·综 述·

射血分数轻度降低的心力衰竭：在争议中求索

李卓津#，史云静#，金 玮*
（上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏内科，上海 200025）

摘要：2016 年射血分数中间值的心力衰竭（heart failure with mid-range ejection fraction，HFmrEF）首次作为一种新的心力衰竭（heart failure，HF）分型进入学术界的视野。随着对该领域研究认识的深入，2021 年欧洲心脏病学会及 2022 年美国心脏协会 / 美国心脏病学会 / 美国心力衰竭学会新版 HF 指南将其重新定义为射血分数轻度降低的 HF（heart failure with mildly reduced ejection fraction，HFmrEF）。命名的更改揭示着目前学术界对 HFmrEF 的认知已进入全新阶段。现对 HFmrEF 的流行病学、临床特征、预后转归及治疗等方面进行综述。

关键词：射血分数轻度降低的心力衰竭；射血分数中间值的心力衰竭；心力衰竭
中图分类号：R541.6^{+}1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）05-0492-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.002

Heart failure with mildly reduced ejection fraction: explore in the controversy

LI Zhuojin#, SHI Yunjing#, JIN Wei*
(*Department of Cardiology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China*)

Abstract: Heart failure with mid-range ejection fraction（HFmrEF） entered the academic field for the first time as a new classification of heart failure（HF） in 2016. With the development of relevant research in this field, the 2021 European Society of Cardiology and 2022 American Heart Association/American College of Cardiology/American Heart Failure Society new HF guidelines redefined it as heart failure with mildly reduced ejection fraction（HFmrEF）. The name change reveals the understanding of HFmrEF has entered a new era. This paper reviewed the epidemiology, clinical characteristics, prognosis and treatment of HFmrEF.

Key words: heart failure with mildly reduced ejection fraction; heart failure with mid-range ejection fraction; heart failure

心力衰竭（heart failure，HF）是多种心血管疾病的终末阶段，患病率随年龄增长而增高，住院率和死亡率居高不下，已成为 21 世纪心血管领域的重大公共卫生挑战。左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）是慢性 HF 诊断、分型、预后判断和治疗决策的主要参数。2016 年欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）急慢性 HF 诊断和治疗指南[1]首次提出一种新的亚型，将 LVEF 在 40% ～ 49% 的 HF 定义为射血分数中间值的 HF（heart failure with mid-range ejection fraction，HFmrEF），其被认为是射血分数降低的 HF（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF，LVEF ＜ 40%）和射血分数保留的 HF（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF，LVEF ≥ 50%）的中间地

#对本文贡献等同
收稿日期：2022-03-03
作者简介：李卓津，博士研究生，研究方向：心力衰竭、心肌病的临床和转化研究。
史云静，博士研究生，研究方向：心力衰竭、心肌病的临床和转化研究。
通信作者：金玮，主任医师，博士生导师，研究方向：心力衰竭、心肌病的临床和转化研究。
基金项目：国家自然科学基金项目（82070401）；上海市优秀学术带头人项目（21XD1402100）

带。近年来，一些大型临床研究的事后分析及亚组分析显示，HFmrEF 在临床特征、治疗获益等方面与 HFrEF 相似，提示 HFmrEF 的病理生理特点可能更接近 HFrEF[2-3]。2021 年 ESC 颁布的新版急慢性 HF 诊断和治疗指南 [4]、2021 版 HF 通用定义和分类共识 [5] 以及 2022 年美国心脏病学会（American Heart Association，AHA）/ 美国心脏协会（American College of Cardiology，ACC）/ 美国心力衰竭学会（Heart Failure Society of American，HFSA）HF 管理指南 [6] 将 HFmrEF 重新定义为射血分数轻度降低的 HF（heart failure with mildly reduced ejection fraction，HFmrEF）。HF 分类的不断修订体现了学术界对 HF 认识的不断提升。本文将对 HFmrEF 的流行病学、临床特征、预后转归及治疗等方面进行综述，回顾 HFmrEF 在争议中的求索历程。

1 HFmrEF 的流行病学

ESC 的 HF 长期注册（European Society of Cardiology heart failure long term registry，ESC-HF-LT）研究显示，2011 年至 2015 年，欧洲和地中海国家心脏病中心的 9 134 例 HF 患者中，HFmrEF（LVEF：40% ～ 50%）占 24%[2]。瑞典 HF 注册研究显示，2000 年至 2012 年纳入的 42 061 例 HF 患者中 HFmrEF（LVEF：40% ～ 49%）占 21%[3]。而一项基于社区的、纳入 28 820 例非 HF 参与者的前瞻性队列研究显示，在超过 10 年的随访中，HFmrEF（LVEF：41% ～ 49%）的患病率仅为 6.7/10 000[7]。2018 年中国 HF 指南 [8] 指出 HFmrEF（LVEF：40% ～ 49%）占 HF 患者的 10% ～ 20%。与 HFrEF 和 HFpEF 相比，HFmrEF 覆盖的 LVEF 范围更小，因此诊断时受 LVEF 测量误差和变异的影响较大，且不同的 LVEF 临界值（例如 40%、41% 或 49%、50%）显著影响了 HFmrEF 患病率的统计。

2 HFmrEF 的临床特征

一些观察性和大型注册研究对 HFmrEF 的临床特征进行了较为详尽的描述。ESC-HF-LT 研究中，HFmrEF 及 HFrEF 患者较 HFpEF 患者年龄小，以男性为主，合并缺血性心脏病者居多，缺血性病因在 HFmrEF 中占 41.8%，在 HFrEF 中占 48.6%，而在 HFpEF 中仅占 23.7%[2]。瑞典 HF 注册研究得出相似结论，但同时指出在合并心房颤动（atrial fibrillation）和收缩压升高等方面，HFpEF 患者占比最高，而 HFmrEF 与 HFrEF 更为接近 [3]。此外，回顾性分析若干临床研究中 HFmrEF 这一特殊亚型，大部分证据支持上述结论。TIME-CHF 研究纳入 622 例 60 岁以上的 HF 患者，结果显示，HFrEF 和 HFmrEF 的主要病因是冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease），而 HFpEF 的主要病因是高血压（hypertension）和瓣膜性心脏病（valvular heart disease）[9]。CHARM 研究纳入 7 598 例 HF 患者，结果显示，在年龄、性别、血压、心肌梗死病史和合并心房颤动等方面，HFmrEF 与 HFrEF 更相似 [10]。由上可见，HFmrEF 的临床特征总体更接近于 HFrEF，尤其在缺血性病因方面，因此有观点指出，HFmrEF 更倾向于 HFrEF 的早期阶段。

生物标志物方面，HFmrEF 患者的 *N*- 末端脑钠肽前体（*N*-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP）水平与 HFpEF 患者相似，并低于 HFrEF 患者 [3]。C 反应蛋白、肌钙蛋白及内皮素 -1 等反映炎症、心肌牵张的标志物在 HFmrEF 患者中亦有不同程度升高，入院及入院 24 h 内上述标志物的变化对 HFmrEF 患者的全因死亡和短期再住院风险具有一定的预测价值 [11]。在 TIME-CHF 研究中，HFmrEF 患者相较于 HFrEF 和 HFpEF 患者具有更高水平的 *C*-端成纤维细胞生长因子 23[9]，但尚需更多研究验证其临床应用价值。

影像学方面，HFmrEF 患者心室结构及功能的改变介于 HFpEF 和 HFrEF 之间。一项在中国开展的应用组织多普勒技术的 HF 研究显示，随着 LVEF 降低，二尖瓣环运动速度逐渐降低，而二尖瓣血流速度及左心室舒张末压等逐渐升高 [12]。也有研究显示，继发性瓣膜返流和右心室功能不全在 HFmrEF 和 HFpEF 中的发生率较 HFrEF 更低 [13-14]。心脏磁共振对不明原因 HF 患者心肌组织特征鉴定具有重要意义，但其对 HFmrEF 病理生理机制及预后判断的价值需深入探索。

3 HFmrEF 的预后与转归

ESC-HF-LT 和瑞典 HF 注册研究显示，与 HFrEF

患者相比，HFmrEF 及 HFpEF 患者发生心血管不良事件的风险较低，但发生非心血管不良事件的风险较高，后者可能与 HFmrEF 和 HFpEF 患者年龄较高、合并症较多有关 [15]。一项纳入 12 项观察性研究、共 109 257 例 HF 患者的 meta 分析显示，在平均（31±5）个月的随访后，HFmrEF 患者的全因死亡风险最低，为 26.8%，而 HFrEF 和 HFpEF 患者的全因死亡率则分别达 29.5% 和 31.0%；HFmrEF 患者的心血管相关死亡风险也最低，为 9.7%，而 HFrEF 和 HFpEF 患者则分别为 13.0% 和 12.8%；因 HF 住院风险也呈相同趋势 [16]。Wehner 等 [17] 纳入美国 Geisinger 健康机构 1998 年至 2018 年有经胸心脏超声 LVEF 数据的 271 201 例患者，所纳入患者在行心脏超声检查时的诊断包括高血压、陈旧性心肌梗死、糖尿病、心房颤动和 HF 等，结果发现，这些患者的全因死亡率与 LVEF 呈 U 形相关，表现为 LVEF 在 60% ～ 65% 最低，以此区间风险比为 1，得出 LVEF ≥ 70% 的风险比为 1.71，LVEF 在 30% ～ 45% 的风险比为 1.73。然而也有研究不支持上述结论。Bhambhani 等 [7] 的前瞻性队列研究显示，初发 HFmrEF 的全因死亡率每年为 497/10 000，而初发 HFrEF 和 HFpEF 的全因死亡率分别为 459/10 000 和 394/10 000，提示三者中 HFpEF 的预后最差。TIME-CHF 研究则指出，在平均 794 d 的随访后，3 种 HF 类型的死亡率无显著差异 [9]。

分析不同研究中 HFmrEF 患者的预后差异，一方面源于临床随机对照研究严格的纳入、排除标准使得其研究人群有别于真实世界，另一方面则是 HFmrEF 患者的组成本身即具有异质性。HF 患者在自然病程进展和药物器械治疗过程中，LVEF 可动态变化。CHART-2 研究观察 HFmrEF 患者确诊 1 年后的 LVEF 水平变化，结果发现，44% 的 HFmrEF 转变为 HFpEF，16% 的 HFmrEF 转变为 HFrEF[18]。Rastogi 等 [19] 对 1 092 例 HFmrEF 患者随访 2 年后发现，17% 的 HFmrEF 转变为 HFrEF，73% 的 HFmrEF 转变为 HFpEF，仅 10% 的 HFmrEF 表型未发生改变。因此，基于某个时间点的 LVEF 值诊断 HFmrEF 时，该患者群体中可能包含了初发 HFmrEF 患者、由 HFrEF 改善至 HFmrEF 的患者以及由 HFpEF 转变为 HFmrEF 的患者，目前尚不明确这 3 类亚组在临床特征、病程进展及预后方面的差异。Brann 等 [20] 近期开展了一项回顾性队列研究，将 448 例经胸心脏超声诊断为 HFmrEF（LVEF：40% ～ 50%）的患者分为 3 个亚组，即改善组（由既往 LVEF ＜ 40% 演变而来）、稳定组（LVEF：40% ～ 50%）及恶化组（由既往 LVEF ≥ 50% 演变而来）。3 个亚组中位随访时间为 2.24 年，结果显示，相较改善组及稳定组，恶化组患者合并症较多，死亡率更高，预后更差。该研究为 HFmrEF 患者的风险分层及诊疗策略提供了新的思路。

4 HFmrEF 的治疗

瑞典 HF 注册研究显示，HFmrEF 在血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitos，ACEI）、血管紧张素受体阻断剂（angiotensin receptor blocker，ARB）、β 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂以及袢利尿剂等抗 HF 药物的应用上与 HFrEF 无显著差异 [3]。TIME-CHF 研究和 CHART-2 研究也得出类似结论 [9,18]。提示在临床实践中，HFmrEF 可能通常与 HFrEF 采取相同原则的治疗策略，或部分 HFmrEF 患者因由 HFrEF 转变而来，而延续了先前的治疗方案。

目前尚无针对 HFmrEF 开展的干预研究，仅有部分前瞻性临床研究纳入了部分 HFmrEF 患者。PARAGON-HF 研究纳入 4 822 例 LVEF ≥ 45% 的 HF 患者，尽管沙库巴曲 / 缬沙坦（sacubitril/valsartan）无法显著降低这类患者因 HF 住院和心血管死亡的风险，但事后 LVEF 分层分析提示，接受沙库巴曲 / 缬沙坦治疗的 LVEF 为 45% ～ 57% 患者较 LVEF ＞ 57% 的患者获益显著 [21]。EMPEROR-Preserved 研究共纳入 5 988 例 HF 患者（LVEF ≥ 40%），结果显示，与安慰剂组相比，恩格列净（empagliflozin）组心血管死亡、因 HF 住院及需静脉治疗的急性 HF 的发生风险均显著降低 [22]。另一项旨在探究达格列净（dapagliflozin）对 LVEF ＞ 40% 的 HF 患者疗效的大型临床随机对照研究尚在进行中 [23]。CHARM 研究结果显示，与安慰剂相比，坎地沙

坦（candesartan）可显著降低 HFmrEF 患者心血管相关死亡事件和因 HF 住院的发生风险（每年分别为 7.4/100 和 9.7/100）[10]。CHART-2 研究指出，β 受体阻断剂可降低 HFmrEF 患者的全因死亡率，而 ACEI/ARB 对 HFmrEF 的全因死亡率无改善作用，后者可能归因于该研究中 ACEI/ARB 类药物在受试人群中的使用率高达 70%，安慰剂组数量不足致使混杂因素过多而难以校正 [18]。TOPCAT 研究显示，应用螺内酯（spironolactone）可显著降低 HFmrEF 患者的住院率及脑钠肽水平，并能改善纽约心脏协会心功能分级及心肌纤维化程度，但高钾血症及男性乳腺发育的发生风险有所增加 [24]。

综上，目前指南推荐的 HFrEF 治疗药物对 HFmrEF 也具有一定的疗效，且效果优于对 HFpEF，这也支持将 HFmrEF 视作较轻症的 HFrEF。2021 年 ESC 新版急慢性 HF 诊断和治疗指南 [4] 推荐 ACEI、ARB、β 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂和沙库巴曲 / 缬沙坦作为 HFmrEF 的治疗药物，证据等级均为 Ⅱ b 类、C 级。2022 年 AHA/ACC/HFSA HF 管理指南 [6] 将钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂作为 2a 类治疗药物推荐，将 ACEI、ARB、β 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂和沙库巴曲 / 缬沙坦作为 2b 类治疗药物推荐。

5 结语

综上所述，尽管 HFmrEF 的临床特征及药物治疗反应性等与 HFrEF 相似，但其究竟是一个独立的临床综合征还是介于 HFrEF 和 HFpEF 之间的中间状态仍值得深入探讨。首先，考虑到 HFmrEF 的组成具有异质性，动态而非截面性观察 LVEF 的变化情况或许对反映 HFmrEF 患者疾病转归及指导治疗更具意义。2021 版 HF 通用定义和分类共识 [5] 提出一种新的 HF 分型：射血分数改善的 HF（heart failure with improved ejection fraction，HFimpEF），定义为基线 LVEF ≤ 40%，再次测量 LVEF 升高 10% 且 > 40%。2022 年 AHA/ACC/HFSA HF 管理指南 [6] 定义 HFimpEF 为基线 LVEF ≤ 40%，再次测量 LVEF > 40%。虽然 HFimpEF 可能与 HFmrEF 存在患者群体的重叠，但这一概念更强调关注 LVEF 的病程变化情况，HFimpEF 是否代表了 HFmrEF 中预后更好的一类人群？二者之间的病理机制、临床特征及治疗手段有怎样的差异？这些问题仍待学术界探索。其次，在强调精准医学、个体化医疗的时代，仅依据 LVEF 进行 HF 分类及风险分层的方法或许不够完善，随着心脏超声斑点追踪、心脏磁共振等影像学技术及新型生物标志物的不断发展，对心脏功能、心肌特征的评估也将更加多维和精准，未来有待构建一个完备的 HF 表型分类体系。最后，由于对 HFmrEF 的认识尚在起步阶段，其病理生理机制、临床特征、治疗及预后的循证医学证据有限，今后仍需开展专门针对 HFmrEF 的前瞻性、干预性临床研究以加深理解。

总之，HFmrEF 作为一种新的 HF 分类亚型，自提出之日起便倍受学术界关注，并在争议与探讨中不断更新认知，相信未来更多相关研究的开展将有助于更全面、更深入的认识 HF 表型谱，为医疗资源的合理分配和临床医生的精准决策提供科学依据，以进一步改善 HF 患者的预后。

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] 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.

[3] 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.

[4] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, *et al*. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42（36）: 3599-3726.

[5] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, *et al*. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure[J]. J Card Fail, 2021, 23(3): 352-380.

[6] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): e263-e421.

[7] 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.

[8] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, *et al*. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2017, 5(7): 507-517.

[12] 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.

[13] Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, *et al*. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(7): 873-879.

[14] Bartko PE, Hülsmann M, Hung J, *et al*. Secondary valve regurgitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mid-range ejection fraction, and heart failure with reduced ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2020, 41(29): 2799-2810.

[15] Savarese G, Orsini N, Hage C, *et al*. Utilizing NT-proBNP for eligibility and enrichment in trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2018, 6(3): 246-256.

[16] Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. 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.

[17] Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, *et al*. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie?[J]. Eur Heart J, 2020, 41(12): 1249-1257.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Brann A, Janvanishstaporn S, Greenberg B. Association of prior left ventricular ejection fraction with clinical outcomes in patients with heart failure with midrange ejection fraction[J]. J Am Med Assoc Cardiol, 2020, 5(9): 1027-1035.

[21] 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.

[22] Packer M, Butler J, Zannad F, *et al*. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial[J]. Circulation, 2021, 144(16): 1284-1294.

[23] Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, *et al*. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(7): 1217-1225.

[24] 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.

（编辑：王 佳）