

· 述评 ·

【编者按】射血分数中间值心力衰竭（HFmrEF）在2016年被写进欧洲心脏病学会（ESC）心力衰竭指南，其得到了一定重视。近年来心力衰竭用药方面取得了较大突破，血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（ARNI）和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（SGLT-2i）均给患者带来了希望，再加上最近的心脏肌球蛋白激动剂、房间隔分流器、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂均给患者带来了不同程度的获益，可谓是百花齐放。而心力衰竭领域目前仍存在亟需解决的问题，其中有关左心室射血分数（LVEF）的讨论格外引人注目，依靠LVEF分类的心力衰竭究竟是否合理？HFmrEF由于在ARNI等药物上的获益类似于射血分数降低型心力衰竭（HFrEF）患者，因此去年有专家认为HFmrEF可以改名为射血分数轻度降低型心力衰竭，而这已在最新的2021年ESC心力衰竭指南中得到了验证。不管HFmrEF的叫法如何，目前其已经得到了越来越多的关注，未来仍然需要开展更多关于这个“中间孩子”的研究，包括大型随机对照试验（RCT）研究和回顾性研究等，以帮助临床更好地理解HFmrEF。

射血分数中间值心力衰竭——究竟该如何认识？

阮征^{1,2}，黄建玉²，姜文才²，陈梅香²，秦长瑜²，徐琳^{1,2*}



扫描二维码
查看原文

【摘要】心力衰竭是各类心血管疾病的最终主战场，其危害巨大，可诱发各类心律失常甚至心源性猝死。2016年欧洲心脏病学会（ESC）指南正式将射血分数中间值心力衰竭（HFmrEF）定义为左心室射血分数（LVEF）在40%~49%的心力衰竭，旨在细化心力衰竭的分类，加强临床工作者对心力衰竭病理生理学的重视，促进更多临床研究的开展，从而更好地指导临床诊疗。目前关于HFmrEF的病理生理学、治疗等方面仍然存在不少争议，本文从流行病学、临床特征、病理生理学、治疗等方面分别阐述HFmrEF患者的特点，发现HFmrEF更像是介于射血分数保留型心力衰竭（HFpEF）和射血分数降低型心力衰竭（HFrEF）的过渡型，而不是一种独特的表型。4种心力衰竭领域新药〔血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（SGLT-2i）、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂（SGC）、心脏肌球蛋白激动剂（OM）〕以及房间隔分流器均在HFmrEF患者的治疗中展现了不同程度的效果。未来需要开展更多关于HFmrEF的临床研究，如LVEF本身变化趋势的HFmrEF亚组研究，以加深临床医生对于HFmrEF的理解和认识，从而更好地指导临床治疗。

【关键词】心力衰竭；射血分数中间值心力衰竭；心血管疾病；血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂；钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂；可溶性鸟苷酸环化酶激动剂；心脏肌球蛋白激动剂；综述

【中图分类号】R 541.62 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.316

阮征，黄建玉，姜文才，等.射血分数中间值心力衰竭——究竟该如何认识？[J].中国全科医学，2022，25（5）：522-529. [www.chinagp.net]

RUAN Z, HUANG J Y, JIANG W C, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction—a comprehension of the disease [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (5) : 522-529.

Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction——a Comprehension of the Disease RUAN Zheng^{1,2}, HUANG Jianyu², JIANG Wencai², CHEN Meixiang², QIN Changyu², XU Lin^{1,2*}

1.Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2.Department of Geriatric Cardiology, General Hospital of the Southern Theatre Command, PLA, Guangzhou 510010, China

*Corresponding author: XU Lin, Chief physician, Doctoral supervisor; E-mail: xxgnk_xlin@126.com

【Abstract】Heart failure is the final main battlefield of various cardiovascular diseases with huge harm, which can cause all kinds of arrhythmias and even sudden cardiac death. The 2016 ESC guidelines formally define heart failure with mid-range ejection fraction (LVEF) in the range of 40% to 49%, aiming to refine the classification of heart failure, in order to arouse the attention of clinicians to the pathophysiology of heart failure and carry out more clinical research to better guide diagnosis and treatment. At present, there are still many controversies about the pathophysiology and treatment of HFmrEF.

基金项目：广东省应用型科技研发重大专项基金（2017B010125001）；军队医学科技青年培育计划拔尖项目（20QNPY082）1.510006 广东省广州市，广东药科大学 2.510010 广东省广州市，中国人民解放军南部战区总医院老年心血管内科

*通信作者：徐琳，主任医师，博士生导师；E-mail: xxgnk_xlin@126.com

本文数字出版日期：2021-12-23

This article explains the characteristics of patients with HFmrEF from the aspects of epidemiology, clinical characteristics, pathophysiology, and treatment. It is found that HFmrEF is more like a transition between HFpEF and HFrEF patients than a unique phenotype. Four new drugs in the field of heart failure (ARNI, SGLT-2i, SGC, OM) and atrial septal shunts have shown different degrees of benefit in the treatment of HFmrEF patients. In the future, more clinical studies on HFmrEF (such as the HFmrEF subgroup study based on the changing trend of LVEF) are needed to deepen clinicians' understanding and understanding of HFmrEF, so as to better guide treatment.

【Key words】 Heart failure; HFmrEF; Cardiovascular diseases; ARNI; SGLT-2i; SGC; OM; Review

心血管疾病负担日渐加重,已成为全球重大的公共卫生问题,其防治刻不容缓。心力衰竭是心血管疾病管理的“最终战场”,具有患病率高、再住院率高、病死率高等特点,防治难度极大。据统计,全世界有6000余万人患有不同程度的心力衰竭^[1],我国现有心力衰竭患者约890万人^[2]。中国最新心力衰竭指南^[3]按照左心室射血分数(LVEF)将心力衰竭分为射血分数保留型心力衰竭(HFpEF, LVEF ≥ 50%)、射血分数中间值心力衰竭(HFmrEF, 40% ≤ LVEF < 50%)、射血分数降低型心力衰竭(HFrEF, LVEF < 40%)。但目前针对HFmrEF的研究较少,关于HFmrEF的说法不一致,其临床特征、病理生理学机制、治疗方案、预后等尚不完全清楚,故本文拟对现有的HFmrEF研究进展进行分析。

1 HFmrEF 从何而来

2012年欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南指出LVEF 35%~50%的患者处在“灰色地带”^[4],这类患者很可能存在轻度心脏收缩功能下降,2013年美国心脏学院(ACC)心力衰竭指南^[5]中提出LVEF 40%~50%的患者为未明确的中间组,经常由于其潜在危险因素和并发症接受和HFrEF类似的以指南为导向的药物治疗。LAM等^[6]学者认为,LVEF为40%~49%的心力衰竭患者占心力衰竭患者的10%~20%,且具有独特的临床、超声心动图、血流动力学和生物标志物特征,首次建议用HFmrEF来描述此类患者。2016年ESC指南^[7]正式将HFmrEF定义为LVEF为40%~49%的心力衰竭,旨在细化心力衰竭的分类,开展更多的临床研究,从而为临床治疗提供一个更为合理的方案。之后,我国2018年心力衰竭指南^[3]也采纳了HFmrEF的分类方法。有趣的是,考虑到2016年ESC心力衰竭指南并未给出确切的HFmrEF临床特征描述,也未给出HFmrEF患者治疗上的具体建议,2018年澳大利亚/新西兰心力衰竭指南^[8]中并未采用HFmrEF的说法。

2 HFmrEF 的流行病学特点和临床特征

据估计,美国2012—2030年,≥18岁的心力

衰竭患者将从2018年的600余万人升至800余万人,而患病率将从2012年的2.4%上升至2030年的3.0%^[9],且随着年龄增加患病率明显升高^[10]。一项中国高血压调查^[11]分析了2012—2015年入选的22158例参与者,发现在≥35岁的成年人中,心力衰竭的患病率为1.3%,较2000年增加44%;HFpEF、HFmrEF和HFrEF患病率分别为0.3%、0.3%和0.7%,中/重度舒张功能障碍患病率为2.7%。目前国内外大部分研究^[11-13]中的HFmrEF患者占心力衰竭患者的7.5%~25.0%,占比较高。

中国心力衰竭中心注册研究^[13]和China-HF研究^[14]共同显示,我国心力衰竭病因中瓣膜病所占比例逐年下降,居于前两位的病因是冠心病和高血压,这与既往多项研究结果一致^[14-15],提示随着我国人民物质生活水平不断提高,诸多慢性病如冠心病、高血压、糖尿病的患病率不断上升,疾病本身及其并发症所带来的危害也日趋严重。而感染依旧是心力衰竭发作的主要诱因,其次为心肌缺血及劳累。

多项大型研究表明,HFmrEF的总体临床特征介于HFpEF和HFrEF之间,但与HFpEF患者相比,HFmrEF患者更易合并缺血性疾病,主要是冠心病和曾发生急性心肌梗死(AMI)的患者明显较多,这点与HFrEF患者相似,甚至所占比例更多;而与HFrEF患者相比,HFmrEF患者常合并房性心律失常(包括心房颤动、心房扑动)、高龄,高血压的患者更多,特征与HFpEF患者接近或更甚^[11, 15-20],不同LVEF分类的心力衰竭患者临床特征见表1。在OPTIMIZE-HF研究^[15]、GWTC-HF研究^[16]和PINNACLE-HF研究^[17]中均发现,与HFrEF患者和HFpEF患者相比,HFmrEF患者中糖尿病患者较多。另外,HFmrEF患者的性别特征更接近HFrEF患者,多为男性,且高脂血症的患者占比高^[15-16]。

LVEF本身并不是固定的,从LVEF本身的变化考虑,HFmrEF患者可以由三类患者组成:可以初诊时即为HFmrEF,可以是由之前的HFrEF恢复而来,可以由HFpEF恶化而来。RASTOGI等^[21]开展

的一项队列研究中, 根据 HFmrEF 患者既往的 LVEF 将其分为 LVEF 恶化组 (前期 LVEF>50%, 现为 HFmrEF)、稳定组 (一直为 HFmrEF) 和改善组 (既往 LVEF<40%, 现为 HFmrEF), 最终共纳入 168 例患者, 其中改善组患者占 73%, 全组患者最主要的

病因是特发性扩张性心肌病, 其次是缺血性心脏病; 恶化组中高血压、糖尿病、高脂血症、脑血管意外、短暂性脑缺血发作的患者较多; 而在稳定组中, 更多的患者合并冠心病、慢性阻塞性肺疾病、外周血管疾病; 在整个 HFmrEF 队列中, 多普勒超声心动图

表 1 CHART-2、OPTIMIZE-HF、GWTG-HF、PINNACLE-HF、SWEDEN-HF 研究中不同 LVEF 分类的心力衰竭患者临床特征情况

Table 1 Analysis of clinical characteristics of heart failure patients with different heart failure classification in CHART-2、OPTIMIZE-HF、GWTG-HF、PINNACLE-HF and SWEDEN-HF

| 临床特征 | CHART-2 研究 (n=3 480) | | | OPTIMIZE-HF 研究 (n=37 511) | | | GWTG-HF 研究 (n=39 982) | | |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | HFrEF (n=730) | HFmrEF (n=596) | HFpEF (n=2 154) | HFrEF (n=20 118) | HFmrEF (n=7 321) | HFpEF (n=10 072) | HFrEF (n=18 398) | HFmrEF (n=3 285) | HFpEF (n=18 299) |
| 年龄 (岁) | 66.9 | 69.0 | 71.7 | 70.4 | 74.3 | 75.6 | 79.0 | 81.0 | 82.0 |
| 女性占比 (%) | 23.3 | 28.2 | 39.2 | 38.0 | 52.0 | 68.0 | 41.0 | 51.5 | 67.6 |
| BMI (kg/m ²) | 22.7 | 22.8 | 23.2 | - | - | - | 25.6 | 26.8 | 27.3 |
| 收缩压 (mm Hg) | 118 | 125 | 128 | 135 | 147 | 150 | 132 | 141 | 143 |
| 舒张压 (mm Hg) | 70 | 72 | 72 | 77 | 77 | 75 | 73 | 74 | 72 |
| 冠心病占比 (%) | - | - | - | - | - | - | 56.8 | 55.1 | 43.5 |
| 心肌梗死占比 (%) | 39.3 | 41.1 | 26.9 | - | - | - | 22.2 | 17.5 | 11.1 |
| 糖尿病占比 (%) | 38.1 | 36.1 | 33.8 | 39.0 | 44.0 | 41.0 | 38.3 | 41.6 | 38.8 |
| 心房颤动/心房扑动占比 (%) | 38.1 | 43.5 | 51.8 | 28.0 | 33.0 | 32.0 | 34.5 | 37.4 | 38.9 |
| 高血压占比 (%) | 84.7 | 89.8 | 91.2 | 66.0 | 74.0 | 77.0 | 69.9 | 75.3 | 77.9 |
| 慢性肾脏病占比 (%) | - | - | - | - | - | - | 19.4 | 18.8 | 17.6 |
| ACEI/ARB 使用率 (%) | 84.4 | 80.0 | 76.3 | 56.0 | 50.0 | 48.0 | 55.0 | 50.1 | 48.9 |
| β-受体阻断剂使用率 (%) | 69.6 | 63.8 | 46.4 | 56.0 | 54.0 | 50.0 | 83.9 | 78.5 | 70.0 |
| 利尿剂使用率 (%) | 76.2 | 63.3 | 52.2 | 63.0 | 59.0 | 57.0 | 64.6 | 60.0 | 62.1 |
| 地高辛使用率 (%) | - | - | - | 30.0 | 19.0 | 15.0 | 21.3 | 14.8 | 13.8 |
| 醛固酮受体拮抗剂使用率 (%) | 43.7 | 29.3 | 19.4 | 10.0 | 6.0 | 4.0 | 10.1 | 6.5 | 5.0 |

| 临床特征 | PINNACLE-HF 研究 (n=697 542) | | | SWEDEN-HF 研究 (n=42 061) | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|
| | HFrEF (n=316 628) | HFmrEF (n=56 527) | HFpEF (n=324 387) | HFrEF (n=23 402) | HFmrEF (n=9 019) | HFpEF (n=9 640) |
| 年龄 (岁) | 67.8 | 70.1 | 69.7 | 72.0 | 74.0 | 77.0 |
| 女性占比 (%) | 33.1 | 33.1 | 51.5 | 29.0 | 39.0 | 55.0 |
| BMI (kg/m ²) | 29.4 | 30.0 | 30.0 | 26.0 | 27.0 | 28.0 |
| 收缩压 (mm Hg) | 125 | 128 | 130 | 124 | 131 | 133 |
| 舒张压 (mm Hg) | - | - | - | 73 | 74 | 73 |
| 冠心病占比 (%) | 63.5 | 70.1 | 55.5 | 54.0 | 53.0 | 42.0 |
| 心肌梗死占比 (%) | 22.2 | 25.2 | 14.5 | - | - | - |
| 糖尿病占比 (%) | 25.9 | 30.0 | 25.7 | 27.0 | 27.0 | 28.0 |
| 心房颤动/心房扑动占比 (%) | 33.0 | 40.3 | 34.4 | 51.0 | 58.0 | 63.0 |
| 高血压占比 (%) | 69.3 | 79.1 | 79.1 | 56.0 | 64.0 | 72.0 |
| 慢性肾脏病占比 (%) | 6.9 | 9.0 | 6.8 | - | - | - |
| ACEI/ARB 使用率 (%) | 66.0 | 61.2 | 51.1 | 90.0 | 84.0 | 72.0 |
| β-受体阻断剂使用率 (%) | 78.1 | 74.7 | 61.9 | 90.0 | 86.0 | 78.0 |
| 利尿剂使用率 (%) | - | - | - | 80.0 | 74.0 | 85.0 |
| 地高辛使用率 (%) | 4.9 | 3.7 | 2.5 | 18.0 | 16.0 | 18.0 |
| 醛固酮受体拮抗剂使用率 (%) | - | - | - | 33.0 | 24.0 | 26.0 |

注: CHART-2= 日本一项心力衰竭多中心前瞻性观察性研究, OPTIMIZE-HF= 美国心力衰竭住院患者治疗研究, GWTG-HF= 美国“遵循指南”心力衰竭研究, PINNACLE-HF= 美国临床卓越 (Pinnacle) 注册中心心力衰竭研究, SWEDEN-HF= 瑞典心力衰竭注册中心研究, HFrEF= 射血分数降低型心力衰竭, HFmrEF= 射血分数中间值心力衰竭, HFpEF= 射血分数保留型心力衰竭, BMI= 体质指数, ACEI= 血管紧张素转化酶抑制剂, ARB= 血管紧张素 II 受体拮抗剂, - 表示无相关数据

显示舒张功能不全的患病率为 76%，在比较 HFmrEF 改善组和 HFmrEF 恶化组的舒张功能障碍程度时发现，HFmrEF 恶化组的舒张功能障碍程度明显更严重，与 HFpEF 患者相似，这意味着 HFmrEF 组的潜在病理生理是异质性的，与 LVEF 本身无关，而与其病因和既往心功能相关。BRANN 等^[22] 针对 HFmrEF 患者前期射血分数与临床预后的关系开展了一项研究，在该研究中共纳入 448 例患者，按照 LVEF 变化趋势分为 3 组（恶化组、稳定组、改善组），其中恶化组占比最高（50.0%），其次是改善组（35.0%），其中恶化组更有可能患恶性肿瘤，改善组的慢性肾脏病患病率最高，且存在或曾患有症状性心力衰竭的比例明显更高；用药方面，改善组较其他亚组患者更多地使用了 β -受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂，更多地安装了植入型心律转复除颤器（ICD）/心脏再同步化治疗（CRT）；而在稳定组中，有更多的患者使用阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、直接口服抗凝剂，但用药比较无统计学差异；该研究还发现，恶化组患者的全因死亡率和住院风险是改善组患者的 1.34 倍，心血管事件和因心力衰竭住院的风险是改善组患者的 1.71 倍，这与 OPTIMIZE-HF 研究^[15] 结果相似，即基线为 HFmrEF 的患者在 1 年后恶化至 HFrEF 时死亡率增加，但在过渡到 HFpEF 或在 1 年后仍留在 HFmrEF 时则不会增加死亡率。

以上两项研究^[21-22] 注意到了 HFmrEF 患者因 LVEF 不同变化趋势所展现的不同临床特征，其中改善组预后比恶化组更好，可能稳定组是最应该关注的“真正的”HFmrEF 患者，然而以上两项研究中稳定组的样本量过少，需要更多临床研究探索稳定组患者的特征。

3 HFmrEF 的相关病理生理学机制

3.1 炎症与代谢相关机制 系统性炎症早已被认为是急性和慢性心力衰竭的共同病理生理学特征^[23-24]。虽然在心力衰竭的发生发展过程中，炎症起到了重要作用，但在最近的 COACH 研究^[25]（心力衰竭咨询研究）和 BIostat-CHF 研究^[26]（慢性心力衰竭个体化治疗的生物学研究）中发现，HFpEF 患者与炎症标志物存在更强的关联，这可能与 HFpEF 患者糖尿病、心房颤动、高血压、甚至恶性肿瘤等疾病患病率较高相关；HFrEF 患者则与细胞增殖相关生物标志物联系更紧密；而 HFmrEF 患者的生物标志物

特征被发现介于 HFpEF 和 HFrEF 之间，其中纤溶酶原尿激酶受体、信号转导和转录激活剂-1、转录因子 AP-1 和白介素 1-B 可能是其核心生物标志物。心外膜脂肪组织位于心肌和心包膜脏层之间，直接接触冠状动脉，可分泌大量脂肪因子。最近一项研究表明，HFmrEF 和 HFpEF 患者心外膜脂肪体积较对照组（年龄、性别、体质指数与心力衰竭患者相似）偏高，而心外膜脂肪组织与合并心房颤动、2 型糖尿病以及心肌损伤的生物标志物相关，这与 HFmrEF 和 HFpEF 患者的临床特征相似^[27]。综上，HFmrEF 患者与炎症以及脂质代谢相关，值得进一步研究。

3.2 神经内分泌机制 心力衰竭时，心脏器官水平代偿不能满足机体代谢需要，便会激活神经内分泌代偿机制。神经内分泌激活近年来一直在心力衰竭领域被广泛提及，其机制较为复杂，涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经-儿茶酚胺系统等。早期研究已证实 β -受体阻断剂通过阻断交感神经活性在 HFrEF 患者治疗中发挥了确切疗效^[28]。近期一项研究发现，根据血去甲肾上腺素（NE）水平评估的交感神经活性与全 LVEF 值频谱心力衰竭患者的全因死亡率和心血管死亡率显著相关；与 HFrEF 相比，HFpEF 和 HFmrEF 患者的血 NE 水平偏低，且 NE 与心血管死亡率的相关性最强的是 HFmrEF 组，最弱的是 HFpEF 组^[29]。在老年充血性心力衰竭患者强化药物治疗与标准药物治疗对比试验（TIME-HF）研究^[30]中，HFrEF 组和 HFmrEF 组氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）水平升高相似，显著高于 HFpEF 组；此外，与标准药物治疗相比，NT-proBNP 引导治疗（将 NT-proBNP 降至年龄校正的参考值两倍以下）在 HFrEF 和 HFmrEF 患者中展现出了明显而相似的益处，而在 HFpEF 患者中却未获得显著改善。

综上，在现有的研究中，HFmrEF 的病理生理学机制涉及炎症、代谢、神经内分泌激活等机制，总体表现介于 HFpEF 与 HFrEF 之间，但仍然未完全明确，需要更多的研究来证实其内在机制。

4 HFmrEF 治疗进展

4.1 HFmrEF 相关药物治疗进展

4.1.1 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（ARNI）

ARNI 是近年来心力衰竭领域的研究热点之一。著名的 PARADIGM-HF 试验^[31] 已经证明了 ARNI 在 HFrEF 患者中的明显益处：ARNI 与依那普利相比可以降低 21% 的心力衰竭住院风险，可以改善心力衰竭的症状、体征和体能障碍；另外，虽然 ARNI 组低

血压和非严重血管性水肿的比例高于依那普利组,但肾功能损害、高血钾和咳嗽的比例低于依那普利组。之后,针对 LVEF $\geq 45\%$ 的心力衰竭患者的 PARAGON-HF 试验^[32]应运而生,虽然研究显示总体患者中的心力衰竭复发住院率和心血管死亡率没有达到统计意义上的显著降低,但发现获益在人群中存在异质性,射血分数低于中位数 57%(45%~57%)的患者获益更大,将心血管死亡和因心力衰竭住院的主要综合结局的可能性降低了 22%,这其中就包含了部分 HFmrEF 患者。回顾过去,CHARM 试验^[33]的“保留”组试验(LVEF $>40\%$)中,坎地沙坦组患者因心血管疾病死亡或心力衰竭住院的风险降低了 11%,大多数二级终点事件也有降低倾向,即使其差异均无统计学意义。目前缺乏针对 HFmrEF 的大型多中心随机对照研究,国内一项单中心研究发现,沙库巴曲缬沙坦钠与盐酸贝那普利相比可以进一步降低 HFmrEF 患者心力衰竭再住院风险和终点事件发生风险、逆转心室重构、改善心功能,且对年龄 >65 岁、女性和肥胖(BMI >24 kg/m²)患者效果更明显^[34]。而目前,沙库巴曲缬沙坦钠正式获批高血压适应症,成为第六类降压药,ARNI 在心力衰竭、高血压或者其他领域的应用仍然值得期待。

4.1.2 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)

SGLT-2i 代表药物恩格列净作为降糖药通过心血管结局试验时^[35](罗格列酮事件后,降糖药均需要通过此试验)发现,该药不仅无心血管风险,反而可以明显改善心血管事件的预后,降低了 14% 的主要心血管事件(如心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险、32% 的全因死亡率以及 35% 的心力衰竭住院风险。这一结果推动了对 SGLT-2i 的研发,陆续开展的针对卡格列净、达格列净的 CANVAS 研究^[36]和 DAPA-HF 研究^[37]发现,与安慰剂组相比,卡格列净组主要终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)发生率明显降低。全球首个针对伴或者不伴 2 型糖尿病的 HFrEF 患者开展的 DAPA-HF 研究^[37]发现,无论是否合并 2 型糖尿病,接受达格列净治疗的患者心力衰竭恶化或因心血管疾病死亡的风险低于接受安慰剂治疗的患者,结果有统计学差异。以上 3 种 SGLT-2i 均展现了不同程度的心血管获益,但专门针对 SGLT-2i 应用于 HFmrEF 患者的研究较少。国内一项前瞻性研究发现,在合并 2 型糖尿病的 HFmrEF 患者中,达格列净组相比对照组 NT-proBNP、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、

可溶性生长刺激因子基因表达 2 蛋白(ST2)明显下降,6 min 步行距离明显提高,差异均有统计学意义,但对短期(该研究观察周期为 6 个月)内的左心室舒张内径和 LVEF 无显著影响^[38]。日本一项前瞻性研究发现,达格列净可以使得心力衰竭患者经心脏超声全球纵向应变(GLS)提高,尤其是 HFpEF 患者($P<0.001$),其次 HFmrEF 患者也得到了提高($P=0.06$),而 HFrEF 患者无明显提高,反而下降,可能与样本量较少有关($n=7$)^[39]。另外,艾格列净相关研究也展示了其对心血管疾病方面的益处^[40-41],艾格列净使得首次因心力衰竭住院/心血管组合的死亡事件风险降低 17%,首次心力衰竭住院事件风险降低 30%,且在心力衰竭亚组患者中,艾格列净对于 LVEF $\leq 45\%$ 的患者效果更明显。SGLT-2i 已经在心力衰竭领域展现了其优越性,未来也将开展更多相关研究,其必将被推向一个崭新的高度。

4.1.3 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂(SGC)

SGC 代表药物维利西呱最早在 2015 年公布了 SOCRATES-REDUCED 研究^[42]结果,该研究拟明确维利西呱对于 LVEF $<45\%$ 的慢性心力衰竭恶化或 HFrEF 患者 NT-proBNP 的影响,发现从 2.5 mg/d 滴定到 10 mg/d 的维利西呱口服剂量愈高,NT-proBNP 下降越明显($P=0.048$),另外,12 个月后的 LVEF 上升也越明显($P=0.02$)。之后,针对 LVEF $\geq 45\%$ 的 HFpEF 患者的 SOCRATES-PRESERVED 研究^[43]发现,与安慰剂组相比,维利西呱对于患者 12 周后的 NT-proBNP 和左心房容积(LAV)的改变无差异,但通过自测评分发现试验组患者生活质量明显改善,这提示需要更大样本和更长随访时间的研究来探索维利西呱对于心力衰竭患者的作用。接着,更大规模的 VICTORIA 研究^[44]公布,对于 LVEF $<45\%$ 的慢性心力衰竭患者来说,与安慰剂组相比,接受维利西呱治疗的患者因心血管原因死亡或首次因心力衰竭住院事件风险显著降低($P=0.02$)。以上研究中均包含部分 HFmrEF 患者,虽然目前缺乏 SGC 专门用于 HFmrEF 的研究,但从相关研究中已获得 SGC 对 HFmrEF 患者的益处。

4.1.4 心肌肌球蛋白激动剂(OM)

GALATIC-HF 研究^[45]是一项评估 OM 对于 HFrEF 患者心血管结局的影响和安全性研究,也是迄今为止心力衰竭治疗领域内开展的规模最大 III 期全球性心血管结局研究之一。该研究发现,在平均 22 个月的随访中,OM 组与安慰剂组相比,HFrEF 患者心血管死亡和心力衰

竭再入院复合终点绝对风险降低了2.1%，相对风险降低了8%，并且LVEF越低的患者从OM中获益越大；另外，OM没有增加心律失常事件的发生，因此其也是相对安全的。OM在心力衰竭领域展现了不错的应用前景，之后能否使HFmrEF和HFpEF患者受益，还需要更多研究加以验证。

4.2 房间隔分流器 房间隔分流器的原理来源于早期的临床实践：鲁登巴赫综合征（左房室狭窄合并房间隔缺损）患者相较于单纯左房室狭窄患者临床症状出现更晚，程度更轻，机制在于房间隔缺损所致的分流能够降低左心房压力（LAP）^[46]。在不显著降低心排量影响全身供血的基础上，进行适当的分流可减轻LAP，基于此原理，房间隔分流器的开发研究便陆续开展。REDUCE LAP-HF试验^[47]发现，植入房间隔分流器后在不影响全身灌注的情况下，LVEF ≥ 40%的心力衰竭患者可以改善静息和运动状态下的肺血管功能，肺毛细血管楔压（PCWP）明显下降（ $P=0.0124$ ）。值得一提的是，2020年FROMMEYER等^[48]报道了一例病例，一位77岁的老年女性在植入房间隔分流器6个月后且在胺碘酮治疗有效的前提下，仍然出现症状性心房颤动，最终在不影响房间隔分流器装置的情况下，通过冷冻导管消融术顺利治疗。以上结果提示，植入房间隔分流器的患者也有可能出现严重的房性心律失常。目前房间隔分流器已经在HFmrEF和HFpEF患者身上展现了其优势，未来研究也将在HFpEF患者中陆续开展。

对HFmrEF的探索从未停止，结合目前的研究进展，HFmrEF更像是一个HFpEF和HFrEF的过渡阶段，而不是独特的表型，其病理生理学尚未完全明确；目前心力衰竭领域的4类新药以及房间隔分流器装置均在HFmrEF患者的治疗上展现出了广阔的应用前景。未来需要开展更多针对HFmrEF患者尤其是基于不同指标（例如LVEF本身变化趋势）的亚组研究，以揭开其神秘的面纱。

作者贡献：阮征负责论文的撰写及修订；黄建玉、姜文才进行资料收集；陈梅香、秦长瑜进行资料整理；阮征进行论文的修订；徐琳负责文章的构思、设计，文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years

本文文献检索策略：

检索2000年1月至2021年6月PubMed、中国知网、万方知识数据服务平台、中国生物医学文献数据库相关文献。中文检索词为：心力衰竭，左心室射血分数，射血分数中间值心力衰竭，房间隔分流器，综述。英文检索词为：Heart failure；left ventricular injection fraction；Heart Failure With Midrange Ejection Fraction；Atrial Shunt Device；Review。

- lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159): 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32279-7.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (9): 833–854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2019: an Updated Summary [J]. *Chin Circ J*, 2020, 35 (9): 833–854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [3] 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/ema.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [4] 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 Heart J*, 2012, 33 (14): 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- [5] 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.
- [6] LAM C S, 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.
- [7] 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 Heart J*, 2016, 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

- [8] ATHERTON J J, SINDONE A, DE PASQUALE C G, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the management of heart failure 2018 [J]. *Med J Aust*, 2018, 209 (8) : 363–369. DOI: 10.5694/mja18.00647.
- [9] VIRANI S S, ALONSO A, APARICIO H J, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2021, 143 (8) : e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- [10] GERHARD–HERMAN M D, GORNIK H L, BARRETT C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2017, 135 (12) : e686–725. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470.
- [11] 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.
- [12] IBRAHIM N E, SONG Y, CANNON C P, et al. Heart failure with mid–range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry® [J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6 (4) : 784–792. DOI: 10.1002/ehf2.12455.
- [13] 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]. *Chin J Cardiol*, 2019, 47 (11) : 865–874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253–3758.2019.11.004.
- [14] ZHANG Y H, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China–HF) registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23 (12) : 868–875. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
- [15] FONAROW G C, STOUGH W G, ABRAHAM W T, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE–HF Registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (8) : 768–777. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.
- [16] 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.
- [17] IBRAHIM N E, SONG Y, CANNON C P, et al. Heart failure with mid–range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry® [J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6 (4) : 784–792. DOI: 10.1002/ehf2.12455.
- [18] 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/ehf.945.
- [19] LAM C S P, GAMBLE G D, LING L H, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi–ethnic cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (20) : 1770–1780. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] BRANN A, JANVANISHSTAPORN S, GREENBERG B. Association of prior left ventricular ejection fraction with clinical outcomes in patients with heart failure with midrange ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5 (9) : 1027–1035. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.2081.
- [23] PFISTERER M, BUSER P, RICKLI H, et al. BNP–guided vs symptom–guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME–CHF) randomized trial [J]. *JAMA*, 2009, 301 (4) : 383–392. DOI: 10.1001/jama.2009.2.
- [24] CONNOR C M, STARLING R C, HERNANDEZ A F, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (1) : 32–43. DOI: 10.1056/nejmoa1100171.
- [25] TROMP J, KHAN M A, KLIP I T, et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2017, 6 (4) : A991.
- [26] TROMP J, WESTENBRINK B D, OUWERKERK W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (10) : 1081–1090. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.050.
- [27] VAN WOERDEN G, GORTER T M, WESTENBRINK B D, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid–range and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (11) : 1559–1566. DOI: 10.1002/ehf.1283.
- [28] HJALMARSON A, GOLDSTEIN S, FAGERBERG B, et al. Effects of controlled–release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well–being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT–HF). MERIT–HF Study Group [J]. *JAMA*, 2000, 283 (10) : 1295–1302. DOI: 10.1001/jama.283.10.1295.
- [29] JIMENEZ–MARRERO S, MOLINER P, RODRÍGUEZ–COSTOYA I, et al. Sympathetic activation and outcomes in chronic heart failure: does the neurohormonal hypothesis apply to mid–

- range and preserved ejection fraction patients? [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 81: 60–66. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.008.
- [30] 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/ehf.798.
- [31] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (11): 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [32] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (17): 1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [33] PFEFFER M A, SWEDBERG K, GRANGER C B, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9386): 759–766. DOI: 10.1016/s0140-6736 (03) 14282-1.
- [34] 周永越, 徐兆龙. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数中间值心力衰竭患者的预后影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37 (2): 132–136. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.009. ZHOU Y Y, XU Z L. Effect of sacubitril/valsartan on the prognosis of patients with heart failure with midrange ejection fraction [J]. *J Clin Cardiol*, 2021, 37 (2): 132–136. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.009.
- [35] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [36] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (7): 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [37] 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.
- [38] 戴日新, 刘露佳, 杨锡恒, 等. 达格列净在合并 2 型糖尿病的射血分数中间值心力衰竭患者中的研究 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36 (18): 2505–2509. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.18.010. DAI R X, LIU L J, YANG X H, et al. Effects of Dapagliflozin on mid-range ejection fraction heart failure patients with type 2 diabetes [J]. *J Pract Med*, 2020, 36 (18): 2505–2509. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.18.010.
- [39] TANAKA H, SOGA F, TATSUMI K, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 6. DOI: 10.1186/s12933-019-0985-z.
- [40] CANNON C P, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1425–1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
- [41] COSENTINO F, CANNON C P, CHERNEY D Z I, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial [J]. *Circulation*, 2020, 142 (23): 2205–2215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.120.050255.
- [42] GHEORGHIADE M, GREENE S J, BUTLER J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (21): 2251–2262. DOI: 10.1001/jama.2015.15734.
- [43] PIESKE B, MAGGIONI A P, LAM C S P, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (15): 1119–1127. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw593.
- [44] ARMSTRONG P W, PIESKE B, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (20): 1883–1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
- [45] TEERLINK J R, DIAZ R, FELKER G M, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (2): 105–116. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797.
- [46] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心血管外科医师分会结构性心脏病专业委员会, 等. 房间隔分流器治疗射血分数保留心力衰竭: 中国专家认识和建议 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28 (12): 661–666. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2020.12.001.
- [47] HASENFUß G, HAYWARD C, BURKHOFF D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase I trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10025): 1298–1304. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 00704-2.
- [48] FROMMEYER G, LEITZ P, PISTULLI R, et al. Pulmonary vein isolation in the presence of an interatrial shunt device [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (21): 2040. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa115.

(收稿日期: 2021-06-21; 修回日期: 2021-08-04)

(本文编辑: 李婷婷)