

肝心轴在急性心衰利尿剂抵抗中的研究进展

冯 颖, 余 强*

重庆医科大学附属第二医院内科, 重庆

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月23日

摘 要

急性心力衰竭患者大部分存在液体超负荷, 这种严重的容量超负荷状态会进一步恶化心脏功能, 增加心肌耗氧, 并可能导致器官灌注受损。因此, 迅速、有效地解除充血是首要目标。然而在心力衰竭各阶段, 利尿剂反应均受到利尿剂抵抗和利尿效率低下的挑战, 利尿剂抵抗作为急性心力衰竭患者恶化和死亡的独立危险因素逐渐受到关注, 传统机制多聚焦于肾脏本身, 而肝心轴即心脏与肝脏间的病理生理双向对话, 为理解该难题提供了全新视角。本文将对肝心轴在急性心力衰竭患者利尿剂抵抗中的作用机制与研究进展作一综述。

关键词

肝心轴, 急性心力衰竭, 利尿剂抵抗, 肝纤维化

Research Progress on the Hepato-Cardio-Axial Axis in Diuretic Resistance of Acute Heart Failure

Ying Feng, Qiang She*

Department of Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 23, 2026

Abstract

Most patients with acute heart failure have fluid overload. This severe volume overload state further deteriorates cardiac function, increases myocardial oxygen consumption, and may lead to impaired organ perfusion. Therefore, rapid and effective decongestion is the primary goal. However, at all stages

*通讯作者。

文章引用: 冯颖, 余强. 肝心轴在急性心衰利尿剂抵抗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2200-2207.
DOI: 10.12677/acm.2026.161277

of heart failure, diuretic response is challenged by diuretic resistance and low diuretic efficiency. Diuretic resistance, as an independent risk factor for deterioration and death in patients with acute heart failure, has gradually attracted attention. Traditional mechanisms mostly focus on the kidneys themselves, while the hepato-cardiac-axis, the bidirectional pathological and physiological dialogue between the heart and liver, provides a new perspective for understanding this problem. This article will review the mechanism and research progress of the hepato-cardiac-axis in diuretic resistance in patients with acute heart failure.

Keywords

Hepato-Cardiac-Axis, Acute Heart Failure, Diuretic Resistance, Hepatic Fibrosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性心力衰竭是全球范围内心血管疾病住院和死亡的主要原因之一,其特点是高发病率、再住院率和死亡率。急性心力衰竭患者常伴随容量超负荷和充血,而利尿剂是缓解症状的基石。然而,约30%~50%的急性心力衰竭患者会出现利尿剂抵抗,即对标准剂量利尿剂的反应下降,导致住院时间延长、预后恶化[1][2]。研究发现,利尿剂抵抗多和神经内分泌系统激活、炎症氧化应激、肾灌注不足与钠重吸收增强相关[3][4]。然而,相当一部分急性心力衰竭患者存在肝脏异常,这提示肝脏可能是一个被忽视的重要器官[5]。肝心轴是指肝脏与心脏之间通过解剖、生理和分子机制形成的双向交互关系。分子生物学和免疫学研究证实,肝脏与心脏通过血液循环、器官因子(如心肌因子和肝因子)及基因表达调控实现动态沟通[6]。肝硬化可导致肝硬化性心肌病,而心力衰竭可能引发心源性肝缺血或肝纤维化[7]。本文旨在梳理肝心轴参与利尿剂抵抗的病理生理机制,并展望以肝脏为靶点的治疗新策略,为临床提供新视角。

2. 肝心轴的定义

肝脏作为体内的代谢中心,负责合成多种必需蛋白质、调节能量代谢和解毒功能,同时通过分泌一系列生物活性分子间接影响心血管功能。心脏则通过泵血功能保障肝脏的血流灌注和氧气供应,形成良性循环,这种生理性互动构成了一个稳定的心肝代谢轴,确保两个器官之间的信号分子和代谢产物能够正常交换,维持全身内环境稳定。肝脏产生的白蛋白、凝血因子等蛋白质对维持正常血液循环和心脏功能至关重要,而心脏输出的血液则保障了肝脏的营养供应和废物清除。

3. 心脏功能恶化对肝脏的影响

急性心力衰竭对肝脏影响是心肝交互作用的核心环节,这种影响是双向且动态的,心脏功能的恶化直接导致肝脏血流动力学的紊乱,而肝脏的损伤又会进一步加重全身性病理生理改变,形成恶性循环[8]。

3.1. 肝脏被动充血

急性心力衰竭尤其是伴有右心功能不全时,会导致中心静脉压和右心房压力显著升高。升高的静脉压力会逆向传导至肝静脉和门静脉系统,引发肝脏被动性充血,这是急性心力衰竭影响肝脏血流动力学最直接的途径,主要有以下两方面:① 静脉系统压力升高与肝脏充血:研究表明,在优化治疗的晚期心

衰患者中, 中心静脉压与反映胆汁排泄功能的指标(如碱性磷酸酶、胆红素)和肝脏合成功能指标(如凝血酶原时间国际标准化比值)均存在显著关联[9]。纵向观察进一步发现, 胆红素水平的变化与 CVP 的变化呈正相关, 提示减轻充血可能改善肝功能指标。通过腹部超声评估的肝静脉淤血指数也被证实与右心房压力升高密切相关, 并能预测心衰患者的不良预后。② 肝动脉血流代偿与“动脉化”: 在慢性充血状态下, 肝脏门静脉血流可能因流出阻力增加而减少。作为代偿, 肝动脉血流会增加以试图维持总的肝脏灌注。在极端情况下, 如肝硬化进展或严重右心衰竭, 肝脏可能主要甚至完全由肝动脉供血, 即“动脉化”, 门静脉血流甚至可能发生逆转(离肝血流)。这种血流模式的改变是心源性肝损伤的重要特征[10]。

3.2. 有效循环血容量不足与低灌注

尽管存在肝动脉的代偿性增加, 但整体心输出量的降低, 特别是心指数的下降, 会导致包括肝脏在内的内脏器官有效灌注不足。研究显示, 心指数与胆红素水平呈负相关。在急性失代偿性心衰患者中, 即使使用正性肌力药物(如左西孟旦)快速提升了全身心输出量, 肝脏血流(通过吲哚菁绿血浆消失率评估)的改善也可能滞后, 提示存在持续的肝脏低灌注或微循环功能障碍[11]。另一项研究也证实, 在心衰患者中, 存在肝脏低灌注的个体其血清硒蛋白 P 水平显著降低, 这反映了肝脏在低灌注状态下的功能受损。

3.3. 神经内分泌、炎症与器官间对话

3.3.1. 系统性炎症反应

心力衰竭本身是一种慢性炎症状态, 心力衰竭急性加重时, 全身和心脏局部的炎症细胞因子(如 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6)水平进一步升高。这些炎症介质通过循环到达肝脏, 激活肝内的 Kupffer 细胞(肝脏巨噬细胞), 引发或加重肝脏的炎症反应, 干扰正常的肝脏合成与代谢功能[12]。

3.3.2. 全身性神经内分泌激活

急性心力衰竭激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 导致全身血管收缩, 这不仅加剧了肝脏的低灌注, 血管紧张素 II 本身还能直接促进肝脏的炎症和纤维化过程[10]。

3.3.3. 代谢紊乱的恶性循环

急性心力衰竭患者常合并代谢功能障碍相关脂肪变性肝病等基础肝病[13]。急性心力衰竭急性发作时的应激、缺氧和炎症会加剧肝脏的胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱和氧化应激, 从而加速原有肝病的进展, 形成“心功能恶化→肝损伤加重→全身代谢与炎症恶化→心功能进一步受损”的恶性循环[14] [15]。

4. 肝心轴驱动利尿剂抵抗的主要机制

4.1. 肝纤维化的核心作用

4.1.1. 机制一：神经内分泌交叉对话

急性心衰患者的血管紧张素 II 水平升高, 不仅引起全身血管收缩, 还特别导致肾动脉收缩, 降低肾血流量和肾小球滤过率, 从而减少利尿剂在肾小管作用部位的浓度[16]。同时, 醛固酮水平升高促进远曲小管和集合管对钠的重吸收, 直接对抗利尿剂的作用。值得注意的是, 这些神经内分泌因素并非孤立作用, 而是与肝脏功能紧密交织。例如, 肝脏是血管紧张素原的主要合成场所, 在 RAAS 系统中扮演重要角色; 而当肝功能障碍时, 其对醛固酮的降解能力下降, 进一步加剧水钠潴留[17]。

4.1.2. 机制二：药物代谢动力学改变

肝脏充血还直接影响药物代谢动力学。急性心衰时, 肠道水肿减少口服利尿剂的吸收, 而肝血流量减少则降低利尿剂在肝脏的代谢和向胆汁的分泌, 这些因素共同导致活性药物到达肾小管作用部位的浓

度降低,从而减弱利尿效果。此外,长期肝充血可导致肝纤维化甚至肝硬化,改变肝脏结构,进一步恶化肝功能并加剧利尿剂抵抗[17]。

4.2. 胆汁酸的新型信号分子角色

近期基础研究揭示,在肝脏疾病中升高的胆汁酸(如牛磺胆酸),能够直接激活肾脏集合管上的上皮钠通道(ENaC),而这一过程是独立于醛固酮的。这意味着即使使用螺内酯这样的醛固酮拮抗剂,胆汁酸仍可能驱动钠重吸收,导致利尿剂抵抗。这为急性心力衰竭合并肝损伤的患者为何出现利尿剂抵抗提供了一个全新的、强有力的解释机制[18]。

4.3. 全身性炎症与氧化应激

炎症反应是连接肝心损害的又一重要桥梁。急性心衰时,肝脏充血和低灌注激活 Kupffer 细胞,释放大炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)等。这些炎症因子不仅直接损害心肌功能,还通过改变肾血管反应性和肾小管功能促进利尿剂抵抗。研究表明, TNF- α 可诱导肾小管细胞凋亡并减少钠离子的重吸收,而 IL-6 则可能通过改变肾血流分布影响利尿剂效果。另外,氧化应激在肝心轴介导的利尿剂抵抗中也扮演重要角色[19]。心衰时,肝脏和肾脏中活性氧产生增加,抗氧化能力下降,导致细胞膜脂质过氧化和蛋白质功能损伤。在肾脏中,氧化应激可直接影响肾小管上皮细胞对利尿剂的敏感性,特别是袢利尿剂的作用效果。值得注意的是,代谢异常与炎症反应之间存在密切的相互影响。例如,肾小管上皮细胞中乳酸积累不仅直接提供能量底物,还可通过诱导组蛋白乳酸化修饰,促进促纤维化和促炎症基因的表达,形成正反馈循环。

4.4. 小结

在急性心力衰竭中,肝心轴驱动利尿剂抵抗的各类机制并非孤立存在,而是构成一个动态关联、相互放大的病理生理网络。肝淤血与缺血是这一网络的始动环节,其直接导致肝细胞损伤并迅速激活全身性炎症反应,进而损害心肌与肾功能。若淤血持续,则进展为肝纤维化,这不仅造成肝脏结构改变与药物代谢障碍,更通过持续激活 RAAS 等神经内分泌途径,使利尿剂抵抗进入慢性化与结构性阶段[20]。与此同时,肝损伤导致的胆汁酸代谢紊乱可直接激活肾脏 ENaC 通道,成为抵抗的另一条独立通路。这些机制之间形成正反馈循环(例如,炎症加重心肌损伤 $\rightarrow$ 心功能恶化 $\rightarrow$ 肝淤血加剧 $\rightarrow$ 纤维化进展)[21],共同导致利尿效果不佳。未来的研究需进一步阐明这些机制在不同临床表型患者中的层级关系与相对权重,并为开发多靶点联合治疗策略提供理论依据。

5. 肝纤维化标志物在预测利尿剂抵抗中的价值

肝纤维化的严重程度是预测心力衰竭患者是否会出现利尿剂抵抗的重要指标。肝脏穿刺活检作为金标准,存在出血、疼痛、气胸等风险。心力衰竭患者是侵入性检查的高危人群。心衰患者常因肝脏淤血导致凝血功能异常,并可能服用抗凝药物,出血风险显著增高。此外,心衰患者常合并多种疾病,身体耐受性差,麻醉与手术应激可能诱发急性心衰加重。无创检查完全避免了这些风险,为首选评估方式。近年来,除了传统的肝功能 Child-Pugh 分级和腹水量评估外,一些直接或间接反映肝纤维化及继发肾损伤的指标显示出预测价值。瞬时弹性扫描衍生的肝纤维化评估工具,如 Agile 3+和 Agile 4 评分,已被证实能有效识别晚期肝纤维化[22]。重要的是,研究证实,通过这些评分评估出的晚期肝纤维化与后续发生慢性肾脏病的风险显著增加独立相关。由于肾功能不全是导致利尿剂抵抗的核心因素之一,因此,通过非侵入性手段评估的肝纤维化程度,可以作为预测患者对利尿剂可能产生抵抗的一个重要风险分层工具。

6. 靶向“肝心轴”的治疗展望

6.1. 现有药物的新视角

6.1.1. SGLT2 抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是一类通过抑制肾脏近端小管 SGLT2 受体, 促进尿糖排泄, 从而降低血糖的药物[23]。SGLT2 抑制剂的心脏保护作用是其最受关注的临床获益之一, 其机制涉及前负荷减轻、代谢优化和直接心肌效应等多个层面。研究表明, 在慢性糖皮质激素过量或代谢相关脂肪性肝病诱导的心肌病模型中, 恩格列净能显著减轻心肌纤维化、抑制巨噬细胞浸润、降低相关炎症因子表达, 从而改善左心室肥厚和心脏功能。其机制涉及抑制信号转导和转录激活因子 3 及 Toll 样受体 4 等炎症通路[24]。然而, 其作用远不止于此, 它通过一系列直接和间接的机制, 对全身多器官系统产生深远影响, 特别是在改善心脏和肝脏代谢方面展现出显著的“心肝交互”保护作用[25]。心肝疾病常通过共同的病理生理机制相互影响, SGLT2 抑制剂的作用恰好靶向了这些共同通路。无论是 MAFLD 相关的心肌病还是慢性高皮质醇血症引起的心肌病变, 心肌组织的巨噬细胞浸润和炎症因子表达都是关键特征[26]。SGLT2 抑制剂能有效抑制这些炎症反应, 同时减轻肝脏的炎症状态, 打破“肝-心”炎症轴的不良循环[27], 同时, SGLT2 抑制剂诱导的全身性代谢转换, 即从碳水化合物氧化转向脂肪和酮体氧化有益于心脏和肝脏。心脏获得了更优的能量底物, 而肝脏则减少了新生脂肪生成和脂肪堆积的压力[23]。肝脏产生的炎症因子和代谢产物可通过血液循环影响远端器官。SGLT2 抑制剂通过改善肝脏脂肪变性和炎症, 减少了这些有害因子的输出, 从而对心脏产生间接保护。此外, 药物还能影响肠道菌群组成, 改变肠道代谢产物的谱系, 这可能构成了另一个重要的器官间通讯调节途径。心肝之间的交互作用, 即通过共享的炎症通路、代谢重构和器官间通讯被 SGLT2 抑制剂协同调节, 这或许是其在同时患有心血管疾病和脂肪肝的患者中表现出卓越临床获益的深层原因。未来, 进一步明确其器官保护的具体分子靶点, 将有助于优化这类药物在“心肝共病”综合征中的临床应用。

6.1.2. ARNI

ARNI 类药物作为一种血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂, 对心血管系统的影响主要体现在其能够有效抑制神经内分泌系统的过度激活, 从而改善心脏结构与功能, 并减轻相关的炎症反应。其核心机制在于双重阻断: 一方面通过拮抗血管紧张素 II 受体, 另一方面抑制脑啡肽酶, 增加内源性利钠肽水平[28]。目前虽无直接研究表明 ARNI 类药物可直接调控 ENaC 活性, 但利钠肽具有强大的利钠、利尿、血管舒张、抑制 RAAS 和交感神经活性、抗纤维化及抗肥厚作用[29], 可能部分抵消 ENaC 过度激活带来的钠潴留。

6.2. 新兴的治疗靶点

6.2.1. 靶向胆汁酸信号

胆汁酸重吸收抑制剂作用的起点在肠道。正常情况下, 肝脏合成的胆汁酸随胆汁排入肠道, 其中约 95% 在回肠末端通过依赖性胆汁酸转运蛋白被主动重吸收, 经门静脉返回肝脏, 完成高效的肠肝循环[30]。胆汁酸重吸收抑制剂核心机制是阻断肠肝循环, 增加胆汁酸排泄[31], 其直接结果是: ① 肠道胆汁酸重吸收减少: 被阻断在肠道内的胆汁酸无法返回肝脏[32]。② 粪便胆汁酸排泄显著增加: 滞留在肠腔的胆汁酸随粪便排出体外, 这是导致胆汁酸池缩小的最直接原因[31]。研究表明, 使用胆汁酸重吸收抑制剂后, 患者粪便中的总胆汁酸浓度以及特定次级胆汁酸(如脱氧胆酸)的浓度均显著升高[33]。③ 胆汁酸池总量减少: 由于“丢失”大于“合成”, 全身的胆汁酸池总量随之下降。动物实验证实, 胆汁酸重吸收抑制剂治疗可使总胆汁酸池缩小约 50%, 在某些联合治疗模型中, 缩减幅度甚至可达 80% [34]。通过调节胆汁

酸池, 胆汁酸吸收抑制剂有可能成为缓解 ENaC 介导的利尿剂抵抗的新策略。

6.2.2. 靶向肝纤维化本身

随着心肝轴研究的不断深入, 未来抗纤维疗法在改善全身状况和肾脏反应性也有不小的潜力。

7. 总结与展望

肝心轴, 特别是通过肝纤维化和胆汁酸直接激活 ENaC 等机制, 是急性心力衰竭患者发生利尿剂抵抗的重要路径。因此, 对急性心力衰竭患者常规进行肝纤维化风险评估以早期识别利尿剂抵抗高危人群, 以改善患者的生存率, 未来可开展更多前瞻性研究, 并探索靶向肝心轴的新型治疗策略。

参考文献

- [1] Ikeda, Y., Ishii, S., Maemura, K., Oki, T., Yazaki, M., Fujita, T., *et al.* (2021) Association between Intestinal Oedema and Oral Loop Diuretic Resistance in Hospitalized Patients with Acute Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **8**, 4067-4076. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13525>
- [2] Blázquez-Bermejo, Z., Farré, N., Caravaca Perez, P., Llagostera, M., Morán-Fernández, L., Fort, A., *et al.* (2021) Dose of Furosemide before Admission Predicts Diuretic Efficiency and Long-Term Prognosis in Acute Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **9**, 656-666. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13696>
- [3] Arragan Lezama, C.A., Jaramillo Ramos, J.J., Armas Eguizábal, D.A., *et al.* (2025) Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Interlinked Pathophysiology and Integrated Management Approach. *Cureus*, **17**, e85813.
- [4] Mocan, D., Jipa, R., Jipa, D.A., Lala, R.I., Rasinar, F.C., Groza, I., *et al.* (2025) Unveiling the Systemic Impact of Congestion in Heart Failure: A Narrative Review of Multisystem Pathophysiology and Clinical Implications. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **12**, Article 124. <https://doi.org/10.3390/jcdd12040124>
- [5] Shirakabe, A., Okazaki, H., Matsushita, M., Shibata, Y., Shigihara, S., Nishigoori, S., *et al.* (2022) Type III Procollagen Peptide Level Can Indicate Liver Dysfunction Associated with Volume Overload in Acute Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **9**, 1832-1843. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13878>
- [6] Zhang, Y. and Fang, X. (2021) Hepatocardiac or Cardiohepatic Interaction: From Traditional Chinese Medicine to Western Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 6655335. <https://doi.org/10.1155/2021/6655335>
- [7] Horvatits, T., Drolz, A., Rutter, K., Roedl, K., Kluge, S. and Fuhrmann, V. (2016) Hepatocardiac Disorders: Interactions between Two Organ Systems. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, **111**, 447-452. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0043-x>
- [8] Wojnar-Lason, K., Tyrankiewicz, U., Kij, A., Kurpinska, A., Kaczara, P., Kwiatkowski, G., *et al.* (2024) Chronic Heart Failure Induces Early Defenestration of Liver Sinusoidal Endothelial Cells (LSECs) in Mice. *Acta Physiologica*, **240**, e14114. <https://doi.org/10.1111/apha.14114>
- [9] Vishram-Nielsen, J.K.K., Deis, T., Balling, L., Sabbah, M., Boesgaard, S., Rossing, K., *et al.* (2019) Relationship between Invasive Hemodynamics and Liver Function in Advanced Heart Failure. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **53**, 235-246. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1646972>
- [10] Heng, Z., Hong, M., Zhang, Z., Ye, X., Zhou, J., Wu, W., *et al.* (2025) Loss of Hepatic Angiotensinogen Attenuates Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Advanced Science*, **12**, e07554. <https://doi.org/10.1002/advs.202507554>
- [11] Lenz, K., Gegenhuber, A., Firlinger, F., Lohr, G. and Piringer, P. (2014) Pilot Study of Levosimendan: Effect on Liver Blood Flow and Liver Function in Acute Decompensated Heart Failure. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, **109**, 267-270. <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0326-z>
- [12] Cao, Y., Wang, Y., Zhou, Z., Pan, C., Jiang, L., Zhou, Z., *et al.* (2022) Liver-Heart Cross-Talk Mediated by Coagulation Factor XI Protects against Heart Failure. *Science*, **377**, 1399-1406. <https://doi.org/10.1126/science.abn0910>
- [13] Chang, K., Su, T., Wu, C., Huang, S., Tseng, T., Hong, C., *et al.* (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Is Associated with Increased Risks of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **27**, 512-520. <https://doi.org/10.1002/ehf.3567>
- [14] Jackson, E., Dennis, A., Alkhouri, N., Samala, N., Vuppalachchi, R., Sanyal, A.J., *et al.* (2025) Cardiac and Liver Impairment on Multiorgan MRI and Risk of Major Adverse Cardiovascular and Liver Events. *Nature Medicine*, **31**, 2289-2296. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03654-2>
- [15] Wegermann, K., Chouairi, F., Karachaliou, G.S., Ahlers, C., Au, S., Miller, K., *et al.* (2025) Incident Heart Failure Is

- Common and Underrecognized in Patients with Biopsy-Proven Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *European Journal of Heart Failure*, **27**, 2041-2048. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3697>
- [16] Vairappan, B., Wright, G., M, S. and Ravikumar, T.S. (2023) Candesartan Cilexetil Ameliorates NOSTRIN-NO Dependent Portal Hypertension in Cirrhosis and ACLF. *European Journal of Pharmacology*, **958**, Article 176010. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176010>
- [17] Shouman, W.A., Najmeddine, S., Sinno, L., Dib Nehme, R., Ghawi, A., Ziade, J.A., *et al.* (2025) Hepatokines and Their Role in Cardiohepatic Interactions in Heart Failure. *European Journal of Pharmacology*, **992**, Article 177356. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177356>
- [18] Wang, X.P., Mutchler, S.M., Carrisoza-Gáytan, R., *et al.* (2023) Mineralocorticoid Receptor-Independent Activation of ENaC in Bile Duct Ligated Mice. *bioRxiv*.
- [19] Li, P., Wang, Y., Dong, Y. and Zhang, X. (2025) Unveiling the Gut-Liver Axis: The Behind-The-Scenes “Manipulator” of Human Immune Function. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1638197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1638197>
- [20] Giral, P. (2022) Targeted Proteomics Improves Cardiovascular Risk Prediction in Secondary Prevention: The Impact of Statin Treatment? *European Heart Journal*, **43**, 3811-3811. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac329>
- [21] Berisha, F., Götz, K.R., Wegener, J.W., Brandenburg, S., Subramanian, H., Molina, C.E., *et al.* (2021) Camp Imaging at Ryanodine Receptors Reveals β_2 -Adrenoceptor Driven Arrhythmias. *Circulation Research*, **129**, 81-94. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.318234>
- [22] Jung, C., Lee, J.I., Ahn, S.H., Kim, S.U. and Kim, B.S. (2024) Agile 3+ and Agile 4 Scores Predict Chronic Kidney Disease Development in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **60**, 1051-1061. <https://doi.org/10.1111/apt.18213>
- [23] Veelen, A., Andriessen, C., Op den Kamp, Y., Erazo-Tapia, E., de Ligt, M., Mevenkamp, J., *et al.* (2023) Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Substrate Metabolism in Prediabetic Insulin Resistant Individuals: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Metabolism*, **140**, Article 155396. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155396>
- [24] Zhang, Q., Li, G., Zhong, Y., Wang, J., Wang, A., Zhou, X., *et al.* (2020) Empagliflozin Improves Chronic Hypercortisolism-Induced Abnormal Myocardial Structure and Cardiac Function in Mice. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **11**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/2040622320974833>
- [25] Khaznadar, F., Petrovic, A., Khaznadar, O., Roguljic, H., Bojanic, K., Kuna Roguljic, L., *et al.* (2023) Biomarkers for Assessing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 6561. <https://doi.org/10.3390/jcm12206561>
- [26] Ohkoshi-Yamada, M., Kamimura, K., Kimura, A., Tanaka, Y., Nagayama, I., Yakubo, S., *et al.* (2022) Effects of a Selective PPAR α Modulator, Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, and Statin on the Myocardial Morphology of Medaka Nonalcoholic Fatty Liver Disease Model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **625**, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.117>
- [27] Malladi, N., Hase, A.D., Arava, S., Yadav, R., Balani, J.K., Borthakur, A., *et al.* (2025) Empagliflozin Attenuates Liver Steatosis and Improves Cardiac Complications in Choline-Deficient High-Fat Diet-Induced MAFLD Rats. *European Journal of Pharmacology*, **1005**, Article 178067. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.178067>
- [28] Zhang, M., Zou, Y., Li, Y., Wang, H., Sun, W. and Liu, B. (2023) The History and Mystery of Sacubitril/Valsartan: From Clinical Trial to the Real World. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article ID: 1102521. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1102521>
- [29] Suzuki, J., Kaji, K., Nishimura, N., Kubo, T., Tomooka, F., Shibamoto, A., *et al.* (2023) A Combination of an Angiotensin II Receptor and a Neprilysin Inhibitor Attenuates Liver Fibrosis by Preventing Hepatic Stellate Cell Activation. *Biomedicines*, **11**, Article 1295. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051295>
- [30] 罗茜, 聂启兴, 姜长涛. 肠道菌群及胆汁酸在代谢性疾病的作用[J]. 生理科学进展, 2022, 53(6): 409-415.
- [31] Manabe, N., Bukeyo, E., Konishi, T., Ayaki, M., Fujita, M. and Haruma, K. (2025) Elobixibat Improves Stool/Gas Distribution and Fecal Bile Acids in Older Adults with Chronic Constipation. *JGH Open*, **9**, e70223. <https://doi.org/10.1002/jgh3.70223>
- [32] Matye, D.J., Li, Y., Chen, C., Chao, X., Wang, H., Ni, H., *et al.* (2021) Gut-restricted Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor Attenuates Alcohol-Induced Liver Steatosis and Injury in Mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **45**, 1188-1199. <https://doi.org/10.1111/acer.14619>
- [33] Misawa, N., Higurashi, T., Takatsu, T., Iwaki, M., Kobayashi, T., Yoshihara, T., *et al.* (2020) The Benefit of Elobixibat in Chronic Constipation Is Associated with Faecal Deoxycholic Acid but Not Effects of Altered Microbiota. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **52**, 821-828. <https://doi.org/10.1111/apt.15950>

-
- [34] Hasan, M.N., Chen, J., Matye, D., Wang, H., Luo, W., Gu, L., *et al.* (2023) Combining ASBT Inhibitor and FGF15 Treatments Enhances Therapeutic Efficacy against Cholangiopathy in Female but Not Male Cyp2c70 KO Mice. *Journal of Lipid Research*, **64**, Article 100340. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100340>