

老年人心肾综合征利尿剂应用的中国专家共识

中国老年医学学会肾脏病学分会, 中华医学会老年医学分会肾病学组, 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心

【关键词】 心肾综合征; 利尿剂; 专家共识

[DOI] 10.3969/j.issn.1009-0126.2025.11.006

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)最早的定义是急性失代偿性心力衰竭治疗期间出现的肾功能恶化,伴有持续充血和利尿剂抵抗的临床综合征。广义的CRS被认为是一系列以相互恶化为特征的急性或慢性心、肾疾病,即心脏或肾脏中一个器官对另一个器官的功能损害不能进行代偿,形成恶性循环,最终导致心脏和肾脏功能共同损害的临床综合征。根据CRS发病的缓急,可以分为急性CRS和慢性CRS,即无论是急性心力衰竭导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),还是因为AKI的容量过载、炎症激增和伴随的代谢紊乱引发心力衰竭所致的心脏损害,抑或是系统性急性病变(如脓毒症等)导致的心脏和肾脏同时损害,均为急性CRS;相关慢性疾病(如慢性心力衰竭、慢性肾脏病、糖尿病等)导致的慢性心、肾损伤,则称为慢性CRS^[1]。老年人常有糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺病等基础疾病多病共患和多重用药,其心、肾功能往往会出现比较明显的损害,尤其是急性CRS,在临床上病程发展较快、病情危重、预后不良。

容量失衡和循环系统血流动力学改变是CRS发生和发展过程中的重要问题。绝大多数心力衰竭患者在发生急性失代偿时,均会出现因容量超负荷所致的充血状态,钠和水的潴留可明显扩充血管内的血液容积,并可引起血管外的液体积聚过多^[1]。静脉充血可致中心静脉压(central venous pressure, CVP)增高,继而引起肾内血管压力增高、肾脏淤血性损伤,最终可导致肾灌注压降低、肾小球滤过率降低^[2]。增加肾脏排尿是去除体内钠、水潴留的关键途径,因此,使用袢利尿剂缓解容量超负荷的症状和体征,均是目前各类心力衰竭治疗指南的I类推荐^[3-4]。

然而,老年患者使用利尿剂时面临多重生理与药理学矛盾:(1)容量调节系统脆弱,快速利尿易诱发低血压及肾前性氮质血症;(2)肾血管的硬化,使肾脏对血流灌注的依赖性增强,血容量下降易导致AKI风险增加;(3)衰老相关的神经体液调节障碍导致电解质紊乱纠正延迟及利尿剂抵抗;(4)营养摄入不足与基线低钾、低镁状态叠加,使老年患者低钾、低镁血症发生风险增加;(5)肝、肾功能减退可显著改变药代动力学,而多药联用可能引发严重相互作用。有效的利尿虽可以明显改善心、肾功能,缓解相关症状,但利尿剂使用不当则可能引发肾功能损伤,故老年CRS患者利尿剂的使用一直是临床治疗中的焦点问题。为此,中国老年医学学会肾脏病学分会联合中华医学会老年医学分会肾病学组和解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心组织国内老年病和肾脏病的专家制定了本共识以便临床医师在实践中参考应用。

本共识采用德尔菲法程序制定,首先由国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)组织相关专家进行检索、筛选、整理、评价、确定共识意见需阐明的的问题及推荐方案,参考国外共识及国内多位老年医学科、肾脏内科、心血管内科及药专业专家的临床经验完成初稿;然后广泛征求国内老年医学及药学相关学者对初稿的意见并进行修改完善,形成初步共识;最后由中国老年医学学会肾脏病学分会组织相关领域专家进行投票并计票。投票等级分为:A,完全赞成;B,部分赞成,但有一定保留;C,赞成,但有较大保留;D,不赞成,但有一定保留;E,完全不赞成。本共识意见中的推荐等级根据投票结果分为3个等级:“强烈推荐”,即“A”得票数为80%及以上;“推荐”,即“A”和“B”得票数相加为80%及以上;“建议”,即“A”,“B”和“C”得票数相加为80%及以上;未达到“建议”级别的则删去。最终由核心组专家审阅定稿形成本共识。

基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFC3605500, 2023YFC3605501)

通信作者:程庆砾, Email: qlcheng64@163.com; 敖强国, Email: aoqg301@126.com

1 利尿剂使用前容量状态的临床评估

一般而言, 40 mg 呋塞米利尿的预期反应为每日排水 3000~4000 mL、排钠为 200~300 mmol/L, 但在 CRS 的情况下, 40% 左右的患者不能达到这个目标, 这与 CRS 患者的充血或容量状况密切相关, 因此, 在使用利尿剂前, 需要准确评估患者的容量状态^[5]。

临床上常采用病史、症状、体征和检验、检查等来评估短期内患者体质量的变化和液体出入量的情况, 如评估是否有肺淤血(呼吸困难)和体循环淤血(水肿、腹胀、纳差)等症状; 检查是否有颈静脉怒张、肝颈静脉回流征、肺部啰音、浆膜腔积液、肝脏肿大及水肿等容量超负荷的体征, 但老年患者因皮肤弹性下降、肌肉萎缩, 下肢水肿可能不明显, 评估时应注意其局限性。检验、检查主要包括血清或血浆利钠肽水平、超声、胸部 X 线检查评估等。血清或血浆利钠肽水平[如 N 末端 B 型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)]的升高常提示容量超负荷, 但 NT-proBNP 主要依赖肾小球滤过清除, 因此在 CRS 患者中, NT-proBNP 水平升高并不等同于容量超负荷, 其绝对数值不能作为确定容量状态的阈值, 应动态监测其水平的变化^[6]。超声检测下腔静脉直径、下腔静脉塌陷指数或呼吸变异指数[inferior vena cava collapsibility index, IVCCI=(吸气末最大直径-呼气末最小直径)/吸气末最大直径]、肺部 B 线等均可检测容量超负荷状态。心脏超声检测中平均的舒张早期二尖瓣血流速度峰值/二尖瓣环速度峰值>14 提示左心房压升高、容量过多。胸部 X 线上如出现肺上叶血管扩张、肺淤血、肺间质水肿、胸腔积液、克氏线等征象也提示容量超负荷。

血流动力学监测包括有创和无创监测。有创监测如 CVP 监测、肺动脉导管(pulmonary artery catheter, PAC)监测、脉搏指示剂连续心排量监测(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)等; 无创监测包括无创心排量监测和多普勒超声心功能监测等。CVP 是评价有效循环血容量的重要指标, 但 CVP 的影响因素较多, 包括循环血容量、心肌收缩力、胸腔内压力、肺循环阻力和心包疾病等, 故不建议单纯依据 CVP 的测定值作为容量管理的依据。PAC、PiCCO 作为有创监测, 日常临床应用有一定的困难, 在老年科临床应用也较少。无创心排量监测是基于生物电阻抗的无创血流动力学监测技术, 具体监测参数包括每搏量、每搏量指数、心排量、心排量指数、外周血管阻力指数、总外周阻力指数以及胸腔内总容量等, 可以通过这些指标的动态变化来评估患者

的容量状态^[7]。在肾内科常用的无创容量监测方法是多频生物电阻抗分析, 其可识别细胞外水、细胞内水和全身水负荷, 但生物电阻抗分析主要以健康成人的液体分布作为参照, 对于营养不良或低肌肉质量的老年患者, 细胞外水比例可能会被低估^[8]。

共识 1: 使用利尿剂前, 必须准确评估患者的容量状态。短期内患者体质量的变化、液体出入量以及容量超负荷相关的症状和体征是容量状态评估的基础(推荐级别: 强烈推荐)。

共识 2: 采用动态监测血清或血浆利钠肽水平变化、超声检测下腔静脉直径和(或)下腔静脉塌陷指数、CVP 监测以及生物电阻抗分析等方法可评估患者的容量状态, 但需注意老年状态对这些检验、检查结果的影响(推荐级别: 强烈推荐)。

2 CRS 患者利尿剂的应用原则

血流动力学和体液平衡紊乱是 CRS 临床最显著的病理生理变化。在利尿剂使用之前, 应注意尽快改善心排量、恢复肾脏的灌注压。肾脏灌注压约等于平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)减去 CVP。MAP 降低是导致肾脏灌注不足、出现尿量减少的常见和重要的机制。当肾脏灌注不足时, 过度利尿可能导致肾灌注压的进一步降低, 因此, 当 MAP<60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)时, 在确定没有明显血容量不足的情况下应尽快使用升压药物(常用去甲肾上腺素、血管加压素等), 一般情况下, 老年人 MAP 维持在 80 mm Hg 左右有利于肾脏的灌注。正性肌力药物主要用于因心排量降低导致的肾血流量减少而出现的肾脏低灌注情况。针对失代偿期心力衰竭目前主要推荐三类正性肌力药: β 肾上腺素能激动剂(如多巴酚丁胺、肾上腺素和去甲肾上腺素)、磷酸二酯酶 III 抑制剂(如米力农)和钙增敏剂(如左西孟旦)。多巴酚丁胺可增加肾血流量和肾小球滤过率, 但可能会损害肾脏髓质的氧合作用, 从而增加肾脏组织的需氧量。去甲肾上腺素等血管加压药可以维持 MAP 以确保适当的肾脏灌注压, 但药物剂量过大, 会导致内脏血管的收缩, 加重肾功能损伤。米力农是一种磷酸二酯酶 III 抑制剂, 可诱导血管舒张、增强经肾灌注压力并增加肾血流量和肾氧输送; 左西孟旦可以增强利尿作用, 改善左心室功能、舒张肾小球前血管、增加肾脏血流量, 但这两种药物使用不当也可能使 CRS 患者低血压的情况明显加重而导致肾功能持续恶化^[9]。

在 CRS 的液体管理策略中, 利尿剂的使用需严格遵循分层原则: 首先需要纠正患者可能存在的低血容量[目标 CVP 应维持在 8~10 cm H₂O, (1 cm H₂O =

0.098 kPa)], 只有明确存在血管内充血和水钠潴留的患者, 才考虑使用利尿剂治疗。利尿速度需与血管内外液体再分布速率相匹配, 若利尿速度过快, 超过再分布能力, 可因血管内容量骤降引发肾前性损伤, 此时需调整利尿剂的剂量或临时联合扩容治疗^[10]。老年患者因心肺功能减退和静脉顺应性下降, 静态 CVP 值易受干扰, 需动态监测补液前后 CVP 变化 (ΔCVP): $\Delta\text{CVP} \leq 2 \text{ cm H}_2\text{O}$, 说明容量反应性良好, 可继续补液; 若 $\Delta\text{CVP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, 则需要停止快速补液^[11]。肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂在临床上通常作为 CRS 的基础治疗药物, 其疗效与液体状态密切相关, 当利尿不足导致液体潴留, 可引起机体对 RAS 抑制剂的反应性降低; 而利尿过度致血容量不足时, 可能增加低血压和 AKI 的危险。因此, 需通过动态监测 CVP 及 ΔCVP 将容量控制在“最适窗口”, 从而平衡 RAS 抑制剂的疗效与安全性。

共识 3: 在利尿剂使用之前, 应尽快改善心排量、恢复肾脏的血浆灌注压。当 $\text{MAP} < 60 \text{ mm Hg}$ 时, 在确定没有明显血容量不足的情况下应尽快使用升压药物来提升血压。老年人血压靶目标应参照其基础血压水平, 根据原发疾病特点、病理生理机制、临床表现等因素进行个体化制订, 并实施动态评估 (推荐级别: 推荐)。

共识 4: 只有明确存在有血管内充血和水钠潴留的患者, 才考虑使用利尿剂治疗。老年患者因心肺功能减退和静脉顺应性下降, 静态 CVP 值易受干扰, 补液前后 CVP 变化有助于判断患者的容量反应性, 在老年患者容量管理中应动态监测 CVP 的变化 (推荐级别: 强烈推荐)。

共识 5: 注意血管扩张剂、正性肌力药物等在 CRS 治疗中与利尿剂的协同作用和对血压的影响 (推荐级别: 强烈推荐)。

3 CRS 治疗中常用的利尿药物

临床上利尿剂种类较多, 袢利尿剂的利尿作用是最强的, 其中呋塞米是最常用、效价比最高的袢利尿剂。袢利尿剂通过阻断亨利袢粗支厚壁段上的 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- 同向转运而引起尿钠排泄, 从而可减少容量负荷过重和肾静脉充血。在老年患者中, 由于多病共患及多重用药的现象较为普遍, 利尿剂使用的复杂性明显增加。

口服呋塞米的生物利用度变异较大, 因此, 治疗 CRS 时一般采用静脉注射的方式。呋塞米静脉使用剂量的建议如下: 若患者未曾使用过利尿剂, 可从

40 mg 呋塞米或其他等效袢利尿剂 (如布美他尼 2 mg 或托拉塞米 20 mg) 开始; 若患者使用过利尿剂, 则采用患者平时使用剂量的 1~2 倍。当然, 临床上也可以采用呋塞米压力试验来确定利尿剂的剂量, 若患者未曾使用过利尿剂, 可给予呋塞米 1.0 mg/kg (最大剂量 60 mg) 静脉推注; 若患者正在接受长期的利尿剂治疗, 则给予 1.5 mg/kg (最大剂量 100 mg) 静脉推注。无论使用哪种方法, 若用药后 2 h 内的尿量等于或大于 150~200 mL, 则应根据尿量变化在接下来的 6~8 h 调整呋塞米的剂量继续使用; 若尿量少于 150~200 mL, 则应立即再给予一次相同剂量的呋塞米^[12-13]。需要注意的是对于从未使用过利尿剂的高龄、瘦弱的老年患者, 呋塞米还是应从小剂量开始 (如 10 mg 静脉注射), 避免容量负荷骤降导致的低血压、电解质紊乱等风险。与呋塞米相比, 布美他尼和托拉塞米的口服生物利用度更高 (80%~100%)。托拉塞米的半衰期比呋塞米、布美他尼长, 其作用可持续 16 h 左右^[14]。在治疗过程中, 各种袢利尿剂可以按等效剂量交替使用。

呋塞米在血液中需要与白蛋白结合后才能到达肾小管而起作用, 低白蛋白血症会降低呋塞米的疗效。静脉输入白蛋白可改善低蛋白血症并提高血管内渗透压, 理论上被认为可以改善呋塞米的利尿效应。事实上, 当老年患者因感染或其他因素处于毛细血管渗漏或合并有大量蛋白尿、全身水肿的状态下, 静脉输入白蛋白不仅不会增加尿量, 反而会使大量白蛋白渗漏至血管外或尿液之中, 给临床的相关处理带来更多的麻烦。建议仅在血清白蛋白 $< 25 \text{ g/L}$ 且无渗漏综合征的利尿剂抵抗患者中谨慎联用白蛋白与呋塞米。如果临床上必须使用血液制品, 可采用新鲜血浆替代白蛋白以减少白蛋白静脉输入带来的不良反应^[15]。

噻嗪类利尿剂与袢利尿剂联合使用时, 可以显著增加尿钠的排泄并改善肾脏充血状况。研究发现, 即使在肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的情况下, 噻嗪类利尿剂仍具有一定的利尿作用, 但老年患者易出现低钾血症, 需密切监测血钾^[16]。盐皮质激素受体拮抗剂 (如螺内酯、依普利酮、非奈利酮等) 的利尿作用较弱, 起效较晚, 并有可能导致高钾血症和酸中毒, 然而, 如果剂量合适, 这种不良反应可以平衡同时使用袢利尿剂和噻嗪类利尿剂产生的低钾血症和代谢性碱中毒的风险, 此外, 这类药物还具有降低血压和保护心脏的作用, 故可与袢利尿剂合用, 但用药过程中需加强电解质的监测, 防止出现高钾血症^[17]。

托伐普坦作用于集合管的 2 型加压素受体, 具有较好的清除自由水的作用, 且不依赖于血浆白蛋白浓

度,一般不会导致电解质紊乱。在伴有低钠血症或顽固性充血的患者中,托伐普坦与呋塞米联用可以更快地改善临床症状,且较少造成肾功能损害,但在老年患者中使用,需警惕口渴感减退导致的脱水风险,用药期间建议监测体质量及血钠水平的变化^[18]。

沙库巴曲/缬沙坦目前是心力衰竭的一线治疗药物,其通过抑制脑啡肽酶来减少利钠肽的降解,可以缓解心脏充血的临床症状、增强利尿效应,还可以改善心力衰竭患者的左心室重构,提高左心室射血分数,减少左心房和心室容积,明显降低肾内血管阻力,从而改善左心室功能和肾脏灌注。需要注意的是,沙库巴曲/缬沙坦具有较强的降压作用,对于伴有低血压的老年患者应谨慎使用^[19]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium glucose co-transporter-2, SGLT-2) 抑制剂主要通过阻断肾脏近曲小管中的 SGLT-2 蛋白,增加葡萄糖的排泄,可产生渗透性利尿,有助于降低血糖水平,具有肾脏保护作用,可减少老年患者因心力衰竭而住院和死亡的比率。SGLT-2 抑制剂还可通过抑制促炎途径、诱导自噬而减少氧化应激和炎症,可通过肾脏促红细胞生成素的产生增加红细胞量和血细胞比容,可减轻交感神经激活对肾脏压力,改善肥胖相关的心肾代谢综合征,在慢性 CRS 的治疗中具有较好的效应,但在老年人使用 SGLT-2 抑制剂的过程中,应该注意血、尿渗透压的改变以及发生或加重尿路感染的问题^[20-21]。

共识 6: 袢利尿剂是 CRS 患者最常用的利尿药,衰弱的老年人应从低剂量开始,避免因容量或血流动力学改变过快而造成严重的不良反应(推荐级别:强烈推荐)。

共识 7: 呋塞米的口服生物利用度变异较大,在治疗重症 CRS 中建议采用静脉注射的方式,各种袢利尿剂可以按等效剂量交替使用(推荐级别:强烈推荐)。

共识 8: 伴有中重度低白蛋白血症(20~25 g/L)的患者在使用袢利尿剂的同时可谨慎联用白蛋白静脉滴注,但不建议在合并有渗漏综合征或大量蛋白尿的 CRS 患者中联用白蛋白(推荐级别:推荐)。

共识 9: 老年 CRS 患者在使用袢利尿剂时,可以联用其他种类的利尿剂,或联用其他具有利尿效应的药物,如托伐普坦、沙库巴曲/缬沙坦、SGLT-2 抑制剂、非奈利酮等,但需要注意可能出现的低血压、电解质异常等不良反应(推荐级别:强烈推荐)。

4 利尿剂抵抗及处理策略

利尿剂抵抗是指存在心源性水肿的情况下,大剂

量利尿剂的利尿作用减弱或消失的临床状态,或尽管利尿剂剂量递增,仍无法充分控制液体潴留和淤血症状。利尿剂抵抗的诊断标准尚不统一,通常是指每日静脉应用呋塞米剂量 ≥ 80 mg 或等效剂量利尿剂,尿量仍 $<0.5\sim 1.0$ mL/(kg·h);或满足如下标准:(1)尽管使用了大剂量利尿剂(静脉应用呋塞米 ≥ 80 mg/d)仍持续存在淤血;(2)尿钠量/肾小球滤过钠量 $<0.2\%$;(3)口服呋塞米 320 mg/d,但 72 h 内尿钠排泄量 <90 mmol^[22]。

在 CRS 老年患者中,利尿剂抵抗常见的危险因素及其相关处理策略如下:

4.1 腹腔内压的升高 腹腔内压增高可压迫肾动脉引起肾血流量明显降低,肾静脉压的增加会增加肾间质内压,导致肾小管受压、肾小管液体压力增加,使肾间质内静水压增加,肾小球的净压力梯度滤过压降低,最终导致肾小球滤过率的降低^[23]。腹腔内压增高的临床危险因素主要包括腹部顺应性降低,如腹部肥胖、伴发呼吸衰竭等;胃肠腔内容物增加,如出现胃瘫、肠梗阻等病变;腹腔内容物增多,如出现腹腔积气、积血、多囊肾、腹腔内肿瘤等;毛细血管渗漏,如发生脓毒症、低血压、严重酸中毒等^[24]。临床上需要根据不同情况,采取不同治疗方法,尽快解除腹内高压,可明显减少利尿剂抵抗的发生。

4.2 袢利尿剂剂量-效应曲线的变化 与正常人相比,CRS 患者的剂量-效应曲线向右、向下移动,提示 CRS 患者需要袢利尿剂的剂量明显增加、利尿剂的上限反应明显降低,因此 CRS 患者的袢利尿剂使用剂量一般较高^[25]。在 DOSE 试验中,袢利尿剂的剂量增加到通常门诊剂量的 2.5 倍,对于需要长期接受袢利尿剂治疗的患者来说是安全有效的。在个别情况下,静脉注射高达 200~240 mg 的呋塞米可能会对标准呋塞米激发无效的严重 AKI 患者产生利尿作用,但可能出现药物相关不良反应。此外,与间歇性静脉滴注袢利尿剂相比,持续静脉滴注袢利尿剂可获得更好的利尿疗效。有研究发现,伴有低白蛋白血症患者在使用袢利尿剂时静脉滴注白蛋白可能有益^[15];但最近的一项研究表明,心力衰竭患者中血浆和尿中白蛋白水平与利尿剂的效果无关,CRS 可改变血液中白蛋白的过滤和肾小管摄取,可能导致肾小管暴露于白蛋白的机会增加,从而伤害肾小管上皮细胞、恶化肾脏功能^[26]。托伐普坦的作用不依赖白蛋白水平,对肾功能的影响较少,因此,建议在伴有低白蛋白血症 CRS 患者中最好联用托伐普坦来改善利尿剂抵抗^[27]。

4.3 肾小管钠重吸收的代偿性增加 在使用袢利尿剂时,远曲小管和集合管通过上皮钠通道从剩余滤液中回吸收钠的效应可代偿性增加,从而影响利尿效

果。采用序贯肾单位阻断方法,即通过阻断肾小管各节段对钠的重吸收,如联用 SGLT2 抑制剂、噻嗪类、保钾类利尿剂等药物,可减少肾小管各节段钠的重吸收,减轻由袢利尿剂治疗引起的远端肾小管功能代偿,可部分克服利尿剂抵抗^[28]。研究发现,在急性失代偿性心力衰竭患者入院后第一天即采用袢利尿剂联合噻嗪类利尿剂的治疗方法可明显改善利尿反应,但可能会增加肾功能恶化的风险,这可能与噻嗪类利尿剂引起的血压降低有关^[29]。与传统利尿剂相比,托伐普坦在降低体液量时对细胞外液减少的幅度较小,研究发现,对于伴有少尿的老年心力衰竭患者,在呋塞米治疗的基础上加用托伐普坦(7.5~15 mg/d)能明显增加患者的尿量,减少患者对肾脏替代治疗的需要,并降低患者 7 d 和 30 d 的病死率^[30]。系统评价和荟萃分析发现,在老年患者或心力衰竭患者中,与单独使用 RAS 抑制剂相比,具有利尿效应的沙库巴曲/缬沙坦似乎可以更好地防止肾功能恶化和慢性肾脏病的进展,对 CRS 的治疗产生有益的影响^[31]。

4.4 低钠血症和低氯血症 基于饮食限盐有助于控制体液超负荷的理论假设,既往临床上认为消除利尿剂抵抗首先要确保患者遵守饮食钠的限制。然而,研究发现,极低钠饮食与心力衰竭患者更差的预后有关,并可能导致低钠血症和低氯血症^[32]。研究进一步发现,氯化物在肾盐感应神经激素激活和利尿剂靶标调节中发挥作用,低氯血症可预测急性心力衰竭的死亡率^[33]。一项对利尿剂耐药的 CRS 患者队列研究发现,低氯血症的患病率超过了低钠血症的患病率,低钠血症和低氯血症有可能是 CRS 患者发生利尿剂抵抗的重要机制。在干预研究中,口服氯赖氨酸可以明显改善患者对利尿剂的反应^[34]。一项荟萃分析表明,在晚期心力衰竭的患者中,应用利尿剂的同时使用高渗盐水(30 min 内给予 3% 氯化钠注射液 150 mL),可使患者的尿量增加、体质量减轻,并可减少患者的住院时间、降低病死率和因心力衰竭再住院的概率^[35]。

4.5 肾脏替代治疗(renal replacement therapy RRT) 临床上可通过呋塞米负荷试验来粗略预测 CRS 患者的肾脏预后,即给既往无呋塞米使用史的患者静脉注射呋塞米 1.0 mg/kg,或给有呋塞米使用史的患者静脉注射呋塞米 1.5 mg/kg,此后每小时测量患者的尿量,在最初 2 h 内尿量 <200 mL 的患者,AKI 进展的风险较高,有可能需要 RRT;6 h 尿量 <600 mL 提示患者已处于 AKI 3 级,通常需要 RRT^[36]。此外,对于水钠潴留较严重的患者及时给予 RRT,如使用超滤可以逆转肾静脉充血,提高利尿剂的反应性,尤其是在有明显右心衰竭的患者中效果更明显^[37]。血液滤过清除的

水分主要来自细胞内液和细胞间液,在治疗过程中可保持心血管系统的稳定,是对利尿剂抵抗的 CRS 患者治疗的最有效方法,对心血管系统不稳定的老年患者尤为适宜^[38]。对于合并严重容量超负荷的 AKI 1 期的急性 CRS 或未达到血液透析/腹膜透析治疗指征的慢性 CRS 患者,推荐采用血液单纯超滤治疗;对于合并严重容量超负荷的 AKI 2、3 期的急性 CRS 或具有血液透析/腹膜透析治疗指征的慢性 CRS 患者,建议采用血液透析/血液滤过或腹膜透析或缓慢持续超滤等治疗模式清除过多的容量负荷^[9]。然而,RRT 对 CRS 的疗效是短期的,其意义主要是为临床综合处置争取时间和机会,不能忽视对病因和诱因的治疗。此外,不恰当的 RRT 模式有可能诱发失衡综合征,使水向肺间质或肺泡移动,可能会进一步加重患者的心力衰竭。

共识 10: 发生利尿剂抵抗时,首先应查找利尿剂抵抗的原因,如腹腔内压增高等,并及时解除相关病因(推荐级别:强烈推荐)。

共识 11: CRS 患者的袢利尿剂剂量-效应关系发生了明显的变化,需要增加袢利尿药物的剂量,但使用大剂量袢利尿剂时需注意可能出现的药物不良反应(推荐级别:强烈推荐)。

共识 12: 利尿剂序贯肾单位阻断方法是处理利尿剂抵抗的优选方法,但需要注意各类利尿药物的不良反应,尤其是对血压和血电解质水平的影响(推荐级别:强烈推荐)。

共识 13: 低钠血症和低氯血症是 CRS 患者发生利尿剂抵抗的重要机制,临床上应注意纠正(推荐级别:推荐)。

共识 14: 药物治疗无效的利尿剂抵抗可以采用 RRT,但需要注意 RRT 的时机和方式。不恰当的 RRT 有可能诱发失衡综合征,可能进一步加重心力衰竭(推荐级别:强烈推荐)。

5 利尿剂的不良反应及处理策略

在老年 CRS 患者中,常常需要长期使用较大剂量的利尿剂,因此,即使是比较轻微的利尿剂不良反应也有可能引起或加重 CRS 患者的相关老年共病情况。

5.1 肾损伤 利尿剂可使血管内容量减少,引起血流动力学改变而造成肾脏损伤^[39]。与年轻人比较,老年患者机体容量分布处于非正常状态,如血浆容量减少、体内总水含量明显减少、细胞外液容量减少等^[40];使用大剂量的利尿剂可导致细胞外液快速耗尽、血压波动明显,可出现体位性低血压,引起肾小球滤过率快速下降,明显增加了 AKI 的风险^[39]。研究表明,在积极利尿治疗期间,22% 的失代偿性心力衰竭患者

的血清肌酐水平可升高,但肾小管损伤的生物标志物并没有明显变化。这种血清肌酐水平升高可能是一些与肾小球滤过率降低无关的机制引起的(如血液浓缩),故称为“假性肾功能恶化”,这种情况可以继续维持利尿剂的治疗直到容量控制达到目标为止^[41]。然而,临床需仔细鉴别血清肌酐升高的原因,最简单的方法是检查尿液中 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG)、肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1, KIM-1)或中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的变化,如果使用利尿剂后出现了上述肾小管损伤的生物标志物,则应怀疑血清肌酐升高的原因是利尿剂本身所致的肾毒性作用所致,此时需要减量、停用或更换利尿药物。此外,利尿剂还有引起过敏性间质性肾炎的风险,通常在用药 1~2 周出现,在高龄以及有基础肾功能异常的患者中容易发生,这种情况需及时停药或更换药物,严重时需使用免疫抑制剂治疗^[39]。

5.2 电解质异常 低钠血症是老年 CRS 患者使用利尿剂后比较常见的不良反应,其中噻嗪类药物引起低钠血症的可能性比袢利尿剂要高不少,尤其是体质量较轻的女性高龄患者更容易发生低钠血症。低钠血症常在噻嗪类药物治疗后 2 周内发生。轻度的低钠血症可通过停用利尿剂、限制水摄入以及在伴有低血容量患者中补充氯化钠治疗,或改用托伐普坦治疗来纠正^[42]。使用袢利尿剂或噻嗪类利尿剂可以明显增加肾脏对钾的清除率而引发低钾血症,轻度的低钾血症(血清钾 3.0~3.5 mmol/L)即可增加老年人心室异位搏动等心律失常的发生率,在伴有左心室肥厚、冠状动脉缺血、QT 间期延长以及接受地高辛治疗的老年 CRS 患者则容易发生严重的心律失常。严重低钾血症(血清钾 <3.0 mmol/L)可诱导室性心律失常、肌无力以及横纹肌溶解的发生。轻度的低钾血症可通过停用利尿剂或口服补钾药物进行纠正,建议初始口服钾 10~20 mmol/次、2~4 次/d,后期根据血钾水平调整用量,联用保钾利尿剂(如螺内酯、氨苯蝶啶等)可以起到预防的作用。重度(血清钾 <2.5~3.0 mmol/L)或症状性低钾血症则需要更快速补钾,此类患者可口服氯化钾,40 mmol/次,3~4 次/d;或可联合静脉补钾,每 2~3 h 给予 20 mmol,同时须密切监测血钾的变化。治疗初期建议每 2~4 h 监测 1 次血钾,以确定治疗反应。后期应维持治疗至血清钾持续高于 3.0~3.5 mmol/L 且低钾血症的症状或体征消失。需要注意的是,在伴有醛固酮增多、碱中毒的情况下,补钾的效果会受到明显影响,联合使用 RAS 抑制剂或醛固酮抑制剂对抗

血管紧张素 II 诱导的醛固酮增多症、纠正碱中毒等可以明显改善血钾的水平。在老年 CRS 患者中,使用保钾利尿剂,尤其是与 RAS 抑制剂药物联用时,可能会增加高钾血症的风险。长期使用噻嗪类和袢利尿剂,可出现血清镁浓度的下降,若出现低镁血症,需要及时纠正。低镁血症未被纠正之前,利尿剂引起的低钠、低钾血症常难以完全恢复正常。

5.3 酸碱变化 老年患者因肺、肾功能减退,长期、大量使用噻嗪类或袢利尿剂更容易引起低钾、低氯性碱中毒。对于伴有肝硬化的 CRS 老年患者,碱中毒可促进氨进入大脑而引起肝性昏迷;伴有肺功能不全的患者,碱中毒可降低通气量。利尿剂诱导的代谢性碱中毒建议用氯化钾治疗,也可考虑联用保钾利尿剂。需要注意的是,在接受氯化钾治疗的老年 CRS 患者中,长期、大剂量使用螺内酯、依普利酮、阿米洛利和氨苯蝶啶等药物也存在引起高钾性代谢性酸中毒的风险。

5.4 代谢异常 使用噻嗪类或袢利尿剂可使血清尿酸浓度增加,是新发痛风的独立危险因素,且可导致已有的痛风更为频繁的复发。老年 CRS 患者痛风风险较年轻患者高 3 倍,建议避免长期使用氢氯噻嗪,必要时可联合降尿酸药物如非布司他治疗。噻嗪类药物可抑制肌肉和肝脏对葡萄糖的摄取,因此,长期使用噻嗪类药物可能会损害糖耐量,引起血糖水平的升高,尤其是在伴有低钾血症、肥胖患者中或联用 β 受体阻滞剂时血糖水平升高更为明显。噻嗪类致新发糖尿病风险在老年人群中增加 40%,建议避免长期使用噻嗪类,可优先联用兼具降糖与心肾保护作用 SGLT-2 抑制剂。此外,使用袢利尿剂或噻嗪类药物可增加血浆总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇的水平,降低高密度脂蛋白胆固醇的水平,其机制尚不清楚。

5.5 耳和眼毒性 在老年肾功能不全伴有低白蛋白血症的患者中,大剂量或快速使用袢利尿剂可引起耳鸣、听力障碍,尤其是当利尿剂与另一种耳毒性药物(如氨基糖苷类)联用时,毒副作用更大。在对磺胺或青霉素过敏的患者中,氢氯噻嗪有可能引起一过性视力降低、眼痛、眼压增高甚至出现急性闭角型青光眼,此时需要尽快停用氢氯噻嗪,若眼压无法控制,需要药物或手术治疗。

共识 15: CRS 患者在使用利尿剂治疗过程中出现血清肌酐水平的增高,应检查尿液中 NAG、KIM-1 或 NGAL 等肾小管损伤标志物的变化,仔细鉴别血清肌酐升高的原因。如考虑为假性肾功能恶化,可以继续审慎维持利尿剂的治疗(推荐级别:推荐)。

共识 16: 长期、大剂量使用利尿剂时需要注意水、电解质及酸碱失衡状况,尤其是低钠血症、低钾血症、低镁血症和低氯性碱中毒等,以及由此引起的严重不良反应(推荐级别:强烈推荐)。

共识 17: 长期大剂量使用噻嗪类利尿剂可能显著增加高血糖、高尿酸血症及高脂血症风险,需警惕其对老年患者糖脂代谢及痛风发作的影响;而袢利尿剂则更易导致低钾血症、低镁血症等电解质紊乱。临床应根据患者基础疾病特点个体化选择药物,并加强代谢指标的监测(推荐级别:强烈推荐)。

总之,在 CRS 情况下,尤其是老年患者,利尿剂的效应、代谢、剂量、不良反应和药物间相互作用均有明显的改变。临床医师需要充分认识心、肾之间的相互关系和 CRS 的复杂性,采用心脏、肾脏、重症监护和药理学监测等多学科知识相结合的方法,合理使用利尿剂,为 CRS 患者提供最佳的治疗方案并取得最佳的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔专家: 丁影, 赵佳慧, 杨光, 敖强国(解放军总医院第二医学中心), 程庆砾(国家老年疾病临床医学研究中心)

专家组成员(按姓氏拼音排序): 阿勇(西藏自治区人民医院), 敖强国(解放军总医院第二医学中心), 陈丽萌(北京协和医院), 陈玲(武汉大学中南医院), 陈孟莉(解放军总医院), 陈钦开(南昌大学第一附属医院), 陈崑(中山大学附属第一医院), 陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 程庆砾(国家老年疾病临床医学研究中心), 程勇前(解放军总医院第五医学中心), 杜晓刚(重庆医科大学附属第一医院), 洪富源(福建省立医院), 贾俊亚(天津医科大学总医院), 姜鸿(新疆维吾尔自治区人民医院), 蒋红利(西安交通大学第一附属医院), 李佳(63710 部队医院), 李忠心(首都医科大学附属北京潞河医院), 刘红(大连理工大学附属中心医院), 陆明晰(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 罗萍(吉林大学第二医院), 罗群(宁波市第二医院), 马劲夫(解放军第 305 医院), 马坤岭(浙江大学医学院附属第二医院), 马迎春(中国康复研究中心), 毛永辉(北京医院), 梅峰(青海大学附属医院), 盛莉(解放军总医院第二医学中心), 隋满妹(哈尔滨医科大学附属第一医院), 王彩丽(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院), 王德光(安徽医科大学第二附属医院), 王国勤(首都医科大学附属北京安贞医院), 王俭勤(兰州大学第二医院), 王沛(郑州大学第一附属医院), 王顺(新疆医科大学第一附属医院), 王艺萍(北京航天总医院), 魏佳莉(海南省人民医院), 夏鹏(北京协和医院), 熊飞(武汉市第一医院), 许辉(中南大学湘雅医院), 许艳芳(福建医科大学附属第一医院), 姚丽(中国医科大学附属第一医院), 于小勇(陕西省中医医院), 余永武(清华大学附属垂杨柳医院), 查艳(贵州省人民医院), 张国娟(首都医科大学附属北京同仁医院), 赵卫红(南京医科大学第一附属医院), 赵佳慧(解放军总医院第二医学中心), 郑智华(中山大学附属第七医院), 周芸(山西医科大学第一医院), 周竹(昆明医科大学第一附属医院)

参考文献

[1] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strat-

egies: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(16):e840-e878. DOI:10.1161/CIR.0000000000000664.

- [2] Scagliola R, Brunelli C. Venous congestion and systemic hypoperfusion in cardiorenal syndrome: two sides of the same coin[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(3):111. DOI:10.31083/j.rcm2303111.
- [3] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [4] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- [5] Cox ZL, Rao VS, Testani JM. Classic and novel mechanisms of diuretic resistance in cardiorenal syndrome[J]. *Kidney360*, 2022, 3(5):954-967. DOI:10.34067/KID.0006372021.
- [6] Jia X, Al Rifai M, Hoogveen R, et al. Association of long-term change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with incident heart failure and death[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(3):222-230. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.5309.
- [7] Smischney NJ, Stoltenberg AD, Schroeder DR, et al. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM) in the critically ill patient undergoing endotracheal intubation: a prospective observational study[J]. *J Intensive Care Med*, 2023, 38(12):1108-1120. DOI: 10.1177/08850666231183401.
- [8] Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2019, 73(2):194-199. DOI:10.1038/s41430-018-0335-3.
- [9] 中国医师协会肾脏内科医师分会心肾综合征指南工作组. 心肾综合征诊疗的临床实践指南(2023 版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(46):3705-3759. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230822-00277.
- [10] Ostermann M, Awdishu L, Legrand M. Using diuretic therapy in the critically ill patient[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(8):1331-1334. DOI:10.1007/s00134-024-07441-4.
- [11] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国老年学会基础与转化医学分会. 老年急危重症容量管理急诊专家共识[J]. *中国急救医学*, 2024, 25(6):269-281. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.06.001.
- [12] Caravaca Pérez P, Nuche J, Morán Fernández L, et al. Potential role of natriuretic response to furosemide stress test during acute heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(6):e008166. DOI:10.1161/CIR-CHHEARTFAILURE.120.008166.
- [13] Kazory A. The war of attrition on diuretic resistance: we need to open a third front[J]. *Cardiorenal Med*, 2023, 13(1):259-262. DOI: 10.1159/000533478.
- [14] 中国医师协会心血管内科分会, 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国心衰中心联盟专家委员会, 等. 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. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.002.
- [15] Lee TH, Kuo G, Chang CH, et al. Diuretic effect of co-administration

- of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone:an updated systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12):e0260312. DOI:10.1371/journal.pone.0260312.
- [16] Umeh CA, Mohta T, Kaur G, et al. Acetazolamide and hydrochlorothiazide in patients with acute decompensated heart failure: insights from recent trials[J]. *Cardiol Res*, 2024, 15(2):69-74. DOI: 10.14740/cr1627.
- [17] Kobayashi M, Girerd N, Zannad F. When to use spironolactone, eplerenone or finerenone in the spectrum of cardiorenal diseases[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(7):1063-1072. DOI:10.1093/ndt/gfae004.
- [18] Masuda T, Ohara K, Nagayama I, et al. Impact of serum albumin levels on the body fluid response to tolvaptan in chronic kidney disease patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(9):1623-1629. DOI:10.1007/s11255-019-02180-8.
- [19] 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. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭患者中应用的中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(7):662-670. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20211124-01015.
- [20] Ni L, Yuan C, Chen G, et al. SGLT2i:beyond the glucose-lowering effect[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):98. DOI:10.1186/s12933-020-01071-y.
- [21] Elkammash A, Tam SSC, Yogarajah G, et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction in elderly patients:effectiveness and safety[J]. *Cureus*, 2023, 15(2):e35030. DOI:10.7759/cureus.35030.
- [22] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(1):8-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.03.004.
- [23] Abassi Z, Khoury EE, Karram T, et al. Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:933215. DOI:10.3389/fcvm.2022.933215.
- [24] Kirkpatrick AW, Sugrue M, McKee JL, et al. Update from the abdominal compartment society (WSACS) on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome:past, present, and future beyond Banff 2017[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017, 49(2):83-87. DOI:10.5603/AIT.a2017.0019.
- [25] 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. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.022.
- [26] Charokopos A, Griffin M, Rao VS, et al. Serum and urine albumin and response to loop diuretics in heart failure[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(5):712-718. DOI:10.2215/CJN.11600918.
- [27] Tagaya T, Hayashi H, Ogata S, et al. Tolvaptan's association with low risk of acute kidney injury in patients with advanced chronic kidney disease and acute decompensated heart failure[J]. *Am J Nephrol*, 2023, 54(7-8):319-328. DOI:10.1159/000531692.
- [28] Masella C, Viggiano D, Molfino I, et al. Diuretic resistance in cardio-nephrology:role of pharmacokinetics, hypochloremia, and kidney remodeling[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(5):915-927. DOI:10.1159/000502648.
- [29] Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure:the CLOROTIC trial[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(5):411-421. DOI:10.1093/eurheartj/ehac689.
- [30] Liu Y, Zhang Y, Chen H, et al. Efficacy of tolvaptan on the short and mid-term prognosis in elderly patients with acute heart failure coexisting with oliguria:a retrospective cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1075631. DOI:10.3389/fcvm.2022.1075631.
- [31] Zhang H, Huang T, Shen W, et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure:a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6):3841-3850. DOI:10.1002/ehf2.12974.
- [32] Patel Y, Joseph J. Sodium intake and heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9474. DOI:10.3390/ijms21249474.
- [33] Wu F, Lan Q, Yan L. Prognostic impact of serum chloride concentrations in acute heart failure patients:a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2023, 71:109-116. DOI:10.1016/j.ajem.2023.05.035.
- [34] Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8):e003180. DOI:10.1161/circheartfailure.116.003180.
- [35] Diaz-Arocutipa C, Denegri-Galvan J, Vicent L, et al. The added value of hypertonic saline solution to furosemide monotherapy in patients with acute decompensated heart failure:a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(8):853-865. DOI:10.1002/clc.24033.
- [36] Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial) [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):101. DOI:10.1186/s13054-018-2021-1.
- [37] Voicehovska JG, Trumpika D, Voicehovskis VV, et al. Cardiovascular consequences of acute kidney injury:treatment options[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9):2364. DOI:10.3390/biomedicines11092364.
- [38] McCallum W, Sarnak MJ. Cardiorenal syndrome in the hospital[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(7):933-945. DOI:10.2215/CJN.0000000000000064.
- [39] Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(10):729-741. DOI:10.1007/s40266-017-0484-4.
- [40] Yamada Y, Zhang X, Henderson MET, et al. Variation in human water turnover associated with environmental and lifestyle factors[J]. *Science*, 2022, 378(6622):909-915. DOI:10.1126/science.abm8668.
- [41] Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury[J]. *Circulation*, 2018, 137(19):2016-2028. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.
- [42] Spasovski G. Hyponatraemia-treatment standard 2024[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(10):1583-1592. DOI:10.1093/ndt/gfae162.

(收稿日期: 2025-06-19)

(本文编辑: 顾菊芳)