

射血分数保留心力衰竭与2型糖尿病的研究进展

包丽雯(综述) 刘荣宸 严芳英 谢坤 金波 高秀芳 李剑 施海明 李勇[△](审校)
(复旦大学附属华山医院心内科 上海 200040)

【摘要】 随着人口老龄化及动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)发病率的提高,心力衰竭的患病率逐年增加。射血分数保留心力衰竭(heart failure preserved ejection fraction, HFpEF)是其中重要的分型,而2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是导致HFpEF的重要病因之一。本综述通过回顾临床指南和临床研究中HFpEF的诊断要点,从人口学特征、心血管病预后和全因死亡率等不同角度,对比大型流行病学研究中HFpEF与射血分数受损心力衰竭(heart failure reduced ejection fraction, HFrEF)的差异;同时,全面描述并分析HFpEF合并T2DM的临床特征、流行病学表现、发病机制及预后表现。

【关键词】 射血分数保留心力衰竭(HFpEF); 2型糖尿病(T2DM); 临床试验; 发病机制

【中图分类号】 R541.6, R587.1 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.05.023

Progression on heart failure preserved ejection fraction and type 2 diabetes mellitus

BAO Li-wen, LIU Rong-chen, YAN Fang-ying, XIE Kun, JIN Bo, GAO Xiu-fang,
LI Jian, SHI Hai-ming, LI Yong[△]

(Department of Cardiovascular Disease, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Because of the aging of population and elevated incidence of arteriosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), the prevalence of heart failure is increasing steadily in recent decades. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF) is one of the most important types, and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the particular important etiologies. We distinguished the differences of patients' characteristics, diagnosis and prognosis, and all-cause mortality in HFpEF from heart failure reduced ejection fraction (HFrEF) through guidelines and clinical randomized trials. Meantime, we comprehensively described and analyzed the clinical feature, epidemic characteristics, mechanism, and prognosis of T2DM comorbid with HFpEF in this review.

【Key words】 heart failure preserved ejection fraction (HFpEF); type 2 diabetes mellitus (T2DM); clinical trials; pathogenesis

* This work was supported by the Major Research and Development Project of Innovative Drugs, Ministry of Science and Technology of China (2017ZX09304005) and the Start-up Scientific Research Foundation of Huashan Hospital, Fudan University (2020QD009).

随着人口老龄化和高血压病、糖尿病等动脉粥样硬化性心血管疾病(heart failure preserved ejection fraction, ASCVD)患病率的逐年上升,心力衰竭的患病率及发病率逐年增加。与此同时,2型

糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率也不断攀升,糖尿病发展与ASCVD的预防也受到广泛关注,但糖尿病所致心肌受累而导致心力衰竭的临床问题却常被忽视。近期,SGLT2抑制剂相关的

科技部“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304005);复旦大学附属华山医院科研启动基金(2020QD009)

[△]Corresponding author E-mail: 13901824859@163.com

网络首发时间:2020-09-11 09:34:10 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20200909.1515.024.html>

临床研究 EMPA-REG、CANVAS 和 DECLEAR^[1-3] 都证实糖尿病患者基线水平无论是否合并心力衰竭, SGLT2 抑制剂均可显著降低糖尿病患者因心力衰竭的住院率及因心血管原因的死亡风险, 提醒我们应当重视糖尿病导致心力衰竭的识别与治疗。

射血分数保留心力衰竭(heart failure preserved ejection fraction, HFpEF)是心力衰竭的主要分型之一。2016年欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭管理指南^[4]将左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $>50\%$ 及 LVEF 在 $40\% \sim 49\%$ 的慢性心力衰竭定义为 HFpEF。研究报道, HFpEF 影响超过 300 万美国人; 发生活动后气急的 65 岁以上的老年人中, 约 $1/6$ 存在 HFpEF; 约 50% 的糖尿病合并心力衰竭者存在 HFpEF^[5]。从发病机制和预后角度, HFpEF 不同于射血分数受损心力衰竭(heart failure reduced ejection fraction, HFrEF), 即 LVEF $<40\%$ 的心力衰竭。流行病学资料提示, HFrEF 的主要病因为急性心肌梗死所致的缺血性心肌病, 而高血压病、糖尿病、慢性肾功能不全、女性、老龄患者在发展为心力衰竭时, 更倾向于出现 HFpEF^[6]。从治疗角度, HFpEF 的治疗手段有限。这些都提示我们应当重视并早期识别糖尿病合并 HFpEF 的情况, 积极采取有效的干预手段控制该合并症的进展。本文通过指南及大型临床流行病学研究结论阐述 HFpEF 机制及临床特征, 并深入分析 T2DM 所导致的心肌受累并进展为 HFpEF 的机制及预后。

HFpEF 的诊断

HFpEF 诊断建议及评价方法 部分学者习惯性认为, HFpEF 预后优于 HFrEF, 故对 HFpEF 诊断、治疗的重视程度不及 HFrEF。但现有临床资料表明, HFpEF 与 HFrEF 全因死亡率相当, HFrEF 因心功能失代偿再住院率高于 HFpEF, 但 HFpEF 因心血管其他合并症再住院的治疗率远高于 HFrEF^[7], 卫生经济负担更大。目前, HFrEF 治疗有许多新进展, 包括新型神经内分泌阻滞剂沙库巴曲缬沙坦和达格列净, 均可明显改善 HFrEF 患者全因死亡风险、因心血管死亡风险及因心力衰竭再住院率, 糖尿病和非糖尿病亚组分析显示治疗获益相同^[8]。左心室辅助装置、左心室再同步化治疗、ICD 等器械治疗亦明显改善 HFrEF 患者的生活质量, 降低其因心血管事件死亡风险及因心力衰竭再住院率。但

HFpEF 则不同, 不仅临床识别困难, 且 HFpEF 对以上治疗反应欠佳, TOPCAT 和 PARAGON 研究^[9-10] 均未获得阳性结果; DECLEAR 对心衰分组的事后分析提示, 达格列净对非 HFrEF 的心力衰竭治疗效果有限。

2013 年美国心脏病学会指南^[11]对 HFpEF 的 LVEF 界定为 $>50\%$, 指出该诊断具有挑战性且对该类心衰治疗方法有限; 还指出, LVEF 在 $40\% \sim 49\%$ 的射血分数中间值心力衰竭从疾病谱分布到预后均类似于 HFpEF, 被归于 HFpEF 的一个亚类; 经充分治疗后从 HFrEF 转变为 LVEF $>40\%$ 的这类人群被划归到 HFpEF 的另一个亚类, 其预后与上述 HFpEF 预后不同, 值得进一步探讨。

2016 年欧洲心脏病学会心衰管理指南^[4]提出 HFpEF 诊断建议, 结合上述病史、症状、体征, LVEF $>50\%$ 或者 LVEF 在 $40\% \sim 49\%$ 的中间值被定义为 HFpEF; 同时提出在必要时可通过激发试验或侵入性检查评估心室充盈压来评价心功能。

心脏超声^[4]对诊断 HFpEF 的结构和功能异常具有重要价值。ESC 指南建议以左房容积指数 $>34 \text{ mL/m}^2$ 或左室质量指数 $>115 \text{ kg/m}^2$ (男) / $>95 \text{ kg/m}^2$ (女) 作为心衰时心脏结构改变的客观证据; 采用 M 型超声或 Simpson 方法来评价 LVEF; $E/e' \geq 13$ 或者平均室间隔/侧壁 $e' < 9 \text{ cm/s}$ 是 HFpEF 发生时舒张功能异常的评价标准。静息状态下用侵入性检测方法评估左室充盈压力, 当发现肺毛细血管楔压 $\geq 15 \text{ mmHg}$ 或左室舒张末期压力 $\geq 16 \text{ mmHg}$ 时, 应当考虑 HFpEF。左室长轴应变或者三尖瓣反流速率/肺动脉压力也可辅助诊断。有队列研究发现, 静息状态下左室整体短轴应变/整体长轴应变的降低对诊断 HFpEF 极有价值。总之, 心力衰竭的诊断应结合患者体征、症状、既往病史、pro-BNP(前脑钠肽)及影像学检查结果, 不能简单用 LVEF 的高低来判断患者是否存在心力衰竭。

HFpEF 诊断的 LVEF 划分 HFpEF 因其病因构成、对抗心衰治疗反应、预后结果全然不同于 HFrEF, 故被独立划分出来, 对 HFpEF 的 LVEF 分层划分仅是左室血流动力学的一个反映, 应当综合考虑以上各因素来进行临床决策。我们将通过综述大规模临床研究以对 HFpEF 的 LVEF 划分进行深入的阐述。

ESC-HF 队列研究^[12]是一项在欧洲 12 国 136 个

心脏中心开展的前瞻性、多中心观察性队列研究,旨在观察抗心衰治疗下因心衰失代偿入院和门诊就诊的慢性心力衰竭患者的预后情况。研究共入组5 118例患者,其中慢性心衰3 226例(63%),急性心衰1 892例(37%),HFpEF(LVEF \geq 45%)构成比在慢性心衰和急性心衰中分别为30.5%(984例)和35.5%(671例)。在随访期1年内,观察队列中急性心衰组患者的全因死亡及因心衰再入院比例远高于慢性心衰组(17.4% vs. 7.2%);在急性心衰组中,HFrEF较HFpEF全因死亡风险高66%(HR=1.66,95%CI:1.14~2.44);在慢性心衰组中,HFrEF较HFpEF全因死亡风险高51%(HR=1.51,95%CI 1.10~2.08)。

另一项来自北美的回顾性观察队列研究^[13],纳入来自美国南加州和堪萨斯州的6 513例因心衰住院并在30日内出院的慢性心功能不全患者,比较HFpEF(LVEF $>$ 50%)和HFrEF(LVEF \leq 40%)患者出院后30天全因死亡风险和1年全因死亡风险。入组患者中,3 631例(62.2%)为HFpEF,2 205例(37.8%)为HFrEF(\leq 40%)。HFpEF组平均年龄大于HFrEF组(75.9岁 vs. 71.4岁),女性居多(55% vs. 36%),HFpEF组糖尿病、高血压病、慢性肾功能不全患病率高于HFrEF组。与HFpEF相比,HFrEF患者出院后30天全因死亡风险高39%(OR=1.30,95%CI:1.11~1.76, $P=0.004$),1年全因死亡风险高25%(OR=1.35,95%CI:1.12~1.4, $P<0.001$)。HFpEF患者门诊及急诊就诊率高于HFrEF患者(21.5% vs. 20.1%, $P=0.002$;3.24% vs. 2.94%, $P=0.002$)。

欧美的流行病学资料比较充足,但亚洲人群资料对我们更有借鉴价值。来自韩国的回顾性观察队列研究^[14]纳入1 978例慢性心力衰竭的出院患者,其中593例(29%)为HFpEF(LVEF \geq 50%),1 405例(71%)为HFrEF($<$ 50%)。基线资料比较发现HFpEF组老年女性患者更多,但该队列中HFrEF组糖尿病患病率更高。在1年随访期内,HFrEF与HFpEF相比在全因死亡风险(17% vs. 15%, $P=0.27$)与因心衰再住院率(31% vs. 28%, $P=0.23$)这两件终点事件上无显著性差异。

由于不同组基线水平的差异,观察性队列对终点事件的判断可能会出现选择性偏倚,而DIG-R^[15]、DIG-P^[16]、CHARM-ALTERNATIVE^[17]、

CHARM-ADDED^[18]、CHARM-P^[19]及I-PRESEVE^[20]等RCT研究在基线资料平衡的基础上,科学比较了HFpEF和HFrEF终点事件的机会。DIG-R纳入LVEF \leq 45%的6 796例心衰患者,给予地高辛(3 393例)或安慰剂(3 403例),随访37个月;DIG-P纳入LVEF $>$ 45%的988例心衰患者,给予地高辛(492例)或安慰剂(496例),随访37个月;CHARM-ALTERNATIVE纳入LVEF \leq 40%的2 028例对ACEI治疗不耐受的心衰患者,换用坎地沙坦(1 013例)或安慰剂(1 015例),随访33.7个月;CHARM-ADDED纳入LVEF \leq 40%的2 544例已接受ACEI治疗的心衰患者,在此基础上加用坎地沙坦(1 276例)或安慰剂(1 272例),随访41个月;CHARM-P纳入LVEF $>$ 40%的3 023例心衰患者,给予坎地沙坦(1 514例)或安慰剂(1 509例),随访36.6个月;I-PRESEVE纳入LVEF \geq 45%的4 028例心衰患者,给予厄贝沙坦(2 010例)或安慰剂(2 018例),随访33个月。

通过对以上各RCT研究中安慰剂组的分析^[21],基线资料提示HFpEF组以老年、女性为主,高血压病、糖尿病、心房颤动患病率高于HFrEF组。在随访期间,各项研究安慰剂组的全因死亡风险分别为120/千人年(DIG-R)、76/千人年(DIG-P)、115/千人年(CHARM-ALTERNATIVE)、111/千人年(CHARM-ADDED)、54/千人年(CHARM-P)及53/千人年(I-PRESEVE)。可见HFrEF患者全因死亡风险显著高于HFpEF患者。

有学者^[22]将CHARM研究的7 599例患者以LVEF水平进行分层,观察预后变化,发现LVEF $<$ 45%时LVEF每下降10%,全因死亡风险升高39%。而LVEF 45%~50%与LVEF $>$ 50%间比较发现,两组在全因死亡风险、因心衰再住院率等终点事件中无显著差异。

综上所述,HFpEF与HFrEF病因构成及预后结果完全不同,两者在发病机制上存在显著差异。LVEF $<$ 40%的HFrEF预后较LVEF $>$ 50% HFpEF差;HFpEF组中,LVEF $>$ 45%的患者人群的预后更趋近于LVEF $>$ 50%的人群。

HFpEF与糖尿病 全球T2DM发病率及糖尿病前期发生率逐年增加,对于T2DM的管理已从单一的降糖治疗模式转变为以改善心血管病终点事件的治疗模式为目标的综合管理。应当认识到糖

尿病心血管病的终点结局除了ASCVD以外,还有许多患者因糖尿引发心力衰竭而出现不良预后。EMPA-REG、CANVAS、DECLARE等大型临床流行病学研究证实,新型降糖药物SGLT2抑制剂可显著降低糖尿病患者因心血管原因死亡及因心衰住院的复合终点事件,这将糖尿病引起心力衰竭的诊断与治疗引入了一个新的时代。糖尿病心肌病独立于ASCVD发生,直接导致心肌间质纤维化,减低心肌顺应性,抑制心脏舒张功能。

主要发病机制 HFpEF的左室功能改变以心肌静息张力增加和顺应性障碍为主要表现^[23],与心肌肌联蛋白表达异常、心肌钙离子稳态失衡、心肌细胞外基质复合物累积及血管功能障碍等病理生理机制息息相关,不同于以左室收缩功能异常为主要表现的HFrEF。HFpEF发生时,心肌肌联蛋白的2个亚型N2B和N2BA表现出不同的磷酸化水平,N2B的去磷酸化水平增加,磷酸化N2BA/N2B比值增加,研究证实增加心肌N2B磷酸化水平是治疗HFpEF的有效手段;此外,由于肌浆网钠-钙交换异常及肌浆网钙泵活力降低,肌浆网钙外流增加,使得心肌细胞内钙浓度显著增加,导致心肌钙超载,使得心肌僵硬及心脏舒张功能受损。有研究提示使用钙外流抑制剂可逆转左室重构,改善左室舒张功能,减少死亡。

糖尿病心肌病的病理生理机制包括胰岛素代谢信号异常、晚期糖基化终末产物增加、心脏脂毒性、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、线粒体功能障碍和氧化应激^[24]。其中胰岛素代谢信号受损起关键的作用。糖尿病状态营养过剩和不适当的RAAS激活使mTOR-S6K1(雷帕霉素靶蛋白S6激酶1)浓度增加,通过IRS-1/2通路损伤P13K/Akt(磷酸肌醇3激酶/蛋白激酶B)激活,从而抑制葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)迁移至心肌细胞膜,使糖分大量进入细胞内,导致肌浆网钙泵活力降低,心肌细胞内钙离子增加。该作用还抑制了一氧化氮生成,致cGMP/PKG降低,使磷酸化N2BA/N2B水平增加,两者作用叠加抑制了心脏功能。

临床流行病学研究 GWTG-HF^[25]是美国心脏病学会牵头的在全美医院人群中所做的改善心力衰竭治疗现状的前瞻性队列研究。McHugh教授

团队分析了该队列中62 402例HFpEF患者,并以是否合并糖尿病进行亚组分析,比较糖尿病患者与非糖尿病患者心血管事件等终点结局的差异^[24]。基线资料提示,糖尿病患者较非糖尿病患者年轻,BMI指数高,存在更多包括高血压病、COPD、高脂血症、周围血管疾病等在内的合并症。在院内死亡率方面,糖尿病组略高于非糖尿病组,差异无统计学意义(OR=1.05, 95%CI: 0.99~1.11, $P=0.13$);糖尿病患者较非糖尿病患者住院时间更长,差异有统计学意义(OR=1.27, 95%CI: 1.23~1.31, $P<0.000 1$);出院后30天死亡率两组相当,糖尿病组出院后30天因心衰再住院治疗风险高于非糖尿病组(HR=1.208, 95%CI: 1.12~1.31, $P<0.000 1$)。该流行病学研究资料提示,糖尿病患者在发生急性血流动力学紊乱时,常常因容量负荷过重,对利尿剂反应不如非糖尿病患者,导致住院时间长于非糖尿病患者;从远期预后角度看,糖尿病患者风险更高,提示糖尿病患者比非糖尿病患者更容易出现恶化的心脏重构改变。

学者们对CHARM、DIG-P、I-PRESEVE研究的糖尿病亚组进行了详细而深入的分析。CHARM研究糖尿病亚组^[25]共2 163例患者,LVEF $\leq 40\%$ 中28.5%为糖尿病,LVEF $> 40\%$ 中28.3%为糖尿病。糖尿病患者较非糖尿病患者心衰主诉更多,BMI指数更高。在HFpEF组中,糖尿病患者比非糖尿病患者发生心血管原因死亡及因心衰住院风险高出1倍(HR=2.0, 95%CI: 1.71~2.63);在HFrEF组中,糖尿病患者比非糖尿病患者发生心血管原因死亡及因心衰住院风险高60%(HR=1.6, 95%CI: 1.44~1.77),可见在HFpEF患者中糖尿病患者预后较HFrEF更差。

DIG-P对糖尿病亚组进行分析,约28.9%患者患有糖尿病。基线资料显示,与非糖尿病患者比较,糖尿病患者女性居多、年龄偏小、心衰主诉更多、BMI指数更高。在因心衰住院及心衰死亡事件方面,糖尿病患者比非糖尿病患者的风险高68%(HR=1.68, 95%CI: 1.26~2.25)。

I-PRESERVE研究中27%为糖尿病患者^[27],基线资料比较显示,糖尿病较非糖尿病患者BMI指数更高、Pro-BNP水平更高、心衰症状更多,左室质量指数更高、左房更大、舒张功能更差。糖尿病患者较非糖尿病患者全因死亡风险高59%(HR=1.59,

95%CI:1.33~1.91),全因死亡及心力衰竭复合终点风险高75%(HR=1.75,95%CI:1.49~2.05)。

能量摄入限制、降糖治疗是预防T2DM心力衰竭的最主要治疗手段,当糖尿病合并HFpEF时治疗手段有限。大型随机对照研究发现,新型口服降糖药SGLT2抑制剂可显著降低T2DM患者因心血管原因死亡风险及因心力衰竭住院风险。CANVAS研究对HFpEF(LVEF>50%)和HFrEF(LVEF<50%)进行了亚组分析,在HFpEF亚组中,相比安慰剂,卡格列净可降低患者全因死亡或因心力衰竭住院风险17%,但未达统计学差异(HR=0.83,95%CI:0.55~1.25)^[30]。临床研究证实,GLP-1激动剂可改善LVEF及左室前后负荷,而Meta分析发现,DDP-4抑制剂可能会增加心力衰竭的风险。PARAGON研究未证实沙库巴曲缬沙坦可改善HFpEF心血管预后,且未根据是否合并糖尿病进一步分析。

结语 T2DM患病率不断上升,在糖尿病终点事件中,糖尿病心肌病所致心力衰竭是需被重视的临床问题。HFpEF是糖尿病心力衰竭中容易被忽视的一种心力衰竭分类,糖尿病患者合并HFpEF预后与HFrEF相当,临床医师需仔细识别该类心力衰竭。临床流行病学数据显示,HFpEF患者的合并症和因合并症入院治疗率显著高于HFrEF患者;与非糖尿病合并HFpEF相比,糖尿病合并HFpEF患者的全因死亡风险及因心力衰竭再住院治疗率更高。

2019年发布的沙库巴曲缬沙坦(ARNI)的PARAGON-HF研究,是迄今为止在HFpEF中完成的规模最大的Ⅲ期临床研究。虽然在亚组分析中ARNI获得一些有统计学意义的临床获益,但总体而言,与缬沙坦相比,ARNI并未在因心血管原因死亡和因心力衰竭住院的复合终点上有显著获益。值得注意的是,DAPA-HF研究明确了SGLT2抑制剂可显著降低HFrEF患者因心血管原因死亡风险和心力衰竭恶化的风险;在基础研究中,SGLT2抑制剂可逆转衰竭心肌的纤维化及改善心肌凋亡,这二者在HFpEF的病理生理中发挥了极为重要的作用,SGLT2抑制剂可能成为一类有效的HFpEF治疗药物。SGLT2抑制剂治疗HFpEF的Ⅲ期临床试验正在全球招募患者的阶段,后续将揭晓研究结论。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [3] WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [4] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [5] BRAUNWALD E. The war against heart failure: the Lancet lecture[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824.
- [6] PÉREZ-CALVO JI, MONTERO-PÉREZ-BARQUERO M, FORMIGA F. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction, still a challenge[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(16): 1748-1749.
- [7] BORLAUG BA, PAULUS WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(6): 670-679.
- [8] 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.
- [9] CIKES M, CLAGGETT B, SHAH AM, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(8): 689-697.
- [10] MCMURRAY JJ, O'CONNOR C. Lessons from TOPCAT[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1453-1454.
- [11] 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]. *Circulation*, 2017, 136(6): e137-e161.
- [12] MAGGIONI AP, DAHLSTROM ULF, FILIPPATOS G, *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(7): 808-817.
- [13] NICHOLS GA, REYNOLDS K, KIMES TM, *et al.*

- Comparison of risk of re-hospitalization, all-cause mortality, and medical care resource utilization in patients with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(7): 1087-1092.
- [14] MACDONALD MR, WEE PP, CAO Y, *et al.* Comparison of characteristics and outcomes of heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction in a multiethnic southeast Asian cohort [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1233-1238.
- [15] GARG R, GORLIN R, SMITH T, *et al.* The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(8): 525-533.
- [16] AHMED A, RICH MW, FLEG JL, *et al.* Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure the ancillary digitalis investigation group trial [J]. *Circulation*, 2006, 114(5): 397-403.
- [17] GRANGER CB, MCMURRAY JJ, YUSUF S, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 772-776.
- [18] MCMURRAY JJ, ÖSTERGREN J, SWEDBERG K, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 767-771.
- [19] 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.
- [20] MCMURRAY JJ, CARSON PE, KOMAJDA M, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(2): 149-156.
- [21] CAMPBELL RT, JHUND PS, CASTAGNO D, *et al.* What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(23): 2349-2356.
- [22] META-ANALYSIS GLOBAL GROUP IN CHRONIC HEART FAILURE. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1750-1757.
- [23] LEWIS GA, SCHELBERT EB, WILLIAMS SG, *et al.* Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(17): 2186-2200.
- [24] JIA GH, WHALEY-CONNELL A, SOWERS JR, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [25] STEINBERG BA, ZHAO X, HEIDENREICH PA, *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes [J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 65-75.
- [26] MCHUGH K, DEVORE AD, WU JJ, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(5): 602-611.
- [27] MACDONALD MR, PETRIEMC, VARYANI F, *et al.* Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(11): 1377-1385.
- [28] AGUILAR D, DESWAL A, RAMASUBBU K, *et al.* Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 373-377.
- [29] KRISTENSEN SL, MOGENSEN UM, JHUND PS, *et al.* Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 724-735.
- [30] FIGTREE AG, RÅDHOLM K, BARRETT TD, *et al.* Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus results from the CANVAS program [J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2591-2593.

(收稿日期:2019-11-11; 编辑:张秀峰)