

舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识

廖玉华¹ 杨杰孚² 张健³ 程翔¹ 谢明星¹ 李新立⁴
董吁钢⁵ 周京敏⁶ 伍伟锋⁷ 郭小梅⁸
等代表中国心肌炎心肌病协作组

【摘要】 心力衰竭(心衰)是一种异质性很强的复杂临床综合征,根据左室射血分数对心衰进行分类简便易行,但存在局限性。收缩性心衰(SHF)与舒张性心衰(DHF)病理生理机制不同,SHF应用神经激素拮抗剂治疗显著获益,DHF病理生理机制涉及系统性炎症、代谢紊乱、心外膜脂肪组织堆积、心肌微血管功能障碍、心肌纤维化等,DHF的有效治疗尚未明确。DHF诊断建议采用超声心动图提出的心功能诊断标准。目前DHF治疗策略包括对症治疗、探索性抗炎和抗代谢药物治疗。为了减少心衰再住院率,神经激素拮抗剂适用于大多数SHF合并DHF患者的治疗。

【关键词】 舒张性心力衰竭;病理生理;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.001

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** C

An expert consensus for diagnosis and treatment of diastolic heart failure

LIAO Yuhua¹ YANG Jiefu² ZHANG Jian³ CHENG Xiang¹
XIE Mingxing¹ LI Xinli⁴ DONG Yugang⁵
ZHOU Jingmin⁶ WU Weifeng⁷ GUO Xiaomei⁸

on behalf of China myocarditis and cardiomyopathy collaboration group

¹Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Department of Cardiology, Beijing Hospital; ³Department of Cardiology, Fuwai Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences; ⁴Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; ⁵Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; ⁶Department of Cardiology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University; ⁷Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University; ⁸Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

Summary Heart failure(HF) is a complex clinical syndrome with high heterogeneity, so the traditional classification of this disease, depending on left ventricular ejection fraction, might have some limitations, although it is easy to carry out. Nowadays, growing evidences showed that the underlying pathophysiological mechanism of diastolic heart failure (DHF) was probably differed from systolic heart failure (SHF). Neurohormone antagonists presented uncertain effects on DHF instead of remarkable efficacy in SHF patients. Various factors, including systemic inflammatory responses, metabolic disorders, epicardial adipose tissue accumulation, myocardial fibrosis, were currently indicated to participate in the development of DHF. It is recommended that the evaluation parameters of diastolic function by echocardiography are critical criteria for diagnosis of DHF. The treatment of DHF needs further exploration, especially in anti-inflammatory and antimetabolite agents, except for some symptomatic treatments. The neurohormone antagonists could be used for SHF combined with DHF patients to reduce their HF readmission rates.

Key words diastolic heart failure; pathophysiology; diagnosis; treatments

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

²北京医院心内科

³中国医学科学院阜外医院心内科

⁴南京医科大学第一附属医院心内科

⁵中山大学附属第一医院心内科

⁶复旦大学附属中山医院心内科

⁷广西医科大学第一附属医院心内科

⁸华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科

通信作者:廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com

1 前言

心力衰竭(心衰)异质性很强,由多种原因造成心脏结构和(或)功能异常,导致心室充盈或射血功能障碍,从而引起一系列复杂临床综合征。主要表现为呼吸困难、疲乏无力和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)。继2012年欧洲和2013年美国的心衰指南提出左心室射血分数(LVEF)心衰分类概念^[1-2],2016年欧洲指南将心衰分为射血分数降低的心衰(HFrEF)、射血分数保留的心衰(HFpEF)和射血分数中间值的心衰(HFmrEF)^[3]。HFrEF定义为LVEF \leq 40%,亦称为收缩性心衰(systolic heart failure, SHF),SHF应用神经激素拮抗剂治疗获益显著;HFpEF定义为LVEF \geq 50%,亦称为舒张性心衰(diastolic heart failure, DHF),目前DHF的有效治疗尚未明确^[2]。尽管不同国家心衰指南均采用LVEF心衰分类^[1-5],临床研究也广泛使用HFrEF、HFmrEF和HFpEF术语诊断心衰和进行分类治疗,为了尊重原文的表述,在撰写本共识过程中,保留了临床试验原文所用的HFrEF、HFmrEF和HFpEF术语。在本专家共识制定过程中,采用网络书面交流和讨论,避免与厂商产生利益冲突。

美国国家心血管数据注册登记(NCDR)实践创新与临床卓越(PINNACLE)注册登记分析了2008年5月1日至2016年6月30日第一次访视心衰患者1103386例(均有LVEF数据和年龄 \geq 18岁),其中HFrEF组36.1%(398228例)、HFmrEF组7.5%(82292例)、HFpEF组56.5%(622866例),与HFrEF组相比,HFpEF组的年龄偏大、女性及高血压更多、冠心病和心肌梗死(MI)更少,见表1^[6]。类似结果也出现在心衰随机临床试验(RCT)数据的Meta分析,与HFrEF试验组

相比,HFpEF试验组高龄、女性、合并高血压更多,MI更少,N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)平均水平更低,见表2^[7-12]。由此可见,两种数据分析的结果相吻合,从心衰患者的年龄、性别和基础心血管病的分布来看,HFpEF与HFrEF不是心衰渐进发展的关系。

欧洲42名专家共识认为,根据LVEF进行分类及管理过于简单,存在着明显的局限性,提出“连续心衰谱:超越射血分数分类”^[13]。2003年流行病学调查显示,中国35~74岁成人心衰患病率为0.9%^[5]。发达国家的心衰患病率为1.5%~2.0%, \geq 70岁人群患病率 \geq 10%。心衰患病率仍在持续增长,如何进行DHF的临床诊断?我们认为有必要重新梳理和探讨DHF的病因、病理生理、临床诊断和治疗策略。

2 DHF的病因及病理生理

2.1 DHF的病因

DHF常见于老年人(\geq 65岁)、绝经后女性、肥胖(BMI $>$ 30 kg/m²)、高血压、心房颤动(房颤)、糖尿病、微血管性心肌缺血等危险因素。DHF常见疾病:特异性心肌疾病包括肥厚型心肌病、心肌炎和慢性炎症性心肌病、自身免疫性疾病、非浸润和浸润性心肌病、特发性或获得性心内膜心肌纤维化、沉积性疾病、肌营养不良心肌病早期;罕见病因包括药物或重金属中毒性心肌病、放射性心肌损害、代谢性疾病^[14]。有研究显示,超过90%的心衰患者存在与LVEF无关的舒张功能障碍^[15]。LVEF \leq 40%和 \geq 50%的心衰患者均可能表现为心室收缩压降低、收缩和舒张纵向功能储备减少、心室收缩扭转减弱和延迟性心室舒张、运动时心搏量升高的减少^[16]。

表1 心衰患者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of heart failure patients

特征	HFrEF(EF \leq 40%) (316 628 例)	HFmrEF(EF 41~49%) (56 527 例)	HFpEF(EF \geq 50%) (324 387 例)
LVEF/%	29.6 \pm 8.4	45.0 \pm 1.9	60.2 \pm 6.7
年龄/岁	67.8 \pm 13.5	70.1 \pm 12.8	69.7 \pm 13.6
男/%	66.9	66.9	48.5
冠心病/%	63.5	70.1	55.5
心肌梗死/%	22.2	25.2	14.5
高血压/%	69.3	79.1	79.1
房颤/心房扑动/%	33.0	40.3	34.4
糖尿病(I或II)/%	25.9	30.0	25.7
外周动脉疾病/%	11.8	15.4	13.2
肾脏疾病/%	6.9	9.0	6.8
卒中/%	9.9	10.1	9.5

注:数据来自NCDR PINNACLE注册登记^[6]。

表 2 PARADIGM-HF 和 HFpEF 心衰终点事件的部分临床试验^[7-12]

Table 2 Outcome trials in heart failure with preserved ejection fraction and PARADIGM-HF

RCT 试验(发表时间)	PARADIGM-HF ^[7] (2014 年)	PARAGON-HF ^[8] (2019 年)	PEP-CHF ^[9] (2006 年)	CHARM-preserved ^[10] (2003 年)	I-PRESERVE ^[11] (2008 年)	TOPCAT ^[12] (2014 年)
研究药物	Sacubitril-Valsartan vs Enalapril	Sacubitril-Valsartan vs Valsarta	Perindopril vs Placebo	Candesartan vs Placebo	Irbesartan vs Placebo	Spirolactone vs Placebo
患者例数	4 187	2 407	424	1 514	2 067	1 722
平均年龄/岁	63.8±11.5	72.7±8.3	75(72~79)	67.2±11.1	72±7	68.7(61.0~76.4)
女性/例(%)	879(21.0)	1241(51.6)	54%	594(39.2)	1227(59.4)	888(51.6)
LVEF/%	29.6±6.1	57.6±7.8	65(56~66)	54.0±9.4)	59±9	56(51~62)
NT-proBNP/(pg·ml ⁻¹)	1 631(885~3 145)	904(475~1 596)	335(160~1 014)	—	360(139~987)	1 017(627~2 258)
高血压/例(%)	2 969(70.9)	2 304(95.7)	333(79)	984(65.0)	1 834(89)	—
心肌梗死/例(%)	1 818(43.4)	561(23.3)	116(27)	681(45.0)	487(24)	—
糖尿病/例(%)	1 451(34.7)	1 046(43.5)	88(21)	434(28.7)	570(28)	—
房颤/例(%)	1 517(36.2)	775(32.2)	—	439(29.0)	606(29)	—
随访时间/年	2.25	2.9	2.1	3.0	4.1	3.3
主要终点/例(%)	心血管死亡/心衰住院 914(21.8)	心衰住院/心血管死亡 894(12.8)	全因死亡/心衰住院 100(23.5)	心血管死亡/心衰住院 333(22.0)	全因死亡/心血管住院 742(35.9)	心血管死亡/心脏骤 停/心衰住院 320(18.6)
HR	0.80(0.73~0.87)	0.87(0.75~1.01)	0.92(0.70~1.21)	0.89(0.77~1.03)	0.95(0.86~1.05)	0.89(0.77~1.04)
P 值	<0.001	0.06	0.54	0.12	0.35	0.14

2.2 DHF 的病理生理

DHF 以左心室舒张末压升高为特征,表现为舒张末压容积曲线向上和向左的移动。传统的左心室舒张功能不全发生机制包括细胞内钙调控异常、 β 肾上腺素能受体脱敏、肌联蛋白的功能和结构异常、由于上调转化生长因子 β (TGF- β) 相关通路和基质金属蛋白酶活性紊乱引起心肌间质纤维化加剧^[17]。肺动脉高压合并 HFpEF 患者血浆 C 端前内皮素-1(CT-proET-1)和中段前肾上腺髓质素(MR-proADM)水平升高,展现了内皮素和肾上腺髓质素激活的神经激素通路^[18]。神经激素系统的激活在 DHF 发病机制中发挥部分作用。

近年来,慢性系统性炎症或代谢紊乱引起心外膜脂肪组织(EAT)的炎症机制受到关注,EAT 具有不同于其他内脏脂肪储存的特性^[19]。在健康状态下,心外膜与其壁下心肌有着通畅的微循环,产生滋养心脏的细胞因子。在慢性炎症性疾病(尤其是炎症引起的 HFpEF),心外膜成为脂肪生成紊乱的场所,分泌促炎症的脂肪细胞因子,引起心房和心室纤维化。因此,具有 HFpEF 风险的患者,促进心外膜脂肪细胞聚积或炎症的药物可以导致心衰,而改善 EAT 致炎症的治疗可以降低心衰风险。EAT 是一个系统性炎症和代谢性疾病不良反应在心脏的换能器,是干预治疗的重要靶点^[19-20],EAT 是 DHF 重要的病理生理机制之一。而左心室舒张功能异常患者循环 IgG1 和 IgG3 升高,则提示免疫应答在 DHF 患者中存在^[21]。

DHF 患者微血管功能障碍表现为冠状动脉(冠脉)血流储备异常,心室-动脉僵硬是 DHF 病理生理的重要部分,心室僵硬表现为低收缩和低搏出量,可以理解为能源利用效率低下^[20]。动脉僵硬增加心脏后负荷和减少舒张期冠脉血流灌注,有效的动脉弹性(Ea)反映动脉僵硬,二尖瓣 E/e' 比率

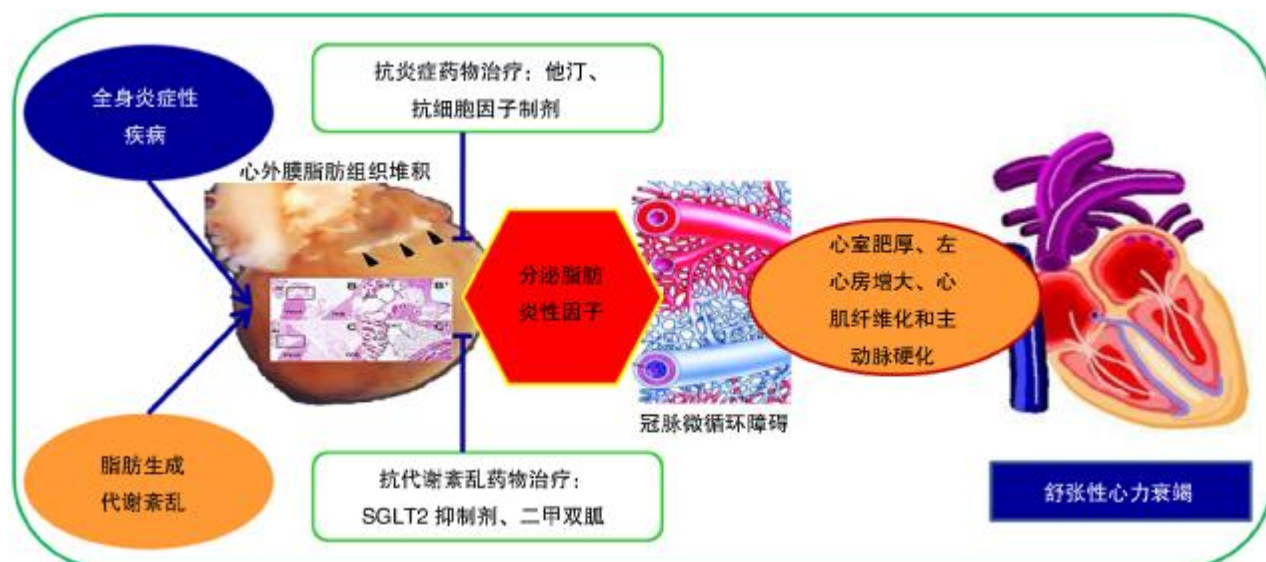
反映心室僵硬。老年 DHF 患者随着年龄增加,生理储备能力减少。

左心房扩大是左心室充盈压缓慢增加的标志,升高的左心室舒张末压导致左心房压增加、肺静脉压和肺动脉压增加,毛细血管后肺动脉高压定义为平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和肺毛细血管楔嵌压(PCWP) > 15 mmHg,大约 30% 的 DHF 患者会有肺动脉高压^[17]。肥厚型心肌病、主动脉瓣狭窄、高血压病以及可逆性心肌缺血均存在心肌舒张功能异常,其机制是心脏舒张功能受损、心室舒张末期压力-容积曲线左移,继而导致心室充盈障碍。

DHF 的主要生物学过程包括系统性炎症、心外膜脂肪组织堆积、脂肪细胞分泌炎症细胞因子、冠脉微循环血管稀薄、心肌纤维化和血管硬化,导致左心室损伤和主动脉扩张(尤其是伴有肾功能损害和钠潴留时),尽管 LVEF 相对保持不变,仍可以引起心脏充盈压升高和劳力性呼吸困难^[22],见图 1。

2.3 DHF 与 SHF 病因及病理生理的比较

DHF 和 SHF 患者的肌联蛋白低磷酸化相关的心肌细胞被动硬度增加^[23]。心衰时动脉充盈不足可以触发神经激素过度激活,SOLVD 试验 SHF ($\leq 45\%$)患者基线血浆去甲肾上腺素(PNE)、血浆肾素活性(PRA)、血浆心房利钠肽(ANF)和血浆精氨酸加压素(AVP)均升高,而 PRA 和 AVP 在 DHF(LVEF $> 45\%$)患者中升高^[24]。最新研究发现肌交感神经传输在 HFrEF、HFmrEF 和 HFpEF 患者中都增加,神经激素过度激活存在于心衰所有表型,LVEF 谱的低端神经激素活性最高,而高端神经激素活性最低^[25]。因此,SHF 和 DHF 的病理生理既有共性,也有差异,见表 3。



注:心脏病理图片引自 Yukiko Yamaguchi, PNAS, 2015, 112(7):2070—2075.

图 1 DHF 发病机制: EAT 和炎症的作用与潜在治疗策略

Figure 1 Role for EAT expansion and inflammation in the pathogenesis and potential treatment of DHF

表 3 DHF 与 SHF 的病理生理差异

Table 3 Pathophysiological differences between DHF and SHF

	DHF	SHF
心衰病理生理特征	心室舒张末压升高	心输出量降低
心脏重构	左心室肥厚、左心房扩大	左心室肥厚或心室扩大、心室壁运动幅度降低
心肌损伤因素	心肌缺血、冠脉微血管功能障碍、肥厚型心肌病	急性心肌梗死、急性心肌炎、心肌缺血、扩张型心肌病
心脏负荷因素	高血压、主动脉瓣狭窄、动脉硬化	高血压、心脏瓣膜病、心动过速
心室功能障碍	心室舒张功能降低的发生机制包括细胞内钙调控异常、 β 肾上腺素能受体脱敏、肌联蛋白功能和结构异常、上调 TGF- β 相关通路和基质金属蛋白酶活性紊乱引起心肌间质纤维化加剧 ^[17]	心室收缩功能降低的发生机制包括心肌损害、心肌细胞发生能量代谢障碍、收缩蛋白改变、调节蛋白异常、兴奋-收缩耦联障碍与钙运转失常,以适应心衰的代偿机制 ^[23]
神经激素系统异常激活	SNS \uparrow 、ANP \uparrow 、CT-proET-1 \uparrow 、MR-proADM \uparrow 、PH 合并 DHF 时内皮素和肾上腺髓质素异常激活 ^[18]	SHF 时三大神经激素系统异常激活 SNS \uparrow 、RAAS \uparrow 、NPS \uparrow ^[24-26]
免疫系统或代谢系统异常	DHF 主要生物学过程包括广泛的慢性系统性炎症或代谢紊乱引起 EAT 堆积和分泌脂肪细胞因子,炎症引起冠脉微血管功能障碍和其室壁下的心肌纤维化,导致左心室损伤和主动脉扩张,尤其是伴随有肾功能损害和钠潴留时,尽管 LVEF 相对保持不变,引起心脏充盈压升高和劳力性呼吸困难; DHF 患者循环 IgG1 和 IgG3 也升高 ^[19-22]	急性心肌损伤后机体免疫系统被激活,表现为 Th 亚群(Th1/Th2、Th17/Treg)功能失衡,组织特异性 T 细胞浸润心肌,产生大量细胞因子介导心室重构和心衰恶化。心肌 IgG 沉积和免疫细胞浸润增加,循环 IgG1 和 IgG3 升高,调节 B 细胞减少,提示抗体介导免疫应答导致心脏重构。缺血心肌细胞自分泌 TNF- α 等细胞因子介导心肌细胞凋亡 ^[27-30]

3 DHF 的临床诊断

SHF 和 DHF 在心衰患者可以并存, SHF 和 DHF 是心脏功能的病理生理分类。扩张型心肌病(DCM)是典型 SHF 的模型,《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》的诊断标准是根据心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据设立的;超声心动图诊断强调心室扩大和左心室壁运动弥漫性减弱,为了量

化也采用 EF 等参数,左室收缩功能下降:LVEF $<$ 45%,左室短轴缩短率(LVFS) $<$ 25%;合并有右室收缩功能下降时,三尖瓣环位移距离(TAPSE) $<$ 1.7 cm、右室面积变化率(FACS) $<$ 35%^[31], DCM 患者由于心肌纤维化,可合并心室舒张功能障碍。澳大利亚国家心脏基金会、澳大利亚和新西兰心脏学会《心力衰竭管理指南》的分类根据 LVEF 值分

为 HFrEF < 50% 和 HFpEF ≥ 50%, 不将 HFmrEF 单列^[32]。

3.1 DHF 临床诊断主要依据

3.1.1 临床表现

心衰的症状和(或)体征:呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)。

合并疾病的病史:老年人(≥65岁)、绝经后女性、肥胖(BMI > 30 kg/m²)、高血压、房颤、糖尿病、微血管性心肌缺血、肥厚型心肌病、系统性炎症性疾病和代谢性疾病等。

注:微血管性心肌缺血的诊断:典型劳力性心绞痛、运动或静息心肌缺血证据(ST段压低)、无创或有创性影像技术测量的冠脉血流储备(CFR) < 2.0、冠脉影像没有明显心外膜下冠脉狭窄(<20%)、排除非心源性胸痛和其他心脏疾病。

3.1.2 心电图异常

左心室肥厚(sokolov-lyon index ≥ 3.5 mV),左心房扩大,心房颤动。

3.1.3 超声心动图诊断心脏舒张功能异常的参考标准

DHF 患者可应用以下流程评价左室舒张功能并对其分级^[14],超声评估参数主要包括:

①e'速度(e' velocity):组织多普勒(TDI)显示左室侧壁侧和室间隔侧的二尖瓣环运动频谱,分别测量间隔侧或侧壁侧 e',间隔侧 e' < 7cm/s 或侧壁侧 e' < 10 cm/s 提示异常;

注:二尖瓣环运动早期舒张速度 e' 的主要决定因素是左心室松弛。

②平均室间隔-侧壁 E/e' 比值(average septal-lateral E/e' ratio, AS-L E/e' ratio):TDI 显示左室侧壁侧和室间隔侧二尖瓣环运动频谱,分别测量间隔侧和侧壁侧 e',取二者平均值 AS-Le',脉冲多普勒显示二尖瓣口血流频谱,测量 E 峰,得到 AS-LE/e' 比值,AS-L E/e' ≥ 15 提示异常;

注:二尖瓣 E/e' 比值与左心室僵硬度和纤维化相关,E/e' 比值可用来估测左心室充盈压。

③三尖瓣反流峰值速度(tricuspid regurgitation peak velocity, TRPV):连续多普勒显示三尖瓣反流频谱,测量反流峰值速度,TRPV > 2.8 m/s 提示异常;

注:TRPV > 2.8 m/s 提示增加收缩期肺动脉压和左心室舒张功能障碍。

④左心房容积指数(left atrial volume index, LAVI):收缩末期双平面 Simpson's 法测量左心房容积,LAVI = 左心房容积/体表面积,体表面积(m²) = 0.0061 × 身高(cm) + 0.0128 × 体重(kg) - 0.1529,LAVI > 34 ml/m² 提示异常;

注:左心房容积反映左室充盈压升高随着时间变化产生的累积效应。左心房容积增加是死亡、心衰、房颤和缺血性卒中的独立预测因子。

⑤二尖瓣 E/A 比值(mitral E/A ratio):左室舒张功能异常患者需要进一步评估二尖瓣 E/A 比值,进行左室舒张功能分级,见表 4。E/A 比值 ≤ 0.8 而 E 峰 ≤ 50 cm/s,提示左室舒张功能减低 I 级;E/A 比值 > 2,提示左室舒张功能减低 III 级。而二尖瓣 E/A 比值 ≤ 0.8 而 E 峰 > 50 cm/s,或 E/A 比值在 0.8~2.0 之间的患者,需要结合②③④这 3 个参数进行评估。

3.1.4 利钠肽升高的评价标准^[14]

主要标准:NT-proBNP > 220 pg/ml;或 BNP > 80 pg/ml(窦性心律);

主要标准:NT-proBNP > 660 pg/ml;或 BNP > 240 pg/ml(房颤);

次要标准:NT-proBNP 125~220 pg/ml;或 BNP 35~80 pg/ml(窦性心律);

次要标准:NT-proBNP 375~660 pg/ml;或 BNP 105~240 pg/ml(房颤)。

3.1.5 生物标志物异常

依据医院的医疗条件,建议开展 DHF 生物标志物的研究与临床检测。

炎症因子:hs-CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α。

代谢因子:采用心脏磁共振四腔心平面测量检测心外膜房室沟处的 EAT 厚度,或胸部 CT 测量 EAT 总量。

纤维化因子:采用心脏磁共振 T1 mapping 成像、ECV mapping 成像和 LGE 技术定量评估心肌纤维化,检测血浆 sST2、TGF-β。

3.1.6 心脏磁共振

应考虑采用延迟钆增强(late gadolinium enhancement, LGE mapping)成像,以鉴别缺血性与非缺血性心肌损害;LGE 和细胞外体积分数(extracellular volume fraction, ECV mapping)成像或 T1-mapping 成像是定量评估心肌纤维化的首选影像检测方法^[14]。心脏磁共振(CMR)四腔心平面测量左房室沟 EAT 的厚度。

3.1.7 心肺运动试验

峰值 VO₂ < 14 ml · min⁻¹ · kg⁻¹,若 VO₂ > 20 ml · min⁻¹ · kg⁻¹ 需寻找其他呼吸困难原因^[17]。

3.1.8 右心导管检查

PCWP > 15 mmHg(静息)和 > 25 mmHg(运动)^[17]。

3.2 DHF 临床诊断的路径

①患者有心衰的症状体征和合并疾病的病史,并完善原发疾病的临床诊断,包括心血管疾病、系统性炎症性疾病和代谢性疾病。

②对患者进行超声心动图和利钠肽检测;超声心动图左心室舒张功能指标和 NT-proBNP 指标作为评估 DHF 的主要依据,建立诊断 DHF 的评分系

统(图 2),该评分系统的评分 ≥ 5 分诊断为 DHF;2~4 分诊断为左室舒张功能异常,需进一步行血流动力学检测评价,包括心导管检测左心室舒张末压(LVEDP ≥ 16 mmHg)或右心导管 PCWP 检测,或心肺运动试验。

③对患者进行心电图和生物标志物检测;生物标志物包括炎症因子、代谢因子(CMR;四腔心平面测量左房室沟 EAT 的厚度)、纤维化因子(CMR;ECV mapping+LGE 技术定量评估心肌纤维化),完成心电学诊断和生物学诊断,有助于认识 DHF 的病理生理机制。DHF 的诊断路径见图 3。

④对患者进行左心室舒张功能分级;采用超声心功能分级,见表 4。

4 DHF 的治疗策略

DHF 和 SHF 均具有独特的病理生理学变化,两类心衰的治疗方法不完全相同。神经激素异常

功能指标	形态指标	生物标志物
主 ①二尖瓣E/A < 7cm/s或 ②左室舒张末压 < 10cm/s	③LAVI > 34 ml/m ² (窦律) LAVI > 40 ml/m ² (房颤)	④NT-proBNP > 220 pg/ml; 或BNP > 80 pg/ml (窦律)
重 ⑤AS-L E/e' ≥ 15		NT-proBNP > 660 pg/ml; 或BNP > 240 pg/ml (房颤)
标 ⑥TRPV > 2.8m/s		
次 AS-L E/e' 9~14	LAVI 29~34 ml/m ² [窦律] LAVI 34~40 ml/m ² [房颤]	NT-proBNP 125~220 pg/ml; 或BNP 35~80 pg/ml (窦律)
要		NT-proBNP 375~660 pg/ml; 或BNP 105~240 pg/ml (房颤)
准		

图 2 超声心动图和利钠肽诊断 DHF 的检查和评分系统
Figure 2 Echocardiographic and natriuretic peptide diastolic heart failure workup and scoring system

注:DHF 评分系统包含功能、形态和生物标志物 3 个项目;在每个项目中,1 个主要标准得 2 分,每个项目最多 2 分;1 个次要标准得 1 分;评分 ≥ 5 分诊断为 DHF;2~4 分诊断为左室舒张功能异常。

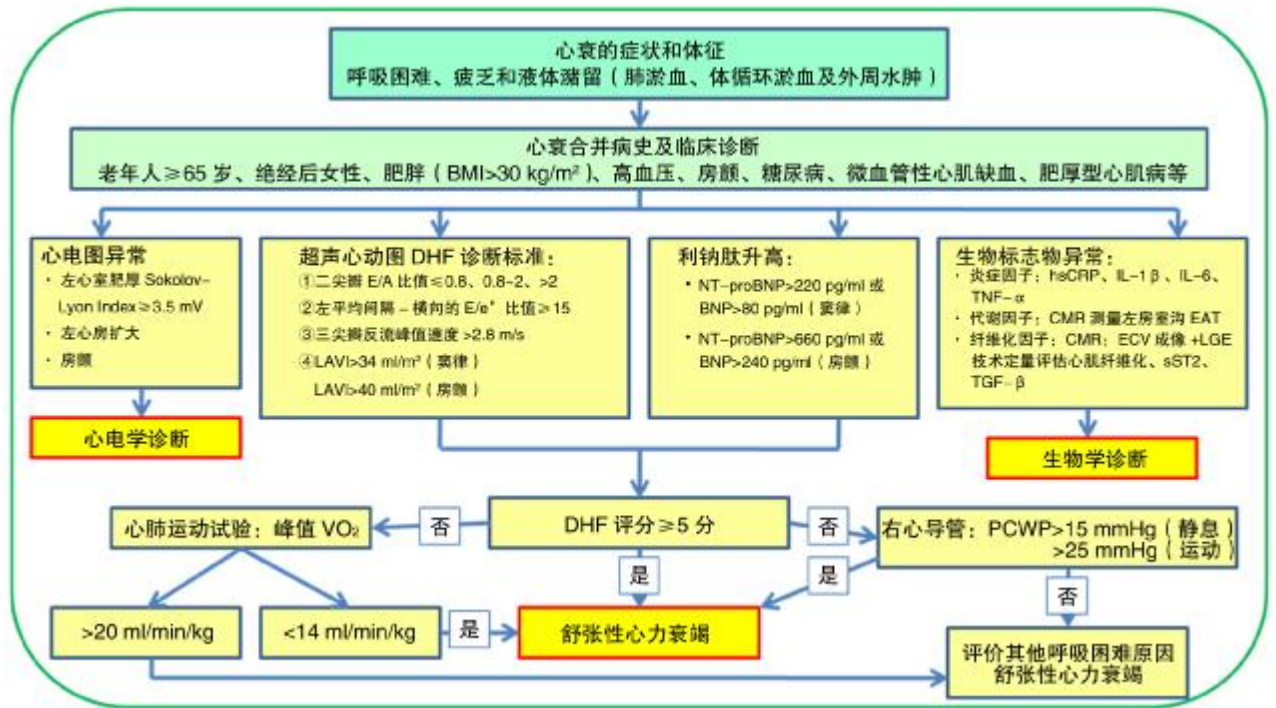


图 3 DHF 的诊断路径

Figure 3 Diagnostic approach to DHF

表 4 左心室舒张功能分级(超声心功能分级)

Table 4 Left ventricular diastolic function grading(echocardiographic classification of cardiac function)

项目	正常	I 级	II 级	III 级
二尖瓣 E/A 比值(mitral E/A ratio)	≥ 0.8	≤ 0.8	0.8~2	> 2
平均室间隔-侧壁的 E/e' 比值(AS-L E/e' ratio)	< 10	< 10	10~14	≥ 15
三尖瓣反流最大流速(TRPV)/(m·s ⁻¹)	< 2.8	< 2.8	> 2.8	> 2.8
左心房容积指数(LAVI)/(ml·m ⁻²)	< 29	< 29	29~34	> 34 (窦性心律) > 40 (房颤)

激活驱动心室重构和 SHF 的进程,神经激素拮抗剂治疗 SHF 非常有效。DHF 的心衰治疗方法包括对症治疗和针对病理生理学的探索性治疗。

4.1 DHF 的对症治疗^[5]

(1)纠正液体潴留:利尿剂可缓解肺淤血和外周水肿症状,但不宜过度,以免前负荷过度降低而致低血压。

(2)逆转左室肥厚:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂等治疗,可以逆转左室肥厚,改善心室舒张功能。 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂可以松弛心肌,维拉帕米或地尔硫卓有益于肥厚型心肌病治疗。然而, HFpEF 临床试验未能证实 ACEI、ARB 和 β 受体阻滞剂等治疗改善 HFpEF 患者预后和降低心血管病死率。

(3)积极控制高血压:DHF 患者血压目标 < 130/80 mmHg。

(4)冠心病血运重建治疗:由于心肌缺血可以损害心室的舒张功能,冠心病患者若有症状性或可证实的心肌缺血,应考虑冠脉血运重建。

(5)控制房颤心率和节律:心动过速时舒张期充盈时间缩短,心搏量降低。建议:①慢性房颤应控制心室率;②房颤转复并维持窦性心律可能有益。房颤患者参照指南进行抗凝治疗。

(6)其他:①积极治疗糖尿病和控制血糖,肥胖者要减轻体重。②不宜使用地高辛,若同时合并有 SHF,地高辛使用原则参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》进行;合并快速性房颤患者可以加用地高辛,减慢房颤心室率。

4.2 DHF 针对病理生理学的探索性治疗(药理学治疗)

4.2.1 抗炎症药物治疗

抗炎症药物(例如他汀类药物和抗细胞因子制剂)能改善 EAT 功能紊乱^[20],见图 1。他汀类药物表现出改善心房肌病的发展(包括实验和临床研究),在 RCT 研究中,他汀减少新发房颤和复发房颤,降低 HFpEF 中心衰风险;但是在 HFrEF 没有获益。抗细胞因子制剂治疗 HFpEF 心衰患者具有预防心衰的作用,但是对 HFrEF 心衰患者则带来不利作用。

(1)他汀类药物

共识推荐:他汀具有抗炎症作用,通过降低胆固醇合成的中间产物甲羟戊酸,抑制急性心肌梗死(AMI)患者 Th1 细胞活性^[33]。他汀具有代谢调节作用,一项观察性研究 420 例绝经后女性,平均年龄(65±6)岁,随机接受阿托伐他汀 80 mg/d 或普伐他汀 40 mg/d,患者基线 EAT 亨氏单位(EAT-HUs)显著高于皮下脂肪(SubQ-HUs)[(-89.4±24.0) HU : (-123.3±30.4) HU, $P < 0.001$],

1 年后复查胸部 CT,全体患者他汀治疗后 EAT-HUs 值显著减少[(-5.4±29.7) HU, $P < 0.001$],但阿托伐他汀和普伐他汀没有显著差异[(-6.35±31) HU : (-4.55±28) HU, $P = 0.55$],EAT-HUs 变化与总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、冠脉钙化和 EAT 容积的变化没有相关性;他汀治疗对 EAT 正面效应和对 SubQ 中性效应,揭示他汀通过减少细胞、血管或炎症,诱导降低 EAT 代谢活性^[34]。本共识建议 DHF 或合并高胆固醇血症患者可以积极应用他汀治疗。

(2)卡纳基努单抗(Canakinumab)

共识推荐:CANTOS 试验随机 10 061 例先前心肌梗死和高 CRP 的患者采用卡纳基努单抗或安慰剂治疗,随访中位数 3.7 年,385 例由于心衰住院,卡纳基努单抗剂量依赖性减少心衰住院和复合终点、心衰住院或心衰死亡^[35],在 CANTOS 研究亚组 2 173 例(21.6%)心衰患者的研究中观察到了类似的结果^[36]。欧洲专家共识组认为这些心衰研究结果可以作为假设生成,由于卡纳基努单抗价格昂贵和主要获益的缺乏,限制了其使用^[37]。本共识同意欧洲专家共识的推荐。

4.2.2 抗代谢紊乱药物治疗

几个抗高血糖药物也减少 EAT 和炎症,但这个益处可以被药物引起钠潴留和神经激素激活的不良反应抵消^[20],见图 1。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂改善实验动物模型的房颤和 HFpEF,但其正性变力和变时效应可以恶化 HFrEF 的心衰;二甲双胍和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂减轻 EAT 功能异常和降低房颤和 HFpEF 的风险,有促进 HFrEF 心肌细胞存活的额外作用。

(1)SGLT2 抑制剂

共识推荐:SGLT2 抑制剂降低 EAT 功能异常和改善 SHF 和 DHF 的临床试验结果倍受关注^[20]。EMPA-REG OUTCOME 试验在 2 型糖尿病合并心血管疾病患者中比较恩格列净(Empagliflozin)与安慰剂的疗效,恩格列净降低全因死亡风险 30%、心血管死亡风险 38% 和心衰住院 35%^[38]。CREDESCENCE 试验在 2 型糖尿病合并慢性肾脏病(CKD)患者中比较卡格列净(Canagliflozin)与安慰剂的疗效,卡格列净降低心衰住院 39%、心血管死亡 22%^[39]。DAPA-HF 试验在 LVEF < 40%、NYHA 分级 II ~ IV 级的心衰患者中比较达格列净(Dapagliflozin)与安慰剂的疗效,达格列净降低心衰恶化住院或心血管死亡复合终点 26%、心衰恶化风险 30%、心血管死亡风险 18% 和全因死亡风险 17%,该结果在糖尿病和非糖尿病患者中类似^[40]。正在进行的 EMPEROR-Preserved 试验在 HFpEF(EF > 40%)伴和不伴 2 型糖尿病患者中评价恩格列净对肾功能、心血管死亡、全因死亡和再

住院等事件的影响,也将评估 HFpEF 心衰发生发展的生物标志物^[21]。本共识认为,尽管 SGLT2 抑制剂改善 DHF 的临床试验还没有揭晓,SGLT2 抑制剂降低 EAT 功能异常^[20],针对 DHF 的病理生理机制,而且 2 型糖尿病也是 DHF 的重要危险因素,因此 SGLT2 抑制剂可能成为治疗 DHF 的新型药物。

(2)二甲双胍(Metformin)

共识推荐:二甲双胍单药和安慰剂治疗 40 例 2 型糖尿病患者,应用超声心动图测量 EAT 厚度,二甲双胍治疗 3 个月显著减少 EAT 厚度[EAT₀=(5.07±1.33) mm,EAT₃=(4.76±1.32) mm; $P<0.001$],显著降低 BMI[BMI₀=(28.27±2.71),BMI₃=(27.29±2.10); $P<0.0001$]^[41]。二甲双胍能够刺激 AMP 激活蛋白激酶和抑制核因子 κ B (NF- κ B),具有抗炎症作用,已经广泛推荐用于系统性炎症疾病治疗,包括类风湿性关节炎、牛皮癣、慢性病毒性肝炎、炎症性肠病。重要的是二甲双胍促进脂联素的作用及抑制炎症、减少心外膜脂肪分泌炎症细胞因子^[20]。研究发现二甲双胍可预防微血管紊乱和心肌纤维化、改善心房电异常和心室重构。观察性临床研究证明该药预防微循环损伤、改善舒张功能、减少房颤和心衰风险、降低心衰死亡风险^[20]。本共识建议,2 型糖尿病或肥胖患者可优先选择二甲双胍治疗,但是仍需要 RCT 研究证实二甲双胍治疗 DHF 的临床获益。

4.2.3 神经激素拮抗剂的再议

由于两类心衰病理生理机制的不同,SHF 和 DHF 可以在心衰患者中并存,DHF 患者左心室壁厚和心肌纤维化,应用神经激素拮抗剂治疗也可以发挥部分作用。

(1)沙库巴曲-缬沙坦(Sacubitril-valsartan)

共识推荐:欧洲专家共识推荐沙库巴曲-缬沙坦替代 ACEI/ARB,用以降低接受优化心衰药物治疗后仍然有症状、非卧床、HF_rEF 心衰患者的心衰入院和死亡风险^[37]。PARAGON-HF 试验显示沙库巴曲-缬沙坦未能显著降低 LVEF $\geq 45\%$ 心衰患者的心衰住院和心血管死亡的主要终点($P=0.06$),也没有显著降低心衰住院风险;亚组分析显示 LVEF $\leq 57\%$ 患者主要终点降低 22% ($P=0.03$),女性患者风险降低 27% ($P<0.006$)^[8]。本共识建议,DHF 治疗重点是改善其主要病理生理变化,在 SHF 心衰合并心室舒张功能障碍的患者中可以给予沙库巴曲-缬沙坦治疗,减少心衰住院率和心血管死亡风险。

(2) β 受体阻滞剂(Beta-blockers)

共识推荐:欧洲专家共识推荐,为了降低全因死亡和心血管死亡风险,可以考虑用在非卧床、有症状、窦性心律的 HF_{mr}EF 患者中使用 β 受体阻

滞剂^[37]。11 项心衰临床试验荟萃分析显示 β 受体阻滞剂降低 LVEF 40%~49% 窦性心律患者的绝对心血管死亡率 4.7% (NNT=21,随访中位数 1.3 年)^[42]。本共识同意欧洲专家共识的推荐。

(3)坎地沙坦(Candesartan)

共识推荐:欧洲专家共识推荐,为了降低心衰住院和心血管死亡风险,可以考虑在非卧床、有症状的 HF_{mr}EF 患者中使用坎地沙坦^[37]。CHARM 研究汇总数据的事后分析显示坎地沙坦能降低 LVEF 40%~49% 患者心血管死亡和心衰住院风险、心衰首次住院风险和心衰反复住院风险^[43]。本共识同意欧洲专家共识的推荐。

(4)螺内酯(Spironolactone)

共识推荐:欧洲专家共识推荐,为了降低心血管死亡和心衰住院风险,可以考虑在非卧床、有症状、没有禁忌证的 HF_{mr}EF 患者中使用螺内酯^[37]。TOPCAT 研究的事后分析显示,螺内酯降低 LVEF 40%~49% 患者的主要终点风险(心血管死亡、心衰住院或复苏性猝死),螺内酯在 LVEF 较低时疗效更好^[44]。本共识同意欧洲专家共识的推荐。

5 DHF 诊断和治疗专家共识的要点

①心衰是一种异质性很强的复杂临床综合征,其疾病进展与心脏结构和功能的动态演变有关,由于 DHF 与 SHF 的病理生理机制不同,共识推荐重新回归 DHF 和 SHF 的分类,DHF 较 HF_pEF 更为精准。

②共识推荐超声心动图测量左心室舒张功能指标和利钠肽升高是诊断 DHF 的主要依据,CMR 测量 EAT 的厚度是 DHF 发病的重要代谢因子。

③DHF 对症治疗和探索性治疗,共识推荐改善系统性炎症、EAT 堆积的探索性治疗,有利于 DHF 的早期治疗和预防,如他汀类药物、SGLT2 抑制剂、二甲双胍。

④为了减少心衰住院,共识推荐神经激素拮抗剂治疗大多数 SHF 合并心室舒张功能障碍患者。

专家组成员(按参加单位排序):1. 廖玉华、袁璟、程翔、汪朝晖、余森、谢明星、杨亚利、史河水(华中科技大学同济医学院附属协和医院);2. 杨杰孚、王华(北京医院);3. 张健(中国医学科学院阜外医院);4. 李新立、徐东杰(南京医科大学第一附属医院);5. 董吁钢(中山大学附属第一医院);6. 周京敏、陈瑞珍(复旦大学附属中山医院);7. 伍伟锋(广西医科大学第一附属医院);8. 郭小梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院);9. 金玮(上海交通大学附属瑞金医院);10. 田庄(北京协和医院);11. 董蔚(中国人民解放军总医院);12. 黎励文(广东省人民医院);13. 张庆(四川大学华西医院);14. 孔洪(四川省人民医院);15. 王江(中国人民解放军陆军

军医大学新桥医院);16.白玲、田刚(西安交通大学附属第一医院);17.魏瑾(西安交通大学附属第二医院);18.田野、赵德超(哈尔滨医科大学附属第一医院);19.张瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院);21.余再新(中南大学湘雅医院);21.刘金秋、刘莹(大连医科大学附属第一医院);22.万静(武汉大学中南医院);23.苑海涛(山东省立医院);24.张金盈(郑州大学第一附属医院);25.李萍(南昌大学第二附属医院)。

秘书组成员:袁璟、杨亚利(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科和超声科)

利益冲突:无。

参考文献

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, 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 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(8): 803—869.
- [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—239.
- [3] 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 Heart J*, 2016, 37(27): 2129—2200.
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776—803.
- [5] 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.
- [6] Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, 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.
- [7] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993—1004.
- [8] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609—1620.
- [9] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2338—2345.
- [10] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 777—781.
- [11] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(22): 2456—2467.
- [12] 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.
- [13] Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(26): 2155—2163.
- [14] Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm; a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(40): 3297—3317.
- [15] Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(5): 603—606.
- [16] Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 36—46.
- [17] Duque ER, Briasoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(5): 421—428.
- [18] Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2019, Sep 12. doi: 10.1093/eurheartj/ehz626.
- [19] Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2360—2372.
- [20] Packer M. Drugs That ameliorate epicardial adipose tissue inflammation have concordant benefits on atrial fibrillation and on heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2019, Sep 18. doi: 10.

- 1016/j. cardfail. 2019. 09. 002.
- [21] Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1279-1287.
- [22] Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):263-271.
- [23] Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4 Suppl A):146A-153A.
- [24] Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(2):443-448.
- [25] Ge Z, Li A, McNamara J, et al. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(5):743-758.
- [26] 廖梦阳,袁璟,廖玉华. 开启心力衰竭治疗的新纪元-3类神经激素拮抗剂的应用[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7):583-585.
- [27] 廖玉华,王一逸,程翔. 武汉协和医院心血管病免疫研究跨越25年[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(1):1-5.
- [28] Yu X, Deng L, Wang D, et al. Mechanism of TNF-alpha autocrine effects in hypoxic cardiomyocytes: initiated by hypoxia inducible factor 1alpha, presented by exosomes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(6):848-857.
- [29] van den Hoogen P, de Jager SCA, Huijbers MMH, et al. Increased circulating IgG levels, myocardial immune cells and IgG deposits support a role for an immune response in pre- and end-stage heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11):7505-7516.
- [30] Tang TT, Zhu YC, Dong NG, et al. Pathologic T-cell response in ischaemic failing hearts elucidated by T-cell receptor sequencing and phenotypic characterization[J]. *Eur Heart J*, 2019, Jul 31. doi:10.1093/eurheartj/ehz516.
- [31] 中华医学会心血管病学分会、中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5):421-434.
- [32] Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, 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.
- [33] Cheng X, Liao YH, Zhang J, et al. Effects of Atorvastatin on Th polarization in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(7):1099-1104.
- [34] Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C, et al. Statins reduce epicardial adipose tissue attenuation independent of lipid lowering: a potential pleiotropic effect[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(12):e013104.
- [35] Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure[J]. *Circulation*, 2019, 139(10):1289-1299.
- [36] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [37] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1169-1186.
- [38] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [39] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2295-2306.
- [40] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, Sep 19. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- [41] Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newlydiagnosed type 2 diabetes patients[J]. *Rev Port Cardiol*, 2019, 38(6):419-423.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.