

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.031

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210201.1754.008.html>(2021-02-02)

尿液异常在心力衰竭患者预后中的运用^{*}

李 煜 综述,黄 晶[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

[摘要] 心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,及时、准确地评估病情是治疗心力衰竭的重要保障。目前,心力衰竭患者病情评估的主要指标大多来源于血液。尿液是体内血液的一种超滤产物,尿液采集方便,具有无创、廉价等优点,并且可以提供有价值的信息,利用这些信息指导临床治疗以减少疾病和死亡。尿液相关指标在心力衰竭诊断和预后方面具有潜在的重要临床价值,该文拟对尿液异常与心力衰竭之间的内在联系进行综述,旨在为心力衰竭患者病情及预后评估提供帮助。

[关键词] 尿液;心力衰竭;预后

[中图法分类号] R320.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1404-05

Application of urine abnormality in prognosis of patients with heart failure^{*}

LI Yu, HUANG Jing[△]

(Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Heart failure (HF) is a severe manifestation or advanced stage of a variety of heart diseases. Timely and accurate disease evaluation is an important guarantee for the treatment of heart failure. At present, most of the main indexes for evaluating the patients with heart failure come from blood. Urine is an ultrafiltration product of the body's blood. It is easy to collect, has the non-invasive and cheap advantages, and can provide the valuable information to guide clinical treatment for reducing disease and death. The urinary-related indicators have the potential important clinical value in the diagnosis and prognosis of heart failure. This article intends to review the inner link between urinary abnormalities and heart failure in order to provide help for evaluating the condition and prognosis of the patients with heart failure.

[Key words] urine; heart failure; prognosis

心力衰竭是一种复杂的综合征,由心肌结构和功能缺陷导致心室充盈或血液喷射功能障碍,通常表现为心排量低,并可引起呼吸困难、疲劳、头晕和水肿等症^[1]。心力衰竭影响全球约 3 800 万人^[2],并且由于人口老龄化的不断增长,全球心力衰竭患病率正在增加。因此,针对心力衰竭患者预后的评估并为其制订合适的诊疗方案显得尤为重要。目前临床检测心力衰竭的标本大多数来自血液,如血清钠尿肽生物标志物、可溶性 ST2 受体、半乳糖凝集-3 及肌钙蛋白等^[3]。近年来,有研究者发现,尿液中的某些指标也对心力衰竭患者的预后有一定评估作用,本文拟对目前常见的尿液异常相关指标在心力衰竭中的运用作如下综述。

1 尿 量

容量管理是急慢性心力衰竭的重要治疗策略之

一,而尿量是评估循环容量的重要指标,对心力衰竭患者而言,短期内尿量减少是患者病情加重的主要表现之一,且其发生早于水肿、呼吸困难等其他常见心力衰竭症状。因此,对于心力衰竭患者来说尿量评估显得尤为重要,但目前单独研究尿量与心力衰竭预后的文章极少,大多是将尿量作为一项有效的评价指标用于指导利尿策略的制订。一项关于急性心力衰竭患者初始静脉使用髓祥利尿剂剂量的研究提示,静脉使用超过两倍家庭日用剂量髓祥利尿剂相对于不超过两倍家庭日用剂量髓祥利尿剂的患者,能更快地转为口服利尿剂治疗,且其尿量、住院时间、体重变化、肾功能等无明显差异^[4]。对于持续或间断使用利尿剂而言,一项荟萃分析提示,与间断给药相比,持续滴注速尿并不能改善全因病死率、住院时间,但是能更大程度减少体重和潜在增加 24 h 尿量^[5]。在联合使

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81900361)。

作者简介:李煜(1995—),住院医师,在读硕士,主要从事心力衰竭诊断及预后研究。

[△] 通信作者,E-mail:dr. hj@aliyun. com。

用利尿剂方面,通过监测患者每日尿量,一项使用速尿、美托拉唑酮和螺内酯的联合治疗方案,同时选择性使用或不使用托伐普坦和乙酰唑胺来治疗急性心力衰竭的研究证实有效^[6]。尿量是临床工作中普遍使用且容易获得的指标,其变化不但与患者临床症状密切相关,更能够有效指导临床治疗策略。

2 尿液的理化异常与心力衰竭

2.1 酸性尿

肾功能不全与心力衰竭有着密不可分的关系,有研究表明,酸性尿液与慢性肾病有关。OTAKI 等^[7]推测,酸性尿液(pH<5.5)与心力衰竭患者的预后有一定相关性,其研究结果表明,酸性尿液患者的美国纽约心脏病协会(NYHA)功能分级较尿液 pH 值正常患者更为严重,蛋白尿发生率更高,酸性尿液与慢性心力衰竭患者在校正混杂因素后的不良预后独立相关。与正常尿液相比,酸性尿液患者血液中的脑利钠肽(BNP)和尿酸水平较高,且肾小球滤过率也较低,因此,酸性尿液患者的不良事件发生率明显高于尿液 pH 正常患者。对于酸性尿液影响心功能的原因,有学者推测酸性尿液的患者大多肾功能较差,而尿液的酸碱性主要由肾脏决定,慢性肾衰竭所引起的代谢性酸中毒可诱导心肌细胞凋亡,损害心肌收缩^[8],而心肌功能受损又会进一步恶化肾功能。因此,酸性尿液可在一定程度上预测慢性心力衰竭患者未来发生心脏事件的风险。

2.2 尿渗透压

尿渗透压(Uosm)也是尿液检查的重要参数之一,可反映水电解质平衡和神经激素活性等重要信息。在心力衰竭和肾功能不全患者中 Uosm 的 24 h 周期性可发生改变,同时也受多种因素的影响,包括液体摄入的速度、时间及药物治疗等^[9],提示 Uosm 对于心力衰竭患者的预后有着预测作用。一项单中心观察性研究对纳入的 134 例急性心力衰竭患者在入院治疗第 1 天及第 7 天分别测量了尿液的渗透压,结果显示,第 1 天尿液渗透压高的患者生存率明显高于第 1 天尿液渗透压低(<369 mOsm/kg H₂O)的患者,即使在加入利尿剂后,低尿液渗透压仍然是高病死率和高再住院率的强有力预测因子^[10]。另外,随着托伐普坦等精氨酸抗利尿激素在临床中的运用逐渐广泛,IMAMURA 等^[11]指出,尿渗透压能够一定程度上引导托伐普坦对于失代偿性心力衰竭的治疗,在托伐普坦治疗后 4~6 h 测定了 Uosm,发现 Uosm 下降百分率大于 26%对预测尿量升高具有较高的灵敏度和特异度,提示其可作为托伐普坦对游离水排泄效果的替代标志物。

3 尿液的生化异常与心力衰竭

3.1 BNP 和氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)

BNP 是一种由心肌细胞分泌的肽激素,在利尿、舒张血管、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统及抑制

交感神经系统中发挥重要作用,目前的欧洲心脏病学会指南已建议将 BNP、NT-proBNP 或心房钠肽前体中肽段(MR-proANP)水平用于心力衰竭的诊断^[12]。但是通常所测量的 BNP 和 NT-proBNP 大多来自血浆,需要抽取血液。因此,有学者开始研究尿液中 BNP 和 NT-proBNP 的变化,希望能在收集血液标本困难的特定条件下使用这种相对简单的检测方法。研究表明,血液中 NT-proBNP 的相对变化可以通过尿液中 NT-proBNP 得到可靠的评估^[13]。英国莱斯特大学的研究也得出尿 NT-proBNP 检测左室收缩功能障碍与血液 NT-proBNP 检测效能相当,且患者尿 NT-proBNP 同样拥有评估患者预后的能力^[14]。相似的一系列研究表明,尿 BNP 及 NT-proBNP 水平有助于预测心力衰竭患者的不良结局,对心力衰竭的诊断及预后具有重要意义^[15-17]。其中一项研究的受试者工作特征曲线提示,尿 NT-proBNP 的最佳截断值(74.23 pg/mL)对心力衰竭检测的灵敏度和特异度分别为 93%和 95%,阳性预测值为 90%,阴性预测值为 94%^[15]。但是也有学者提出,对于急性心力衰竭而言,尿 NT-proBNP 并不能像血液 NT-proBNP 那样预测患者的不良临床结局,对于急性失代偿性心力衰竭,患者尿中的 NT-proBNP 水平并不一定伴随血液 NT-proBNP 的变化而变化^[18]。以上研究结果表明,虽然尿 NT-proBNP 在一些研究中被证明能对心力衰竭的预后做出评估,但并不如血液 NT-proBNP 那么稳定,可能是影响尿液标本的因素较多,使得尿 NT-proBNP 在心力衰竭中的作用并不能像血液 NT-proBNP 一样得到广泛使用。因此,需要更多大型的临床研究及更好的技术手段来提高尿 NT-proBNP 在心力衰竭预后中的价值。

3.2 尿蛋白

尿蛋白变化是器质性肾脏疾病的重要表现,尿蛋白排泄增加不但是弥漫性血管损伤、全身炎症、肾素-血管紧张素系统激活的标志,也与心血管事件的发生率相关。MARTINEZ 等^[19]研究表明,因免疫相关性尿蛋白排泄(IRAE)和非免疫相关性尿蛋白排泄(IURAE)引起的蛋白尿患者发生心力衰竭的风险显著增加,总风险比达 1.62,IRAE 与 IURAE 分别达 1.33 和 1.38。此外,尿蛋白排泄增加还是慢性心力衰竭患者一个强有力的预后指标。一项针对急性心力衰竭患者的研究发现,随着心力衰竭的好转,尿蛋白的增加量会减少,并且与血清胆红素和 NT-proBNP 水平的降低平行^[20]。另外一项为期 2 年的随访研究表明,尿蛋白改变量同样对于心力衰竭有着预测作用,尿蛋白增加 100%和减少 50%与心血管疾病患者的死亡和复合心血管事件的风险比分别为 1.38 和 0.85^[21]。随机尿标本中尿蛋白与肌酐比值(UACR)测定是检测尿蛋白排泄的一种简便方法,而 UACR 升高在心力衰竭患者中很常见,且无论是在糖尿病还是非糖尿

病患者中,UACR 与糖化血红蛋白和 NT-proBNP 都独立相关^[22]。进一步研究发现,UACR 升高的心力衰竭患者发生不良临床结局的风险显著增加,其死亡风险增加了 60%~80%,因心力衰竭入院的风险增加了 30%~70%^[23]。另外,对于不同肾小球滤过率(eGFR)的患者,BELLO 等^[24]的研究结果也表明,eGFR 联合尿蛋白检测与心血管事件的发生具有密切联系,eGFR 越低、尿蛋白水平较高的患者发生心血管事件的风险越大。由此可见,尿蛋白水平、尿蛋白变化水平、UACR、eGFR 对心力衰竭患者的心血管疾病发病率、心力衰竭再入院率及其预后等方面具有重要作用。因此,笔者认为监测尿蛋白是评估心力衰竭的有效策略。

3.3 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和肾损伤分子 1(KIM-1)

心脏和肾脏疾病之间的相互作用已得到公认,心脏和肾脏疾病并存会显著增加心肾综合征(CRS)患者的发病率和病死率^[25]。因为急性或慢性心力衰竭患者可能有明显的肾功能下降,新近发现的一些新的肾脏生物标志物,试图用于心力衰竭患者的早期诊断、监测和预后。尿中 NGAL 和 KIM-1 水平升高往往提示肾小管损伤,在肾活检系列中与肾小管间质纤维化程度显著相关。NGAL 是急性肾损伤(AKI)的早期诊断标志物,肾小管上皮细胞缺血再灌注损伤后,其表达迅速上调,NGAL 被释放到尿液中^[26]。一项纳入 132 例急性心力衰竭患者的研究指出,尿 NGAL 与血清肌酐、eGFR、尿素无明显相关性,尿 NGAL 水平升高可预测急性心力衰竭患者肾功能恶化的发生、发展,住院前 2 d 尿 NGAL 水平升高可用于预测出院后病死率较高的患者^[27]。NAKADA 等^[28]也发现,在射血分数降低的急性心力衰竭患者中,高尿 NGAL($\geq 32.5 \mu\text{g/g Cr}$)组与低尿 NGAL 组($< 32.5 \mu\text{g/g Cr}$)相比,前者的全因死亡、心血管疾病死亡及心力衰竭入院率明显升高,在校正年龄、性别、血红蛋白水平、eGFR、BNP、收缩压、左室射血分数(LVEF)及急性肾损伤后风险比仍均达到 1.6,其预测效果甚至优于胱抑素 C。

KIM-1 是一种 I 型跨膜糖蛋白,其胞外部分具有免疫球蛋白和黏液样结构域,胞内短结构域具有酪氨酸磷酸化信号基序,正常肾近端小管中不存在 KIM-1 基因或蛋白表达,尿 KIM-1 被认为是肾上皮细胞的清道夫受体,负责正常近端小管细胞转化为吞噬细胞^[29]。除了在急性肾损伤中作为一种重要的生物标志物,尿 KIM-1 也可能是急性和慢性心力衰竭中肾小管损伤的一种有效的生物标志物^[30],并且慢性心力衰竭患者的尿 KIM-1 水平升高,常与疾病的严重程度相关^[31-32]。遗憾的是,VERBRUGGE 等^[33]进行的一项纳入 83 例急性失代偿性心力衰竭患者的研究中未能证实尿 KIM-1 在预测急性失代偿性心力衰竭患者持

续性肾功能损害或全因死亡中的作用,说明 KIM-1 是一种更适合预测慢性心力衰竭肾功能损害的指标。NGAL 和 KIM-1 作为新的肾损伤标志物,特别是作为心力衰竭的生物标志物,需要大型临床研究进一步评估其灵敏度和特异度。

3.4 尿钠

尿电解质是尿液检查的重要组成部分,在稳定状态和正常生理状态下,尿钠水平为了解血容量状态提供了一个有用的窗口,较低的尿钠水平通常反映细胞外液容量不足时肾脏钠潴留增强。对于心力衰竭患者而言,尿钠与细胞外液的平衡被打乱,由于组织低灌注驱动肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的持续激活,对内源性钠肽反应减弱,从而使得肾脏保留更多的钠增加血容量。因此,心力衰竭患者尿钠水平通常低于非心力衰竭患者,使尿钠水平成为心力衰竭严重程度的生物标志物之一。在长期预后方面,有研究指出,较低的尿钠水平与全因病死亡率、心力衰竭恶化显著相关,且是长期不良事件的独立决定因素,风险比为 1.24^[34]。急性心力衰竭患者给予利尿剂后,其低尿钠水平、低尿钠总量或低钠钾比均与心力衰竭的恶化有关,给予利尿剂 1 h 后尿钠排泄小于 35.4 mmol/L,提示心力衰竭恶化发生的灵敏度为 100%,且这部分患者的住院时间更长^[35]。一项关于螺内酯使用的研究表明,急性心力衰竭患者入院第 3 天尿钠水平大于 60 mmol/L 和尿钠/钾比值大于 2 与 180 d 的预后改善有关^[36]。并且在慢性心力衰竭患者的监测中,发生急性心力衰竭的患者表现出长期的低尿钠水平,在住院前 1 周,尿钠水平进一步下降^[37]。总之,如何运用好尿钠来指导心力衰竭的治疗及改善预后值得进一步研究。

4 小结与展望

生物标志物可以在不同的生物标本中找到,血液是迄今为止被广泛研究的生物标志物来源,尿液是体内血液的一种超滤,同样能为临床提供大量信息,用以指导心力衰竭的病情评估和预后,并且其采集方便、无创、廉价及给患者造成的压力小等特点能为临床及科研带来极大的方便,使其成为血液标志物的重要补充。另外,尿液中的生物标志物不仅在心力衰竭中得到应用,而且已在心肌梗死、心绞痛等一系列心血管事件中应用^[38-39]。但必须认识到,尿液的个体差异较大,受影响因素较多,只有不断提高检验技术,完善实验方法,进行更多、更深入的研究,才能筛选出具有较高灵敏度和特异度的生物标志物用于心力衰竭患者病情及预后的评估,进而指导心力衰竭的治疗。

参考文献

- [1] ATHERTON J J, SINDONE A, DE PASQUALE C G, et al. National heart foundation of Australia

- and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018 [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(10):1123-1208.
- [2] AMBROSY A P, FONAROW G C, BUTLER J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12):1123-1133.
- [3] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8):628-651.
- [4] CATLIN J R, ADAMS C B, LOUIE D J, et al. Aggressive versus conservative initial diuretic dosing in the emergency department for acute decompensated heart failure[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(1):26-31.
- [5] KURIYAMA A, URUSHIDANI S. Continuous versus intermittent administration of furosemide in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(1):31-39.
- [6] GOYFMAN M, ZAMUDIO P, JANG K, et al. Combined aquaretic and diuretic therapy in acute heart failure[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2017, 10(1):129-134.
- [7] OTAKI Y, WATANABE T, TAKAHASHI H, et al. Acidic urine is associated with poor prognosis in patients with chronic heart failure[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(6):735-741.
- [8] THATTE H S, RHEE J H, ZAGARINS S E, et al. Acidosis-induced apoptosis in human and porcine heart[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(4):1376-1383.
- [9] NOH J Y, HAN D H, YOON J A, et al. Circadian rhythms in urinary functions: possible roles of circadian clocks[J]. *Int Neurourol J*, 2011, 15(2):64-73.
- [10] KOYAMA S, SATO Y, TANADA Y, et al. Prognostic contribution of urine osmolality in patients presenting with acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(1):158-159.
- [11] IMAMURA T, KINUGAWA K, SHIGA T, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients[J]. *Circ J*, 2015, 77(2):397-404.
- [12] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(12):1167.
- [13] HAHN R G, JAARSMA T, WALDREUS N, et al. Urine measurement indicates the plasma brain natriuretic peptide concentration during optimization of heart failure treatment [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(2):112-117.
- [14] NG L L, GEERANAVAR S, JENNINGS S C, et al. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 106(2):129-133.
- [15] CORTES R, PORTOLES M, SALVADOR A, et al. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(6):621-627.
- [16] CORTES R, RIVERA M, SALVADOR A, et al. Urinary B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis and prognosis of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2007, 13(7):549-555.
- [17] SONG J, LI P, LI H, et al. The clinical significance of a urinary B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis of heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(17/18):1632-1636.
- [18] MANZANO-FERNANDEZ S, JANUZZI J L, BORONAT G M, et al. Comparative prognostic value of plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute destabilized heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64(5):365-372.
- [19] MARTINEZ F, PICHLER G, RUIZ A, et al. Immune-unreactive urinary albumin as a predictor of cardiovascular events: the Hortega Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(4):633-641.
- [20] KOYAMA S, SATO Y, TANADA Y, et al. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2):227-232.
- [21] SCHMIEDER R E, MANN J F, SCHUMACHER H, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascu-

- lar disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(7): 1353-1364.
- [22] JACKSON C E, MACDONALD M R, PETRIE M C, et al. Associations of albuminuria in patients with chronic heart failure: findings in the ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(7): 746-754.
- [23] JACKSON C E, SOLOMON S D, GERSTEIN H C, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance[J]. *Lancet*, 2009, 374(9689): 543-550.
- [24] BELLO A K, HEMMELGARN B, LLOYD A, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1418-1426.
- [25] FU S, ZHAO S, YE P, et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndromes[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9617363.
- [26] MISHRA J, MA Q, PRADA A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10): 2534-2543.
- [27] SOKOLSKI M, ZYMLINSKI R, BIEGUS J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(6): 760-767.
- [28] NAKADA Y, KAWAKAMI R, MATSUI M, et al. Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e004582.
- [29] BONVENTRE J V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(11): 3265-3268.
- [30] PARK M, VITTINGHOFF E, LIU K D, et al. Urine Biomarkers Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) Have Different Patterns in Heart Failure Exacerbation[J]. *Biomark Insights*, 2013, 8(1): 15-18.
- [31] JUNGBAUER C G, BIRNER C, JUNG B, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(10): 1104-1110.
- [32] DAMMAN K, VAN VELDHUISEN D J, NAVIS G, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate[J]. *Heart*, 2010, 96(16): 1297-1302.
- [33] VERBRUGGE F H, DUPONT M, SHAO Z, et al. Novel urinary biomarkers in detecting acute kidney injury, persistent renal impairment, and all-cause mortality following decongestive therapy in acute decompensated heart failure[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(9): 621-628.
- [34] HONDA S, NAGAI T, NISHIMURA K, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254(2): 189-194.
- [35] COLLINS S P, JENKINS C A, BAUGHMAN A, et al. Early urine electrolyte patterns in patients with acute heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(1): 80-88.
- [36] FERREIRA J P, GIRERD N, MEDEIROS P B, et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect[J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(6): 489-507.
- [37] MARTENS P, DUPONT M, VERBRUGGE F H, et al. Urinary sodium profiling in chronic heart failure to detect development of acute decompensated heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(5): 404-414.
- [38] CHEN W, LIAN X J, HUANG J L, et al. Prognostic value of spot testing urine pH as a novel marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(10): 821-829.
- [39] VADUGANATHAN M, WHITE W B, CHARYTAN D M, et al. Relation of serum and urine renal biomarkers to cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetes mellitus and recent acute coronary syndromes (From the EXAMINE Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(3): 382-391.