

利水渗湿法治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的研究进展

李登科¹, 刘 莉^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月21日

摘 要

慢性心力衰竭(CHF)中晚期常继发利尿剂抵抗(DR), 导致容量负荷难以控制, 再住院率与病死率居高不下。现代医学应对DR的策略存在电解质紊乱、肾损伤等局限。中医学将本病归于“心水”“水肿”, 核心病机为本虚标实——心气、心阳亏虚为本, 水湿壅滞为标, 水湿停聚是诱发DR的关键环节。利水渗湿法以甘淡平和之品疏导三焦、分消水饮, 临证常配伍益气、温阳、活血之品以标本兼顾。基础与临床研究证实, 茯苓、泽泻、猪苓及五苓散、真武汤、猪苓汤等代表方剂, 可通过调控水通道蛋白、抑制RAAS及交感激活、改善肾灌注、延缓肾小管重构等多靶点通路, 增强利尿剂敏感性, 减少袢利尿剂用量, 改善心功能与生活质量。本文系统梳理CHF合并DR的西医机制、中医理论、药理研究、复方应用及外治协同证据, 总结不足并展望方向, 以期为中西医结合治疗DR提供参考。

关键词

慢性心力衰竭, 利尿剂抵抗, 利水渗湿, 研究进展

Research Progress of Water-Draining and Dampness-Percolating Method in Treating Chronic Heart Failure Complicated with Diuretic Resistance

Dengke Li¹, Li Liu^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department I of Cardiovascular Diseases, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 李登科, 刘莉. 利水渗湿法治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1928-1935. DOI: 10.12677/acm.2026.1682979

Abstract

Diuretic resistance (DR) is a common complication in patients with advanced chronic heart failure (CHF), leading to refractory volume overload and contributing to high rates of rehospitalization and mortality. Current Western medical strategies for DR are limited by electrolyte disturbances and renal impairment. In traditional Chinese medicine (TCM), this condition falls under the categories of “heart water” and “edema”, with a core pathogenesis characterized by deficiency in origin and excess in manifestation—deficiency of heart qi and heart yang being the root, and water-dampness stagnation being the branch. The water-draining and dampness-percolating method, employing sweet and bland medicinals, acts to regulate the Triple Burner and eliminate retained fluid. In clinical practice, it is often combined with herbs that replenish qi, warm yang, and invigorate blood circulation to address both the root and the branch. Basic and clinical studies have confirmed that representative formulas such as *Poria cocos*, *Alisma orientale*, *Polyporus umbellatus*, Wuling powder, Zhenwu decoction, and Zhuling decoction can enhance diuretic sensitivity, reduce loop diuretic dosage, and improve cardiac function and quality of life through multi-target pathways, including regulation of aquaporins, inhibition of the RAAS and sympathetic activation, improvement of renal perfusion, and retardation of renal tubular remodeling. This article systematically reviews the Western medical mechanisms, TCM theories, pharmacological studies, compound applications, and adjunctive external therapies for CHF with DR, critically evaluates the limitations of existing evidence, and proposes future research directions, aiming to provide a reference for integrated TCM-Western medicine management of DR.

Keywords

Chronic Heart Failure, Diuretic Resistance, Water-Draining and Dampness-Percolating Method, Research Progress

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

我国 35 岁以上人群中, 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患病率已达 1.3%, 容量超负荷是导致心衰恶化及反复住院的首要诱因, 袪利尿剂则是清除体内潴留水钠的基础治疗药物[1]。临床调查显示, 中重度 CHF 群体中 DR (diuretic resistance, DR) 的发生率介于 20%~50% 之间。依据《心力衰竭患者利尿剂抵抗诊断及治疗中国专家共识(2024)》[2], 利尿剂抵抗(DR)被定义为“在充分使用利尿剂的情况下仍无法消除细胞外液潴留, 即使增加利尿剂的剂量, 充血状态仍持续, 利钠及利尿反应仍降低或消失”。共识提出了 DR 的量化诊断指标, 满足以下任一标准即可判定存在 DR: ① 滤过钠排泄分数(FeNa) < 0.2%; ② 尿钠 < 50 mmol/L; ③ 尿钠/钾比率 < 1.0。考虑到临床实用性, 为便于早期识别和及时处理, 共识同时建议可采用以较低利尿剂剂量为标准的简化定义, 即当日静脉呋塞米剂量达到 80 mg (或其他袪利尿剂等效剂量)时, 心衰充血症状和体征仍不能有效缓解, 可认为存在 DR。现代医学针对 DR 的应对策略包括利尿剂的阶梯式联合用药、持续静脉泵入、高渗盐水联合输注、超滤治疗及重组人脑利钠肽的应用等, 但长期大剂量利尿治疗易诱发低钾低钠血症及肾功能进行性下降, 并导致远端肾小管代偿性增生; 超滤

疗法因存在侵入性操作风险与血流动力学波动等缺陷, 临床推广受限[3]。

中医药在优化利尿应答、减轻对西药利尿剂的依赖方面展现出多靶点、低毒副作用的独特价值。《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》[4]强调, 利水渗湿法是心衰水饮证的根本治法。中医学理论认为, 心衰日久则心气亏虚, 运血无力, 瘀血阻滞三焦, 肺、脾、肾气化功能失司, 水液不得下行, 泛滥肌肤, 甚则凌心射肺。针对 DR, 中医药采用利水渗湿、温阳、益气等法协同干预已成为研究热点[5]。“治水即所以治气, 泻水即所以扶阳”的学术观点深刻诠释了利水渗湿法在减轻心衰容量负荷方面的核心作用[6]。相关研究证实利水渗湿方药能够多靶点干预 DR 的病理损伤。本文拟对利水渗湿法干预 CHF 合并 DR 的相关文献进行系统归纳, 整合最新研究成果, 分析当前研究中的薄弱环节, 以期为后续临床与基础研究提供借鉴。

2. 慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的现代发病机制

2.1. 血流动力学与肾小管功能异常

心力衰竭导致的体循环淤血可引发胃肠道黏膜水肿, 进而阻碍口服利尿剂的吸收过程, 使其血药浓度峰值延迟或降低, 无法在肾脏达到有效作用阈值。低蛋白血症同样是加重 DR 的重要因素, 托伐普坦作为 V2 受体拮抗剂, 能够促使自由水排出而较少影响钠离子平衡, 在伴有低蛋白血症的心衰患者中显示了较好的利尿效果与安全性[7]。此外, 长期间断性利尿可产生“利尿后钠潴留”现象, 即在利尿剂作用窗口期之外, 肾小管各段代偿性增强对水钠的重吸收, 从而抵消前期利尿效果, 形成剂量依赖性抵抗。间断利尿虽可部分预防 DR, 但利尿后钠潴留的发生仍与肾小管对钠离子转运的代偿性上调密切相关[8]。

心输出量减少、肾静脉高压及腹内压升高共同作用, 易引起肾皮质有效灌注压下降, 致使肾小球滤过率降低。RAAS 与精氨酸加压素的持续激活可上调肾脏水通道蛋白 2 (aquaporin 2, AQP2) 及上皮钠通道表达, 强化钠水重吸收过程。长期袢利尿剂暴露可刺激远端小管上皮细胞出现肥大与增生, 上调钠转运蛋白水平, 诱发不可逆的肾小管间质结构重塑, 进而降低肾脏对利尿剂靶效应的应答能力[9]。急性心衰合并 DR 患者也存在肾脏纤维化等结构改变, 提示肾小管重构可能参与 DR 的形成[10]。上述病理环节形成“肾灌注不足→神经内分泌激活→肾小管重构→利尿靶点钝化”的恶性循环, 是 DR 持续恶化的重要基础。

2.2. 神经内分泌紊乱与慢性低度炎症

交感-肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的持续过度兴奋, 经由血管紧张素II与醛固酮的协同效应, 促进肾脏对水钠的重吸收。同时, 心衰所伴随的慢性炎症状态可通过干扰肾小管功能及利尿剂靶点效应, 从多途径加重容量超负荷与 DR [11]。此外, 心衰时肾脏局部产生的内皮素-1 和一氧化氮失衡, 可进一步加剧肾内血流分布异常, 促进钠水潴留, 参与 DR 的形成[12]。

3. CHF 伴利尿剂抵抗的中医病机与利水渗湿法理论基础

3.1. 中医病名与核心病机

本病归属于“心水”“支饮”“水肿”“喘证”等范畴。《素问·水热穴论》[13]所言“水病下为跗肿, 上为喘呼, 不得卧”, 形象地描绘了心衰水肿伴端坐呼吸的典型征候。国内中西医心血管学界目前已形成较为统一的病机共识: 本病以本虚标实为总纲, 心气虚、心阳虚为发病之本, 水湿、瘀血、痰浊为病理之标, 其中水湿停聚是 DR 最为直接的病理产物。

《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》[4]指出, CHF 伴 DR 病位在心、脾及肺、肝、肾、三焦等脏腑, 病性属本虚标实——本虚以气虚、阳虚、阴(血)虚为主; 标实多责之于血瘀、痰饮、

水停等。共识进一步将 DR 的中医证型细化为阳虚水泛证、心阳虚衰血瘀饮停证、脾肾阳虚血瘀饮停证、宗气下陷三焦壅滞证, 各型均突出水湿内停的核心病位。因此, 利水渗湿法贯穿各证型配伍始终, 是改善少尿、逆转 DR 的核心环节。部分学者基于“三焦气化”学说阐释, 认为肺、脾、肾功能失调可致水道闭阻, 利水渗湿法能够分疏三焦, 恢复水液运化之常[14]。张军茹立足于“津气并调”理论提出, CHF 的容量管理需重视肺、脾、肾三脏气化功能的协调, 通过调气以行津, 为利水渗湿法提供了理论支撑[15]。

3.2. 利水渗湿法源流与治则内涵

利水渗湿法源自《黄帝内经》[16]“开鬼门, 洁净府”之训, 其中“洁净府”即指通利小便、渗化湿浊。《金匱要略》[17]所载五苓散、猪苓汤、真武汤、防己黄芪汤等利水名方, 区分阴水与阳水, 奠定了心衰水饮证的治疗格局。该治法的主要特点在于: 借助甘淡渗利之品通调三焦、分消水湿, 其性平和不伤正气。相较于甘遂、芫花等峻下逐水药, 茯苓、猪苓、泽泻等利水渗湿药物药性更为缓和, 尤宜于心衰久病体弱之人群。其作用在于疏利下焦膀胱湿浊, 迅速减轻心脏前负荷, 间接助益心气、心阳的恢复。现代药理研究证实, 茯苓、猪苓、泽泻等药物可通过干预水通道蛋白及离子转运体而发挥利尿效应, 且安全性较高, 适合心衰病程较长、体质虚损者长期调治[18]。

4. 利水渗湿单味中药干预 DR 的药理机制

细胞与动物实验研究系统阐明了茯苓、泽泻、猪苓、薏苡仁等核心渗湿药物改善利尿剂抵抗的分子靶点。

4.1. 茯苓

茯苓性平, 味甘淡, 入心、肺、脾、肾经, 为利水渗湿之要药, 其主要活性成分为三萜类与多糖类[19]。基础研究发现, 茯苓可降低心衰模型大鼠肾脏 AQP2 的基因转录与蛋白翻译水平, 阻断 AVP-V2R-AQP2 信号通路, 减少水的重吸收而增加尿量, 同时下调 BNP 水平, 改善心功能[20]; 其所含四环三萜类成分的母核结构与醛固酮相似, 可能经由竞争性拮抗醛固酮受体而减少钠水潴留, 且对电解质平衡影响轻微[19]。临床方面, 茯苓杏仁甘草汤与呋塞米联用可明显提升 CHF-DR 患者的治疗效果[21]。就作用特征而言, 茯苓对醛固酮受体的竞争性拮抗与螺内酯有相似之处, 但其效应并不局限于单一靶点, 尚涉及 AQP2 的下调与心功能的改善; 对血钾的影响亦远较螺内酯温和, 在需要兼顾保钾与多靶点调节的患者中可能具备更好的耐受性。

4.2. 泽泻

泽泻性寒, 味甘淡, 归肾、膀胱经, 专于利水渗湿, 其主要活性成分为三萜类化合物。现代药理显示, 泽泻水提物及其三萜类组分能够显著增加模型大鼠尿量、促进电解质排泄, 并下调肾脏 AQP2 表达。泽泻乙醇提取物的利尿强度优于水提物, 其机制可能与作用于肾末端血管的 Na^+ , Cl^- 协同转运蛋白有关。其中, 乙酸乙酯与正丁醇部位的较强极性组分表现出更优的利尿活性。综合来看, 泽泻经由多靶点发挥利尿作用, 是利水渗湿法干预 DR 的重要药物[22]。与呋塞米作用于髓袢升支粗段 Na^+ - K^+ - 2Cl^- 共转运体不同, 泽泻的靶点主要位于远端的 Na^+ - Cl^- 协同转运蛋白, 利尿效应较为缓和, 不易引起剧烈的电解质波动。这一特性使其在与袢利尿剂联用时有助于增强远端利尿作用, 且不显著增加不良反应风险。

4.3. 猪苓

猪苓性平, 味甘淡, 入肾、膀胱经, 擅于利水渗湿, 其主要活性物质为甾体类化合物及多糖, 麦角甾酮等甾体类成分是其利水渗湿的主要药效基础[23]。机制研究证实, 猪苓水提物可显著下调大鼠肾脏

AQP2 及精氨酸加压素 V2 受体(V2R)的 mRNA 水平, 减少集合管对水分的重吸收[24]; 临床方面, 猪苓汤联合常规方案能显著增加心衰 DR 患者的 24 小时尿量、降低 NT-proBNP 水平、改善心功能及生活质量[25]。猪苓对 V2R 的下调与托伐普坦的拮抗机制存在部分重叠, 但作用强度相对温和, 且无托伐普坦的肝损伤风险与较高的治疗费用。对于血钠偏低或需长期维持治疗的 DR 患者, 猪苓可能提供一种较为经济且安全的辅助选择。

4.4. 茯苓、泽泻、猪苓作用靶点的比较分析

尽管三药均能下调肾脏 AQP2 表达, 但其作用环节各有侧重: 茯苓侧重于全程抑制 AVP-V2R 信号通路, 同时对醛固酮受体具有竞争性拮抗作用, 兼有保钾倾向; 泽泻的利尿效应与其乙醇提取物中的极性成分密切相关, 对 Na⁺-Cl⁻协同转运蛋白的抑制作用更为显著, 电解质排泄作用较强; 猪苓则更显著地抑制 V2R 的 mRNA 表达, 可能在受体水平削弱 AVP 的生物学效应。三药配伍(如五苓散)可构成“AVP-V2R-AQP2 轴-离子转运体”的多层次阻断, 此为利水渗湿复方优于单味药的协同作用基础。将这些靶点置于 DR 的病理链条中加以审视, 可以勾勒出一个多层次的作用轮廓: 在上游, 茯苓和猪苓分别从醛固酮和 AVP 两个方向削弱神经内分泌的促重吸收信号; 在中游, 三种药物共同作用于 AQP2, 降低集合管对水的通透性; 在下游, 泽泻促进远端钠排泄, 茯苓则间接抑制钠通道活性, 二者协同增强尿钠排出。此外, 长期袪利尿剂可诱发远端小管的代偿性增生与纤维化, 推测利水渗湿药可能通过减轻肾组织炎症反应而延缓这一重构过程。与螺内酯、托伐普坦或呋塞米等西药相比, 这种多靶点、低强度的干预模式虽然对单一靶点的作用不及上述药物精准强烈, 但其覆盖了利尿调节通路的多个节点, 对各环节的干扰较为温和, 可能更适用于心衰病程长、体质虚弱的 DR 患者长期应用, 在减少袪利尿剂依赖的同时兼顾肾功能的保护。

5. 利水渗湿复方治疗 CHF 伴 DR 的临床研究

5.1. 五苓散

五苓散由泽泻、茯苓、猪苓、白术、桂枝组方, 全方以甘淡渗湿为主, 兼以健脾与温阳化气, 是治疗水湿内停所致水肿的代表性方剂[26]。动物实验表明, 中剂量五苓散(0.26 g/kg)可显著增加水负荷模型大鼠的 24 小时尿量, 并能有效降低肾脏组织中 AQP2 及其 mRNA 的表达水平[27]。后续研究进一步揭示, 五苓散可经由调控 AQP1~5 及 RAAS 系统等多条信号通路而发挥肾脏保护与水液代谢调节作用[28]。网络药理学分析亦证实, 五苓散对心力衰竭的干预呈现多成分、多靶点、多通路的整体调节特征[29]。临床试验方面, 一项纳入 180 例 CHF 患者的随机对照试验显示, 在常规处置基础上加用五苓散联合呋塞米, 可显著延长患者 6 分钟步行距离、提升射血分数并降低 NT-proBNP 水平, 治疗后 3 个月及 6 个月 DR 发生率分别降至 7.78%和 14.44%, 显著低于对照组的 17.78%和 23.33% ($P < 0.05$) [26]。另一项纳入 70 例 CHF 合并 DR 患者的随机对照试验表明, 生脉散合五苓散加味联合托伐普坦治疗 14 天后, 治疗组 NYHA 心功能总有效率为 82.86%, 显著高于对照组的 54.29% ($P < 0.05$), 且 24 小时尿量增加、NT-proBNP 及体质质量下降均优于对照组, 安全性良好[30]。上述两项研究虽均采用随机分组, 但均未对盲法和分配隐藏作明确说明, 后者样本量偏小且为联合托伐普坦的复合干预, 五苓散本身的独立效应难以精确剥离。

5.2. 真武汤

真武汤源自《伤寒论》[31], 由附子、白术、茯苓、生姜、白芍配伍而成, 具有温阳化气、利水消肿之功, 是阳虚水泛型 CHF 合并 DR 的基础方。临床研究方面, 一项纳入 350 例老年 CHF 合并 DR 患者的随机对照试验显示, 在基础治疗上加用真武汤治疗 4 周后, 观察组总有效率、LVEF、LVFS 及 24 小时尿

量均显著优于对照组, NT-proBNP、cTnI、Scr 及中医证候积分明显降低, 托拉塞米用量及不良反应发生率亦显著低于对照组($P < 0.05$) [32]。另一项纳入 69 例 CHF-DR 患者的随机对照试验显示, 真武汤合丹参饮加减联合多巴胺、呋塞米治疗, 观察组心衰症状总有效率为 85.7%, 显著高于对照组的 61.8% ($P < 0.05$), 且低钾血症出现时间较对照组延迟[33]。真武汤加味治疗急性心衰伴利尿剂抵抗的随机对照试验(120 例)亦证实, 治疗 14 天后观察组临床总有效率为 93.33%, 高于对照组的 80.00%, 24 小时尿量及心功能改善均优于对照组($P < 0.05$) [34]。一项 Meta 分析纳入 10 篇文献共 772 例患者, 结论显示真武汤加减可改善 CHF 合并 DR 患者 24 小时尿量、提高临床总有效率、改善心功能、降低炎症因子水平, 且安全性良好 [35]。网络药理学研究表明, 真武汤可通过山柰酚、豆甾醇等活性成分作用于 TNF、IL6 等靶点, 经多成分-多靶点-多通路发挥治疗效应[36]。尽管 350 例的大样本试验为真武汤提供了当前较为充实的临床依据, 但该研究在随机序列的具体生成方式上未作详细交代; 其他几项小样本试验的效应量虽也呈阳性, 但纳入病例数有限, 可能高估了实际疗效。另外值得注意的是, 所有真武汤相关研究的观察周期均为 2~4 周, 尚无证据表明该方能够改善 DR 患者的长期死亡或再住院结局。

5.3. 猪苓汤

猪苓汤出自《伤寒论》[31], 由猪苓、茯苓、泽泻、阿胶、滑石组成, 功专利水渗湿兼养阴清热, 适用于终末期心衰 DR 日久阳损及阴、阴虚水停之证。一项前瞻性随机对照试验纳入 96 例心衰 DR 患者, 观察组在常规治疗基础上加用猪苓汤, 治疗 7 天后观察组 24 小时尿量较对照组增加(1325 vs 1045 mL, $P = 0.018$), NT-proBNP 及 NYHA 心功能分级改善亦优于对照组, 随访 30 天 MLHFQ 生活质量评分显著降低($P < 0.001$) [25]。该研究随机化及基线控制较好, 但未设安慰剂对照, 且为开放设计, 存在一定主观偏倚; 30 天随访仅反映近期生活质量的改善, 对疾病自然进程的影响尚未明确。

5.4. 现代自拟利水渗湿复方

当代医家以茯苓、泽泻为核心渗湿药, 配伍益气活血之品化裁, 形成了多款有效方剂。杨海燕等[37]采用益气温阳活血利水方(含黄芪、附子、茯苓、泽兰、葶苈子等)治疗 CHF-DR, 结果显示患者心功能改善、利尿剂用量减少; 络风宁 2 号方(含茯苓、泽泻等)亦可改善患者心脏指数及每搏输出量[38]。

5.5. 利水渗湿类中成药辅助治疗

芪苈强心胶囊内含泽泻等渗湿利水组分, 功效益气温阳、活血利水。回顾性研究及临床观察证实其可改善 CHF 容量负荷, 减轻利尿剂抵抗, 降低 NT-proBNP 水平, 已纳入《慢性心力衰竭中医诊疗指南》推荐用药[39]。然而目前关于芪苈强心胶囊改善 DR 的直接证据仍以回顾性分析为主, 前瞻性研究中针对 DR 专门指标的评估尚不充分, 其对尿钠排泄分数、利尿剂剂量缩减幅度等具体参数的效应还有待进一步明确。

6. 利水渗湿法联合中医外治干预 DR

口服中药联合外治法可局部疏通三焦、渗湿消肿, 并能规避因胃肠道淤血所致口服药物吸收不良的问题, 尤其适用于重度 DR 伴进食不耐受之患者。(1) 中药穴位贴敷: 以茯苓、泽泻、猪苓、桂枝研末调膏, 外敷肾俞、脾俞、关元、水分等穴, 透皮以温阳渗湿, 提升肾脏气化功能。(2) 中药足浴: 以茯苓皮、冬瓜皮、泽泻煎汤外洗, 温通下肢经络, 消退凹陷性水肿, 降低心脏前负荷。(3) 艾灸联合内服: 艾灸水分、气海以温阳化气, 配合五苓散口服标本同调, 适用于阳虚怕冷、顽固性下肢水肿之患者。(4) 中药灌肠: 齐静文等[40]采用保留灌肠途径辅助治疗心衰合并电解质紊乱, 证实了肠道给药在改善心衰患者容量管理中的可行性与安全性, 为 DR 的灌肠治疗提供了借鉴。

7. 小结

利尿剂抵抗是慢性心力衰竭容量管理中的核心难题, 现代医学治疗手段存在难以规避的副作用。中医学立足“本虚标实、水湿内停”之核心病机, 确立利水渗湿法为消散水饮、改善少尿水肿、逆转利尿剂抵抗的关键治法。茯苓、泽泻、猪苓等甘淡渗湿中药可多靶点调控水通道蛋白、抑制过度激活的神经内分泌系统、改善肾灌注、减轻肾小管损伤; 以五苓散、真武汤、猪苓汤为代表的复方, 联合中成药及中医外治协同干预, 能够显著提升利尿剂敏感性, 减少大剂量袢利尿剂的使用, 改善心功能、中医证候及短期预后, 且整体安全性良好。

然而, 本领域研究仍存在多项不足与争议。临床研究方面, 多数试验样本量偏小, 随机化方法、盲法实施及分配隐藏的报告不够充分, 导致证据等级普遍偏低, 且多数研究以短期替代指标(如尿量、NT-proBNP、心功能分级)为主要结局, 缺乏对死亡率和再住院率等远期转归的系统随访。在疗效评价层面, 各研究对利尿剂抵抗逆转的判定标准不尽一致, 中药复方的加减化裁及用药剂量差异较大, 致使研究间异质性较高, 难以凝练出统一的评价体系。机制探索目前多集中于水通道蛋白 2 及离子转运体, 而对肾小管重构、中药与西药的相互作用以及长期用药安全性等关键问题, 涉及甚少。此外, 中医外治法及内外合治方案尚缺乏标准化操作流程和高质量临床验证。针对上述问题, 未来应着力推进多中心、大样本、双盲、安慰剂对照的随机对照试验, 并设置长期随访以观察硬终点事件; 同时应建立更贴近临床的 CHF-DR 专用动物模型, 借助多组学技术与网络药理学深入解析复方多靶点协同作用的分子基础; 还应开展中医证型分层研究, 制定个体化的中西医结合阶梯治疗方案。唯有如此, 方能充分发挥中医药多靶点、低不良反应的独特优势, 为 CHF 合并 DR 的临床管理提供更加安全有效的综合策略。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275.
- [2] 董蔚, 任景怡, 徐东杰. 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.
- [3] 李忠衡, 李睿宁, 叶桢, 等. 心力衰竭患者利尿剂抵抗的发病机制与治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(8): 717-721.
- [4] 杨成龙, 胡志希, 刘建和, 等. 《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》解读[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 363-367.
- [5] 杨娅鸿, 李萍. 中医药治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗研究进展[J]. 中国初级卫生保健, 2024, 38(4): 91-93+103.
- [6] 钟佳意, 焦倩, 孙迪, 等. 从扶阳理论探析利尿剂抵抗的病机及治则[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(8): 1532-1534.
- [7] 尹巧香, 方舟, 李妍妍, 等. 托伐普坦对低蛋白血症心力衰竭病人利尿效果研究[J]. 实用老年医学, 2019, 33(11): 1128-1130.
- [8] 袁向阳, 王翔, 戴森. 间断利尿预防慢性心力衰竭利尿剂抵抗的机制研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(21): 29-32.
- [9] Krauson, A.J., Walczak, E.M., Nizar, J.M., et al. (2017) Chronic Loop Diuretic Treatment Induces Tubular Remodeling via IGF-1R Dependent and IGF-1R Independent Signaling. *Circulation*, **136**, A19603.
- [10] Brankovic, M., Akkerhuis, K.M., Hoorn, E.J., van Boven, N., van den Berge, J.C., Constantinescu, A., et al. (2020) Renal Tubular Damage and Worsening Renal Function in Chronic Heart Failure: Clinical Determinants and Relation to Prognosis (Bio-Shift Study). *Clinical Cardiology*, **43**, 630-638. <https://doi.org/10.1002/clc.23359>
- [11] 廖玉华, 廖梦阳, 袁璟. 心力衰竭防治的新机制与新途径[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(1): 1-4.
- [12] Zymliński, R., Sierpiński, R., Metra, M., Cotter, G., Sokolski, M., Siwołowski, P., et al. (2020) Elevated Plasma Endothelin-1 Is Related to Low Natriuresis, Clinical Signs of Congestion, and Poor Outcome in Acute Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **7**, 3536-3544. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13064>
- [13] 王冰. 素问[M]. 吴润秋, 整理. 海口: 海南国际新闻出版中心, 1995: 61.

- [14] 曹晓璇, 胡佳裕, 张钰欣, 等. 基于“三焦气化”论治老年心力衰竭利尿剂抵抗[J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1585-1588.
- [15] 张军茹. 基于津气并调论慢性心衰的容量管理[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(1): 34-36+53.
- [16] 李春深. 黄帝内经[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2017.
- [17] 张仲景, 赵立凝. 金匱要略[M]. 广州: 广东科技出版社, 2022.
- [18] 张慧, 王可文, 奚玉鑫, 等. 浅析基于“营卫-三焦”理论论治慢性心力衰竭[J]. 中国现代医生, 2025, 63(31): 87-91.
- [19] 赵宇辉, 唐丹丹, 陈丹倩, 等. 利尿药茯苓、茯苓皮、猪苓和泽泻的化学成分及其利尿作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 594-599.
- [20] Wu, Z.L., Ren, H., Lai, W.Y., et al. (2014) Sclederma of Poria Cocos Exerts Its Diuretic Effect via Suppression of Renal Aquaporin-2 Expression in Rats with Chronic Heart Failure. *Journal of Ethnopharmacology*, 155, 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.054>
- [21] 朱其敏, 蔡春飞, 徐振卫, 等. 茯苓杏仁甘草汤联合呋塞米治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2024, 26(2): 61-64.
- [22] 戴梦翔, 金姝娜, 宋成武, 等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1620-1635.
- [23] 鲁文静, 任慧, 崔小敏, 等. 猪苓利水渗湿的药效物质、药理作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1399-1403.
- [24] 冯启荣, 康白. 猪苓对大鼠肾脏水通道蛋白-2 基因表达的影响[J]. 中国医药, 2007, 2(3): 174-175.
- [25] Chen, Y.H., Fan, L.H., Zhang, T., et al. (2022) Effectiveness of Zhuling Decoction on Diuretic Resistance in Patients with Heart Failure: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 42, 439-445.
- [26] 彭筱平, 吴思亮, 邓丽敏, 等. 五苓散联合呋塞米治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证 90 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(11): 1-3+15.
- [27] 陈国英. 五苓散对水负荷大鼠尿量影响及与肾脏 AQP2 相关性的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [28] 阙嘉露, 庞彩霞, 李方园, 等. 五苓散临床应用及现代机理研究进展[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(6): 227-233.
- [29] 姜会来. 基于网络药理学探讨五苓散治疗心力衰竭作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 109-113.
- [30] 周立基, 杨帅, 姜广军, 等. 生脉散合五苓散加味联合托伐普坦治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(2): 316-321.
- [31] 张仲景, 王叔和, 古典医籍编辑部, 等. 伤寒论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [32] 李峥亮, 刘丽军, 张永强. 真武汤对老年慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗患者临床症状、托拉塞米用量及不良反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(22): 5377-5380.
- [33] 夏建文, 郑爱华. 中西医结合治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗 35 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 9-11.
- [34] 于江, 张笑笑, 刘宇, 等. 真武汤加味治疗急性失代偿性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 79-82.
- [35] 唐娥, 王定寅, 林姗姗, 等. 真武汤加减治疗慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(6): 1087-1093.
- [36] 王卓溪, 周亚滨, 客蕊. 基于网络药理学与实验验证探讨真武汤治疗慢性心衰的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(2): 543-556.
- [37] 杨海燕, 李鹏, 金艳蓉. 益气温阳活血利水法对慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2307-2310.
- [38] 杨雪卿, 王显. 络风宁 2 号方对心力衰竭合并利尿剂抵抗患者血流动力学参数的影响[J]. 北京中医药, 2025, 44(7): 843-846.
- [39] 冯超, 蒋汉涛, 樊官伟, 等. 芪苈强心胶囊降低慢性心力衰竭急性失代偿患者发生利尿剂抵抗风险的回顾性研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(21): 2578-2585.
- [40] 齐静文, 张辉, 蒋小芝. 托伐普坦联合保留灌肠治疗心力衰竭合并电解质紊乱的效果及安全性[J]. 临床医学工程, 2022, 29(12): 1685-1686.