

• 心动态 •

## 射血分数中间值心力衰竭的研究进展

石芳娥, 朱继红\*



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 心力衰竭是心脏疾病发展的终末阶段。既往研究根据左心室射血分数将心力衰竭分为两种类型:射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)和射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)。而2016年欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南根据左心室射血分数将心力衰竭分为HFrEF、射血分数中间值心力衰竭(HFmrEF)及HFpEF。本文通过对HFrEF、HFmrEF及HFpEF的流行病学、临床特征、病理生理学、预后及治疗等方面进行总结分析,发现HFmrEF可能是HFrEF及HFpEF的中间和过渡型。目前在HFmrEF诊疗策略的多个方面仍有待进一步验证,比如更积极地抗心肌缺血治疗及射血分数动态监测对心肌细胞的保护价值;心血管和非心血管疾病合并症的筛查协助认识HFmrEF病理生理特征的临床价值;心脏磁共振成像检查对HFmrEF病理生理学改变的诊断价值;C端成纤维细胞生长因子23(cFGF23)和冠状窦神经肽Y(NPY)水平在HFmrEF中的风险预测和临床转归上的作用价值。更深入地探索与研究会进一步提高临床医生对HFmrEF发病机制与临床特征的理解,利于制定更有效的诊疗策略。

**【关键词】** 心力衰竭;射血分数中间值心力衰竭;临床特征;综述

**【中图分类号】** R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.005

石芳娥, 朱继红. 射血分数中间值心力衰竭的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(5): 526-532. [www.chinagp.net]

SHI F E, ZHU J H. Novel advances in heart failure with mid-range ejection fraction [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(5): 526-532.

### Novel Advances in Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction SHI Fang'e, ZHU Jihong\*

Department of Emergency Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

\*Corresponding author: ZHU Jihong, Professor, Chief physician; E-mail: zhujihong64@sina.com

**【Abstract】** Heart failure is the final stage of the development of heart disease. Previous studies classified heart failure into two types based on left ventricular ejection fraction: heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). But according to the 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, heart failure is categorized into HFpEF, HFrEF and heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) based on the LVEF. The comparison of epidemiology, clinical characteristics, pathophysiology, treatment and prognosis among the patients with HFrEF, HFmrEF and HFpEF suggests that HFmrEF may be an intermediate phenotype between HFrEF and HFpEF. There are still many diagnosis and treatment strategies for HFmrEF that need to be further explored, such as finding active anti-myocardial ischemia therapies and examining the protective value of ambulatory monitoring of ejection fraction for cardiomyocytes, clinical value of screening for cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities in understanding the pathophysiological characteristics of HFmrEF, the diagnostic value of cardiac MRI for pathophysiological changes of HFmrEF, and values of cFGF23 and NPY levels in risk and clinical outcome prediction of HFmrEF. The exploration and research of more relevant information will contribute to improving clinicians' understanding of the pathogenesis and characteristics of HFmrEF to develop effective diagnosis and treatment strategies.

**【Key words】** Heart failure; Heart failure with mid-range ejection fraction; Clinical characteristics; Review

心力衰竭是21世纪的心血管流行病之一<sup>[1]</sup>,随着人口老龄化加剧,心力衰竭患者数量增加,其已成为全球范围内新兴的公共卫生问题<sup>[2-4]</sup>。据估计,全世界有3 770万心

力衰竭患者,并且正在逐年攀升<sup>[5]</sup>。近年来,射血分数中间值心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)逐渐成为心力衰竭领域的研究热点,引起了众多学者的广泛关注,本文针对HFmrEF的概念、流行病学、临床特征、病理生理特征、疾病转变预后及治疗等方面的进展综述如下。

### 1 HFmrEF概念的由来

心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能受损的临床综合征。射血分数(EF)一词最早出现于

基金项目:北京市科技计划项目(Z161100000516045)

100044北京市,北京大学人民医院急诊科

\*通信作者:朱继红,教授,主任医师;

E-mail: zhujihong64@sina.com

本文数字出版日期:2020-09-30

1966年,但当时并没有成为心力衰竭的主要分类标准<sup>[6]</sup>。2005年美国心脏病协会/美国心脏病学会(ACC/AHA)心力衰竭指南和2010年中国第二届心力衰竭论坛专家共识均主张采用射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)取代舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭<sup>[7-8]</sup>。

2012年欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南<sup>[9]</sup>指出, HFrEF相关的临床试验所纳入患者以 $EF \leq 35\%$ 为主,而 $35\% < EF < 50\%$ 这部分患者因缺乏关注被称为“灰色区域”。2013年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)心力衰竭指南提出临界心力衰竭( $41\% \leq EF \leq 49\%$ )和改善的心力衰竭( $EF > 40\%$ )概念<sup>[10]</sup>。2014年LAM等<sup>[11]</sup>回顾既往研究发现,绝大多数早期心力衰竭试验局限于HFrEF( $EF < 35\% \sim 40\%$ )和HFpEF( $EF \geq 50\%$ )患者,而关于中间这部分患者( $40\% \leq EF < 50\%$ )的临床试验却处于空白状态,依据回顾性数据总结该群体的临床特征后,首次提出了HFmrEF的概念,用来描述 $40\% \leq EF < 50\%$ 的心力衰竭患者。为了使这部分患者得到有效的临床诊疗,2016年ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南,正式引入HFmrEF一词,定义为 $40\% \leq EF \leq 49\%$ 的心力衰竭患者,与HFrEF和HFpEF平行,以促进有关其基本特征、病理生理和治疗的研究<sup>[12]</sup>。2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南结合国内外心力衰竭的最新研究成果总结指出, HFmrEF( $40\% \leq EF \leq 49\%$ )占心力衰竭患者的10%~20%,关于HFmrEF的临床特征、病理生理特征、治疗与预后的临床证据有限<sup>[13]</sup>,在过去的试验中, HFpEF的EF临界值多源于经验共识,所以曾出现 $EF > 40\%$ 、 $> 45\%$ 、 $> 50\%$ 和 $\geq 55\%$ 等多种定义,但目前尚缺乏病理生理或临床证据来确定哪一种临界值最优。最新的HFmrEF患者的EF定义范围仍是 $40\% \leq EF \leq 49\%$ <sup>[13]</sup>。

## 2 流行病学与临床特征

随着人口老龄化加剧,冠心病、高血压、糖尿病等慢性病的发病率呈上升趋势,医疗水平的提高使心脏疾病患者生存期延长,导致心力衰竭患病率居高不下,成为人类健康的重大负担,据研究表明20岁以上的美国人中,心力衰竭患病人数5年内从570万上升至650万,且这一现状仍在逐渐恶化<sup>[14]</sup>。预估计到2030年,美国的心力衰竭患病人数将达到800万<sup>[15]</sup>。回顾一系列心力衰竭临床试验的人群分析, HFmrEF患者占13%~26%<sup>[16-19]</sup>。最近我国一项心力衰竭研究分析表明HFmrEF患者占21.8%<sup>[20]</sup>。

曾有临床研究表明, HFmrEF患者的临床特征与HFpEF患者相似<sup>[21]</sup>。然而近几年较新的临床研究结论却不尽相同,发现HFmrEF这一人群特殊的临床特征更值得关注。为了填补HFmrEF患者临床资料的空白,针对心力衰竭开展了三项重要的临床研究(见表1),分别为:欧洲心脏病学会心力衰竭注册协会(ESC-HF-LT)研究<sup>[22]</sup>、瑞典心力衰竭注册中心(SwedenHF)研究<sup>[17]</sup>及坎地沙坦降低心力衰竭死亡率和发病率评估(CHARM)研究<sup>[19]</sup>, ESC-HF-LT研究针对2011—2015年欧洲和地中海国家心脏病中心不同EF分

类的心力衰竭患者的流行病学资料和疾病结局进行分析; SwedenHF研究针对2000—2012年在瑞典心力衰竭登记处的HFmrEF、HFrEF和HFpEF患者的临床特征、预后及死亡风险评估结果进行对比分析; CHARM研究针对1999—2002年来自欧洲、美国、加拿大、南非和澳大利亚等26个国家的心力衰竭患者口服坎地沙坦的临床疗效及其对HFmrEF患者预后的影响。从心力衰竭病因来看,三项研究中缺血性心脏病是心力衰竭最主要的病因,细化分类来看, HFmrEF及HFrEF患者中占比更为突出。考虑HFmrEF患者的EF可能通过积极地抗心肌缺血治疗得以恢复,或因新发缺血事件导致EF恶化,需要开展纵向研究如抗缺血药物对改善HFmrEF患者EF的影响。而在HFpEF患者心力衰竭病因中也有两项占比显著高于HFmrEF及HFrEF患者,即高血压占比为18.1%~27.5%,瓣膜病占比为19.5%。从年龄、性别、收缩压来看,三项研究中HFpEF患者的收缩压普遍较高,与HFpEF患者相比, HFmrEF及HFrEF患者年龄偏小且以男性为主。从合并症来看,三项研究中HFpEF患者合并心房颤动、高血压的比例最高,而在HFmrEF及HFrEF患者中,这两种合并症的占比相近。从用药情况来看,在ESC-HF-LT、SwedenHF研究中HFmrEF及HFrEF患者服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂占比最高,在SwedenHF研究中HFmrEF及HFrEF患者服用他汀类药物、抗血小板药物占比较高。

针对心力衰竭临床特征分析有两项重要的临床研究(见表2),分别为慢性心力衰竭定制治疗的生物学研究(BIOSTAT-CHF)<sup>[23]</sup>和中国心力衰竭中心注册研究<sup>[20]</sup>。BIOSTAT-CHF主要评估了2010—2012年11个欧洲国家不同EF心力衰竭患者之间合并症的患病率和预后的关系;中国心力衰竭中心注册研究针对2017—2018年我国169家医院的心力衰竭患者,分析总结了我国住院心力衰竭患者的病因、合并症、临床特点和治疗情况。两项研究中HFmrEF患者的部分临床特征处于HFpEF和HFrEF患者之间。BIOSTAT-CHF发现HFmrEF患者较HFpEF和HFrEF患者,除卒中外,其他合并症的占比均最高, HFmrEF患者合并糖尿病、甲状腺功能不全、慢性肾脏病、贫血等疾病的比例介于HFrEF和HFpEF患者之间。中国心力衰竭中心注册研究发现, HFmrEF患者的临床特征及部分非心脏疾病合并症的比例也介于HFrEF与HFpEF之间,与BIOSTAT-CHF结果相似。此项研究也显示冠心病在HFmrEF患者中最为常见,提示对HFmrEF患者进行冠状动脉疾病筛查具有重要意义。因此,在未来的前瞻性临床试验中进一步对HFmrEF患者进行心血管疾病和非心血管疾病合并症的筛查及评估,可以更清楚地认识其临床特征。

## 3 病理生理学

心力衰竭涉及神经内分泌激素激活、心肌牵拉、心肌损伤、心脏基质重构、炎症、氧化应激等病理生理学过程, HFmrEF的病理生理学特征与HFrEF和HFpEF两者均各有异同。

在心功能和结构变化方面,传统上认为HFrEF和HFpEF分别是收缩和舒张功能障碍的结果,但随着研究的进展,研究者们发现两者之间可能有很大的重叠。BRUCKS等<sup>[24]</sup>通过

表 1 ESC-HF-LT、SwedenHF、CHARM 研究中不同 EF 分类的心力衰竭患者临床特征分析

Table 1 Analysis of clinical characteristics of heart failure patients with different heart failure classification in ESC-HF-LT, SwedenHF and CHARM studies

| 临床特征         | ESC-HF-LT    |              |              | SwedenHF |          |          | CHARM   |         |         |
|--------------|--------------|--------------|--------------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|
|              | HFrEF        | HFmrEF       | HFpEF        | HFrEF    | HFmrEF   | HFpEF    | HFrEF   | HFmrEF  | HFpEF   |
| 人数 (例)       | 5 460        | 2 212        | 1 462        | 23 402   | 9 019    | 9 640    | 4 323   | 1 322   | 1 953   |
| 年龄 (岁)       | 64.8 ± 13.3  | 64.2 ± 12.6  | 68.6 ± 13.7  | 72 ± 12  | 74 ± 12  | 77 ± 11  | 65 ± 11 | 65 ± 11 | 67 ± 11 |
| 女性 (%)       | 21.6         | 31.5         | 47.9         | 29       | 39       | 55       | 25.8    | 29.9    | 45.5    |
| 收缩压 (mm Hg)  | 121.6 ± 20.0 | 126.5 ± 21.1 | 130.9 ± 21.0 | 124 ± 21 | 131 ± 21 | 133 ± 22 | 126     | 130     | 140     |
| 合并症 (%)      |              |              |              |          |          |          |         |         |         |
| 心房颤动         | 18.3         | 22.3         | 32.2         | 51       | 58       | 63       | 26.2    | 25.6    | 31.3    |
| 慢性阻塞性肺疾病     | 15.2         | 11.6         | 14.0         | -        | -        | -        | -       | -       | -       |
| 糖尿病          | 32.3         | 30.5         | 29.3         | 27       | 27       | 28       | 28.6    | 28.6    | 28.1    |
| 高血压          | 55.6         | 60.1         | 67.0         | 56       | 64       | 72       | 48.6    | 56.2    | 68.7    |
| 心脏瓣膜病        | -            | -            | -            | 21       | 21       | 28       | -       | -       | -       |
| 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | -            | -            | -            | 54       | 53       | 42       | -       | -       | -       |
| 心肌梗死         | -            | -            | -            | -        | -        | -        | 58.3    | 57.6    | 37.0    |
| 卒中           | 9.4          | 8.3          | 9.8          | -        | -        | -        | -       | -       | -       |
| 贫血           | -            | -            | -            | 31       | 35       | 41       | -       | -       | -       |
| 慢性肾脏病        | 19.5         | 16.5         | 19.9         | -        | -        | -        | -       | -       | -       |
| 心肌梗死手术方式 (%) |              |              |              |          |          |          |         |         |         |
| PCI          | 29.4         | 23.5         | 13.4         | -        | -        | -        | 15.2    | 18.2    | 16.8    |
| CABG         | 15.3         | 12.3         | 9.2          | -        | -        | -        | 24.9    | 25.4    | 19.5    |
| 药物 (%)       |              |              |              |          |          |          |         |         |         |
| ACEI/ARB     | 91.7         | 91.0         | 86.0         | 90       | 84       | 72       | 56.6    | 27.2    | 16.4    |
| β 受体阻滞剂      | 92.9         | 91.0         | 86.0         | 90       | 86       | 78       | 55.2    | 57.7    | 54.0    |
| MRA          | 67.8         | 54.5         | 34.5         | 33       | 24       | 26       | 20.6    | 11.4    | 11.9    |
| 他汀类          | -            | -            | -            | 48       | 48       | 39       | -       | -       | -       |
| 血小板抑制剂       | -            | -            | -            | 52       | 53       | 47       | -       | -       | -       |
| 心力衰竭病因 (%)   |              |              |              |          |          |          |         |         |         |
| 缺血性心脏病       | 48.6         | 41.8         | 23.7         | -        | -        | -        | 65.0    | 66.9    | 50.4    |
| 高血压          | 4.5          | 9.6          | 18.1         | -        | -        | -        | 6.4     | 12.7    | 27.5    |
| 心脏瓣膜病        | 4.4          | 10.0         | 19.5         | -        | -        | -        | -       | -       | -       |
| 特发性心力衰竭      | -            | -            | -            | -        | -        | -        | 23.5    | 13.1    | 7.0     |

注: ESC-HF-LT= 欧洲心脏病学会心力衰竭注册协会, SwedenHF= 瑞典心力衰竭注册中心, CHARM= 坎地沙坦降低心力衰竭死亡率和发病率的评估, EF= 射血分数, HFrEF= 射血分数降低的心力衰竭, HFmrEF= 射血分数中间值心力衰竭, HFpEF= 射血分数保留的心力衰竭, PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, CABG= 冠状动脉旁路移植术, ACEI= 血管紧张素转化酶抑制剂, ARB= 血管紧张素 II 受体拮抗剂, MRA= 醛固酮受体拮抗剂; - 表示无相关数据

对比超声心动图参数,发现 HFrEF、HFmrEF 和 HFpEF 患者与年龄相匹配的对照组比较,左房室瓣环舒张早期峰值速度均下降;同时也发现 HFpEF 患者的左房室瓣环收缩期峰值速度明显低于对照组,但显著高于 HFmrEF 及 HFrEF 患者。YU 等<sup>[25]</sup>也发现 HFpEF 患者心肌收缩速度显著低于正常对照组,但显著高于 HFmrEF 及 HFrEF 患者。RICKENBACHER 等<sup>[18]</sup>通过分析老年充血性心力衰竭患者治疗 (TIME-CHF) 队列的超声心动图数据,发现收缩功能参数从 HFpEF 到 HFmrEF 再到 HFrEF 逐渐降低,3 组之间舒张功能障碍无差异,与 BRUCKS 等<sup>[24]</sup>结果类似。2016 年 ESC 心力衰竭指南也指出 HFmrEF 患者可能有轻度的收缩功能障碍和舒张功能障碍<sup>[12]</sup>。德国一项临床研究共纳入 17 例 HFpEF、18 例 HFmrEF 和 17 例 HFrEF 患者,对受试者进行心脏磁共振成像检查发现,T2

弛豫时间与氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、估算肾小球滤过率 (eGFR) 显著相关, HFmrEF 在纤维化和炎症参数方面与 HFrEF 相似,进一步为 HFmrEF 和 HFrEF 之间的病理生理相似性提供了证据<sup>[26]</sup>。

在生物标志物方面,种类繁多的标志物涉及其病理生理机制的每个方面<sup>[27]</sup>。TROMP 等<sup>[28]</sup>对选择性 A1 腺苷受体拮抗剂 KW-3902 应用于急性心力衰竭和容量负荷过重患者的研究 (PROTECT) 涉及心肌舒张、炎症、血管生成、氧化应激等方面的 37 种生物标志物进行了回顾性分析,在入院及入院 24 h 内的生物标志物中,发现 HFrEF 以心脏牵张标志物 B 型利钠肽 (BNP)、鞘酯激活蛋白原 B、内皮素-1 升高为主; HFpEF 以炎症标志物半乳凝集素-3、D-二聚体、穿透素-3、晚期糖化终产物受体 (RAGE)、骨桥蛋白、中性粒细胞明胶



表2 BIOSTAT-CHF、中国心力衰竭中心注册研究中不同EF分类的心力衰竭患者临床特征分析

Table 2 Analysis of clinical characteristics of heart failure patients with different heart failure classification in BIOSTAT-CHF and China heart failure center registry

| 临床特征        | BIOSTAT-CHF |             |            | 中国心力衰竭中心注册研究 |             |             |
|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|-------------|-------------|
|             | HFrEF       | HFmrEF      | HFpEF      | HFrEF        | HFmrEF      | HFpEF       |
| 人数(例)       | 2 309       | 634         | 556        | 11 034       | 6 825       | 13 497      |
| 年龄(岁)       | 69.0 ± 12.2 | 75.0 ± 11.1 | 78.0 ± 9.8 | 63.8 ± 13.9  | 67.7 ± 13.3 | 71.3 ± 12.5 |
| 男性(%)       | 75.5        | 65.6        | 54.0       | 71.8         | 64.8        | 49.8        |
| 合并症(%)      |             |             |            |              |             |             |
| 糖尿病         | 31.3        | 34.9        | 35.6       | 29.1         | 30.7        | 28.5        |
| 甲状腺功能不全     | 10.9        | 13.7        | 17.4       | 4.5          | 5.0         | 6.1         |
| 慢性阻塞性肺疾病    | 16.6        | 16.2        | 23.7       | 5.3          | 7.4         | 9.6         |
| 慢性肾脏病       | 48.3        | 52.7        | 56.1       | 10.6         | 11.9        | 11.0        |
| 贫血          | 32.8        | 40.1        | 45.5       | 19.8         | 28.5        | 31.7        |
| 肥胖          | 29.4        | 36.8        | 42.3       | —            | —           | —           |
| 卒中          | 11.1        | 16.9        | 16.4       | 11.7         | 14.6        | 17.5        |
| 周围动脉疾病      | 14.0        | 20.0        | 24.3       | —            | —           | —           |
| 高血压         | 56.5        | 70.0        | 69.4       | 47.1         | 59.4        | 64.5        |
| 心肌梗死        | 43.2        | 47.8        | 32.6       | 28.9         | 39.4        | 22.4        |
| 心肌梗死手术方式(%) |             |             |            |              |             |             |
| PCI         | 20.4        | 20.2        | 16.0       | 12.1         | 17.7        | 11.3        |
| CABG        | 17.2        | 20.3        | 13.9       | 2.0          | 2.2         | 1.8         |

注: BIOSTAT-CHF=慢性心力衰竭定制治疗的生物学研究; —表示无相关数据

酶相关脂质运载蛋白(NCAL)升高为主;而HFmrEF与心脏牵张标志物内皮素-1、BNP和炎症标志物半乳凝集素-3、RAGE升高均相关;重构标志物多配体蛋白聚糖和半乳凝集素-3升高对HFmrEF和HFpEF预后有预测价值,内皮功能标志物肾上腺髓质激素前体(pro-ADM)升高对HFmrEF预后有预测价值。近期一项美国加州大学的临床研究首次发现冠状窦神经肽Y(NPY)与稳定性慢性心力衰竭患者死亡风险密切相关<sup>[29]</sup>,但参与此项研究的患者EF<35%,因此NPY与HFmrEF的关系仍需进一步研究。高循环成纤维细胞生长因子23(FGF23)在大量的队列研究中被证明与急性冠脉综合征、心力衰竭、慢性肾脏病等疾病的不良预后相关<sup>[30-33]</sup>。在TIME-CHF研究中,HFmrEF患者比HFrEF和HFpEF患者具有更高水平的C端成纤维细胞生长因子23(cFGF23)<sup>[34]</sup>。SAVARESE等<sup>[35]</sup>在瑞典的一项研究发现,HFmrEF和HFpEF患者NT-proBNP水平下降与生存率提高有关。通过汇总Framingham心脏研究(FHS)、肾脏和血管末期疾病预防研究(PREVENT)、心血管健康研究(CHS)和动脉粥样硬化多民族研究(MESA)四个前瞻性社区队列研究发现,BNP、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C和高敏感性肌钙蛋白水平的升高与HFmrEF的风险升高相关<sup>[36]</sup>。在今后的临床研究中,需要进一步探索心脏磁共振成像检查对HFmrEF病理生理的诊断价值,以及cFGF23和NPY水平在HFmrEF中的风险预测和临床转归上的作用。结合多种生物标志物的策略可能对指导心力衰竭治疗有很大帮助<sup>[37-38]</sup>,但需要进行更多的推导和验证研究。

#### 4 转变和预后

多项临床研究表明,HFrEF、HFmrEF、HFpEF之间的转变,会导致不同的临床结局。在瑞典一项心力衰竭研究中发现超过1/3的HFpEF和HFmrEF患者在随访中出现了EF恶化,而大约1/4的HFmrEF和HFrEF患者EF改善<sup>[39]</sup>。对于缺血性心脏病患者,尤其是发生新的缺血性心脏病事件的患者,更容易出现EF恶化。在另一项心力衰竭研究(CHART-2)发现,入组时为HFmrEF患者在第1年分别有44%和16%转变为HFpEF和HFrEF,转变为HFrEF患者的死亡率增加,而转变为HFpEF或仍维持HFmrEF患者的死亡率没有增加<sup>[40]</sup>。华盛顿大学的一项心力衰竭研究也得到了类似的结果,该研究中73%为HFmrEF改善组(EF曾<40%),17%为HFmrEF恶化组(EF曾>50%),只有10%为HFmrEF稳定组(EF持续维持在40%~50%),与年龄及性别相匹配的HFrEF患者相比,HFmrEF改善组患者出现死亡、心脏移植和心脏病入院治疗的综合风险显著降低;而与人群特征相匹配的HFpEF患者相比,HFmrEF恶化组患者的临床死亡率、心脏移植率和心脏病住院率与HFpEF患者相似<sup>[41]</sup>。综上所述,HFmrEF患者中可能包括EF下降的HFpEF患者和EF恢复的HFrEF患者。在心力衰竭治疗过程中,从HFrEF恢复到HFmrEF的患者似乎比EF保持稳定的HFmrEF患者预后更好,而从HFpEF恶化为HFmrEF的患者比EF保持稳定的HFmrEF患者预后差。因此,EF的变化可能比EF本身更重要。为了探索HFmrEF、HFpEF、HFrEF患者的过渡及预后评估,在临床实践中密切监测心力衰竭患者的EF变化趋势尤为重要,故而需要大量样

本和更长的随访时间来提供依据。

## 5 治疗

随着循证医学证据不断积累,心力衰竭的治疗模式发生了巨大变革,从传统的“强心、利尿、扩血管”转变为以抑制神经内分泌系统为主的联合用药方案,如ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂(MRA)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)等不少新型药物,然而目前尚缺乏针对HFmrEF患者的前瞻性临床试验,仅有一些针对HFrEF和HFpEF的临床试验纳入了部分HFmrEF患者。根据ESC心力衰竭协会专家共识,为了降低全因死亡和心血管死亡风险,可以考虑给予非卧床且有症状的HFmrEF患者 $\beta$ 受体阻滞剂、坎地沙坦和螺内酯<sup>[42]</sup>。包含11项心力衰竭临床研究的Meta分析显示, $\beta$ 受体阻滞剂可降低HEmrEF窦性心律患者的心血管相关死亡率<sup>[43]</sup>。CHARM研究显示坎地沙坦可降低HFmrEF患者心血管死亡风险和心力衰竭住院风险<sup>[19]</sup>。一项MRA对成人保留收缩功能心力衰竭的疗效和影响(TOPCAT)研究发现螺内酯可降低HFmrEF患者的心血管事件相关风险<sup>[44]</sup>。此外,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2)是一种新的药物类型,被证明对心血管结局改善有显著意义。一项2型糖尿病合并慢性肾脏病患者的临床研究(CREDENCE)发现,卡格列净可降低心血管死亡率和心力衰竭住院率<sup>[45]</sup>;另一项针对达格列净预防心力衰竭患者不良结局的研究(DAPA-HF),主要覆盖EF $\leq 40\%$ 、美国纽约心功能分级(NYHA)II~III级的心力衰竭患者,研究证实达格列净也可降低心力衰竭的恶化风险<sup>[46]</sup>。目前正在进行的EMPEROR-Preserved研究,研究对象为EF $\geq 40\%$ 伴和不伴2型糖尿病的患者,用来进一步评估SGLT2对心力衰竭结局的影响<sup>[47]</sup>。现在迫切需要更多的随机对照试验来确认这些药物的益处,同时帮助研究者深入了解HFmrEF的病理生理机制,开发靶向药物,探索个性化的治疗方案以解决这一临床难题。

## 6 总结及展望

心力衰竭是一种常见的系统性疾病,自从HFmrEF概念被正式提出来,对其了解也在不断深入。总结既往研究,这一疾病群体的临床特征、病理生理学、预后等与HFrEF和HFpEF有着或多或少的相似之处,但有时也表现出完全独特的表型,因此对于HFmrEF患者的管理充满了挑战性,其研究深度及进展均有待突破。

HFmrEF患病率上升有加剧趋势,加之尚无有效降低死亡率的特定疗法,迫使临床医生更加密切地关注其发展的相关危险因素,寻找有效的治疗策略。虽然迄今尚无针对该群体的随机对照试验,但回顾性数据分析表明,HFrEF的药物治疗方案对HFmrEF有一定的疗效,尤其在降低心力衰竭住院率方面效果显著。目前我国对于HFmrEF的研究处于起步阶段,且既往研究设计均未纳入急诊心力衰竭患者,所得结论可能并未完全阐明HFmrEF的临床特征,故仍需要更广泛的循证医学证据来支持HFmrEF的精确分类与风险评估,以确定更有效的诊疗策略,降低HFmrEF患者的发病率和死亡率。

在未来前瞻性临床研究中,有许多研究方向值得深入探索。例如对HFmrEF患者进行积极地抗心肌缺血治疗并观察

其EF的变化,进行心血管疾病和非心血管疾病合并症的筛查以协助认识该群体的临床特征,探索心脏磁共振成像检查对HFmrEF病理生理的诊断价值,以及cGF23和NPY水平在HFmrEF中的风险预测和临床转归上的作用。此外动态监测EF的变化或许更重要,为了探索HFmrEF、HFpEF、HFrEF患者的过渡及预后,需要大量样本和长期的随访来监测心力衰竭患者的EF变化趋势。

### 文献检索策略:

检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed数据库;检索关键词:心力衰竭,射血分数中间值心力衰竭;heart failure with mid-range ejection fraction, clinical characteristics, cardiovascular and non-cardiovascular complications, pathophysiology, prognosis;检索时间:数据库建立至2020年2月。文献纳入标准:(1)内容涉及射血分数中间值心力衰竭的人群特征、流行病学资料、治疗措施、病理生理、预后的描述;(2)内容涉及对射血分数中间值心力衰竭未来研究方向的指导;(3)语种限定为中文或英文。文献排除标准:(1)信息太少而无法利用和提取相关数据;(2)不能获取全文;(3)未公开发表或出版发行。

作者贡献:石芳娥进行文献的收集、整理及论文撰写;朱继红负责文章的质量控制和审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] LÜSCHER T F. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century [J]. Eur Heart J, 2015, 36 (7): 395-397. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv004.
- [2] Correction to: Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2017, 135 (10): e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000491.
- [3] AMBROSIO 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
- [4] SHIMOKAWA H, MIURA M, NOCHIOKA K, et al. Heart failure as a general pandemic in Asia [J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17 (9): 884-892. DOI: 10.1002/ehf.319.
- [5] VOS T, FLAXMAN A D, NAGHAVI M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2163-2196. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61729-2.
- [6] KENNEDY J W, BAXLEY W A, FIGLEY M M, et al. Quantitative angiocardiology. I. The normal left ventricle in man [J]. Circulation, 1966, 34 (2): 272-278. DOI: 10.1161/01.cir.34.2.272.
- [7] HUNT S A, ABRAHAM W T, CHIN M H, et al. ACC/AHA

- 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2005, 112 (12): e154-235. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586.
- [8] 射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识 [J]. *中国医刊*, 2010, 45 (11): 63-67. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2010.11.027.
- [9] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. 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 J Heart Fail*, 2012, 14 (8): 803-869. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
- [10] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (16): e147-239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [11] LAM C S P, SOLOMON S D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40%-50%) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (10): 1049-1055. DOI: 10.1002/ejhf.159.
- [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: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
- [13] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [14] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (10): e146-603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [15] HEIDENREICH P A, ALBERT N M, ALLEN L A, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (3): 606-619. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- [16] COLES A H, TISMINETZKY M, YARZEBSKI J, et al. Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (12): e002303. DOI: 10.1161/JAHA.115.002303.
- [17] KOH A S, TAY W T, TENG T H K, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1624-1634. DOI: 10.1002/ejhf.945.
- [18] RICKENBACHER P, KAUFMANN B A, MAEDER M T, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1586-1596. DOI: 10.1002/ejhf.798.
- [19] LUND L H, CLAGGETT B, LIU J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (8): 1230-1239. DOI: 10.1002/ejhf.1149.
- [20] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47 (11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- WANG H, LI Y Y, CHAI K, et al. Contemporary epidemiology and treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2019, 47 (11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- [21] SHAH K S, XU H L, MATSOUAKA R A, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (20): 2476-2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- [22] CHIONCEL O, LAINSCAK M, SEFEROVIC P M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1574-1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
- [23] STRENG K W, NAUTA J F, HILLEGE H L, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 132-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
- [24] BRUCKS S, LITTLE W C, CHAO T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (5): 603-606. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.006.
- [25] YU C M, LIN H, YANG H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105 (10): 1195-1201. DOI: 10.1161/hc1002.105185.
- [26] DOEBLIN P, HASHEMI D, TANACLI R, et al. CMR Tissue Characterization in Patients with HFmrEF [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (11): E1877. DOI: 10.3390/jcm8111877.



- [27] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43 (2): 130-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2020.02.007.
- [28] TROMP J, KHAN M A F, MENTZ R J, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction [J]. JACC Heart Fail, 2017, 5 (7): 507-517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
- [29] AJIJOLA O A, CHATTERJEE N A, GONZALES M J, et al. Coronary sinus neuropeptide Y levels and adverse outcomes in patients with stable chronic heart failure [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5 (3): 318-325. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4717.
- [30] TER MAATEN J M, VOORS A A, DAMMAN K, et al. Fibroblast growth factor 23 is related to profiles indicating volume overload, poor therapy optimization and prognosis in patients with new-onset and worsening heart failure [J]. Int J Cardiol, 2018, 253: 84-90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.010.
- [31] GRUSON D, FERRACIN B, AHN S A, et al. Head to head comparison of intact and C-terminal fibroblast growth factor 23 in heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. Int J Cardiol, 2017, 248: 270-273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.129.
- [32] WOHLFAHRT P, MELENOVSKY V, KOTRC M, et al. Association of fibroblast growth factor-23 levels and angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic systolic heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2015, 3 (10): 829-839. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.05.012.
- [33] LEAF D E, SIEW E D, EISENGA M F, et al. Fibroblast growth factor 23 associates with death in critically ill patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13 (4): 531-541. DOI: 10.2215/CJN.10810917.
- [34] STÖHR R, BRANDENBURG V M, HEINE G H, et al. Limited role for fibroblast growth factor 23 in assessing prognosis in heart failure patients: data from the TIME-CHF trial [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22 (4): 701-709. DOI: 10.1002/ehf.1749.
- [35] SAVARESE G, HAGE C, ORSINI N, et al. Reductions in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with lower mortality and heart failure hospitalization rates in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction [J]. Circ Heart Fail, 2016, 9 (11): e003105. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003105.
- [36] BHAMBHANI V, KIZER J R, LIMA J A C, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20 (4): 651-659. DOI: 10.1002/ehf.1091.
- [37] AHMAD T, FIUZAT M, NEELY B, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2014, 2 (3): 260-268. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
- [38] BAYES-GENIS A, DE ANTONIO M, VILA J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (2): 158-166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087.
- [39] VEDIN O, LAM C S P, KOH A S, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study [J]. 2017, 10 (6): e003875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
- [40] TSUJI K, SAKATA Y, NOCHIOKA K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19 (10): 1258-1269. DOI: 10.1002/ehf.807.
- [41] RASTOGI A, NOVAK E, PLATTS A E, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19 (12): 1597-1605. DOI: 10.1002/ehf.879.
- [42] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21 (10): 1169-1186. DOI: 10.1002/ehf.1531.
- [43] CLELAND J G F, BUNTING K V, FLATHER M D, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (1): 26-35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
- [44] SOLOMON S D, CLAGGETT B, LEWIS E F, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (5): 455-462. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464.
- [45] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (24): 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- [46] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [47] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G S, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21 (10): 1279-1287. DOI: 10.1002/ehf.1596.

(收稿日期: 2020-04-11; 修回日期: 2020-09-20)

(本文编辑: 张小龙)