

尿钠测定在急性心力衰竭治疗中的价值

刘洪泽 崔丽 曹月娟

【摘要】 急性心力衰竭患者有较高的病死率及再入院率, 袢利尿剂是重要的治疗药物之一, 早期准确监测患者利尿剂反应是优化急性心力衰竭治疗的关键。研究表明, 尿钠测定可客观及个体化评估利尿剂反应, 并且是使用利尿剂患者预后的独立预测因素。该文主要介绍急性心力衰竭患者治疗中尿钠测定的应用。

【关键词】 急性心力衰竭; 尿钠; 利尿剂反应; 预后

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.03.006

充血是急性心力衰竭 (AHF) 患者常见临床症状, 有效缓解充血可缩短住院时间及改善预后, 袢利尿剂 (LD) 是缓解这一症状的基石^[1]。部分 AHF 患者对 LD 反应不良, 会增加因心力衰竭再住院和死亡的风险^[2]。在 AHF 患者的治疗中, 早期准确监测 LD 反应是优化 LD 治疗的关键。尿钠不仅是评估 LD 反应的敏感指标, 还可协助评估 AHF 患者的预后^[3-7]。

1 尿钠的指标

1.1 总尿钠

总尿钠即通过尿液排出的总钠量, 通常需要连续收集 24 h 尿液, 是测定尿钠的金标准^[7-9]。在正常情况下, 肾脏排泄的钠量通常为 40~220 mmol/d^[10]。钠的摄入量高于排泄量会导致细胞外容量增加, 而排泄量增加会导致细胞外液浓缩, 能有效反映利尿剂最终减少的细胞外液量^[11]。

1.2 尿钠浓度

尿钠浓度是有效循环血量状态的间接指标, 并反映肾脏调节功能, 由于其简单易行, 能反映早期 LD 反应, 且与尿量及体质量变化有很好的相关性, 是临床研究中尿钠测定的主要指标^[12-14]。尿钠浓度取决于尿液中游离水的量, 即受肾脏水重吸收率的影响。在应用排水利尿剂的情况下, 即使每日尿量很高, 尿钠浓度也可能降低。另一方面, 即使尿钠总量很低, 浓缩尿液也会增加尿钠浓度^[10]。

1.3 尿钠排泄分数

尿钠排泄分数 (FENa) 为从尿液中排出的钠占肾小球滤过的钠的百分比, 去除了肾脏中水重吸收对尿钠浓度的影响, 在理论上能最准确地反映肾小管对钠处理能力, 需要测量 4 个指标: 尿钠和尿肌酐浓度以及血钠和血肌酐浓度。计算公式为 $FENa = (\text{尿钠} \times \text{血肌酐}) / (\text{血钠} \times \text{尿肌酐})$ ^[12,15]。FENa 受肾小球滤过率影响较大, 肾小球滤过率下降, 血肌酐升高, 尿肌酐下降, 导致 FENa 数值增加^[13]。

2 尿钠检测时间

Honda 等^[16]测定 AHF 患者入院即刻的尿钠浓度, 尿钠浓度下降不仅提示对 LD 反应下降, 且是 AHF 患者远期预后不良的独立预测因素。而另外 2 项研究结果与之相反, 入院后即刻测定的尿钠浓度与 AHF 患者预后无关^[12,17]。静脉 LD 的大部分利尿作用发生在最初的几小时内, 6~8 h 后排钠作用恢复到基线水平^[1]。通常认为应用 LD 后前 6 h 为 LD 诱导排钠期, 后 18 h 为利尿后期。Cox 等^[18]研究证实, 应用 LD 后前 6 h 的尿钠排泄与后 18 h 尿钠排泄具有良好的正相关性。另 1 项研究则验证静脉应用 LD 后 1~2 h 测得的尿钠浓度与连续 6 h 收集尿液测得尿钠总量及尿量具有较好的相关性^[3]。欧洲心脏病学会心力衰竭协会关于充血性心力衰竭利尿剂使用的声明中指出, 在开始应用 LD 后 2 h 测量点尿钠浓度, 可作为阶梯式利尿治疗的一部分, 能早期识别对 LD 反应较差的患者, 及时采用增加 LD 剂量和 (或) 肾单位序贯阻滞策略 (联合乙酰唑胺、噻嗪类利尿剂等)^[19]。因此, 在应用 LD 后早

期测量尿钠浓度能使临床医生及时调整用药策略。

3 评估LD反应指导治疗

1 项纳入 52 例 AHF 患者的单中心、观察性、前瞻性队列研究首次证实, 静脉连续输注呋塞米至少 3 h 后留取点尿样本, 尿钠 < 50 mmol/L 的患者的利尿反应差, 尿量及体质量变化不明显^[13]。Galluzzo 等^[14]对 DRAIN 研究(晚期心力衰竭连续输注与间歇给药的利尿反应)进行亚组分析, 发现有高利尿剂抵抗风险的晚期 AHF 患者, 静脉应用利尿剂后 2 h 测得尿钠 ≤ 50 mmol/L, 提示对利尿剂反应差, 并且需要更多的时间将利尿剂从静脉注射改为口服。Testani 等^[3]开发了 2 个方程, 可通过静脉应用 LD 后 1 h 或 2 h 的尿钠浓度, 精准预测 6 h 的排尿量及排钠总量。1 项欧洲的专家共识指出, 应用 LD 后 2 h 采集尿液, 尿钠 $< 50 \sim 70$ mmol/L 应视为利尿剂抵抗, 当存在液体潴留症状时, 需要强化利尿剂的应用^[19]。

静脉应用 LD 后 6 h 尿钠较低的患者, 追加 LD 剂量或者联用噻嗪类利尿剂, 可显著增加 AHF 患者尿钠排泄^[18]。Rao 等^[20]对利钠预测方程进行了改良, 通过静脉应用 LD 后 2 h 的尿钠浓度, 预测 6 h 的排钠总量和排尿量, 并指导对 LD 反应不良的患者 LD 剂量的调整, 可显著增加 AHF 患者的尿量。基于尿钠指导的优化利尿剂治疗策略是否能增加 LD 的反应, 实现快速缓解充血症状, 尚需更多临床研究结果的证实^[21-22]。

4 判断预后

1 项 meta 分析研究显示, LD 治疗 AHF 患者时, 总尿钠和尿钠浓度升高均与全因死亡和心力衰竭再入院的风险降低有关^[23]。对于伴有肾功能不全的 AHF 患者, 静脉应用 LD 后早期测定尿钠浓度, 若其 < 50 mmol/L, 则显著增加全因死亡及再入院风险^[24]。Hodson 等^[8]对 ROSE-AHF 研究(AHF 肾脏优化策略评价)回顾性分析发现, 接受高剂量 LD 治疗的 AHF 患者, 静脉注射袢利尿剂后 24 h 总尿钠减低, 增加了患者 6 个月的全因死亡风险, 而传统的评估液体的指标, 如体质量和尿量变化与患者的生存率无关。另 1 项对 ROSE-AHF 研究的后续分析发现, 前 24 h 总尿量中尿钠 ≤ 60 mmol/L 会增加患者的住院时间, 并且更多的患者出院时仍会存在充血症状^[25]。Biegus 等^[12]进行的单中心前瞻性研究证实, 静脉注射呋塞米后的前 6 h 尿钠浓度未增加的 AHF 患者,

1 年随访期内存活率较低。Singh 等^[13]对 52 例 AHF 患者连续静脉应用呋塞米 3 h 后留取尿样中的尿钠浓度进行检测, 并随访患者 5 个月, 当尿钠 < 50 mmol/L 时, 患者全因死亡、心脏移植及因心力衰竭再次住院的风险显著增加。Damman 等^[7]连续入选 175 例因 AHF 入院的患者, 经过 257 d 的随访发现, 应用 LD 后前 6 h 测得尿钠总量和尿钠浓度是患者全因死亡的强力预测指标。另 1 项纳入 669 例 AHF 患者的前瞻性观察性研究, 经过 560 d 的随访, 证实入院即刻测定的尿钠浓度降低会增加全因死亡及心力衰竭恶化的风险^[16]。近期 1 项纳入 17 项研究的荟萃分析证实, AHF 患者使用 LD 后的高尿钠排泄与尿量增加、体质量减轻、住院时间缩短和随访期间死亡率降低相关^[23]。

考虑到尿钠浓度下降与 AHF 患者预后不良密切相关, 提高尿钠浓度有望成为 AHF 治疗的目标^[19]。Ferreira 等^[17]研究发现, 合并肾功能不全的 AHF 患者, 高剂量螺内酯(100 mg/d)能增加患者入院后第 3 天的尿钠浓度, 尿钠 > 60 mmol/L 能显著降低患者 180 d 内心血管死亡及因 AHF 再入院的风险, 并且没有增加高钾血症及肾功能恶化的风险。乙酰唑胺作为碳酸酐酶抑制剂, 可以有效抑制近端小管对钠的重吸收, 增加尿钠的排泄^[26]。1 项小规模观察性研究表明, 伴有明显容量超负荷的 AHF 患者, 在袢利尿剂基础上联合应用乙酰唑胺能显著增加尿钠排泄, 降低全因死亡及再入院的风险^[27]。目前还有 2 项正在进行的前瞻性临床研究, 探究基于尿钠指导的逐步递进的利尿策略, 是否能改善 AHF 患者的预后^[21-22]。

5 机制探讨

人体总血容量包括血管内容量(有效循环血容量)和组织间液, 心力衰竭时由于心功能下降, 有效循环血容量降低, 导致肾脏灌注压下降, 肾脏潴留的水和钠首先积聚于组织间隙, 随着组织间液增加, 液体向血管内转移, 导致血浆容量增加^[28]。充血主要存在于血管系统(血管内充血)或间质(组织充血), 大多数患者二者兼有, LD 可以减少循环血容量, 从而减轻充血, 但它降低了血浆渗透压, 这可能会阻碍液体从组织向血管转移, 进而导致神经激素激活并可能使肾功能恶化^[29]。尿钠浓度低的 AHF 患者, 常伴有收缩压下降, 尿素氮水平升高, 发生肾功能恶化的风险更高, 肾素活性、醛固酮水平、皮质醇和多巴胺水平均较高尿钠浓度的 AHF 患者

明显升高,均提示有效循环血容量不足,神经激素系统过度激活,心力衰竭较为严重^[14,16,25]。神经激素系统的激活会增加肾脏对钠的重吸收,因此,尿钠浓度为了解有效循环血容量提供了信息,较低的尿钠浓度通常反映有效循环血容量不足的情况下,肾脏对钠的滞留作用增强。Cox 等^[18]发现,对于 LD 反应不佳的 AHF 患者,增加 LD 剂量或联合应用噻嗪类利尿剂可显著增加前 6 h 的排钠量,然而后 18 h 尿钠又回到基线水平,基线状态肾脏对钠的重吸收程度是 LD 反应的决定性因素,而有效循环血容量可能是基线状态肾脏对钠重吸收程度的决定性因素。目前的研究均未对充血的类型进行分类,尿钠浓度低的 AHF 患者很有可能是组织充血较血管内充血更重^[24]。

6 尿钠监测的注意事项

虽然尿钠可能与神经激素激活和 AHF 严重程度相关,但会受其他因素的影响。LD 会暂时增加尿钠排泄,但随着有效循环血容量的下降,神经激素系统激活,促进肾脏的钠滞留,尿钠浓度逐渐降低^[9]。导致尿量减少(如非渗透压性抗利尿激素释放、液体摄入减少和急性肾损伤)或尿量增加的因素(利尿剂和过量摄入盐和水)均可能导致尿钠测量值的波动^[30]。因此,为了能准确解释尿钠浓度,必须了解正在使用的利尿剂的剂量和类型,留取尿样与利尿剂给药的时间关系以及应用利尿剂前后尿钠浓度的改变。

7 小结

尿钠评估作为一种简单便捷的方法,为早期准确个体化评估、优化利尿治疗提供了依据,并可能反映 AHF 的严重程度,判断患者预后。然而,目前的证据大部分来自小型临床观察性研究,提高患者尿钠可能会改善 AHF 患者的预后,但证据不足,尚需大规模前瞻性试验证据的支持。

参 考 文 献

- [1] Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(10):1178-1195.
- [2] Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(7):821-836.
- [3] Testani JM, Hanberg JS, Cheng SS, et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(1):e002370.
- [4] la Espriella RD, Bayés-Genís A, Núñez E, et al. Urine: an overlooked biomedium in heart failure?[J]. Biomark Med, 2020, 14(3):165-168.
- [5] Galluzzo A, Bertaina M, Frea S. Urinary sodium evaluation: the missing target for diuretic treatment optimization in acute heart failure patients? Letter regarding the article clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(10):1933.
- [6] Damman K, ter Maaten JM, Meer P. Urinary sodium evaluation: the missing target for diuretic treatment optimization in acute heart failure patients? Reply[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(10):1933-1934.
- [7] Damman K, ter Maaten JM, Coster JE, et al. Clinical importance of urinary Sodium excretion in acute heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(8):1438-1447.
- [8] Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival: insights from the ROSE-AHF trial[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(5):383-391.
- [9] Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, et al. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5):766-772.
- [10] Palmer BF, Clegg DJ. The use of selected urine chemistries in the diagnosis of kidney disorders[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(2):306-316.
- [11] Verbrugge FH. Utility of urine biomarkers and electrolytes for the management of heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2019(6):240-249.
- [12] Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5):624-633.
- [13] Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure[J]. J Card Fail, 2014, 20(6):392-399.
- [14] Galluzzo A, Frea S, Boretto P, et al. Spot urinary sodium in acute decompensation of advanced heart failure and dilutional hyponatremia: insights from DRAIN trial[J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(10):1251-1259.
- [15] Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, 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.
- [16] Honda S, Nagai T, Nishimura K, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2018, 254:189-194.
- [17] Ferreira JP, Girerd N, Medeiros PB, et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect[J]. Clin Res Cardiol, 2016, 105(6):489-507.

- overload in myocardial infarction mice model[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):942.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3):195-206.
- [5] Feng LL, Shen FR, Zhou JH, et al. Expression of the lncRNA-ZFAS1 in cervical cancer and its correlation with prognosis and chemosensitivity[J]. *Gene*, 2019, 696:105-112.
- [6] Tang BH. Inference of crosstalk effects between DNA methylation and lncRNA regulation in NSCLC[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:7602794.
- [7] Chao YJ, Zhou DJ. lncRNA-D16366 is a potential biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:6581-6586.
- [8] Jiang JJ, Piao XY, Hu SY, et al. lncRNA H19 diminishes dopaminergic neuron loss by mediating microRNA-301b-3p in Parkinson's disease via the HPRT1-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10):8820-8836.
- [9] Li YW, Wang J, Sun LL, et al. lncRNA myocardial infarction-associated transcript (MIAT) contributed to cardiac hypertrophy by regulating TLR4 via miR-93[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818:508-517.
- [10] 吴锋, 王翠香, 田华. 肝细胞癌患者血清外泌体 lncRNAZFAS1 表达临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(12):849-854.
- [11] Zhang S, Wang J, Yao TJ, et al. lncRNA-ZFAS1/miR-589 regulates the PTEN/PI3K/AKT signal pathway in the proliferation, invasion and migration of breast cancer cells[J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(3):415-425.
- [12] 焦磊. 长链非编码RNA-ZFAS1通过诱发心脏钙超载诱导心肌梗死模型小鼠心肌细胞凋亡[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10):810-811.
- [13] 焦磊, 宫曼钰, 张莹. lncRNA-ZFAS1对心肌纤维化调控作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(1):38-42.
- [14] 梁海军, 颜文华, 梁宇晨. ST段抬高型心肌梗死患者 lncRNA-ZFAS1/Caspase-3轴的变化及其与急诊PCI预后的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7):611-616.
- [15] Xiang X, Zheng L, Li X. Silencing of lncRNA-ZFAS1 protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury in HL-1 cells through targeting the miR-761/CDIP1 axis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5):564-573.
- (收稿:2022-10-14 修回:2022-12-08)
(本身编辑:丁媛媛)

=====

(上接第 150 页)

- [18] Cox ZL, Rao VS, Ivey-Miranda JB, et al. Compensatory post-diuretic renal sodium reabsorption is not a dominant mechanism of diuretic resistance in acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(43):4468-4477.
- [19] Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(2):137-155.
- [20] Rao VS, Ivey-Miranda JB, Cox ZL, et al. Natriuretic equation to predict loop diuretic response in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6):695-708.
- [21] Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, et al. Natriuresis-guided therapy in acute heart failure: rationale and design of the Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algorithm in Acute Heart Failure (PUSH-AHF) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(2):385-392.
- [22] Dauw J, Lelonek M, Zegri-Reiriz I, et al. Rationale and design of the efficacy of a standardized diuretic protocol in acute heart failure study[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6):4685-4692.
- [23] Khorramshahi Bayat M, Ngo L, Mulligan A, et al. The association between urinary sodium concentration (UNa) and outcomes of acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022, 8(7):709-721.
- [24] de la Espriella R, Núñez E, Llàcer P, et al. Early urinary sodium trajectory and risk of adverse outcomes in acute heart failure and renal dysfunction[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 74(7):616-623.
- [25] Cunningham JW, Sun JL, mc Causland FR, et al. Lower urine sodium predicts longer length of stay in acute heart failure patients: insights from the ROSE AHF trial[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(1):43-49.
- [26] Wongboonsin J, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Acetazolamide therapy in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3):349.
- [27] Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload[J]. *Acta Cardiol*, 2015, 70(3):265-273.
- [28] Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8):e002922.
- [29] Boersma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(10):641-655.
- [30] Desai AS, Mc Causland FR. Urinary sodium as a heart failure biomarker: more complicated than it seems[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(5):415-417.
- (收稿:2022-09-12 修回:2022-11-28)
(本文编辑:丁媛媛)