

射血分数改善型心力衰竭的研究进展

司金萍¹ 李晓¹ 刘莹¹

[摘要] 心力衰竭是各种心血管疾病发展至终末期的临床综合征,有着较高的发病率和病死率。随着各项治疗技术的发展,射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者左心室射血分数的恢复成为了可能,于是出现了射血分数改善型心力衰竭(HFrecEF)这一新的临床类型,但目前相关研究甚少,本研究主要对这一新的临床类型的临床特点、病理生理学、治疗及预后作一综述。

[关键词] 心力衰竭;左室射血分数;射血分数改善

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.023

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Research progress of heart failure with recovered ejection fraction

SI Jinping LI Xiao LIU Ying

(Department of Heart Failure, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116000, China)

Corresponding author: LIU Ying, E-mail: yingliu.med@gmail.com

Summary Heart failure is the terminal stage of various cardiovascular diseases, which is a clinical syndrome with high morbidity and mortality. With the development of various treatment techniques, it is possible to recover left ventricular ejection fraction in patients with heart failure with reduced ejection fraction. There is a new type of heart failure named heart failure with recovered ejection fraction (HFrecEF). However, few studies have been made to investigate the clinical profile of HFrecEF. Therefore, this paper is sought to review the clinical characteristics, pathophysiological mechanism, treatment and prognosis of this new type of heart failure.

Key words heart failure; left ventricular ejection fraction; recovered ejection fraction

心力衰竭是各种心血管疾病发展至终末期的临床综合征,是目前全球严重影响公众健康的重大疾病^[1]。2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)将心力衰竭分为3种类型,即LVEF<40%为射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF);LVEF≥50%为射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF);LVEF在40%~49%称为射血分数中间值心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)^[2]。

随着规范药物治疗、装置植入以及介入治疗等技术的发展,HFrEF患者实现LVEF的恢复成为了可能,于是出现了射血分数改善型心力衰竭(heart failure with recovered ejection fraction, HFrecEF)这一概念。早在2011年Punnoose等^[3]指出有近70%的LVEF正常的患者,之前LVEF值都是降低的,定义之前LVEF<40%的心力衰竭患者LVEF改善或恢复至LVEF≥40%的这一部分人群为HFrecEF。由于LVEF改善或恢复的程度缺乏严格的定义,随后多项临床研究定义LVEF

恢复的临界值为40%~50%不等^[3-5]。2013年HFrecEF在ACCF/AHA心力衰竭管理指南中被引入,其被定义为先前LVEF降低的患者LVEF的改善或恢复,但没有确切定义LVEF恢复的临界点^[6]。本文主要对这一新临床表型的心力衰竭的临床特点、病理生理学、治疗及预后作一综述。

1 HFrecEF患者的一般特点

Basuray等^[7]通过随访1 821例心力衰竭患者发现,与HFrEF和HFpEF患者比较,HFrecEF患者更年轻(平均年龄57岁),以男性居多(占53%),较少合并缺血性心脏病、慢性肾脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,使用醛固酮受体拮抗剂、地高辛、利尿剂较少,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)、植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)应用较少,肌钙蛋白I、B型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及ST2水平更低。Punnoose等^[3]随访了358例心力衰竭患者发现,HErecEF患者涵盖了心动过速性心肌病、心肌炎,及某些物质的应用所致的心力衰竭等多种病因。并且发现相比于HFpEF患者,HFrecEF患者高血压、糖尿病、心房颤动(房颤)发生率较低,抗心律失常药物应用较少。Swat等^[8]也发现,与HFrEF患者比较,HFrecEF患者左心室舒张末期内径和左心室收缩末期内径较小,左心室收缩功能较高。Adoma等^[9]也在

¹大连医科大学附属第一医院二部心力衰竭科(辽宁大连, 116000)

通信作者:刘莹, E-mail: yingliu.med@gmail.com

研究中发现, HFrecEF 患者整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)较高。因此总的来说,与 HFpEF 患者和 HFrEF 患者比较, HFrecEF 患者临床症状较轻, 心肌标志物水平较低, 但研究发现该类患者 BNP 水平仍高于正常值, 提示持续心脏风险的存在。

2 HFrecEF 的病理生理学特点

HFrecEF 一般都会经历心室重构、逆向重构、心肌恢复等阶段。

2.1 心室重构

心室重构是血流动力学异常、交感神经兴奋或其他因素异常形成的一种复杂的、典型的病理状态, 可描述为心室质量、体积、形状及神经激素激活的变化。表现为左心室舒张末期、收缩末期容积的逐渐增加, 室壁逐渐变薄, 腔室几何形状变为球形, 从而引起 LVEF 下降, 导致临床心力衰竭的发生。病理改变包括细胞重构和细胞外基质重构, 细胞重构主要表现为心肌细胞大小和形状的改变, 胎儿基因表达、兴奋-收缩耦联的修饰, 细胞存活信号的改变以及肌丝功能和细胞代谢紊乱的分子和信号的异常。成人心力衰竭细胞中发生的生物学改变有: ①细胞肥大; ②兴奋收缩耦联的改变导致心肌细胞收缩特性的改变; ③肌丝的逐渐丢失; ④ β -肾上腺素能脱敏; ⑤线粒体的异常导致心肌细胞能量代谢的改变和基质代谢的改变; ⑥细胞骨架的进行性丢失或紊乱。细胞外基质重构包括整体胶原含量的变化, 不同胶原亚型的相对含量, 胶原交联以及细胞与细胞外基质之间连接的整联蛋白的变化。由于胶原代谢的改变, 细胞外基质的三维结构发生改变和扭曲, 导致心肌细胞定向和排列错误以致不能有效地传达肌细胞缩短所形成的室内压从而促进心力衰竭的发生。总之, 由心室重构引起的血流动力学超负荷及神经内分泌激素的改变促进心力衰竭疾病的不断进展^[10-12]。

2.2 逆向重构

逆向重构是心室重构的对立面, 是指由心肌细胞本身产生自发性恢复或者由于药物、机械治疗使交感神经受抑、室壁应力降低而引起的左心室大小和功能的改善^[13]。其使左心室容积和密度减小从而使左心室改变成正常的椭圆形。临床研究发现, 在较严重的心力衰竭、病毒性心肌炎、围产期心肌病、某些物质应用介导的心肌病患者, 以及接受药物、器械植入、介入及外科治疗的慢性心力衰竭患者均可发生逆向重构^[10]。Roberts 等^[14]和 Felkin 等^[15]发现存在肌联蛋白(TTN)基因截断突变的患者, 也有发生逆向重构的倾向。逆向重构主要表现为心肌细胞容积、质量、生物学变化及细胞外基质组成等变化^[12]。在细胞水平上, 逆向重构可减少心肌细胞大小和间质纤维化, 增加微血管密度, 抑制

胎儿基因表达, 上调肌浆网 Ca^{2+} ATP 酶 2 (SERCA2) 基因表达, 从而改善细胞钙循环^[11]。其次, 逆向重构细胞外基质容量和组织的恢复也对促进左心室结构和功能的恢复至关重要。因此逆向重构代表了向正常心肌表型的多水平(分子、细胞、解剖)逆转, 这种表型逆转伴随着 2 种不同的结果, 即心肌恢复和心肌缓解。而 2 种结果的不同之处在于, 心肌缓解代表了遭受不可逆损伤的心脏上的心力衰竭表型的逆转, 而心肌恢复则代表了未遭受不可逆损伤的心脏上的心力衰竭表型的逆转^[10]。

2.3 心肌恢复

使用“心肌恢复”一词来描述心脏中分子、细胞、心肌和左心室几何形状的正常化, 这些改变促使心脏逆向重构, 使心脏能够在正常和(或)血流动力学受干扰状态下保持左心室结构/功能。因此, 心肌的恢复与免于未来的心力衰竭事件有关, 在血流动力学负荷解除后, 心脏可恢复正常, 类似于“弹性变形”; 而心肌缓解期是指分子、细胞、心肌和左心室几何学改变的正常化, 这些改变不足以在正常和(或)受扰的血流动力学负荷情况下防止心力衰竭的复发, 类似于“塑性变形”。并且发现心脏“恢复”的能力与心脏损伤的性质和心肌损伤的程度有关, 心肌炎和(或)产后心肌病患者是有可能恢复的, 而在心肌缺血/梗死所致不可逆心肌损害的患者中则恢复的可能性较小。然而完全心肌恢复是罕见的, 大多数 HFrecEF 患者处于心肌缓解状态, 因此 HFrecEF 患者停止药物及器械治疗是不合理的^[10]。目前 HFrecEF 的病理生理学机制尚未完全清楚, 仍需要大量的基础和临床研究来指导 HFrecEF 患者的诊治与管理。

3 改善心力衰竭患者预后的新治疗

3.1 药物治疗

沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)作为脑啡肽酶与血管紧张素受体双重抑制剂, 可明显改善心力衰竭患者的预后。PARADIGM-HF 研究显示, 与应用依那普利相比, 应用 LCZ696 可降低心力衰竭患者心血管病死率 20%、全因死亡率 16% 以及心力衰竭住院率 21%^[16]。近来, PIONEER-HF 研究因急性失代偿性心力衰竭入院患者在患者病情平稳后院内应用 LCZ696 的安全性及有效性时得出, 相对于依那普利, LCZ696 可使心力衰竭患者 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平 8 周内显著降低 29%, 并能降低心力衰竭患者近 50% 的心力衰竭再入院及临床不良事件的发生率^[17]。黄琨等^[18]研究发现, 应用伊伐布雷定治疗 2 个月后, 与应用比索洛尔组患者相比, 伊伐布雷定能显著降低心力衰竭患者 BNP 及半乳糖凝集素-3 水平 [(457.6 ± 48.7) pg/ml : (482.6 ± 53.5) pg/ml, (12.5 ± 3.6) ng/ml : (13.9 ± 4.1) ng/ml, $P < 0.05$]; 且

应用伊伐布雷定治疗后心率下降数值 $[(54.4 \pm 4.2)$ 次/min : (56.6 ± 4.9) 次/min]与6 min步行距离提高数值均显著高于对照组 $[(212.8 \pm 41.5)$ m : (193.7 ± 35.2) m, $P < 0.05$]。

3.2 CRT

Liang等^[19]研究发现,对CRT产生超反应应答的心力衰竭患者,可使心肌功能恢复至正常或接近正常水平,近来研究发现应用右心室的单一导联的希氏束起搏可作为再同步化治疗的新方法改善患者的预后^[20]。

3.3 房颤射频消融

CAMERA-MRI研究显示,与药物控制心室率相比,对合并左心室收缩功能不全的房颤患者行射频消融恢复窦性心律可促进心力衰竭患者LVEF明显增加 $[(18 \pm 13)\%$: $(4 \pm 13)\%$, $P < 0.0001$], LVEF恢复正常的患者比率更高 $(58\%$: 9% , $P = 0.0002$)^[21]。

3.4 心室重建术

心室重建术可以充分降低左心室收缩末期容积,改善左心室收缩功能。Klein等^[22]随访了接受左心室重建术的9例患者,平均年龄 (60 ± 8) 岁,术后患者LVEF明显升高 $[(28 \pm 8)\%$: $(40 \pm 10)\%$, $P < 0.001$],左心室收缩末期容积指数 $[(53 \pm 8)$ ml/m² : (30 ± 11) ml/m², $P < 0.001$],左心室容积 $[(75 \pm 23)$ ml/m² : (45 ± 6) ml/m², $P = 0.001$]较前明显降低。

3.5 左心室辅助装置

已有研究表明左心室辅助装置(LVAD)可促进HFrEF患者LVEF的恢复,但易导致血栓相关不良事件发生。最近,悬浮离心式左心室辅助装置(Heartmate-3 LVAD)的出现,很大程度上消除了泵血栓形成的问题,降低了患者卒中和消化道出血的发生率,改善了心力衰竭患者的预后^[23]。

3.6 经导管二尖瓣修补术

COAPT研究首次证实了经导管二尖瓣修补术(MitraClip)用于治疗继发于左心功能不全的二尖瓣中重度或重度反流的安全性和有效性,研究显示,术后2年内,相对于单纯应用药物治疗,Mitra-Clip+药物治疗可明显降低患者心力衰竭再入院率 $(35.8\%$: 67.9% , $P < 0.001$)和全因死亡率 $(29.1\%$: 46.1% , $P < 0.001$)^[24]。

3.7 运动康复

慢性心力衰竭患者运动可降低心力衰竭的病死率和再住院率,改善患者的运动耐量和生活质量,合理控制医疗成本。Ismail等^[25]在研究一项有关于心力衰竭患者不同运动强度对临床预后及心血管影响的Meta分析中发现,与对照组患者相比,接受高等强度运动的患者住院风险($HR = 0.86$, $95\%CI: 0.8 \sim 0.95$, $P = 0.001$)与复合终点事件

(死亡和入院)风险($HR = 0.86$, $95\%CI: 0.79 \sim 0.94$, $P = 0.001$)均较低。

4 HFrecEF患者的预后及预测因素

4.1 HFrecEF患者的预后

HFrecEF患者有着较好的预后,其病死率、住院率、装置植入、心脏移植等终点事件发生率较HFpEF和HFrEF均降低。Basuray等^[7]通过随访1821例心力衰竭患者,发现与HFpEF和HFrEF患者比较,HFrecEF患者全因死亡、心脏移植、装置植入发生率均较低。Ghimire等^[26]在研究HFrecEF患者的预测因素时也发现,相对于HFrEF患者,HFrecEF患者有着较低的病死率和全因住院率,任何原因急诊就诊率、心脏移植发生率和LVAD植入率均较低。

虽然HFrecEF患者的预后较HFpEF患者及HFrEF患者要好,但仍有生物标志物的持续异常,仍有部分HFrecEF患者发生了心力衰竭的恶化。

在大多数关于扩张型心肌病患者心力衰竭恶化的研究中发现,心力衰竭恶化与患者停止药物治疗有关。Halliday等^[27]随访了50例射血分数改善的扩张型心肌病患者(平均年龄50岁,男性占64%,中位随访6个月),起初有25例HFrecEF患者停止药物治疗,随访6个月发现有11例(44%)HFrecEF患者发生了心力衰竭的恶化;之后又对起初没有停止药物治疗的另外25例患者同样也停止药物治疗,随访6个月发现有9例(36%)患者发生了恶化。而在对这些发生心力衰竭恶化的患者再次启动药物治疗,再次随访发现患者无心力衰竭症状并且有17例(85%)发生心力衰竭恶化的患者LVEF再次升高至50%以上,由此说明,药物的停用与心力衰竭的恶化具有重要相关性。Moon等^[28]随访了42例发生射血分数改善的扩张型心肌病患者,中位随访3.5年,也发现停止药物治疗的患者较继续应用药物治疗的患者更易发生心力衰竭的复发。

然而也有研究表明HFrecEF患者在继续应用药物治疗的情况下依然发生了病情恶化,Gupta等^[29]在对188例心力衰竭患者的随访中(中位随访50个月)发现,在78例(41%)LVEF改善的患者中,在继续应用抗心力衰竭药物治疗的情况下,仍有多于1/3的患者发生了LVEF的降低。Park等^[30]通过随访85例(男性62例,平均年龄57岁,中位随访50个月)左心室收缩功能恢复的心力衰竭患者发现,即使继续应用心力衰竭药物治疗的情况下仍有33例(38%)患者发生了心力衰竭的恶化。

另外,研究还发现心动过速型心肌病、围产期心肌病等在LVEF恢复后依然有着发生恶化甚至死亡的风险。Nerheim等^[31]报道了24例心律转复

或者心率得到控制的心动过速型心肌病患者(平均年龄 46 岁),在心率控制或心律转复后,LVEF 得到改善或恢复正常,但仍有 5 例(20%)患者发生心律失常复发,LVEF 随之下降;3 例(15%)患者尽管 LVEF 未降低,但仍经历了心源性猝死。Elkayam 等^[32]在 28 例射血分数恢复的围产期心肌病患者的研究中发现,再次妊娠时仍有 21%的患者发生心力衰竭的恶化,LVEF 下降超过 20%($P=0.002$),提示有着持续的风险存在。

4.2 HFrecEF 患者 LVEF 恢复的预测因素

Gupta 等^[29]研究扩张型心肌病患者的恢复与恶化时,多因素分析发现,与 LVEF 恢复相关的唯一因素是 QRS 间期较短($OR=0.31, 95\% CI: 0.15 \sim 0.67, P=0.003$)。近来,有研究显示,与 LVEF 升高 $\geq 10\%$ 有关的预测因素为:女性($OR=1.66, 95\% CI: 1.40 \sim 1.96$),较年轻[$OR(每 10 岁)=1.16, 95\% CI: 1.09 \sim 1.23$],房颤($OR=2.00, 95\% CI: 1.68 \sim 2.38$),肿瘤($OR=1.52, 95\% CI: 1.03 \sim 2.26$),高血压($OR=1.38, 95\% CI: 1.18 \sim 1.62$),应用胍苯哒嗪($OR=1.69, 95\% CI: 1.19 \sim 2.40$),基线 LVEF 较低[$OR(每降低 1\%)=1.07, 95\% CI: 1.06 \sim 1.08$]^[26]。Savarese 等^[33]研究也发现,与射血分数恢复相关的独立预测因子包括:女性、心力衰竭持续时间较短、较低的纽约心功能分级(I~II 级)、无缺血性心脏病、未行冠状动脉血管重建术、较低的 NT-proBNP 水平、较高的肾小球滤过率、平均动脉压以及 BMI、已婚或同居、有高血压、房颤、慢性阻塞性肺疾病、贫血病史,计划性心力衰竭门诊随访及门诊就诊患者。

4.3 HFrecEF 患者 LVEF 恶化的预测因素

Gupta 等^[29]在对 188 例心力衰竭患者的随访中(中位随访 50 个月)发现,与左室收缩功能紊乱相关性较大的因素是长 QRS 间期($HR=3.52, 95\% CI: 1.27 \sim 9.76, P=0.01$)。de Groot 等^[34]研究 174 例 HFrecEF 患者发现,有 26%的患者发生了 LVEF 的恶化,并发现左室收缩功能恶化的独立预测因素为应用 β 受体阻滞剂后 LVEF 相对较低($HR=0.9, 95\% CI: 0.83 \sim 0.98, P=0.02$)和存在完全性左束支传导阻滞($HR=3.52, 95\% CI: 1.34 \sim 9.26, P=0.01$)。Halliday 等^[27]在对 50 例 HFrecEF 患者随访中(中位随访 6 个月)发现,增加恶化风险的因素包括高龄、服用螺内酯、应用 2 种以上治疗心力衰竭药物(治疗药物包括 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂)、NT-proBNP 水平增高、径向应变峰值降低。

另外 GLS 作为衡量心肌收缩功能的指标,预测 HFrecEF 患者恶化比 LVEF 更敏感,GLS 的早期降低,可成为未来 LVEF 下降的预测因素。Adomo 等^[9]在 96 例 HFrecEF 患者的研究中发现

基线 GLS 与随访时 LVEF 具有明显相关性($r=0.33, P<0.001$),基线 GLS 异常可以预测 HFrecEF 患者未来发生恶化的概率,研究得出基线 GLS 每增加 1 单位,在随访时维持 LVEF $>50\%$ 的可能性增加了 24%($OR=1.24, P=0.001$)。基线异常 GLS($\leq 16\%$)作为预测随访时患者 LVEF 下降 $>5\%$ 的敏感性、特异性、准确性分别为 80%、46%、67%($AUC=0.68, 95\% CI: 0.57 \sim 0.79, P<0.01$)。基线正常 GLS($>16\%$)作为预测随访时 LVEF(变化 $-5\% \sim 5\%$)稳定的敏感性、特异性、准确性分别为 47%、83%、65%($AUC=0.65, 95\% CI: 0.55 \sim 0.77, P=0.002$)。综上所述,LVEF 恢复并不代表患者心力衰竭的恢复,仍存在发生心脏事件的风险。

5 总结

HFrecEF 患者作为一个新的临床群体有着不同的病因、流行病学特点、合并症及对治疗的反应及预后。大多数情况下,心力衰竭患者左心室逆向重构代表着心肌表型的逆转,但并不代表心肌表型的正常化,仍然面临着未来发生心脏事件的风险,因此,未来仍需要大量的前瞻性研究来明确 HFrecEF 的诊断,制定最佳治疗方案及管理策略。

参考文献

- [1] Ngu JMC, Ruel M, Sun LY. Left ventricular function recovery after revascularization; comparative effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(6):633-637.
- [2] 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.
- [3] Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(7):527-532.
- [4] Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(13):1468-1476.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129

- (23):2380—2387.
- [8] Swat SA, Cohen D, Shah SJ, et al. Baseline Longitudinal Strain Predicts Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Hospitalized Patients With Nonischemic Cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(20):e09841.
- [9] Adamo L, Perry A, Novak E, et al. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients With a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(6): pii: e003788.
- [10] Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24): 2465—2472.
- [11] Kuttub JS, Kiernan MS, Vest AR. Epidemiology of "Heart Failure with Recovered Ejection Fraction": What do we do After Recovery? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(6): 360—366.
- [12] Nijst P, Martens P, Mullens W. Heart Failure with Myocardial Recovery—The Patient Whose Heart Failure Has Improved: What Next? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 60(2): 226—236.
- [13] Basuray A, Fang JC. Management of Patients With Recovered Systolic Function[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(4): 434—443.
- [14] Roberts AM, Ware JS, Herman DS, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(270): 270ra6.
- [15] Felkin LE, Walsh R, Ware JS, et al. Recovery of Cardiac Function in Cardiomyopathy Caused by Titin Truncation[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 234—235.
- [16] 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.
- [17] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 539—548.
- [18] 黄琨, 马威, 郑川燕, 等. 伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴窦性心动过速的临床研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(9): 841—845.
- [19] Liang Y, AUID-Oho, Wang Q, et al. Cessation of pacing in super-responders of cardiac resynchronization therapy: A randomized controlled trial[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(11): 1548—1555.
- [20] Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2319—2330.
- [21] Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(16): 1949—1961.
- [22] Klein P, Agostoni P, van Boven WJ, et al. Transcatheter and minimally invasive surgical left ventricular reconstruction for the treatment of ischaemic cardiomyopathy: preliminary results dagger [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(3): 441—446.
- [23] Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device—Final Report [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(17): 1618—1627.
- [24] Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1980—1981.
- [25] Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, et al. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(6): 514—522.
- [26] Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, 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.
- [27] Halliday BP, Wassall R, Lota AS, 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.
- [28] Moon J, Ko YG, Chung N, et al. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(5): e147—150.
- [29] Gupta A, Goyal P, Bahl A. Frequency of recovery and relapse in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy on guideline-directed medical therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(6): 883—889.
- [30] Park JS, Kim JW, Seo KW, et al. Recurrence of left ventricular dysfunction in patients with restored idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(4): 222—226.
- [31] Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia [J]. *Circulation*, 2004, 110(3): 247—252.
- [32] Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(21): 1567—1571.
- [33] Savarese G, Vedin O, D'Amario D, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(4): 306—317.
- [34] de Groote P, Fertin M, Duva PA, et al. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after beta-blocker therapy [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 434—439.