

急性心力衰竭合并利尿剂抵抗患者纤维化指标变化的相关研究*

刘斐斐¹, 周育平¹, 陈美琦², 刘成帅³, 查玉玲⁴, 安 成^{2△}

1. 中国中医科学院广安门医院心内科, 北京 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院检验科, 北京 100053; 3. 中医中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 4. 中国中医科学院眼科医院心内科, 北京 100040

摘要:目的 探究急性心力衰竭(AHF)合并利尿剂抵抗(DR)患者纤维化指标变化的相关研究。方法 选取 2022 年 11 月至 2024 年 2 月期间在中国中医科学院广安门医院心脏重症监护室住院的 66 例 AHF 合并 DR 患者作为研究对象, 根据入院后 2 h 尿钠(UNa)水平作为表征, 将患者分为对照组(2 h UNa $\geq$ 70 mmol/L)和观察组(2 h UNa $<$ 70 mmol/L)。比较 2 组患者临床特征、不同时间节点 UNa 水平, 以及纤维指标[层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(CIV)]水平。采用 Pearson 或 Spearman 分析 AHF 合并 DR 患者患者纤维化指标与其他理化指标的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 AHF 合并 DR 的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对 AHF 合并 DR 的预测价值。结果 观察组有 31 例患者, 对照组有 35 例患者。观察组合并高血压患者比例少于对照组($P<0.05$), 血肌酐(SCr)、甘油三酯(TG)、白细胞计数(WBC)、HA 水平高于对照组, 血红蛋白(HGB)、入院 2 h UNa、入院 6 h UNa、入院 24 h UNa 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示, AHF 合并 DR 患者 HA 水平与入院 2、6、24 h UNa 及清蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、血氯(Cl)水平呈负相关, 与 N 端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、C 反应蛋白(CRP)水平呈正相关; PⅢNP 水平与 24 h UNa、ALB 水平呈负相关, 与 CRP 水平呈正相关; CIV 水平与 ALB、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平呈负相关, 与尿酸(UA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、CRP 水平呈正相关; LN 与 6 h UNa、ALB、Cl、碳酸氢盐(HCO_3^-)水平呈负相关, 与血尿素氮(BUN)、SCr、UA、TBIL、DBIL、CRP 水平呈正相关。多因素 Logistic 回归分析结果显示, HA、TG 和 SCr 水平升高是 AHF 患者合并 DR 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, HA、SCr、TG、WBC 单独预测 AHF 患者合并 DR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.67、0.65、0.58、0.52。HA、SCr、TG、WBC 联合预测 AHF 患者合并 DR 的 AUC 为 0.77。结论 纤维化参与 AHF 合并 DR 进程, 纤维化 4 项可能一定程度反映这一病理改变, 为靶向纤维化的治疗和阻断 DR 进程提供依据。

关键词:急性心力衰竭; 利尿剂抵抗; 纤维化; 尿钠

中图法分类号: R541.6; R442.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)15-2134-08

Study on changes in fibrosis indicators in patients with acute heart failure complicated by diuretic resistance*

LIU Feifei¹, ZHOU Yuping¹, CHEN Meiqi², LIU Chengshuai³, ZHA Yuling⁴, AN Cheng^{2△}

1. Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Institute of Clinical Basic Medicine of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 4. Department of Cardiology, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100040, China

Abstract: **Objective** To explore the changes of fibrosis indicators in patients with acute heart failure (AHF) combined with diuretic resistance (DR). **Methods** A total of 66 AHF patients with DR Hospitalized in the Cardiac intensive Care Unit of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from November 2022 to February 2024 were selected as the research objects. The patients were divided into control group (2 h UNa $\geq$ 70 mmol/L) and observation group (2 h UNa $<$ 70 mmol/L). The clinical character-

* 基金项目: 中国中医科学院广安门医院院级培育优势专科项目基金(#8524); 中国中医科学院广安门医院所级课题(2022s268)。

作者简介: 刘斐斐, 男, 在读硕士研究生, 主要从事中西医结合心脑血管病方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: aangcheng@126.com。

istics, UNa levels at different time points, and fiber indexes [laminin (LN), procollagen type III N-terminal peptide (P III NP), hyaluronic acid (HA), collagen type IV (CIV)] levels were compared between the two groups. Pearson or Spearman was used to analyze the correlation between fibrosis indexes and other physical and chemical indexes in AHF patients with DR. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of AHF with DR. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of related indicators for AHF with DR. **Results** There were 31 patients in the observation group and 35 patients in the control group. The proportion of patients with hypertension in the observation group was less than that in the control group ($P < 0.05$), the levels of serum creatinine (SCr), triglyceride (TG), white blood cell count (WBC) and HA were higher than those in the control group, and the levels of hemoglobin (HGB), 2 h UNa, 6 h UNa and 24 h UNa on admission were lower than those in the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of HA was negatively correlated with the levels of albumin (ALB), total cholesterol (TC), and blood chloride (Cl) at 2, 6, and 24 days after admission, and positively correlated with the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and C-reactive protein (CRP) at 2, 6, and 24 days after admission. The P III NP level was negatively correlated with 24 h UNa and ALB levels, and positively correlated with CRP levels. The level of CIV was negatively correlated with ALB and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and positively correlated with uric acid (UA), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and CRP. LN was negatively correlated with 6 h UNa, ALB, Cl and HCO_3^- , and positively correlated with BUN, SCr, UA, TBIL, DBIL and CRP. Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of HA, TG and SCr levels were independent risk factors for DR in AHF patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of HA, SCr, TG and WBC for predicting DR in AHF patients was 0.67, 0.65, 0.58 and 0.52 respectively. The AUC of HA, SCr, TG and WBC combined to predict DR in AHF patients was 0.77. **Conclusion** Fibrosis is involved in the process of AHF with DR, and the four markers of fibrosis may reflect this pathological change to a certain extent, providing a basis for targeted therapy of fibrosis and blocking the process of DR.

Key words: active heart failure; diuretic resistance; fibrosis; urinary sodium

急性心力衰竭(AHF)患者大部分存在液体超负荷,解除充血是首要目标,因此多采用利尿剂进行治疗。然而在心力衰竭(HF)各阶段,利尿剂反应均受到利尿剂抵抗(DR)和利尿效率低下的挑战,DR作为AHF患者恶化和死亡的独立危险因素逐渐引起关注^[1]。目前研究认为,HF合并DR患者除存在传统的肾脏血流动力学和神经内分泌异常外,还有钠离子(Na^+)蓄积、慢性炎症、脂质毒性、矿物质干扰等。HF患者心肌过度纤维化使其顺应性减弱,舒张和收缩功能恶化^[2],这也是引起HF患者发生肾脏组织重塑的机制^[3]。本研究观察纤维化指标在AHF合并DR进程中的改变,为靶向纤维化指标的药物在治疗AHF的应用提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年11月至2024年2月在中国中医科学院广安门医院心脏重症监护室住院的66例AHF合并DR患者作为研究对象。诊断标准:(1)AHF的诊断标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[4]。(2)DR定义参照2024年中国心力衰竭中心联盟专家委员会的《心力衰竭患者利尿剂抵抗

诊断及治疗中国专家共识》^[5],在充分使用利尿剂的情况下仍无法消除细胞外液潴留,即使增加利尿剂剂量仍无法消除细胞外液,充血状态持续,利 Na^+ 和利尿反应仍消失。(3)DR表征参照2024年中国心力衰竭中心联盟专家委员会的《心力衰竭患者利尿剂抵抗诊断及治疗中国专家共识》^[5]和2021年欧洲心脏病学会的《急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]中首次使用利尿剂后2h尿钠(UNa) $< 50 \sim 70 \text{ mmol/L}$ 。纳入标准:(1)符合AHF的诊断标准;(2)符合DR定义;(3)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为III~IV级;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)临床资料完整。排除标准:(1)其他原因导致的电解质紊乱和酸碱失衡;(2)下丘脑-垂体病变、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤等影响UNa水平的内分泌疾病;(3)原发性肝病或未控制的自身免疫性疾病;(4)肾小球滤过率(eGFR) $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。本研究经中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准(2023-077-KY),所有参与者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集基本资料 收集性别、年龄、病史(扩心

病、瓣膜病、心房颤动、肺部感染、原发性肾脏病)、合并症(2 型糖尿病、高血压、冠心病)、AHF 平均病程、入院前平均口服利尿剂换算为呋塞米剂量资料。

1.2.2 血清指标检测 采集患者入院 2 h 内、用药前无抗凝静脉血,以 3 500 r/min 离心 15 min,取上层血清,采用西门子 Atellica IMM1600 化学发光分析仪测定肌钙蛋白 I(cTNI)、N 端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,采用贝克曼 AU5821 全自动生化分析仪检测葡萄糖(GLU)、钠(Na)、钾(K)、氯(Cl)、碳酸氢盐(HCO₃⁻)、血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、清蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、尿酸(UA)、乳酸(LA)水平,采用普门 PA990 特定蛋白分析仪检测 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.2.3 不同时间节点患者尿液 UNa 水平检测及分组 于患者首次静脉注射利尿剂即刻开始收集患者 24 h 尿液,分别在第 2、6、24 h 从容器中取尿液 2 mL,以 1 500 r/min 离心 5 min,取上清液,采用离子选择性电极法,在贝克曼 AU5821 全自动生化分析仪上测定尿液 UNa 水平。记录患者首次静脉使用利尿剂后 2、6、24 h 后尿液 UNa 水平。以入院后 2 h UNa 水平作为表征,将患者分为对照组(2 h UNa≥70 mmol/L)和观察组(2 h UNa<70 mmol/L)。

1.2.4 全血细胞分析 采集患者入院 2 h 内、用药前 EDTA 抗凝静脉血 4 mL,采用 Sysmex XN-550 全自动血液分析仪检测白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)水平。

1.2.5 纤维指标检测 采集患者入院 2 h 内、用药前无抗凝静脉血 4 mL,以 3 500 r/min 离心 15 min,取上层血清,在迈瑞 CL-6000i 全自动化学发光免疫分析仪上采用化学发光免疫分析法检测纤维指标[Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原

(CIV)、层黏连蛋白(LN)]水平,试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;重复测量资料采用重复测量方差分析,若不存在交互效应则采用主效应检验来评价处理因素的效应,若存在交互效应,则进一步做单独效应分析,采用单因素方差分析组内效应,事后比较采用 LSD-*t* 检验;不同时间点两组间比较采用多变量方差分析;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用 Pearson 或 Spearman 分析 AHF 合并 DR 患者纤维化指标与其他理化指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 AHF 合并 DR 的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对 AHF 合并 DR 的预测价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料 66 例 AHF 合并 DR 患者,原发病为冠心病 47 例,占 71.21%;扩张性心肌病 3 例,占 4.55%;瓣膜病 3 例,占 4.55%;其他 13 例为多重因素。合并心房颤动 22 例,占 33.33%;合并 2 型糖尿病 34 例,占 51.52%;合并高血压病 51 例,占 77.27%。肺部感染 25 例,占 37.88%;原发性肾脏病 23 例,占 34.85%;AHF 平均病程 8.9 年,最长 50 年,最短 1 年。入院前口服利尿剂换算为呋塞米平均为 62.42 mg,最大量 180 mg,最小量 40 mg(口服呋塞米 80 mg=托拉塞米 40 mg=布美他尼 1 mg=托伐普坦 7.5 mg)。

2.2 2 组临床特征资料比较 观察组有 31 例患者,对照组有 35 例患者。观察组合并高血压患者比例少于对照组(*P*<0.05),SCr、TG 水平及 WBC 高于对照组,HGB 水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 2 组患者临床特征资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)或 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]

项目	对照组(<i>n</i> =35)	观察组(<i>n</i> =31)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	77.34±10.29	75.01±12.37	0.43	0.51
性别(男)	15(42.86)	18(58.06)	-1.22	0.22
冠心病	27(77.14)	20(64.52)	1.68	0.26
扩心病	1(2.86)	2(6.45)	0.01	0.91
瓣膜病	1(2.86)	2(6.45)	0.01	0.91
心房颤动	13(37.14)	9(29.03)	0.49	0.49
合并 2 型糖尿病	20(57.14)	14(45.16)	0.95	0.33
合并高血压	31(88.57)	20(64.52)	5.42	0.02
肺部感染	11(31.43)	14(45.16)	1.32	0.25

续表 1 2 组患者临床特征资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组($n=35$)	观察组($n=31$)	$t/\chi^2/Z$	P
原发性肾脏病	12(34.29)	11(35.48)	0.01	0.92
AHF 平均病程(年)	7.30(1.00,10.00)	10.97(1.00,17.50)	0.79	0.57
入院前平均口服利尿剂换算为呋塞米剂量(mg)	67.03(40.00,80.00)	56.55(40.00,80.00)	0.60	0.86
NT-proBNP(pg/mL)	4 204.00(2 143.00,6 071.00)	6 129.00(1 781.00,11 714.71)	-1.20	0.23
cTNI($\mu\text{g/L}$)	27.46(16.73,96.22)	58.49(19.68,415.88)	-1.51	0.13
GLU(mmol/L)	8.34 $\pm$ 2.99	7.23 $\pm$ 2.69	-1.80	0.07
BUN(mmol/L)	8.43 $\pm$ 3.46	10.31 $\pm$ 4.52	3.70	0.07
SCr($\mu\text{mol/L}$)	92.35 $\pm$ 37.72	114.00 $\pm$ 45.30	-2.06	0.04
UA($\mu\text{mol/L}$)	412.05 $\pm$ 154.92	420.28 $\pm$ 158.08	0.01	0.99
ALT(U/L)	15.10(9.60,25.20)	16.00(12.38,30.18)	-0.78	0.43
AST(U/L)	22.30(18.70,32.10)	24.85(18.53,41.13)	-0.90	0.37
ALB(g/L)	35.62 $\pm$ 4.67	35.47 $\pm$ 5.77	-0.23	0.82
TC(mmol/L)	3.45 $\pm$ 1.08	3.58 $\pm$ 0.79	1.84	0.19
TG(mmol/L)	1.10 $\pm$ 0.39	1.35 $\pm$ 0.68	5.54	0.02
HDL-C(mmol/L)	0.95 $\pm$ 0.30	0.94 $\pm$ 0.30	0.24	0.63
LDL-C(mmol/L)	2.08 $\pm$ 0.73	2.17 $\pm$ 0.53	1.22	0.28
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	16.50(12.70,24.60)	16.50(11.80,24.80)	0.55	0.46
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	3.90(3.00,5.90)	4.30(2.40,28.10)	-0.37	0.71
K(mmol/L)	3.98 $\pm$ 0.49	4.25 $\pm$ 0.67	0.92	0.34
Na(mmol/L)	138.67 $\pm$ 4.15	136.83 $\pm$ 5.60	2.61	0.12
Cl(mmol/L)	101.94 $\pm$ 4.59	104.18 $\pm$ 8.38	1.32	0.54
LA(mmol/L)	2.18 $\pm$ 0.90	2.49 $\pm$ 1.13	0.71	0.41
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.39 $\pm$ 4.34	24.73 $\pm$ 6.38	-0.18	0.86
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	6.48 $\pm$ 2.24	7.08 $\pm$ 3.19	5.04	0.03
HGB(g/L)	120.63 $\pm$ 19.53	112.08 $\pm$ 28.54	8.73	0.01
CRP(mg/L)	4.95(2.16,12.23)	5.55(1.16,19.51)	-0.23	0.82

2.3 2 组入院 2、6、24 h UNa 水平比较 2 组入院 2、6、24 h UNa 水平比较存在组间、交互作用($F_{\text{时间}}=1.54, P_{\text{时间}}=0.22; F_{\text{组间}}=47.47, P_{\text{组间}}=0.01; F_{\text{交互}}=8.46, P_{\text{交互}}<0.01$)。重复测量方差分析结果显示, 观察组入院 2、6、24 h UNa 水平低于对照组, 差异均有

统计学意义($P<0.05$)。对照组入院 2、6 h UNa 水平高于入院 24 h UNa 水平, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组入院 2、6、24 h UNa 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 2、6、24 h UNa 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	n	2 h UNa	6 h UNa	24 h UNa	F	P
对照组	35	97.82 $\pm$ 22.80*	96.86 $\pm$ 30.92*	87.19 $\pm$ 27.70	6.24	0.01
观察组	31	43.98 $\pm$ 18.66	54.90 $\pm$ 28.88	54.26 $\pm$ 26.89	3.37	0.05
F		97.71	27.70	22.85		
P		0.01	0.01	0.01		

注:与同组入院 24 hU 比较,* $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者纤维化指标比较 观察组 HA 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 AHF 合并 DR 患者纤维化指标与其他理化指

标的相关性分析 Pearson 或 Spearman 相关分析结果显示, AHF 合并 DR 患者 HA 与 2、6、24 h UNa 及 ALB、TC、Cl 水平呈负相关($P<0.05$), 与 NT-proB-

NP、CRP 水平呈正相关($P<0.05$);PⅢ NP 与 24 h UNa、ALB 水平呈负相关($P<0.05$),与 CRP 水平呈正相关($P<0.05$);CIV 与 ALB、HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$),与 UA、TBIL、DBIL、CRP 水平呈正相

关($P<0.05$);LN 水平与 6 h UNa、ALB、Cl、 HCO_3^- 水平呈负相关($P<0.05$),与 BUN、SCr、UA、TBIL、DBIL、CRP 水平呈正相关。见表 4。

表 3 2 组患者纤维化指标比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	<i>n</i>	HA(mg/L)	PⅢ NP(ng/mL)	CIV(μg/L)	LN(μg/mL)
对照组	35	99.52(42.20,131.70)	18.47(11.30,23.50)	123.82(72.00,174.50)	34.85±11.94
观察组	31	164.33(59.40,259.50)	16.95(10.48,22.00)	128.70(87.05,185.85)	37.69±11.89
<i>Z/t</i>		−2.38	−0.04	−0.52	−0.96
<i>P</i>		0.02	0.97	0.60	0.34

表 4 纤维化与理化指标的相关性

指标	HA(mg/L)		PⅢ NP(ng/mL)		CIV(μg/L)		LN(μg/mL)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
2 h UNa(mmol/L)	−0.43	0.01*	−0.06	0.67	−0.10	0.43	−0.12	0.35
6 h UNa(mmol/L)	−0.45	0.01	−0.25	0.05	−0.20	0.12	−0.27	0.04
24 h UNa(mmol/L)	−0.37	0.01	−0.27	0.03	−0.19	0.15	−0.13	0.33
NT-proBNP(pg/mL)	0.26	0.04	0.05	0.72	0.20	0.11	0.19	0.14
cTNI(μg/L)	0.04	0.72	0.04	0.77	0.09	0.48	−0.03	0.84
GLU(mmol/L)	−0.16	0.21	−0.19	0.14	−0.09	0.47	−0.08	0.53
BUN(mmol/L)	0.19	0.14	0.18	0.15	0.22	0.09	0.28	0.02
SCr(μmol/L)	0.25	0.05	0.14	0.28	0.10	0.42	0.30	0.02
UA(μmol/L)	0.18	0.17	0.15	0.26	0.30	0.02	0.26	0.04
ALT(U/L)	0.13	0.30	0.06	0.62	0.02	0.88	0.17	0.19
AST(U/L)	0.12	0.36	0.07	0.58	−0.01	0.98	0.15	0.24
ALB(g/L)	−0.36	0.01	−0.30	0.02	−0.29	0.02	−0.30	0.02
TC(mmol/L)	−0.28	0.02	−0.21	0.09	−0.17	0.17	−0.10	0.44
TG(mmol/L)	−0.15	0.22	−0.16	0.22	−0.24	0.06	−0.08	0.54
HDL-C(mmol/L)	−0.15	0.26	−0.08	0.56	−0.32	0.01	−0.06	0.64
LDL-C(mmol/L)	−0.20	0.11	−0.20	0.13	−0.19	0.13	−0.07	0.57
TBIL(μmol/L)	0.10	0.44	0.09	0.48	0.48	0.01	0.36	0.01
DBIL(μmol/L)	0.20	0.11	0.18	0.17	0.56	0.01	0.37	0.01
K(mmol/L)	−0.09	0.50	−0.03	0.84	−0.11	0.38	−0.15	0.24
Na(mmol/L)	−0.24	0.06	−0.06	0.64	−0.21	0.11	−0.22	0.08
Cl(mmol/L)	−0.35	0.01	−0.16	0.21	−0.21	0.10	−0.25	0.04
LA(mmol/L)	0.15	0.23	0.02	0.86	0.24	0.06	0.06	0.67
HCO_3^- (mmol/L)	0.14	0.30	0.04	0.77	0.01	0.98	−0.27	0.04
WBC($\times 10^9$ /L)	−0.06	0.65	0.01	0.97	0.11	0.40	0.02	0.90
HGB(g/L)	0.03	0.85	−0.06	0.64	0.20	0.12	−0.03	0.83
CRP(mg/L)	0.36	0.01	0.30	0.02	0.32	0.01	0.31	0.02

2.6 AHF 合并 DR 的多因素 Logistic 回归分析 以是否合并 DR 作为因变量,将表 1、2、3 中差异有统计学意义的指标作为自变量(原值输入),采用多重共线性检验排除 $VIF>10$ 的变量(高血压、WBC、HGB 及 2、6、24 h UNa),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,HA、TG 和 SCr 水平升高是 AHF 患者合并 DR

的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
HA	0.01	0.01	4.67	0.03	1.00	1.00~1.01
SCr	0.01	0.01	3.62	0.04	1.01	1.00~1.03
TG	1.21	0.60	4.06	0.04	3.35	1.03~1.88
常数项	-3.71	1.22	9.22	0.01	0.03	—

注：—表示无数据。

2.7 HA、SCr、TG、WBC 对 AHF 患者合并 DR 的预测价值 将观察组作为阳性对照组,对照组作为阴性对照,进行 ROC 曲线分析,结果显示:HA、SCr、TG、WBC 单独预测 AHF 患者合并 DR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.67、0.65、0.58、0.52。HA、SCr、TG、WBC 联合预测 AHF 患者合并 DR 的 AUC 为

0.77。见表 6、7 及图 1、2。

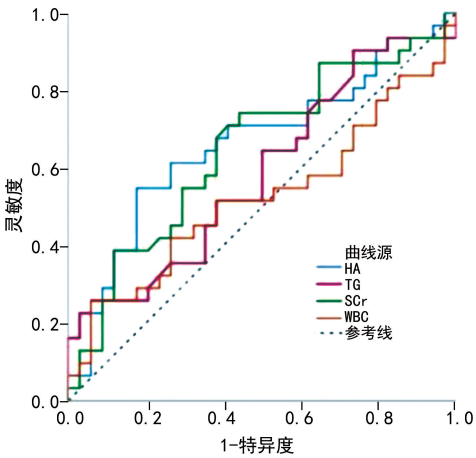


图 1 HA、SCr、TG、WBC 单独预测 AHF 患者合并 DR 的 ROC 曲线

表 6 HA、SCr、TG、WBC 单独检测对 AHF 患者合并 DR 的预测价值

指标	特异度(%)	灵敏度(%)	最佳截断值	约登指数	AUC	P	AUC 的 95%CI
HA	51.6	82.86	54.80	0.38	0.67	0.02	0.54~0.80
SCr	25.80	80.50	80.50	0.30	0.65	0.04	0.51~0.79
TG	94.29	25.81	1.72	0.20	0.58	0.22	0.44~0.72
WBC	74.20	25.80	9.05	0.20	0.52	0.74	0.38~0.67

表 7 HA、SCr、TG、WBC 联合检测对 AHF 患者合并 DR 的预测价值

指标	特异度(%)	灵敏度(%)	最佳截断值	约登指数	AUC	P	AUC 的 95%CI
HA、SCr 联合	70.59	70.97	0.43	0.42	0.71	0.01	0.58~0.84
HA、TG 联合	73.50	64.52	0.46	0.38	0.71	0.01	0.58~0.83
HA、WBC 联合	64.71	64.52	0.46	0.29	0.67	0.02	0.54~0.80
SCr、TG 联合	99.12	48.39	0.58	0.40	0.70	0.01	0.57~0.83
SCr、WBC 联合	67.65	64.52	0.45	0.32	0.66	0.03	0.52~0.79
TG、WBC 联合	50.00	74.19	0.44	0.24	0.60	0.16	0.46~0.74
HA、SCr、TG 联合	85.29	70.97	0.53	0.56	0.75	0.01	0.63~0.88
HA、SCr、WBC 联合	79.42	58.06	0.53	0.38	0.72	0.01	0.60~0.85
HA、TG、WBC 联合	67.65	67.74	0.44	0.35	0.71	0.01	0.59~0.84
SCr、TG、WBC 联合	79.41	58.06	0.54	0.38	0.71	0.01	0.59~0.84
HA、SCr、TG、WBC 联合	82.36	77.42	0.48	0.60	0.77	0.01	0.64~0.89

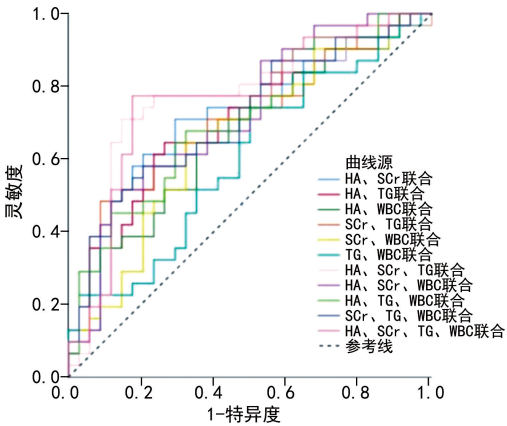


图 2 HA、SCr、TG、WBC 联合预测 AHF 患者合并 DR 的 ROC 曲线

3 讨 论

DR 是指充分使用利尿剂,充血持续存在的状态^[6]。既往研究显示,高达 50% 的 AHF 患者存在 DR 现象,伴随着 DR 发生,患者心血管事件、再入院风险增加、住院时间延长^[7]。随着检验医学的介入,DR 表征趋于客观化,如《心力衰竭患者利尿剂抵抗诊断及管理中国专家共识》^[5] 将滤过钠排泄分数(FeNa) $<0.2\%$ 或 UNa <50 mmol/L 或 UNa/K <1.0 作为量化指标,2021 年欧洲心脏病学会《急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[6] 将利尿剂使用后 2~6 h UNa $<50\sim70$ mmol/L 或 6 h 尿量 $<100\sim150$ mL/h 作为量化指标^[5,7]。精准的量化指标有助于筛

选出高危 DR 患者,采取更加积极的干预措施。

本研究观察组 SCr 水平高于对照组, HGB 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 与 SE-GAR 等^[8]研究结果一致, 表现出心-肾-贫血三联征。观察组 WBC 高于对照组($P < 0.05$), 提示感染可能是 AHF 合并 DR 的常见并发症和/或诱发因素。本研究还发现了有趣的现象, 即观察组患者 TG 水平高于对照组患者($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归和 ROC 曲线分析结果也提示, TG 能够预测 AHF 患者发生 DR。本研究人群中合并 2 型糖尿病的患者达到一半比例, 而 TG 和 GLU 参与推算的甘油三酯-葡萄糖指数(TyG)与左室结构和功能受损^[9]、心肌纤维化^[10]直接相关, 与高血压、HF、冠状动脉疾病和慢性肾脏疾病发病率呈正相关^[11-12], 是肾脏疾病患者不良结局的预后指标^[12]。

本研究 HA、TG 和 SCr 水平升高是 AHF 患者合并 DR 的独立危险因素($P < 0.05$), 联合 HA、SCr、TG 和 WBC 预测 AHF 发生 DR 灵敏度高。同时观察组患者 HA 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 说明 HA 水平升高可能和高危 DR 有关。有研究显示, 院前利尿剂剂量、AHF 程度、肝脏损害、肾功能损害、糖尿病、动脉粥样硬化疾病、低血压和心率、Na、血清 K 是 DR 的独立预测因子^[13-15], 然而纤维化指标在 AHF 合并 DR 患者的改变尚未被关注。

LN、PⅢNP、HA、CIV 作为传统纤维化指标, 与 HF 和肾脏疾病密切相关。其中 LN 是基底膜的主要蛋白, 是动脉壁中一种特殊细胞外基质、PⅢNP 广泛参与胶原代谢和组织纤维化, 用于评估纤维化疾病和组织重塑的过程、HA 则主要反映肝纤维化的程度、CIV 能反映基质降解^[16], 间接反映纤维化水平。研究显示, 这些纤维化标志物与心肌纤维化、肾小球和小管间质纤维化密切相关。例如 CICOIRA 等^[17]通过随访 101 例 HF 患者, 发现血清 PⅢNP 对 HF 有独立预测价值, PⅢNP 与不同原因的 HF 程度和结局相关, 而与 LVEF 无关^[18]。还需进一步分析 DR 加剧 AHF 时机体纤维化进程的机制。

首先 DR 会直接导致 AHF 患者 Na^+ 潴留。本研究结果显示, 观察组患者与对照组比较, 会表现出持续的 UNa 排出减少($P < 0.05$), 同时 HA 与 2、6、24 h UNa 呈负相关, PⅢNP 与 24 h UNa 呈负相关, LN 与 6 h UNa 呈负相关。因此 UNa 排出减少可能是影响纤维化进程的原因之一。 Na^+ 稳态受损是近年 HF 领域的研究前沿, 特别是 HF 合并功能障碍阶段, 被认为是最显著且直接的病理改变^[19]。 Na^+ 代谢呈 NA-组织 Na^+ -UNa 三室平衡^[20], DR 时由于 UNa 排出减少, 组织 Na^+ 蓄积, 这种高渗刺激会带来心脏、肾脏组织炎症/抗炎和纤维化/修复的微环境变化^[21], 加

剧纤维化进程。

DR 还会造成 AHF 患者容量超负荷。有证据证实, 静脉淤血是 DR 发生的重要因素^[22]。静脉淤血不仅激活炎症反应, 损伤血管内皮功能, 间接性加剧心肾组织纤维化, 肾静脉压力过高更直接导致肾纤维化。本研究结果中, HA 和 SCr 不仅密切相关, 还是 DR 的影响因素和预测因子。有研究表明, 单个肾单位功能正常是水钠排泄的关键, 即使是慢性肾脏病患者, 肾单位排 Na 效应也可以代偿到正常肾单位的 2 倍^[23]。DR 时组织纤维化, 肾失去这种代偿能力, 成为 DR 发生的关键加速器。这可能就是传统 AHF 经典治疗药物在 DR 阶段无效的原因之一, 最终只能选择肾替代治疗实现减轻充血的目的。

综上所述, AHF 合并 DR 患者除传统血流动力学异常、神经-内分泌过度激活外, 存在纤维化失衡, 导致心肾组织重塑。临床常用的纤维化指标可以在一定程度上反映这种病理状态。DR 时的纤维化进程可能与水钠潴留、循环容量超负荷有关。在此基础上进一步探究敏感、特异性纤维化指标, 不仅能监测疾病进展, 为抗纤维化为靶点的治疗提供依据, 更能为截断 AHF 向 DR 恶化, 提高临床疗效带来新的契机。

参考文献

- [1] TRULLÀS J C, CASADO J, MORALES-RULL J L, et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure [J]. Intern Emerg Med, 2019, 14: 529-537.
- [2] RURIK J G, AGHAJANIAN H, EPSTEIN J A. Immune cells and immunotherapy for cardiac injury and repair [J]. Circ Res, 2021, 128(11): 1766-1779.
- [3] YAMASHITA N, KRAMANN R. Mechanisms of kidney fibrosis and routes towards therapy [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(1): 31-48.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 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.
- [5] 杨杰孚, 廖玉华, 董蔚. 心力衰竭患者利尿剂抵抗诊断及治疗中国专家共识 [J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4): 257-267.
- [6] HORIUCHI Y, WETTERSTEN N. Treatment strategies for diuretic resistance in patients with heart failure [J]. J Cardiol, 2025, 85(1): 1-7.
- [7] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [8] SEGAR M W, KHAN M S, PATEL K V, et al. A phenotyping tool and clinical score to identify low diuretic efficiency in acute decompensated heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(3): 508-520.

[9] XU L, WU M, CHEN S, et al. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure: a cohort study[J]. Diabetes Metab, 2022, 48(6): 101365.

[10] YANG S, DU Y, LIU Z, et al. Triglyceride-glucose index and extracellular volume fraction in patients with heart failure[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 704462.

[11] HUANG R, WANG Z, CHEN J, et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 88.

[12] OH D, PARK S H, LEE S, et al. High triglyceride-glucose index with renal hyperfiltration and albuminuria in young adults; the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES V, VI, and VII)[J]. J Clin Med, 2022, 11(21): 6419.

[13] SEGAR M W, KHAN M S, PATEL K V, et al. A Phenomapping tool and clinical score to identify low diuretic efficiency in acute decompensated heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(3): 508-520.

[14] VALENTE M A, VOORS A A, DAMMAN K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance[J]. Eur Heart J, 2014, 35(19): 1284-1293.

[15] BAUMBERGER J, DINGES S, LUPI E, et al. Prevalence and characteristics of upfront diuretic resistance in acute heart failure: the P-Value-AHF study[J]. ESC Heart Fail, 2025, 12(1): 688-694.

[16] RABKIN S W. Collagen type IV as the link between arterial stiffness and dementia[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(10): 5961-5971.

[17] CICOIRA M, ROSSI A, BONAPACE S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2004, 10(5): 403-411.

[18] GONZÁLEZ A, SCHELBERT E B, DÍEZ J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(15): 1696-1706.

[19] BURYSKOVA SALAJOVA K, MALIK J, VALERIA-NOVA A. Cardiorenal syndromes and their role in water and sodium homeostasis[J]. Physiol Res, 2024, 73(2): 173-187.

[20] BAGORDO D, ROSSI G P, DELLES C, et al. Tangram of sodium and fluid balance[J]. Hypertension, 2024, 81(3): 490-500.

[21] SAKATA F, ITO Y, MIZUNO M, et al. Sodium chloride promotes tissue inflammation via osmotic stimuli in subtotal-nephrectomized mice[J]. Lab Invest, 2017, 97(4): 432-446.

[22] EDER M, GRIFFIN M, MORENO-VILLAGOMEZ J, et al. The importance of forward flow and venous congestion in diuretic response in acute heart failure: Insights from the ESCAPE trial[J]. Int J Cardiol, 2023, 381: 57-61.

[23] TER MAATEN J M, RAO V S, HANBERG J S, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(8): 1014-1022.

(收稿日期: 2024-12-25 修回日期: 2025-04-26)

(上接第 2133 页)

[12] 杨文迪, 徐甜, 章振林, 等. 维生素 D 的骨外作用及相关机制进展[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(6): 675-680.

[13] AMEN S O, BABAN S T. Association of vitamin D deficiency with acute myocardial infarction in iraqi patients[J]. Eur Cardiol, 2020, 15(5): e29.

[14] 赵晨, 贾海波, 李丽丽. 炎症反应对于冠状动脉斑块易损性的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(3): 163-166.

[15] 王青青, 肖大海, 田沙, 等. 老年脑梗死颈动脉粥样硬化易损斑块与血清 RBP 4 水平及氧化应激的关系[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(12): 1288-1293.

[16] CAVUSOGLU E, KASSOTIS J T, MARMUR J D, et al. Usefulness of plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 to predict death and myocardial infarction in patients with diabetes mellitus referred for coronary angiography[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(1): 1-7.

[17] JOHNSON C R, THACHER T D. Vitamin D: immune function, inflammation, infections and auto-immunity[J]. Paediatr Int Child Health, 2023, 43(4): 29-39.

[18] WEE C L, MOKHTAR S S, SINGH K K B, et al. Calcitriol supplementation ameliorates microvascular endothelial dysfunction in vitamin D-Deficient diabetic rats by up-regulating the vascular eNOS protein expression and reducing oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 3109294.

[19] 程琳. 血脂, 血同型半胱氨酸水平与早发冠心病及其冠脉病变严重程度相关性分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2020.

[20] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(2): 149-155.

[21] 胡晓侠, 黄颖, 伍梦佐, 等. APOA1 和 Genisini 评分与冠状动脉粥样硬化快速进展密切相关[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4): 286-290.

[22] BRILL A, YESILALTAY A, DE MEYER S F, et al. Extrahepatic high-density lipoprotein receptor SR-BI and apoA-I protect against deep vein thrombosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(8): 1841-1847.

[23] 李娜, 王林霞, 武冬民, 等. 载脂蛋白 A 功能研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(1): 122-128.

(收稿日期: 2024-10-25 修回日期: 2025-04-06)