

射血分数中间值心力衰竭的研究进展

陈慧¹ 李彬² 李雪松³ 张瑾¹ 李杰¹ 谷韶科¹ 刘文豪¹ 石榴¹ 赵洋洋¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 天津中医药大学第一附属医院心血管内科, 天津 300381; 3. 浙江康复医疗中心, 浙江 杭州 310051)

【摘要】射血分数中间值心力衰竭是区别于射血分数保留的心力衰竭和射血分数降低的心力衰竭的新亚组,其在人口学、病因学、合并症、生物标志物、超声心动图及预后方面均具有介于射血分数保留的心力衰竭和射血分数降低的心力衰竭之间的独特临床特征,而在治疗方面,射血分数中间值心力衰竭患者似乎受益于能够改善射血分数降低的心力衰竭预后的药物治疗,但其获益情况有待进一步证实。现从临床特点、治疗和预后方面对射血分数中间值心力衰竭的研究进展做一综述。

【关键词】心力衰竭;射血分数中间值;临床特点;治疗;预后

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.021

Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction

CHEN Hui¹, LI Bin², LI Xuesong³, ZHANG Jin¹, LI Jie¹, GU Shaokel¹, LIU Wenhao¹, SHI Liu¹, ZHAO Yangyang¹

(1. *The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China*; 3. *Zhejiang Rehabilitation Medical Center, Hangzhou 310051, Zhejiang, China*)

【Abstract】Heart failure with mid-range ejection fraction is a new subgroup which distinguishes from heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. It has unique clinical characteristics in demography, etiology, complications, biomarkers, echocardiography and prognosis between heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. In the aspect of treatment, heart failure with mid-range ejection fraction seems to benefit from drug therapy that can improve the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction, but the benefits need to be further confirmed. This article reviews the current research progress of heart failure with mid-range ejection fraction in terms of clinical characteristics, treatment and prognosis.

【Key words】Heart failure; Mid-range ejection fraction; Clinical characteristics; Treatment; Prognosis

既往关于心力衰竭(heart failure, HF)的临床试验,纳入标准绝大多数为左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 50\%$, 甚至 $\leq 40\%$, 后来射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)逐渐成为 HF 研究领域的焦点,而射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和 HFpEF 之间存在的“灰色区域”常被忽略,被排除于 HF 试验之外或包含在其他组之中。自 2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断与治疗指南发布以来,许多关于射血分数

中间值心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)的试验结果相继发布,研究显示 HFmrEF 在 HF 中所占比例为 $10\% \sim 20\%$ [1-5]。发表在美国内科学年鉴杂志上的心血管病健康研究 [6] 表明 HFmrEF 患者的死亡率介于 HFpEF 和 HFrEF 之间:在 HFmrEF 患者中,每年每 1 000 例中有 115 例死亡,而 HFpEF 为 87 例死亡, HFrEF 为 154 例死亡。HFmrEF 患者是一个不容忽视的群体,虽有研究表明 HFmrEF 在人口学、病因学、合并症等方面均介于 HFpEF 和 HFrEF 之间,但其数量有限,需要进一步研

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015002)

通讯作者:李彬, E-mail:xxlibin2006@163.com

究 HFmrEF 患者的病理生理、临床特点、治疗及预后,以制定针对此类人群的预防治疗策略。

1 临床特点

1.1 年龄和性别

目前的研究表明 HFmrEF 患者的年龄、性别介于 HFpEF 和 HFrEF 之间^[7,9]。一项基于 TIME-CHF 研究的分析表明 HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF 患者的平均年龄分别为(80.2 ± 7.1)岁、(79.0 ± 6.8)岁、(75.5 ± 7.5)岁($P < 0.001$),女性所占比例分别为 64.3%、46.3%、32.6%^[7], Bhambhani 等^[8]的研究得到相似结论,该研究亦表明年龄、男性、收缩压、糖尿病、既往心肌梗死病史为 HFmrEF 的临床预测因素。

1.2 病因

HF 的病因有许多,评价特异性病因对不同类型 HF 的诊断和治疗具有重要意义。HFmrEF 最常见的病因为缺血性心脏病^[10-14],且缺血性心脏病患病率及发生新的缺血性心脏病事件的风险与 HFrEF 相似,均高于 HFpEF,既往心肌梗死和血运重建术病史在 HFmrEF 和 HFrEF 中也更为常见^[10]。CHART-2 研究显示 HFmrEF 的病因为缺血性心脏病占 52.9%,扩张型心肌病占 20.3%,高血压性心脏病占 14.3%,瓣膜性心脏病占 5.9%,肥厚型心肌病占 1.3%^[11]。Chioncel 等^[12]的研究亦得到相似结论,缺血性病因在 HFrEF 和 HFmrEF 患者中所占比例为 48.6% 和 41.8%,而在 HFpEF 患者中为 23.7%,缺血在 HFmrEF 的机制中所起的作用尚不完全明确。Hwang 等^[13]的研究表明冠心病是 HFpEF 患者 LVEF 下降,转变为 HFrEF 的危险因素。HFmrEF 可能是 HFpEF 患者有渐进性左室功能障碍所致,也可以是 HFrEF 患者接受治疗后 LVEF 改善的结果^[14]。

1.3 合并症

HFmrEF 患者较多合并高血压、糖尿病、心房颤动、肾功能不全、贫血及其他心血管危险因素^[15-17], Gastelurrutia 等^[15]的研究显示 HFmrEF 合并症依次为高血压(64.3%)、肾功能衰竭(51.4%)、贫血(38.4%)、糖尿病(36.8%)、心房颤动(21.4%)、周围血管疾病(17.3%)、慢性阻塞性肺疾病(11.9%)。GWTG-HF 研究^[16]显示与 HFpEF 和 HFrEF 相比, HFmrEF 患者合并糖尿病、外周血管疾病、高脂血症、肾功能不全或透析者较多($P < 0.001$)。

1.4 超声心动图

HFmrEF 患者的左室大小及功能均介于 HFpEF 和 HFrEF 之间,每搏量高于 HFpEF 和 HFrEF。与 HFpEF 相比, HFmrEF 的左室收缩功能降低更明显,舒张功能相对较好;与 HFrEF 相比, HFmrEF 左室离心性

重构与 HFpEF 相似,均比 HFrEF 轻^[18]。一项用二维斑点追踪超声心动图技术评价 171 例窦性心律 HFpEF 和 HFmrEF 患者左房功能的研究表明,与 HFpEF 相比, HFmrEF 患者的左房储存、辅泵和管道功能较 HFpEF 差,两者之间的差异与左房大小无关,且独立于潜在的混杂因素^[19]。

1.5 生物标志物

1.5.1 利钠肽

目前的研究表明 HFmrEF 患者的血脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平介于 HFrEF 与 HFpEF 之间^[20-25]。Tromp 等^[20]的研究显示 HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF 平均 BNP 水平分别为 300.3 pg/mL、397.3 pg/mL、500.9 pg/mL。Lam 等^[21]的研究显示 HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF 平均 NT-proBNP 水平分别为 1184 pg/mL、1 532 pg/mL、2 358 pg/mL。血 NT-proBNP 水平可预测 HFmrEF 患者的预后,其水平的降低可改善患者的死亡率和因 HF 再住院率^[20-23],联合可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白可提高预测的精确性^[24]。Hamatani 等^[25]的研究表明与入院时 BNP 或住院期间 BNP 值的变化相比,出院时 BNP 对急性 HFmrEF 患者长期不良结局的预测性最高。

1.5.2 血浆生长分化因子-15

血浆生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是一种很有前景的心肌重构生物标志物,在病理和环境应激状态下, GDF-15 在心肌细胞中大量表达,对心肌细胞结构和凋亡程序发挥调节作用。一项纳入来自 219 例 HF 患者的前瞻性研究显示 HFmrEF 患者的 GDF-15 水平高于健康人群对照组($P < 0.05$),且 GDF-15 与左室质量指数、I 型前胶原羧基端肽、III 型前胶原氨基端原肽及左心室舒张末期室内径呈正相关,表明血浆 GDF-15 水平可间接反映 HFmrEF 患者心肌重构和纤维化程度^[26]。

1.5.3 可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1

可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1(vascular endothelial growth factor receptor 1, sVEGFR-1)是近年来发现的被认为在抗血管生成中起重要作用的因子,在血液循环中通过拮抗血管内皮生长因子的生物功能发挥作用。Erturk 等^[27]的研究显示使用 β 受体阻滞剂的 HFmrEF 患者的血 sVEGFR-1 水平明显高于未使用 β 受体阻滞剂的患者,表明 β 受体阻滞剂可能通过增加 sVEGFR-1 水平而抑制 HFmrEF 患者的血管生成, sVEGFR-1 与 NT-proBNP 水平呈显著正相关,提示 NT-proBNP 水平的升高可能增加 sVEGFR-1 水平而抑

制血管生成, sVEGFR-1 可能是 HFmrEF 的重要生物标志物。

2 治疗

目前国内外指南均建议对 HFmrEF 患者进行心血管疾病和非心血管疾病合并症的筛查和管理, 以改善患者症状及预后。一些随机对照试验及荟萃分析结果表明, 肾素-血管紧张素系统阻滞剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂可能改善 HFmrEF 患者的预后^[28-34]。

2.1 醛固酮受体拮抗剂

在 HFrEF 治疗中, 醛固酮受体拮抗剂因为其抑制心室重构及心肌纤维化的作用已成为“金三角”中的重要一员, 而对于 HFmrEF 的治疗, 醛固酮受体拮抗剂的使用尚未达成共识。TOPCAT 研究^[28-29]亚组分析显示螺内酯可降低 HFpEF (LVEF $\geq 45\%$) 患者因 HF 的住院风险。一项纳入 279 例 HFmrEF 患者的研究显示, 与安慰剂组相比, 螺内酯能够降低 HFmrEF 患者的全因死亡和再住院复合终点事件的发生率, 而高剂量组 (50 mg/d) 与低剂量组 (25 mg/d) 患者的预后无明显差异^[30]。

2.2 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂在一些初步的研究中已经表现出对 HFmrEF 的益处。一项荟萃分析纳入 11 个随机对照试验共 14 262 例 HF 患者, 结果显示在应用 β 受体阻滞剂后, 窦性心律 HFmrEF 患者射血分数较基线明显改善, 全因死亡率和心血管死亡率明显低于安慰剂组, 而心房颤动患者的预后无明显改善^[31]。亦有研究表明对于使用 β 受体阻滞剂的窦性心律 HFmrEF 患者而言, 心率 < 70 次/min 的患者预后风险较低, 生活质量较好; 而对于心房颤动患者及未使用 β 受体阻滞剂的窦性心律患者而言, 心率 < 70 次/min 和心率 > 70 次/min 两组患者的预后和生活质量均无明显差异^[32]。

2.3 肾素-血管紧张素系统阻滞剂

肾素-血管紧张素系统阻滞剂对 HFmrEF 的治疗及预后作用尚未明确。CHARM 研究表明坎地沙坦可改善 HFmrEF 预后, 降低 HFmrEF 患者心血管事件和 HF 事件的发生率^[33], Gwag 等^[34]的研究显示肾素-血管紧张素系统阻滞剂的维持治疗可提高 HFmrEF 患者的生存率, Koh 等^[35]的研究亦得到相似结论, 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂均能有效降低 HFmrEF 患者的死亡风险。

3 预后

3.1 终点事件

目前的研究表明 HFmrEF 的全因死亡、因 HF 再住院等终点事件的发生率介于 HFpEF 和 HFrEF 之

间^[36-37]。GWTG-HF 研究纳入来自美国 254 家医院的 HF 患者共 39 982 例, 预后分析结果显示 HFrEF、HFmrEF 和 HFpEF 的 5 年死亡率相近, 分别为 75.3%、75.7%、75.6%, 因 HF 再住院率分别为 48.5%、45.2%、40.5%, 死亡和再住院复合终点事件的发生率分别为 96.4%、97.2%、97.3%^[36]。一项纳入 25 个随机对照试验共 606 762 例心脏病患者的荟萃分析结果显示 HFmrEF 患者的全因死亡及非心源性死亡发生率低于 HFrEF, 心源性死亡发生率低于 HFpEF^[37]。

3.2 LVEF 的变化对于预后的影响

LVEF 的变化是常见的, 而且似乎比单独的基线射血分数更重要, 从 HFmrEF 进展到 HFrEF 的患者与那些保持稳定或转变成 HFpEF 的患者相比预后较差^[38-39]。Savarese 等^[38]的研究显示随访 1 年 HFmrEF 转变成 HFrEF 和 HFpEF 的患者所占比例分别为 16% 和 44%, 且从 HFmrEF 转变成 HFrEF 的患者比未转变为 HFrEF 的患者死亡率增加。Farré 等^[39]亦得到相似结论, 随访 1 年 HFmrEF 转变成 HFrEF 和 HFpEF 的患者所占比例分别为 24% 和 33%, 调整年龄、性别、基线 LVEF 后, 转变为 HFrEF 患者的全因死亡率高于转变为 HFpEF 和仍为 HFmrEF 的患者。

4 小结

HFmrEF 的人口学、病因学、合并症、生物标志物、超声心动图及预后介于 HFpEF 和 HFrEF 之间, HFmrEF 可以动态地转变为 HFpEF 或 HFrEF, 表明 HFmrEF 可能为 HFpEF 和 HFrEF 之间的过渡阶段, 但对 HFmrEF 并不能简单理解为 HFpEF 向 HFrEF 过渡的中间过程, 其可能是 HFpEF 有渐进性左室功能障碍所致, 也可以是 HFrEF 接受治疗后 LVEF 改善的结果。HFrEF 有循证医学证据的药物治疗对 HFmrEF 也有潜在益处, 但能否按 HFrEF 的治疗方案对 HFmrEF 进行治疗有待进一步证实。目前关于 HFmrEF 的研究数量有限, 证据尚不充分, 仍需进一步探索。

参考文献

- [1] Rastogi A, Novak E, Platts AE, 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.
- [2] Zhang Y, 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.
- [3] Cho JH, Choe WS, Cho HJ, et al. Comparison of characteristics and 3-year outcomes in patients with acute heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction [J]. *Circ J*, 2019, 83 (2): 347-356.
- [4] Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? [J]. *Eur*

- J Heart Fail, 2017, 19(12):1569-1573.
- [5] Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: findings from the RICA registry[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255:124-128.
 - [6] Gottdiener JS, Mc Clelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function; the Cardiovascular Health Study[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(8):631-639.
 - [7] Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, 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.
 - [8] Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(4):651-659.
 - [9] Martens P, Nijst P, Dupont M, et al. The optimal plasma volume status in heart failure in relation to clinical outcome[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(4):240-248.
 - [10] Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(6). pii: e003875.
 - [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.
 - [12] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, 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.
 - [13] Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A):2817-2827.
 - [14] Lam CS, Solomon SD. 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.
 - [15] Gastelurrutia P, Lupón J, Moliner P, et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018, 2(2):176-185.
 - [16] Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(6):464-472.
 - [17] Zhou HB, An DQ, Zhan Q, et al. A retrospective analysis of clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with different left ventricular ejection fractions[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2017, 56(4):253-257.
 - [18] He KL, Burkhoff D, Leng WX, et al. Comparison of ventricular structure and function in Chinese patients with heart failure and ejection fractions >55% versus 40% to 55% versus <40% [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(6):845-851.
 - [19] Al Saikhan L, Hughes AD, Chung WS, et al. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(3):279-290.
 - [20] Tromp J, Khan MA, Mentz RJ, et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7):507-517.
 - [21] Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, 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.
 - [22] 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). pii: e003105.
 - [23] Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 257:188-192.
 - [24] Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction [J]. *Acta Cardiol*, 2018, 73(1):41-48.
 - [25] Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, et al. Long-term prognostic significance of plasma B-type natriuretic peptide level in patients with acute heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fractions[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(6):731-738.
 - [26] Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:4992-4999.
 - [27] Erturk I, Saglam K, Elasan S, et al. Evaluation of the effects of different treatment modalities on angiogenesis in heart failure patients with reduced/mid-range ejection fraction via VEGF and sVEGFR-1 [J]. *Saudi Med J*, 2018, 39(10):1028-1034.
 - [28] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15):1383-1392.
 - [29] Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):34-42.
 - [30] Xin YG, Chen X, Zhao YN, et al. Outcomes of spironolactone treatment in patients in Northeast China suffering from heart failure with mid-range ejection fraction[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(4):561-568.
 - [31] Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, 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.
 - [32] Xin Y, Chen X, Zhao Y, et al. The impact of heart rate on patients diagnosed with heart failure with mid-range ejection fraction[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(2):68-74.
 - [33] Lund LH, 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.
 - [34] Gwag HB, Lee GY, Choi JO, et al. Fate of acute heart failure patients with mid-range ejection fraction[J]. *Circ J*, 2018, 82(8):2071-2078.
 - [35] Koh AS, Tay WT, Teng THK. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12):1624-1634.
 - [36] Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70:2476-2486.
 - [37] Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(6):1008-1016.
 - [38] Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(1):65-76.
 - [39] Farré N, Lupón J, Roig E, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain) [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12):e018719.