

心力衰竭伴肾功能不良的治疗策略

朱文玲

(中国医学科学院北京协和医院 心内科, 北京 100730)

【摘要】 心力衰竭合并肾功能恶化或慢性肾病对预后严重影响。充血和灌注不足均可导致肾髓质血流紊乱, 是心力衰竭肾损伤的主要原因。袢利尿剂是治疗充血性心力衰竭的一线药物, 但可引起肾功能下降的不良反应和利尿剂抵抗。托伐普坦是一种新型的排自由水利尿剂, 其作用机制与以往的排钠袢利尿剂完全不同; 托伐普坦还能消除肾脏充血, 改善髓质血流量, 故对于心肾综合征是一个合适的选择。临床应用中托伐普坦不激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 不引起电解质紊乱, 不降低血压, 肾功能不全患者无禁忌, 而且安全无严重不良反应。对于晚期肾病患者, 托伐普坦仍然有效。对于充血性心力衰竭伴肾功能不全的患者, 最好的治疗策略是加服托伐普坦以及减少袢利尿剂剂量。

【关键词】 充血性心力衰竭; 心肾综合征; V_2 受体拮抗剂; 托伐普坦; 袢利尿剂

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0015-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.004

Treatment strategies for heart failure with renal dysfunction

ZHU Wen-ling

(Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Patients with heart failure combined with worsening renal function (WRF) or chronic kidney disease (CKD) have a serious impact on the prognosis. Both congestion and insufficient perfusion can lead to renal medullary blood flow disorder, which is the main cause of renal injury in heart failure. Loop diuretics are the first-line medications for congestive heart failure, however, they are associated with serious adverse effects, including decreased renal function and diuretic resistance. Tolvaptan is a new type of free water diuretic, which has a completely different mechanism from the previous sodium expulsion loop diuretics. Tolvaptan can also eliminate kidney congestion and improve medullary blood flow, and is an appropriate choice for cardiorenal syndrome. In the clinical application, tolvaptan does not activate renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), does not cause electrolyte disturbance, and does not reduce blood pressure. It has no contraindications and serious adverse reactions in patients with renal insufficiency. Tolvaptan is still effective in patients with advanced nephropathy. For patients with congestive heart failure and renal dysfunction, the best treatment strategy is to add tolvaptan and reduce loop diuretics.

【Key words】 congestive heart failure; cardiorenal syndrome; V_2 receptor antagonism; tolvaptan; loop diuretics

心力衰竭患者合并肾功能不全的荟萃分析发现急性和慢性心力衰竭患者中, 1/4 ~ 1/3 患者合并肾功能恶化 (worsening renal function, WRF) 或慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD), 并且显著影响心力衰竭患者的预后, 增加死亡或住院风险^[1]。心力衰竭合并肾功能不良称为心肾综合征, 有急性和慢性心肾综合征之分。急性心肾综合征指急性心源性休克或失代偿性心力衰竭时引起急性肾损害;

慢性心肾综合征指慢性心力衰竭的患者由于慢性心功能异常引起进行性慢性肾病^[2]。根据有关文献和“改善全球肾脏病预后组织” (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 会议报告, 肾功能损伤的定义和分级如下: 肾功能恶化定义为血清肌酐较基线增加 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ($26.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 或增加 25%; 慢性肾功能不全定义为肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 和 (或) 有蛋

[收稿日期] 2019-08-10

[作者简介] 朱文玲, 女, 主任医师; 研究方向: 冠心病、高血压、心力衰竭及超声心动图和血管内超声; E-mail: zhuwenling@263.net

白尿; $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 为严重肾功能不良; $eGFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 为肾衰竭^[1,3]。

心力衰竭时除肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rein-angiotensin-aldosterone-system, RAAS)及中枢交感神经系统激活外,还应关注血管加压素(arginine vasopressin, AVP)的参与。心力衰竭时通过一系列途径增加 AVP 分泌:首先心力衰竭患者心排量或心脏指数下降,激活 RAAS 和刺激压力感受器,二者都会增加 AVP 分泌;第二条途径是增加左心房压力,通过左心房感受器增加 AVP 的产生和分泌,还有可能使渗透压调节机制受损增加 AVP 产生。AVP 由下丘脑分泌,储存在垂体后叶并释放。AVP 在肾脏集合管与 V_2 受体结合,导致水通道蛋白 2 开放,水通过此通道在集合管被重吸收使水潴留和前负荷增加,进一步恶化心功能。一种新型利尿剂托伐普坦为选择性 V_2 受体拮抗剂,它阻止 AVP 与集合管的 V_2 受体结合,关闭水通道蛋白 2,使大量自由水自集合管排出,减轻水潴留和前负荷,而且不引起电解质紊乱,此利尿剂的作用部位和作用机制与袢利尿剂呋塞米完全不同。呋塞米主要作用于肾脏髓袢升支粗段,干扰 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 同向转运系统,通过抑制钠重吸收排钠利尿,使尿钠、钾、氯和镁等离子排出增加。

1 心力衰竭时容易合并慢性肾病或肾功能恶化的原因

1.1 缺血缺氧是导致肾衰竭的直接原因

肾结构包括皮质和髓质,髓质可分为内髓和外髓。肾脏是人体主要的耗氧器官,肾血流量占心输出量的 20% ~ 25%,其中 90% 供应皮质,即使在肾脏灌注降低的时候,皮质依然能维持比较多的血流。肾脏的髓质供血只占肾脏血流的 10% 或更少,所以肾脏灌注低的时候髓质最容易受损。肾髓质的外侧为外髓部,由于耗氧多,低灌注时最容易受到损伤的就是外髓;而内髓由于耗氧低,比较耐受缺血和缺氧。袢利尿剂的作用部位亨利氏袢升支粗段位于外髓,托伐普坦所作用的集合管位于内髓。动物实验显示,肾脏缺血首先受损的是外髓部。故肾脏缺血时,作用于不易受损的内髓部的托伐普坦疗效和安全性可能好于作用于外髓的袢利尿剂^[4]。由于肾脏外髓是最容易受损的部位。心力衰竭导致神

经和内分泌激素激活及肾血管收缩导致肾衰可能成为肾脏衰竭的直接原因。既然缺血、缺氧是导致肾脏损伤的直接原因,相当一段时间人们自然认为低心排是导致肾损伤的关键,但研究显示,淤血才是导致肾损伤的主要原因。Mullens 等^[5] 研究分析了多个因素(中心静脉压、心脏指数、收缩压和肺毛细血管嵌顿压)和肾损伤的关系,发现只有中心静脉压升高和肾功能恶化相关($P < 0.01$),中心静脉压越高提示患者淤血越严重。

1.2 淤血导致肾损害机制

心力衰竭时中心静脉压升高,肾淤血导致肾脏细胞间液增加继而压力增加,增加的压力压迫肾脏的血管引起供血不足,肾血流量减少导致 $eGFR$ 下降及肾功能受损。

肾淤血导致肾损伤时常发生袢利尿剂抵抗,其机制如下:①呋塞米在血液中需要与白蛋白结合,在肾脏近曲小管处,呋塞米通过有机阴离子转运多肽 OAT-1 和 OAT-4 从血管转运至肾小管的管腔,游离的呋塞米随原尿运行到亨利氏袢的升段发挥作用。如果肾脏灌注不足,肾血流下降和低白蛋白水平,就没有足够的呋塞米被分泌到肾小管;②如果有蛋白尿,管腔中游离的呋塞米与原尿中蛋白结合将影响其利尿作用的发挥;③袢利尿剂的作用靶点 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 泵位于最容易受损伤的肾脏外髓,利尿作用靶点受损影响利尿作用。

在心肾动物模型(Dahl 大鼠)的实验显示,托伐普坦能降低心肾损伤,且不影响血压、心率和电解质;神经激素无明显变化,肾素的 mRNA 表达显著降低,显示托伐普坦有抑制 RAAS 的作用^[4]。

托伐普坦通过不同途径减轻肾淤血:①增加排尿,减少容量,继而减少腔静脉和肾静脉的压力;②肾组织间液由肾髓质向皮质流动,托伐普坦作用于内髓的集合管,减少水的重吸收,肾脏组织间液压力降低、肾脏淤血减轻,血流改善^[4]。

利尿剂治疗对改善充血性心力衰竭患者充血症状和血液动力学至关重要,但可引起或加重肾功能损害、电解质紊乱以及 RAAS 激活。Costello-Boerri-ger 等^[6] 比较不同作用部位袢利尿剂呋塞米和 V_2 受体拮抗剂托伐普坦的利尿作用及不良反应。一项前瞻性、开放、安慰剂对照临床试验,14 例美国纽约心脏病学会(American New York Heart Academy, NYHA) 心功能分级为 II ~ III 级的慢性心力衰竭患者

经交叉试验分别先后接受托伐普坦 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和安慰剂或呋塞米 $80 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 和安慰剂。结果显示, 托伐普坦和呋塞米利尿作用差异无统计学意义, 但呋塞米显著增加尿钠和尿钾排出, 降低肾血流量; 而托伐普坦无电解质紊乱, 并增加肾血流量, 对肾血流动力学无不良影响, 因此排自由水的利尿剂托伐普坦无肾脏血液动力学或血清电解质紊乱的不良反应。

Chiba 等^[7]采用高盐高血压模型的大鼠实验评价托伐普坦的肾脏保护作用。实验大鼠分为 3 组: 安慰剂对照组、大剂量托伐普坦组和低剂量托伐普坦组 (每组 8 只), 实验采用多普勒超声记录大鼠肾叶间血管血流多普勒图。与安慰剂对比, 托伐普坦显著降低肾叶间动脉阻力指数及静脉阻抗指数; 与对照组比较, 托伐普坦使肾髓质周边微血管血流达峰时间由对照组的 9.7 s 提前到 5.6 s , 提示肾髓质血流灌注显著改善。肾组织病理检查发现托伐普坦显著改善肾组织纤维化程度, 由对照组的 25% 的纤维化面积减少至托伐普坦治疗组的 5%^[7]。综上, 实验证明托伐普坦能增加肾血流量, 改善肾血流动力学, 增加肾髓质血流灌注以及减轻肾纤维化程度。

2 托伐普坦应用于心肾综合征的临床研究

2.1 托伐普坦应用于肾功能不全的临床研究

Kida 等^[8]评价托伐普坦在心力衰竭伴严重肾功能障碍患者 ($\text{eGFR} < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 包括 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 的疗效, 结果显示在呋塞米 ($40 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 的基础上服用托伐普坦 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 共 7 d, 与加服托伐普坦前比较, 尿量显著增加, 体重显著下降。说明小剂量托伐普坦可以克服利尿剂抵抗。托伐普坦不增加心力衰竭伴严重肾功能不良患者肾损伤, 治疗期间血肌酐未见升高。

Mori 等^[9]对 15 例肾衰腹膜透析患者给予托伐普坦 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗, 观察尿量、体重、血压、尿钠和尿素氮排泄以及血和尿渗透压。11 例 (73%) 患者经托伐普坦治疗后平均每天尿量增加 400 mL , 尿比重和尿渗透压下降, 尿钠及尿素氮排出增加, 肌酐清除率增加。对肾衰腹透的患者托伐普坦可有效利尿, 控制容量及维持残余肾功能。

Takagi 等^[10]观察托伐普坦对伴有低蛋白血症或蛋白尿的住院心力衰竭患者的利尿效果。低蛋白血

症是住院心力衰竭患者的独立预后影响因素, 低蛋白血症和蛋白尿常与袢利尿剂抵抗有关。该研究入选血清白蛋白正常或减低 ($< 2.6 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$) 的住院心力衰竭患者 51 例, 在袢利尿剂治疗基础上加服托伐普坦, 患者分为低蛋白血症组 ($n = 24$) 和白蛋白正常的对照组 ($n = 27$)。2 组患者加服托伐普坦后每天增加的尿量差异无统计学意义。此外, 有蛋白尿和无蛋白尿的患者比较, 加服托伐普坦后的利尿反应 2 组患者差异亦无统计学意义, 说明托伐普坦对伴低蛋白血症或蛋白尿的住院心力衰竭患者依然有很好的利尿效果。

2.2 托伐普坦对肾功能的影响

Shirakabe 等^[11]的研究认为严重急性失代偿心力衰竭患者立即给予托伐普坦可防止急性肾损伤, 改善急性心力衰竭中期预后。183 例急性心力衰竭患者分为传统治疗组 ($n = 131$) 和托伐普坦组 ($n = 52$), 传统治疗组静脉滴注呋塞米 2 d, 失代偿症状纠正后改为口服呋塞米; 托伐普坦组静脉滴注呋塞米, 同时口服托伐普坦 7.5 mg bid , 2 d 后改为呋塞米口服。2 组均持续口服呋塞米 6 个月。结果: 托伐普坦组急性肾损伤或恶化发生率显著低于传统治疗组 (分别为 2.7% 和 21.6%, $P = 0.028$)。治疗 6 个月中期无事件生存率托伐普坦组显著高于传统治疗组。

Nakano 等^[12]回顾性观察了心力衰竭伴 CKD 患者长期托伐普坦治疗预防肾功能恶化和改善长期预后的研究。心力衰竭伴 CKD 经心力衰竭标准治疗仍有液体潴留的患者, 利尿剂治疗分为 2 组: 托伐普坦组 ($n = 34$) 和袢利尿剂组 ($n = 33$, 大剂量呋塞米 $\geq 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。观察中期 (6 个月) 肾功能恶化发生率 (血肌酐增加 $> 0.3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 定义为肾功能恶化)。结果显示, 6 个月中期肾功能恶化率托伐普坦组为 3.2%, 袢利尿剂组为 31%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。持续托伐普坦或呋塞米治疗 18 个月, 无事件生存率托伐普坦组显著高于呋塞米组 ($P < 0.05$)。托伐普坦降低不良反应发生率优于呋塞米, 心源性住院率减少 ($P < 0.05$), 全因死亡率降低 ($P < 0.05$)。提示心力衰竭伴 CKD 患者托伐普坦治疗可降低肾功能恶化, 减少不良事件并改善长期预后。

K-STAR 试验为前瞻性、多中心、随机、开放、对照研究, 比较加用托伐普坦或呋塞米加量治疗心

力衰竭伴利尿剂抵抗和肾功能损伤患者的疗效。81例心力衰竭伴肾功能损害 ($eGFR < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 患者呋塞米 $\geq 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗仍有液体潴留, 随机分为2组: 加服托伐普坦 $\leq 15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (TLV组, $n=40$) 或加服呋塞米 $\leq 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (呋塞米增量组, $n=41$), 疗程7 d。结果, 加用托伐普坦组较呋塞米增量组, 尿量增加更显著 ($P < 0.01$)。第7天血肌酐增加值托伐普坦组显著低于呋塞米增量组 ($P < 0.05$); 肾功能恶化发生率托伐普坦组为18%, 呋塞米增量组为44% ($P < 0.05$)。提示, 心力衰竭伴肾功能受损及呋塞米抵抗的患者加服托伐普坦与呋塞米增量相比, 前者尿量增加, 不加重肾功能损害^[13]。

Hanatan等^[14]对充血性心力衰竭伴肾功能不全患者加用托伐普坦并同时减少袢利尿剂剂量, 能更好改善淤血和肾功能。该临床试验为前瞻性、多中心、随机对照研究。充血性心力衰竭伴肾功能不全患者需大剂量利尿剂以改善充血症状, 但带来的是肾功能恶化。本研究44例充血性心力衰竭伴肾功能受损患者 (血肌酐 $\geq 1.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 常规袢利尿剂呋塞米治疗, 随机分为剂量固定组和剂量减半组。剂量固定组加服托伐普坦 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 伴固定剂量呋塞米 ($n=20$), 剂量减半组托伐普坦伴呋塞米剂量减半 ($n=24$)。疗程7~14 d。观察尿量、体重、血肌酐和电解质的变化。结果显示, 2组患者尿量增加量及体重减少量差异均无统计学意义。剂量固定组血肌酐上升 [从 $(1.6 \pm 0.47) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 上升至 $(1.74 \pm 0.66) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, $P=0.038$], 而剂量减半组血肌酐下降 [从 $(1.98 \pm 0.91) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 降至 $(1.91 \pm 0.97) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, $P=0.10$], 差异虽未达到统计学意义, 但说明托伐普坦伴呋塞米剂量减半可防止肾功能恶化, 提示对充血性心力衰竭伴肾功能不全患者采取加服托伐普坦和呋塞米减量的策略可改善患者充血症状并防止肾功能恶化。

血管加压素 V_2 受体拮抗剂托伐普坦作为新的利尿剂已广泛应用于临床。众多临床研究表明托伐普坦可安全用于肾功能损伤患者, 且不会使肾功能恶化和降低血压。在 $eGFR 15 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、CKD 3~4级, 甚至CKD 5级患者中仍然有效, 并可减少呋塞米的剂量。小规模的研究发现, 托伐普坦可使肾功能恶化发生率降低, 改善心

力衰竭患者充血症状, 而且不激活 RAAS^[15], 是充血性心力衰竭合并肾功能受损患者最佳的利尿剂选择。中国和日本心力衰竭指南均推荐托伐普坦用于心力衰竭伴肾功能不良患者。2017日本心力衰竭指南推荐用于心肾综合征, 血管加压素 V_2 受体拮抗药托伐普坦可安全用于肾功能损伤患者, 且不会使肾功能恶化和降低血压。2018中国心力衰竭指南推荐用射血分数降低的心力衰竭患者, 托伐普坦对顽固性水肿或低钠血症患者疗效更显著, 推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者 (IIa, B)。

值得指出的是, 托伐普坦在我国心力衰竭及心肾综合征的临床应用方面尚需更大量的临床实践, 在真实世界中评价其疗效、用法及不良反应, 获得更多的临床应用经验。

【参考文献】

- [1] Damman K, Testani J M. The kidney in heart failure; an update [J]. Eur Heart J, 2015, 36(23): 1437-1444.
- [2] 谌贻璞. 心肾综合征: 概念、分类与思考 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(7): 553-554.
- [3] Glasscock R J, Glasscock M D. The NKF-KDOQI(2002) CKD definition and classification system; limitation and problems [EB/OL]. (2009-10-04) [2019-08-01]. <http://www.doc88.com/p-9019312988846.html>.
- [4] Mori T, Hirose T, Kinugasa S. Treatment of renal congestion by tolvaptan [J]. Hypertens Res, 2019, 42(5): 745-748.
- [5] Mullens W, Abrahams Z, Francis G S, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure [J]. JACC, 2009, 53: 589-596.
- [6] Costello-Boerrigter L C, Smith W B, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(2): 273-278.
- [7] Chiba H, Seo Y, Sai S, et al. Renoprotective effect of tolvaptan in hypertensive heart failure rats depend on renal decongestion [J]. Hypertens Res, 2019, 42(3): 319-328.
- [8] Kida K, Shibagaki Y, Tominaga N, et al. Efficacy of tolvaptan added to furosemide in heart failure patients with advanced kidney dysfunction: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study [J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(3): 273-284.
- [9] Mori T, Oba I, Koizumi K, et al. Beneficial role of tolvaptan in the control of body fluids without reductions in residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. Adv Perit Dial, 2013, 29: 33-37.

(下转第41页)

- [4] Syed M H, Khandelwal P N, Thawani V R, et al. Efficacy of atorvastatin in prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing angiography: a double-blind randomized controlled trial [J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2017, 8 (2): 50-53.
- [5] He X, Yang J, Li L, et al. Atorvastatin protects against contrast-induced nephropathy via anti-apoptosis by the upregulation of Hsp27 in vivo and in vitro [J]. *Mol Med Report*, 2017, 15 (4): 1963-1972.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南撰写组. 中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44 (12): 863-869.
- [7] Tikkanen M J, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (4): 3846-3852.
- [8] 孟晓萍, 刘彩云, 李亚丽. 造影剂与造影剂肾病关系的研究进展 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44 (4): 968-971.
- [9] 方锋, 祝孔辉, 李浩. 不同剂量阿托伐他汀预防脑血管介入术后造影剂肾病临床研究 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2018, 24 (6): 41-43.
- [10] 彭佳, 谭波宇, 宁宁, 等. 造影剂肾病发病机制、危险因素及防治的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14 (3): 43-46.
- [11] Ribitsch W, Schilcher G, Quehenberger F, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) fails as an early predictor of contrast induced nephropathy in chronic kidney disease (ANTI-CI-AKI study) [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41300.
- [12] Cronin R E. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25 (2): 191-204.
- [13] Berkowitz B A. Oxidative stress measured in vivo without an exogenous contrast agent using QUEST MRI [J]. *J Mag Reson*, 2018, 291: 94-100.
- [14] 王瑞强. 氧化应激在造影剂肾病中的作用及干预研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [15] 李晓羽, 付乃宽, 张鹏, 等. 普罗布考对老年冠心病患者介入治疗术后造影剂诱导的急性肾损伤的预防 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17 (10): 1021-1024.
- [16] 陈东, 孟元. 益气活血汤联合阿托伐他汀对糖尿病肾病合并高血压病人 hs-CRP、IL-6 及 TNF- α 的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (13): 4548-4551.
- [17] 刘现亮, 赵希军, 何国祥. 阿托伐他汀对兔急性心肌梗死再灌注后一氧化氮、内皮素-1 水平及心功能的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26 (1): 75-79.
- [18] Galal H, Nammas W, Samir A. Impact of high dose versus low dose atorvastatin on contrast induced nephropathy in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing early percutaneous coronary intervention [J]. *Egypt Heart J*, 2015, 67 (4): 329-336.
- [19] 林浩海, 秦超, 程道宾, 等. 大剂量阿托伐他汀预防脑血管介入诊疗术后造影剂肾病的临床研究 [J]. *实用药物与临床*, 2015, 18 (9): 1041-1044.
- [20] 熊富先, 唐斌, 方翔, 等. 脑血管介入术后应用大剂量阿托伐他汀对减轻造影剂肾病肾损害的效果及作用机制研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16 (11): 1125-1128.
- [21] 陈成华, 王丽, 张守来. 缬沙坦联合阿托伐他汀对早期糖尿病肾病患者 hs-CRP、LDL-C、SCr 水平及肾功能的影响 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35 (1): 65-67.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第 18 页)

- [10] Takagi K, Sato N, Ishihara S, et al. Effects of tolvaptan on urine output in hospitalized heart failure patients with hypoalbuminemia or proteinuria [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33 (4): 413-420.
- [11] 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.
- [12] Nakano Y, Mizuno T, Niwa T, et al. Impact of continuous administration of tolvaptan on preventing medium-term worsening renal function and long-term adverse events in heart failure patients with chronic kidney disease [J]. *Int Heart J*, 2018, 59 (1): 105-111.
- [13] 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.
- [14] Hanatani A, Shibata A, Kitada R, et al. Administration of tolvaptan with reduction of loop diuretics ameliorates congestion with improving renal dysfunction in patients with congestive heart failure and renal dysfunction [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32 (3): 287-294.
- [15] 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.

(本文编辑: 杨昕)