

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1053.008.html\(2021-01-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1053.008.html(2021-01-14))

托伐普坦治疗顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全的疗效观察*

李永梅,梅霞,王娇,罗羽慧

(中国科学院大学重庆医院心内科,重庆 400013)

[摘要] **目的** 观察托伐普坦治疗顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全的疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 10 月至 2019 年 10 月该科室住院治疗的 94 例顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全患者。患者按是否使用托伐普坦分为两组(L1 组,L2 组),每组患者 47 例,两组均接受了常规和利尿合剂(呋塞米+多巴胺)治疗,L1 组使用了托伐普坦治疗。比较两组患者治疗后利尿效果、心肝肾功能、电解质、住院时间等指标变化。出院后 L1 组继续口服了托伐普坦,随访了 1 个月,比较两组患者因心力衰竭再入院情况。**结果** 两组治疗后,左心室射血分数(LVEF)、肾小球滤过率估计值(eGFR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)较治疗前明显下降($P<0.01$);治疗后,L1 组日均尿量、血钠水平较治疗前明显增加($P<0.01$),L1 组日均尿量、血钠水平显著高于 L2 组($P<0.05$, $P<0.01$),NT-proBNP、肾功能恶化(WRF)发生率显著低于 L2 组($P<0.05$),住院时间较 L2 组明显缩短($P<0.01$);1 个月内因心力衰竭再住院率在 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 托伐普坦能安全有效地降低顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全患者液体负荷,改善心功能状态,减轻肾功能恶化,增加血钠水平,缩短住院时间。

[关键词] 托伐普坦;心力衰竭;肾功能不全;利尿剂**[中图分类号]** R541.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)06-0949-05

Efficacy of tolvaptan in the treatment of refractory heart failure with moderate-severe renal insufficiency*

LI Yongmei, MEI Xia, WANG Jiao, LUO Yuhui

(Department of Cardiology, Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy of tolvaptan in the treatment of refractory heart failure with moderate to severe renal insufficiency. **Methods** Clinical data of 94 refractory heart failure patients with moderate-severe renal insufficiency in the Department of Cardiology of this hospital from October 2017 to October 2019 were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into 2 groups (group L1, group L2) according to whether to use tolvaptan or not, 47 patients in each group, both groups received conventional and diuretic mixture (furosemide + dopamine) treatment. The patients in group L1 were added tolvaptan. The effects of diuretic, cardiac function, renal function, liver function, electrolyte disturbance and hospitalization time were compared between the two groups. After being discharged from the hospital, patients in group L1 continued to take tolvaptan orally and all patients were followed up for 1 month to compare the re-admission rate of the two groups due to heart failure. **Results** There were no significant differences in left ventricular ejection fraction (LVEF), estimated glomerular filtration rate (eGFR), alanine aminotransferase (ALT) when compared with the before treatment in both groups ($P>0.05$), the N-terminal Pre-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was significantly lower than before treatment ($P<0.01$). The daily average urine volume and blood sodium level of group L1 were significantly higher than that before treatment ($P<0.01$). The average daily urine volume and blood sodium level were significantly higher ($P<0.05$, $P<0.01$), the NT-proBNP level and incidence of worsening renal function (WRF) was significantly lower ($P<0.05$) and the hospitalization time was significantly shorter ($P<0.01$) in group L1 than in group L2. However, there was

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM017)。 作者简介:李永梅(1982—),主治医师,硕士,主要从事心血管内科临床研究。 △ 通信作者,E-mail:469385860@qq.com。

no significant difference in the rate of readmission due to heart failure within 1 month between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tolvaptan can safely and effectively reduce the fluid load in refractory heart failure patients with moderate-severe renal insufficiency, improve the state of heart function, reduce the deterioration of renal function, increase the level of blood sodium and shorten hospitalization time.

[Key words] tolvaptan; heart failure; renal insufficiency; diuretics

中国医学科学院阜外医院高润霖院士等^[1]在 *Eur J Heart Fail* 上发表的最新调查结果显示:中国 35 岁及以上居民加权后心力衰竭患病率为 1.3%, 患病人数约 1 370 万人。心力衰竭已成为中国心血管领域的重要公共卫生问题,而顽固性心力衰竭是大多数心力衰竭患者的最终归宿。顽固性心力衰竭是指心力衰竭患者经合理、优化治疗后病情未见改善,甚至出现恶化^[2]。顽固性心力衰竭往往合并肾功能不全,易出现利尿剂抵抗、低钠血症等情况。目前,临床常规利尿剂治疗难以达到满意疗效,而新型口服利尿剂托伐普坦因弥补常规利尿剂治疗的不足而受到广泛关注。基于此,本文将进一步研究托伐普坦治疗顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月在本科室住院的顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全患者 94 例(冠状动脉粥样硬化性心脏病 38 例、心脏瓣膜病 23 例、高血压心脏病 15 例、慢性肺源性心脏病 7 例、扩张性心肌病 10 例)为研究对象。纳入标准:(1)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 III~IV 级;(2)左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$;(3)均经正规抗心力衰竭药物如洋地

黄、呋塞米、螺内酯、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)、沙库巴曲缬沙坦等治疗仍不能控制;(4)肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为 $15\sim 59\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 。排除标准:(1)收缩压小于 90 mm Hg;(2)恶性心律失常(室性心动过速、心室颤动、完全性房室传导阻滞);(3)3 个月内急性血栓事件;(4)严重心脏瓣膜病;(5)肥厚性及限制性心肌病;(6)心包炎或心肌炎;(7)肝功能不全;(8)贫血;(9)血钠小于 128 mmol/L 或血钠大于 145 mmol/L;(10)血钾小于 3.5 mmol/L 或血钾大于 5.5 mmol/L;(11)低蛋白血症(清蛋白小于 30 g/L);(12)3 个月内使用肾毒性药物;(13)肾病,如肾小球肾炎、肾病综合征等;(14)需肾脏替代治疗;(15)行心脏同步化治疗(置入三腔起搏器);(16)脑卒中后遗症;(17)甲状腺功能亢进或减退;(18)恶性肿瘤。将 94 例患者分为两组:L1 组 47 例,L2 组 47 例。L1 组 1 例患者因高钠血症退出观察,L2 组 2 例患者分别因死亡和肾功能恶化透析治疗退出观察,最终 L1 组和 L2 组患者分别为 46 例和 45 例。两组患者一般情况及临床指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般情况及临床指标比较

项目	L1 组 ($n=46$)	L2 组 ($n=45$)	P
男/女(n/n)	15/31	16/29	0.767
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	69.2 \pm 8.9	68.3 \pm 9.7	0.679
基础心脏病 [$n(\%)$]			
冠状动脉粥样硬化性心脏病	14(30.4)	22(48.9)	0.072
高血压心脏病	9(19.6)	6(13.3)	0.423
心脏瓣膜病	13(28.3)	10(22.2)	0.508
扩张性心肌病	5(10.9)	5(11.1)	0.971
慢性肺源性心脏病	5(10.9)	2(4.4)	0.250
心功能分级 (n/n)			
III 级	23(50.0)	25(55.6)	0.596
IV 级	23(50.0)	20(44.4)	
合并疾病 [$n(\%)$]			
高血压	26(56.5)	23(51.1)	0.605
糖尿病	8(17.4)	9(20.0)	0.750
心房颤动	21(45.7)	16(35.6)	0.327
合并用药 [$n(\%)$]			
ACEI/ARB	14(30.4)	18(40.0)	0.339
沙库巴曲缬沙坦	9(19.6)	7(15.6)	0.615

续表 1 2 组患者治疗前一般情况及临床指标比较

项目	L1 组 (n=46)	L2 组 (n=45)	P
β 受体阻滞剂	15(32.6)	19(42.2)	0.343
螺内酯	15(32.6)	17(37.8)	0.606
呋塞米	46(100)	45(100)	—
地高辛	20(43.5)	26(57.8)	0.173
硝酸酯类药物	11(23.9)	19(42.2)	0.063
BMI($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	27.1 ± 2.1	26.8 ± 1.9	0.537
心率($\bar{x} \pm s, \text{次/分}$)	91.1 ± 20.6	94.6 ± 13.5	0.336
收缩压($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	117.9 ± 19.0	122.3 ± 21.9	0.315
舒张压($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	60.8 ± 7.8	63.3 ± 7.1	0.113
24 h 尿量($\bar{x} \pm s, \text{mL}$)	2 184.8 ± 719.0	2 324.4 ± 596.7	0.321
eGFR [$\text{mL}/(\bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2})$]	35.2 ± 13.2	37.2 ± 13.4	0.486
ALT($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)	22.3 ± 6.2	24.3 ± 8.1	0.200
血钾($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.320
血钠($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	133.1 ± 4.3	132.6 ± 4.2	0.588
清蛋白($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	34.2 ± 3.0	34.0 ± 2.7	0.721
NT-proBNP($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	15 607.8 ± 6 263.5	16 029.2 ± 7 298.2	0.771
LVEDD($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)	67.0 ± 8.0	64.3 ± 6.8	0.099
LVEF($\bar{x} \pm s, \%$)	34.6 ± 3.6	35.3 ± 3.1	0.300

ALT:谷氨酸氨基转移酶;LVEDD:左室舒张末期内径;—:此项无数据。

1.2 方法

2 组患者均给予抗心力衰竭常规治疗:吸氧、低盐饮食、限水,并根据病情使用正性肌力药物、ACEI/ARB、沙库巴曲缬沙坦、β 受体阻滞剂、血管扩张剂等。两组均使用利尿合剂治疗:呋塞米注射液 100 mg 加生理盐水共 50 mL,以 5~8 mL/h 的速度静脉泵入;多巴胺注射液按 3 mg/kg 加生理盐水共 50 mL,以 2~3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度静脉泵入;根据患者水钠潴留及心力衰竭症状改善情况,从利尿合剂泵入过渡到呋塞米静脉推注,并逐渐减量;停用利尿合剂标准:无肺部湿啰音或仅肺底部有湿啰音;无下肢水肿或 I 度水肿;心功能进步 1 级或以上。出院后患者服用呋塞米 40 mg,每天 1 次。L1 组在以上治疗方案基础上服用托伐普坦 7.5 mg,每天 1 次。

1.3 观察指标

入院第 1 天采集患者基本信息,测心率、血压、身高(无法站立患者出院前补测)、体重等;完善 LVEDD、LVEF、肝肾功能、电解质、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)等相关检查;根据肾脏病饮食改良简化公式计算 eGFR;立即行利尿合剂治疗,记录尿量。两组均于入院后第 3、5、7 天复查 NT-proBNP、肝肾功能、电解质等指标,计算入院后第 2~6 天日均尿量;出院时复查 LVEF、肝肾功能,记录利尿合剂使用时间和总住院时间;计算肾功能恶化(worsening renal function, WRF)发生率(eGFR 从入院到出院的下降百分

数大于或等于 20% 为 WFR^[3])。随访时间 1 个月,随访终点为因心力衰竭再入院。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件分析数据,计数资料以百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标和日均尿量变化

两组治疗后,L1 组日均尿量较治疗前明显增加 (*P* < 0.01)且 L1 组显著高于 L2 组 (*P* < 0.05);两组治疗后,血钠水平 L1 组明显上升,L2 组上升不明显,入院第 7 天 L1 组显著高于 L2 组 (*P* < 0.01);血钾水平因补钾治疗 2 组均无明显波动,两组患者入院后 1~6 d 日均尿量、血钠的变化见图 1、2。两组治疗后,LVEF、eGFR、ALT 较各自治疗前差异无统计学意义 (*P* > 0.05),组间差异也无统计学意义 (*P* > 0.05),NT-proBNP 较治疗前明显下降且 L1 组显著低于 L2 组 (*P* < 0.01, *P* < 0.05)。见表 2。

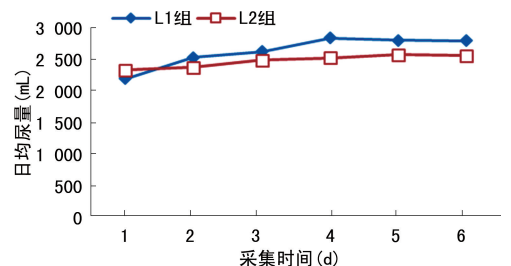


图 1 两组患者日均尿量变化

表 2 两组患者临床指标和尿量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)		eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)		ALT(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
L1 组	46	34.6±3.6	35.4±3.4	35.2±13.2	33.4±12.4	22.3±6.2	25.0±6.6
L2 组	45	35.3±3.1	36.0±3.4	37.2±13.4	33.9±13.5	24.3±8.1	22.6±6.8

组别	n	NT-proBNP(ng/L)		日均尿量(mL)		血钠(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
L1 组	46	15 607.8±6 263.5	6 596.9±2 458.1 ^{ab}	2 184.8±719.0	2 713.5±409.3 ^{ab}	133.1±4.3	137.1±2.9 ^{ac}
L2 组	45	16 029.2±7 298.2	7 906.5±2 989.9 ^a	2 324.4±596.8	2 496.7±481.8	132.6±4.2	133.9±3.2

^a: $P < 0.01$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$; ^c: $P < 0.01$, 与 L2 组治疗后比较。

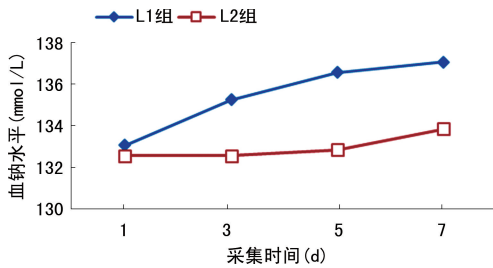


图 2 两组患者血钠水平变化

2.2 利尿合剂使用时间、住院时间、WRF 发生率及 1 个月内再住院情况

两组患者利尿合剂使用时间均大于 6 d。L1 组利尿合剂使用时间、住院时间、WRF 发生率显著低于 L2 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但 1 个月内因心力衰竭再住院率两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者利尿合剂使用时间、住院时间、WRF 发生率及 1 个月内再住院情况

项目	L1 组(n=46)	L2 组(n=45)	P
利尿合剂使用时间($\bar{x} \pm s$, d)	7.2±0.9	8.6±1.3	<0.001
住院时间($\bar{x} \pm s$, d)	12.1±2.2	13.9±2.4	<0.001
再住院率[n(%)]	5(10.9)	8(17.8)	0.346
WRF[n(%)]	6(13.0)	15(33.3)	0.025

—: 此项无数据。

3 讨论

心力衰竭患者常伴有肾功能不全, 当病情发展到顽固性心力衰竭阶段, 需要反复入院治疗。常规利尿剂治疗会加重水钠潴留、心力衰竭, 形成恶性循环。托伐普坦能够选择性阻滞血管加压素和集合管 V2 受体结合, 减少水的重吸收, 抑制尿液浓缩, 使血管内钠水平增加, 实现利尿和保钠效果^[4]。多项研究证实, 托伐普坦可减少容量负荷, 稳定血流动力学, 改善低钠血症, 不影响肾功能。2019 年中国《心力衰竭合理用药指南》推荐其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^[5]。

本研究中, L1 组日均尿量较治疗前明显增加且显著高于 L2 组 ($P < 0.05$), 表明加用托伐普坦后出

现协同效应, 增强了容量驱除作用。这种协同效应产生机制可能主要有两个方面: 袢利尿剂和托伐普坦作用于肾髓质的部位不同且互不冲突; 肾脏缺血时作用于内髓部位的托伐普坦仍有疗效, 且疗效优于作用于外髓的袢利尿剂。KIDA 等^[6] 研究证明, 慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 5 期患者托伐普坦仍可发挥作用。L1 组治疗后血钠水平显著高于 L2 组 ($P < 0.05$), 表明托伐普坦具有排水保钠效果, 这与其他研究结果相同^[4,7]。值得注意的是, 托伐普坦并非只排水不排钠。有研究发现, 基线血钠高时, 使用托伐普坦后会排钠, 基线血钠正常时, 使用托伐普坦后血钠平稳^[8]。L1 组治疗后 NT-proBNP 水平显著低于 L2 组 ($P < 0.05$), 表明加用托伐普坦能更快降低患者液体负荷, 改善心功能状态。而两组治疗后 LVEF 差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 表明托伐普坦并不能提高 LVEF, 这一结论国外亦有相同报道^[9]。

本研究发现, L1 组 WRF 发生率显著低于 L2 组 ($P < 0.05$), 表明加用托伐普坦对肾功能有保护作用。国外研究显示, 托伐普坦是心力衰竭患者肾功能恶化的独立保护因素, 对中重度肾功能不全有保护作用^[10], 能降低 CKD 患者中期肾功能恶化的风险^[11]。其可能的保护机制表现为: (1) 不激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS); (2) 改善容量负荷, 减轻肾脏充血; (3) 对血管内容量无影响, 不减少肾脏血流^[11]; (4) 均衡排细胞内外液, 损伤肾功能概率低^[12-13]; (5) 改善肾血流、肾髓质的灌注, 防止肾脏纤维化^[14]。此外, 有研究显示, 虽然加大利尿剂剂量或持续输注利尿剂可引起更大的利尿, 但与随后肾功能恶化相关^[11-15]。托伐普坦增强了利尿效果, 加快了水钠潴留的消除, 更快地纠正心力衰竭失代偿, 使得 L1 组利尿合剂使用时间和住院时间显著低于 L2 组 ($P < 0.05$), 亦有助于维护肾功能。

本研究还发现, L1 组再入院的间隔时间较 L2 组延长 4.2 d, 推断可能加用托伐普坦控制容量负荷较好、降低了反复住院治疗的风险。托伐普坦这种降低

CKD 和心力衰竭患者再次住院风险方面的疗效亦有国外相关研究予以证实^[16]。但两组患者出院后 1 月内再入院率差异却无统计学意义($P > 0.05$),这可能与托伐普坦价格较昂贵、服用时间有限导致观察时间较短有关。

托伐普坦的安全性也是本研究关注的问题。有研究显示:托伐普坦具有剂量依赖性不良反应;高钠血症和肝功能损害可能与大剂量托伐普坦使用有关,停药后是可逆的^[7,17]。本研究中,1 例患者因血钠由 135 mmol/L 升至 150 mmol/L 退出观察,但停药后血钠逐渐降至正常。L1 组治疗托伐普坦使用剂量为 7.5 mg/d,两组治疗后,ALT 与治疗前比较,或组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明托伐普坦未对肝功能产生影响。另有研究显示:在正常血钠情况下,选择低剂量托伐普坦可减轻充血症状,并不会引起高钠血症^[7];即使是肝硬化低钠血症的患者,托伐普坦使用也是安全有效的^[18-19]。此外,托伐普坦安全性也得到广泛认可,现已在全球 40 多个国家获得批准使用。

综上所述,对于顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全患者,托伐普坦有助于降低液体负荷,改善心功能状态;提高血钠水平,减轻肾功能损害;缩短利尿剂使用时间、住院时间,同时具有良好的安全性。本研究病例数较少,观察时间相对较短,长期使用托伐普坦的疗效、再住院率等有待进一步观察。

参考文献

- [1] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [2] 刘陶萍, 唐逸, 唐国传. 顽固性心力衰竭的治疗进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(1): 4-6.
- [3] ATHER S, BAVISHI C, MCCAULEY M D, et al. Worsening renal function is not associated with response to treatment in acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 1912-1917.
- [4] POSE A, ALMENAR L, GAVIRA J J, et al. Benefit of tolvaptan in the management of hyponatraemia in patients with diuretic-refractory congestive heart failure: the SEMI-SEC project [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4: 130-137.
- [5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(7): 1-78.
- [6] 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: 273-284.
- [7] KINUGAWA K, SATO N, INOMATA T, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload [J]. *Circ J*, 2014, 78: 844-852.
- [8] IMAMURA T, KINUGAWA K, MINATSUKI S, et al. Urine sodium excretion after tolvaptan administration is dependent upon baseline serum sodium levels: a possible explanation for the improvement of hyponatremia with scarce chance of hypernatremia by a vasopressin receptor antagonist [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(2): 131-137.
- [9] NAKADA Y, OKAYAMA S, NAKANO T, et al. Echocardiographic characteristics of patients with acute heart failure requiring tolvaptan: a retrospective study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 27.
- [10] YAMAMOTO T, MIURA S I, SHIRAI K, et al. Renoprotective benefit of tolvaptan in acute decompensated heart failure patients with loop diuretic-resistant status [J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11: 49-55.
- [11] 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.
- [12] KAWABATA H, IWATANI H, YAMAMICHI Y, et al. Tolvaptan efficiently reduces intracellular fluid: working toward a potential treatment option for cellular edema [J]. *Intern Med*, 2019, 58: 639-642.
- [13] NOMOTO H, SATOH Y, KAMIYAMA M, et al. Mechanisms of diuresis for acute decompensated heart failure by tolvaptan [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(5): 593-600.
- [14] CHIBA H, SEO Y, SAI S, et al. Renoprotective effects of tolvaptan in hypertensive heart failure rats depend on renal decongestion [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(3): 319-328.
- [15] PALAZZUOLI A, PELLEGRINI M, RUOCCO G, et al. Continuous versus bolus(下转第 958 页)

- terol, HDL-C, and LDL-C levels in Mexican type 2 diabetes patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39):e17298.
- [13] CARTER K, WORWOOD M. Haptoglobin; a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases[J]. *Int J Lab Hematol*, 2007, 29(2):92-110.
- [14] SHI X, SUN L, WANG L, et al. Haptoglobin 2-2 genotype is associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in northern Chinese [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(6):563-568.
- [15] LANGLOIS M R, DELANGHE J R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans[J]. *Clin Chem*, 1996, 42(10):1589-1600.
- [16] LEVY A P, ROGUIN A, HOCHBERG I, et al. Haptoglobin phenotype and vascular complications in patients with diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(13):969-970.
- [17] NAKHOUL F M, MARSH S, HOCHBERG I, et al. Haptoglobin genotype as a risk factor for diabetic retinopathy[J]. *JAMA*, 2000, 284(10):1244-1245.
- [18] LEVY A P, HOCHBERG I, JABLONSKI K, et al. Haptoglobin phenotype is an Independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(11):1984-1990.
- [19] QUAYE I K, ABABIO G, AMOAH A G. Haptoglobin 2-2 phenotype is a risk factor for type 2 diabetes in Ghana[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13(2):90-94.
- [20] ADINORTEY M B, GYAN B A, ADJIMANI J P, et al. Haptoglobin polymorphism and association with complications in Ghanaian type 2 diabetic patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2011, 26(4):366-372.
- [21] MOGAREKAR M R, HAMPE M H. Haptoglobin 2-2 phenotype is an additional risk factor of retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Hum Genet*, 2013, 19(2):154-158.
- [22] KLEIN R, KNUDTSON M D, LEE K E, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XX II the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11):1859-1868.
- [23] KODA Y, SOEJIMA M, YAMAGISHI S, et al. Haptoglobin genotype and diabetic microangiopathies in Japanese diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(7):1039-1040.
- [24] ASLEH R, BLUM S, KALET-LITMAN S, et al. Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10):2794-2800.
- [25] AWADALLAH S, MADKOUR M, HAMIDI R A, et al. Plasma levels of Apolipoprotein A1 and Lecithin:cholesterol acyltransferase in type 2 diabetes mellitus: correlations with haptoglobin phenotypes [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 2):S543-546.
- [26] BOETTGER L M, SALEM R M, HANDSAKER R E, et al. Recurring exon deletions in the HP (haptoglobin) gene contribute to lower blood cholesterol levels[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(4):359-366.

(收稿日期:2020-10-14 修回日期:2020-12-23)

(上接第 953 页)

- intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure; a prospective randomized trial[J]. *Crit Care*, 2014, 18:R134.
- [16] UEMURA Y, SHIBATA R, TAKEMOTO K, et al. Clinical benefit of tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure and chronic kidney disease[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31:1643-1649.
- [17] TORRES V E, CHAPMAN A B, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25):2407-2418.
- [18] KOGISO T, TOKUSHIGE K, HASHIMOTO E, et al. Safety and efficacy of long-term tolvaptan therapy for decompensated liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):E194-200.
- [19] HIRAMINE Y, UTO H, MAWATARI S, et al. Effect of tolvaptan on the prognosis of patients with hepatic ascites [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(7):765-777.

(收稿日期:2020-10-16 修回日期:2020-12-11)