿期时,双肺渗出性病变,肺野透亮度减低,两肺门可见大片云雾状蝶翼状阴影。需注意的是,由于液体在肺间质缓慢累积,相较于临床和病理生理表现,影像学改变通常有长达 12 h 的时间延迟。同样,肺水肿消退时,影像学征象仍会持续 1~4 d^[30]。

(2) 经胸超声心动图

经胸超声心动图可以反映血流动力学及心脏结构与功能,通过血管内容量和心腔压力等来评估容量状态及容量反应性,具有良好的敏感性和特异性,因此推荐在 HF 患者初始容量评估中均行经胸超声心动图检查。

①下腔静脉

下腔静脉(IVC)内径及吸气末 IVC 内径塌陷率可反映右房压,从而有助于评估容量状态:下腔静脉 $>2.1\text{ cm}$ 、吸气时内径塌陷率 $<50\%$ 提示右房压增高 $[15\text{ mmHg}(10\sim 20\text{ mmHg})]$ 及容量超负荷;下腔静脉内径 $\leq 2.1\text{ cm}$,吸气末内径塌陷 $>50\%$,提示为正常右心房压 $[3\text{ mmHg}(0\sim 5\text{ mmHg})]$;处于两者之间时,提示右心房压约为 $8\text{ mmHg}(5\sim 10\text{ mmHg})$ 。但以上指标不适用于机械通气患者。任何通气状态下,下腔静脉内径 $<1\text{ cm}$ 或下腔静脉完全塌陷提示血容量不足。

②左室充盈压及左房压

可通过多普勒超声评估左室充盈压及舒张功能,反映左房压,评估指标包括脉冲多普勒测定二尖瓣舒张早期 E 峰及舒张晚期 A 峰(E/A 峰比值)、二尖瓣 E 峰减速时间、组织多普勒测定二尖瓣环侧壁和间隔运动速度(e'),二维超声测定左房大小,E/ e' 与 PCWP 及左房压相关性良好,E/ e' >14 提示左房压升高从而间接反映血流动力学淤血^[31-32]。

(3)肺部超声

肺部超声是一种多功能、高灵敏度的检查,用于检测肺间质水肿。当肺内空气含量减少,肺密度增加时,出现的伪影即为 B 线。在急性 HF 中,提示肺水肿的肺超声表现包括存在多条(≥ 3 条)、弥漫性和双侧分布的 B 线。在慢性 HF 中常规进行肺超声评估有助于亚临床充血的早期发现,及时识别 HF 恶化。B 线的变化是动态的,可根据 B 线数量判断肺水肿严重程度,指导临床治疗和预后评估。肺部超声也可用于检测急性 HF 患者出院前的充血状态,识别 HF 再入院或死亡风险较高的患者。与床旁胸片相比,肺部超声检测胸腔积液具有更高的准确性。肺部超声与超声心动图相结合可提供更多信息并指导治疗^[33]。

(4)颈静脉超声

颈内静脉压力高度、横截面积和直径变化可间接反映中心静脉压(CVP),对于容量负荷、HF 预警及预后具有重要意义,且较目测颈静脉怒张可更为准确且重复性好。颈内静脉压力高度+5 cm(胸骨角和右心房中点之间的距离)为估测 CVP(cmH_2O)^[34]。颈内静脉/颈总动脉横截面积比值 <1.75 时,提示 CVP $<10\text{ cmH}_2\text{O}$ ^[35]。

(5)肾静脉超声

肾内静脉血流波形主要由基线下方的两个波形(代表心室收缩期的 S 波和心室舒张期的 D 波)组成。肾内静脉血流模式被认为是确定肾淤血或容量超负荷的新指标。在正常情况下,肾静脉血流是连续的,在心动周期内具有较小的变化幅度。容量超负荷导致肾静脉淤血和间质压力增加,诱发肾静脉出现不连续的血流模式,可呈现明显的双向模式,即 S 波和 D 波,随容量超负荷进一步加重,可呈现单相(仅 D 波)肾静脉血流模式^[36-37]。但目前使用肾静脉血流评估 HF 容量负荷的证据较少^[22]。

3.1.4 有创的血流动力学监测

尽管超声等手段评估容量负荷简单易行且安全,但无法连续监测,单一指标特异性及敏感性有限无法进行精确评估,有创血流动力学检查仍为血流动力学评估的金标准,特别是对于伴有肺动脉高压、持续性血流动力学不稳定、容量判断及管理困难、肾功能恶化及需进一步评估机械循环支持或心脏移植时,建议行有创监测评估。临床上常用的有创血流动力学评估容量的方法包括漂浮导管、脉搏

波指示连续心排量监测(PiCCO)等,可通过监测CVP、右房压(RAP)和肺毛细血管楔压(PCWP)等反映血管内容量,监测血管外肺水(EVLW)等反映肺组织水肿情况。此外,一些植入设备如植入式心律转复除颤器(ICD)、双腔起搏器、心脏再同步治疗(CRT)和 CardioMEMS 等可进行实时远程容量状态监测^[19,38-39]。

3.2 DR 的一般处理

发生 DR 后,需要评估患者全身状态,纠正低血容量、低血压、低氧血症、低钠血症、低蛋白血症、酸中毒、感染等可逆因素^[5],当患者存在明显肺淤血、体循环淤血及水肿时应严格限制饮水量及静脉输液速度。每天液体摄入量一般宜在 1 500 mL 以内,保持每天负平衡约 500 mL,严重肺水肿者负平衡为 1 000~2 000 mL/d,甚至可达 3 000~5 000 mL/d,以减少水钠潴留,缓解症状^[40]。并在限水限钠等生活方式干预的基础上积极优化药物治疗。

3.3 DR 的药物治疗(图 2)

3.3.1 襻利尿剂的优化

襻利尿剂主要作用于髓襻升支粗段,抑制 NaCl 的重吸收及肾脏的浓缩功能,产生强效利尿作用,是临床减轻容量负荷的首选药物,主要包括呋塞米、托拉塞米和布美他尼。DR 的主要机制中的肾性因素,也发生在襻前、襻中及襻后等部位,故 DR 有时也被称为襻利尿剂抵抗。针对不同的机制,可从给药途径调整、药物剂量增加及襻利尿剂改换、联合其他类型利尿剂等方面进行优化。

(1) 给药途径调整

首先从口服给药方式调整为静脉给药,可加快襻利尿剂的吸收,从而快速发挥作用^[41-42]。如 DR 仍未改善,可进一步调整为持续静脉滴注或静脉注射联合持续静脉滴注,以避免因利尿剂浓度下降引起的钠水重吸收^[40]。

(2) 用药剂量调整

调整药物剂量时,推荐最初静脉襻利尿剂剂量为平时每日剂量的 1.0~2.5 倍,且应在调整剂量后采用点尿钠和(或)尿量策略评估利尿剂反应^[5,8,11,27,43],有效的利尿剂反应为调整剂量后 2 h 点尿钠含量 $>50\sim70$ mmol/L 和(或)前 6 h 内尿量 $>100\sim150$ mL/h^[27],如未达以上目标,则应进一步加倍剂量,并重新评估利尿剂反应。相较于尿量测量,点尿钠可更准确预测患者对静脉襻利尿剂的短期反应,有助于及时调整治疗^[11,43-44]。一旦达到点尿钠或尿量的目标,应保持当前剂量直至患者的充血状态缓解,之后应尽快转换为口服治疗并以最低有效剂量维持^[11,27,42]。

(3) 襻利尿剂更换

由于利尿剂反应存在异质性,可更换不同的襻利尿剂进行优化。呋塞米是最常用的襻利尿剂,半

衰期是 1.5~3 h,但其口服生物利用度波动大(10%~90%),个体间药物反应差异较大。托拉塞米的利尿效果是呋塞米的 2~4 倍,且半衰期较长(3~6 h),口服生物利用度即可达到 80%~100%,因此和静脉给药疗效几乎相同,较少出现 DR 现象。布美他尼半衰期 1~1.5 h,口服生物利用度高达 80%~100%,当呋塞米效果不佳时,可改换为布美他尼^[11]。不同的襻利尿剂换算公式为:口服呋塞米 80 mg=静脉呋塞米 40 mg=口服/静脉注射托拉塞米 20 mg=口服/静脉注射布美他尼 1 mg^[17,27,29,40]。

3.3.2 襻利尿剂联合其他用药

尽管襻利尿剂可显著减轻血管内容量从而缓解充血,但其导致的电解质丢失也可降低血浆渗透压而阻碍组织间液向血液中转移,并且可激活肾素血管紧张素系统(RAS)。因此,在充分优化襻利尿剂治疗的基础上,如 DR 仍未有效改善,应考虑联合不同作用机制的利尿剂进行治疗^[43]。

(1) 联合传统利尿剂

① 噻嗪类利尿剂

噻嗪类利尿剂主要作用机制为阻断远曲小管起始段 NaCl 共转运蛋白,抑制 NaCl 的重吸收从而发挥利尿作用。襻利尿剂可联合氢氯噻嗪、美托拉宗或呋达帕胺进行治疗。应密切监测血钾,必要时给予补钾治疗。痛风患者禁用噻嗪类利尿剂。一旦 DR 改善,噻嗪类药物应减量或停用^[40,42,45]。

② 盐皮质激素受体拮抗剂

盐皮质激素受体拮抗剂主要作用机制为抑制远曲小管和集合管上皮细胞钠离子重吸收和钾离子排泄,从而发挥利尿作用。同时其对醛固酮的直接抑制和保钾作用,可抵消部分襻利尿剂的排钾效应。常用药物包括螺内酯、氨苯蝶啶等。使用时需密切监测电解质及肾功能,警惕高钾血症^[11,40,43,46]。

③ 阿米洛利

阿米洛利主要作用于肾脏远曲小管和集合管中的上皮钠通道抑制钠重吸收,从而发挥利尿作用。联合用药时需监测电解质及肾功能,警惕高钾血症^[11,40]。

(2) 联合新作用靶点利尿剂

① 托伐普坦

血管升压素受体 V₂ 受体拮抗剂的代表药物为托伐普坦,《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[40]推荐其可用于襻利尿剂等其他利尿剂治疗效果不理想的 HF 引起的体液潴留。托伐普坦与传统利尿剂的作用部位和机制不同,其与肾脏集合管部位的血管升压素 V₂ 受体结合,阻断血管升压素介导的水重吸收,提高自由水的清除和尿液排泄^[47]。7.5 mg 托伐普坦片剂与 40 mg 静脉呋塞米排尿量相当^[48-49]。托伐普坦排水不依赖排钠又

被称为排水利尿剂(aquaretics),托伐普坦能有效纠正不同原因所致的低钠血症^[49]。对于血钠正常的HF液体潴留患者,托伐普坦也能增加尿量、减轻体重,与襻利尿剂有协同互补作用^[11,22]。早期联合使用排水利尿剂和排钠利尿剂可更好维持HF患者的容量平衡,保护器官功能,避免电解质紊乱和神经内分泌激素激活^[50]。

托伐普坦使用方法和注意事项:常规15 mg/d,每天1次。对于有血钠升高过快和高钠血症风险的患者可半量7.5 mg/d起用,随后根据治疗反应调节剂量,服用托伐普坦时,特别是起初24 h内不能限液,用药期间应监测血钠和容量状态^[47]。

②乙酰唑胺

乙酰唑胺是碳酸酐酶抑制剂,能够抑制肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶活性,导致碳酸氢根、钠离子的重吸收减少,增强襻利尿剂的作用,中和其他利尿剂引起的碱中毒。此外,乙酰唑胺具有舒张肾脏血管作用,保护肾单位免受缺血再灌注损伤。因此在DR时,可短期联合乙酰唑胺治疗。在ADVOR研究中,襻利尿剂联合静脉乙酰唑胺500 mg/d,持续使用3 d,可改善充血症状^[51-52]。见表1。

(3)联合其他辅助药物

在优化利尿剂治疗后,如患者仍存在呼吸困难、外周水肿等充血症状,可以考虑联合其他非利尿剂药物,以辅助减轻充血。

①重组人利钠肽

重组人利钠肽具有扩张动静脉、降低前后负荷、增加心排血量的作用,同时具有排钠、利尿并抑制RAS的作用。因此在DR情况下,可联合利尿剂与重组人利钠肽以改善临床和血流动力学表现^[53-54]。推荐负荷量1.5~2 μg/kg缓慢静脉推注或不用负荷量,随后以0.007 5~0.01 μg/kg/min的剂量维持。给药期间需密切监测血压。需要注意的是,重组人利钠肽禁用于收缩压<90 mmHg的患者^[40,55-57]。

②多巴胺

多巴胺是一种内源性儿茶酚胺,小剂量多巴胺(<3 μg/kg/min)可激活多巴胺受体,扩张肾动脉,改善肾脏血流,从而发挥利尿作用。因此,襻利尿剂可联合小剂量多巴胺增强利尿效果^[27,40,55]。

③钙离子增敏剂

钙离子增敏剂左西孟旦能够抑制肾小管髓襻厚壁段对氯化钠的重吸收。有研究显示左西孟旦联合重组人利钠肽可有效改善DR,缓解呼吸困难^[53]。

④其他用药

白蛋白、血浆等血液制品可通过提高血浆胶体渗透压,促进组织间液向血管内转移,从而有效增强后续利尿剂的作用,改善DR。

钠-葡萄糖协同转运体蛋白2抑制剂(SGLT2抑制剂)作用于近曲肾小管的钠-葡萄糖协同转运蛋白2,减少钠及葡萄糖的吸收,发挥利钠、利尿作用^[58]。此外,由于SGLT2抑制剂主要清除过多的组织间液,因此可在不减少有效循环血量的情况下更好地减轻充血^[59]。襻利尿剂与SGLT2抑制剂在排钠排水方面具有协同作用,在DR患者中,建议早期联合SGLT2抑制剂,以提高利尿效率,缓解充血^[60-61]。

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)可阻断脑啡肽酶,减少利钠肽系统的降解从而升高利钠肽水平,进而发挥利钠和利尿作用,与襻利尿剂联合可能改善DR^[62-64]。

4 DR的非药物治疗

在DR出现后,如经调整药物治疗方案,仍无法解决容量过负荷问题,应考虑非药物治疗方法。非药物治疗方法主要指肾脏替代治疗。

4.1 超滤治疗

超滤是最常用的肾脏替代治疗方法。《2021ESC急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》指出,对于基于利尿剂策略失败的难治性容量超负荷,应考虑体外超滤进行机械性脱水治疗(IIb)^[27]。

4.1.1 超滤治疗的原理

血液超滤是在超滤泵的负压吸引下,利用半透膜两侧建立的压力梯度滤出血浆中的水分,蛋白和血细胞不能透过滤膜孔,钠和水等小分子溶质能自由通过。与传统血滤机不同,特殊设计的专用于HF的超滤装置滤器小(滤膜面积0.3 m²)、体外循环用血少(65 mL)、血管通路小(可经外周浅表静脉建立),并且不用置换液,适合在包括基层在内的各级医疗单位应用。超滤液为等渗,钠离子浓度与血浆相等,而以襻利尿剂为代表的利尿药产生的是低张尿液,尿钠浓度约为70 mmol/L,是血浆的一半。因此,与利尿剂相比,体外超滤的排钠能力更有优势^[3]。

4.1.2 临床效果

近期对8个超滤治疗HF的随机对照研究的荟萃分析显示,和常规利尿剂治疗组对比,超滤组液体清除量更多(1 372.5 mL vs 1 895.4 mL; $P < 0.001$),体重下降更多(1.592 kg vs 2.144 kg; $P < 0.001$),HF恶化发生率更少($OR 0.63$ vs 0.94 , $P = 0.022$),HF再住院率降低($OR 0.54$ vs 0.82 , $P = 0.003$)。两组肾功能损害相近($OR 1.386$ vs 2.209 ; $P = 0.169$),全因死亡没有差异($OR 1.13$ vs 1.71 , $P = 0.546$)^[65]。目前认为,虽然超滤对HF远期预后改善的作用不明确,但与单纯应用利尿剂相比,科学合理的超滤治疗对HF容量管理还是具有独到之处^[66]。

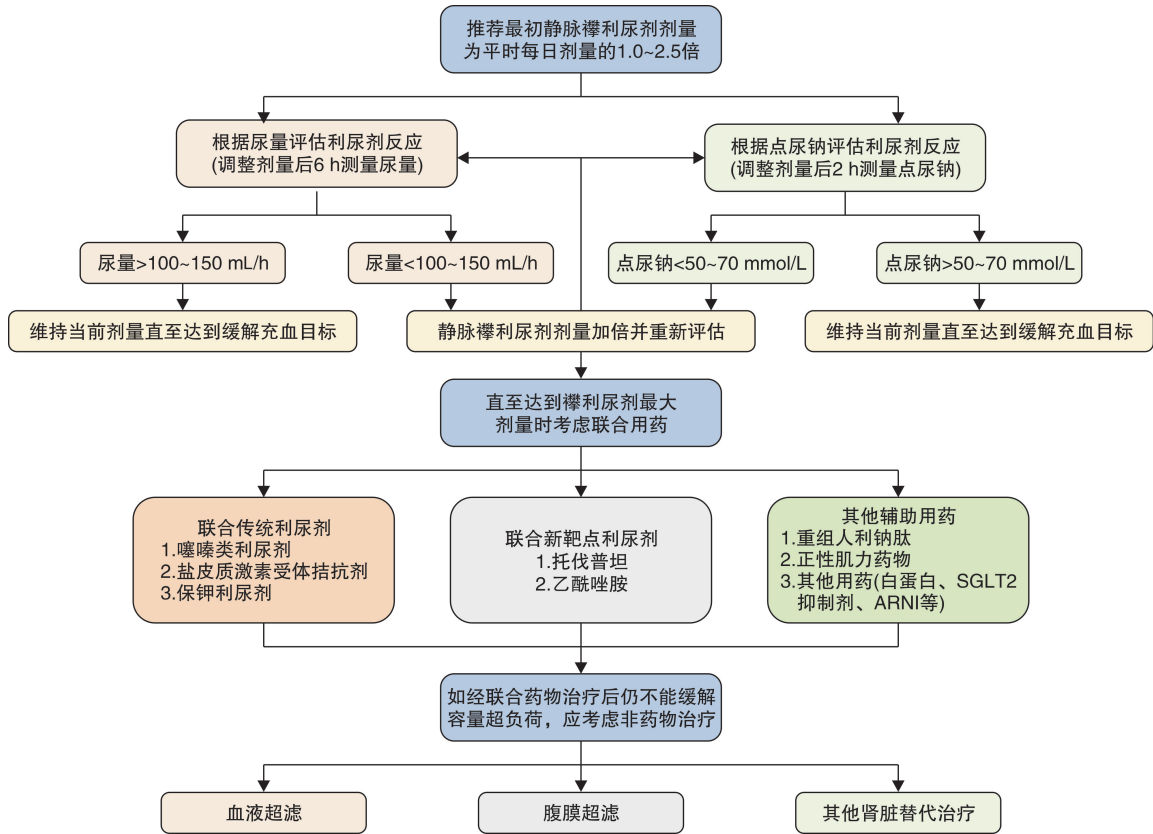


图 2 DR 时的处理策略

Figure 2 Processing strategy in DR

表 1 利尿剂的启动及剂量调整^[27,40,42]

Table 1 Initiation and dosage adjustment of diuretic

药物	起始剂量	每日最大剂量	常用剂量
襻利尿剂			
呋塞米	20~40 mg, 1 次/d	120~160 mg	20~80 mg
托拉塞米	20~40 mg, 1~2 次/d(AHA 指南) 10 mg, 1 次/d	600 mg(AHA 指南) 100 mg	40~240 mg(ESC 指南) 10~40 mg
布美他尼	5~10 mg, 1 次/d(ESC 指南) 10~20 mg, 1 次/d(AHA 指南)	200 mg(AHA 指南)	10~20 mg(ESC 指南)
噻嗪类利尿剂			
氢氯噻嗪	0.5~1 mg, 1 次/d	6~8 mg	1~4 mg
	0.5~1 mg, 1~2 次/d(AHA 指南)	10 mg(AHA 指南)	1~5 mg(ESC 指南)
利尿剂			
氢氯噻嗪	12.5~25 mg, 1~2 次/d	100 mg	25~50 mg
	25 mg, 1 次/d(ESC 指南)	200 mg(AHA 指南)	12.5~100 mg(ESC 指南)
	25 mg, 1~2 次/d(AHA 指南)		
利尿剂			
呋塞米	2.5 mg, 1 次/d	5 mg	2.5~5 mg
美托拉宗	2.5 mg, 1 次/d	20 mg	2.5~10 mg
醛固酮受体拮抗剂			
螺内酯	10~20 mg, 1 次/d		20~40 mg
	25 mg, 1 次/d(ESC 指南)		50 mg(ESC 指南)
依普利酮	25 mg, 1 次/d		50 mg
保钾利尿剂			
阿米洛利	2.5 mg ^a /5 mg ^b , 1 次/d	20 mg	5~10 mg ^a /10~20 mg ^b
氨苯蝶啶	25 mg ^a /50 mg ^b , 1 次/d	200 mg	100 mg ^a /200 mg ^b
血管升压素 V ₂ 受体拮抗剂			
托伐普坦	7.5~15 mg, 1 次/d	30 mg	15 mg
碳酸酐酶抑制剂			
乙酰唑胺			500 mg, 1 次/d, 3 d

注: ^a 与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)合用时的剂量; ^b 不与 ACEI 或 ARB 合用时的剂量。

4.1.3 超滤治疗改善 DR 的可能机制

虽然对于超滤治疗在改善临床结局终点事件方面的作用结论不一致,但超滤治疗本身可以减轻肾脏充血所造成的低灌注,从而使肾脏恢复对利尿剂的敏感性,所以超滤治疗作为解决 DR 的措施早期应用,可能比作为挽救性措施在危重患者的终末期应用具有更大价值^[67]。超滤有助于利尿剂敏感性恢复还可能与肾静脉高压缓解有关,或可能是超滤期间停用利尿剂,从而使患者获得“利尿剂休假”(diuretic holiday)的益处^[68]。

4.1.4 超滤治疗的应用策略

早期应用超滤能否使 DR 患者获益,取决于科学合理地设定超滤量以及超滤速度,既不损伤肾功能又有效解除液体负荷是早期启动超滤最理想的状态^[69]。超滤的速度应根据患者的血流动力学及肾脏功能进行调整。通常开始超滤治疗时血泵流量设置为 20~30 mL/min,超滤速度设置为 200~300 mL/h,根据患者的治疗反应、血压、心率等指标调整超滤速度,直至液体超载及静脉淤血状态得到缓解。以呼吸困难为主要表现的左心衰竭患者,24 h 超滤总量不宜超过 3 000 mL;除外存在严重组织水肿者,以体循环淤血、外周水肿表现为主的右心衰竭患者,24 h 超滤总量不宜超过 5 000 mL;在超滤治疗过程中,收缩压<90 mmHg,伴心率加快,提示血容量不足,应及时降低超滤速度或中止超滤。超滤的最佳速度因人而异,但一般不建议超滤速度大于 250 mL/h^[70]。

近期研究倾向于根据患者的液体负荷、血流动力学、肾功能等因素,对超滤速度进行个体化调整,推荐以比较低的速度进行超滤。AVOID-HF 研究中,平均超滤速度为 138 mL/h,平均治疗时长为 70 h。值得注意的是,部分患者在超滤治疗期间,尿量可能自然增多(即使没有使用利尿剂),此时应调低超滤速度,避免脱水过度^[68]。

4.1.5 超滤治疗禁忌证^[70]

- (1)收缩压≤90 mmHg;
- (2)肝素抗凝禁忌证;
- (3)严重二尖瓣或主动脉瓣狭窄;
- (4)需要透析或血液滤过治疗;
- (5)全身性感染症状包括发热、全身中毒症状、白细胞升高等。

因为体外超滤治疗无法清除代谢终产物,对于肌酐明显升高、高钾血症等有透析指征的患者应实施血液透析治疗。考虑进入透析治疗的适应证包括:液体复苏后仍出现少尿,严重高钾血症($K^+ > 6.5$ mmol/L),严重酸中毒($pH < 7.2$),血尿素氮 > 25 mmol/L(150 mg/dL),血肌酐 > 300 mmol/L (> 3.4 mg/dL)。

4.2 其他肾脏替代治疗模式

在面临 DR 并伴有肌酐明显升高的情况下,单纯超滤无法清除毒素,此时应考虑实施其他肾脏替代疗法,如腹膜超滤、血液滤过、血液透析、血液透析滤过等,既能保持容量稳定、减轻心脏负荷,又能维持水电解质平衡、清除代谢产物和炎症递质。具体适应证及操作可参照相关专科指南。

5 结语

利尿剂是 HF 患者治疗的基石,尤其是对充血性 HF 伴水钠潴留的患者,更是治疗首选。但约 25%~30% 的患者存在不同程度的 DR,对这类患者,应做好容量评估,积极采取药物治疗和非药物治疗方法管理 DR,使 HF 失代偿患者液体潴留状态尽快缓解。本共识针对 DR 的定义、发生机制以及诊断和管理等方面进行系统梳理,并基于临床研究结果,结合专家经验,提出了相应的处理建议,希望增进临床医生对 DR 的认识,并规范 DR 的治疗,促进 HF 救治水平的提高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

核心专家组成员(按姓氏汉字笔画排序):

- 王 华(北京医院心血管内科)
王 江(陆军军医大学第二附属医院心血管内科)
艾力曼·马合木提(新疆医科大学第一附属医院心力衰竭科)
白 玲(西安交通大学医学院第一附属医院心血管内科)
李为民(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科)
李佳月(解放军总医院心血管病医学部)
李新立(南京医科大学第一附属医院心血管内科)
刘 晨(中山大学附属第一医院心血管医学部)
任景怡(中日友好医院心内科)
孙志军(中国医科大学附属盛京医院心血管内科)
金 玮(上海交通大学医学院附属瑞金医院心血管内科)
陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院心内科)
杨杰孚(北京医院心血管内科)
张 健(中国医学科学院阜外医院)
张 庆(四川大学华西医院)
张 瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科)
苑海涛(山东第一医科大学附属省立医院心血管内科)
周京敏(复旦大学附属中山医院心血管内科)
郭延松(福建省立医院)
徐东杰(南京医科大学第一附属医院心血管内科)
袁 璟(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科)
董吁钢(中山大学附属第一医院心血管医学部)
董 蔚(解放军总医院心血管病医学部)
黎励文(广东省人民医院心血管内科)
廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科)

专家组成员(按姓氏汉字笔画排序):

丁文惠(北京大学第一医院心血管内科)
井海云(郑州大学附属郑州中心医院心血管内科)
孔 洪(四川省人民医院心血管内科)
毛 威(浙江医院)
卢永昕(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科)
田 庄(北京协和医院心内科/国际医疗部)
刘宇扬(首都医科大学附属北京安贞医院)
刘 莹(大连医科大学附属第一医院心血管内科)
孙 健(吉林大学第一医院心血管内科)
李 萍(南昌大学第二附属医院心血管内科)
陈宝霞(北京大学第三医院心血管内科)
吴 镜(成都第三人民医院)
宋春莉(吉林大学第二医院心血管内科)
宋鑫宇(解放军总医院心血管病医学部)
杨 萍(吉林大学中日联谊医院心血管内科)
周建中(重庆医科大学附属第一医院心血管内科)
姜 萌(上海交通大学医学院附属仁济医院心血管内科)
汪 芳(北京医院心血管内科)
项美香(浙江大学医学院附属第二医院心血管内科)
俞 杉(贵州省人民医院)
赵然尊(遵义医科大学附属医院心血管内科)
唐礼江(浙江医院心血管内科)
徐 验(中国医学科学院阜外医院深圳医院心力衰竭科)
傅向华(河北医科大学第二医院心血管内科)
漆 泓(中南大学湘雅医院心血管内科)
戴翠莲(厦门大学附属心血管病医院心内科)

参考文献

[1] 崔炜. 心力衰竭患者利尿剂抵抗的处理策略[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(1): 1-3.
[2] Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure[J]. *Cardiology*, 2001, 96(3-4): 132-143.
[3] Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL, et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(4): 529-537.
[4] Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure[J]. *Am Heart J*, 2002, 144(1): 31-38.
[5] 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3): 215-225.
[6] Reed BN, Devabhakthuni S. Diuretic resistance in acute decompensated heart failure: a challenging clinical conundrum[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2017, 40(4): 363-373.
[7] Doering A, Jenkins CA, Storrow AB, et al. Markers of diuretic resistance in emergency department patients

with acute heart failure[J]. *Int J Emerg Med*, 2017, 10(1): 17.
[8] Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1964-1975.
[9] Honda S, Nagai T, Nishimura K, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 189-194.
[10] Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, et al. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(4): 375-382.
[11] Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(2): 137-155.
[12] Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(2): 253-259.
[13] Rahman R, Paz P, Elmassry M, et al. Diuretic resistance in heart failure[J]. *Cardiol Rev*, 2021, 29(2): 73-81.
[14] Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(4): 421-437.
[15] Guazzi M, Gatto P, Giusti G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(6): 379-384.
[16] Cox ZL, Testani JM. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 133-145.
[17] Rao VS, Ivey-Miranda JB, Cox ZL, et al. Natriuretic equation to predict loop diuretic response in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6): 695-708.
[18] Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure—digest version [J]. *Circ J*, 2019, 83(10): 2084-2184.
[19] Raco J, Peterson B, Muallem S. Assessment of volume status in hospitalized patients with chronic heart failure[J]. *Cardiol Res*, 2023, 14(1): 2-11.
[20] Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(7): 543-551.
[21] Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, et al. Decongestion in acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(5): 471-482.
[22] Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physi-

- ology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(10):641-655.
- [23] Ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, et al. Bioadrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6):732-743.
- [24] Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome—there is meat on the bone[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2):110.
- [25] Girerd N, Seronde MF, Coiro S, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(4):273-285.
- [26] Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2):233-239.
- [27] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [28] Stolz L, Orban M, Karam N, et al. Cardio-hepatic syndrome in patients undergoing mitral valve transcatheter edge-to-edge repair[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(6):872-884.
- [29] Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure[J]. *Ann Emerg Med*, 2006, 47(1):13-18.
- [30] Kostuk W, Barr JW, Simon AL, et al. Correlations between the chest film and hemodynamics in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1973, 48(3):624-632.
- [31] De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, et al. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10):1482-1494.
- [32] Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(5):423-433.
- [33] Gargani L, Girerd N, Platz E, et al. Lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a clinical consensus statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(12):1569-1582.
- [34] Wang L, Harrison J, Dranow E, et al. Accuracy of Ultrasound Jugular Venous Pressure Height in Predicting Central Venous Congestion[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(3):344-351.
- [35] Bano S, Qadeer A, Akhtar A, et al. Measurement of internal jugular vein and common carotid artery diameter ratio by ultrasound to estimate central venous pressure[J]. *Cureus*, 2018, 10(3):e2277.
- [36] Qian X, Zhen J, Meng Q, et al. Intrarenal Doppler approaches in hemodynamics: A major application in critical care[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:951307.
- [37] Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(5):703-712.
- [38] López-Azor JC, de la Torre N, García-Cosío Carmena MD, et al. Clinical utility of heartlogic, a multiparametric telemonitoring system, in heart failure [J]. *Card Fail Rev*, 2022, 8:e13.
- [39] Enghard P, Rademacher S, Nee J, et al. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):36.
- [40] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组和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.
- [41] Cobo-Marcos M, Zegri-Reiriz I, Remior-Perez P, et al. Usefulness of natriuresis to predict in-hospital diuretic resistance[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2020, 10(4):350-355.
- [42] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):1757-1780.
- [43] Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(10):1178-1195.
- [44] Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1):e002370.
- [45] Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, et al. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19(4):301-306.
- [46] Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9):950-958.
- [47] 中国医师协会心力衰竭专业委员会和中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文)*, 2018, 2(1):8-16.
- [48] Jujo K, Saito K, Ishida I, et al. Randomized pilot trial

- comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2016, 3(3):177-188.
- [49] Schrier RW, Gross P, Gheorghiu M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20):2099-2112.
- [50] Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, et al. Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure[J]. *Circ J*, 2014, 78(4):911-921.
- [51] Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1415-1422.
- [52] Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(13):1185-1195.
- [53] Xiangli S, Lan L, Libiya Z, et al. Effect of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide on diuretic resistance [J]. *Libyan J Med*, 2021, 16(1):1973762.
- [54] Kuwahara K, Nakagawa Y, Nishikimi T. Cutting edge of brain natriuretic peptide(BNP)research-the diversity of BNP immunoreactivity and its clinical relevance [J]. *Circ J*, 2018, 82(10):2455-2461.
- [55] Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, et al. Differential response to low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with reduced or preserved ejection fraction; results from the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure)[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8):110.
- [56] Keating GM, Goa KL. Nesiritide; a review of its use in acute decompensated heart failure[J]. *Drugs*, 2003, 63(1):47-70.
- [57] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(1):32-43.
- [58] Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. *Circulation*, 2017, 136(17):1643-1658.
- [59] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3):479-487.
- [60] Greene SJ, Bauersachs J, Bruggs JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction: JACC Focus Seminar 3/3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(6):559-571.
- [61] Martens P, Testani J, Damman K. Prevention and treatment of diuretic resistance in acute heart failure: when to use which combination of diuretics? [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(31):2978-2981.
- [62] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [63] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril; the PARADIGM-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(3):337-341.
- [64] Khan J, Graham FJ, Masini G, et al. Congestion and use of diuretics in heart failure and cardiomyopathies: a practical guide[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(5):411-420.
- [65] Wobbe B, Wagner J, Szabó DK, et al. Ultrafiltration is better than diuretic therapy for volume-overloaded acute heart failure patients: a meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(3):577-585.
- [66] Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, et al. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure: current status and prospects for further research [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(19):2428-2445.
- [67] Kazory A, Sgarabotto L, Ronco C. Extracorporeal ultrafiltration for acute heart failure [J]. *Cardiorenal Med*, 2023, 13(1):1-8.
- [68] Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, et al. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(2):95-105.
- [69] Hu J, Wan Q, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of early ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure with volume overload: a prospective, randomized, controlled clinical trial [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):447.
- [70] 心力衰竭超滤治疗专家组. 心力衰竭超滤治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(6):477-482.

(收稿日期:2024-01-04)