

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.014

HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF 的临床特征及左心室重塑对比分析*

曹高镇 汪 润 吴 旻 赵春婷 林庆陕

(香港大学深圳医院心内科 广东 深圳 518000)

摘要 目的:探讨射血分数保留的心衰(HFpEF)、射血分数中间范围的心衰(HFmrEF)和射血分数下降的心衰(HFrEF)患者临床特征及左心室重塑的差别。**方法:**选取2013年2月1日至2016年12月31日在我院心内住院的308名心力衰竭患者作为研究对象,根据入院后首次心脏彩超结果,按左室射血分数(LVEF)将入选的心力衰竭患者分为HFrEF组、HFmrEF组和HFpEF组,回顾性分析所有患者的临床一般资料、化验结果、超声数据和用药情况,对比分析3组患者的临床特征及左心室重塑的差别。**结果:**HFpEF组为123例(39.9%),HFmrEF组为98例(31.5%),HFrEF组为88例(28.6%);其中HFpEF组女性比例高于HFrEF组(59.4% vs. 38.6%, $P<0.05$),高血压和房颤患病率HFpEF组高于HFrEF组($P<0.05$);HFpEF组左心室重构类型以向心性重塑为主,HFrEF组则以离心性重塑为主;HFmrEF组女性比例及高血压、房颤患病率等临床特征及左心室重塑类型分布则介于HFpEF组与HFrEF组之间。**结论:**HFpEF、HFmrEF与HFrEF组患者临床特点及左心室重塑类型分布显著不同,应对不同左室射血分数的心力衰竭患者采取更有针对性的治疗措施。

关键词:心力衰竭;左室射血分数;临床特征;左心室重塑

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3269-05

Comparison of the Clinical Features and Left Ventricular Remodeling in Patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF*

CAO Gao-zhen, WANG Run, WU Min, ZHAO Chun-ting, LIN Qing-shan

(Cardiology Department, HongKong University-Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

ABSTRACT Objective: To observe differences of clinical features and left ventricular remodeling in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods:** A retrospective study was carried out and we employed medical records of 308 patients, admitted as a result of HF to the Hong Kong University-Shenzhen Hospital in the period between February 01, 2013 and December 31, 2016 due to HF. **Results:** 1). Of the 308 patients who were admitted due to HF, 123 (39.9%) patients met the HFpEF criteria with 31.5% HFmrEF and 28.6% HFrEF. Comparing to HFrEF, HFpEF patients were tend to be more women (59.4% vs. 38.6%, $P<0.05$), more hypertension and atrial fibrillation. 2). More left ventricular concentric remodeling cases were detected in HFpEF patients while more left ventricular eccentric remodeling cases were detected in HFrEF patients. 3). Clinical characteristics and left ventricular remodeling types of HFmrEF fall in range between HFpEF and HFrEF. **Conclusions:** Different clinical characteristics and left ventricular remodeling types were found in HFpEF, HFmrEF and HFrEF patients.

Key words: Heart failure; Left ventricular ejection fraction; Clinical feature; Left ventricular remodeling

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3269-05

前言

心力衰竭是目前全世界范围内发病率及死亡率最高的心血管疾病之一。而在所有入院治疗的心力衰竭患者中,射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)占比超过50%^[1]。根据2016年ESC急性、慢性心力衰竭诊治指南,所有心力衰竭患者根据左心室射血分数可分为HFpEF、HFmrEF和HFrEF,目前对于HFpEF患者诊断和治疗尚缺乏统一的诊疗指南。既往的研究中对HFpEF人群的临床特点描述并不一致,对这类患者的前瞻性研

究也非常少。目前针对HFPEF的治疗主要包括缓解心衰症状,治疗伴随疾病和控制危险因素等,一些对HFrEF治疗有效并且改善预后的药物尚未证明对HFpEF有效。因此快速判断心衰患者类型及预后,早期采取积极的管理方法具有重要意义。本研究的主要目的是通过与HFrEF患者进行对比分析,总结HFpEF及HFmrEF患者的临床特征及左心室重塑特点,为准确区分及诊断此类患者从而予以更加有针对性的治疗措施提供更多依据。

* 基金项目:深圳市知识创新计划基础研究项目(JCYJ20150331142757380)

作者简介:曹高镇(1983-),硕士,主治医师,研究方向:心力衰竭,E-mail: caogz@hku-szh.org

(收稿日期:2018-03-22 接受日期:2018-04-18)

1 材料与方法

1.1 研究对象

参照 2016 年 ESC 指南中的诊断标准^[2],纳入 2013 年 2 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日在香港大学深圳医院心内科住院的心衰患者共 308 例,其中男 154 例,女 154 例,年龄 29~80 (69.06±10.88)岁。按照 2016 年 ESC 指南中的诊断标准^[2],将所有患者根据 LVEF 分为 HFpEF 组 (LVEF≥50%)123 例, HFmrEF 组 (LVEF40~49%)97 例和 HFrEF 组 (LVEF<40%)88 例。排除病窦综合征、II~III 度房室传导阻滞、急性冠脉综合征、限制性心肌病、严重的心脏瓣膜病、恶性肿瘤、严重的肝病或肾功能不全 (eGFR≤30 mL/min/1.73 m²)、重度贫血 (HGB<60 g/L)、哮喘或慢性阻塞性肺疾病急性发作期及尚未控制的急性肺水肿或心源性休克。

1.2 研究方法

1.2.1 常规资料 所有受试者均通过询问病史及查阅既往病历档案记录性别、年龄、吸烟史及既往病史(包括房颤、2 型糖尿病、卒中、冠心病)。均常规测量身高、体重、血压等指标,血压测量方法:使用合适尺寸的袖带,在患者平静休息至少 5 分钟后,取端坐位经 3 次间隔至少 2 分钟的测量并取平均。

1.2.2 实验室检查 禁食 12 h 以上,抽取肘静脉血 2 mL,检测空腹血糖 (GLU)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)、血清肌酐 (Scr)、氨基端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 浓度。并使用 MDRD 公式计算受试者肾小球滤过率 (eGFR)^[3]。

1.2.3 心脏超声心动图检查 所有病例均由专业心脏超声医师使用 GE VingmedE9 彩色多普勒超声诊断系统 (VingmedE9, General Electric Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) 进行超声心动图检查。患者平卧位,将 3.5 MHz 经胸心脏彩色超声探头置于胸骨旁,沿心脏长轴获取心脏扇型切面图象,以 M 型超声

取样,测量左房内径 (LAD)、左室收缩期末内径 (LVSD)、左室舒张期末内径 (LVDd)、室间隔厚度 (IVSd) 和左室后壁厚度 (LVPWd)。采用 Simpson 法测定 LVEF, $LVEF = (EDV - ESV) / EDV \times 100\%$ 。根据美国超声心动图学会的指南更新^[4],估算左心室质量 (LVM): $LVM = 0.8 \times (1.04 \times ((IVSd + LVDd + LVPWd)^3 - (LVDd)^3)) + 0.6$ 。左心室质量指数 (LVMI) = LVM / 体表面积 (BSA)。以 LVMI 男 >115 g/m²,女 >95 g/m² 定义为左心室肥厚 (LVH)。左心室相对室壁厚度 (RWT) = $2 \times LVPWd / LVDd$ 。根据 LVMI 和 RWT 将左心室重塑 (left ventricular remodeling, LVR) 分为 4 型: 1) 正常结构型 (LVMI 和 RWT 均正常范围), 2) 向心性重构型 (LVMI 正常但 RWT 增加), 3) 向心性肥厚型 (LVMI 和 RWT 均增加), 4) 离心性肥厚型 (LVMI 增加但 RWT 正常)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验或方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较用卡方检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

在纳入研究的 308 例患者中, HFpEF 组 123 例 (39.9%), 平均 LVEF 值为 66.11%; HFmrEF 组 98 例 (31.5%), 平均 LVEF 值为 44.60%; HFrEF 组 88 例 (28.6%), 平均 LVEF 值为 31.64%。三组患者在年龄、2 型糖尿病患病率、卒中患病率、缺血性心脏病患病率、eGFR 以及血浆 NT-proBNP、HbA1c、LDL-C、TG、CRP 水平等基线资料方面无统计学差异 (P>0.05), HFpEF 组女性比例显著高于 HFrEF 组 (59.4% vs. 38.6%, P<0.05), 且 HFpEF 组的高血压患病率、房颤 (atrial fibrillation, AF) 患病率明显高于 HFrEF 组 (P<0.05), HFmrEF 组的女性比例、高血压患病率、房颤患病率则介于 HFpEF 组与 HFrEF 组之间。见表 1。

表 1 各组患者的临床资料比较

Table 1 Clinical demographics of patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF

	HFpEF(n=123)	HFmrEF(n=97)	HFrEF(n=88)	P
Age, years	68.61±10.88	69.11±10.86	69.49±10.98	0.84
Male, n (%)	50(40.6)	50(51.5)	54(61.4)	0.01*
SBP, mmHg	147.32±23.63	147.94±26.33	140.45±28.24	0.22
DBP, mmHg	79.15±14.76	79.55±14.68	79.78±14.28	0.95
HT, n (%)	96(78.05)	61(62.89)	51(58.00)	<0.01***
AF, n (%)	39(31.7)	26(26.8)	20(22.7)	0.03*
Diabetes, n (%)	32(26.0)	26(26.8)	22(25.0)	0.96
Hyperlipidemia, n (%)	23(18.7)	17(17.5)	17(19.3)	0.95
IHD, n (%)	30(24.4)	27(27.8)	20(22.7)	0.71
Stroke, n (%)	10(8.1)	4(4.1)	5(5.7)	0.46
Smoking, n (%)	13(10.7)	13(13.5)	13(14.8)	0.65
eGFR, mL/min/1.73 m ²	75.75±26.34	76.90±35.28	77.57±29.25	0.51
LDL, mmol/L	2.91±1.18	2.63±1.08	2.72±1.16	0.33
TG, mmol/L	1.75±1.17	1.71±1.21	1.37±0.77	0.93

HbA1c, %	6.48± 1.23	6.47± 1.74	6.19± 0.99	0.41
GLU, mmol/L	6.64± 2.82	6.23± 2.11	5.91± 1.86	0.24
CRP, mg/L	23.22± 38.08	13.63± 13.42	16.95± 17.93	0.23
Proteinuria, %	22(17.9)	21(21.6)	19(21.8)	0.71
NT-proBNP, ng/mL	1523.16± 2737.27	3426.05± 7637.57	10703.12± 44549.25	0.26
RH, n(%)	18(14.6)	18(18.6)	20(22.7)	0.31
ACEI/ARB, n(%)	70(56.9)	49(50.5)	51(58.0)	0.53
Beta-blockers, n(%)	60(48.8)	42(43.3)	48(54.5)	0.31
Duretics, n(%)	39(31.7)	31(32.0)	39(44.3)	0.12

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate; IHD, ischemic heart disease; LDL, low density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; RH, resistant hypertension.

*P<0.05, **P<0.01 Significant difference between HFpEF and HFrEF; #P<0.05, ##P<0.01 Significant difference between HFpEF and HFmrEF; †P<0.05, ††P<0.01 Significant difference between HFmrEF and HFrEF.

2.2 超声心动图参数比较

LVPWd 显著大于 HFrEF 组(P<0.05), 而 LAD 在各组间无显著

HFpEF 组患者 LVDd 显著低于 HFrEF 组(P<0.01), IVSd、 统计学差异, 见表 2。

表 2 各组患者的心脏彩超参数比较

Table 2 Echocardiography parameters of patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF

	HFpEF(n=123)	HFmrEF(n=97)	HFrEF(n=88)	P
LAD(mm)	41.57± 7.04	39.99± 5.94	39.51± 7.63	0.77
LVDd (mm)	47.13± 4.91	54.06± 10.01	65.48± 10.26	<0.01**###††
IVSd (mm)	10.88± 2.09	10.70± 1.54	10.60± 2.66	0.88
LVPWd (mm)	10.86± 1.85	10.78± 2.49	10.00± 2.16	0.01*#†
LVMI (g/m ²)	98.00± 31.69	121.92± 37.65	161.38± 61.95	<0.01**###††
RWT	0.47± 0.10	0.43± 0.33	0.31± 0.08	<0.01**††
LVSv(mL)	35.89± 11.47	80.33± 38.40	137.27± 71.30	<0.01**###††
LVEF (%)	66.11± 5.65	44.60± 2.40	31.64± 5.53	<0.01**
Mitral regurgitation, n (%)	88(71.5)	87(89.7)	64(79.0)	0.01*#
Aortic regurgitation, n (%)	68(55.3)	65(67.0)	57(70.4)	0.05

Abbreviation: IVSd, interventricular septa thickness at end-diastole; LVDd, left ventricle dimension at end-diastole; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVPWd, left ventricle posterior wall thickness at end-diastole; LVMI, left ventricular mass index; RWT, relative wall thickness.

*P<0.05, **P<0.01 Significant difference between HFpEF and HFrEF; #P<0.05, ##P<0.01 Significant difference between HFpEF and HFmrEF; †P<0.05, ††P<0.01 Significant difference between HFmrEF and HFrEF.

2.3 各组左心室几何构型分布

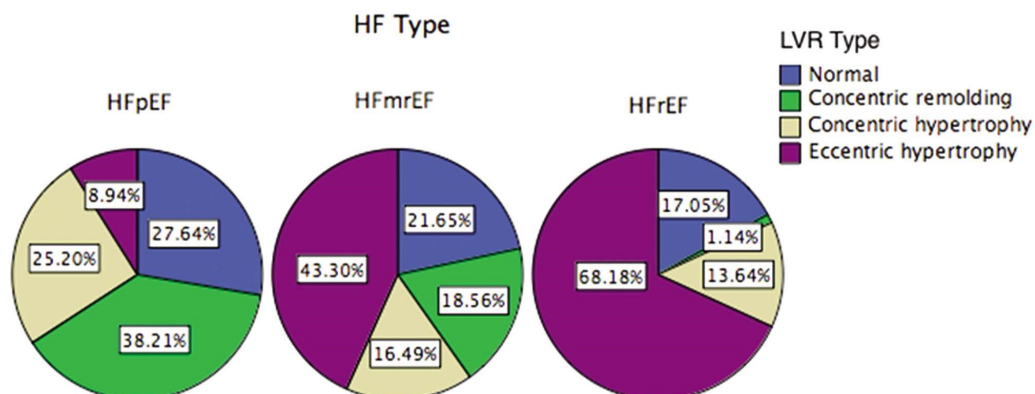


图 1 各组患者左心室重塑类型分布

Fig.1 Distribution of various of LVR in patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF

3 讨论

本研究根据 2016 年 ESC 指南中新的诊断标准^[2]分组。共纳入心衰患者 308 例,其中 HFpEF 患者 123 例,占有心衰患者 39.9%,HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF 三组患者在年龄、动脉收缩压、eGFR 以及血浆 NT-proBNP、HbA1c、LDLC、TG、CRP 水平等基线资料方面无统计学差异。与 HFrEF 组患者比较,HFpEF 组女性患者比例更高(59.4%vs.38.6%, $P<0.05$),这一结果与既往的大型回顾性研究相似^[5,6]。伴随 LVEF 的下降,三组患者 NT-proBNP 水平有逐渐上升的趋势,但各组之间差别并未达统计学意义,各组间 NT-proBNP 水平有明显的重叠。既往的研究也显示没有一个明确的 NT-proBNP 界值可以有效地将 HFpEF 与 HFrEF 区分开来^[7]。虽然绝大部分的心衰患者都表现为 NT-proBNP 的升高,而且心衰患者出院前的 NT-proBNP 水平与预后密切相关^[8,9],但最近的研究显示即便采用 ESC 新的诊断标准,将心衰更加具体分类为 HFpEF、HFmrEF 和 HFrEF,NT-proBNP 水平在各类型之间的鉴别诊断方面仍无独立的诊断意义^[9]。

三组患者临床合并疾病方面,2 型糖尿病患病率、卒中患病率、缺血性心脏病患病率无显著差异,HFpEF 组的高血压患病率、房颤患病率显著高于 HFrEF 组($P<0.05$)。既往关于心力衰竭合并心房颤动的研究^[10,11]也证实了相较于 HFrEF 患者,HFpEF 患者中合并房颤的比例更高。但既往的研究对这一现象的机制探讨较少。HF 作为 AF 的一个危险因素。虽然极可能存在多种作用机制,但左心房扩大和左心房压力被动升高是一个确定的促进原因。HFpEF 的重要病理基础是左心室舒张功能障碍。而左心室舒张功能障碍导致心脏不能在必要时提高左心室松弛速率以降低左心室舒张压,实现更快速的舒张早期充盈、这样心脏舒张早期充盈增加就需要通过左心房压力升高来实现代偿。左心房压力升高导致左心房重构的加剧、左心房扩张以及电生理结构的紊乱。在本研究的心脏彩超部分也观察到 HFpEF 组患者 LAD 明显增大。近期的很多临床研究也证实 HFpEF 患者病程中往往伴随着左心房结构和功能的异常,这不仅包括左心房容积的增加,同时也伴随着左心房显著的纤维化,顺应性降低^[12-14]。另一方面,房颤的主要病理生理表现为左心房收缩不同步,已有的研究显示左心房收缩不同步现象可使得 HFpEF 患者心衰症状进一步加重^[5],并增加 HFpEF 患者因急性心衰再入院、心源性死亡及猝死的风险^[16,17]。所以对于合并房颤的 HFpEF 患者,房颤和心力衰竭之间是互相影响的一个恶性循环。

既往的研究显示,95%以上的 HFpEF 患者 LVDd 正常;50%-66%的患者室壁增厚,LVMI 及 RWT 增加^[18]。相比之下,HFrEF 患者表现为 LVDd 增加、LVMI 增加但室壁厚度几乎没有增加,以及心室质量与容积比及室壁厚度与心腔半径比明显下降^[19]。本研究中 HFpEF、HFmrEF 及 HFrEF 三组患者 LVDd、LVMI 均依次递增,RWT 则依次递减。这说明相较于 HFrEF 组,HFpEF 组患者具有更小的左室内径和更大的室壁厚度。这一结果与前述研究吻合。

无论 HF 的病因为何,左心室重塑(LVR)都是 HF 进展过程中的显著特征^[20-22]。LVR 可表现为左心室容积的增大即左心室

扩张(left ventricular enlargement,LVE)和左心室质量的增加及左心室肥厚(left ventricular hypertrophy,LVH),二者均与心力衰竭的发生密切相关^[22,23]。然而既往的研究很少对 HFpEF、HFmrEF 及 HFrEF 患者的 LVR 类型进行分析比较。本研究对各组患者的左心室几何构型加以分析发现,HFpEF 组左心室构型以向心性重构(38.2%)和向心性肥厚(25.2%)为主,离心性肥厚仅占 8.94%。HFrEF 组则以离心性肥厚 (68.18%) 为主,远大于 HFpEF 组(8.94%)。而 HFmrEF 组的左心室重塑类型分布特点则介于 HFpEF 组与 HFrEF 之间。LVR 作为 HF 的一种致病机制的重要性尚未完全清楚。因为导致 LVR 的因素 (而非 LVR 本身),包括高血压病、缺血性心脏病、糖尿病及心脏瓣膜病等,本身就是 HF 进展和预后的重要决定性因素。诸多研究发现^[24,25],对于 HFrEF,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂在减缓或逆转 LVR 的同时,也改善了 HFrEF 患者的生存率;而利尿剂及血管扩张剂虽然可改善症状,但对 LVR 无明显影响,也不能改善 HFrEF 患者的预后。然而对于 HFpEF 患者,即便是可以延缓或逆转 LVR 的治疗却并不能有效改善 HFpEF 患者的预后^[26,27]。目前对于 HFpEF 患者尚无确实有效的可改善预后的治疗措施。我们的研究显示 HFpEF 患者中有 8.94%表现为左心室离心性肥厚。有研究发现^[28],在 HFpEF 患者中,左心室离心性肥厚患者的临床特点更接近与 HFrEF 患者,这部分患者 LVEF 更低,左心室舒张功能相对更好,血压更容易控制。而且针对这部分患者的药物治疗可以和 HFrEF 组患者取得相似的疗效。这启发我们去进一步探索根据左心室重塑类型对 HFpEF 患者进行更有针对性的治疗的可能性。

2016 年 ESC 心衰指南^[2]首次明确定义 HFmrEF 为有心力衰竭症状且 LVEF 在 40%至 49%之间,这一分型目前仍有争议^[29]。目前对于 HFmrEF 患者的研究仍较少,其发病机制也不明确。本研究显示 HFmrEF 患者在心衰患者中占比高达 31.5%,其女性比例及高血压、房颤患病率等临床特征及左心室重构特点介于 HFpEF 和 HFrEF 之间,这一结果与近期我国的一项回顾性研究部分相符^[30]。国际上也有研究显示 HFmrEF 患者的临床特征和预后更接近于 HFpEF^[31]。但是包括 RAAS 抑制剂及 β 受体阻滞剂在内的针对 HFrEF 患者的治疗措施却在 HFmrEF 患者中取得了与 HFrEF 相似的治疗效果^[32],治疗效果好于 HFpEF。对于 HFmrEF 这一分类的科学性及这部分患者临床特点及治疗措施尚需要进一步的研究论证。

4 结论

综上所述,本研究结果表明不同左室射血分数范围的心力衰竭患者临床特征及左心室重塑类型分布显著不同。快速判断心衰类型,尽早采取积极的管理方法对于心衰患者的预后具有重要意义。本研究结果为区分不同类型的心力衰竭患者并制定不同的治疗方案提供了更多临床依据。

参考文献(References)

- [1] Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, et al. Heart failure preserved ejection fraction (hfpef): An integrated and strategic review[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(6): 643-653
- [2] 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
- [3] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(4): 247-254
 - [4] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1): 1-39
 - [5] Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community[J]. *JAMA*, 2006, 296(18): 2209-2216
 - [6] Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. Reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of prevend[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(19): 1424-1431
 - [7] Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the breathing not properly multinational study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(11): 2010-2017
 - [8] Omar HR, Guglin M. Discharge bnp is a stronger predictor of 6-month mortality in acute heart failure compared with baseline bnp and admission-to-discharge percentage bnp reduction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 1116-1122
 - [9] Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, et al. Long-term prognostic significance of plasma b-type natriuretic peptide level in patients with acute heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fractions [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(6): 731-738
 - [10] Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction [J]. *Circulation*, 2016, 133(5): 484-492
 - [11] Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(8): 565-574
 - [12] Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(2): 295-303
 - [13] Fang F, Lee AP, Yu CM. Left atrial function in heart failure with impaired and preserved ejection fraction[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29(5): 430-436
 - [14] Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(10): 1096-1103
 - [15] Liu S, Guan Z, Zheng X, et al. Impaired left atrial systolic function and inter-atrial dyssynchrony may contribute to symptoms of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: A comprehensive assessment by echocardiography [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 257: 177-181
 - [16] Santos AB, Roca GQ, Claggett B, et al. Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(4): e002763
 - [17] Rusinaru D, Leborgne L, Peltier M, et al. Effect of atrial fibrillation on long-term survival in patients hospitalised for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(6): 566-572
 - [18] Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from olmsted county, minnesota [J]. *Circulation*, 2007, 115(15): 1982-1990
 - [19] Quinones MA, Zile MR, Massie BM, et al. Chronic heart failure: A report from the dartmouth diastole discourses [J]. *Congest Heart Fail*, 2006, 12(3): 162-165
 - [20] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 569-582
 - [21] Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: Pathophysiology and therapy [J]. *Circulation*, 2000, 101(25): 2981-2988
 - [22] Bauters C, Dubois E, Porouchani S, et al. Long-term prognostic impact of left ventricular remodeling after a first myocardial infarction in modern clinical practice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188884
 - [23] Zile MR, Gaasch WH, Patel K, et al. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(5): 512-522
 - [24] 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
 - [25] Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2072-2080
 - [26] Heinzel FR, Hohendanner F, Jin G, et al. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2015, 119(10): 1233-1242
 - [27] 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(23): 2456-2467
 - [28] Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(8): 1158-1164
 - [29] 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
 - [30] Zhou HB, An DQ, Zhan Q, et al. A retrospective analysis of clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with different left ventricular ejection fractions [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2017, 56(4): 253-257
 - [31] Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the rica registry [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255: 124-128
 - [32] 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 [Epub ahead of print]