托伐普坦治疗射血分数保留型心力衰竭合并低钠血症的临床观察Δ

穆　清[1*]，李志英[1]，张景迪[1]，张占海[1]，宋卫锋[2]（1.南阳医学高等专科学校第一附属医院心内科，河南 南阳 473058；2.阜外华中心血管病医院心律失常二病区，郑州　451450）

中图分类号　R969.4；R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2283-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.16

摘　要　目的　探讨托伐普坦治疗射血分数保留型心力衰竭（HFpEF）合并低钠血症的疗效和安全性。**方法**　选择2020年1月1日—2023年6月1日南阳医学高等专科学校第一附属医院心内科收治的HFpEF合并有低钠血症患者106例，根据随机数字表法分为常规治疗组（53例）和托伐普坦组（53例）。常规治疗组患者给予常规治疗；托伐普坦组患者在常规治疗组的基础上给予托伐普坦片15 mg，24 h后增至30 mg，然后根据血清钠水平增减剂量，最大剂量不超过60 mg/d，血清钠水平≥150 mmol/L时停药。两组患者均治疗6个月。比较两组患者治疗前后的心功能指标[左室射血分数（LVEF）、左心室收缩末期内径（LVESD）、左心室舒张末期内径（LVEDD）、氨基末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）]、24 h尿量、血清钠、血肌酐、尿素氮水平及其变化幅度，并记录不良反应发生情况。**结果**　治疗前，两组患者各指标组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者的LVEF、24 h尿量、血清钠水平均显著高于同组治疗前，且托伐普坦组显著高于常规治疗组；LVESD、LVEDD、NT-proBNP均显著低于同组治疗前，且托伐普坦组显著低于常规治疗组（$P<0.05$或$P<0.01$）。托伐普坦组患者的心功能指标、24 h尿量、血清钠水平的变化均较常规治疗组更明显（$P<0.05$）。两组患者治疗前后的血肌酐、尿素氮水平及变化幅度，以及恶心呕吐、头晕、高钠血症、尿频的发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　托伐普坦能够改善HFpEF合并低钠血症患者的心功能，增加血钠水平，且不影响其肾功能，不增加不良反应的发生风险。

关键词　托伐普坦；射血分数保留型心力衰竭；低钠血症；心功能

Clinical observation of tolvaptan in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction complicated with hyponatremia

MU Qing[1], LI Zhiying[1], ZHANG Jingdi[1], ZHANG Zhanhai[1], SONG Weifeng[2] (1. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473058, China; 2. Arrhythmia Ward 2, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 451450, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the therapeutic effect and safety of tolvaptan in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) complicated with hyponatremia. **METHODS** Overall 106 patients with HFpEF complicated with hyponatremia were collected from the Department of Cardiology in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from January 1, 2020 to June 1, 2023. According to the random number table, the patients were divided into conventional treatment group ($n=53$) and tolvaptan group ($n=53$). The conventional treatment group was given conventional treatment. Tolvaptan group additionally received Tolvaptan tablets 15 mg on the basis of conventional treatment group, increasing to 30 mg after 24 h, and then adjusting the dosage according to the levels of serum sodium; the maximum dose should not exceed 60 mg/d, and the medication should be stopped when the serum sodium level was≥150 mmol/L. Both groups of patients were treated for 6 months. The levels and changes of cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)], 24 h urine output, serum sodium, blood creatinine and urea nitrogen were compared between 2 groups before and after treatment. The occurrence of adverse drug reaction (ADR) was recorded. **RESULTS** Before treatment, there was no statistically significant difference in those indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of LVEF, 24 h urine output and serum sodium in 2 groups were significantly higher than before treatment, and the tolvaptan group was significantly higher

Δ **基金项目**　河南省医学科技攻关计划联合共建项目（No. LHGJ20200077）

＊**第一作者**　副主任医师。研究方向：冠脉介入、心脏电生理及起搏器植入。E-mail：muqing01@126.com

than the conventional treatment group; the levels of LVESD, LVEDD and NT-proBNP were significantly lower than before treatment, and the tolvaptan group was significantly lower than the conventional treatment group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The changes in cardiac function indexes, 24 h urine output and serum sodium levels in the atorvastatin group were more significant than the conventional treatment group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the levels and changes of blood creatinine and urea nitrogen before and after treatment, as well as the incidence of nausea and vomiting, dizziness, hypernatremia and frequent urination between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Tolvaptan can improve cardiac function and increase the blood sodium levels in patients with HFpEF complicated with hyponatremia, without affecting their renal function or increasing the risk of ADR.

KEYWORDS tolvaptan; heart failure with preserved ejection fraction; hyponatremia; cardiac function

心力衰竭是一种由心脏泵血功能障碍所引起的全身性疾病。近年来，心力衰竭的发病率总体保持稳定，但射血分数保留型心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）的发病率却不断上升，且将超过射血分数降低型心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）[1-3]。2018年美国的一项社区队列研究结果显示，新诊断的HFpEF、HFrEF患者的全因死亡率分别为3.94%、4.59%，两者的生存率、生活质量均不佳[4]。此外，HFpEF患者的长期预后亦不容乐观，5年死亡率为75.3%[5]。尽管HFpEF患者的早期诊断和治疗方法在不断完善，但早期干预对改善患者预后仍然十分重要[6]。研究指出，低钠血症与HFpEF患者的不良预后相关[7]。我国的一项关于HFpEF的队列研究结果显示，入院时患者的低钠血症与其随访24个月内的全因死亡、心力衰竭再住院和脑卒中的发生风险升高显著相关[8]。

托伐普坦是一种选择性血管升压素V2受体拮抗剂，可特异性拮抗精氨酸升压素，主要用于治疗低钠血症和心力衰竭引起的体液潴留，可有效降低心力衰竭患者的前、后负荷；此外，托伐普坦还可通过抑制血管紧张素Ⅱ受体的活性，改善HFpEF患者的预后[9]。HFpEF作为一种由肾素-血管紧张素系统过度激活所引发的疾病，托伐普坦对其具有潜在的治疗价值。基于此，本研究拟探讨托伐普坦用于HFpEF合并低钠血症的疗效和安全性，旨在为该疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 样本量估算

假设托伐普坦比常规治疗更有效（有效率高出25%），且两组患者的比例为1∶1，设常规α为0.05、统计效能为80%、标准差σ为0.25，根据公式$N=[(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times\sigma^2]/(\mu_1-\mu_2)^2$（式中，$N$为每组所需样本量，$Z_{\alpha/2}$、$Z_{\beta}$分别为显著性水平和检验功效对应的$Z$值，$\sigma$表示总体标准差，$\mu_1-\mu_2$表示两组均值差异），计算得每组至少需要16例；考虑到可能存在10%的样本脱落率，故每组样本需增加至19例方可具有足够的统计效能。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）符合低钠血症的诊断标准，即血清钠水平＜135 mmoL/L；（3）符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》[10]中HFpEF的诊断标准，即超声心动图检查示左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）＞50%，伴有典型的心力衰竭症状和体征（如呼吸困难、咳粉红色泡沫样痰、下肢水肿、颈静脉怒张等），实验室检查示B型钠尿肽升高。

本研究的排除标准为：（1）有严重药物过敏史者；（2）合并恶性肿瘤病史者；（3）合并肝肾功能不全病史者；（4）妊娠期或哺乳期妇女；（5）合并急性感染、急性呕吐或急性腹泻者。

1.3 研究对象

按上述标准选取2020年1月1日－2023年6月1日南阳医学高等专科学校第一附属医院心内科收治的HFpEF合并低钠血症患者106例，按随机数字表法分为常规治疗组（53例）和托伐普坦组（53例）。本研究方案经我院科研伦理委员会审核通过（意见号IRB-Y-2019016），所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.4 治疗方法

常规治疗组患者给予常规治疗，包括——（1）一般治疗：提供低脂饮食，监测其体重及出入量，治疗原发疾病等；（2）对症治疗：入院时根据患者每天的液体出入量、电解质及心功能情况给予利尿剂[呋塞米片（北京太洋药业股份有限公司，国药准字H11020844，规格20 mg）20 mg，每天1次+螺内酯片（广州康和药业有限公司，国药准字H44023416，规格20 mg）10～20 mg，每天1次]+沙库巴曲缬沙坦钠片[意大利Novartis Farma S.p.A，国药准字HJ20170363，规格以沙库巴曲缬沙坦计为100 mg（沙库巴曲49 mg/缬沙坦51 mg）]50～100 mg，每天2次+琥珀酸美托洛尔缓释片（广东东阳光药业股份有限公司，国药准字H20213975，规格47.5 mg）23.75～47.5 mg，每天1次。

托伐普坦组患者在常规治疗组的基础上给予托伐普坦片（浙江大冢制药有限公司，国药准字H20110115，规格15 mg）15 mg，24 h后增至30 mg；然后根据血清钠水平增减剂量，最大剂量不超过60 mg/d；血清钠水平≥150 mmol/L时停药。所有患者均治疗6个月。

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标

采用ACUSON SC2000型彩色多普勒超声诊断系统（德国Siemens公司）检测两组患者治疗前及治疗6个月后的心功能指标[LVEF、左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）、左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）]；采集两组患者治疗前及治疗6个月后的空腹静脉血5 mL，以3 500 r/min离心10 min，分离血清，采用Hyperion MR Ⅲ型酶标仪（美国Dynex公司，下同）以酶联免疫吸附测定法检测患者的氨基末端脑利钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）水平。

1.5.2 24 h尿量、血清钠、血肌酐、尿素氮水平

记录患者治疗前及治疗6个月后的24 h尿量；采集两组患者治疗前及治疗6个月后的空腹静脉血5 mL，以3 500 r/min离心10 min，分离血清，采用Hyperion MR Ⅲ型酶标仪以酶联免疫吸附测定法检测患者的血清钠、血肌酐、尿素氮水平。

1.5.3 不良反应

记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用Stata 16软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的基本资料比较

两组患者的年龄、性别、既往病史等基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

2.2 两组患者治疗前后的心功能指标比较

治疗前，两组患者的心功能指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗6个月后，两组患者的LVEF均显著高于同组治疗前，且托伐普坦组显著高于常规治疗组；两组患者的LVESD、LVEDD、NT-proBNP均显著低于同组治疗前，且托伐普坦组显著低于常规治疗组（$P<0.05$）。结果见表2。

表1 两组患者的基本资料比较

指标	常规治疗组（n=53）	托伐普坦组（n=53）
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	58.90±2.37	59.14±2.18
男性/例（%）	39（73.58）	37（69.81）
既往病史[a]		
高血压/例（%）	41（77.36）	42（79.25）
心肌梗死/例（%）	13（24.53）	11（20.75）
糖尿病/例（%）	17（32.08）	19（35.85）
血清钾（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	4.51±0.87	4.35±0.59
血清钙（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	2.38±0.58	2.44±0.65
纽约心脏协会心功能分级Ⅲ～Ⅳ级/例（%）	39（73.58）	40（75.47）

a：同一患者可能同时存在多种既往病史，故该项合计值＞53。

表2 两组患者治疗前后的心功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间点	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	NT-proBNP/（mmol/L）
常规治疗组	53	治疗前	58.26±3.55	39.75±6.05	60.80±4.97	3 129.88±322.76
		治疗6个月后	62.23±3.05[a]	36.02±5.56[a]	47.31±5.46[a]	2 451.38±387.36[a]
托伐普坦组	53	治疗前	58.01±3.21	39.97±5.11	60.26±4.48	3 102.91±364.15
		治疗6个月后	63.24±3.58[ab]	32.45±6.01[ab]	44.39±5.26[ab]	2 094.37±336.71[ab]

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与常规治疗组比较，$P<0.05$。

2.3 两组患者治疗前后的24 h尿量、血清钠、血肌酐、尿素氮水平比较

治疗前，两组患者的24 h尿量、血清钠、血肌酐、尿素氮水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗6个月后，两组患者的24 h尿量、血清钠水平均显著高于同组治疗前，且托伐普坦显著高于常规治疗组（$P<0.01$）；而两组患者治疗前后的血肌酐、尿素氮水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3 两组患者治疗前后的24 h尿量、血清钠、血肌酐、尿素氮水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间点	24 h尿量/（mL/d）	血清钠/（mmol/L）	血肌酐/（μmol/L）	尿素氮/（mmol/L）
常规治疗组	53	治疗前	1 543.92±221.37	123.49±4.79	125.54±11.01	5.36±1.21
		治疗6个月后	2 019.15±226.54[a]	134.71±3.97[a]	130.02±11.02	5.30±2.21
托伐普坦组	53	治疗前	1 521.09±261.28	123.51±5.44	126.95±10.30	5.29±1.04
		治疗6个月后	2 436.31±300.23[ab]	140.36±4.58[ab]	131.26±11.51	5.39±1.51

a：与治疗前比较，$P<0.01$；b：与常规治疗组比较，$P<0.01$。

2.4 两组患者治疗前后各指标变化幅度比较

为探究研究结果的稳健性，本研究对两组患者治疗前后相关指标的变化幅度进行了比较，结果显示，托伐普坦组患者的心功能指标、24 h尿量、血清钠水平的变化均较常规治疗组更明显（$P<0.05$），而两组患者血肌酐、尿素氮水平的变化幅度比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表4 两组患者治疗前后心功能等指标的变化幅度比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	n	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	NT-proBNP/（mmol/L）	24 h尿量/（mL/d）	血清钠/（mmol/L）	血肌酐/（μmol/L）	尿素氮/（mmol/L）
常规治疗组	53	3.97±1.56	3.73±1.88	13.49±3.61	678.50±32.46	475.23±37.16	11.22±3.02	4.48±0.29	0.06±0.02
托伐普坦组	53	5.23±1.34[a]	7.52±2.85[a]	15.87±2.86[a]	1 008.54±50.25[a]	915.22±47.58[a]	16.85±2.23[a]	4.31±0.51	0.10±0.02

a：与常规治疗组比较，$P<0.05$。

2.5 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间，两组患者恶心呕吐、头晕、高钠血症、尿频的发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例（%）]

组别	n	恶心呕吐	头晕	高钠血症	尿频
常规治疗组	53	2(3.77)	2(3.77)	0(0)	3(5.66)
托伐普坦组	53	3(5.66)	1(1.89)	2(3.77)	4(7.55)

3 讨论

由于HFpEF发病机制和病情进展的特殊性，目前临床尚缺乏标准的诊断和治疗方案，患者容易被误诊或治疗不当。在此情况下，HFpEF患者可能会因低钠饮食和高剂量利尿剂的应用，导致病情进一步发展，而低钠血症的出现也可能使患者的预后持续恶化[11]。研究指出，低钠血症既是HFpEF患者最常见的电解质紊乱症状[12]，又是其预后不良的常见原因[13]。因此，及时控制低钠血症的发展，可能对改善HFpEF合并低钠血症患者的预后具有关键作用。

目前，关于钠摄入量和心力衰竭进展的相关性研究一直存有争议：尽管心血管专家建议HFpEF患者应低盐饮食，但在临床前动物模型中，与正常或过量的钠摄入相比，心力衰竭代偿阶段的钠摄入减少可能与实验动物体内醛固酮水平升高有关，提示应在心力衰竭早期避免因钠盐摄入过少而引起神经内分泌的过度激活[14]。HFpEF通常被认为是心力衰竭的早期阶段，因此稳定血清钠水平对于HFpEF的治疗具有重要意义。但是在HFpEF患者的常规治疗中，利尿剂等的应用可能会增加水钠排泄，导致血清钠水平降低；此外，HFpEF患者肾素-血管紧张素系统激活可导致水钠潴留，精氨酸升压素激活可导致水潴留，使体内水含量的增加幅度大于钠含量的增加幅度，从而引发低钠血症[12]。本研究结果显示，经托伐普坦治疗后，患者的24 h尿量和血清钠水平均显著增加，且变化幅度较常规治疗组患者更明显，提示托伐普坦对低钠血症具有良好的治疗作用。

托伐普坦是选择性血管升压素V2受体拮抗剂，可降低患者的容量负荷，升高血清钠水平，从而改善低钠血症引起的组织灌注不足[15]。2003年有学者首次报道了托伐普坦对慢性心力衰竭患者心功能和系统性水肿的改善作用[16]。随后，2007年的一项大规模临床试验证实，托伐普坦不仅增加了心力衰竭患者的尿量，而且改善了患者的充血症状和体征[17]。本研究结果显示，经托伐普坦治疗后，患者的LVEF、LVESD、LVEDD、NT-proBNP均有明显改善。研究表明，托伐普坦对心力衰竭患者体重减轻、尿量和血清钠水平增加等方面具有明显益处，且在心力衰竭合并低钠血症患者的亚组分析中发现，托伐普坦可降低患者的死亡率[18]。一项临床研究根据服用托伐普坦后尿量增加是否超过93 mL/mg将患者分为托伐普坦反应组和托伐普坦无反应组，结果显示，托伐普坦反应组患者的1年内再住院次数显著减少，出院后的再住院时间间隔也明显延长[19]。除此之外，HFpEF患者心肌细胞中的血管升压素V1a受体呈过表达，可能导致心肌肥厚，影响心室重构[15]，而托伐普坦可通过拮抗精氨酸升压素与V1a受体的结合来改善患者的心功能。

有研究发现，心力衰竭患者长期应用环型利尿剂可导致肾功能恶化[20]，而托伐普坦可降低患者住院期间及出院后的肾功能恶化风险[21]。其原因可能为托伐普坦主要通过人体的第三间隙（腹腔、胸腔、肠腔内间隙等）排除多余水分，并不影响正常的血流动力学和肾功能指标[22]。托伐普坦能抑制精氨酸升压素与V2受体的结合，降低尿液渗透压，从而改善过低的血清钠水平[15]。本研究结果显示，托伐普坦并未增加患者的血肌酐和尿素氮水平。此外，在安全性方面，托伐普坦亦未增加患者恶心呕吐、头晕、高钠血症、尿频等不良反应的发生风险。

综上所述，托伐普坦能改善HFpEF合并低钠血症患者的心功能，增加其血清钠水平，且不影响其肾功能，不增加不良反应的发生风险。本研究的局限性为：（1）未明确纳入患者低钠血症的具体病因；（2）本研究属于单中心研究，所得结论尚需多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] GERBER Y, WESTON S A, REDFIELD M M, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(6): 996-1004.

[2] TSAO C W, LYASS A, ENSERRO D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction [J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(8): 678-685.

[3] STEINBERG B A, ZHAO X, HEIDENREICH P A, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes[J]. Circulation, 2012, 126(1): 65-75.

[4] BHAMBHANI V, KIZER J R, LIMA J A C, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(4): 651-659.

[5] SHAH K S, XU H L, MATSOUAKA R A, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70

(20):2476-2486.

[6] 刘莉,刘燕,卢京九. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留型心衰临床效果[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(4):680-684.
LIU L,LIU Y,LU J J. Clinical effect of shacubacrevalsartan in the treatment of ejection fraction-preserved heart failure[J]. J Mol Diagn Ther,2022,14(4):680-684.

[7] SATO Y, YOSHIHISA A, OIKAWA M, et al. Hyponatremia at discharge is associated with adverse prognosis in acute heart failure syndromes with preserved ejection fraction: a report from the JASPER registry[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care,2019,8(7):623-633.

[8] SU Y,MA M Q,ZHANG H B,et al. Prognostic value of serum hyponatremia for outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an observational cohort study[J]. Exp Ther Med,2020,20(5):101.

[9] NISHIKAWA R, KATO T, MORIMOTO T, et al. The characteristics and outcomes in patients with acute heart failure who used tolvaptan: from KCHF registry[J]. ESC Heart Fail,2023,10(5):3141-3151.

[10] 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2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
Heart Failure Group of the Cardiovascular Disease Branch of the Chinese Medical Association, Heart Failure Professional Committee of the Chinese Medical Association, Editorial Committee of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease. China guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10):760-789.

[11] RUSINARU D, BUICIUC O, LEBORGNE L, et al. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol,2009,103(3):405-410.

[12] UPADHYAY A, JABER B L, MADIAS N E. Incidence and prevalence of hyponatremia[J]. Am J Med, 2006, 119(7 Suppl. 1):S30-S35.

[13] PARK J J, CHO Y J, OH I Y, et al. Short and long-term prognostic value of hyponatremia in heart failure with preserved ejection fraction versus reduced ejection fraction: an analysis of the Korean Acute Heart Failure Registry[J]. Int J Cardiol,2017,248:239-245.

[14] MILLER W L, BORGESON D D, GRANTHAM J A, et al. Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure[J]. Eur J Heart Fail,2015,17(2):144-150.

[15] 夏莹,贾磊. 托伐普坦联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其对心功能的影响[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(27):56-58.
XIA Y, JIA L. Clinical efficacy of tolvaptan combined with shacubacrevalsartan sodium in the treatment of chronic heart failure and its influence on cardiac function [J]. Chin J Clin Ration Drug Use,2021,14(27):56-58.

[16] GHEORGHIADE M, NIAZI I, OUYANG J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial[J]. Circulation,2003,107(21):2690-2696.

[17] GHEORGHIADE M, KONSTAM M A, BURNETT J C, Jr, et al. Short-term clinical 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.

[18] ALSKAF E, TRIDENTE A, AL-MOHAMMAD A. Tolvaptan for heart failure, systematic review and meta-analysis of trials[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 68(3):196-203.

[19] HITOMI Y, NAGATOMO Y, YUKINO M, et al. Characterization of tolvaptan response and its impact on the outcome for patients with heart failure[J]. J Cardiol, 2021, 78(4):285-293.

[20] MAEDER M T, RICKLI H, PFISTERER M E, et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy[J]. Am Heart J, 2012, 163(3):407-414,414.e1.

[21] 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.

[22] 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):F273-F278.

(收稿日期:2024-05-16 修回日期:2024-08-15)

(编辑:陈 宏)