

心力衰竭患者利尿剂抵抗的发病机制与治疗进展

李忠衡¹ 李睿宁¹ 叶桢² 刘艺硕² 孙丽杰¹

(1. 北京大学第三医院 北京大学第三医院心内科 卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 北京 100191;

2. 北京大学医学部, 北京 100191)

【摘要】心力衰竭(HF)是各种原发或继发性心脏病的最终结局,是全世界的重大健康问题之一。控制钠摄入及使用利尿剂被普遍认为是 HF 的基本治疗方式,但有 20%~50% 的心力衰竭患者存在利尿剂抵抗(DR)。DR 与 HF 患者心血管事件的风险增加、住院时间延长以及再入院有关。现概述 HF 患者中的 DR 现象,并全面总结其发病机制及治疗,旨在为临床医生及科研人员提供更全面、多维度的理解,促进对合并 DR 的 HF 患者的发病机制和治疗策略的深入探讨。

【关键词】心力衰竭;利尿剂;利尿剂抵抗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.010

Pathogenesis and Treatment of Diuretic Resistance in Patients with Heart Failure

LI Zhongheng¹, LI Ruining¹, YE Zhen², LIU Yishuo², SUN Lijie¹

(1. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Beijing 100191, China; 2. Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】Heart failure (HF) is the ultimate outcome of various primary or secondary cardiac diseases and stands as a significant global health concern. Controlling sodium intake and using diuretics are widely recognized as fundamental therapeutic approaches for HF. However, approximately 20% to 50% of HF patients experience diuretic resistance (DR). DR is associated with an increased risk of cardiovascular events, prolonged hospitalization, and readmission in HF patients. This review aims to outline the phenomenon of DR in HF patients, comprehensively summarizing its pathogenesis and treatment. It is intended to provide clinicians and researchers with a more comprehensive and multidimensional understanding, promoting in-depth discussions on the pathogenesis and treatment strategies for HF patients with DR.

【Keywords】Heart failure; Diuretic; Diuretic resistance

利尿剂抵抗(diuretic resistance, DR)通常是指尽管使用了全剂量的袢利尿剂(如剂量 $>80\text{ mg/d}$ 呋塞米,或等效剂量的其他利尿剂),但仍不能充分增加液体和钠排泄以缓解容量超负荷、水肿或充血等。在急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)中,DR 为使用袢利尿剂后 6 h 内,每小时尿量 $<100\sim150\text{ mL}$ 或第 2 小时尿钠含量 $<50\sim70\text{ mmol/L}$ ^[1]。研究^[2-3]表明,有 20%~50% 的心力衰竭(heart failure, HF)患者存在 DR。与对初始利尿剂治疗反应良好的患者相比,DR 可导致 HF 患者症状恶化、住院时间延长,并可能增加死亡率,消耗更多的医疗资源^[3]。因此,识别这些患者,并采取更积极的个体化治疗对改善结局非常重要。

1 DR 的病理生理学机制

大多数袢利尿剂需与血浆白蛋白结合进行分布,

利尿剂被肾小球滤过并通过近端肾小管的有机阴离子转运蛋白主动分泌到肾小管腔,在肾小管腔中通过抑制髓袢升支管腔面的钠-氯化物-钾协同转运蛋白而减少钠离子的重吸收,从而发挥利尿作用。ADHF 发生及其治疗过程中,血流动力学的改变、肾脏自身功能异常以及很多其他因素可通过影响利尿剂的药代动力学及药效动力学,从而影响利尿效果,继而导致 DR 的发生。

1.1 血流动力学

1.1.1 心输出量下降

一般认为,由于心脏泵功能减退引起心输出量下降,进而导致肾脏灌注不足,肾小球滤过率下降,在这种情况下,即使给予充足的利尿剂,也难以达到理想的利尿效果。但在大多数患者中,心输出量的轻中度下降并不是 DR 的主要驱动因素,尤其在合并肾功能

不全的患者中,在无严重血流动力学不稳定的情况下,正性肌力药物不能增加 ADHF 患者的尿量和尿钠排出量,不能减轻体重^[4]。因此,在 ADHF 人群中,大多数 DR 似乎并非由心输出量下降引起。

1.1.2 中心静脉压升高

在 ADHF 患者中,中心静脉压(central venous pressure, CVP)升高直接影响肾血流量和肾灌注压。当肾血流量下降到肾脏自动调节的阈值以下时,肾脏灌注压变为压力依赖性,CVP 的进一步升高导致肾脏微循环的液体外渗,进而引起肾间质压力升高,导致肾实质缺氧和肾小管功能障碍,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)被激活,这种高度的神经激素激活引起肾小球入球小动脉收缩,降低估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),从而降低肾脏对利尿剂的反应^[5]。一项回顾性研究^[6]对 2 557 例接受右心导管检查的 HF 患者进行分析,结果发现,CVP 与 eGFR 之间具有很强的相关性($r = -0.108, P < 0.0001$),提示 CVP 是慢性 HF 患者肾功能变化的独立预测因子。所以临床上密切监测 CVP 变化对于指导利尿剂应用具有重要作用。

1.2 肾性因素

肾功能不全曾被认为是 HF 患者中 DR 的主要驱动因素,但多数研究^[4]发现,HF 患者的 eGFR 与 DR 的相关性并不强,HF 合并 eGFR 下降的患者通过每个肾单位排出更多的盐来进行代偿,这些发现解释了为什么肾小球滤过功能下降在 ADHF 中导致 DR 的作用有限。

目前认为远端肾小管代偿性钠重吸收是 DR 的主要驱动因素。动物实验^[7]表明,大剂量袢利尿剂最终的利钠反应似乎主要由远端肾小管代偿性重吸收决定,其原因在于持续的袢利尿剂会快速引起远端肾小管细胞肥大和功能亢进。Rao 等^[8]纳入 128 例接受袢利尿剂治疗的 HF 患者,以锂排泄分数作为体内评估肾小管处理钠的金标准,静脉应用 160 mg 呋塞米使锂排泄分数增加了 $12.6\% \pm 10.8\%$,使钠排泄分数增加了 $4.8\% \pm 3.3\%$,数据表明,给予 HF 患者大剂量袢利尿剂可显著增加钠从近端小管/髓袢排出,然而,进入尿液的钠似乎很少,提示远端肾小管重吸收钠盐增加,这与动物模型的发现一致。

1.3 利尿剂的药代动力学和药效动力学改变

1.3.1 利尿剂吸收不佳

右心衰竭或全心衰竭时存在胃肠道水肿或肠道灌注不足,这种情况下,口服利尿剂的吸收速率受损。研究^[9]表明,与健康对照组相比,尽管利尿剂的总吸收量不会降低,但慢性 HF 患者口服利尿剂后达到稳

态血药浓度阈值的时间会增加。利尿剂与临床反应之间的曲线关系是 S 型,即对数关系。因此,对经验剂量或计算后的剂量无反应的患者,需指数级增加药物剂量,以达到良好的利尿效果。

1.3.2 利尿剂分布异常

HF 患者中常见低白蛋白血症,其可抑制袢利尿剂的摄取和分泌,也促进袢利尿剂向非活性形式转化,从而影响利尿效果。同时,丢失到肾小管中的白蛋白可能会结合呋塞米并阻止其作用于钠-氯化物-钾协同转运蛋白,从而减弱利尿反应。另外,HF 和慢性肾功能不全患者的循环有机酸(例如血尿素氮)水平升高,这些有机酸竞争性地抑制钠-氯化物-钾协同转运蛋白,并进一步降低利尿剂利用率^[10]。

1.3.3 利尿剂的药效学动力改变

使用袢利尿剂诱导的低氯代谢性碱中毒可使其利尿效力降低 20%^[11],这是因为氯离子是钠重吸收所必需的。细胞内氯离子浓度的降低及其对钠离子亲和性调节元件的直接影响导致袢利尿剂抑制钠离子重吸收的作用减弱,降低了利尿剂的有效性。高渗盐溶液(hypertonic saline solution, HSS)(1.4%~4.6%氯化钠溶液)改善 DR 的主要理论机制之一是它能补充氯耗尽状态,尽管目前无数据支持补充不含钠的氯化物可增加利尿剂的有效性,然而,用赖氨酸氯纠正低氯血症证实可改善利尿剂的有效性^[12]。

合并用药会影响利尿剂的药效,其中最为常见的是非甾体抗炎药。非甾体抗炎药通过抑制前列腺素发挥抗炎作用,而前列腺素对于维持肾脏灌注以及促进钠和水的排泄至关重要。因此,应用阿司匹林或其他非甾体抗炎药抑制前列腺素最终会通过抑制钠和水的排泄而减弱利尿效果。据报道^[13],在终末期静脉儿茶酚胺依赖性 HF 患者中停用阿司匹林后,利尿剂应用量显著减少。

总之,影响利尿剂药效动力学的因素很多,应关注利尿期间体液环境的变化,以及药物之间的相互作用,及时予以纠正及调整,有利于改善利尿效果。

1.4 神经内分泌紊乱

RAAS 的激活与 DR 的发生密切相关。在 HF 失代偿期,由于低血压和低灌注状态,RAAS 被激活以提高有效循环血量,RAAS 的激活会导致肾小球内压升高、醛固酮释放增加,并引发血管紧张素 II 介导的血管收缩和 DR。另外袢利尿剂也会通过多种机制激活 RAAS,例如袢利尿剂可直接阻断致密斑钠-钾-氯共转运系统诱导肾素分泌,从而导致肾素和醛固酮增加;也可通过诱导肾脏产生前列环素使肾素分泌增加;同时利尿后血容量减少可进一步促进肾素分泌。RAAS 激活最终导致钠重吸收增加,促使“利尿后钠潴留”和

“利尿剂制动”现象的发生,进而促进 DR 的发展^[14]。可见在 HF 失代偿期,积极纠正 HF,并尽早阻断 RAAS 的激活可能会减少 DR 的发生。

2 DR 的治疗

DR 治疗措施应基于其不同病理生理机制进行个体化治疗,由于大多数 HF 患者并非单一因素所致,因此,多采用综合治疗策略,有助于多渠道改善 HF 患者的 DR、症状和预后。

2.1 增加利尿剂剂量及改变给药方式

增加给药剂量可增强袢利尿剂的利尿反应,增大静脉应用呋塞米剂量可改善峰值尿钠排泄。ESCAPE 研究^[15]和 ADHERE 试验^[16]表明,使用高剂量(300 mg/d)呋塞米治疗的患者不良反应发生率较高。然而,研究的事后分析表明,不良反应主要是由于基础疾病引起的,较大剂量的袢利尿剂对于治疗严重失代偿性 HF 患者是必要的。

由于存在胃肠道水肿,口服利尿剂的吸收速率下降,用药途径可改为静脉推注或持续滴注,除增加利尿峰值外,持续滴注还增加治疗药物水平超过利尿阈值的时间^[17],避免因利尿剂浓度下降引起的钠潴留反弹。目前,正在进行的一项随机前瞻性试验^[18],比较基于指南的常规利尿剂治疗与基于尿钠和肌酐测定的利尿剂预测方程指导给药的效果,将为指导利尿剂滴定策略提供证据。

2.2 联合使用不同机制的利尿剂

不同种类的利尿剂通过不同的作用位点和机制发挥利尿作用,国内外指南和专家共识均建议利用效能高的袢利尿剂减轻容量来治疗 HF。然而,不同利尿剂的联合应用可通过多靶点作用,发挥优势互补协同利尿的作用。

2.2.1 噻嗪类利尿剂

噻嗪类利尿剂通过阻止远端肾小管重吸收,抵消了袢利尿剂引起的远曲小管钠重吸收的代偿性增加,可增加尿量和钠排泄量,进而引起体重减轻,这种方法被称为序贯肾单位阻断^[19]。Trullàs 等^[20]纳入急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者,随机接受静脉呋塞米联合氢氯噻嗪或安慰剂治疗,联合氢氯噻嗪组患者 72 h 体重减轻更多,虽然该组患者肾功能受损更常见,但并无证据表明其在 90 d 时的临床结局更差。应进一步探究联用氢氯噻嗪患者的远期预后,为改善 DR 提供更确切的证据。

2.2.2 乙酰唑胺

乙酰唑胺通过抑制碳酸酐酶减少近端小管滤过碳酸氢盐和重吸收钠离子,并显著增加钠、氯和水向髓袢输送,可增强袢利尿剂的利钠作用;另外,乙酰唑胺可能具有一些潜在的肾脏保护作用,动物实验^[21]发

现,乙酰唑胺可能是通过刺激一氧化氮依赖性血管舒张从而预防缺血再灌注损伤。Mullens 等^[22]纳入 519 例 ADHF 患者,在标准化静脉袢利尿剂的基础上加用安慰剂或乙酰唑胺,结果显示,加用乙酰唑胺治疗后尿量和钠排泄量均增加,两组的肾功能恶化、低钾血症、低血压发生率相似。近期的一篇荟萃分析^[23]也发现联用乙酰唑胺组患者的尿钠排出率和尿量显著高于对照组患者,但两组患者的全因死亡率和心力衰竭再住院率差异无统计学意义。预后相关的研究仍需进一步开展,从而指导临床应用。

2.2.3 精氨酸血管升压素受体拮抗剂

血管升压素水平在 HF 患者中升高,并可增加液体潴留。托伐普坦是一种血管升压素 V2 受体拮抗剂,阻断了 V2 受体介导的肾脏水重吸收,减少水潴留,不影响电解质,同时抑制环磷腺苷的生成和积聚,升高血浆中钠离子浓度,帮助多余的水分从尿液排出。有研究^[24]表明,托伐普坦通过减少原有利尿剂的用量,起到肾脏保护作用。Inomata 等^[25]通过托伐普坦治疗伴有肾功能不全的 HF 患者[eGFR < 45 mL/(min·1.73 m²)],与增加呋塞米剂量的患者相比,增加托伐普坦剂量可增加尿量而不会进一步损害肾功能。荟萃分析^[26]发现,在 DR 的患者中,联用托伐普坦的效果似乎并不显著优于联用其他类别的利尿剂治疗,但对于 DR 伴低钠血症和/或肾功能不全的患者可优先选择。

2.2.4 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂是治疗糖尿病的药物,通过抑制近曲小管葡萄糖的重吸收而使葡萄糖从尿液排出,从而降低血糖水平。有研究^[27]显示,在尿糖浓度增高的基础上,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂可促进钠离子向远曲小管的输送,进而增加尿钠排出、减少体内水钠潴留,产生渗透性利尿效果。Wilcox 等^[28]在正常人群中评估了达格列净和布美他尼在利尿方面的相互作用,布美他尼和达格列净联合用药的首剂尿钠排泄量并不相加,但在应用达格列净 1 周后,加用布美他尼可增加尿钠排泄,可能反映了在近曲小管抑制钠-葡萄糖共转运蛋白后,钠-氯化物-钾协同转运蛋白的适应性增加;应用布美他尼 1 周后,加用达格列净也可增加尿钠排泄,可能反映了应用布美他尼 1 周后容量减少,引起近曲小管钠重吸收增加。目前暂无研究评估该协同作用是否可改善 HF 患者的 DR。

2.2.5 小剂量多巴胺

小剂量多巴胺[< 3 μg/(kg·min)]选择性作用于肾脏多巴胺受体,引起肾血管舒张,增加肾血流量,进而增强利尿效果。但多数研究^[29]发现多巴胺在血压

正常的 AHF 患者中没有作用,考虑到其理论上的好处,临床上它可作为 HF 合并 DR 的最后手段。

2.2.6 人血白蛋白

理论上讲,白蛋白可增强袢利尿剂的输送,并促进体液重新分布进而增加肾脏排尿,但其对 HF 有益的研究很少,袢利尿剂和白蛋白联合用药仍存在争议。Lai 等^[30]通过回顾性研究评估了同时接受静脉袢利尿剂和白蛋白治疗的 276 例 HF 患者,结果发现,初始血清白蛋白水平与住院时间延长相关,而与 72 h 尿量无相关性。白蛋白和呋塞米联合用药可改善利尿反应的效果在 AHF 中也得到了临床验证^[31],由于缺乏对照组,需开展更大规模的随机对照试验,以明确白蛋白在静脉袢利尿剂治疗 HF 患者中的利尿作用。

2.2.7 HSS

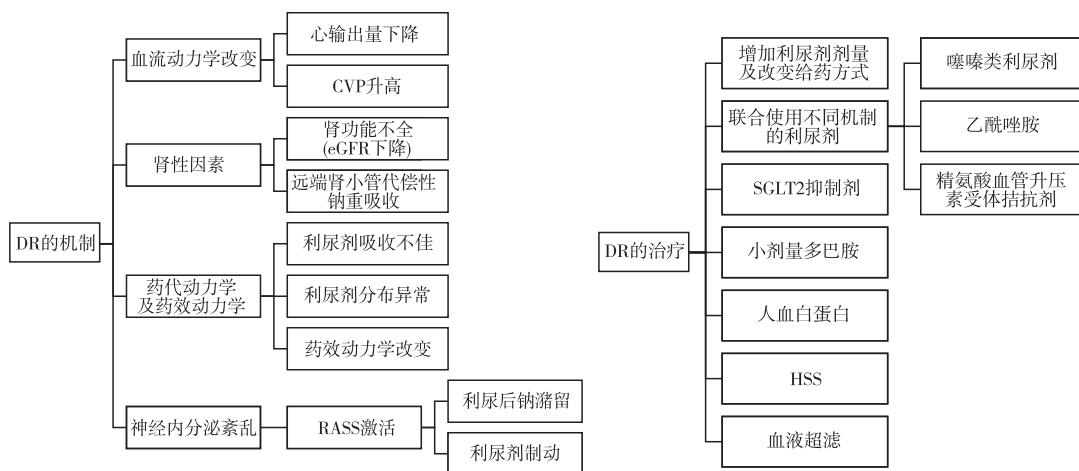
HSS 通过渗透作用将肾间质中的自由水“拉”入肾血管,增加肾血流量,改善髓袢的钠转运,从而恢复部分袢利尿剂的作用。Griffin 等^[32]通过回顾性分析探讨 HSS 治疗难治性 ADHF 的安全性和有效性,结果显示 HSS 显著增加总尿量,减轻体重,期间每增加 1 倍利尿剂剂量,尿量也随之增加,且未发现严重不良反应。Diaz-Arocutipa 等^[33]通过荟萃分析 10 项随机对照试验,共计 3 013 例患者,评估了 HSS 联合呋塞米治疗 ADHF 患者的效果,发现与单用呋塞米相比,联合用药组可显著增加尿量和尿钠排泄量、减轻体重、降低血清肌酐和脑钠肽水平、缩短住院时间。

2.2.8 血液超滤

血液超滤主要是通过跨膜压力差将血浆中的水分分离出来的一种物理方法。国内外的指南或共识^[34-35]均推荐有明显的容量超负荷且常规利尿剂治疗效果不佳的 HF 患者需进行超滤治疗,以快速缓解淤血症状和液体潴留。回顾性分析^[36-37] HF 伴 DR 的患者发现,与标准利尿治疗相比,超滤治疗 48 h 的患者液体排出更多,体重下降更明显,住院时间也明显缩短,出院时超滤组 eGFR 改善、对利尿剂需求量减少,而常规治疗组患者肾功能恶化,并且在 90 d 的随访期内急诊就诊次数增加。目前仍缺乏前瞻性研究评估超滤血液应用时机等。但血液超滤脱水存在增加感染、出血、贫血和血小板减少症等并发症,需慎重选择。

3 结语

DR 是 HF 患者预后不良的独立危险因素,其机制与治疗总结见图 1,其病理生理学复杂多样,如何减少 DR 目前仍存在挑战。在 HF 治疗过程中,个体化分析 DR 的发生机制,实时评估,并提前预警,采用及时有效的措施进行预防和干预,对有效治疗 HF、减少不良反应的发生、改善预后至关重要。目前临床上 DR 的治疗方法虽然有很多,但因其病理生理学机制的复杂性,仍有很多 AHF 患者未能避免或减轻,亟待科学研究不断深入,带来更多新的突破和进展,为 HF 合并 DR 的患者提供更有效的治疗方案。



注:SGLT2,钠-葡萄糖共转运蛋白 2。

图 1 DR 的机制与治疗

参考文献

- [1] Guo L, Fu B, Liu Y, et al. Diuretic resistance in patients with kidney disease: challenges and opportunities[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157:114058.
- [2] 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.
- [3] Rahman R, Paz P, Elmassy M, et al. Diuretic resistance in heart failure[J].

- Cardiol Rev*, 2021, 29(2):73-81.
- [4] 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.
- [5] Kim JA, Wu L, Rodriguez M, et al. Recent developments in the evaluation and management of cardiorenal syndrome: a comprehensive review[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(3):101509.
- [6] 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.
- [7] Cox ZL, Rao VS, Testani JM. Classic and novel mechanisms of diuretic resistance in cardiorenal syndrome[J]. *Kidney360*, 2022, 3(5):954-967.
- [8] Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, et al. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11):3414-3424.
- [9] Brater DC, Seiwel R, Anderson S, et al. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure[J]. *Kidney Int*, 1982, 22(2):171-176.
- [10] Aronson D. The complexity of diuretic resistance[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(8):1023-1026.
- [11] Cuthbert JJ, Bhandari S, Clark AL. Hypochloreaemia in patients with heart failure: causes and consequences[J]. *Cardiol Ther*, 2020, 9(2):333-347.
- [12] 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.
- [13] Shah N, Madanieh R, Alkan M, et al. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2017, 11(10):271-278.
- [14] Jardim SI, Ramos Dos Santos L, Araújo I, et al. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 37(11):935-945.
- [15] Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(10):1064-1069.
- [16] Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database [J]. *J Card Fail*, 2007, 13(6):422-430.
- [17] Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20):1964-1975.
- [18] Cox ZL, Siddiqi HK, Stevenson LW, et al. Randomized controlled trial of urine chemistry guided acute heart failure treatment (ESCALATE): rationale and design[J]. *Am Heart J*, 2023, 265:121-131.
- [19] Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56:1527-1534.
- [20] Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(5):411-421.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Malik BA, Nnodebe I, Fayaz A, et al. Effect of acetazolamide as add-on diuretic therapy in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *Cureus*, 2023, 15(4):e37792.
- [24] Nakanishi H, Kurosaki M, Hosokawa T, et al. Urinary excretion of the water channel aquaporin 2 correlated with the pharmacological effect of tolvaptan in cirrhotic patients with ascites[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(6):620-627.
- [25] Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment—Results from the K-STAR Study [J]. *Circ J*, 2017, 82(1):159-167.
- [26] Wang C, Xiong B, Cai L, et al. Effects of tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):164.
- [27] Herrington WG, Savarese G, Haynes R, et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8):1260-1275.
- [28] Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, et al. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(4):e007046.
- [29] Bowman BN, Nawarskas JJ, Anderson JR. Treating diuretic resistance: an overview [J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24(5):256-260.
- [30] Lai M, Lam JC, Radosevich JJ, et al. Levels of albumin and impact on loop diuretic and albumin co-administration in heart failure [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 83(3):271-275.
- [31] Fernandes J, Costa R, Guerreiro R, et al. Co-administration of albumin and furosemide in acute heart failure with diuretics resistance [J]. *Acta Med Port*, 2023, 36(3):193-201.
- [32] 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.
- [33] Diaz-Arocutipa C, Denegri-Galvan J, Vicent L, et al. The added value of hypertonic saline solution to furosemide monotherapy in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(8):853-865.
- [34] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3627-3639.
- [35] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.
- [36] Teo LY, Lim CP, Neo CL, et al. Ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance: an Asian centre's experience [J]. *Singapore Med J*, 2016, 57(7):378-383.
- [37] López-Vilella R, Guerrero Cervera B, Sánchez-Lázaro I, et al. Therapeutic approach in heart failure with poor diuretic response: peripheral ultrafiltration vs. conventional treatment [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(4):2290-2297.

收稿日期:2024-02-08