

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.045

慢性病轨迹模式在射血分数保留型心力衰竭患者中的应用研究进展*

孙云¹ 张孙菡¹ 万进东^{2,3} 王丹^{2,3} 赵丹^{2,3} 王沛坚^{2,3,Δ}

(1 成都医学院第一附属医院 四川 成都 610500; 2 成都医学院第一附属医院心血管内科 四川 成都 610500;

3 衰老与血管稳态四川省高校重点实验室 四川 成都 610500)

摘要:近年来,射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)的防治进展已成为国内外心血管医生关注的热点。HFpEF的防治是一个长期、综合的过程,虽然在规范化药物治疗方面有所进步,但是HFpEF患者的症状仍未得到理想控制。因此,以合理防治为主的全周期健康管理模式对HFpEF患者具有极其重要的意义。随着对HFpEF患者长期随访管理及预后相关研究的深入,慢性病轨迹模式逐步成为具有良好前景的规范化管理模式。科学、合理的慢性病轨迹模式管理可以更好地控制HFpEF患者症状,持续改善其生活质量。本文就慢性病轨迹模式管理在HFpEF患者中的最新进展做一综述。

关键词:慢性病轨迹模式;射血分数保留型心力衰竭;疾病管理;生活质量

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)06-1197-04

Study on Application of Chronic Illness Trajectory Model in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

SUN Yun¹, ZHANG Sun-han¹, WAN Jin-dong^{2,3}, WANG Dan^{2,3}, ZHAO Dan^{2,3}, WANG Pei-jian^{2,3,Δ}

(1 The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

3 Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis, Sichuan Provincial Universities, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT: In recent years, the prevention and treatment of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has become a hot spot issue for cardiovascular doctors all over the world. Prevention and treatment of HFpEF is a long-term, integrated process. Although progress has been made in standardizing drug treatment, the symptoms of HFpEF patients are still not well controlled. Therefore, a the whole-cycle health management model based on reasonable prevention and treatment is of great significance for patients with HFpEF. With the deepening of long-term follow-up management and prognosis research on HFpEF patients, the chronic disease trajectory model has gradually become a standardized management model with good prospects. Scientific and rational management of chronic disease trajectory patterns can better control the symptoms of patients with HFpEF and continuously improve their quality of life. This article reviews the recent advances in chronic disease trajectory management in patients with HFpEF.

Key words: Chronic illness trajectory model; Heart failure with preserved ejection fraction; Disease management; Quality of life

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

Article ID: 1673-6273(2020)06-1197-04

前言

近年来,中国心血管疾病爆发式增加,我国的心力衰竭(心衰)患者人数已逾 1000 万,并且随着人口老龄化的加速,心衰的高危人群也呈骤增趋势^[1]。2016 年欧洲心脏病学会年会(European Society of Cardiology, ESC)公布的心衰指南^[2]提出,根据患者左室射血分数(Left ventricular ejection fractions, LVEF)值,可将心衰分为 3 类:射血分数保留型心衰(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、射血分数中间范围

型心衰以及射血分数降低型心衰(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。流行病学数据^[2,3]显示, HFpEF 在全部心衰中的比例达 40%或以上,但基于我国对此类心衰的认识严重不足,国内对于 HFpEF 的临床诊断率非常低^[4,5]。研究表明, HFpEF 和 HFrEF 在临床特征和治疗等诸多方面存在不同^[2,3],尤其在精准医学时代, HFpEF 管理的新进展可能涉及识别每一个心衰患者的特征,这有助于改变紧靠 LVEF 进行风险分层的方法。HFpEF 的管理是一个长期、综合的过程,虽然在规范化药物治疗方面有所进步,但是 HFpEF 患者的症状仍未得到理想

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400289);四川省杰出青年学术技术带头人资助计划项目(2016JQ0032);

四川省护理科研项目(H18005);四川省教育厅科研创新团队项目(18TD0030);四川省医学会科研项目(S15022);

四川省老年医学临床医学研究中心专项科研基金项目(SCLNZX1808);成都医学院科研创新团队项目(CYTD16-01);

成都医学院科研基金项目(CYZ14-017)

作者简介:孙云(1971-),女,医学硕士,主任护师,主要研究方向:心血管疾病的慢病管理,E-mail: sy83016603@163.com

Δ 通讯作者:王沛坚(1979-),医学博士,副教授,主要从事心血管疾病的基础及临床研究,E-mail: wpjmed@aliyun.com,电话:028-83016150

(收稿日期:2019-05-28 接受日期:2019-06-23)

控制^[6]。因此,以合理防治为主的全周期健康管理模式对 HFpEF 患者具有极其重要的意义。随着对 HFpEF 患者长期随访管理及预后相关研究的深入,慢性病轨迹模式(Chronic illness trajectory model, CITM)逐步成为具有良好前景的规范化管理模式^[7-9]。最新研究发现,科学、合理的 CITM 管理可以更好地控制 HFpEF 患者症状,持续改善其生活质量^[9]。目前国内外关于心衰长期管理的研究多集中在 HFrEF,涉及 HFpEF 患者的相关研究尚少。现将国内外 CITM 管理在 HFpEF 患者中的应用最新进展做一综述,以期为我国开展 HFpEF 患者的 CITM 管理工作提供借鉴。

1 CITM 的内涵

1991 年 Corbin 等^[10]首次提出 CITM 理论,随着慢性病的诊治理念逐步完善,该模式也进行了更新^[11]。CITM 认为慢性病是一个长期过程,且随着时间改变会发生复杂的变化,其防治亦是如此,患者处于疾病的不同时期,其状况和需求是动态变化的(见图 1)。因此,迫切需要采取针对性的有效措施来改善慢性病患者的病程,帮助其延长生命以及提高生活质量。CITM 也是一种描述慢性病进程和患者体验的模式,它不仅是控制患者的症状、减少并发症,还要帮助其与残疾共存,以及适应久治难愈疾病所带来的心理状态的改变^[11]。

CITM 管理的过程是错综复杂的,其主要内容^[11,12]涵盖了:控制疾病症状,治疗相关不良反应,处理突发紧急情况,预防可能并发症,以及处理罹患残疾等。CITM 实施的过程,即治疗、护理、康复的过程,也是临床问题解决的过程,其目标是在慢性病进程的不同时期,采取针对性、特异性的措施,改善临床结局。

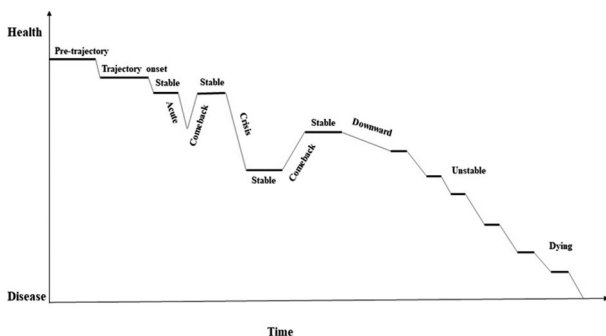


图 1 慢性轨迹模式图

Fig.1 Chronic disease trajectory pattern

2 关于 HFpEF

HFpEF 是 2016 年 ESC 指南^[2]根据 LVEF 提出新的 3 种心衰分类之一,即存在典型心衰症状且 LVEF 值 $\geq 50\%$ 的心衰。近年来,HFpEF 的患病率明显上升,但其诊疗和长期管理对于临床医生来讲仍然充满挑战^[23]。据最新文献^[13]报道,HFpEF 占所有心衰的 40%或以上,并且其病理生理机制复杂,以致 HFpEF 的临床表型也不尽相同,从而缺少明确的有效治疗策略。新近研究^[14]发现,HFpEF 是一种血流动力学状态,即是心脏不能满足人体的循环需求,或者以增加左心室充盈压来满足这种需求。目前关于 HFpEF 的机制,Lam 等^[15]分别提出了 3 种血流动力学及潜在的分子机制。其中,HFpEF 的血流动力学机制^[15]

可能主要涉及:(1)左心舒张功能障碍和(或)左心房高压;(2)肺血管病和(或)右心室功能障碍;(3)血容量扩大。其次,HFpEF 潜在的分子机制^[15]可能包括:(1)细胞(肌联蛋白)和(或)细胞外(纤维化)结构异常;(2)心脏代谢功能异常;(3)全身微血管炎症。相较于 HFrEF 的典型心衰表现,HFpEF 并无特异性临床症状及体征,该类患者常发现其运动耐力因疲劳或呼吸急促受到限制,以及体液潴留引起体重增加、外周水肿或异常充血,从而导致吸收异常及肾功能不全^[13]。

目前 HFpEF 相关药物治疗研究证据尚不充足,缺乏 HFpEF 特异性治疗,利尿剂和 HFpEF 合并症治疗是仅有的可以改善症状的治疗措施^[16]。既往循证医学证据证实,血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(Angiotensin II receptor blocker, ARB)类药物不能降低 HFpEF 的死亡率^[17,18];地高辛对 HFpEF 患者的死亡率无任何影响,但对该类心衰恶化导致的住院或死亡均有益^[19]; β 受体阻滞剂对 HFpEF 无益^[20];螺内酯不改善 HFpEF 的临床结局^[21],但对舒张功能及心肌肥厚疗效尚可;西地那非不能改善 HFpEF 患者运动能力、生活质量或临床状况^[22]。HFpEF 是多种不同疾病集合,因而其临床表型复杂,且合并症较多,是慢性心衰管理的难题,给社会带来了巨大的经济负担。

3 CITM 在 HFpEF 患者中的应用

3.1 描绘了 HFpEF 患者的疾病轨迹

CITM 早已被用于老年心脏病人群^[23,24]。最新一项大型临床研究^[9]显示,同其他类型心衰患者一样,大多数 HFpEF 患者的健康和功能状态的恶化趋势都遵循同一心衰轨迹(见图 2)。Granger 等^[25]在关于慢性心衰患者照护的一项研究中发现,以 CITM 为理论指导,使患者及其照护者更能了解其疾病轨迹,据此以预估疾病结局的趋势,并可识别其危险因素,从而及早地对可能影响临床结局的因素实施干预。此外,英国 Namukwaya 等^[26]对苏格兰地区进行的大型心衰人群队列研究发现,大多数晚期心衰患者在预期至少能再活六个月时死亡。另有研究结果^[27]证实,CITM 促进了患者对 HFpEF 疾病整体观的构建,可为其进行自我长期管理提供充分地理论依据,同时填补了患者及其照护者对心衰疾病了解的空白,这对于 HFpEF 患者的长期管理具有重大意义。Matsue 等^[28]还将 CITM 应用于 HFpEF 患者医院-家庭过渡时期心衰轨迹的构建,降低再住院率,以使医院-家庭过渡阶段缩短。该研究提供了一个行之有效的轨迹模式,督促临床实践,经过多学科管理团队防治计划目标的设定和评估,以达到控制症状、减少并发症及改善结局的目标^[28]。

3.2 明确了 HFpEF 患者不同阶段的需求

根据近年来的循证医学研究^[29,30],从 HFpEF 的高危因素发展到结构性心脏病,出现心衰体征与症状,直至难治性终末期心衰,可分成前心衰(前期,A)、前临床心衰(发病期,B)、临床心衰(危险期和急性期,C)和难治性终末期心衰(恶化期和衰亡期,D)4 个阶段。由 HFpEF 前期(A 阶段)至恶化期和衰亡期(D 阶段)的治疗策略分别如下:

3.2.1 前期(A 阶段) 主要针对 HFpEF 危险因素进行治疗,具体措施^[31,32]包括:(1)发放健康宣教材料,实施健康指导:①运动:慢步走,运动时心率控制在 110 次/分以下,或较休息时增快 20 次/分为佳;②体重:若一周内增长 2 kg 以上,或下肢水肿加重,需尽早就诊;③生活习惯:戒烟酒,保持大小便通畅,避

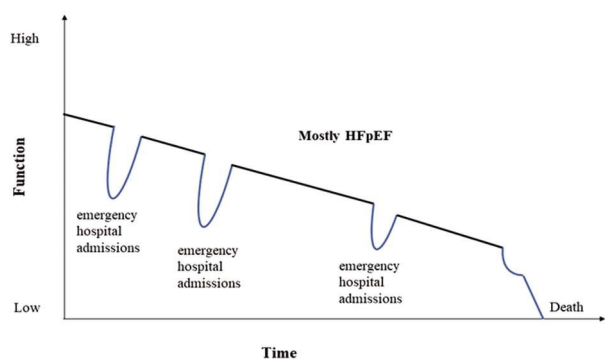


图2 HFpEF 的轨迹模式图

Fig.2 Trajectory pattern diagram of HFpEF

免过度劳累;③ 服药:督促规律服药,从初始小剂量,逐渐调整剂量,直至达到目标剂量;④ 饮食:若出现水肿症状,需低盐、限水饮食(钠盐<500 mg/d,水<1.5 L/d),并力求均衡营养。(2)个体化随访,根据心血管疾病危险因素及疾病严重程度制定 HFpEF 患者电话或门诊随访频次(每2周/次,每1月/次,每2月/次等);若患者会使用微信等社交软件,例如可建立微信群,指定其家属作为监督员,通过微信进行联系。

3.2.2 发病期(B 阶段) 继续 A 阶段的治疗建议,组建多学科团队,以预防心衰的症状、改善心室重构为主要目标,经综合评估若有源性猝死风险的 HFpEF 患者可考虑植入心脏复律除颤器(Implantable cardioverter defibrillator, ICD)^[4,31,32]。

3.2.3 危险期和急性期(C 阶段) 三级医院负责急性期的 HFpEF 诊治及随访,并建立本地区 HFpEF 患者的数据库^[4]。若出现心衰症状则限钠、限水,继续 B 阶段的治疗建议,排除禁忌症的情况下可考虑植入 ICD 以及心脏再同步化治疗^[4,31,32]。

3.2.4 恶化期和衰亡期(D 阶段) 在 C 阶段药物治疗基础上,严格限水,预防静脉血栓形成和栓塞,排除禁忌症的情况下可考虑应用机械辅助装置、超滤、心脏移植等^[4,31,32]。结合目前我国国情, HFpEF 患者的疾病诊治通常是在医院进行,但大多数 HFpEF 患者更倾向于长期居家接受照护。因此,采取医院-社区-家庭联合的姑息照护或临终关怀方式或许更适合我国 HFpEF 患者^[4]。

3.2.5 潜在阶段 若 HFpEF 患者病情稳定(稳定期),院中阶段由多学科管理团队为其实施以指南为导向的评估、诊疗;院后阶段为其调整长期居家康复计划。二级和社区医院可负责稳定期药物治疗调整及患者教育。HFpEF 患者回家后的初期(不稳定期),会面临诸多困境,持续地支持性照护则应运而生。在持续恢复阶段(恢复期),患者从医疗机构出院回到家庭,周边环境发生变化,心理调适和行为适应则十分重要。

4 改善 HFpEF 的相关临床研究

4.1 新型 HFpEF 药物治疗的探索

PARAMOUNT II 期研究^[33]显示,较缬沙坦组相比,沙库巴曲缬沙坦治疗组随访 12 周后发现主要替代终点氨基末端脑钠肽(N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide, NT-proBNP)水平明显下降,临床症状和左心房容积改善,有待正在开展的 PARAGON-HF 研究^[34]为 HFpEF 治疗带来更为充足的临床证据。此外,SOCRATES-PRESERVED 研究^[35]发现,治疗 12 周后,维利西呱各剂量组较安慰剂组相比,并未改变主要疗效指标 NT-proBNP 水平和左心房容积,但维利西呱 10mg 组

(高剂量组)生活质量量表评分明显改善^[36]。目前正在进行的关于 SGLT2 抑制剂的 EMPEROR-Preserved 研究^[37]和 DELIVER 研究^[38]表明,其有望为 HFpEF 患者带来获益。

4.2 HFpEF 的非药物治疗探索

INDIE-HFpEF 研究^[16]显示,运动和训练能明显改善 HFpEF 患者的症状,使得其再住院率降低。CHAMPION 研究^[39]发现, HFpEF 患者可尝试植入埋藏式的肺动脉压监测装置,以便于实时监测肺动脉压。当肺动脉压增高时,适当给予强化的抗心衰药物治疗,可显著减少这类患者的再住院率,以达到良好的疗效^[40]。此外,REDUCE LAP-HF 研究^[15,30]证实,对于终末期 HFpEF 患者,采用房间隔打孔、左右房分流术的策略也可减轻患者的症状。

5 小结

综上,我国 HFpEF 患者的 CITM 实践总体处于初始发展阶段,尽快探索出准确评估 HFpEF 患者生存期的方法,增加对于 HFpEF 患者的心理社会需求的关注,寻找向大众科普 CITM 知识的有效途径,以及如何建设更科学的心衰中心是目前仍待解决的问题。值得强调的是,在日常临床工作中,我们要密切关注对 HFpEF 患者的亚型进行分型,根据其病因、症状及体征来分类,分别采取针对性的不同治疗手段,促使治疗更加精准和个体化,以便迅速改善症状和提高其生活质量。同时,期待更多新型的临床试验设计能得出确切的结论,为 HFpEF 患者的 CITM 管理提供更多循证证据。HFpEF 的 CITM 管理作为临床治疗的重要组成部分,涉及院前、院中以及院后的多个环节,应该引起足够重视。基于先进理论和策略的 CITM 疾病管理模式,势必将成为今后 HFpEF 研究的重点。

参考文献(References)

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018, 33(01): 1-8
- [2] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. ESC Scientific Document Group. 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 Heart J, 2016, 37 (27): 2129-2200
- [3] Lewis E F, Claggett B, Shah A M, et al. Racial Differences in Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure Trial[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(3): e004457
- [4] 杨杰孚,王华.心力衰竭的过去、现在及未来[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(8): 688-692
- [5] 高秀荣,吉宗珊,李孟娇,等.射血分数保留的老年心力衰竭患者的临床特征[J]. 现代生物医学进展,2019, (04): 1-4
- [6] Wei J, Nelson M D, Sharif B, et al. Why do we care about coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: addressing knowledge gaps for evidence-based guidelines[J]. Eur Heart J, 2018, 39(37): 3451-3453
- [7] Murray S A, Kendall M, Boyd K, et al. Illness trajectories and palliative care[J]. BMJ, 2005, 330(7498): 1007-1011
- [8] Dharmarajan K, Hsieh A F, Kulkarni V T, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or

- pneumonia: retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2015, 350: h411
- [9] Keeney T, Fox A B, Jette D U, et al. Functional Trajectories of Persons with Cardiovascular Disease in Late Life [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(1): 37-42
- [10] Corbin J M, Strauss A. A nursing model for chronic illness management based upon the Trajectory Framework [J]. *Sch Inq Nurs Pract*, 1991, 5(3): 155-174
- [11] Corbin J M. The Corbin and Strauss chronic illness trajectory model: an update[J]. *Sch Inq Nurs Pract*, 1998, 12(1): 33-41
- [12] Xie Y, Bowe B, Xian H, et al. Estimated GFR trajectories of people entering CKD stage 4 and subsequent kidney disease outcomes and mortality[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(2): 219-228
- [13] Özlük B, Özlük E, Ağuş H Z, et al. Patients with HFpEF and HFmrEF have different clinical characteristics in Turkey: A multicenter observational study[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 61: 88-95
- [14] Rossignol P, Ferreira J P. Balancing Benefits and Risks of Spironolactone in HFpEF and Chronic Kidney Disease Patients: Mind the Gap of Biological Monitoring! [J]. *JACC. Heart failure*, 2019, 7(1): 33-35
- [15] Lam C S P, Voors A A, De Boer R A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(30): 2780-2792
- [16] Borlaug B A, Anstrom K J, Lewis G D, et al. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: the INDIE-HFpEF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(17): 1764-1773
- [17] Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al. It is important to distinguish between HFREF and HFpEF when interpreting these data [J]. *Heart*, 2016, 102(23): 1934-1934
- [18] Obokata M, Kane G C, Reddy Y N V, et al. The role of diastolic stress testing in the evaluation for HFpEF: a simultaneous invasive-echocardiographic study[J]. *Circulation*, 2017, 135(9): 825-838
- [19] Llacer P, Núñez J, Bayés-Genís A, et al. Digoxin and prognosis of heart failure in older patients with preserved ejection fraction: Importance of heart rate. Results from an observational and multicenter study[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 60: 18-23
- [20] Lam P H, Gupta N, Dooley D J, et al. Role of High-Dose Beta-Blockers in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Elevated Heart Rate[J]. *Am J Med*, 2018, 131(12): 1473-1481
- [21] Beldhuis I E, Myhre P L, Claggett B, et al. Efficacy and safety of spironolactone in patients with HFpEF and chronic kidney disease[J]. *JACC: Heart Failure*, 2018, 7(1): 25-32
- [22] Borlaug B A, Lewis G D, McNulty S E, et al. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation: Heart Failure*, 2015, 8(3): 533-541
- [23] Boyd K, Murray S A. Recognising and managing key transitions in end of life care[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4863
- [24] Gott M, Barnes S, Parker C, et al. Dying trajectories in heart failure [J]. *Palliative medicine*, 2007, 21(2): 95-99
- [25] Granger B B, Sandelowski M, Tahshjain H, et al. A qualitative descriptive study of the work of adherence to a chronic heart failure regimen: patient and physician perspectives[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2009, 24(4): 308-315
- [26] Namukwaya E, Grant L, Downing J, et al. Improving care for people with heart failure in Uganda: serial in-depth interviews with patients' and their health care professionals [J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1): 184-197
- [27] Ambrosy A P, Bhatt A S, Gallup D, et al. Trajectory of congestion metrics by ejection fraction in patients with acute heart failure (from the Heart Failure Network)[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(1): 98-105
- [28] Matsue Y, Yoshioka K, Suzuki M, et al. Prognostic importance of sodium level trajectory in acute heart failure [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(12): 1498-1505
- [29] Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture [J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 812-824
- [30] Gladden J D, Chaanine A H, Redfield M M. Heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Annual review of medicine*, 2018, 69: 65-79
- [31] Horodinschi R N, Stoian A P, Marcu D, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: A review[J]. *heart*, 2018, 121(3): 16-92
- [32] Fraser A G. What Limits Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction?: Unravelling the Knots of an Enigma[J]. *JACC. Heart failure*, 2018, 6(2):127-129
- [33] Solomon S D, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1387-1395
- [34] Solomon S D, Rizkala A R, Lefkowitz M P, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial [J]. *Circulation: Heart Failure*, 2018, 11(7): e004962
- [35] Pieske B, Maggioni A P, Lam C S P, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1119-1127
- [36] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic P M, 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
- [37] Bell R M, Yellon D M. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(6): 435-437
- [38] Sullivan S D, Bailey T S, Roussel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first-to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2148-2158
- [39] Doshi R, Carlson S, Agarwal R, et al. Association between Arrhythmia and Pulmonary Artery Pressures in Heart Failure Patients Implanted with a Cardiac Defibrillator and Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Sensor [J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2017, 23(8): S71-S72
- [40] Givertz M M, Stevenson L W, Costanzo M R, et al. Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(15): 1875-1886