

• 继续教育 •

心力衰竭中利尿剂抵抗机制研究新进展*

曲连卉¹ 邵薪诺¹ 徐珂¹ 涂应锋¹

[摘要] 利尿剂是急性心力衰竭(心衰)的一线治疗药物,也是临床上缓解充血症状的基石。利尿剂抵抗致使心衰患者的再入院率和病死率增加,是临床治疗的一大难点,其机制目前尚不明确。最新研究机制包括腹内高压、盆腔化学感受器等,针对这些机制已有相应的治疗手段,所涉及的有机阴离子转运多肽 2B1、肾脏钠再摄取转运体基因变异机制也将大大开拓利尿剂抵抗治疗的新思路。本文将对可能产生利尿剂抵抗的机制进行梳理以及对利尿剂抵抗的新治疗手段进行概括,以期全面了解利尿剂抵抗。

[关键词] 利尿剂抵抗;有机阴离子转运多肽 2B1;腹内高压;盆腔化学感受器;肾脏钠再摄取转运体基因

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.015

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Revealing novel insights into the mechanism of diuretic resistance in heart failure

QU Lianhui SHAO Xinnuo XU Ke TU Yingfeng

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150007, China)

Corresponding author: TU Yingfeng, E-mail: tyfdoctor@163.com

Abstract Diuretics are the first-line treatment for acute heart failure and are essential for providing relief from congestion symptoms. However, with advancements in heart failure diagnosis and treatment, diuretic resistance has emerged as a significant issue. This resistance can lead to increased rates of hospital readmission and mortality among heart failure patients. The exact mechanism of diuretic resistance is still unclear, posing a challenge in clinical treatment. Recent research has explored potential mechanisms such as intra-abdominal hypertension and pelvic chemoreceptors, leading to the development of corresponding treatment approaches. Additionally, mutations in genes related to organic anion transport polypeptide 2B1 and renal sodium reuptake may provide new avenues for treating diuretic resistance. This article aims to categorize the various mechanisms of diuretic resistance and briefly summarize new treatments for diuretic resistance, enhancing our overall understanding of diuretic resistance.

Key words diuretic resistance; organic anion-transporting polypeptide 2B1; intra-abdominal hypertension; pelvic chemoreceptors; renal sodium reuptake transporter gene

心力衰竭(心衰)是大多数心血管疾病的终末阶段,也是大多数心血管病患者的死亡原因^[1]。中国目前保守估计约有 400 万例心衰患者,5 年全因死亡率约为 55.4%^[2]。与心衰相关的高发病率、高病死率极大增加了社会负担。心衰导致患者体液潴留,引起水肿,常见水肿部位包括肺、腹部和下肢等^[3]。利尿剂作为心衰的一线治疗药物,能够明显减轻水肿,应用于大约 90% 的患者^[4]。随着利尿剂的频繁使用,临床医生在治疗过程中发现同种同剂量利尿剂在某些患者中的利尿效率降低这一现象,从而衍生出利尿剂抵抗的概念,目前最常被使用的定义是:即使应用了足量的袢利尿剂,也不能充分增加液体和 Na⁺ 的排出,以缓解容量超负

荷^[5]。其诊断标准及机制尚未明确,Rao 等^[6]开发了利钠方程式:Na⁺ 排出量(mmol) = 肾小球滤过率 × (体表面积/1.73) × (血肌酐/尿肌酐) × 60 min × 3.25 h × (尿钠浓度/1 000 mL),推算出注射利尿剂之后 2 h 的点尿样中 Na⁺ < 50 mmol 即预示着利尿剂抵抗的发生。利尿剂抵抗是急性心衰不良结局的有力预测因子^[7]。及时发现利尿剂抵抗,对于患者后期用药的合理调整、住院率的减少及远期预后的提高大有裨益。

1 利尿剂抵抗的肾前性机制

1.1 低白蛋白血症

利尿剂是小分子物质,与血浆白蛋白紧密结合,进入髓袢发挥作用^[8]。理论上,血浆白蛋白减少大概率影响袢利尿剂的利尿作用。一项 meta 分析结果显示,在患者血浆白蛋白 < 2.5 g/dL 的情况下,袢利尿剂与白蛋白联合应用较单用袢利尿剂可明显增强利尿和利钠效果,但异质性较高^[9]。

*基金项目:国家自然科学基金(No:81871402)

¹哈尔滨医科大学附属第一医院心内科(哈尔滨,150007)

通信作者:涂应锋, E-mail: tyfdoctor@163.com

2019年Charokopos等^[10]依据门诊患者队列和住院患者队列的白蛋白中位数,得出了白蛋白水平与利尿剂疗效呈弱相关性的结论,控制白细胞介素-6这一指标后,提示血清白蛋白与利尿剂疗效无关。2020年Mahmoodpoor等^[11]的研究结果表明,单独使用利尿剂组与白蛋白联合用药组患者的利尿剂效率差异无统计学意义。目前对于血浆白蛋白影响利尿剂效率的研究结果存在争议,需要大量临床数据佐证。

1.2 胃肠道淤血

血浆低白蛋白易导致全身水肿,包括胃肠道的淤血^[12-13]。胃肠道淤血使利尿剂的吸收减慢,但不会降低利尿剂的吸收总量^[14-15]。虽然利尿剂总体生物利用度不变,但是利钠阈值的提高会使利钠作用受到损害,所以不能有效地缓解充血^[16]。胃肠道淤血导致肠道菌群移位,引起炎症反应和氧化应激,刺激血浆内毒素产生。内毒素包括肿瘤坏死因子、白细胞介素-6等炎症因子,炎症因子的产生又会加重心衰,形成恶性循环^[17]。利尿剂抵抗是否与肠道菌群移位有关,目前还缺乏有力的证据。

1.3 腹内高压

最新研究发现,静脉利尿剂治疗前72h,腹内压持续升高与利尿剂反应较差、充血程度较高相关^[18]。内脏和间质充血可能会使急性失代偿性心衰患者的腹内压升高。高达60%的心衰患者会发生腹内压升高,导致肾静脉压增加,使经肾血流灌注梯度和肾脏血流灌注降低。腹内压升高的同时可以引起肾间质压力升高,而肾间质压升高,净滤过压降低。肾静脉和肾间质压力的增加都会导致肾损害和利尿剂抵抗,所以降低腹内高压有可能成为治疗利尿剂抵抗的新手段^[19]。

1.4 有机阴离子转运多肽2B1

2020年,Chapa等^[20]构建了体外利尿的药剂动力学模型,发现利尿剂与有机阴离子转运多肽2B1(organic anion transporting polypeptide 2B1, OATP2B1)结合,并通过肠黏膜入血。当肠黏膜肿胀淤血时,OATP2B1的丰度和表型一旦发生变化,利尿剂无法通过该转运多肽进入循环中发挥作用,从而导致利尿剂抵抗的发生。OATP2B1的发现为利尿剂抵抗机制研究提供了新的切入点。

2 利尿剂抵抗肾性机制

2.1 RAAS和SNS激活

一项小型的前瞻性动物实验给10只健康雄性犬连续输注袪利尿剂,结果发现,实验动物血液中血管紧张素II和醛固酮增加,尿液中的利尿剂含量增加,证实肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活是利尿剂抵抗的机制之一^[21]。无论利尿剂剂量、利尿剂反应及患者容量状态如何,服用利尿剂均可以导致钠和水的损失,从而激活RAAS和交感神经系统(sympathetic nerve system, SNS),导致远端小

管中尿素被动吸收以及钠吸收增加,促进利尿剂抵抗和钠滞留,导致利尿剂的疗效降低^[5,21-22]。

血浆中血管紧张素II激活闰细胞中 Cl^- - HCO_3^- 交换体即,pendrin, pendrin上调后促进盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)去磷酸化,增加MR与醛固酮的敏感性,导致 Na^+ 和水的重吸收增加^[23-24]。除此之外,有研究发现醛固酮通过依赖和非依赖闰细胞中MR的方式调节pendrin, pendrin基因的敲除可以降低主细胞中上皮钠通道(epithelial sodium channel, ENaC)的 γ 亚基丰度和ENaC的活性,从而增加 Na^+ 的排出^[25]。当MR被盐皮质激素激活后,不仅通过调节血清和糖皮质激素诱导激酶-1(Ser/Thr kinase serum-and glucocorticoid-inducible kinase-1, Sgk-1)以及泛素连接酶神经前体细胞表达的发育下调蛋白4-2(neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4-2, Nedd4-2)上调ENaC的活性和表达水平,还直接增加ENaC基因的表达,增加 Na^+ 的重吸收^[26]。尽管以上研究都围绕高血压这一类疾病,但由于利尿剂抵抗与 Na^+ 排泄密切相关,所以可延伸至利尿剂抵抗方面,期望更多研究进行佐证。

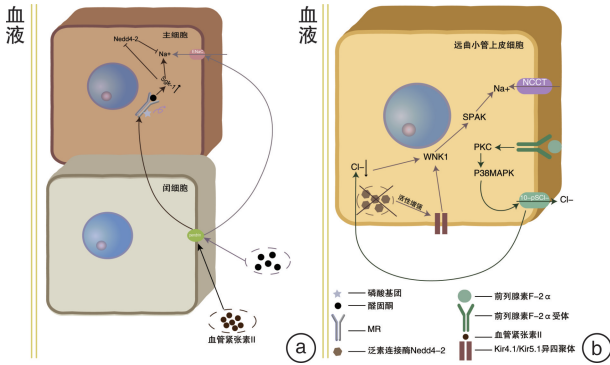
2.2 ENaC与 Na^+ - Cl^- 共转运体激活

长期使用利尿剂时,远曲小管、集合管、闰细胞的结构适应性导致其肥大和增生,使远曲小管对钠离子的重吸收增加3倍,从而发生利尿剂抵抗^[6]。位于远端肾单位的ENaC以及 Na^+ - Cl^- 共转运体(Na^+ - Cl^- cotransport, NCCT)发挥重要作用^[27]。

2.2.1 ENaC激活 由尿激酶型纤溶酶原激活物裂解异常过滤的纤溶酶原形成的活性纤溶酶使ENaC的 γ 亚基蛋白水解,直接或间接地激活结构性ENaC,并且导致不受调控的钠重吸收^[28]。这种机制不仅在肾病患者中存在,在先兆子痫、心衰、难治性高血压、糖尿病肾病患者中同样存在^[29]。ENaC活性增加可能是导致盐分和水分滞留的原因,从而促进利尿剂抵抗。

2.2.2 NCCT激活 利尿剂依赖髓祥升支粗段的 Na^+ - K^+ - 2Cl^- 共同转运体(Na^+ - K^+ - 2Cl^- Cotransport, NKCC2)减少 Na^+ 的重吸收,但增加了 Na^+ 向远端肾小管的输送,刺激了远端肾小管上NCCT的表达和活性,增加了 Na^+ 的重吸收,导致利尿剂抵抗^[15,30-31]。在远曲小管中,细胞内 Cl^- 浓度降低导致氯敏感的蛋白激酶家族中的非赖氨酸蛋白激酶-1(with-no-lysine protein kinases, WNK1)磷酸化,从而激活NCCT^[12,32-33]。此外,当肾脏特异性缺乏泛素连接酶Nedd4-2时,远曲小管基底膜上钾通道Kir4.1/Kir5.1异四聚体活性和表达增高,激活非赖氨酸激酶,从而增加NCCT的磷酸化和活性^[34]。有研究发现,前列腺素F-2 α 依赖蛋白激酶C/P38丝裂原活化蛋白激酶(protein kinase C/P38 mitogen activated protein kinase,

PKC/P38MAPK)通路激活远曲小管上 10-pSCL^- 通道,进而通过WNK/SPAK通路激活NCCT^[35]。这将增加 Na^+ 的重吸收,从而加剧利尿剂抵抗(图1)。



a: 血浆中血管紧张素 II 激活间质细胞中 pendrin, pendrin 上调后促进 MR 去磷酸化,增加 MR 与醛固酮的敏感性。MR 与盐皮质激素结合,调节 Sgk-1 和泛素连接酶 Nedd4-2 上调 ENaC 活性和表达水平,增加 Na^+ 重吸收。醛固酮通过非依赖间质细胞中 MR 的方式调节 pendrin, pendrin 上调增加主细胞中 ENaC γ 亚基丰度和 ENaC 活性,增加 Na^+ 重吸收。b: 在远曲小管中,前列腺素 F-2 α 依赖 PKC/P38MAPK 通路激活远曲小管上 10-pSCL^- 通道,使细胞内 Cl^- 浓度降低,进而导致 WNK1 磷酸化,当肾脏特异性缺乏泛素连接酶 Nedd4-2 时,远曲小管基底膜上钾通道 Kir4.1/Kir5.1 异四聚体活性和表达增高,二者通过 WNK/SPAK 通路激活 NCCT,增加 Na^+ 重吸收。

图1 ENaC 与 NCCT 激活途径

Figure 1 ENaC and NCCT activation pathways

2.3 肾脏钠再摄取转运体基因变异

de Denus 等^[36]纳入 6 个与肾脏钠再摄取转运体基因有关的主要变异基因,研究其是否与利尿剂的利尿作用有关,发现这 6 个主要变异基因在数据上均未与净液体损失显著相关。但在对候选基因进行二次分析时,发现载脂蛋白-1 编码基因 APOL1 区域的罕见变异与非裔美国人慢性肾脏病风险有关,也与静脉注射 72 h 后的液体丢失有关。同时,研究发现多药耐药蛋白-4 编码基因的内含子变异 ABCC4 与利尿剂诱导的体重减轻有关。此外,该研究揭示了溶质载体家族 12 成员 3 (solute carrier family 12 member 3, SLC12A3)、SCNN1B 和 SCNN1G 基因分别参与 NCCT 与 ENaC 的编码,其变异与利尿反应的多种表型相关,包括利尿和排钠^[36]。APOL1 和 ABCC4 基因与利尿相关性的揭示,为利尿剂抵抗的治疗提供了新靶点,但目前基因层面研究利尿剂抵抗的相关机制经验不足,需要更多数据进行佐证。

2.4 激活盆腔化学感受器

利尿剂使尿盐浓度增加,激活盆腔化学感受器,进而使肾传入神经放电增加。这不仅引起肾-

肾反射,使肾小管 Na^+ 重吸收、肾素释放和肾血管收缩增强,还增加肾传出神经活性,肾传出神经活性的增强使肾血流量、尿钠排泄减少以及肾素分泌速度增加^[6,37]。此前有研究证实,胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 能够通过扩张肾脏血管的方式增加肾血流量,抑制近端小管的 Na^+/H^+ 交换,进而减少 Na^+ 和水的重吸收^[38]。由于 GLP-1 受体高度表达在肾传入神经附近的盆壁,所以,可通过盆腔注射 GLP-1 增强肾传入神经活性,静脉注射 GLP-1 增强肾交感神经活性。有研究表明,肾传入和传出神经通路的过度激活抑制了心衰患者对 GLP-1 的利尿和利钠反应,从而导致利尿剂抵抗^[39]。Zheng 等^[40]研究发现,肾脏神经在增强 ENaC 和水通道蛋白-2 的表达以及慢性心衰相关的肾钠和水滞留的病理生理学中起关键作用。因此,对慢性心衰的大鼠行肾脏去神经治疗能明显减少 ENaC 及水通道蛋白-2 的信号传导,增加利钠和利尿反应。

2.5 有机阴离子

进入循环中的袢利尿剂由近端小管中电压驱动的有机阴离子转运体主动分泌,并由多药耐药蛋白-4 等分泌到小管管腔一侧的作用部位^[41]。有机阴离子竞争性地结合该转运体,从而导致袢利尿剂可用性降低。发生代谢性酸中毒时,近端小管细胞膜电位发生去极化,这也减少了袢利尿剂的分泌,使进入小管液的袢利尿剂的剂量减少,从而增加了利尿剂抵抗的风险^[16]。

2.6 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 抑制利尿剂的分泌并改变利尿剂的反应性,其频繁使用是心衰恶化的重要原因^[16]。袢利尿剂通过环氧化酶-2 刺激前列腺素产生,前列腺素 E-2 反馈于肾小管,通过抑制髓袢升支粗段和集合管的氯化钠运输,促进钠尿的产生。NSAIDs 可阻断前列腺素介导的抗利钠作用,当长期使用 NSAIDs 时, NKCC2 的丰度和活性增加,促进钠的重吸收,导致利尿剂抵抗^[8]。同时利尿剂抑制表达在血管平滑肌上的 NKCC1,使入球小动脉扩张,进而增加肾小球滤过率,而 NSAIDs 通过收缩肾传入和传出小动脉的血管而减少肾血流量,从而降低肾小球滤过率。肾小球滤过率的降低减少了利尿剂的肾小管分泌,导致利尿剂无效^[42]。

3 治疗新手段

由腹内高压导致的利尿剂抵抗,腹腔穿刺术可能有潜在作用^[41]。由肾静脉压力过高导致肾血流灌注减少进而造成利尿剂抵抗, Dierckx 等^[43]开发的临时静脉流量调节装置——Doraya 导管,可以通过阻塞静脉流动从而降低心脏负荷和减少静脉充血。该装置应用于 11 例患者,均取得较好治疗效果^[44]。对于“制动机制”产生的利尿剂抵抗,可以在原有袢利尿剂基础上增加噻嗪类利尿剂联合

治疗,以拮抗肾脏对袢利尿剂治疗的适应性,并潜在地改善因反跳钠滞留而产生的利尿剂抵抗^[45-46]。针对由于水和Na⁺排泄达到平台期而产生的利尿剂抵抗,可以使用高渗盐水和袢利尿剂相结合的方法进行治疗,达到“慢性制动”的效果^[47-48]。对于RAAS系统激活导致的利尿剂抵抗,Chen等^[49]设计了一种新型多肽CRRL269,其通过增强颗粒型鸟苷酸环化酶A受体产生更多的环磷酸鸟苷,相较于B型尿钠肽有更强的利尿、利钠及抑制RAAS的作用。CRRL269可能是一种超过天然颗粒型鸟苷酸环化酶A受体激动剂的心肾疾病状态下的潜在肾脏增强疗法。此外,pendrin或将成为新的治疗靶点。pendrin抑制剂可以减少盐皮质激素受体的去磷酸化,从而减弱与醛固酮的作用,达到排水排钠的作用^[50]。目前,肾脏去神经治疗登上新的历史舞台。研究发现,肾脏去神经治疗可以有效抑制肾脏交感神经系统的活性,从而达到治疗心衰的目的^[51]。最近新开发的针对肾小管转运途径的尿素转运体抑制剂及肾外髓质钾通道抑制剂有望进入临床,为利尿剂家族增添新鲜力量^[52-53]。

4 总结

心衰患者发生利尿剂抵抗的机制复杂且备受争议,其诊断标准尚未明确。利尿剂抵抗具体机制的探索对判断个体利尿剂抵抗具体肾节段有重要意义,可以帮助临床医生精准选择药物,但难点恰恰就在于此。由于多种机制相互交错,难以辨明,导致临床医师难以确定利尿剂的种类和具体用量。在现有研究基础上总结的各项利尿剂抵抗的机制对于利尿剂抵抗患者的早期筛选及干预大有裨益,有助于此类患者临床症状的缓解、远期心血管事件风险的降低及总体预后的提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王华,刘宇佳,杨杰孚.心力衰竭流行病学[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(4):243-247.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2022概要[J].中国循环杂志,2023,38(6):583-612.
- [3] Baman JR, Ahmad FS. Heart failure [J]. JAMA, 2020,324(10):1015.
- [4] Ellison DH, Ellison DH. Mechanistic insights into loop diuretic responsiveness in heart failure [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019,14(5):650-652.
- [5] Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure [J]. Hypertension, 2020,76(4):1045-1054.
- [6] 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.
- [7] Cox ZL, Testani JM. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2020,25(1):133-145.
- [8] 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.
- [9] Lee TH, Kuo G, Chang CH, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: an updated systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2021,16(12):e0260312.
- [10] Charokopos A, Griffin M, Rao VS, et al. Serum and urine albumin and response to loop diuretics in heart failure [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019,14(5):712-718.
- [11] Mahmoodpoor A, Zahedi S, Pourakbar A, et al. Efficacy of furosemide-albumin compared with furosemide in critically ill hypoalbuminemia patients admitted to intensive care unit: a prospective randomized clinical trial [J]. Daru, 2020,28(1):263-269.
- [12] van de Wouw J, Joles JA. Albumin is an interface between blood plasma and cell membrane, and not just a sponge [J]. Clin Kidney J, 2022,15(4):624-634.
- [13] 张圆玉,杨飞云,王立立,等.血清白蛋白及球蛋白比值与慢性心力衰竭患者近期预后的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(8):636-643.
- [14] 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.
- [15] Novak JE, Ellison DH. Diuretics in states of volume overload: core curriculum 2022 [J]. Am J Kidney Dis, 2022,80(2):264-276.
- [16] Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019,14(8):1248-1257.
- [17] Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2019,16:137-154.
- [18] Crespo-Aznarez S, Campos-Sáenz de Santamaría A, Sánchez-Martel M, et al. The association between intra-abdominal pressure and diuretic response in heart failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2023,20(5):390-400.
- [19] Abassi Z, Khoury EE, Karram T, et al. Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms [J]. Front Cardiovasc Med, 2022,9:933215.
- [20] Chapa R, Li CY, Basit A, et al. Contribution of uptake and efflux transporters to oral pharmacokinetics of furosemide [J]. ACS Omega, 2020,5(51):32939-32950.
- [21] Adin D, Atkins C, Wallace G, et al. Effect of spironolactone and benazepril on furosemide-induced diuresis and renin-angiotensin-aldosterone system activation in normal dogs [J]. J Vet Intern Med, 2021,35(3):1245-1254.
- [22] Masella C, Viggiano D, Molfino I, et al. Diuretic resistance in cardio-nephrology: role of pharmacokinetics, hypochloremia, and kidney remodeling [J]. Kidney Blood Press Res, 2019,44(5):915-927.
- [23] Wall SM, Verlander JW, Romero CA. The renal phys-

- iology of pendrin-positive intercalated cells[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(3): 1119-1147.
- [24] Ayuzawa N, Nishimoto M, Ueda K, et al. Two mineralocorticoid receptor-mediated mechanisms of pendrin activation in distal nephrons[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(4): 748-764.
- [25] Pham TD, Verlander JW, Wang YH, et al. Aldosterone regulates pendrin and epithelial sodium channel activity through intercalated cell mineralocorticoid receptor-dependent and-independent mechanisms over a wide range in serum potassium[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(3): 483-499.
- [26] Yamazaki O, Ishizawa K, Hirohama D, et al. Electrolyte transport in the renal collecting duct and its regulation by the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(1): 75-82.
- [27] Loungani RS, Felker GM. Is resistance futile? addressing diuretic resistance during hospitalization for Heart Failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3): 169-171.
- [28] Bohnert BN, Daiminger S, Wörner M, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) is not essential for epithelial sodium channel (ENaC)-mediated sodium retention in experimental nephrotic syndrome[J]. *Acta Physiol*, 2019, 227(4): e13286.
- [29] Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic resistance[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(1): 136-142.
- [30] 廖玉华, 廖梦阳, 袁璟. 心力衰竭防治的新机制与新途径[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(1): 1-4.
- [31] Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1964-1975.
- [32] 林飞宁, 黄丽华, 林超, 等. 持续性低氯血症评估射血分数保留型心力衰竭远期预后的价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(5): 372-376.
- [33] Zandijk AJL, van Norel MR, Julius FEC, et al. Chloride in heart failure the neglected electrolyte[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(12): 904-915.
- [34] Wu P, Su XT, Gao ZX, et al. Renal tubule Nedd4-2 deficiency stimulates Kir4.1/Kir5.1 and thiazide-sensitive NaCl cotransporter in distal convoluted tubule[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(6): 1226-1242.
- [35] Wang LJ, Xiao Y, Fang J, et al. PGF_{2α} stimulates the 10-pS Cl⁻ channel and thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter in the distal convoluted tubule[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(3): F414-F422.
- [36] de Denus S, Rouleau JL, Mann DL, et al. A pharmacogenetic investigation of intravenous furosemide in decompensated heart failure: a meta-analysis of three clinical trials[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(2): 192-200.
- [37] Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 429-450.
- [38] Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM, et al. Does glucagon-like peptide-1 induce diuresis and natriuresis by modulating afferent renal nerve activity? [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(4): F1010-F1021.
- [39] Katsurada K, Nandi SS, Zheng H, et al. GLP-1 mediated diuresis and natriuresis are blunted in heart failure and restored by selective afferent renal denervation [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 57.
- [40] Zheng H, Liu XF, Katsurada K, et al. Renal denervation improves sodium excretion in rats with chronic heart failure: effects on expression of renal ENaC and AQP2[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H958-H968.
- [41] Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2019, 16(2): 57-66.
- [42] Shams E, Bonnice S, Mayrovitz HN. Diuretic resistance associated with heart failure[J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e21369.
- [43] Dierckx R, Vanderheyden M, Heggermont W, et al. Treatment of diuretic resistance with a novel percutaneous blood flow regulator: concept and initial experience[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11): 932-934.
- [44] Zymliński R, Biegus J, Vanderheyden M, et al. Safety, feasibility of controllable decrease of vena Cava pressure by doraya catheter in heart failure[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(4): 394-402.
- [45] Gogikar A, Nanda A, Janga LSN, et al. Combination diuretic therapy with thiazides: a systematic review on the beneficial approach to overcome refractory fluid overload in heart failure[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e44624.
- [46] Côté JM, Bouchard J, Murray PT, et al. Diuretic strategies in patients with resistance to loop-diuretics in the intensive care unit: a retrospective study from the MIMIC-III database[J]. *J Crit Care*, 2021, 65: 282-291.
- [47] Griffin M, Soufer A, Goljo E, et al. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure A U. S. center's experience [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3): 199-208.
- [48] Covic A, Copur S, Tapoi L, et al. Efficiency of hypertonic saline in the management of decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of clinical studies [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(3): 331-347.
- [49] Chen Y, Harty GJ, Zheng Y, et al. CRRL269 [J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1462-1472.
- [50] Bourgeois S, Wagner CA. Regulation of renal pendrin activity by aldosterone [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021, 30(1): 131-137.
- [51] Sharp TE, Lefer DJ. Renal denervation to treat heart failure [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 39-58.
- [52] Titko T, Perekhoda L, Drapak I, et al. Modern trends in diuretics development [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112855.
- [53] Zhang S, Zhao Y, Wang SY, et al. Discovery of novel diarylamides as orally active diuretics targeting urea transporters [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 181-202.

(收稿日期: 2023-08-21)