

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.11.020

文章编号: 1005-8982(2020)11-0092-06

## 托伐普坦治疗急性充血性心力衰竭合并慢性肾功能不全的临床疗效研究

易善婷, 陈琳琳, 王小芳

(郑州大学第一附属医院 心内科, 河南 郑州 450052)

**摘要:** **目的** 探讨托伐普坦治疗急性充血性心力衰竭合并慢性肾功能不全的临床疗效。 **方法** 回顾性分析2018年8月—2019年5月郑州大学第一附属医院心内科重症监护室98例患者的临床资料, 根据是否服用托伐普坦分为托伐普坦组(47例)和对照组(51例)。托伐普坦组在对照组治疗方案上加服托伐普坦, 剂量为7.5~15.0 mg/d, 1次/d。比较治疗前、治疗后1周和1个月心功能、肾功能、电解质等指标的变化; 评估两组患者肾功能恶化情况。 **结果** 两组不同时间点的NT-proBNP水平有差异( $P < 0.05$ ), 两组NT-proBNP水平无差异( $P > 0.05$ ), 两组NT-proBNP水平随时间变化趋势有差异( $P < 0.05$ ); 两组不同时间点的血清钠水平有差异( $P < 0.05$ ), 两组血清钠水平无差异( $P > 0.05$ ), 两组血清钠水平随时间变化趋势有差异( $P < 0.05$ ); 两组不同时间点的血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、胱抑素C(CysC)水平有差异( $P < 0.05$ ), 两组BUN、Scr、GFR、 $\beta_2$ -MG、CysC水平无差异( $P > 0.05$ ), 两组BUN、Scr、GFR、 $\beta_2$ -MG、CysC水平随时间变化趋势有差异( $P < 0.05$ )。 **结论** 托伐普坦能有效改善充血性心力衰竭患者体内的液体潴留, 纠正心力衰竭及低钠血症, 同时不引起肾功能的恶化, 具有肾保护作用。

**关键词:** 充血性心力衰竭; 慢性肾功能不全; 托伐普坦

**中图分类号:** R541.61

**文献标识码:** A

## Clinical efficacy of tolvaptan in patients with acute congestive heart failure complicated with chronic kidney disease

Shan-ting Yi, Lin-lin Chen, Xiao-fang Wang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of tolvaptan in patient who have acute congestive heart failure (ACHF) complicated with chronic kidney disease (CKD). **Method** A total of 98 patients in the Cardiovascular Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, were enrolled. They were divided into the tolvaptan group (47 cases) and the control group (51 cases) according to whether or not to take tolvaptan. The tolvaptan was treated with tolvaptan additionally at a dose of 7.5 to 15 mg/day, once daily, compared with the control group. The cardiac function, renal function, electrolytes and other indicators were used to be compared between the two groups, before the treatment and 1 week, 1 month after the treatment. Renal function worsening was assessed in both groups. **Result** After 1 week and 1 month of treatment, there were differences in NT-proBNP levels between the two groups at different time points ( $P < 0.05$ ), and there was no difference in the basic NT-proBNP levels between the two groups ( $P < 0.05$ ). The change trend of NT-proBNP levels in the tolvaptan group over time was different from the control group ( $P < 0.05$ ); there were differences in serum sodium levels between the

收稿日期: 2019-12-12

[通信作者] 王小芳, E-mail: fangwx79114@126.com

two groups at different time points ( $P < 0.05$ ), and there was no difference in basal serum sodium levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was a difference in the changes in serum sodium levels between the two groups over time ( $P < 0.05$ ); results of changes in renal function: there were differences in BUN, Scr, GFR,  $\beta_2$  microglobulin and cystatin C levels between the two groups at different time points ( $P < 0.05$ ); the basic levels of BUN, Scr, GFR,  $\beta_2$  microglobulin, and cystatin C were not different between the two groups ( $P > 0.05$ ); the changes in BUN, Scr, GFR,  $\beta_2$  microglobulin, and cystatin C levels over time between the two groups were different ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tolvaptan can effectively improve fluid retention of congestive heart failure, and also can ameliorate heart failure and hyponatremia, meanwhile it doesn't worsen renal function and protect the kidney.

**Keyword:** heart failure, congestive; renal dysfunction, chronic; Tolvaptan

心力衰竭 (heart failure, HF) (以下简称心衰) 是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段, 病死率和再住院率居高不下<sup>[1]</sup>, 2003 年的流行病学调查显示, 我国 35 ~ 74 岁成人心衰患病率为 0.9%<sup>[2]</sup>。CHINA-HF 研究<sup>[3]</sup>显示, 住院心衰患者的病死率为 4.1%。因此, 心衰的治疗仍然任重而道远。而在所有治疗药物中, 袢利尿剂是治疗心衰的基石, 其通过阻断髓袢升支粗段上的 Na-K-2Cl 转运体快速利尿, 但可引起电解质失衡、利尿剂抵抗及肾功能恶化<sup>[4-5]</sup>, 肾功能恶化率随着利尿剂剂量的增加而上升, 对急性充血性心衰产生不利影响<sup>[6]</sup>。

托伐普坦是一种精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂, 一种新型利尿剂, 其阻断精氨酸加压素 (AVP) - 水通道蛋白 -2 通路, 选择性地抑制 AVP 与肾集合管 V2 受体的结合, 抑制肾脏对自由水的重吸收, 促进尿中自由水的排泄<sup>[7-8]</sup>, 从而提高利尿的效果。其已成为治疗心衰时液体潴留的有效方法<sup>[9]</sup>。本研究旨在观察托伐普坦对急性充血性心衰合并肾功能不全的心肾功能、血钠水平的变化。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 8 月—2019 年 5 月郑州大学第一附属医院心内科重症监护室收治的 98 例急性充血性心衰合并慢性肾功能不全患者的临床资料。心衰诊断标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[10]</sup>。各种原因引起的肾小球滤过率下降 [ $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 超过 3 个月诊断为慢性肾功能不全。纳入标准: 入院时心功能 III、IV 级 (New York 分级) 的心衰伴慢性肾功能不全, 并伴有不同程度的低钠血症的患者; 排除标准: ①急性冠脉综合征、血压过低、心源性休克患者; ②对托伐普坦过敏者; ③严重肾功能不全规律透析患者; ④右心衰患者; ⑤甲状腺功能

亢进症、甲状腺功能减退症患者; ⑥恶性肿瘤疾病患者。根据是否服用托伐普坦分为托伐普坦组 (47 例) 和对照组 (51 例)。对照组治疗采用标准心衰的治疗方案, 托伐普坦组在对照组治疗方案基础上服用托伐普坦, 剂量为 7.5 ~ 15.0 mg/d, 1 次/d。

### 1.2 观察指标

收集患者一般临床资料, 包括性别、年龄、基础疾病、基础用药, 入院时心功能分级、血压、心率, 以及 1 周内袢利尿剂平均使用剂量; 实验室数据包括入院时、治疗 1 周及 1 个月后的血清肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN)、 $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、胱抑素 C (CysC)、NT-proBNP、血清钠、血清钾; 检查指标包括入院时、治疗 1 周及 1 个月后的左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVDd)。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验或重复测量设计的方差分析, 计数资料以构成比或率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者的性别、年龄、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、心率 (HR)、心功能分级、既往病史构成比、常规口服药物比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者心功能、电解质指标的比较

两组心功能、电解质指标的比较, 采用重复测量设计的方差分析。NT-proBNP 水平: ①不同时间点的 NT-proBNP 水平有差异 ( $F = 17.527, P = 0.000$ ); ②两组 NT-proBNP 水平无差异 ( $F = 0.076, P = 0.784$ ); ③两组 NT-proBNP 水平随时间变化趋势有差异 ( $F =$

9.423,  $P=0.003$ )。LVEF、LVDd 水平: ①不同时间点的 LVEF、LVDd 水平无差异 ( $F=1.241$  和  $0.711$ ,  $P=0.268$  和  $0.494$ ); ②两组 LVEF、LVDd 水平无差异 ( $F=0.008$  和  $0.000$ ,  $P=0.930$  和  $0.992$ ); ③ 两组 LVEF、LVDd 水平随时间变化趋势无差异 ( $F=2.062$  和  $1.435$ ,  $P=0.154$  和  $0.234$ )。血清钠水平: ①不同时间点的血清钠水平有差异 ( $F=110.365$ ,  $P=0.000$ ); ②两组血清钠水平无差异 ( $F=0.274$ ,  $P=0.602$ ); ③两组血清钠水平随时间变化趋势有差异 ( $F=13.964$ ,  $P=0.000$ )。血清钾水平: ①不同时间点的血清钾水平无差异 ( $F=0.526$ ,  $P=0.430$ ); ②两组血清钾水平无差异 ( $F=0.563$ ,  $P=0.455$ ); ③两组血清钾水平随时间变化趋势无差异

( $F=0.399$ ,  $P=0.672$ )。见表 2 ~ 6。

### 2.3 两组患者肾功能指标的比较

两组肾功能指标的比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 BUN、Scr、GFR、 $\beta_2$ -MG 及 CysC 水平均有差异 ( $F=13.870$ 、 $46.114$ 、 $6.379$ 、 $42.892$  和  $27.740$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.003$ 、 $0.000$  和  $0.000$ )。②两组 BUN、Scr、GFR、 $\beta_2$ -MG 及 CysC 水平无差异 ( $F=2.080$ 、 $0.042$ 、 $0.580$ 、 $1.511$  和  $0.242$ ,  $P=0.153$ 、 $0.839$ 、 $0.448$ 、 $0.222$  和  $0.624$ )。③ 两组 BUN、Scr、GFR、 $\beta_2$ -MG 及 CysC 水平随时间变化趋势有差异 ( $F=39.665$ 、 $8.372$ 、 $10.344$ 、 $8.777$  和  $6.653$ ,  $P=0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.000$  和  $0.012$ )。见表 7 ~ 11。

表 1 两组患者一般临床资料的比较

| 组别           | n  | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ ) | DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ ) | HR/(次/min, $\bar{x} \pm s$ ) | New York 分级 (Ⅲ/Ⅳ级) 例(%) | 高血压病 例(%) |
|--------------|----|-------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------|
| 托伐普坦组        | 47 | 32/15 | 67.70 ± 13.01            | 127.66 ± 32.17               | 77.66 ± 18.88                | 94.32 ± 24.57                | 9 (19.1) / 38 (80.9)    | 25 (53.2) |
| 对照组          | 51 | 37/14 | 63.12 ± 12.32            | 136.16 ± 31.66               | 79.84 ± 20.55                | 93.16 ± 23.38                | 14 (27.5) / 37 (72.5)   | 35 (68.6) |
| $\chi^2/t$ 值 |    | 0.234 | 1.792                    | 1.317                        | 0.546                        | 0.24                         | 0.939                   | 2.455     |
| P 值          |    | 0.629 | 0.076                    | 0.127                        | 0.541                        | 0.811                        | 0.333                   | 0.117     |

| 组别           | 既往经皮冠状动脉介入术史 例(%) | 既往冠状动脉旁路移植术史 例(%) | 糖尿病 例(%)  | 瓣膜性心脏病 例(%) | 扩张性心肌病 例(%) | 缺血性心肌病 例(%) | 心律失常 例(%) |
|--------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 托伐普坦组        | 7 (14.9)          | 2 (4.3)           | 18 (35.3) | 11 (23.4)   | 12 (25.5)   | 21 (44.7)   | 22 (46.8) |
| 对照组          | 7 (13.7)          | 2 (3.9)           | 27 (52.9) | 6 (11.8)    | 12 (23.5)   | 21 (41.2)   | 23 (45.1) |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.027             | 0.007             | 2.112     | 2.311       | 0.053       | 0.123       | 0.029     |
| P 值          | 0.869             | 0.934             | 0.146     | 0.128       | 0.818       | 0.726       | 0.865     |

| 组别           | CKD 分级 3/4/5 例 | 7 d 祥利利尿剂平均剂量 / (mg/d, $\bar{x} \pm s$ ) | 基础用药 例(%)                    |               |           |           |
|--------------|----------------|--|------------------------------|---------------|-----------|-----------|
|              |                |  | 血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 | $\beta$ 受体阻滞剂 | 钙离子拮抗剂    | 抗心律失常药物   |
| 托伐普坦组        | 1 933/9/5      | 45.20 ± 22.83                            | 10 (21.3)                    | 33 (70.2)     | 7 (14.9)  | 15 (31.9) |
| 对照组          | 1 932/11/8     | 38.43 ± 21.29                            | 16 (31.4)                    | 40 (78.4)     | 15 (29.4) | 14 (27.5) |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.203          | 1.301                                    | 1.279                        | 0.869         | 2.961     | 0.234     |
| P 值          | 0.689          | 0.132                                    | 0.258                        | 0.242         | 0.085     | 0.629     |

| 组别           | 基础用药 例(%) |         |           |           |           |           |
|--------------|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|              | 螺内酯       | 噻嗪类利尿剂  | 沙库巴曲缬沙坦   | 冻干人重组脑钠肽  | 去乙酰毛花甙    | 磷酸二酯酶抑制剂  |
| 托伐普坦组        | 37 (78.7) | 1 (2.1) | 16 (34.0) | 21 (44.7) | 30 (63.8) | 27 (57.4) |
| 对照组          | 38 (74.5) | 2 (3.9) | 13 (25.5) | 17 (33.3) | 25 (49.0) | 21 (41.2) |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.242     | 0.265   | 0.859     | 1.327     | 2.179     | 2.591     |
| P 值          | 0.623     | 0.607   | 0.354     | 0.249     | 0.14      | 0.107     |

表 2 两组患者治疗前后 NT-proBNP 比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前                 | 治疗 1 周                            | 治疗 1 个月                         |
|-------|----|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 9 748.25 ± 1 205.52 | 5 689.49 ± 1 816.15 <sup>①②</sup> | 1 346.68 ± 444.84 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 9 680.21 ± 1 239.97 | 6 954.13 ± 1 531.35 <sup>①</sup>  | 2 265.55 ± 692.82 <sup>①</sup>  |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 LVEF 比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前           | 治疗 1 周        | 治疗 1 个月       |
|-------|----|---------------|---------------|---------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 44.06 ± 12.63 | 43.75 ± 12.73 | 45.62 ± 12.26 |
| 对照组   | 51 | 44.73 ± 9.95  | 43.59 ± 10.82 | 44.53 ± 10.24 |

表 4 两组患者治疗前后 LVDd 比较

(mm,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前           | 治疗 1 周        | 治疗 1 个月       |
|-------|----|---------------|---------------|---------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 55.70 ± 15.85 | 57.04 ± 15.66 | 57.23 ± 15.28 |
| 对照组   | 51 | 55.20 ± 11.21 | 57.59 ± 10.33 | 57.28 ± 9.65  |

表 5 两组患者治疗前后血清钠比较

(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前           | 治疗 1 周                      | 治疗 1 个月                     |
|-------|----|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 131.36 ± 2.72 | 139.36 ± 3.25 <sup>①②</sup> | 139.45 ± 2.23 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 131.67 ± 3.02 | 133.71 ± 2.79 <sup>①</sup>  | 133.81 ± 3.47 <sup>①</sup>  |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者治疗前后血清钾比较

(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前         | 治疗 1 周      | 治疗 1 个月     |
|-------|----|-------------|-------------|-------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 4.35 ± 0.76 | 4.42 ± 0.53 | 4.48 ± 0.41 |
| 对照组   | 51 | 4.23 ± 0.79 | 4.33 ± 0.44 | 4.47 ± 0.68 |

表 7 两组患者治疗前后 BUN 比较

(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前          | 治疗 1 周                     | 治疗 1 个月                   |
|-------|----|--------------|----------------------------|---------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 14.33 ± 6.62 | 12.79 ± 4.97 <sup>①②</sup> | 9.86 ± 3.74 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 12.61 ± 5.13 | 14.10 ± 5.58               | 11.51 ± 6.26              |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

表 8 两组患者治疗前后 Scr 比较

( $\mu\text{mol/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前             | 治疗 1 周                       | 治疗 1 个月                      |
|-------|----|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 205.00 ± 86.78  | 171.68 ± 62.29 <sup>①②</sup> | 150.84 ± 48.46 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 208.96 ± 103.78 | 213.60 ± 101.82              | 186.41 ± 91.74               |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

表 9 两组患者治疗前后 GFR 比较

[ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>),  $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别    | n  | 治疗前           | 治疗 1 周                      | 治疗 1 个月                     |
|-------|----|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 37.42 ± 14.72 | 40.96 ± 13.81 <sup>①②</sup> | 40.43 ± 12.88 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 35.11 ± 15.19 | 34.13 ± 15.10               | 34.77 ± 15.60               |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

表 10 两组患者治疗前后  $\beta_2$ -MG 比较

(mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前         | 治疗 1 周                    | 治疗 1 个月                   |
|-------|----|-------------|---------------------------|---------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 6.36 ± 2.38 | 5.20 ± 2.02 <sup>①②</sup> | 4.17 ± 1.92 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 7.06 ± 3.16 | 6.90 ± 3.09               | 6.69 ± 3.47               |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

表 11 两组患者治疗前后 CysC 比较

(mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | 治疗前         | 治疗 1 周                    | 治疗 1 个月                   |
|-------|----|-------------|---------------------------|---------------------------|
| 托伐普坦组 | 47 | 2.02 ± 0.74 | 1.63 ± 0.58 <sup>①②</sup> | 1.41 ± 0.49 <sup>①②</sup> |
| 对照组   | 51 | 2.10 ± 0.85 | 2.18 ± 0.75               | 2.15 ± 0.77               |

注: ①与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

急性充血性心衰合并慢性肾功能不全患者, 其肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮 (RASS) 系统、交感神经

系统和垂体-后叶加压素等神经体液系统被激活,造成肾血管持续收缩,肾血流量减少,引起肾功能继发性损伤;慢性肾功能不全使机体内水、钠代谢障碍,导致液体潴留,同时毒素抑制心肌,加重心衰发展,两者互相影响,形成恶性循环<sup>[10-12]</sup>。袢利尿剂是传统心衰治疗方案的基石,但袢利尿剂的应用在有效纠正心衰的同时可增加肾功能的恶化及血清钠、钾的代谢紊乱,且随着利尿剂剂量的增加而加剧,进而对心衰治疗产生不利影响<sup>[13]</sup>。能有效纠正心衰的同时降低肾功能损伤成为治疗急性充血性心衰合并慢性肾功能不全患者的新诉求。

托伐普坦作为一种新型利尿剂,通过拮抗肾脏髓质集合管上的 V2 受体而发挥利尿作用。其能有效减轻液体潴留,纠正心衰及低钠血症,同时不引起肾功能的恶化<sup>[14]</sup>。低钠血症是急性充血性心衰患者常见合并症之一<sup>[15]</sup>,是急性充血性心衰和慢性心衰患者预后不良的独立危险因素,可延长住院时间,增加病死率<sup>[16-17]</sup>。因此,纠正低钠血症对治疗 HF 至关重要。GHEORGHIAD 等<sup>[9]</sup>、李玲等<sup>[18]</sup>、UDELSO 等<sup>[19]</sup>研究均提示托伐普坦能安全有效地纠正 HF 患者的低钠血症,改善 HF 患者的血流动力学,快速缓解临床症状。本研究亦证实,托伐普坦可有效纠正急性充血性心衰合并慢性肾功能不全患者的低钠血症及液体潴留,改善心衰状态,同时未引起高钠血症,但短期内对 LVEF 及 LVDD 并无明显改善。

有研究表明,托伐普坦可通过肾保护作用改善急性充血性心衰合并慢性肾功能不全患者的预后<sup>[20]</sup>,而在心衰动物模型中证实托伐普坦可通过抑制氧化应激和炎症反应发挥肾保护作用<sup>[21]</sup>。在众多评估肾功能的指标中,CysC 较 BUN、Scr、GFR 及  $\beta_2$ -MG 更具优势,是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其水平不受性别、年龄、种族、感染、肝脏疾病、炎症等的影响,对早期肾损伤的评估具有敏感性<sup>[22]</sup>,且与肾脏损伤程度及心衰程度有相关性<sup>[23]</sup>。本研究发现,托伐普坦组 CysC 较治疗前及对照组均降低,较对照组而言,托伐普坦组的肾功能无明显恶化趋势,提示其具有肾脏保护作用,这可能是托伐普坦改善心衰的机制之一。

综上所述,托伐普坦能够有效改善急性充血性心衰合并慢性肾功能不全患者的心衰状态,纠正低钠血症,同时不引起肾功能恶化,具有肾脏保护作用。但本研究为单中心小样本研究,且随访时间有限,关于急性充血性心衰合并慢性肾功能不全的临床疗效可通

过多中心大样本数据进一步分析阐明。

#### 参 考 文 献:

- [1] 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 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 顾东风,黄广勇,何江,等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(1): 3-6.
- [3] ZHANG Y H, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [4] VERBRUGGE F H, MULLENS W, TANG W H. Management of cardio-renal syndrome and diuretic resistance Cardiovasc Med [J]. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 2016, 18(11): 1092-8464.
- [5] PEACOCK W F, COSTANZO M R, de MARCO T, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry [J]. Cardiology, 2009, 113(1): 12-19.
- [6] FELKER G M, LEE K L, BULL D A, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure [J]. N Engl J Med, 2011, 364(1): 797-805.
- [7] PERI A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1321-1332.
- [8] PROEINO G, BARBIERI C, CARMOSINO M, et al. Fluvastatin modulates renal water reabsorption in vivo through increased AQP2 availability at the apical plasma membrane of collecting duct cells [J]. Pflugers Arch, 2011, 462(5): 753-766.
- [9] GHEORGHIAD M, GATTIS WA, O'CONNOR C M, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 291(1): 1963-1971.
- [10] GREENBERG B. Acute decompensated heart failure treatments and challenges [J]. Circ J, 2012, 76(2): 532-543.
- [11] 孙喜文,邓红胜,陈炎,等. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭合并肾功能不全患者的疗效观察 [J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(7): 647-650.
- [12] DELPHINE K, SANDRINE L, FLORENCE S, et al. Cystatin C versus creatinine for GFR estimation in CKD Due to heart failure [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2017, 69(2): 321-323.
- [13] IKEDA S, OHSHIMA K, MIYAZAKI S, et al. Impact of chronic kidney disease on the diuretic response of tolvaptan in acute decompensated heart failure [J]. ESC Heart Failure, 2017, 4(1): 614-622.
- [14] GHEORGHIAD M, KONSTAM M A, BURNETT J C J R, et al. Short-term effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials [J]. JAMA, 2007, 297(12): 1332-

- 1343.
- [15] 刘彤, 宋德利, 刘巍, 等. 急性失代偿性心力衰竭患者低钠血症的处理 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(6): 473-476.
- [16] 魏立侠, 张英杰, 翟桂兰. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭的疗效研究 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 341-344.
- [17] 费宇行, 李晶, 邢娜, 等. 托伐普坦治疗充血性心力衰竭的疗效和安全性评价 — 分析 [J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(4): 245-249.
- [18] 李玲, 白桦, 朱文玲. 托伐普坦治疗心力衰竭患者低钠血症的疗效和安全性 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(10): 936-940.
- [19] UDELSON J E, ORLANDI C, OUYANG J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, inpatients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19): 1540-1545.
- [20] 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(24): 911-921.
- [21] IKEDA T, IWANAGA Y, WATANABE H, et al. Effects of long-term blockade of vasopressin receptor types 1a and 2 on cardiac and renal damage in a rat model of hypertensive heart failure[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2015, 66(1): 487-496.
- [22] REBHOLZ C M, GRANLS M E, MATSUSHITA K, et al. Change in novel filtration markers and risk of ESRD[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(1): 47-54.
- [23] ALVELOS M, COUTO M, LASZCZYNSKA O, et al. Measuring renal function in acute heart failure: a place for old and new equations[J]. International Journal of Cardiology, 2015, 196(1): 70-72.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 易善婷, 陈琳琳, 王小芳. 托伐普坦治疗急性充血性心力衰竭合并慢性肾功能不全的临床疗效研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 92-97.