

# 左心室逆重构在心力衰竭中的研究新进展

孙悦宁 富路

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 左心室逆重构是指心力衰竭患者经过药物和/或器械治疗后出现的左心室大小和功能改善。据报道,左心室逆重构为评价心力衰竭治疗和预后的独立预测因子,在心力衰竭的转归中占据重要位置。然而目前关于左心室逆重构的认识并不充分。现就其定义、意义、预测、评估指标以及治疗等方面展开综述,旨在探寻治疗心力衰竭的最佳方式。

**【关键词】** 心力衰竭;左心室逆重构;生物标志物;成像技术

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.012

## Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure

SUN Yuening, FU Lu

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Left ventricular reverse remodeling refers to the improvement of left ventricular size and function in patients with heart failure after drug and/or device treatment. It has been reported that left ventricular reverse remodeling is an independent predictor of the treatment and prognosis of heart failure, and plays an important role in the reverse of heart failure. However, the current understanding of left ventricular inverse remodeling is not sufficient. Therefore, this paper reviews its definition, significance, prediction, evaluation indicators and treatment, aiming to explore the best way to treat heart failure.

**【Key words】** Heart failure; Left ventricular reverse remodeling; Biomarkers; Imaging technology

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率一直居高不下。中国的一项流行病学调查显示,35~74岁成人HF患病率为0.9%<sup>[1]</sup>。因此,关于如何改善HF的预后一直是心血管内科亟需解决的问题。近年来,随标准化抗HF药物、器械治疗的不断发展和完善,HF的病死率明显降低。且患者常伴随左心室容积和质量不同程度的降低,部分心室甚至恢复至正常形态大小,这种变化被称为左心室逆重构(left ventricular reverse remodeling, LVRR)。及早地预测和诱导LVRR是逆转HF的关键步骤,现以此关键点为中心展开综述。

### 1 LVRR的定义及意义

左心室重塑是指因心肌损伤和/或负荷(包括压力负荷和容量负荷)增加,细胞基因组表达改变导致分子、细胞和间质发生变化,临床上主要表现为左心室形态、结构及功能的改变。左心室重塑最初被认为是心脏发生不可逆的扩大和功能障碍。但过去20多年

的临床研究表明应用某些药物,如血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)和 $\beta$ 受体阻滞剂等,以及经心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)后,心脏的大小及功能可在一定程度上得到改善,由此引入LVRR的概念。LVRR被广泛定义为HF患者扩大的左心室自发地或在治疗性干预下部分或完全恢复正常的左心室几何学结构和功能状态,并伴有症状的改善<sup>[2]</sup>。

目前,评价LVRR最常用的方法是超声心动图,主要测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和/或左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)的变化情况。但针对LVRR的诊断标准,迄今为止尚未统一。较为常用的评价标准是LVEF绝对值较基线提高 $\geq 10\%$ 且LVEF $\geq 50\%$ ,同时

LVEDd 绝对值较基线缩小 $\geq 10\%$ 且 LVEDd $\leq 55$  mm<sup>[3]</sup>。

已有证据阐明 LVRR 在 HF 预后中的重要性,治疗后出现心室缩小或 LVEF 增加的患者有更好的生活质量。Matsumura 等<sup>[4]</sup>对 59 例扩张型心肌病患者进行回顾性分析,发现 19 例存活超过 12 年的患者中有 37% 出现 LVRR, LVEDd 明显减小, LVEF 增加,且预后良好,而在 33 例死亡或接受心脏移植的患者中未发现 LVRR。在另一项纳入 69 766 例 HF 患者的荟萃分析中也评估了 LVRR,与 LVEF 未改善的患者相比, LVEF 改善的患者死亡率降低 49%;经回归分析得出平均 LVEF 每增加 5%,死亡率相对降低 14%<sup>[5]</sup>。

## 2 LVRR 的预测和评估指标

### 2.1 非侵入性成像技术

评估 LVRR 最成熟的方法是基于评估左心室几何形状和功能变化的非侵入性成像技术。

#### 2.1.1 超声心动图

当前临床和研究应用中,经胸超声心动图仍是评估 LVRR 的首选成像方式,主要是因为其价格适中、安全性高和应用范围广。超声心动图可直观地反映心脏的结构和功能,其中 LVEF、LVEDd 等指标常用来评估 LVRR。而二维斑点追踪超声心动图由于心肌斑点的相对位置非常稳定,在追踪收缩功能障碍方面比 LVEF 更敏感,因此其测量的左心室整体纵向应变可更大程度地预测逆重构<sup>[6]</sup>。但使用二维超声心动图估计 LVRR 可能会受到技术限制和操作者应用误差的影响<sup>[7]</sup>。另外,尽管最新的造影增强超声心动图和实时三维超声心动图提高了测量的准确性和重复性,但其较低的普及性使它们的应用也受到限制。

#### 2.1.2 心脏磁共振

与超声心动图相比,心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)成像提供更高的空间和时间分辨率,CMR 以心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)的形式提供是否存在心肌纤维化及其程度等重要信息。大量研究证明,LGE 的程度与逆重构呈负相关<sup>[8]</sup>。基于这些观察结果,CMR 被认为是非侵入性测量心室功能和容积参数的金标准。随着 CMR 的不断发展,CMR 心肌纵向弛豫时间定量成像(T1 mapping)技术可量化评估心肌纤维化程度和心肌瘢痕,尤其在评估弥漫性心肌纤维化方面比 LGE 更具优势,其所测得的“对比剂之后 T1 反转时间”及心肌外容积与心肌纤维化程度成反比关系<sup>[9]</sup>。虽然 CMR 近几年在临床实践和研究中的使用有所增加,但其推广仍受到成本和专业知识的限制。

### 2.2 生物标志物

虽然非侵入性成像技术可显示心脏结构和功能的

变化或识别纤维化的存在,但超声心动图和目前使用的 CMR 技术都依赖于对显性结构变化的识别,而这些结构变化可能发生在疾病进展晚期,并可能超出治疗干预的范围。因此,探究更多反映疾病早期重塑或逆重构的替代标志物将具有重要意义。

#### 2.2.1 利尿钠肽

利尿钠肽的种类很多,是脊椎动物体内用于调节循环系统容量和渗透压的一大类物质。而在心血管病的研究中,最值得被关注是脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。二者的浓度受心室壁应力的影响,而心室壁应力又受左心室大小、容积和 LVEF 的影响,因此连续测量利尿钠肽浓度与左心室重塑和逆重构之间存在关联。Kaufmann 等<sup>[10]</sup>研究发现,在老年 HF 患者中,NT-proBNP 指导治疗对改善 LVEF 的效果要优于症状指导治疗,提示 NT-proBNP 可能预测 LVRR。同样,GUIDE-IT 试验结果显示在 12 个月内将射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的 NT-proBNP 降至 $<1\ 000$  pg/mL 与 LVRR 和预后的改善密切相关<sup>[11]</sup>。

#### 2.2.2 可溶性肿瘤发生抑制蛋白 2

可溶性肿瘤发生抑制蛋白 2(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2)是白介素(interleukin, IL)-1 受体超家族成员之一,由心肌细胞和成纤维细胞在应激状态下释放,具有减弱 IL-33 的抗纤维化作用。在慢性 HF 中,较高的 sST2 与左心室舒张功能不全和运动能力减退相关,并可提示逆重构是否发生。在一项纳入 304 例 HF 患者(基线 LVEF $<40\%$ )的研究中,Lupón 等<sup>[12]</sup>以 sST2 为主要指标来预测 LVRR,结果表明较低的 sST2 浓度与其他临床变量均是 LVRR 的独立预测因子。

#### 2.2.3 高敏心肌肌钙蛋白

高敏心肌肌钙蛋白(high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn)检测可准确定量持续性心肌细胞损伤的严重程度。Gaggin 等<sup>[13]</sup>在对 151 例 LVEF $\leq 40\%$ 的患者进行的研究中证明 hs-cTnT $<11$  ng/L 的患者在随访期间逆重构的频率最高。也有研究报道 hs-cTnI $\leq 10.9$  pg/mL 的时间长度也可预测 LVRR 的发生和变化程度,时间越长,心血管事件发生的可能性越低, LVRR 的可能性越高<sup>[14]</sup>。

#### 2.2.4 半乳糖凝集素 3

半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3)是一种可溶性  $\beta$ -半乳糖苷结合凝集素,参与 HF 的纤维化和炎症反应,也参与不良心脏重塑的关键过程。Zuern 等<sup>[15]</sup>对

因重度二尖瓣反流接受二尖瓣修补术的 HF 患者进行术前 Gal-3 评估后发现较低水平的 Gal-3 可能与较低水平的炎症和纤维化相关,可加速 LVRR 的发展,因此 Gal-3 水平可能是 3 个月后 LVRR 的显著预测因子。另外一项研究则对 272 例扩张型心肌病患者进行了至少 12 个月的随访,经分析表明基线 Gal-3 水平 < 59 mg/mL 与 LVRR 的发生显著相关;同样,较高水平的 Gal-3 预示着 LVRR 的缺失<sup>[16]</sup>。

### 2.2.5 RNA 测序

RNA 测序是一种较新的转录组分析方法,可揭示衰竭心肌细胞的 DNA 损伤。在一项招募了 17 例 LVEF < 30% 的晚期扩张型心肌病患者的研究中, Iwahana 等<sup>[17]</sup> 对患者的心肌组织样本进行 RNA 测序分析,并比较 LVRR 者与非 LVRR 者的基因表达谱,结果证实 *NDUFS5* 和 *GADD45G* 基因缺失是预测患者发展为 LVRR 的潜在生物标志物。此外也有研究通过 RNA 测序分析发现,心肌细胞的 RNA 测序显示的 DNA 损伤是 LVRR 的新预测因子<sup>[18]</sup>。

### 2.2.6 其他生物标志物

除经典的生物标志物,其他可能与 LVRR 有关的标志物还包括 mimecan 蛋白和细胞外基质蛋白,如基质金属蛋白酶、金属蛋白酶组织抑制物、骨形态发生蛋白 1、I 型前胶原羧基末端前肽和 microRNAs 等<sup>[19]</sup>。

## 3 诱导 LVRR 的治疗

### 3.1 药物治疗诱导 LVRR

#### 3.1.1 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta$  受体阻滞剂治疗 HFrEF 可能是通过减少儿茶酚胺的慢性刺激对肾脏(增加水钠潴留)和心脏的有害影响。儿茶酚胺的持续刺激对心脏的负面影响包括:心率加快、心肌能量需求增加、心肌细胞肥大或心肌细胞损伤导致的不良重构、间质纤维化、 $\beta$  肾上腺素能受体信号受损以及水钠潴留增加。 $\beta$  受体阻滞剂已被证明对 HF 患者左心室的基因表达、几何构型和质量具有积极作用,且可持续改善 LVEF<sup>[20]</sup>。此外, Takemoto 等<sup>[21]</sup> 对 15 例接受标准 HF 治疗的扩张型心肌病患者在应用卡维地洛治疗前、治疗后 1 个月和 6 个月进行对比,结果表明 1 个月时,左心室舒张末期和收缩末期容积无明显减少, LVEF 无明显增加;然而 6 个月时,左心室舒张末期和收缩末期容积均显著减少, LVEF 也有显著增加。

#### 3.1.2 ACEI、ARB 和 ARNI

在 HF 的情况下,血管紧张素 II 具有许多类似于儿茶酚胺的肾脏和血流动力学效应,例如钠重吸收的增加以及对全身和肾脏血管收缩的诱导。血管紧张素 II 也可直接作用于心肌细胞,促进病理重构,诱导心肌

细胞肥大,引起心肌细胞凋亡和间质的改变。因此通过抑制血管紧张素 II 的效应来改善心室重塑在理论上是可行的。Konstam 等<sup>[22]</sup> 对 108 例 LVEF < 35% 的无症状 HF 患者进行试验,发现使用 ACEI 可减缓或逆转患者的左心室扩张,并伴有 LVEF 的改善。Wong 等<sup>[23]</sup> 对 5 010 例 HF 患者研究后提出缬沙坦可显著增加 LVEF,降低 LVEDd,从而诱导 LVRR。

值得关注的是,ARNI 是一种拥有全新作用机制的抗 HF 治疗药物,通过阻滞血管紧张素 II 受体和抑制脑啡肽酶,发挥舒张血管、预防和逆转心脏重构以及促尿钠排泄等作用。一组前瞻性的盲法研究表明 HFrEF 患者改用 ARNI 后可明显诱发 LVRR,且这种逆重构效应具有剂量依赖性<sup>[24]</sup>。Wang 等<sup>[25]</sup> 通过 meta 分析发现,与 ACEI/ARB 相比,ARNI 在短期内能缓解 HFrEF 患者的左心室大小异常和肥厚。如患者尽早地接受 ARNI 治疗,且至少持续 3 个月,其 LVRR 将会出现更大改善。因此,在能耐受 ARNI 治疗的情况下,尽早并长期服用 ARNI 将对 HF 患者的预后十分有利。

#### 3.1.3 盐皮质激素受体拮抗剂

盐皮质激素过量释放通过促进钠潴留、电解质失衡和内皮功能障碍导致心肌纤维化。盐皮质激素受体拮抗剂已被证明可降低 HF 患者的死亡率和再住院率。一项前瞻性研究评估了 LVEF < 40% 的收缩性 HF 患者在服用 ARB 的基础上添加螺内酯后的应用效果,结果表明收缩性 HF 患者在服用 ARB 时加入螺内酯对增强 LVRR 和左心室功能的效果显著<sup>[26]</sup>。

#### 3.1.4 伊伐布雷定

研究表明,约 30% 的 HF 患者存在心脏电传导异常。心脏电传导延迟是 HF 预后差的重要影响因素,这是由于电传导延迟所致的心室收缩不同步可使 LVEF 降低和心室重塑。伊伐布雷定通过特异性地抑制窦房结的  $I_f$  通道,进而减慢心率。SHIFT 研究显示伊伐布雷定使收缩性 HF 患者心血管死亡和 HF 恶化的相对风险降低 18%,患者左心室功能和生活质量均得到显著提高<sup>[27]</sup>。Soylu 等<sup>[28]</sup> 也证实伊伐布雷定可诱导 LVRR,并进一步表明这种效应可能与降低心率和减缓心脏不同步有关。除此之外, LVEF 升高发生于心室收缩不同步改善之后,提示电重构的改变先于结构重构。因此临床上会优先干预电重构,而在这方面伊伐布雷定是最佳的选择之一。

## 3.2 器械治疗诱导 LVRR

### 3.2.1 左心室辅助装置

左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)的原理是通过辅助泵将左心的血液引流到泵内再注入主动脉,部分或完全替代左心的泵血功能,从

而减轻左心室的负荷,实现逆重构。Yin 等<sup>[29]</sup>发现离心式与轴流式 LVAD 均可改善左心室的结构和功能,从而实现 LVRR。但有研究提示在使用 LVAD 的早期阶段心脏功能得到明显改善,而随着时间的延长心功能会出现减退<sup>[30]</sup>。因此,在达到 LVRR 效果和长时间使用 LVAD 导致心功能下降之间必须取得一个平衡。

### 3.2.2 CRT

利用心房及双心室起搏来纠正 HF 发生和发展过程中心脏同步收缩异常的过程称为 CRT。研究表明,CRT 不仅能有效改善 HF 患者的心脏同步收缩,增加心排量,提高患者生活质量,还可有效拮抗 HF 患者神经内分泌系统的过度激活<sup>[31]</sup>,提高 LVEF,实现 LVRR。虽 CRT 可改善 HF 患者的电重构和机械重构,但仍有约 30% 的 HF 患者对 CRT 无应答<sup>[32]</sup>。所以掌握 CRT 的适应证和评估影响 CRT 有效性的因素,对优化 CRT 后达到 LVRR 尤为重要<sup>[33]</sup>。另外,最近兴起的左心室多位点起搏被发现可显著降低 CRT 无应答的发生率,为此类患者的治疗指出新的方向。

### 3.2.3 心脏收缩力调节

心脏收缩力调节(cardiac contractility modulation, CCM)是指在心肌的绝对不应期内施加高强度电刺激来改善心脏的收缩功能。该刺激并不起搏心脏,但可通过增加细胞中钙内流来增强衰竭心肌的收缩能力。尽管临床数据相对有限,但动物和体内研究均证实 HF 患者被植入 CCM 器后可出现 LVRR<sup>[34-35]</sup>。在对比 CCM 和 CRT 治疗难治性 HF 的效果后,研究者观察到对于 QRS 波群轻度延长的 HF 患者,CCM 和 CRT 表现出相似的 LVRR 效应,但对于 QRS 波群非常宽的患者,CCM 的效果不如 CRT<sup>[36]</sup>。这说明 QRS 波群正常或轻度延长的患者在使用 CRT 存在无应答时,CCM 可作为补充治疗。

## 4 结语

LVRR 是衡量 HF 疗效的重要指标,也是 HF 预后的独立预测因子。随着药物和器械治疗的进展,HF 患者的预后在逐渐改善,LVRR 率也在逐渐增加。且最新的成像技术和生物标志物可帮助及早发现 LVRR,为 HF 的治疗带来积极的指导作用。但目前对 LVRR 的评定标准并未达成一致,对 LVRR 发生的确切机制也仍未完全明确。因此仍需不断研究其发生机制和评定标准,发现更新的治疗技术和提供更多治疗相关的循证医学证据,以期为诊断、治疗和预防 HF 开辟新的道路。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, et al. Reverse remodeling in dilated cardiomyopathy: insights and future perspectives[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018, 18:52-57.
- [3] Masè M, Merlo M, Vitrella G, et al. Left ventricular reverse remodeling prediction in non-ischemic cardiomyopathy: present and perspectives[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(11):771-773.
- [4] Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, et al. Left ventricular reverse remodeling in long-term (> 12 years) survivors with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(1):106-110.
- [5] Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(5):392-406.
- [6] Castrichini M, Manca P, Nuzzi V, et al. Sacubitril/valsartan induces global cardiac reverse remodeling in long-lasting heart failure with reduced ejection fraction: standard and advanced echocardiographic evidences[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):906.
- [7] Waring AA, Litwin SE. Redefining reverse remodeling: can echocardiography refine our ability to assess response to heart failure treatments[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(12):1277-1280.
- [8] Barison A, Aimo A, Ortalda A, et al. Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250:195-200.
- [9] 李燕, 黄凌波, 付兵, 等. 心脏磁共振 T1 Mapping 技术和 ECV 评估扩张型心肌病心肌纤维化应用分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2):185-189.
- [10] Kaufmann BA, Goetschalckx K, Min SY, et al. Improvement in left ventricular ejection fraction and reverse remodeling in elderly heart failure patients on intense NT-proBNP-guided therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191:286-293.
- [11] Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2):158-168.
- [12] Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: the ST2-R2 score[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:337-343.
- [13] Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(1):65-72.
- [14] Motiwala SR, Gaggin HK, Gandhi PU, et al. Concentrations of highly sensitive cardiac troponin-I predict poor cardiovascular outcomes and adverse remodeling in chronic heart failure[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2015, 8(3):164-172.
- [15] Zuern CS, Floss N, Mueller II, et al. Galectin-3 is associated with left ventricular reverse remodeling and outcome after percutaneous mitral valve repair[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 263:104-110.
- [16] Karatolos K, Chatzis G, Holzendorf V, et al. Galectin-3 as a predictor of left ventricular reverse remodeling in recent-onset dilated cardiomyopathy[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018:2958219.
- [17] Iwahana T, Okada S, Kanda M, et al. Novel myocardial markers GADD45G and NDUFS5 identified by RNA-sequencing predicts left ventricular reverse remodeling in advanced non-ischemic heart failure: a retrospective cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):116.
- [18] Ko T, Hatano M, Komuro I. Single-cell RNA-seq of human cardiomyocytes revealed DNA damage response as a novel predictor for therapeutic prognosis in heart failure patients with dilated cardiomyopathy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(4):S22-S23.
- [19] Shah R, Ziegler O, Yeri A, et al. MicroRNAs associated with reverse left

[1] 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

- ventricular remodeling in humans identify pathways of heart failure progression [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(2): e004278.
- [20] Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2072-2080.
- [21] Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, et al. Beta-blocker therapy induces ventricular resynchronization in dilated cardiomyopathy with narrow QRS complex [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 778-783.
- [22] Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators [J]. *Circulation*, 1993, 88(5 Pt 1): 2277-2283.
- [23] Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(5): 970-975.
- [24] Martens P, Belien H, Dupont M, et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(4): e12435.
- [25] Wang Y, Zhou R, Lu C, et al. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e012272.
- [26] Chan AK, Sanderson JE, Wang T, et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 591-596.
- [27] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 875-885.
- [28] Soylu K, Cerik IB, Aksan G, et al. Evaluation of ivabradine in left ventricular dyssynchrony and reverse remodeling in patients with chronic heart failure [J]. *J Arrhythm*, 2020, 36(4): 762-767.
- [29] Yin M, Wever-Pinzon O, Taleb I, et al. Reverse myocardial remodeling with centrifugal versus axial-flow left ventricular assist device in chronic heart failure patients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(4): S333.
- [30] Pham BN, Chaparro SV. Left ventricular assist device recovery; does duration of mechanical support matter? [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 237-244.
- [31] Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, et al. Papillary muscle dyssynchrony-mediated functional mitral regurgitation; mechanistic insights and modulation by cardiac resynchronization [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(9): 1728-1737.
- [32] Zhu H, Zou T, Zhong Y, et al. Prevention of non-response to cardiac resynchronization therapy: points to remember [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(2): 269-275.
- [33] 黄晓凤, 熊峰. 超声心动图在优化心脏再同步化治疗效果中的应用 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(6): 1043-1046.
- [34] Edelson JB, Genuardi MV, Santangeli P, et al. Cardiac contractility monitoring: an important therapy in the treatment of advanced heart failure [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(9): 81.
- [35] Patel PA, Nadarajah R, Ali N, et al. Cardiac contractility modulation for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(2): 217-226.
- [36] Zhang Q, Chan YS, Liang YJ, et al. Comparison of left ventricular reverse remodeling induced by cardiac contractility modulation and cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with different QRS durations [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3): 889-893.

收稿日期: 2020-10-20

(上接第 524 页)

- [24] 崔燕海, 杨向太, 黄美萍, 等. 成人先天性心脏病合并肺动脉高压患者的心脏磁共振评估 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2014, 20(5): 599-602.
- [25] Freed BH, Gombert-Maitland M, Chandra S, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14(1): 11.
- [26] Liu T, Pursnani A, Sharma UC, et al. Effect of the 2010 task force criteria on reclassification of cardiovascular magnetic resonance criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16(1): 47.
- [27] Lytrivi ID, Ko HH, Srivastava S, et al. Regional differences in right ventricular systolic function as determined by cine magnetic resonance imaging after infundibulotomy [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(7): 970-973.

收稿时间: 2020-12-23