

心力衰竭患者利尿剂抵抗的机制及治疗进展

袁巧萌 亢庆军* 杨静 杨霞 吴秋菊

中国人民解放军中部战区总医院 湖北武汉 430060

摘要：利尿剂是心力衰竭患者水钠潴留时的首选治疗。利尿剂抵抗表现为对利尿剂的反应减低甚至完全失效，是治疗过程中常见的一大临床难题，常常导致住院期间患者的病情恶化，同时导致患者的住院时间延长、病死率和再住院率增加。利尿剂抵抗是当前重要的研究内容，本文将从利尿剂抵抗的机制、治疗方法及进展等方面进行综述，为临床利尿剂的治疗提供帮助。

关键词：利尿剂抵抗；心力衰竭；发病机制；治疗方法；研究进展；综述

引言

随着高血压、慢性心力衰竭（HF，Heart Failure）患病率的逐年增加，心血管疾病已经成为全球最常见的死亡原因^[1]。HF影响中国近450万人，且随年龄的增加患病率成倍上升^[2]，HF患者常常因充血水肿症状住院，而袪利尿剂是治疗心力衰竭患者的基石，在90%的心衰患者中使用^[3]。如何正确地使用利尿剂，减少或避免利尿剂抵抗的发生，这些是值得高度关注的临床问题。

1 利尿剂抵抗的定义

“利尿剂抵抗”在临床上通常表现为在使用足量的袪利尿剂后，患者的水钠潴留等症状的改善未达到理想状态。这一现象影响着30%慢性心力衰竭患者，且与心衰患者死亡率升高独立相关^[4]。利尿剂抵抗还可能导致患者的肾功能恶化，反复住院^[5]。利尿剂抵抗常见的定性定义是“在给予心衰患者足量袪利尿剂后，仍然无法治疗的充血或水肿^[4]。”而定量的定义中常见的是“使用袪利尿剂后，钠排泄分数低于0.2%”^[7]。在临床实践中，体重和体液平衡的变化是评估利尿剂抵抗的主要指标^[8]。

此外，尿钠浓度、利尿效率等也是值得关注的预测指标。尿钠浓度是通过在患者静脉袪利尿剂给药后1-2小时收集的尿样，预测袪利尿剂6小时利尿剂持续时间的总钠排泄量^[9,10]。利尿率的定义是“急性失代偿性心衰患者在住院期间，每毫克袪利尿剂对应的净体液损失^[11]。”但以上指标都受到实验体量与人群的限制，需要更大范围的队列研究对其价值加以验证。

2 利尿剂抵抗的机制

心衰患者利尿剂抵抗的机制不仅取决于药代动力学变化，还受到肾单位内的结构功能变化的制约，肾单位结构相关的研究是未来的重点。本文按解剖与组织结构顺序，从尿量的饮食影响，到肾前的药物吸收、药物运输，到肾单位的数量、结构对当前研究进行了逐一的综述。

2.1 饮食因素

过去的研究认为对于利尿剂抵抗的患者，每日钠摄入量应小于利尿剂导致的钠丢失量^[12]。因为研究表明在饮食依从性差的患者中，袪利尿剂虽然能诱导明显的钠尿，但很快会出现强烈的钠重吸收，从而导致利尿失败^[13]。但对于心衰患者而言，严格的限钠饮食会加剧血容量的降低，激活醛固酮-肾素-血管紧张素系统（RAAS），促进肾脏对钠的重吸收，同时减少了肾小球滤过率，进而导致利尿剂抵抗^[14]，故而限钠饮食在利尿剂抵抗的机制中的具体作用有待进一步研究^[15]。

2.2 药物吸收障碍

贝瑞特等人证明^[16]，充血性心衰患者口服利尿剂后达到体液稳态的时间增加。这可能是严重心力衰竭患者胃肠道的粘膜水肿导致的。胃肠道的水肿，会影响口服利尿剂的吸收，进而出现利尿剂抵抗现象。

2.3 药物运输障碍

慢性心力衰竭患者常并发心肾综合征（CRS，cardiorenal syndrome），导致肾功能恶化和利尿剂抵抗。从病理生理学的角度，可以通过改变的血流动力学、激素失调和氧化应激三者的相互作用来解释。当患者充血性心力衰竭

时，升高的中心静脉压会直接损害肾血流量和肾灌注压。当肾血流量降至肾自动调节阈值以下时，肾灌注压变得直接依赖于压力，CVP的继续增加会导致肾微循环中进行性液体外渗。肾间质压升高导致肾实质缺氧和肾小管功能障碍，激活RAAS而高度的神经激素激活会导致肾小球前血管收缩并降低肾小球滤过率，从而降低肾脏对利尿剂的反应^[17]。

慢性肾病所致的肾单位损失也是机制之一。因为肾血流量与肾单位质量成正比，对利尿剂的绝对反应仍然受到肾单位数量的限制，肾单位受损减少了绝对利尿的量^[18]。

进入血液的呋塞米95%以上与白蛋白结合，有研究认为外源性白蛋白可以增加利尿剂向肾脏的输送，故而低蛋白血症会导致利尿剂抵抗。但是通过比较两项心衰的实验，研究发现基线血清白蛋白浓度与体重减轻、利尿效率或水肿减轻之间没有关联^[19]。此外，2019年的一项队列研究也显示^[20]，血清白蛋白水平的高低与利尿效率并不相关联。以上研究表明，低蛋白血症可能与利尿剂抵抗的机制无关。

2.4 近曲小管的重吸收

原尿中钠离子在肾小管和集合管中被重吸收99%以上，其中近曲小管重新吸收约60%左右。继发于HF的肾血流量减少和肾淋巴流量增加可能会将过滤后的钠重吸收百分比增加至75%。以后还需要进一步的研究来量化近曲小管对利尿剂抵抗的作用^[21]。

2.5 髓袢管腔内的药代学因素与药效学因素

呋塞米首先通过有机阴离子转运蛋白被近端细胞摄取并分泌到髓袢管腔中，然后通过选择性阻断髓袢升支管腔表面的Na-K-2Cl转运蛋白来发挥作用。在充血性心力衰竭的患者中，肾功能损害导致内源性的有机阴离子积累，有机阴离子通过与有机阴离子转运体(OAT)结合而与袢利尿剂竞争分泌，进而导致袢利尿剂的管内浓度降低，利尿剂抵抗^[5]。

袢利尿剂的剂量反应曲线取对数形式时呈S型曲线，具有阈剂量和反应上限。由于静脉注射袢利尿剂的半衰期很短(约1-2小时)，尿中浓度迅速降至阈剂量以下，作用持续时间很少超过6小时。传统的每日两次给药产生的利尿剂浓度在一天内的大部分时间低于利尿剂阈值，进而导致代偿性钠重吸收，产生利尿剂抵抗^[22]。

利尿剂抵抗也可能由利尿剂与药物相互作用引起，例如非甾体抗炎药(NSAIDs, Non-steroidal Anti-inflammatory

Drugs)。在严重的心衰患者中，前列腺素有助于维持肾脏灌注并促进盐和水的排泄，NSAIDs能抑制体内环氧化酶的活性，减少局部组织前列腺素的生物合成，进而导致利尿剂抵抗。此外酸性的NSAIDs，可与酸性的袢利尿剂竞争近曲小管有机酸分泌途径，导致袢利尿剂浓度不足，产生利尿剂抵抗^[23]。

2.6 远端肾小管肥大和功能亢进

动物实验表明，长期使用袢利尿剂会使远曲小管持续受到高钠刺激，进而导致远曲小管的肥大和功能亢进。Na等人使用免疫印迹法证明了在连续使用袢和噻嗪类利尿剂治疗后，髓袢升段、远曲小管和集合管中钠通道蛋白增殖，出现功能亢进^[24]。对急性心力衰竭(AHF, acute heart failure)患者的少量研究也表明，离开髓袢的钠离子66%在远端小管被重吸收，是利尿剂抵抗的主要原因。对于这种情况增加袢利尿剂的用量是无效的，需要采取联用其他药物的方法^[25]。

3 治疗方法及进展

以下讨论建立在利尿剂抵抗的患者血流动力学稳定且血容量充足的假设上，临床医生首先应该排除假耐药性的原因，如以上提到的药物相互作用、尿路梗阻或全身血容量正常但伴有继发于淋巴水肿或低蛋白血症的水肿。

3.1 一般治疗

控制利尿剂抵抗的第一步是确定膳食盐摄入量是否受到限制。高盐饮食时，利尿后盐和水潴留会完全抵消利尿效果。测量24小时尿钠排泄量有助于评估钠摄入量。心衰急性发作伴有容量负荷过重的患者，要限制钠摄入<2g/d。但是两项最新的针对心衰患者的研究表明，静脉注射呋塞米时，加用高渗盐水溶液治疗效果会更好^[15]，故而不主张严格限制钠摄入和将限钠应用到轻度或稳定期心衰患者，对于严重低钠血症(血钠<130mmol/L)患者水摄入量应<2L/d^[26]。

3.2 调整利尿剂的给药方式

对于可能是肠道水肿等原因导致利尿药物吸收障碍的患者，可以将口服给药改成静脉注射。推荐静脉推注联合持续静脉滴注^[26]。

皮下注射也是一个值得关注的方法，它使患者既不需要放置静脉输液管又可以减少相关费用，并能够在家中控制患者的水钠储留的症状。有研究表明^[27]，皮下注射的给药

方式经过药物改良可以避免诱发皮肤反应，且与另外两种方法产生的利尿效果没有显著差异，但目前还需要大型随机对照研究的验证。

3.3 提升利尿剂剂量和频率

利尿剂的剂量和频率在针对利尿剂抵抗的治疗中都要重视，首先考虑增大剂量，保证髓袢腔内药物浓度能有效地达到利尿剂“阈剂量”。然后应该考虑以更高的频率使用静脉注射或静脉泵入利尿剂来克服频率不足导致的利尿剂抵抗，以达到预期的利尿效果^[22]。

3.4 噻嗪类药物序贯肾单位阻滞

鉴于远端小管的抵抗是大多数 AHF 患者利尿剂抵抗的主要机制，使用了足量的袢利尿剂，充血性心力衰竭如果没有改善，应该联合使用噻嗪类（或噻嗪样药物）进行“连续肾封锁”。美托拉宗因为对近端小管有作用，被认为优于其他噻嗪类药物，但即使是在低肾小球滤过率的人群中的实验，也没有确凿的证据支持这种看法。^[28]“连续肾封锁”时都需要仔细监测电解质异常、肾功能，及时预防可能出现的低氯血症、低钾血症或低钠血症^[29]。

3.5 血管加压素-2受体拮抗剂

血管加压素-2受体拮抗剂已在 AHF 中得到广泛研究。早期试验证明^[30]，托伐普坦不会导致死亡率上升或低钠血症。我国 2018 年心力衰竭指南推荐托伐普坦用于常规利尿疗效不佳、高容低钠血症或伴肾功损害的 HF 治疗。最近的研究表明，血管加压素-2受体拮抗剂通过阻断集合管中血管加压素介导的水通道蛋白通道发挥利尿作用，单独使用时能使尿量增多，改善心衰症状和体征。目前尚没有描述利尿剂抵抗的患者采取托伐普坦与大剂量袢利尿剂联合使用时的利尿反应^[31]。

3.6 盐皮质激素受体拮抗剂

盐皮质激素受体拮抗剂可以影响远端小管末端和集合管，但是鉴于与噻嗪类药物的作用部位相比，该部位重吸收的能力较低，因此认为这些药物与袢利尿剂联合使用不太可能提供优异的利尿作用。但是有研究表明醛固酮拮抗剂可降低射血分数下降的心力衰竭患者的死亡率和住院率。该药物涉及到利尿剂抵抗的研究较少，是一个等待开发的领域^[32]。

3.7 近曲小管阻断剂

乙酰唑胺具有许多利尿作用，包括增加向致密斑的盐

分输送，减少神经激素的激活，阻断近端小管碳酸氢钠的重吸收等。一项研究表明，它可以使心衰患者的利尿反应增强。目前正在 ADVOR 试验中对乙酰唑胺与静脉袢利尿剂联合进行研究^[33]，当采用了“连续肾封锁”，而利尿剂抵抗持续存在时，加用乙酰唑胺可能是一个有效的方法。

钠葡萄糖同向转运体 2 抑制剂（SGLT-2i）可以同时增加近曲小管尿钠和尿葡萄糖的量并可能可以持续利尿。在急性失代偿性心衰的病例中，SGLT-2i 增加了尿量，改善了患者的预后^[34]。目前还需要更大规模的研究来证明其临床效用。

3.8 超滤

2013 年美国心脏病学会基金会 / 美国心脏协会工作组指南推荐超滤作为对药物治疗无反应的难治性充血患者的一种可能的治疗选择^[35]。超滤可通过机械性等渗性脱水改善钠水潴留，研究显示通过超滤治疗射血分数降低伴利尿剂抵抗的心衰患者，可使其体重迅速降低，肺内淤水水肿减轻，呼吸困难得到迅速有效的缓解，而常规治疗则达不到此疗效^[36]。故而超滤被认为是治疗充血性心力衰竭患者的利尿剂治疗的替代方法。我国 2018 年心力衰竭指南推荐超滤作为高容量负荷且存在利尿剂抵抗的心衰患者的 II a 类治疗。

4 结语

利尿剂抵抗的机制很多，其中药物的剂量反应曲线和远端小管的功能亢进是主要的机制，近端小管在利尿剂抵抗中的作用也值得进一步研究。在排除饮食以及药物代谢因素后，根据利尿剂反应的特点优化袢利尿剂方案是主要的治疗策略，其次是联合使用噻嗪类药物进行“连续肾阻断”，此外托伐普坦作为推荐方法也应该考虑。与 SGLT2i、乙酰唑胺等联用等方法，作为新的利尿剂组合策略还需要进一步研究。终末期心衰患者的利尿剂抵抗应考虑超滤治疗。

参考文献：

- [1] WANG H. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380(9859):p. 2071–94.
- [2] 王宙. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(08):p. 1022–1024.
- [3] 王华. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状

- [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11).
- [4]GUPTA R, TESTANI J, COLLINS S. Diuretic Resistance in Heart Failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2019, 16(2):p. 57–66.
- [5]RAHMAN R. Diuretic Resistance in Heart Failure [J]. *Cardiology in Review*, 2021, 29(2):p. 73–81.
- [6] 马妍. 慢性心力衰竭利尿剂抵抗的发病机制与治疗进展 [J]. *世界中医药*:p. 1–10.
- [7]KNAUF H, MUTSCHLER E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29(3):p. 367–72.
- [8]BENJAMIN E J. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10):p. E56–E528.
- [9]BIEGUS J. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):p. 2597–602.
- [10]TESTANI J M. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1):p. e002370.
- [11]TESTANI J M. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(2):p. 261–70.
- [12]DE BRUYNE L K M. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure [J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2003, 79(931):p. 268–71.
- [13]WILCOX C S, TESTANI J M, PITT B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure [J]. *Hypertension*, 2020, 76(4):p. 1045–54.
- [14]COSTANZO M R. Hypertonic Saline: The Genesis of the Exodus of Fluid in Heart Failure? * [J]. *JACC: Heart Failure*, 2020, 8(3):p. 209–11.
- [15]KHAN M S, JONES D W, BUTLER J. Salt, No Salt, or Less Salt for Patients With Heart Failure? [J]. *American Journal of Medicine*, 2020, 133(1):p. 32–8.
- [16]BRATER D C. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure [J]. *Kidney Int*, 1982, 22(2):p. 171–6.
- [17]GUAZZI M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung–right heart–kidney interaction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(6):p. 379–84.
- [18]ROSE H J, O’ MALLEY K, PRUITT A W. Depression of renal clearance of furosemide in man by azotemia [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 21(2):p. 141–6.
- [19]GRODIN J L. Clinical Implications of Serum Albumin Levels in Acute Heart Failure: Insights From DOSE–AHF and ROSE–AHF [J]. *J Card Fail*, 2016, 22(11):p. 884–90.
- [20]CHAROKOPOS A. Serum and Urine Albumin and Response to Loop Diuretics in Heart Failure [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(5):p. 712–8.
- [21]MULLENS W. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(24):p. 1872–82.
- [22]COX Z L, TESTANI J M. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure [J]. *Heart Failure Reviews*, 2020, 25(1):p. 133–45.
- [23]HALL D. Controversies in heart failure. Are beneficial effects of angiotensin–converting enzyme inhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? [J]. *Cardiol Clin*, 2001, 19(4):p. 597–603.
- [24]NA K Y. Upregulation of Na⁺ transporter abundances in response to chronic thiazide or loop diuretic treatment in rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(1):p. F133–43.
- [25]RAO V S. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11):p. 3414–24.
- [26] 王华, 梁延春. 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):p. 760–89.
- [27]AFARI M E. Subcutaneous furosemide for the treatment of heart failure: a state–of–the art review [J]. *Heart Failure Reviews*, 2019, 24(3):p. 309–13.
- [28]JENTZER J C, DEWALD T A, HERNANDEZ A F. Combination of Loop Diuretics With Thiazide–Type Diuretics in Heart Failure [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 56(19):p. 1527–34.
- [29]BRISCO–BACIK M A. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High–Dose Loop Diuretics in

Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(18):p. e009149.

[30]KONSTAM M A. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial [J]. Jama, 2007, 297(12):p. 1319–31.

[31] 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, (04):p. 196–7–8–9–200–1–2–3–4–5–6–7–8–9–10–11–12–13–14–15–16–17–18–19–20–21–22–23–24–25.

[32]BUTLER J. Rationale and Design of the ATHENA-HF Trial: Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(9):p. 726–35.

[33]MULLENS W. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(11):p. 1591–600.

[34]GRIFFIN M. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors

as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series [J]. Esc Heart Failure, 2020, 7(4):p. 1966–71.

[35]YANCY C W. 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):p. e147–239.

[36]SHEN X L. Safety and efficacy of ultrafiltration on heart failure patients with reduced ejection fraction and diuretic resistance: results from a single-center randomized controlled trial [J]. Zhonghua xin xue guan bing za zhi, 2021, 49(4):p. 340–4.

作者简介:

袁巧萌(1993—),女,汉族,湖北宜都,研究生学历,中部战区总医院,医师,肾脏病科。

通讯作者:亢庆军(1991—),男,土家族,贵州铜仁,本科,中部战区总医院,医师,急诊外科。