

## 中间范围射血分数心力衰竭及其亚组研究进展

于婧<sup>1</sup> 王敬萍<sup>1,2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西省心血管病医院心内科, 山西 太原 030024)

**【摘要】** 2016 年 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南提出新的心力衰竭分型, 正式将左室射血分数 40%~49% 的人群命名为中间范围射血分数心力衰竭。目前针对这一人群的循证医学证据相对不足, 对于如何更好地治疗及改善预后仍存在不确定性。此外中间范围射血分数心力衰竭各亚组间具有异质性, 使用单一节点的射血分数值确定分类存在一定的局限性, 但相关前瞻性研究和临床试验较为匮乏。在整体基础上, 更深入地探索与研究各亚组特点, 有助于临床医生对中间范围射血分数心力衰竭患者制定针对性的治疗方案。

**【关键词】** 心力衰竭; 中间范围射血分数心力衰竭; 亚组; 异质性; 预后

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.009

## Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and Its Subgroups

YU Jing<sup>1</sup>, WANG Jingping<sup>1,2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi, China)

**【Abstract】** In 2016, the ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure has proposed a new classification of heart failure, officially naming people with ejection fraction between 40% and 49% as heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). At present, the evidence-based medicine for this population is relatively insufficient, and there is still uncertainty about how to better treat and improve the prognosis. In addition, there is heterogeneity among the subgroups of HFmrEF and the use of the ejection fraction value of a single node to determine the classification has some limits. However, related prospective studies and clinical trials are relatively inadequate. On the overall basis, more profound exploration and research of each subgroup characteristics could help clinicians to formulate targeted treatment plans.

**【Key words】** Heart failure; Heart failure with mid-range ejection fraction; Subgroup; Heterogeneity; Prognosis

作为各类心脏疾病的终末阶段, 心力衰竭(心衰)在全球范围内的发病率及再住院率居高不下, 带来极重的经济负担, 严重影响患者的生存质量。2016 年, 欧洲心脏病学会(ESC)发布新的心衰指南<sup>[1]</sup>, 首次提出中间范围射血分数心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)其左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为 40%~49% 这一概念。随着指南的发表, 致力于 HFmrEF 的研究迅速增长, 对这一新分类的认识也在不断加深。但整体而言, 现阶段针对这一人群的循证医学证据相对不足, 相关的临床特征及推荐治疗信息较少; 且根据单一节点射血分数(ejection fraction, EF)值进行分类也存在着一定争议。因此本文对现有的 HFmrEF 的流行病学、亚组分型、预后和治疗等方面的研究进展进行整

理综述。

### 1 HFmrEF 命名的由来及亚组分型

随着医疗科技的发展, 人们对心衰的认知也在不断地加深和改变。既往根据 LVEF 水平将心衰患者分为 EF 保留及降低的两类人群。在过去的试验中, 其 EF 临界值多源于经验共识, 分类标准并不统一, 绝大多数早期心衰试验局限于射血分数降低性心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)(LVEF < 40%)和射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)(LVEF ≥ 50%)的患者。2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南<sup>[2]</sup>将缺乏关注的 LVEF 41%~49% 的人群定义为边缘人群(临界 HFpEF)。2016 年, ESC 正式将 LVEF 40%~49% 的心衰命名为 HFmrEF<sup>[1]</sup>。2018 年

基金项目: 山西省心血管病医院科研激励计划(XYS20170103)

通信作者: 王敬萍, E-mail: whw919@sina.com

中国心衰诊断和治疗指南<sup>[3]</sup>对此进行更新,并采用了相同的分类方法。

HFmrEF 基于 LVEF 划分,而 LVEF 受多种因素的影响,如时间变化、心衰病因、合并症和药物方案等而处于动态变化状态:HFrfEF 可改善到 HFmrEF 和 HFpEF 水平,HFpEF 可恶化到 HFrfEF 和 HFmrEF 水平,同样 HFmrEF 也可向 HFrfEF 或 HFpEF 转变。根据 LVEF 的转变,HFmrEF 又可分为三个亚组:改善组(LVEF 从 <40% 改善到中间范围)、稳定组(LVEF 稳定在 40%~49%)及恶化组(LVEF 从 ≥50% 恶化到中间范围)。

LVEF 动态改变的特点可能使得根据单一节点的 EF 值确定分类存在一定的局限性。目前对 HFmrEF 亚组的研究相对不足,其亚组的提出有助于更深入地探索 HFmrEF 的特点,并且在临床实践中对患者进行连续的评估和监测可能更为重要,更有益于临床医生制定针对性和个性化的治疗方案。

## 2 流行病学及临床特征

根据美国 2013—2016 年 NHANES 的数据,全美估计有 620 万人患有心脏,这一数字将持续增加,预计到 2030 年全美心脏总人数将超过 800 万<sup>[4]</sup>。《中国心血管健康与疾病报告 2019》指出,现阶段中国心血管病现患人数为 3.30 亿,其中心衰患者约 890 万<sup>[5]</sup>。回顾一系列国内外心衰相关的临床研究发现,HFmrEF 占心衰患者总数的 17%~24%<sup>[6-10]</sup>,其许多临床特点如年龄、性别、心率和体质量指数等介于其他两类心衰类型之间;同时与 HFpEF 相比,HFmrEF 有更高的缺血病史<sup>[11-13]</sup>。韩国急性心衰注册中心的研究发现,HFmrEF 患者在 HFrfEF 和 HFpEF 之间表现出中等的流行病学特征,缺血性病因比例方面 HFrfEF 组(42.4%)和 HFmrEF 组(44.8%)均高于 HFpEF 组(21.7%)<sup>[12]</sup>。中国心衰注册中心的回顾性研究显示,HFmrEF 在既往心肌梗死、缺血性心脏病病因、抗血小板药使用、血管成形术或支架植入的比例明显更高<sup>[11]</sup>,这与一项汇集了 302 个临床中心试验结果的研究相似<sup>[13]</sup>。

此外,在针对 HFmrEF 亚组的研究中,美国的一项回顾性队列研究的 448 例入组 HFmrEF 患者中,35% 为改善组,15% 为稳定组,50% 为恶化组。其中恶化组的患者更有可能是女性,并且有接受过化学疗法的病史;改善组的患者更年轻,更有可能有慢性肾脏病史<sup>[14]</sup>。华盛顿大学心衰登记中心对 168 例 HFmrEF 患者的研究显示,改善组占比 73%,恶化组占比 17%,稳定组占比 10%。HFmrEF 改善组的冠状动脉疾病更多,HFmrEF 恶化组的高血压和舒张功能障碍更

多<sup>[15]</sup>,显示出 HFmrEF 不同亚组之间具有一定差异性。

## 3 EF 的转变及预后

综合国内外相关临床研究结果,在死亡率及其他主要不良心血管事件方面,尽管大多数研究倾向于 HFmrEF 患者介于 HFrfEF 和 HFpEF 之间<sup>[9,11-12]</sup>,但仍有不同的研究结果出现。中国心衰注册中心 HFmrEF 患者的 1 年全因死亡和心血管疾病死亡率介于其他二者之间;主要不良心血管事件发生率 HFrfEF 患者为 12.3%,HFmrEF 患者为 6.5%,HFpEF 患者为 2.9% ( $P < 0.001$ )<sup>[11]</sup>。与 ESC 心衰研究结果相似,HFmrEF 患者 1 年全因死亡率为 7.6%,HFrfEF 为 8.8%,HFpEF 为 6.3%<sup>[16]</sup>。韩国急性心衰注册中心对 5 374 例心衰患者住院期间 HFrfEF、HFmrEF 和 HFpEF 的全因住院死亡率的统计分别为 7.1%、3.6% 和 3.0%,但 3 年随访期间全因死亡率在 3 种不同的心衰类别之间无显著差异<sup>[12]</sup>。此外一项容纳 109 257 例患者的荟萃分析显示,作为一个单独的研究实体,虽然 HFmrEF 的临床特征介于其他两类之间,但全因和心血管死亡率最低(HFmrEF 26.8% vs HFrfEF 29.5% vs HFpEF 31.0%)<sup>[17]</sup>。

整个心衰病程中的 LVEF 处于不断的变化中,尤其在 HFmrEF 中更易观察到与预后相关的重要的 LVEF 双向转变<sup>[7,18]</sup>,对于 HFmrEF 总体预后结果的差异,不排除其各个亚组占比不同以及其各亚组间异质性而导致。如日本的一项大规模前瞻性观察性研究(CHART-2 研究)结果显示:1 年时 HFmrEF 过渡到 HFpEF 和 HFrfEF 的概率分别为 44% 和 16%,3 年时分别为 45% 和 21%。同时观察到在 1 年后由 HFmrEF 转为 HFrfEF 患者的死亡率增加,HFrfEF 在 1 年时转变为 HFpEF 或 HFmrEF 的患者比仍保留为 HFrfEF 患者的预后更好<sup>[7]</sup>。

根据 LVEF 的转变,HFmrEF 可分为改善、稳定及恶化三个亚组。而 HFmrEF 患者的临床结局与先前的 EF 水平密切相关<sup>[14,18-24]</sup>。美国的一项针对 448 例 HFmrEF 各亚组的研究发现:经过平均 2.24 年的随访后,与改善组相比,恶化组患者全因死亡率和住院的风险增加了 1.34 倍,心血管死亡率和心衰住院综合风险增加了 1.71 倍,而改善组患者和稳定组患者之间的结果无显著差异<sup>[14]</sup>,该研究结果提示既往 EF 变化也会影响 HFmrEF 患者的预后,并且可能是未来临床事件的重要决定因素。这与 Nadruz 等<sup>[19]</sup>的研究结果相似,该研究对 944 例有临床指征的心衰患者进行了心肺运动试验发现:从先前收缩功能降低恢复的患者(入院时 LVEF 为 40%~55%,既往 LVEF < 40%,HFm-recEF 患者)的死亡和复合终点风险低于 HFrfEF;

并且与稳定的 HFmrEF 相比,虽然二者具有相似的临床特征和运动耐量,但 HFm-recEF 预后更好。在更大样本的意大利的一项多中心心肺运动试验研究中也验证了该结论。该试验综合分析了 4 535 例 HFrEF 患者和 1 176 例由 HFrEF 恢复到 HFmrEF 的患者(rec-HFmrEF 患者)的数据后指出,rec-HFmrEF 组女性患病率较高,肺动脉收缩压、脑钠肽/N 末端脑钠肽前体、心房颤动和缺血性病因百分比比较低,相关心肺功能运动试验参数提示 rec-HFmrEF 组功能损害较低;生存分析显示,rec-HFmrEF 组 5 年心血管死亡率明显低于 HFrEF 组(5.2% vs 8.0%)<sup>[20]</sup>。类似的,Gu 等<sup>[21]</sup>针对心衰类别间转换的一项前瞻性观察队列研究也显示,改善了 LVEF 的心衰患者病死率最低。此外在关于年轻心肌梗死患者的长期预后与心衰恢复之间关系的研究中发现:在 1 724 例心肌梗死患者中,近 1/3 的年轻患者出现左心功能不全,其中 EF 恢复发生率 >40%,并且在 11.1 年的中位随访时间中观察到 EF 的恢复使全因死亡率降低了 88%,心血管疾病的死亡率降低了 90%<sup>[22]</sup>。不同分组的预后显著差异表明,在 LVEF 中等的患者中,LVEF 的恢复是预后较好的标志。此外,韩国急性心衰登记中心对 EF 下降的 HFpEF(入院时 LVEF ≥ 50%,1 年后 < 50%,HFdEF)的特点和转归进行了研究,在 4 年的随访中,HFdEF 患者的病死率明显高于持续 HFpEF 的患者,死亡风险增加了近两倍<sup>[23]</sup>。同时日本的一项前瞻性观察性研究<sup>[24]</sup>对 1 082 例 HFpEF 患者进行了 6 个月的随访发现,有 13% 的患者 LVEF 下降至 40%~49%,17% 的患者 LVEF < 40%。在 Kaplan-Meier 分析中,各组的不良心血管事件发生率随 LVEF 的恶化而逐渐升高,这表示 LVEF 变化的初步评估对于确定 HFpEF 患者的治疗和预测预后至关重要。

综合上述相关研究发现,尽管 HFmrEF 的整体预后倾向于介于 HFpEF 和 HFrEF 两类之间,但 HFmrEF 的三个亚组之间又有不同的预后特点。多项研究均表明 EF 的方向性变化可提供重要的预后参考价值。EF 的波动进一步增加了 HFmrEF 临床情况的复杂性,单一的分类可能过于笼统,无法准确地描述 HFmrEF 患者的临床特征及预后特点,将从 HFrEF 恢复到 HFmrEF 的患者、稳定在 HFmrEF 的患者及从 HFpEF 恶化到 HFmrEF 的患者区分开来,使用更详细的表型分析可能更有助于描述此类患者的特征,更好地识别 HFmrEF 中的高危患者并予以精准的治疗策略,使患者受益。

#### 4 治疗

目前对于 HFmrEF 患者的药物治疗仍在不断摸索

中。随着临床试验的开展,观察到此类患者在  $\beta$  受体阻滞剂、螺内酯、沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)和血管紧张素 II 受体阻滞剂中的治疗效益。Cleland 等<sup>[25]</sup>发表的一项荟萃分析显示  $\beta$  受体阻滞剂可改善 HFrEF 患者的预后,并且在 LVEF 40%~49% 的患者中也观察到了相似的治疗益处。然而在最近的瑞典心衰注册中心的研究中,通过 1.3 年(中位时间)的随访,并未观察到  $\beta$  受体阻滞剂对 HFmrEF 或 HFpEF 患者的预后改善<sup>[26]</sup>。在美国 TOPCAT 登记的 1 767 例 LVEF ≥ 45% 的患者的研究中发现:与安慰组相比,螺内酯可降低心血管死亡风险;并且相比于男性患者,螺内酯更能改善女性患者的预后<sup>[27]</sup>。PARAGON-HF 试验结果显示与缬沙坦组相比,LCZ696 使 HFpEF 患者(LVEF ≥ 45%)总的心衰住院率和心血管死亡风险降低了 13%,并在亚分析中观察到 EF 值 45%~57% 的患者以及女性患者中更明显的受益<sup>[28]</sup>。合并了 PARADIGM-HF 和 PARAGON-HF 数据的大型分析表明,与肾素-血管紧张素拮抗剂相比,EF 低于正常的患者,包括那些具有中段 EF 的心衰患者,可能会从 LCZ696 中受益<sup>[29]</sup>。在 7 598 例参加 CHARM 计划的患者中观察到坎地沙坦在 HFmrEF 中的治疗益处:在平均 2.9 年的随访期间,坎地沙坦显著降低了 LVEF < 50% 患者的心血管死亡风险及再发心衰住院风险<sup>[6]</sup>。

然而目前专门针对 HFmrEF 及其亚组的药物治疗研究相对缺乏。华盛顿大学心衰登记处登记的患者进行病例对照研究发现,尽管 HFmrEF 三个亚组之间接受类似的药物治疗,但相对于 HFmrEF 恶化的患者,HFmrEF 改善的患者的临床结局显著改善<sup>[15]</sup>,这提示 HFmrEF 各亚组对于治疗的反应不同,可能反映出潜在的病理生理学差异。Brann 等<sup>[14]</sup>的研究显示改善组的患者比其他亚组的患者更有可能接受血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 $\beta$  受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂,并接受植入型心律转复除颤器或心脏再同步化治疗,其改善组与恶化组的预后差异提示,对于 LVEF 从 > 50% 水平到恶化的这部分患者应采取更为积极的治疗方案。

#### 5 总结

HFmrEF 中包含了不同来源的患者,他们有不同的临床特征及预后特点,仅以单一 EF 为基础的心衰分类存在一定的局限性,EF 的双向变化可提供重要的预后参考价值,其改善组的预后改善提示对于 HF 患者 LVEF 恢复管理的重要性。对于恶化组,给予更积极的药物等支持治疗以期进一步改善预后及生活质量。目前仍需更多的病理生理学研究、前瞻性及回顾性分析数据,对 HFmrEF 进行更详细的表型分析,更深

入了解其亚组患者的临床特征,帮助临床上制定更精准的治疗方案。

### 参考文献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (8):891-975.
- [2] Yancy CW, 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-e239.
- [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.
- [4] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139 (10):e56-e528.
- [5] 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 摘要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (9):833-854.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Koh AS, Tay WT, Teng THK, 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Lyu S, Yu L, Tan H, et al. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with midrange ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19 (1):209.
- [12] 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.
- [13] Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (7):1139-1145.
- [14] Brann A, Janvanishstaporn S, Greenberg B, et al. 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.
- [15] 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.
- [16] Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (5):455-462.
- [17] Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J, et al. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction; a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5 (4):685-694.
- [18] Farré N, Lupon 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.
- [19] 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.
- [20] Magrì D, Piepoli M, Corrà U, et al. Cardiovascular death risk in recovered mid-range ejection fraction heart failure: insights from cardiopulmonary exercise test [J]. *J Card Fail*, 2020, 26 (11):932-943.
- [21] Gu J, Yin ZF, Zhang HL, et al. Characteristics and outcomes of transitions among heart failure categories; a prospective observational cohort study [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (2):616-625.
- [22] Colvin MM, Sutton NR. Left ventricular recovery in young patients with myocardial infarction; how much is enough? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (22):2816-2818.
- [23] Park JJ, Park CS, Mebazaa A, et al. Characteristics and outcomes of HFpEF with declining ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109 (2):225-234.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Fu EL, Uijl A, Dekker FW, et al. Association between  $\beta$ -blocker use and mortality/morbidity in patients with heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction and advanced chronic kidney disease [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13 (11):e007180.
- [27] Beldhuis IE, Myhre PL, Bristow M, et al. Spironolactone in patients with heart failure, preserved ejection fraction, and worsening renal function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (9):1211-1221.
- [28] Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2020, 142 (13):1236-1245.
- [29] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141 (5):352-361.

收稿日期:2021-06-16