

舒张性心衰患者不同血钠水平对长期预后的影响

于彤彤, 宋娇磊, 刘双双, 王传合, 王菁菁, 韩 苏, 孙兆青, 孙志军

(中国医科大学附属盛京医院心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 舒张性心衰; 预后; 血钠

[摘要] **目的** 探讨不同血钠水平对舒张性心衰患者长期预后的影响。**方法** 连续入选 562 例舒张性心衰患者, 根据入院血钠水平分为三组: 低血钠组(血钠 < 135 mmol/L), 高血钠组(血钠 > 145 mmol/L), 正常血钠组(血钠 135 ~ 145 mmol/L)。以全因死亡为主要终点, 通过 COX 回归分析探讨不同血钠水平对舒张性心衰患者长期预后的影响。**结果** 562 例入选患者中, 低血钠组 55 例(9.8%), 高血钠组 22 例(3.9%), 正常血钠组 485 例(86.3%)。与其他两组相比, 低钠组年龄更大, 男性更多, 心功能纽约分级更高, 入院心率更快, 但是, 入院收缩压、舒张压更低。高血压的比例在高血钠组和正常血钠组最高。比较其他两组, 低血钠组的 EF、红细胞、血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、胆固醇、血氯更低, 左心室收缩末容量、肌酐、尿素氮更高。随访 3.7 年, 整体全因死亡率为 24.0%, 低血钠组为 54.5%, 高血钠组为 9.1%, 正常血钠组为 21.2%。多因素 COX 回归分析显示, 与正常血钠组相比, 低血钠组长期预后的死亡风险显著增高(HR 2.158, 95% CI 1.237-3.766; $P=0.007$), 而高血钠组则无统计学意义。**结论** 对于舒张性心衰患者, 正常血钠和高血钠的预后相似, 而低血钠则与长期预后的死亡风险增高显著相关。

[中图分类号] R541.61

[文献标识码] A

Relation of Serum Sodium Level with Long-term Prognosis in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

YU Tong-Tong, SONG Jiao-Lei, LIU Shuang-Shuang, WANG Chuan-He, WANG Jing-Jing, HAN Su, SUN Zhao-Qing, and SUN Zhi-Jun

(Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Heart Failure and Preserved Ejection Fraction; Prognosis; Sodium

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the relation of serum sodium level with long-term prognosis in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Methods** We enrolled 562 consecutive chronic heart failure patients, who were divided into 3 groups according to serum sodium concentration on admission: < 135 mmol/L (hyponatremia group, $n=105$, 11.4%), > 145 mmol/L (hypernatremia group, $n=37$, 4.0%) and 135 -145 mmol/L (normonatremia group, $n=783$, 84.6%). The primary end point was all-cause mortality. Cox proportional-hazards regression modeling was used to evaluate the relation of serum sodium level to long-term outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Results** Hyponatremia group patients were older, with more men, higher NYHA status, and faster heart rate, but lower systolic and diastolic blood pressure than other groups. The percentage of hypertension was higher in hypernatremia and normonatremia group. Hyponatremia group patients had lower red blood cells, hemoglobin, albumin, pre-albumin, cholesterol and chlorine, but higher end-systolic volume, serum creatinine, and urea nitrogen. During the median 3.7-year follow-up, there were 135 deaths (24.0%) for all causes, 30 in hyponatremia group (54.5%), 2 in hypernatremia group (9.1%), and 103 in normonatremia group (21.2%). On multivariate COX regression analysis, hyponatremia group had the lowest survival (HR 2.158, 95% CI 1.237-3.766; $P=0.007$); hypernatremia and normonatremia group had the similar survival. **Conclusion** In patients with heart failure and preserved ejection fraction, hyponatremia is a powerful predictor of long-term mortality, and hypernatremia and normonatremia have the similar survival.

随着老龄化的到来,心衰的发病率逐渐升高并造成了沉重的社会负担。舒张性心衰(又称左心室射血

分数保留的心衰(HF-PEF)约占心衰总数的50%,其症状和体征与收缩性心衰(又称左心室射血分数降低的心衰, HF-REF)相似,但左心室射血分数基本正常,同时存在舒张功能不全^[1]。由于左心室射血分数基本正常,过去曾认为 HF-PEF 的预后要好于 HF-REF,但目前研究发现 HF-PEF 的预后与 HF-REF 相仿,全因死亡率也并不低^[2]。同时,目前的临床研究发现,能明显改善收缩性心衰患者预后的药物,如 ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂等,却未能被证实对舒张性心衰的预后也有明显的效果^[3]。因此,舒张性心衰的治疗目前仍以经验性治疗为主,缺乏统一的有循证基础的规范化治疗^[4]。在缺少有效治疗手段的情况下,认真甄别其中的高危人群,可以指导我们更好的随访治疗患者,对改善预后可能产生积极的作用。血钠是人体主要的离子之一,广泛参与人体的渗透压调节、酸碱平衡和神经体液调节等,其浓度的改变对人体影响深远。既往国外研究发现,低钠是舒张性心衰患者不良预后的独立预测因子^[5-7]。本研究通过分析舒张性心衰患者的临床特点、药物治疗及长期预后等情况,来探讨不同血钠水平对舒张性心衰患者长期预后的影响,进而通过血钠指标帮助临床筛选高危人群重点诊治。

1 资料和方法

1.1 研究对象

采用回顾性队列研究方法,连续入选 2007 年 1 月至 2012 年 1 月就诊于我科的舒张性心衰患者 562 例,平均年龄 67 ± 14 岁。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入院确诊为 HF-PEF,符合中国心力衰竭诊断和治疗指南的诊断标准^[8]。排除标准:心脏瓣膜病、心包疾病、肥厚型心肌病、限制型(浸润性)心肌病。

1.2 方法

在入选时,收集符合入选标准患者的临床资料,包括既往疾病史、基础心脑血管病史、危险因素、体格检查、实验室指标、心脏超声检查、用药情况等。其中实验室指标均为入院次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果;心脏超声数据来自入院三日内首次测定的超声心动图。根据患者入院血钠水平分为 3 组:低血钠组(血钠 < 135 mmol/L),高血钠组(血钠 > 145 mmol/L),正常血钠组(血钠 $135 \sim 145$ mmol/L)。以患者出院为研究起点,出院后进行电话、门诊或住院随访,终点事件为全因死亡,存活患者随访终点截止至 2014 年 1 月 1 日。

高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg(至少测量 2 次),或正在进行降压治

疗。2 型糖尿病定义为患者有糖尿病症状,且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L,或口服糖耐量试验的餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L(至少测量 2 次),或正在进行降糖治疗。肾功能不全定义为肌酐 ≥ 133 μ mol/L 或者正行肾功能替代治疗。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布计量资料组间比较采用单因素方差分析,两两比较应用 SNK 法;偏态分布计量资料组间比较采用非参数检验多个独立样本 Kruskal-Wallis H(K) 检验,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用单因素、多因素 COX 回归分析,多因素 COX 回归分析采用进入法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床资料特点比较

562 例入选患者中,低血钠组 55 例(9.8%),高血钠组 22 例(3.9%),正常血钠组 485 例(86.3%)。血钠浓度分布图见图 1。与其他两组相比,低钠组年龄更大,男性更多,心功能纽约分级更高,入院心率更快,但是,入院收缩压、舒张压更低。高血压的比例在高钠组和正常血钠组最高。其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 3 组患者临床资料特点

Table 1. Differences in clinical characteristics of different groups

临床特点	低血钠组	高血钠组	正常血钠组
<i>n</i>	55	22	485
年龄(岁)	72 ± 14	69 ± 12	66 ± 14
男性(%)	50.9%	18.2%	48.0%
心功能纽约分级(%)	13.013%	0.043%	
I 级	12.7%	36.4%	32.0%
II 级	14.5%	9.1%	16.7%
III 级	45.5%	36.4%	36.5%
IV 级	27.3%	18.2%	14.8%
病因及危险因素(%)			
缺血性心脏病	43.6%	59.1%	49.3%
糖尿病	23.6%	31.8%	23.9%
高血压	49.1%	81.8%	61.9%
肾功能不全	10.9%	4.5%	9.1%
吸烟	29.1%	27.3%	32.4%
心房纤颤	16.4%	18.2%	13.6%
扩张型心肌病	7.3%	4.5%	4.1%
入院收缩压(mmHg)	135 ± 31	153 ± 26	140 ± 26
入院舒张压(mmHg)	77 ± 16	88 ± 18	82 ± 15
入院心率(次/分钟)	85 ± 23	76 ± 26	79 ± 20

2.2 生化指标及超声心动图检查结果比较

与其他两组相比,低钠组的红细胞、血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、TG、血氯更低,ESV、肌酐、尿素氮更高。其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$;表2)。

表 2. 入院时三组患者生化指标及超声心动图检查结果比较

Table 2. Differences in laboratory and echocardiographic characteristics of different groups

指标	低血钠组($n=55$)	高血钠组($n=22$)	正常血钠组($n=485$)	χ^2 值	P 值
左心室舒张末容量(mL)	119 ± 40	103 ± 27	116 ± 39	3.350	0.187
左心室收缩末容量(mL)	53 ± 23	39 ± 12	49 ± 23	6.723	0.035
白细胞($\times 10^9/L$)	8.23 ± 3.67	7.26 ± 2.73	7.26 ± 2.69	3.076	0.102
红细胞($\times 10^{12}/L$)	3.86 ± 0.84	3.93 ± 0.47	4.18 ± 0.68	15.422	<0.001
血红蛋白(g/L)	120 ± 18	122 ± 25	128 ± 22	9.873	0.007
白蛋白(g/L)	36.3 ± 4.3	38.5 ± 3.7	38.8 ± 4.5	13.576	0.001
前白蛋白(g/L)	0.19 ± 0.07	0.23 ± 0.07	0.22 ± 0.07	12.993	0.002
谷丙转氨酶(U/L)	34 ± 38	27 ± 33	27 ± 26	1.013	0.603
谷草转氨酶(U/L)	48 ± 55	30 ± 25	38 ± 51	2.354	0.308
肌酐($\mu\text{mol}/L$)	103 ± 57	95 ± 82	91 ± 45	8.367	0.015
尿酸($\mu\text{mol}/L$)	356 ± 130	305 ± 98	334 ± 132	2.443	0.295
尿素氮(mmol/L)	9.59 ± 6.24	7.20 ± 3.85	7.19 ± 3.69	12.809	0.002
胆固醇(mmol/L)	4.25 ± 0.91	4.52 ± 0.91	4.66 ± 1.37	5.001	0.082
低密度胆固醇(mmol/L)	2.48 ± 0.78	2.71 ± 0.77	2.77 ± 1.01	4.711	0.095
高密度胆固醇(mmol/L)	1.14 ± 0.36	1.22 ± 0.33	1.18 ± 0.40	0.539	0.764
甘油三酯(mmol/L)	1.22 ± 1.00	2.11 ± 1.98	1.73 ± 1.44	9.491	0.009
空腹血糖(mmol/L)	6.63 ± 2.53	5.59 ± 0.71	6.17 ± 1.85	2.658	0.265
血钾(mmol/L)	4.09 ± 0.62	3.84 ± 0.44	4.05 ± 0.51	5.650	0.059
血氯(mmol/L)	97.8 ± 5.6	109.0 ± 3.2	104.5 ± 4.1	97.748	<0.001
D二聚体($\mu\text{g}/L$)	268 ± 233	387 ± 694	221 ± 222	4.396	0.111
肌钙蛋白 I($\mu\text{g}/L$)	7.32 ± 22.11	1.61 ± 3.43	4.14 ± 15.02	4.569	0.102
肌酸激酶 MB 同工酶(U/L)	54 ± 118	38 ± 46	45 ± 89	0.619	0.734
脑钠肽(ng/L)	1218 ± 1087	703 ± 809	951 ± 907	5.625	0.060

表 3. 出院 3 组患者药物应用情况比较

Table 3. Differences in medication discharged for different groups

所使用药物	低血钠组($n=55$)	高血钠组($n=22$)	正常血钠组($n=485$)
RAS 阻断剂(例)	38	17	295
β 受体阻滞剂(例)	31	13	310
他汀(例)	31	15	321

2.4 不同血钠水平对舒张性心衰患者长期预后的影响

平均随访 3.7 ± 2.2 年(0.1 年-7.0 年),整体全因死亡率为 24.0%,低血钠组为 54.5%,高血钠组为 9.1%,正常血钠组为 21.2% ($\chi^2 = 32.825$, $P < 0.001$)。

以正常血钠组为参照,单因素 COX 回归分析显示,低血钠组的长期生存率显著降低($HR = 3.345$, 95% CI 为 2.225 ~ 5.029; $P < 0.001$,表 4),而高血钠组则与其无统计学意义差异;在校正了各项临床因素之后,我们也得到了相同的结果(表 4 和图 2)。

为了评估血钠对本研究中不同亚组人群长期

2.3 药物应用情况比较

出院药物应用方面, β 受体阻滞剂、他汀及 RAS 阻断剂的应用比例 3 组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

预后的影响,我们以 COX 回归分析模型为基础,分析了血钠和主要临床变量之间的交互作用,发现血钠与年龄($P < 0.001$)、心功能纽约分级($P < 0.001$)、EF 值($P < 0.001$)之间存在显著的交互作用。因此,年龄、心功能纽约分级及 EF 值可能与血钠之间存在相互作用,进而影响预后。

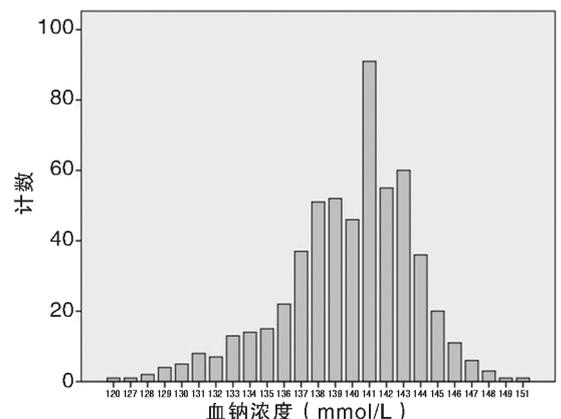


图 1. 舒张性心衰患者血钠浓度分布图

Figure 1. Distribution of serum sodium levels on admission in patients with heart failure and preserved ejection fraction

表 4. 不同血钠水平对舒张性心衰患者长期预后的 COX 分析结果

Table 4. Cox proportional-hazards regression for long-term outcome by serum sodium levels

因素	β 值	Wald χ^2	P 值	HR 值	HR 值的 95% CI	
					下限	上限
血钠单因素分析						
正常血钠组(参照)		<0.001				
低血钠组	1.208	33.714	<0.001	3.345	2.225	5.029
高血钠组	-0.892	1.561	0.212	0.410	0.101	1.661
模型 1 ^a 多因素分析						
正常血钠组(参照)		<0.001				
低血钠组	0.950	20.488	<0.001	2.585	1.713	3.900
高血钠组	-0.951	1.760	0.185	0.386	0.095	1.574
模型 2 ^b 多因素分析						
正常血钠组(参照)		0.018				
低血钠组	0.769	7.329	0.007	2.158	1.237	3.766
高血钠组	-0.804	1.104	0.293	0.448	0.100	2.004

a:模型 1 多因素包括:血钠、性别及年龄;b:模型 2 多因素包括:模型 1 及表 1、2、3 中所列其他临床变量。

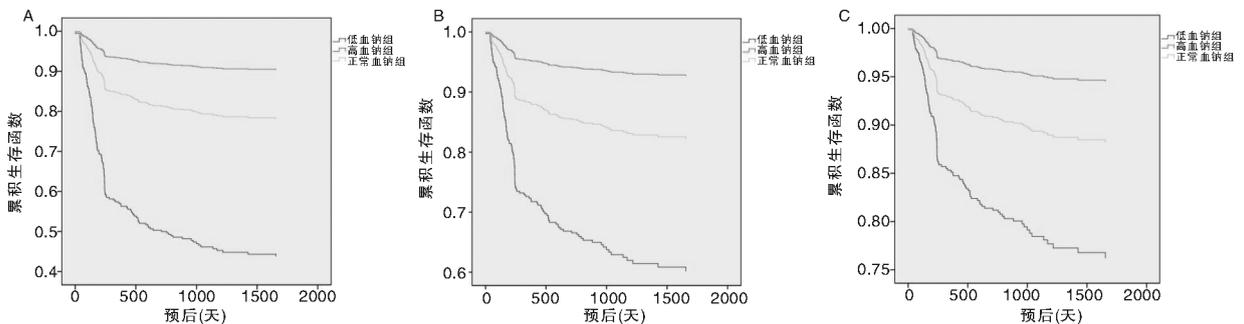


图 2. 血钠 COX 生存曲线图 A 为血钠 COX 单因素分析生存曲线;B 为校正年龄及性别后,血钠 COX 多因素分析生存曲线;C 为校正其他临床因素后,血钠 COX 多因素分析生存曲线。

Figure 2. Survival curves for long-term outcome stratified by serum sodium levels on admission

3 讨论

本研究探讨了不同血钠水平的舒张性心衰患者在临床特点、生化检查、心脏彩超、药物应用及长期预后等方面的差异。与高血钠组和血钠正常组相比,低血钠组患者的临床状态更差,表现为高龄、更高的心功能纽约分级、更低的血红蛋白、白蛋白及血脂,更差的肾功能(肌酐更高),更低的血压。同时,长期随访发现,低血钠组病死率最高(54.5%);多因素 COX 回归分析也显示,低血钠组长期预后的死亡风险显著增高(HR = 2.158, 95% CI 为 1.237 ~ 3.766; $P = 0.007$),而正常血钠组及高血钠组的预后差异则无统计学意义。

Rusinaru 等^[7]系统分析了 22 个临床研究的 14 766 名入选心衰患者,其中舒张性心衰 3 737 例,发现低血钠在舒张性心衰患者中的患病率达到了

11.0%,合并低血钠的舒张性心衰患者的年龄更大,心功能纽约分级更高、入院心率更快、入院血压更低,平均随访 3 年,低血钠组的整体病死率为 21%,而正常血钠组为 16%,即使在校正了相关临床因素后,舒张性心衰合并低血钠患者的长期预后死亡风险仍然比正常血钠组高 40%。本研究的发现与其基本相符,低血钠患者占 9.8%,剔除高血钠患者后也占到了 10.2%。但本研究低血钠组的病死率较高,达到了 54.5%,可能与本研究入选的低血钠患者临床状态更差有关。结果显示,与其他两组相比,低血钠组除了心功能纽约分级更高、血压更低外,其他指标也更差(年龄、入院心率、BNP、血红蛋白、白蛋白、血脂及肾功能等),而低白蛋白^[9]、高入院心率^[10]等均与心衰患者的预后差相关;同时,本研究的随访时间也较长,达到了 3.7 年。Rusinaru 等^[6]的研究发现,舒张性心衰患者中低血钠的患病

率为 25.4%，要高于本研究；低血钠组的 3 年病死率达到了 58%，与本研究相仿；其多因素 COX 回归分析也显示，低血钠是舒张性心衰患者全因死亡及心血管死亡增加的独立预测因子。Bavishi 等^[5]在美国退伍军人中也发现，低血钠在舒张性心衰患者中的患病率为 12.9%，与本研究相似；由于随访时间远低于本研究（只要 2 年），所以此研究中合并低血钠的舒张性心衰患者的病死率仅为 28.2%，但是多因素 COX 回归分析仍然显示，低血钠是舒张性心衰患者全因死亡增加的独立预测因子。需要注意的是，此研究因为只入选了退伍军人，所以男性患者占到了 90% 以上，与“真实世界”的性别比例相差甚远。

低血钠与心衰预后的关系已经十分明确，但是低血钠是如何影响心衰预后仍无定论。一种理论认为，低血钠可以直接影响心衰的预后，而另一种理论则认为，低血钠只是其他临床状态的反应，真正影响心衰预后的非低血钠而是其他临床表现，如本研究中，低血钠患者的年龄更高、心功能纽约分级更高、脑钠肽更高、EF 更低、肾功能更差，而这一系列已经明确与心衰的不良预后显著相关^[8]。但是，理论上，低血钠是可以直接影响心衰的预后的。首先，慢性低血钠时，大脑组织为了适应血浆渗透压的降低会丢失很多包括各种神经递质在内的具有渗透活性的物质，其结果就是，神经认知功能遭到破坏^[11]。类似的影响是否会发生在心肌细胞上，目前没有相关研究，但理论是，这种影响是可能存在的。近期一项研究也发现，合并慢性低血钠的大鼠的心肌纤维化明显增加^[12]。其次，对于合并低血钠的心衰患者，血管加压素（arginine vasopressin, AVP）往往分泌显著增多。AVP 的 V2 受体分布在肾脏上，作用比较单一，主要调节水的重吸收。但是，AVP 的 V1a 受体拥有广泛的作用，包括血管收缩、心肌肥大等。理论上，高浓度的 AVP 能够通过 V1a 受体来影响心衰的预后^[13]。如果理论成真，低血钠可能成为 AVP 浓度升高的一个标志，并影响到心衰的预后。再次，当低血钠发生时，利尿剂等的使用就会受到大大的限制，从而影响心衰患者充血状态的改善，而持续的充血状态则会引起心衰预后恶化^[14]。

虽然研究已经证实，低血钠与心衰患者不良预后有关^[5-7]，但令人遗憾的是，大多数研究却发现，纠正低钠并未能改善心衰患者的预后^[15-17]。只有 ACTIV in CHF^[18]研究发现，血钠升高是心衰患者预后改善的独立预后因素。未来还需要有更多的大

样本临床随机对照研究来确定纠正低血钠对心衰预后的影响。

在所有组别中，高血钠组的预后是最好，但与正常血钠组相比较，COX 单因素及多因素分析均未发现显著性差异。从血钠浓度分布图可以看出，高血钠组的患者主要分布在 146 ~ 148 mmol/L 之间，共 20 例，占高血钠组的 90.9%，如此细微的血钠差距有可能并不能对预后存在显著的影响。同时，与其他两组相比，高血钠组的临床状态要更好（入院血压、前白蛋白及 TG 最高，入院心率、BNP 最低），这也可能是高血钠组预后较好的原因之一。

本研究也存在以下局限：样本量小；单中心，回顾性队列研究；药物应用情况不够详细；只研究了入院血钠的情况，随访期间未能追踪血钠的改变；本研究中，血钠与年龄、心功能纽约分级及 EF 值之间均存在显著的交互作用，在考虑血钠对舒张性心衰预后的影响时，需要综合考虑；高血钠组患者样本量不足，可能会影响到最后的结论。

总之，本研究发现，对于舒张性心衰患者，不同血钠水平对其长期预后的存在不同影响。正常血钠和高血钠的预后相似，而低血钠则与长期预后的死亡风险增高显著相关。通过本研究，可以发现舒张性心衰合并低血钠的患者为高危人群，需要我们在平时的临床工作中，重点对待，加强随访及平时的管理，从而尽可能的改善预后。

[参考文献]

- [1] Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(1): 18-28.
- [2] Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(9): 855-862.
- [3] Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese diastolic heart failure study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(1): 110-118.
- [4] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1 787-847.

- [5] Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(11): 1 834-838.
- [6] Rusinaru D, Buiciuc O, Leborgne L, et al. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3): 405-410.
- [7] Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, et al. MAGGIC Investigators. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis (+): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(10): 1 139-146.
- [8] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [9] 董玲玲, 宫丹丹, 郑黎强, 等. 血清白蛋白水平对慢性心力衰竭发生及预后的意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(9): 817-821.
- [10] 张辉, 冯婧, 梁婷, 等. 心率和心率变异性与心力衰竭及预后的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(3): 274-278.
- [11] Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits [J]. *Am J Med*, 2006, 119(1): 71-78.
- [12] Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q, et al. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(2): 271-288.
- [13] Goldsmith SR, Gheorghiadu M. Vasopressin antagonism in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1 785-791.
- [14] Gheorghiadu M, Shin DD, Thomas TO, et al. Congestion is an important diagnostic and therapeutic target in heart failure [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2006, 7 Suppl 1: S12-24.
- [15] Lee SE, Choi DJ, Yoon CH, et al. KorHF Registry. Improvement of hyponatraemia during hospitalisation for acute heart failure is not associated with improvement of prognosis: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry [J]. *Heart*, 2012, 98(24): 1 798-804.
- [16] Gheorghiadu M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(18): 1 998-2 005.
- [17] Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. OPTIME-CHF Investigators. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study [J]. *Circulation*, 2005, 111(19): 2 454-460.
- [18] Rossi J, Bayram M, Udelson JE, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial [J]. *Acute Card Care*, 2007, 9(2): 82-86.

(此文编辑 李小玲)