

· 论著 ·

射血分数改善型心力衰竭的临床特点及预后研究

苏康康¹, 王岩², 王立立³, 陈淑霞^{1, 2, 3*}, 谷剑^{1, 2, 3}



扫描二维码
查看原文

【摘要】 背景 左心室射血分数 (LVEF) 常被用来对心力衰竭 (HF) 进行分型, 但部分 HF 患者经治疗后射血分数会发生改善, 因此产生了射血分数改善型心力衰竭 (HFimpEF) 这一概念。然而目前 HFimpEF 相关研究多集中于欧美国家, 我国关于此类人群的临床特点及预后分析鲜有报道。**目的** 分析我国 HFimpEF 患者临床特点、预后及预后的预测因素。**方法** 纳入于 2018 年 6 月至 2020 年 5 月在河北省人民医院心内科住院治疗的慢性心力衰竭 (CHF) 患者, 从电子病历中获取患者的人口学数据和基线临床信息, 根据基线及复查时的 LVEF 分为射血分数保留 (HFpEF) 组、射血分数中间值 (HFmrEF) 组、射血分数降低 (HFrfEF) 组、射血分数改善 (HFimpEF) 组。自最后一次复查超声心动图开始, 通过电子病历、门诊及电话进行随访, 终点事件为全因死亡及全因再住院, 随访时间截至 2021-06-01。采用二元 Logistic 回归分析探讨 LVEF 改善的影响因素, 采用 Kaplan-Meier 法绘制全因死亡和全因再住院的生存曲线, 采用 Cox 比例风险回归模型分析全因死亡和全因再入院的危险因素。**结果** 最终纳入患者 530 例, HFpEF 组 245 例 (占 46.2%), HFmrEF 组 55 例 (占 10.4%), HFrfEF 组 133 例 (占 25.1%), HFimpEF 组 97 例 (占 18.3%)。HFimpEF 组死亡率低于 HFpEF 组 ($P=0.014$) 和 HFrfEF 组 ($P<0.001$)。HFimpEF 组再住院率低于 HFpEF 组 ($P=0.011$) 和 HFmrEF 组 ($P=0.001$)。基线时收缩压较高 [$OR=1.036, 95\%CI(1.019, 1.053), P<0.001$]、左心室收缩末内径 (LVESD) ≤ 37 mm [$OR=0.245, 95\%CI(0.118, 0.507), P<0.001$]、应用 β -受体阻滞剂 [$OR=2.868, 95\%CI(1.304, 6.305), P=0.009$] 和醛固酮受体拮抗剂 [$OR=2.691, 95\%CI(1.316, 5.503), P=0.007$] 是 LVEF 改善的影响因素。HFrfEF、年龄较大、合并心脏瓣膜病、慢性肾脏病、贫血、未应用 β -受体阻滞剂及口服抗凝药是 CHF 患者全因死亡的独立风险因素 ($P<0.05$)。HFpEF、HFmrEF、慢性肾脏病是 CHF 患者全因再入院的独立风险因素 ($P<0.05$)。合并心脏瓣膜病 [$HR=6.499, 95\%CI(1.504, 28.089), P=0.012$]、贫血 [$HR=4.884, 95\%CI(1.242, 19.208), P=0.023$] 是 HFimpEF 患者死亡的风险因素。**结论** HFimpEF 是一组独立的 HF 表型, 此类患者临床表现较轻、心室重构程度较小、预后较好, 收缩压较高、LVESD ≤ 37 mm、应用 β -受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂是 LVEF 改善的独立预测因子, 而合并心脏瓣膜疾病、贫血是 HFimpEF 患者全因死亡的风险因素。

【关键词】 心力衰竭; 心血管疾病; 左心室射血分数; 心室重构; 射血分数改善; 疾病特征; 预后; 影响因素分析; 生存分析

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.050

苏康康, 王岩, 王立立, 等. 射血分数改善型心力衰竭的临床特点及预后研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(5): 568-576. [www.chinagp.net]

SU K K, WANG Y, WANG L L, et al. Characteristics and prognosis of heart failure with improved ejection fraction [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(5): 568-576.

Characteristics and Prognosis of Heart Failure with Improved Ejection Fraction SU Kangkang¹, WANG Yan², WANG Lili³, CHEN Shuxia^{1, 2, 3*}, GU Jian^{1, 2, 3}

1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

3. Department of Heart Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

*Corresponding author: CHEN Shuxia, Professor, Chief physician; E-mail: shuxia.chen@126.com

【Abstract】 **Background** Left ventricular ejection fraction (LVEF) is often used to classify heart failure (HF). Some HF patients were observed to have improved ejection fraction after treatment, thus giving rise to the concept of HF with improved EF (HFimpEF). However, most relevant studies have focused on European countries and the US, and there are few reports on the clinical characteristics and diagnosis of this population in China. **Objective** To analyze the clinical

1.075000 河北省张家口市, 河北北方学院研究生院 2.050017 河北省石家庄市, 河北医科大学研究生院 3.050051 河北省石家庄市, 河北省人民医院心内科

*通信作者: 陈淑霞, 教授, 主任医师; E-mail: shuxia.chen@126.com

本文数字出版日期: 2022-01-04

characteristics, prognosis and prognostic predictors in Chinese HFimpEF patients. **Methods** Participants included in this case-control study were chronic HF inpatients who were recruited from Department of Heart Center, Hebei General Hospital from June 1, 2018, to May 1, 2020. Demographic data and baseline clinical information were obtained from the electronic medical record, in particular, clinical phenotypes of HF classified by baseline and follow-up LVEF included four: HF with preserved EF (HFpEF), HF with mid-range EF (HFmrEF), HF with reduced EF (HFrEF) and HFimpEF. Follow-up was conducted via electronic medical record review, outpatient department and telephone since the last reexamination with echocardiography. The follow-up continued through 2021-06-01, with all-cause death and all-cause readmission as endpoint events. Predictors of HFimpEF were explored by binary Logistic regression. Kaplan-Meier estimator was used to describe the survival of patients with all-cause death and all-cause readmission. Cox regression model was used to identify risk factors for all-cause death and all-cause readmission. **Results** A total of 530 cases were included, including 245 (46.2%) with HFpEF, 55 (10.4%) with HFmrEF, 133 (25.1%) with HFrEF, and 97 (18.3%) with HFimpEF. HFimpEF patients had lower mortality than did HFpEF patients ($P=0.014$) and HFmrEF patients ($P<0.001$). The readmission rate was lower in HFimpEF patients than that of HFpEF ($P=0.011$) or HFmrEF patients ($P=0.001$). Elevated systolic blood pressure [$OR=1.036$, $95\%CI$ (1.019, 1.053), $P<0.001$], and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) ≤ 37 mm [$OR=0.245$, $95\%CI$ (0.118, 0.507), $P<0.001$] at baseline, and treatments with beta-blockers [$OR=2.868$, $95\%CI$ (1.304, 6.305), $P=0.009$] and aldosterone antagonists [$OR=2.691$, $95\%CI$ (1.316, 5.503), $P=0.007$] were associated with increased probability of LVEF improvement. HFrEF, older age, heart valve disease, chronic kidney disease, anemia, non-use of beta-blockers and oral anticoagulants were independently associated with increased risk of all-cause death in HF patients ($P<0.05$). HFpEF, HFmrEF and chronic kidney disease were independently associated with increased risk of all-cause readmission in HF patients ($P<0.05$). Concomitant valvular heart disease [$HR=6.499$, $95\%CI$ (1.504, 28.089), $P=0.012$] and anemia [$HR=4.884$, $95\%CI$ (1.242, 19.208), $P=0.023$] were independently associated with increased risk of all-cause death in HFimpEF patients. The use of beta-blockers [$HR=2.868$, $95\%CI$ (1.304, 6.305) $P=0.009$] and aldosterone antagonists [$HR=2.691$, $95\%CI$ (1.316, 5.503), $P=0.007$] were associated with increased probability of LVEF improvement. **Conclusion** We consider that HFimpEF is a clinical phenotype of HF manifested as milder clinical symptoms, less ventricular remodelling and a better prognosis. Elevated systolic blood pressure, LVESD ≤ 37 mm and treatments with beta-blockers and aldosterone receptor antagonists may be independent predictors of improved LVEF, while valvular heart disease and anaemia may be risk factors for all-cause death in HFimpEF patients.

【Key words】 Heart failure; Cardiovascular diseases; Left ventricular ejection fraction; Ventricular remodeling; Improved ejection fraction; Disease attributes; Prognosis; Root cause analysis; Survival analysis

在各国指南中,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)常被作为心力衰竭(heart failure, HF)分类的依据^[1-3]。但LVEF并非一成不变,随着治疗手段的进步,临床经常可以观察到LVEF发生改善,即某些患者可能从较低LVEF过渡到较高LVEF,由此产生了射血分数改善的HF(HF with improved EF, HFimpEF)这一概念。有研究发现, HFimpEF临床特点及预后与其他类型的HF不同,然而这一临床表型始终缺乏统一的定义^[4-6]。最近多国心力衰竭学会联合发布了HF普遍定义专家共识,将HF分为四类,在原有基础上增加了HFimpEF,并定义为:基线LVEF $\leq 40\%$,第二次测量时LVEF比基线增加 $\geq 10\%$,且LVEF $>40\%$ ^[7]。但迄今为止,相关的研究多集中于欧美国家,我国关于此类人群报道较少,本研究依据上述专家共识中HFimpEF的定义,旨在对我国HFimpEF患者的临床特点和预后进行分析,以期为此类人群的防治提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计与人群 选取2018年6月至2020年5月在河北省人民医院内科住院治疗的慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者。从电子病历中获取患者的人口学特征和基线临床信息:人口学数据包括年龄、性别等;基线临床信息包括体格检查〔体质指数(body mass index, BMI)、血压、心率、纽约心脏病协会(NYHA) III/IV级等〕、吸烟史、合并疾病(扩张型心肌病、肥厚型心肌病、心房颤动、高血压、冠心病、心脏瓣膜病、糖尿病、慢性肾脏病、高尿酸血症、低蛋白血症、血脂异常、贫血等)、超声心动图指标〔LVEF、左心室收缩末内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)等〕、实验室指标〔血红蛋白、红细胞计数、血小板计数、血清K⁺、肌酐、氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、估算肾小球滤过率(eGFR)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)〕、治疗

情况〔血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体 II 拮抗剂 (ACEI/ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI)、钙通道阻滞剂 (CCB)、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂、抗血小板药物、口服抗凝药等、他汀类药物、经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG)、起搏器等〕。

纳入标准: (1) HF 的诊断应符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[3] 的诊断标准: 射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 具有 HF 的症状和体征、LVEF $\geq 50\%$ 、利钠肽升高, 并符合以下至少 1 条: ①左心室肥厚和/或左心房扩大; ②心脏舒张功能异常。射血分数中间值心力衰竭 (HFmrEF) 具有 HF 的症状和体征、LVEF 40%~49%、利钠肽升高, 并符合以下至少 1 条: ①左心室肥厚和/或左心房扩大; ②心脏舒张功能异常。射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 具有 HF 的症状和体征、LVEF < 40%。(2) 年龄 ≥ 18 岁, 性别不限。(3) 至少有 2 次超声心动图结果, 2 次超声心动图时间间隔大于 3 个月, 并在 2 年之内。排除标准: (1) 未进行或仅有 1 次超声心动图检查; (2) 患有威胁生命的合并疾病; (3) 特定的 HF 亚组 (单纯的右心衰竭、心肌淀粉样变、先天性心脏病等)。

本研究通过河北省人民医院伦理委员会审查 (伦理审查编号: 202196), 并被批准免除知情同意。

1.2 超声心动图及分组 通过超声心动图获得 LVEF, 根据基线及复查时的 LVEF 进行分组。仅一次复查者, 以基线及复查时的 LVEF 作为分组依据; 多次复查者以此前 LVEF 最低 (LVEF < 40% 时更可能接受指南推荐的治疗方案) 及最后复查结果作为分组依据。患者两次 LVEF 均 $\geq 50\%$ 定义为 HFpEF 组; 两次 LVEF 均在 40%~49% 为 HFmrEF 组; 基线 LVEF < 40%、复查仍 < 40% 为 HFrEF 组; 基线 LVEF < 40% 而第 2 次 $\geq 40\%$, 且改善绝对值 $\geq 10\%$ 为 HFimpEF 组。

1.3 随访及终点事件 自最后一次复查超声心动图开始通过电子病历、门诊及电话进行随访, 终点事件为全因死亡及全因再住院, 随访时间截至 2021-06-01。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析, 满足正态分布及近似正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 满足方差齐性时两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 当方差齐时多组间两两比较采用 LSD- t 检验, 方差不齐时两两比较采用 Dunnett's T3 检验; 高度偏态分布的计量资料以 $M (Q_1, Q_3)$ 表示, 以基于秩次的假设检验方法检验其差异, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较采用 Mann-Whitney U 检验, 使用 Bonferroni 法校正 P 值。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或

Fisher's 确切概率法, 组间相互比较以 Bonferroni 法校正 P 值; 采用 Logistic 回归分析确定变量与“射血分数改善”的关系; 采用 Kaplan-Meier 法绘制全因死亡率、全因再入院率的生存曲线, 比较采用 Log-rank 检验; 采用 Cox 比例风险回归模型评估危险因素与全因死亡率的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征 被诊断为 CHF 患者 1 397 例, 根据纳入、排除标准, 最终 530 例患者纳入研究, 其中 HFpEF 组 245 例, HFmrEF 组 55 例, HFrEF 组 133 例, HFimpEF 组 97 例。

四组年龄、性别、收缩压、心率、NYHA III / IV 级比例、扩张型心肌病比例、心房颤动比例、高血压比例、冠心病比例、高尿酸血症比例、贫血比例、LVESD、LVEDD、血红蛋白、红细胞计数、肌酐、NT-proBNP、CK-MB、ARNI 使用率、CCB 使用率、 β -受体阻滞剂使用率、醛固酮受体拮抗剂使用率、利尿剂使用率、抗血小板药物使用率、口服抗凝药等药物使用率和 PCI 接受率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中, HFimpEF 组年龄、性别、收缩压、心率、扩张型心肌病、心房颤动、基线时血红蛋白、红细胞计数、CK-MB、ARNI 使用率、 β -受体阻滞剂使用率、醛固酮受体拮抗剂使用率、利尿剂使用率、抗血小板药物使用率和 PCI 接受率与 HFpEF 组比较, 差异有统计学意义 ($P_{\text{计量资料}} < 0.05$, $P_{\text{计数资料}} < 0.008$)。HFimpEF 组心率、冠心病、LVESD、ARNI 使用率、 β -受体阻滞剂使用率和醛固酮受体拮抗剂使用率与 HFmrEF 组比较, 差异有统计学意义 ($P_{\text{计量资料}} < 0.05$, $P_{\text{计数资料}} < 0.008$)。HFimpEF 组收缩压、NYHA III / IV 级、基线时 LVESD、LVEDD、血红蛋白、 β -受体阻滞剂使用率和醛固酮受体拮抗剂使用率与 HFrEF 组比较, 差异有统计学意义 ($P_{\text{计量资料}} < 0.05$, $P_{\text{计数资料}} < 0.008$)。HFrEF 组高尿酸血症、贫血比例高于 HFpEF 组, ARNI 使用率低于 HFpEF 和 HFmrEF 组, 口服抗凝药使用率低于 HFpEF 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.008$)。四组 BMI、舒张压、吸烟史比例、肥厚性心肌病比例、糖尿病比例、慢性肾脏病比例、低蛋白血症比例、血脂异常比例、血小板、血清 K^+ 、eGFR、ACEI/ARB 比例、他汀类药物使用率、CABG 使用率、起搏器比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 LVEF 改善影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 LVEF 改善与否 (赋值: 改善 = 0, 未改善 = 1) 为因变量, 以表 1 中 HFimpEF 与 HFrEF 组之间存在差异的指标收缩压 (赋值: 实测值)、NYHA III / IV 级 (赋值: 有 = 1, 无 = 0)、LVESD (赋值: ≤ 37 mm = 1, > 37 mm = 0)、LVEDD (赋值: ≤ 55 mm = 1, > 55 mm = 0)、

表1 四组基线临床特征比较
Table 1 Baseline clinical characteristics based on clinical phenotype of heart failure in heart failure patients

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男 [n (%)]	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	血压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)		心率 (次/min)	NYHA III/IV级 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]
					收缩压	舒张压			
HFpEF组	245	73.5 ± 12.5	119 (48.6)	25.13 ± 5.08	139 ± 24	78 ± 15	79 ± 18	189 (77.1) ^c	48 (19.6)
HFmrEF组	55	69.3 ± 14.3 ^a	38 (69.1) ^a	25.41 ± 4.67	138 ± 24 ^c	80 ± 15	80 ± 19	43 (78.2) ^c	9 (16.4)
HFrEF组	133	65.9 ± 13.2 ^a	102 (76.7) ^a	24.31 ± 4.78	118 ± 20 ^{ab}	77 ± 17	87 ± 21 ^{ab}	125 (94.0)	26 (19.5)
HFimpEF组	97	65.8 ± 14.3 ^a	66 (68.0) ^a	25.20 ± 4.84	132 ± 23 ^{ac}	82 ± 17	88 ± 23 ^{ab}	80 (82.5) ^c	30 (30.9)
检验统计量值		13.709 ^d	33.286 ^c	1.091 ^d	25.847 ^d	2.072 ^d	7.668 ^d	16.693 ^c	6.828 ^c
P值		<0.001	<0.001	0.353	<0.001	0.103	<0.001	0.001	0.078

组别	合并疾病 [n (%)]											
	扩张性心肌病	肥厚性心肌病	心房颤动	高血压	冠心病	心脏瓣膜病	糖尿病	慢性肾脏病	高尿酸血症	低蛋白血症	血脂异常	贫血
HFpEF组	0	8 (3.3)	131 (53.5)	173 (70.6)	149 (60.8)	94 (38.4)	96 (39.2)	57 (23.3)	53 (21.6)	54 (22.0)	38 (15.5)	67 (27.3)
HFmrEF组	2 (3.6) ^a	0	14 (25.5) ^a	44 (80.0)	45 (81.8) ^a	14 (25.5)	22 (40.0)	18 (32.7)	19 (34.5)	10 (18.2)	10 (18.2)	17 (30.9)
HFrEF组	22 (16.5) ^a	1 (0.8)	34 (25.6) ^a	64 (48.1) ^{ab}	95 (71.4)	44 (33.1)	47 (35.3)	34 (25.6)	59 (44.4) ^a	24 (18.0)	23 (17.3)	19 (14.3) ^a
HFimpEF组	13 (13.4) ^a	7 (7.2)	30 (30.9) ^a	61 (63.0)	70 (72.2)	29 (29.9)	35 (36.1)	22 (22.7)	32 (33.0)	20 (20.6)	15 (15.5)	24 (24.7)
检验统计量值	55.417 ^c	3.321 ^c	38.360 ^c	25.471 ^c	12.059 ^c	4.635 ^c	0.777 ^c	2.442 ^c	21.733 ^c	1.031 ^c	0.400 ^c	9.865 ^c
P值	<0.001	0.303	<0.001	<0.001	0.007	0.201	0.855	0.486	<0.001	0.794	0.940	0.020

组别	超声心动图 [M (Q_1 , Q_3)]			
	LVEF (% , 基线)	LVEF (% , 复查)	LVESD (mm)	LVEDD (mm)
HFpEF组	60 (56, 65)	51 (45, 57)	32 (29, 35)	48 (44, 51)
HFmrEF组	45 (42, 47) ^a	60 (56, 64) ^a	42 (39, 46) ^a	55 (52, 59) ^a
HFrEF组	30 (25, 34) ^{ab}	30 (25, 35) ^{ab}	54 (48, 60) ^{ab}	64 (58, 69) ^{ab}
HFimpEF组	32 (28, 36) ^{ab}	45 (43, 46) ^{abc}	49 (45, 52) ^{abc}	57 (54, 61) ^{ac}
检验统计量值	433.116	402.193	380.808	267.420
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	实验室指标							
	血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	红细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}/L$)	血小板计数 [M (Q_1 , Q_3), $\times 10^9/L$]	血清K ⁺ [M (Q_1 , Q_3), mmol/L]	肌酐 [M (Q_1 , Q_3), $\mu\text{mol/L}$]	NT-proBNP [M (Q_1 , Q_3), ng/L]	eGFR [$\bar{x} \pm s$, ml · min ⁻¹ · (1.73m ²) ⁻¹]	CK-MB [M (Q_1 , Q_3), U/L]
HFpEF组	117.30 ± 26.13	3.92 ± 0.84	202 (157, 241)	4.0 (3.6, 4.4)	87.1 (69.7, 112.2)	1 846 (747, 3 714)	63.91 ± 26.07	14.2 (11.6, 17.7)
HFmrEF组	126.55 ± 26.33	4.12 ± 0.84	206 (179, 254)	4.0 (3.8, 4.4)	95.2 (81.2, 125.9)	2 307 (909, 4 542)	62.67 ± 26.86	13.4 (11.6, 19.6)
HFrEF组	135.02 ± 20.05 ^a	4.39 ± 0.65 ^a	197 (166, 234)	4.1 (3.8, 4.4)	93.8 (81.6, 119.6)	2 731 (1 306, 6 478) ^a	66.44 ± 24.60	14.2 (12.1, 18.9)
HFimpEF组	128.45 ± 24.90 ^{ac}	4.26 ± 0.73 ^a	198 (168, 247)	4.1 (3.6, 4.4)	86.1 (73.6, 107.4)	2 706 (1 220, 5 697)	71.57 ± 26.10	16.6 (13.1, 20.8) ^a
检验统计量值	15.934 ^d	11.459 ^d	2.262	2.199	9.928	12.758	2.352 ^d	8.766
P值	0.001	0.001	0.520	0.532	0.019	0.005	0.071	0.033

组别	治疗情况 [n (%)]											
	ACEI/ARB	ARNI	CCB	β-受体 阻滞剂	醛固酮 受体拮抗剂	利尿剂	抗血小板 药物	口服抗凝药	他汀类药物	PCI	CABG	起搏器
HFpEF组	87 (35.5)	8 (3.3)	81 (33.1)	171 (69.8)	152 (62.0)	162 (66.1)	116 (47.3)	63 (25.7)	153 (62.4)	26 (10.6)	6 (2.4)	11 (4.5)
HFmrEF组	23 (41.8)	3 (5.5)	16 (29.1)	36 (65.5)	32 (58.2)	36 (65.5)	40 (72.7) ^a	13 (23.6)	35 (63.6)	12 (21.8)	0	2 (3.6)
HFrEF组	34 (25.6)	50 (37.6) ^{ab}	10 (7.5) ^{ab}	91 (68.4)	86 (64.4)	103 (77.4)	94 (70.7) ^a	16 (12.0) ^a	83 (62.4)	20 (15.0)	4 (3.0)	4 (3.0)
HFimpEF组	37 (38.1)	35 (36.1) ^{ab}	14 (14.4) ^a	82 (84.5) ^{abc}	80 (82.5) ^{abc}	79 (81.4) ^a	66 (68.0) ^a	13 (13.4)	66 (68.0)	22 (22.1) ^a	2 (2.1)	2 (2.1)
检验统计量值	6.688 ^c	97.504 ^c	37.360 ^c	10.076 ^c	15.055 ^c	11.513 ^c	28.866 ^c	13.458 ^c	1.048 ^c	10.137 ^c	1.241 ^c	1.176 ^c
P值	0.083	<0.001	<0.001	0.018	0.002	0.009	<0.001	0.004	0.790	0.017	0.773	0.773

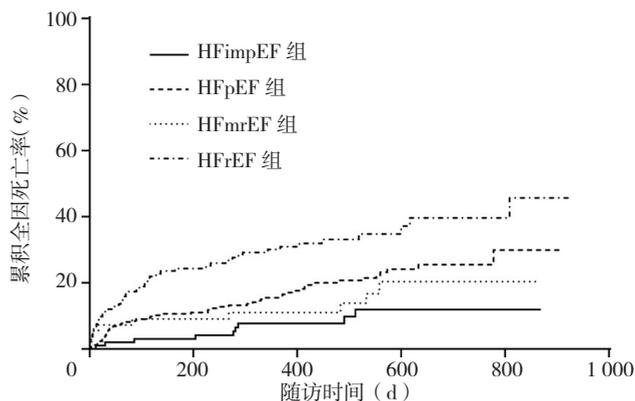
注: HFpEF=射血分数保留的心力衰竭, HFmrEF=射血分数中间值心力衰竭, HFrEF=射血分数降低的心力衰竭, HFimpEF=射血分数改善的心力衰竭, BMI=体质指数, NYHA=纽约心功能分级, LVEF=左心室射血分数, LVESD=左心室收缩末内径, LVEDD=左心室舒张末内径, NT-proBNP=氨基末端脑利钠肽前体, eGFR=估算肾小球滤过率, ACEI/ARB=血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体II拮抗剂, ARNI=血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, CCB=钙通道阻滞剂, PCI=经皮冠状动脉介入术, CABG=冠状动脉旁路移植术; 在计量资料中^a表示与HFpEF组比较 $P<0.05$, ^b表示与HFmrEF组比较 $P<0.05$, ^c表示与HFrEF组比较 $P<0.05$; 计数资料中^a表示与HFpEF组比较 $P<0.008$, ^b表示与HFmrEF组比较 $P<0.008$, ^c表示与HFrEF组比较 $P<0.008$; ^d表示 t 值, ^e表示 χ^2 值, 余检验统计量值为 Z 值

ACEI/ARB(赋值:有=1,无=0)、β-受体阻滞剂(赋值:有=1,无=0)、醛固酮受体拮抗剂(赋值:有=1,无=0)为自变量行单因素 Logistic 回归分析,结果提示:收缩压、NYHA III / IV级、LVESD、LVEDD、ACEI/ARB、β-受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂是 LVEF 改善的预测因素 ($P<0.05$)。将年龄、性别及上述自变量纳入 Logistic 回归方程,完全调整后的多因素 Logistic 回归分析发现收缩压较高、LVESD ≤ 37 mm、应用 β-受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂是 LVEF 改善的影响因素 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 终点事件及 Kaplan-Meier 曲线 在 447.0 (300.3, 612.5) d 的随访中,共 116 例 (21.9%) 患者死亡,其中 HFimpEF 组 9 例 (9.3%)、HFpEF 组 52 例 (21.2%)、HFmrEF 组 9 例 (16.4%)、HFrEF 组 46 例 (34.6%)。四组死亡率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=24.542, P<0.001$),见图 1;调整年龄和性别后四组死亡率比较,差异有统计学意义 (Wald $\chi^2=31.810, P<0.001$)。其中 HFimpEF 组与 HFpEF 组、HFrEF 组死亡率比较,差异有统计学意义 (HFimpEF 组 vs HFpEF 组, $\chi^2=6.020, P=0.014$; HFimpEF 组 vs HFrEF 组, $\chi^2=19.665, P<0.001$); HFimpEF 组与 HFmrEF 组死亡率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=1.329, P=0.249$)。四组全因再入院率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=12.727, P<0.001$); HFimpEF 组再入院率低于 HFpEF 组 ($\chi^2=6.435, P=0.011$) 和 HFmrEF 组 ($\chi^2=11.733, P=0.001$); HFimpEF 组再入院率与 HFrEF 组比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=1.404, P=0.236$),见图 2。

2.4 终点事件风险因素分析 全部 CHF 患者全因死亡和全因再入院的累积发生率如图 1、图 2 所示,分别以是否死亡(赋值:是=1,否=0)和是否再住院(赋值:是=1,否=0)为因变量,以年龄(赋值:实测值)、性别(赋值:男=1,女=0)、BMI(赋值:实测值)、血压(赋值:实测值)、心率(赋值:实测值)、NYHA III / IV级(赋值:有=1,无=0)、吸烟史(赋值:有=1,无=0)、扩张型心肌病(赋值:有=1,无=0)、肥厚型心肌病(赋值:有=1,无=0)、心房颤动(赋值:有=1,无=0)、高血压(赋值:有=1,无=0)、冠心病(赋值:有=1,无=0)、合并心脏瓣膜病(赋值:有=1,无=0)、糖尿病(赋值:有=1,无=0)、慢性肾脏病(赋值:有=1,无=0)、高尿酸血

=0)、肥厚型心肌病(赋值:有=1,无=0)、心房颤动(赋值:有=1,无=0)、高血压(赋值:有=1,无=0)、冠心病(赋值:有=1,无=0)、合并心脏瓣膜病(赋值:有=1,无=0)、糖尿病(赋值:有=1,无=0)、慢性肾脏病(赋值:有=1,无=0)、高尿酸血



注: HFpEF=射血分数保留的心力衰竭, HFmrEF=射血分数中间值心力衰竭, HFrEF=射血分数降低的心力衰竭, HFimpEF=射血分数改善的心力衰竭

图 1 四组心力衰竭患者累积全因死亡率的 Kaplan-Meier 曲线
Figure 1 Kaplan-Meier curves for the cumulative incidence of all-cause death in four groups of heart failure patients with different clinical phenotypes of heart failure

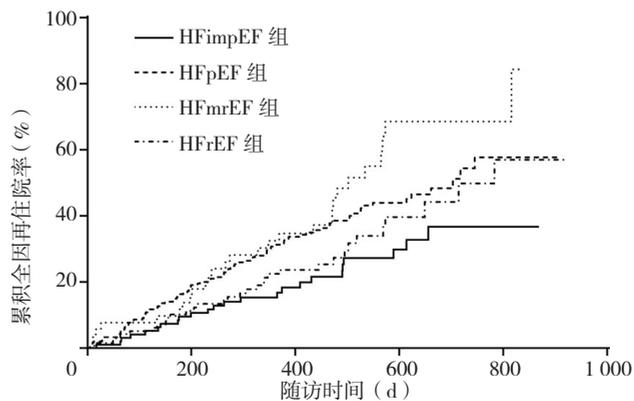


图 2 四组心力衰竭患者累积全因再住院率的 Kaplan-Meier 曲线
Figure 2 Kaplan-Meier curves for the cumulative incidence of all-cause readmissions in four groups of heart failure patients with different clinical phenotypes of heart failure

表 2 LVEF 改善影响因素的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of factors associated with improved left ventricular ejection fraction in heart failure patients

项目	单因素		多因素				
	P 值	OR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
收缩压	<0.001	1.035 (1.021, 1.049)	0.036	0.008	18.195	<0.001	1.036 (1.019, 1.053)
NYHA III / IV级	0.008	0.301 (0.124, 0.730)					
LVESD ≤ 37 mm	<0.001	0.203 (0.103, 0.401)	-1.406	0.371	14.357	<0.001	0.245 (0.118, 0.507)
LVEDD ≤ 55 mm	<0.001	0.318 (0.171, 0.593)					
ACEI/ARB	0.042	0.557 (0.316, 0.980)					
β-受体阻滞剂	0.006	2.523 (1.303, 4.885)	1.053	0.402	6.869	0.009	2.868 (1.304, 6.305)
醛固酮受体拮抗剂	0.003	2.572 (1.366, 4.842)	0.990	0.365	7.361	0.007	2.691 (1.316, 5.503)

症(赋值:有=1,无=0)、低蛋白血症(赋值:有=1,无=0)、血脂异常(赋值:有=1,无=0)、贫血(赋值:有=1,无=0)、LVEF(赋值:实测值)、LVESD(赋值:≤37 mm=1, >37 mm=0)、LVEDD(赋值:≤55 mm=1, >55 mm=0)、血红蛋白(赋值:实测值)、红细胞计数(赋值:实测值)、血小板计数(赋值:实测值)、血清K⁺(赋值:实测值)、肌酐(赋值:实测值)、NT-proBNP(赋值:实测值)、eGFR〔赋值:≤60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹=1, >60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹=0〕、CK-MB(赋值:实测值)、ACEI/ARB(赋值:有=1,无=0)、ARNI(赋值:有=1,无=0)、CCB(赋值:有=1,无=0)、β-受体阻滞剂(赋值:有=1,无=0)、醛固酮受体拮抗剂(赋值:有=1,无=0)、利尿剂(赋值:有=1,无=0)、抗血小板药物(赋值:有=1,无=0)、口服抗凝药(赋值:有=1,无=0)、

他汀类(赋值:有=1,无=0)、PCI(赋值:有=1,无=0)、CABG(赋值:有=1,无=0)、起搏器(赋值:有=1,无=0)为自变量进行单因素Cox比例风险回归分析,结果提示年龄较大、心脏瓣膜病、慢性肾脏病、低蛋白血症、贫血,未接受ACEI/ARB、β-受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、口服抗凝药治疗,以及未接受PCI等因素是患者全因死亡的危险因素(P<0.05)。考虑到部分自变量与终点事件可能存在相关性,以P<0.1筛选自变量,完全调整后HFrEF、年龄较大、合并心脏瓣膜病、慢性肾脏病、贫血、未应用β-受体阻滞剂及口服抗凝药是患者全因死亡的独立风险因素(P<0.05),见表3。HFpEF、HFmrEF、慢性肾脏病是患者全因再入院的独立风险因素(P<0.05),见表4。

进一步分析HFimpEF患者全因死亡的风险因素,赋值方式同上,单因素分析提示年龄较大、合并心脏瓣

表3 CHF患者全因死亡的单因素和多因素Cox比例风险回归分析
Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses of all-cause death in chronic heart failure patients

项目	单因素				多因素		
	P值	HR(95%CI)	β	SE	Wald χ ² 值	P值	HR(95%CI)
HFimpEF	-	1	-	-	-	-	1
HFpEF	0.017	2.376(1.717, 4.821)	0.607	0.368	2.714	0.099	1.835(0.891, 3.778)
HFmrEF	0.232	1.756(0.697, 4.425)	0.407	0.477	0.729	0.393	1.503(0.590, 3.825)
HFrEF	<0.001	4.408(2.157, 9.008)	1.489	0.367	16.452	<0.001	4.431(2.158, 9.097)
年龄	<0.001	1.035(1.019, 1.051)	0.033	0.008	16.122	<0.001	1.033(1.017, 1.050)
合并心脏瓣膜病	0.001	1.819(1.263, 2.621)	0.527	0.190	7.675	0.006	1.695(1.167, 2.461)
PCI	0.031	0.491(0.256, 0.938)					
肾病	<0.001	2.061(1.461, 3.000)	0.604	0.196	9.502	0.002	1.829(1.246, 2.685)
低蛋白	0.001	2.300(1.563, 3.384)					
贫血	0.001	1.955(1.339, 2.856)	0.627	0.202	9.656	0.014	1.684(1.112, 2.549)
ACEI/ARB	0.014	0.594(0.391, 0.901)					
β-受体阻滞剂	0.003	0.567(0.390, 0.823)	-0.473	0.194	5.926	0.015	0.623(0.426, 0.912)
醛固酮受体拮抗剂	0.006	0.596(0.413, 0.859)					
口服抗凝药	0.017	0.494(0.277, 0.880)	-0.632	0.302	4.372	0.037	0.531(0.294, 0.961)

注:-表示无相关数据

表4 HF患者全因再住院的单因素和多因素Cox比例风险回归分析
Table 4 Univariate and multivariate Cox regression analyses of all-cause readmissions in chronic heart failure patients

自变量	单因素				多因素		
	P值	HR(95%CI)	β	SE	Wald χ ² 值	P值	HR(95%CI)
HFimpEF	-	1	-	-	-	-	1
HFpEF	0.010	1.807(1.152, 2.835)	0.617	0.230	7.200	0.007	1.854(1.181, 2.910)
HFmrEF	0.001	2.445(1.416, 4.220)	0.895	0.279	10.305	0.001	2.447(1.417, 4.225)
HFrEF	0.252	1.360(0.804, 2.303)	0.304	0.271	1.259	0.229	1.355(0.797, 2.302)
HR	0.010	0.990(0.983, 0.998)	-	-	-	-	-
脑血管病	0.061	1.330(0.986, 1.794)	-	-	-	-	-
慢性肾脏病	0.080	1.352(0.965, 1.893)	0.358	0.172	4.319	0.038	1.431(1.021, 2.007)
血红蛋白	0.035	0.994(0.988, 1.000)	-	-	-	-	-
eGFR	0.054	0.743(0.549, 1.005)	-	-	-	-	-
醛固酮	0.050	0.738(0.544, 1.000)	-	-	-	-	-

注:-表示无相关数据

膜病、肌酐、血清 K⁺、贫血是 HFimpEF 患者全因死亡的风险因素。将上述变量进行多重共线性检验，各变量之间不存在多重共线性 (VIF 均 <1.1)，然后将上述变量纳入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析，纳入方法选择逐步向前法。Cox 比例风险回归模型整体有统计学意义 ($\chi^2=22.314, P<0.001$)，合并心脏瓣膜病、贫血是 HFimpEF 患者死亡的独立风险因素 ($P<0.05$)，见表 5。

3 讨论

HFimpEF 的概念始于 PUNNOOSE 等^[4]在 2011 年的一项研究，他们将 LVEF 由基线 <40% 恢复至 ≥ 40% 且变化绝对值 ≥ 5% 定义为射血分数恢复的心力衰竭 (HF with recovered EF, HF-REF)，并发现 HF-REF 患者更年轻，更少患有冠心病、糖尿病、心房颤动、高血压等疾病。此外，在 HF 患者中，HF-REF 患者的症状最轻，因 HF 再次入院的次数最少。随着药物、器械、手术等治疗手段的进步，LVEF 改善的现象逐渐引起重视。但由于研究的异质性，以及对 HFimpEF 定义不一致，HFimpEF 的流行病学、临床特点和预后均有所差异^[8-10]。

既往研究中 CHF 患者 LVEF 恢复的比例 10%~60%^[11-12]。本研究结果显示，基线 LVEF<40% 的 HF 患者约 42% (97/230) 发生了射血分数恢复，恢复比例略高于 LUO 等^[13]的报道，原因可能与纳入人群的病因构成比不同有关，非缺血性病因的患者更可能发生 LVEF 的恢复^[14-16]。另一个可能的原因是本研究中出现 HFrEF 失代偿急性期的患者多于其他研究纳入的患者。本研究结果显示，与 HFpEF 相比，HFimpEF 患者更年轻，男性较多，较少合并心房颤动，更可能接受指南推荐的治疗 (ARNI、β-受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等)，与既往研究一致^[17-18]。HFrEF 组与 HFimpEF 组年龄、性别并无差别。但基线时 HFimpEF 患者收缩压更高，LVESD 和 LVEDD 更小，心功能 NYHA III / IV 级占比更少，提示 HFimpEF 的心室重构程度低于 HFrEF，与 FLOREA 等^[6]的报道一致。

本研究结果显示，收缩压较高、LVESD 较小 (≤ 37 mm)、应用 β-受体阻滞剂及醛固酮受体拮

抗剂治疗是 LVEF 恢复的独立预测因子，与前期研究一致^[19-20]。神经体液的过度激活和心室重构是 HF 发展的重要病理生理机制，而 HF 患者 LVEF 恢复的关键是心室逆重构，表现为衰竭的心室结构和功能向正常改善，使左心室舒张末期压力与容积关系左移^[21]。虽然心室逆重构可使 LVEF 得到改善，但患者仍有可能因 HF 再次住院，这个状态被称为心肌缓解。在这个过程中，HF 的症状和体征可能持续存在，HFimpEF 的神经体液因素可能更有利于心室逆重构^[16]，原因可能与对药物反应性不同和最佳治疗方案有关。β-受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂通过抑制交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的过度激活发挥其抗重构作用，并使 HF 患者预后得到改善；但 HFimpEF 神经体液的优势并非持续存在，也依然依赖于后续的治疗。TRED-HF 研究观察了停止药物治疗后 HFimpEF 患者的终点事件发生率，发现在先停药组中 11 例 (44%) 患者达到了主要终点，而继续治疗组没有观察到终点事件发生；随后研究者停止了继续治疗组的神经体液阻滞剂，结果有 9 例 (36%) 患者达到主要终点^[22]。虽然该研究存在诸如单中心、小样本、仅纳入了扩张性心肌病等缺陷，但仍然显示出 HFimpEF 患者继续治疗的重要性。

随访截止时，HFimpEF 组全因死亡率低于 HFpEF 组、HFrEF 组，与既往研究一致^[10]，但本研究发现 HFimpEF 组与 HFmrEF 组全因死亡率并无差异。石芳娥等^[23]认为，HFmrEF 是 HFrEF 和 HFpEF 的中间状态和过渡类型。本研究结果显示，HFimpEF 的临床特征及死亡率与 HFmrEF 更类似，而与 HFpEF 及 HFrEF 有较明显的差别，提示 HFimpEF 更倾向于不稳定的临床表型。然而，HFmrEF 仍是目前 HF 中的“灰色地带”，既往的研究也未将 HFimpEF 与 HFmrEF 进行比较，未来需要更多针对 HFmrEF 与 HFimpEF 的研究。本研究发现，HFimpEF 组全因再住院率低于 HFpEF 组和 HFmrEF 组，但与 HFrEF 无差异，原因可能与 HFimpEF 患者的左心室重构持续存在有关，与 HFpEF 和 HFmrEF 相比，即便部分 HFimpEF 患者 LVEF 改善至 40% 甚至 50% 以

表 5 HFimpEF 患者全因死亡的单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析
Table 5 Univariate and multivariate Cox regression analyses of all-cause death in HFimpEF patients

自变量	单因素			多因素			
	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
年龄	0.033	1.071 (1.006, 1.140)	-	-	-	-	-
合并心脏瓣膜病	0.032	4.543 (1.135, 18.187)	1.872	0.747	6.282	0.012	6.499 (1.504, 28.089)
肌酐	0.031	1.012 (1.001, 1.024)	-	-	-	-	-
血清 K ⁺	0.004	3.426 (1.483, 7.915)	-	-	-	-	-
贫血	0.061	3.526 (0.944, 13.165)	1.586	0.699	5.154	0.023	4.884 (1.242, 19.208)

注：- 表示无相关数据

上,但他们的LVEDD和LVESD仍然更大,因此这种HFimpEF与HFrEF形态学上的相似性可能导致了二者再住院率类似;随访时间较短也可能是原因之一,在延长了随访时间后,HFimpEF患者可能会由于症状逐渐改善而减少住院。事实上,已有研究指出HFimpEF患者HF再入院率较低^[4]。而上述全因死亡和全因再住院率之间的差异除了死亡和再住院原因的差异外,还可能与竞争风险有关,未来的研究可以对患者的死亡和再入院的原因进行细化分析,并利用竞争风险模型对生存曲线进行校正。

本研究结果显示,合并心脏瓣膜病是HFimpEF死亡的独立风险因素,与ABE等^[24]研究结果不同,原因可能与纳入人群不同有关。事实上无论是原发性的心脏瓣膜病导致HF,还是HF时心室重构和功能障碍继发的心脏瓣膜病,均会加重心脏负荷,使HF复杂化,并导致症状和预后恶化^[25-27],未来需要进一步的前瞻性研究确定心脏瓣膜病与HFimpEF之间的相关性。此外,贫血仍是HFimpEF全因死亡的独立风险因素,与既往研究结果一致^[10]。HF时各种原因导致的造血原料缺乏、促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)生成减少或各种炎性因子导致EPO抵抗致患者贫血发生率较高^[28],而重度贫血时交感神经和RAAS过度激活,氧解离曲线右移加重患者心脏负担^[29]。最近欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)发布的2021年急慢性心力衰竭诊治指南建议HF患者定期进行贫血和铁缺乏筛查,以早期发现贫血并积极纠正,降低再住院率^[30]。

综上所述,本研究的结果支持HFimpEF是一个独立的临床表型,其临床症状较轻,死亡率与HFmrEF类似,优于HFpEF和HFrEF,积极治疗心脏瓣膜疾病及贫血或能改善患者的近期预后,降低死亡率。此外,LVEF的改善对HFrEF的病情评估和治疗有重要意义。基础血压偏高、LVESD≤37mm、接受β-受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂治疗的患者更可能发生LVEF恢复。然而,HFimpEF患者神经体液因子、心室重构的变化等病理生理学机制以及在症状稳定后药物能否减量仍需未来大规模的前瞻性研究进一步确定。

本研究不足:

(1)本研究为回顾性研究,虽然制订了相应的纳入、排除标准,但仍可能存在偏倚;(2)本研究为单中心研究,样本量相对较少,且本研究随访时间相对较短,可能未能观察到部分患者终点事件的发生;(3)未对患者出院后的治疗进行动态监测,未来的研究需要动态评估患者的用药,并对神经体液因子进行监测,给出相应的病理生理学解释。

作者贡献:苏康康进行研究设计与实施、资料收集、数据分析、撰写论文、修订文章并对文章负责;王岩、王立立进行研究实施、资料收集、数据分析;陈淑霞、谷剑负责研究评估、质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [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/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [4] PUNNOOSE L R, GIVERTZ M M, LEWIS E F, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity [J]. *J Card Fail*, 2011, 17(7): 527-532. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.03.005.
- [5] JØRGENSEN M E, ANDERSSON C, VASAN R S, et al. Characteristics and prognosis of heart failure with improved compared with persistently reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analyses [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(4): 366-376. DOI: 10.1177/2047487317750437.
- [6] FLOREA V G, RECTOR T S, ANAND I S, et al. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival: results from the valsartan heart failure trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(7): e003123. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003123.
- [7] BOZKURT B, COATS A J S, TSUTSUI H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure: endorsed by the Canadian heart failure society, heart failure association of India, cardiac society of Australia and new Zealand, and Chinese heart failure association [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 352-380. DOI: 10.1002/ehf.2115.
- [8] GHIMIRE A, FINE N, EZEKOWITZ J A, et al. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(26): 2110-2117. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz233.

- [9] NADRUZ W Jr, WEST E, SANTOS M, et al. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9 (4): e002826. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002826.
- [10] LUPÓN J, DÍEZ-LÓPEZ C, DE ANTONIO M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12): 1615–1623. DOI: 10.1002/ehf.824.
- [11] BASURAY A, FRENCH B, KY B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction [J]. *Circulation*, 2014, 129 (23): 2380–2387. DOI: 10.1161/circulationaha.113.006855.
- [12] YOSHIHISA A, SATO Y, KANNO Y, et al. Prognostic impacts of changes in left ventricular ejection fraction in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction [J]. *Open Heart*, 2020, 7 (1): e001112. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001112.
- [13] LUO Y, CHAI K, CHENG Y L, et al. Clinical characteristics of heart failure with recovered ejection fraction [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2021, 49 (4): 333–339. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200713-00554.
- [14] GUERRA F, AMMENDOLA E, ZIACCHI M, et al. Effect of SAcubitril/Valsartan on left ventricular ejection fraction and on the potential indication for Implantable Cardioverter Defibrillator in primary prevention: the SAVE-ICD study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77 (12): 1835–1842. DOI: 10.1007/s00228-021-03189-8.
- [15] BREATHETT K, ALLEN L A, UDELSON J, et al. Changes in left ventricular ejection fraction predict survival and hospitalization in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9 (10): e002962. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002962.
- [16] KALOGEROPOULOS A P, FONAROW G C, GEORGIPOULOU V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1 (5): 510–518. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1325.
- [17] AGRA BERMEJO R, GONZALEZ BABARRO E, LÓPEZ CANOA J N, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: Clinical characteristics, determinants and prognosis. CARDIOCHUS-CHOP registry [J]. *Cardiol J*, 2018, 25 (3): 353–362. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0103.
- [18] DE GROOTE P, FERTIN M, DUVA PENTIAH A, et al. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7 (3): 434–439. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000813.
- [19] ENZAN N, MATSUSHIMA S, IDE T, et al. Beta-blocker use is associated with prevention of left ventricular remodeling in recovered dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (12): e019240. DOI: 10.1161/JAHA.120.019240.
- [20] 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.
- [21] WILCOX J E, FANG J C, MARGULIES K B, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (6): 719–734. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.
- [22] HALLIDAY B P, WASSALL R, LOTA A S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10166): 61–73. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32484-X.
- [23] 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. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.005.
- 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. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.005.
- [24] ABE S, YOSHIHISA A, ICHIJO Y, et al. Recovered left ventricular ejection fraction and its prognostic impacts in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. *Int Heart J*, 2020, 61 (2): 281–288. DOI: 10.1536/ihj.19-211.
- [25] LANCELOTTI P, DULGHERU R, MARCHETTA S, et al. Valve disease in heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15 (2): 219–227. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.12.014.
- [26] 徐建波, 吴玉国, 高斐, 等. 血清生长分化因子-15及胱抑素C在慢性心力衰竭近期预后中应用价值 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47 (3): 234–235, 240. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.03.05.
- [27] 余鹏, 曾文飞, 林凯玲, 等. 血清sST2、apelin和CPP水平与心力衰竭患者预后的相关性分析 [J]. *中国临床医学*, 2021, 28 (4): 581–587.
- [28] 唐婷, 陈明. 心力衰竭合并贫血和铁缺乏的诊治进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41 (5): 499–503. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.014.
- TANG T, CHEN M. Diagnosis and treatment of Anemia and iron deficiency in heart failure [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2020, 41 (5): 499–503. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.014.
- [29] ANAND I S, GUPTA P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies [J]. *Circulation*, 2018, 138 (1): 80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
- [30] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

(收稿日期: 2021-10-14; 修回日期: 2021-12-20)

(本文编辑: 崔莎)