

心力衰竭的诊断与治疗研究进展

薛载耀, 司全金

(中国人民解放军总医院老年心内科, 北京 100853)

[摘要] 心力衰竭是多种心血管病的终末阶段, 病因多种多样, 发病机制复杂, 在全世界范围内都有很高的死亡率。心力衰竭的患者生活质量受到极大影响, 给个人及社会带来重大健康与经济负担。近年来不断的研究结果令人振奋, 新的生物标志物可以更好的帮助临床医生诊断和治疗心力衰竭, LCZ696 等新药的临床应用也值得期待, 射血分数保留的心衰得到了更多的重视, 非药物治疗方式的多样化也带来了更多的选择。

[关键词] 心力衰竭; 生物学标记; 药物治疗; 基因, 调节

中图分类号: R541.61 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.03.032

Research progress on in diagnosis and treatment of heart failure Xue Zaiyao, Si Quanjin (Department of the Geriatric Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

Corresponding author: Si Quanjin, Email: quanjin2004@sohu.com

[Abstract] Heart failure is the final stage of multiple cardio diseases, with multiple etiologies, complex pathogenesis, and high mortality rates worldwide. The life quality of patients with heart failure is greatly impacted, bringing significant health and economic burden to individuals and society. In recent years, continuously the research results are encouraging, new biomarkers may help clinicians diagnosis and treatment of heart failure better, LCZ696 and other new drugs are expectant the clinical application, ejection fraction preserved heart failure received more attention, the diversification of non-drug treatment also brings more choice.

[Key words] Heart failure; Biological markers; Drug therapy; Genes, regulator

心力衰竭(HF)是一种由于心脏结构及功能异常导致的表现为体、肺循环淤血症状最终出现泵衰竭等典型症状体征的综合征。针对 HF 诊断治疗的研究在曲折中不断进步, 特别是药物治疗, 20 世纪 50 年代以洋地黄等药物为中心的“强心、利尿、扩血管”方案显示出不错的短期效应。20 世纪末开始, 慢性 HF 的治疗策略开始向抗神经内分泌转变, 同时各种非药物治疗手段也得到了积极应用, 近年来相关研究已有了长足的进展。

1 生物标志物

MR-proANP: 心房钠尿肽(ANP)是第一个被发现的钠尿肽, ANP 前体的中间部分(MR-proANP)与之相比具有更长半衰期的优点^[1]。BACH 试验证实 MR-proANP 在急性 HF 诊断中与 BNP 具有同等价值, 同时可以提高心室钠尿肽(BNP)灰色区域(100 ~

500 pg/mL)以及肥胖患者 HF 诊断的准确性^[2]。PRIDE 研究发现 MR-proANP 是 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)以外的 HF 诊断的独立预测因子, 可以正确的将假阳性和假阴性病例重新归类^[3]。欧洲心脏病协会也于 2012 年将 MR-proANP 纳入 HF 诊断, 在急性 HF 中与 NT-proBNP 具有同等意义^[4]。

ST2: ST2 是白介素 1 受体家族的一员, 有跨膜受体(ST2L)与可溶性 ST2(sST2)两种形态。在机械刺激下, ST2 的表达明显上调, 但 sST2 更为显著^[5]。后续研究显示, sST2 和脑钠肽相比, sST2 具有血液浓度不受年龄、肾功能及 BMI 影响的优势^[6]。一项头对头的研究显示, 与半乳凝素 3 相比, sST2 在 HF 患者评估危险分层、预测全因死亡率及心血管死亡率都有重要价值, 出院时 ST2 水平和 ST2 变化是最有价值的^[7]。

半乳凝素 3(Galectin-3): 半乳凝素 3 被认为是心肌纤维化过程中的重要因子, 动物实验证实敲除 Galectin-3 基因的大鼠对左心室压力和容量超负荷有耐受作用^[8], 且在 HF 小鼠中表达上升^[9]。Galectin-3 不仅在急性 HF 的诊断和预后中有价值, 还可

基金项目: 海南省自然科学基金(20158267)

作者简介: 薛载耀, 硕士在读, Email: xuezaizhao@163.com

通信作者: 司全金, 主任医师, 教授, Email: quanjin2004@sohu.com

以帮助诊断 HF-PEF 和预测死亡率。Galectin-3 还可以指导沙汀类和血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物的治疗^[10]。此外,一项多中心的随机研究 MADIT-CRT 显示, Galectin-3 可以识别那些可以从心室同步化起搏-电复律除颤器 (CRT-D) 治疗中获得最大受益的高风险 HF 患者^[11]。

生长分化因子 15 (GDF 15): GDF 15 是转录生长因子超级家族的一员。在老年人群中,血清 GDF15 水平与左室质量呈正相关,和左心室射血分数 (LVEF) 呈负相关^[12]。GDF15 还与 HF 的严重程度有关,在病态肥胖人群中, GDF15 与 NT-proBNP 相比能更好地反映左室舒张功能障碍^[13]。在 HF-pEF 患者中, GDF15 可以作为病情和预后的预测因子^[14]。

可溶性脑啡肽酶 (sNEP): 脑啡肽酶 (NEP) 是一种降解钠尿肽的膜结合酶, PARADIGM-HF 研究证实血管紧张素-脑啡肽酶双重抑制剂 (LCZ696) 对于射血分数下降的心衰 (HF-rEF) 患者的良好治疗效果之后,新的研究显示 NEP 水平与心血管死亡或 HF 住院显著相关, NEP 水平提高预示 HF 患者的预后不佳^[15]。

2 治疗

2.1 药物治疗 LCZ696: 近两年 HF 治疗领域的明星药物 LCZ696 是 RAAS 系统抑制剂缬沙坦与脑啡肽酶抑制剂的复合物,具有双重抑制作用。2014 年 PARADIGM 大型研究结果发布, LCZ696 与依那普利相比, LCZ696 可以显著减少 HF-REF 主要终点风险 20%, 因 HF 住院风险降低 21%, 全因死亡率降低 16%, 并且在现有 HF 治疗基石 ACEI 降低心血管死亡风险 18% 的基础上, 心血管死亡风险进一步降低 20%, 这也是 1987 年 CONSENSUS 试验发布以来, LCZ696 是第一个证明疗效优于依那普利的新药^[16]。同时 LCZ696 耐受性更佳, 未增加血管性水肿的发生率, 肾功能受影响病例更少, 但出现症状性低血压更多。另一项针对射血分数保留型心衰 (HF-pEF) 的大型研究 PARAMOUNT 显示, LCZ696 可以显著降低 HF-PEF 患者的 NT-proBNP 水平、LA 容量、心功能分级以及肾小球率过滤, 并且这些作用独立于收缩压的降低^[17]。

Serelaxin: Serelaxin 是重组的人松弛素-2, 是一种具有扩张血管作用的血管活性肽, 同时具有抗纤维化、抗炎症以及抗血管生成作用。大型研究 RELAX-HF 显示, Serelaxin 可以有效减轻急性 HF 患者的呼吸困难和降低心血管死亡率, 但对于因 HF

住院率未显示出有意义的影响结果^[18]。后续研究 RELAX-HF2 公布的中期结果证实, Serelaxin 与安慰剂相比, 在注射的 8h 内可以明显降低肺毛细血管楔压, 但对于心指数的峰值变化无明显作用^[19]。另一个亚组分析则显示, Serelaxin 对于 HF-rEF 和 HF-pEF 有着相似的治疗效果^[20]。日本一项多中心随机分组试验结果发现对于急性 HF 患者, 48h 静脉应用 Serelaxin 可以很好缓解患者的呼吸困难、端坐呼吸以及水肿等症状与体征, 还可以降低收缩压和 NT-proBNP 水平^[21]。

Finerenone: Finerenone 是一种非类固醇类的盐皮质激素受体拮抗剂 (MRAs)。欧洲的一项关于 Finerenone 与依普利酮治疗慢性 HF 的随机双盲对照研究 ARTS-HF, 主要终点为 NT-proBNP 降低 30% 以上, 两组发生率相似, 次要终点包括全因死亡、心血管相关入院或因慢性 HF 恶化紧急就诊率等, Finerenone 组各剂量组除最低起始剂量亚组以外, 其余亚组在次要终点方面均显示了更好的治疗效果^[22]。另一项在日本人群的小型研究 ARTS-HF Japan 结果略有不同, 7.5 mg/d 至 15 mg/d 组、10 mg/d 至 20 mg/d 组及 15 mg/d 至 20 mg/d 组在主要终点中明显优于依普利酮组^[23]。

乌地那非: 近年来 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂在肺动脉高压以外的心血管疾病应用逐渐增多, ULTIMATE-SHF 试验和另一项 3 个月的双盲随机分组 (RCT) 试验显示, 乌地那非组与安慰剂组相比可以提高患者的运动能力与峰值耗氧量 (peak Vo_2) 水平, 还可以提高左室射血分数 (LVEF), 改善左室舒张功能, 降低 BNP 水平^[24]。

托伐普坦: 托伐普坦是一种升压素 V2 受体拮抗剂, 是世界上首个口服的普坦类药物, 既往研究和临床应用证明在 HF-rEF 伴有稀释性低钠血症时应用托伐普坦可以改善临床表现及预后^[25], 一项新研究证实托伐普坦在 HF-pEF 患者中依然可以改善长期预后, 可显著降低 HF-pEF 与 HF-rEF 的 2 年再住院率^[26]。

伊伐布雷定: ESC2014 年会公布的 SIGNIFY 研究显示, 在无临床 HF 的稳定性冠心病患者中, 伊伐布雷定减慢心率与安慰剂相比不能降低主要终点事件 (心血管死亡和非致死性心肌梗死) 风险, 且心动过缓发生率升高。既往 HF 患者中的研究证实伊伐布雷定疗效较好, 尤其是对心率 > 70 次/分者。另一项研究中, 依法布雷定与安慰剂组相比降低了 HF 患者的

心率,患者的 peakVo_2 与运动能力却有所下降。一项关于 HF-rEF 患者联合应用 β 受体阻滞剂和依法布雷定的研究显示,联合用药可以改善 HF 预后^[27]。2016ESC 急慢性 HF 指南中建议在 β 受体拮抗剂(可耐受情况下)、ACEI/ARB、MRAs 治疗的基础上,对静息心率大于 70 的射血分数(EF) <35% 的 HF 患者使用,可以减少 HF 住院率及心血管死亡率。

2.2 非药物治疗 心脏再同步治疗(CRT):跟踪研究 MADIT-CRT 经过 2.4 年随访显示,与只应用除颤治疗相比,CRT-D 可以明显降低全因死亡率和 HF 事件发生率。对于伴有左束支传导阻滞的 HF 患者,早期应用 CRT-D 治疗可以显著增加长期生存获益^[28]。另一项基于 MADIT-CRT 纳入人群的分析结果显示,在伴有左束支传导阻滞和长 QRS 间期的 HF 患者中,只使用植入性除颤器(ICD)治疗,收缩压每下降 10 mm Hg 会导致死亡率或 HF 发生率上升 21%,CRT-D 治疗则可以降低收缩压较低情况下的死亡率或 HF 发生率,并且收缩压越低,获益越大^[29]。另一项 RCT 研究 DANISH 随访 67.6 月后显示,ICD 治疗组与对照组在主要终点(全因死亡率)方面差异无统计学意义,但在次要终点(猝死)方面治疗组显著优于对照组^[30]。

超滤:超滤是以水钠潴留为治疗靶点,应用后可有效减轻降低静脉压,利于组织间液重吸收。目前利尿剂的使用存在剂量不足、利尿剂抵抗、激活 RAAS 系统等问题。超滤与利尿剂治疗相比具有下列优势:(1)可快速缓解症状,且更加安全有效的减轻患者体质量和后负荷;(2)可根据患者实际情况调整脱水速度和脱水总量;(3)超滤排出的是与血浆晶体渗透压相等的超滤液,排钠作用更强。某项关于伴有肾功能不全的 HF 患者应用超滤治疗的荟萃分析显示,超滤安全有效的同时更好的减轻患者体质量和水钠潴留,并对肾功能、再住院率及死亡率没有明显影响^[31]。

直接刺激迷走神经治疗 HF:NECTAR-HF 是一项随机伪对照试验,在左室收缩功能严重障碍的 HF 应用单剂量的右侧迷走神经刺激,结果显示与对照组相比,实验组在左室收缩舒张功能、左室收缩舒张末容量、LVEF、 peakVo_2 以及 NT-proBNP 各水平没有明显改善,但明尼苏达生活质量量表得分与 NYHA 分级有所改善^[32]。另一项随访 6 个月的迷走神经刺激治疗 HF-REF 的研究 ANTHEM-HF,结果却与 NECTAR-HF 有所差别,ANTHEM-HF 结果显示迷走

神经刺激治疗 HF 是有效的,双侧迷走刺激均有效,而且右侧疗效优于左侧^[33]。

非侵入性肺阻抗技术:非侵入性肺阻抗是一种无创监测肺淤血状况技术,主要通过计算目标肺阻抗在胸廓阻抗中的比例来判断肺淤血情况。一项关于非侵入性肺阻抗技术指导 HF-rEF 治疗的研究显示,无论是主要终点(1 年内住院率)或者次要疗效终点(全因死亡和心血管死亡),非侵入性肺阻抗指导的治疗组均低于常规治疗组,并且随访期内呋塞米、 β -受体阻滞剂、ACEI/ARB 等临床用药有显著改变^[34]。

2.3 基因治疗 目前有大量新的 HF 基因治疗研究在进行中。钙运输 ATP 酶, SERCA2a(肌浆网 Ca^{2+} 离子 ATP 酶 2a)是心肌收缩耦联过程中 Ca^{2+} 离子摄取的主要机制。HF 患者的 SERCA2a 水平及活性下降,直接导致心肌收缩和舒张功能受损。CUPID 是一项随访 3 年的 AAV1/SERCA2a 治疗晚期 HF 的研究,方法是将 AAV1(1 型重组腺相关病毒)/SERCA2a 基因直接冠脉注射,治疗组与安慰剂组相比,高、中、低剂量亚组的死亡率均有所降低,高剂量治疗组死亡率最低,并且高剂量治疗组的各种预设心血管事件,如心肌缺血、HF 加重、因 HF 住院、死亡率等减少了 82%^[35]。另一项发表在 Nature 杂志上的研究方法是调节 miRNA 的方式来影响 SERCA2a 的表达。该研究通过抑制 miR-25 作用的方式明显延缓了已建立的动物模型 HF 进展^[36]。

2.4 干细胞治疗 大型干细胞治疗缺血性 HF 研究 CHART-1 发布,虽然结果显示干细胞治疗组与对照组在达到主要复合终点(全因死亡率、HF 加重事件、MLHFQ、6 min 步行试验、LVEF)上并没有显著性差异,但也证实修复细胞用于治疗 HF 的安全性,同时在死亡率和 HF 加重发生率方面治疗组优于对照组,6 min 步行试验也有改善^[37]。

3 射血分数保留型心力衰竭

2016ESC 急慢性 HF 指南首次针对左室射血分数位于 40% ~ 49% 之间的 HF,并命名为射血分数中等范围的 HF(HF-mrEF),明确指出 HF-mrEF 和 HF-pEF 的诊断标准,但这两种类型 HF 的诊断仍处于探索阶段。针对安体舒通治疗 HF-pEF 的大型研究 TOPCAT 结果令人失望,未能证实安体舒通对于 HF-pEF 患者的心血管死亡率有明显改善,但可以明显减少住院率^[38]。

当前,大部分 HF 研究关注重点为心室重构,对心房的结构功能改变重视甚少。最新一些针对 HF-

pEF 的左心房 (LA) 的研究发现,与左心室重构相比,LA 病变过程中有着更严重的炎性细胞渗透、细胞凋亡、更多的线粒体激活的蛋白激酶和转录生长因子 β 参与,心肌纤维化也更加严重。HF 患者中 LA 扩大是独立于 EF、心功能分级、年龄之外的危险因素,可增加 2.4 倍的死亡风险^[39]。针对 HF-pEF 患者的 PARAMOUNT 实验中,LCZ696 与缬沙坦相比,BNP 水平与 LA 容量都有明显下降^[40]。

4 讨论

HF 作为一种非癌症类的“绝症”,一直以来都给个人和社会带来了极大的负担。大量的 HF 研究成果不断增进医务工作者对 HF 的认识,指导临床工作。中国 HF 注册登记研究 China-HF 也为我国 HF 的流行病学、HF 病因、临床特点以及治疗情况做了更进一步的分析^[41]。

越来越多的生物标志物和影像学参数可用于 HF 的风险评估、诊断及预后分析,一些研究者也开始尝试建立模型,纳入多种因素来帮助分析 HF 的预后和管理。新的 HF 药物 LCZ696 在疗效和预后方面似乎是更优于 ACEI 类药物,但哪种情况下何时应用该药能给 HF 患者带来最大效益仍需论证,LCZ696 真正用于临床仍需一定时间。有关基因治疗目前的研究结果同样令人振奋,但对于 HF 这一发病率逐年上升,人群庞大的疾病来说,急性 HF 的围住院期和慢性 HF 的长期管理更为重要。

参考文献

- [1] VAN KIMMENADE RR, JANUZZI JL JR. Emerging biomarkers in heart failure[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):127-138.
- [2] MAISEL A, MUELLER C, NOWAK R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19):2062-2076.
- [3] SHAH RV, TRUONG QA, GAGGIN HK, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea[J]. Eur Heart J, 2012, 33(17):2197-2205.
- [4] GAGGIN HK, JANUZZI JL JR. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12):2442-2450.
- [5] WEINBERG EO, SHIMPO M, KEULENAER GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction[J]. Circulation, 2002, 106(23):2961-2966.
- [6] DIEPLINGER B, JANUZZI JL JR, STEINMAIR M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—The Presage ST2 assay [J]. Clin Chim Acta, 2009, 409(1):33-40.
- [7] BAYES-GENIS A, DE ANTONIO M, VILA J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(2):158-166.
- [8] YU L, RUIFROK WP, MEISSNER M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(1):107-117.
- [9] SHARMA UC, POKHAREL S, BRAKEL TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction [J]. Circulation, 2004, 110(19):3121-3128.
- [10] GULLESTAD L, UELAND T, KJEKSHUS J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA) [J]. Eur Heart J, 2012, 33(18):2290-2296.
- [11] STOLEN CM, ADOURIAN A, MEYER TE, et al. Plasma galectin-3 and heart failure outcomes in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy) [J]. J Card Fail, 2014, 20(11):793-799.
- [12] LIND L, WALLENTIN L, KEMPF T, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: Results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study [J]. Eur Heart J, 2009, 30(19):2346-2353.
- [13] BAESSLER A, STRACK C, ROUSSEVA E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(11):1240-1248.
- [14] IZUMIYA Y, HANATANI S, KIMURA Y, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(3):338-344.
- [15] BAYES-GENIS A, BARALLAT J, GALAN A, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(7):657-665.
- [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] PARDEEP S, JHUND, BRIAN CLAGGETT, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial [J].

- Eur J Heart Fail, 2014, 16(6):671-677.
- [18] ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency[J]. N Engl J Med, 2009, 361(25):2436-2448.
 - [19] PONIKOWSKI P, MITROVIC V, RUDA M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of sereixin in patients with acute heart failure[J]. Eur Heart J, 2014, 35(7):431-441.
 - [20] FILIPPATOS G, TEERLINK JR, FARMAKIS D, et al. Sereixin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial[J]. Eur Heart J, 2014, 35(16):1041-1050.
 - [21] NAOKI S, WATARU T, ATSUSHI H, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase ii study of sereixin in japanese patients with acute heart failure[J]. Circ J, 2015, 79(6):1237-1247.
 - [22] FILIPPATOS G, ANKER SD, BAHM M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27):2105-2014.
 - [23] SATO N, AJIOKA M, YAMADA T, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in japanese patients with worsening chronic heart failure and diabetes and/or chronic kidney disease[J]. Circ J, 2016, 80(5):1113-1122.
 - [24] KIM KH, HWANG IC, CHO HJ, et al. PDE 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic diastolic functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. Am Heart J, 2015, 169(6):813-822.
 - [25] IMAMURA T. Aquaporin-2-guided tolvaptan therapy in patients with congestive heart failure accompanied by chronic kidney disease[J]. Int Heart J, 2014, 55(6):482-483.
 - [26] IMAMURA T, KINUGAWA K. Tolvaptan improves the long-term prognosis in patients with congestive heart failure with preserved ejection fraction as well as in those with reduced ejection fraction[J]. Int Heart J, 2016, 57(5):600-606.
 - [27] BOCCHI EA, BÖHM M, BORER JS, et al. Effect of combining ivabradine and β -blockers: focus on the use of carvedilol in the shift[J]. Population Cardiology, 2015, 131(4):218-224.
 - [28] GOLDENBERG I, KUTYIFA V, KLEIN HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18):1694-1701.
 - [29] BITON Y, MOSS AJ, KUTYIFA V, et al. Inverse relationship of blood pressure to long-term outcomes and benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(5):921-926.
 - [30] THUNE JJ, PEHRSON S, NIELSEN JC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the DANish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillators in patients with non-ischemic Systolic Heart failure on mortality (DANISH)[J]. Am Heart J, 2016, 179:136-141.
 - [31] CHENG Z, WANG L, GU Y, et al. Efficacy and Safety of Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure Patients With Renal Insufficiency[J]. Int Heart J, 2015, 56(3):319-323.
 - [32] ZANNAD F, DE FERRARI GM, TUINENBURG AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial[J]. Eur Heart J, 2015, 36(7):425-433.
 - [33] PREMCHAND RK, SHARMA K, MITTAL S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial[J]. J Card Fail, 2014, 20(11):808-816.
 - [34] SHOCHAT MK, SHOTAN A, BLONDHEIM DS, et al. Non-invasive lung IMPEDANCE-Guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial)[J]. J Card Fail, 2016, 22(9):713-722.
 - [35] ZSEBO K, YAROSHINSKY A, RUDY JJ, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality[J]. Circ Res, 2014, 114(1):101-108.
 - [36] WAHLQUIST C, JEONG D, ROJAS-MUÑOZ A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart[J]. Nature, 2014, 508(7497):531-535.
 - [37] BARTUNEK J, DAVISON B, SHERMAN W, et al. Congestive heart failure cardiopoietic regenerative therapy (CHART-1) trial design[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(2):160-168.
 - [38] 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.
 - [39] ROSSI A, GHEORGHIADE M, TRIPOSKIADIS F, et al. Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: structure, function, and significance[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(6):1042-1049.
 - [40] ZILE MR, JHUND PS, BAICU CF, et al. Plasma biomarkers reflecting profibrotic processes in heart failure with a preserved ejection fraction: data from the prospective comparison of ARNI With ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction study[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(1):e002551.
 - [41] 中国 HF 注册登记协作组. 多中心、前瞻性中国 HF 注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5):413-416.