

本文引用: 马宗宾, 赵永辉, 刘倩玲. 心房颤动合并心力衰竭的治疗进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 535-540.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0535-06

· 文献综述 ·

## 心房颤动合并心力衰竭的治疗进展

马宗宾, 赵永辉, 刘倩玲

(河南大学人民医院 河南省人民医院 阜外华中心血管病医院, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 心力衰竭; 心房颤动; 抗凝治疗; 射频消融; 再同步化

[摘要] 心房颤动(AF)和心力衰竭(HF)是世界范围内的主要流行病,两者在危险因素及病理生理机制方面极为相似。心房颤动合并心力衰竭的患者症状重,预后差,住院率增高,研究显示心力衰竭患者的心房颤动年发病率约为57%,心房颤动患者的心力衰竭年发病率约为37%。心房颤动合并心力衰竭的治疗目的是减轻患者症状,提高生存率。随着新型治疗药物的出现、射频消融、左心耳封堵及心脏起搏器植入等新型技术的发展,给心力衰竭和心房颤动的患者带来了新的转机。本文从血栓预防、心室率控制及器械治疗等方面综述了心房颤动合并心力衰竭的治疗现状及研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Progress in treatment of atrial fibrillation complicated with heart failure

MA Zongbin, ZHAO Yonghui, LIU Qianling

(People's Hospital of Henan University & Henan Provincial People's Hospital & Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[KEY WORDS] heart failure; atrial fibrillation; anticoagulation treatment; radiofrequency ablation; resynchronization

[ABSTRACT] Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) are the major epidemics in the world, which are very similar in risk factors and pathophysiological mechanisms. Patients with atrial fibrillation complicated with heart failure have severe symptoms, poor prognosis and increased hospitalization rate, research shows that the annual incidence rate of atrial fibrillation in heart failure patients is about 57%, and the annual incidence of heart failure in patients with atrial fibrillation is about 37%. The purpose of treatment of atrial fibrillation with heart failure is to reduce the symptoms and improve the survival rate. With the emergence of new therapeutic drugs and the development of new technologies such as radiofrequency ablation, left atrial appendage occlusion and pacemaker implantation, new opportunities have been brought to patients with heart failure and atrial fibrillation. This paper reviews the current situation and research progress of treatment of atrial fibrillation with heart failure from the aspects of thrombosis prevention, ventricular rate control and device therapy.

心房颤动(atrial fibrillation, AF),简称房颤,是目前在临床实践中常见的心律失常,随着人口老龄化进程的加速,房颤的患病率预计2050年将增加5倍。心力衰竭(heart failure, HF),简称心衰,是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下。房颤和心衰往往同时存在,互为因果,随着人们对房颤和心衰的病理生理机制的研究深入和医疗技术的不断发展,房颤合并心衰的治疗目前取得了巨大的进展,本文就目前人们对房颤合

并心衰的最新治疗进展进行综述。

### 1 预防血栓及栓塞

#### 1.1 抗凝治疗

房颤合并心衰时,由于心脏射血速度下降、心肌收缩力减弱、血流瘀滞等,导致左心耳血栓形成,脑卒中的风险增加<sup>[1]</sup>,非瓣膜性房颤患者的动脉血栓栓塞的年平均风险为5%;75岁以上患者发生卒

[收稿日期] 2021-06-16

[修回日期] 2021-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(U1504802)

[作者简介] 马宗宾,硕士,研究方向为心律失常,E-mail为qq617422@163.com。通信作者赵永辉,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为心脏起搏与电生理,E-mail为lq617422@163.com。

中或短暂性脑缺血发作的风险特别高<sup>[2]</sup>。因此,药物抗凝治疗是目前重要的预防手段。使用华法林和新型抗凝剂的慢性治疗并没有得到充分利用,而且安全和持续的长期治疗可能具有挑战性。

华法林是临床最早应用的口服抗凝药,但因其代谢受到许多药物和饮食相互作用的影响以及需频繁检测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、起效慢、出血风险高等缺点,目前已不再是首选。新型口服抗凝药物由于其起效和清除速度比华法林快,当抗凝暂时停止时,管理更容易,使用过程中不需要监测 INR,用法用量个性化,目前被广泛应用于临床。与华法林相比,新型抗凝药在发生全因死亡和心血管事件方面的相对风险均较少。

达比加群酯是新型口服抗凝药物(new oral anticoagulant, NOAC)的一种,属于直接凝血酶抑制剂,用法简单(每日 110 mg 或 150 mg 一次口服)。Yu 等<sup>[3]</sup>通过对 20 086 例非瓣膜性房颤患者随机对照荟萃分析发现,与华法林相比,110 mg 达比加群服用患者相关的出血发生率更低,但中风和栓塞的发生率无明显差异;而 150 mg 达比加群服用患者中风和栓塞事件的发生率较低,但出血的发生率相似。

利伐沙班也是 NOAC 中的一种,具有较高的口服生物利用度,起效快且可预测药代动力学,具有双重消除模式,三分之二的剂量在肝脏中代谢,其中一半通过肾脏排泄,一半通过肝胆途径排泄,具有起效快、血药浓度稳定且药物相互作用少等特点。利伐沙班剂量有 10 mg、15 mg、20 mg 三种规格,可根据患者体质量及出血风险选择合适的用量。Ke 等<sup>[4]</sup>收治了 80 例有心房血栓的非瓣膜性房颤患者,分为华法林组( $n=40$ )和利伐沙班组( $n=40$ ),经过 6 周的治疗,发现利伐沙班组发生血栓的几率明显低于华法林组,这表明利伐沙班是非瓣膜性房颤患者血栓预防的有效选择。

## 1.2 左心耳封堵

尽管华法林与 NOAC 被证明是有效的,但仍有患者因担心出血等并发症而不愿口服。对于此类患者,左心耳封堵(left atrial appendage closure, LAAC)是替代抗凝治疗的新选择,与口服抗凝药物相比,LAAC 预防血栓的有效性相当,但 LAAC 可降低全因死亡率,其主要原因是 LAAC 可以在一定程度上避免抗凝带来的出血风险。Misikova 等<sup>[5]</sup>通过回顾性分析 30 例 LAAC 患者,结果发现,术后 3 个月仅有 4 例患者出现小渗漏( $<2$  mm),这证明 LAAC 相对于抗凝治疗具有有效性和安全性,可作

为抗凝治疗的替代选择。事实上,现在大多数接受 LAAC 治疗的患者都是老年人,他们有抗凝治疗的禁忌症,并且经常合并其他严重疾病,导致死亡风险大幅度增加。安全性方面,在 LAAC 植入后与设备相关的血栓形成仍然是一个主要的问题,因此需要大量病例和更长时间随访的数据来规避此事件的发生。

## 2 改善症状

### 2.1 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonist, ARB)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rein-angiotensin-aldosterone system, RAAS)拮抗剂的两类代表药物。ACEI 阻断血管紧张素 II 与其受体结合,同时还可降低辅酶 II 的活性,减少超氧化物生成,从而增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度,使血管扩张<sup>[6]</sup>。培哚普利是 ACEI 的代表药物之一,PEP-CHF 研究显示<sup>[7]</sup>,与安慰剂组相比,培哚普利组射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者的运动耐力和临床症状改善,但对患者的心血管预后无显著影响。坎地沙坦是 ARB 的代表药物之一,能够与 AT1 受体竞争性结合,直接阻断血管紧张素 II 与 AT1 受体结合,削弱了血管紧张素的作用,起到了扩张血管,降低血压的作用。Lund 等<sup>[8]</sup>的研究显示,与安慰剂相比,坎地沙坦改善了心衰患者的预后。但厄贝沙坦并没有降低因心衰、中风、心肌梗死或血管原因而住院的综合结果。

### 2.2 沙库巴曲缬沙坦

作为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂的代表性药物,沙库巴曲缬沙坦能够使血液循环中脑钠肽的水平增高,可以有效地对抗肾素-血管紧张素系统和交感神经激活产生的有害作用,从而减缓左心室重构。《2020 ACC/WCC 心力衰竭进展》发布的 PROVIDE-HF 前瞻性研究显示,与 ACEI/ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦治疗可降低患者的住院风险和死亡风险。Packer 等<sup>[9]</sup>的 PARADIGM-HF 试验分析也表明,相对于依那普利组,沙库巴曲缬沙坦组的心衰、重症监护、静脉注射正性肌力药、心血管病或全因住院率较低。

### 2.3 盐皮质激素受体拮抗剂

盐皮质激素受体拮抗剂可改善心衰和左心室射血分数降低患者的预后。《2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南》指出,盐皮质激素受体拮抗剂可降低 HFpEF 患者心衰的再住院风险<sup>[10]</sup>。但 Pitt 等<sup>[11]</sup>通过对 3 445 例有症状心衰且左心室射血分数为 45% 或以上的患者研究发现,在接受螺内酯(每天 15 ~ 45 mg)或安慰剂的心衰且射血分数保持不变的患者中,使用螺内酯治疗并不能显著降低心血管死亡率。Xiang 等<sup>[12]</sup>纳入了 11 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),包括 4 539 例患者,通过分析发现,射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with midrange ejection fraction, HFmrEF)和 HFpEF 患者都可以从螺内酯治疗中受益,减少住院率,减少脑钠肽水平,改善纽约心脏协会功能分类(New York Heart Association functional classification, NYHA-FC),但使用螺内酯治疗可明显增加高钾血症和男性乳房发育的风险。

### 2.4 钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂

钠-葡萄糖耦联转运体 2 (sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2) 抑制剂是一类新型降糖药物,通过肾脏对葡萄糖重吸收的抑制、尿糖的排泄而降低血糖。邓帅帅等<sup>[13]</sup>分析了 SGLT2 抑制剂的试验结果,提出了可能的机制假说,认为 SGLT2 抑制剂的疗效发挥依赖于人体心功能的改善,包括能量底物的优化和心肌离子稳态的重构,这些机制有助于深入了解 SGLT2 抑制剂的心脏保护作用。目前常用的药物有达格列净、卡格列净及恩格列净。有研究发现,相较于无心衰病史的患者,达格列净降低有心衰病史患者的心血管病因死亡率和心衰住院率的程度更大<sup>[14]</sup>。一项大数据研究发现,使用达格列净的患者比使用安慰剂的患者发生心衰恶化和死于心血管疾病的风险更小<sup>[15]</sup>。在安全性方面, SGLT-2 会增加骨折、下肢截肢和糖尿病酮症酸中毒(diabetic keto-acidosis, DKA) 的风险,但发病率比较低<sup>[16-17]</sup>。

### 2.5 鸟苷酸环化酶激活剂

鸟苷酸环化酶主要存在于细胞膜和细胞质中。生物信使 NO 可激活可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷信号通路。一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(NO-sGC-cGMP)途径在各种生理过程中发挥重要作用,包括血小板聚集、平滑肌松弛和神经递质传递。通过激活 NO-sGC-cGMP 途径, sGC 刺激剂和激活剂可有效治疗多种疾病,例如肺动脉高压(pulmonary hypertension, PAH)、心衰、糖尿病性

肾病、系统性硬化症等。维利西呱是鸟苷酸环化酶激活剂的代表药物之一,在心血管系统中,维利西呱能在 NO 相对或绝对不足时直接和选择性地刺激 sGC-cGMP 信号通路,从而减少冠状动脉灌注压、抑制心肌肥厚、改善心脏功能等。一项研究表明<sup>[18-20]</sup>,与安慰剂相比,维利西呱降低了 HFpEF 患者因心衰住院或心血管死亡的综合终点风险,综合评估降幅达 10%。未来维利西呱投入临床应用,或许沙库巴曲缬沙坦、恩格列净可以和维利西呱形成优势互补<sup>[21]</sup>。

## 3 心室率及节律控制

有效的心室率控制可以减轻患者症状,改善患者的心功能,降低患者病情的严重程度。在心室率控制最佳的心率靶目标目前仍不清楚,《2020 ESC/EACTS 心房颤动诊断和管理指南》建议房颤节律控制策略应遵循患者的个体化特征,宽松心率控制是可以接受的初始方法,不考虑心衰状态,除非症状要求更严格的心率控制。对于房颤患者来说,严格控制心室率在 60 ~ 80 次/min 范围,对患者发生不良心血管事件和不会产生很大影响,而放松对心室率的控制,可以降低房颤患者的住院率<sup>[22]</sup>。传统上,大多数临床医生倾向于节律控制而不是速率控制,但高质量的临床试验表明,与速率控制相比,节律控制通常不会改善死亡率、中风、住院频率或生活质量<sup>[23-24]</sup>。

### 3.1 洋地黄

对于抗心律失常药物,洋地黄在心衰患者中已经使用了几个世纪,最近洋地黄应用的随机对照临床试验显示<sup>[25]</sup>,在低左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和窦性心律患者中,地高辛可以减少住院次数,但对于死亡率并没有很大影响。Sethi 等<sup>[26]</sup>通过对 28 个试验 2 223 名参与者的荟萃分析发现,与安慰剂比较,地高辛可以在一定范围内降低房颤患者的心率,但对患者的全因死亡率无明显影响,而应用地高辛控制心室率的机制仍不清楚。地高辛在降低心率方面似乎优于安慰剂,但与  $\beta$  受体阻滞剂相比则略显逊色。

### 3.2 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta$  受体阻滞剂是房颤和心衰治疗的一线用药,根据最高水平的证据,  $\beta$  受体阻滞剂在临床指南中被强烈推荐,用以减轻心衰症状、改善射血分数<sup>[27]</sup>。Vinereanu 等<sup>[28]</sup>通过对琥珀酸美托洛尔在心衰和心房纤颤治疗中的作用的系统评价发现,口服适当剂



量的美托洛尔可降低高危患者的新发房颤发生率,此外,琥珀酸美托洛尔在心衰的治疗中具有显著的死亡率和发病率。但一项关于心衰和房颤患者研究的 Meta 分析并没有显示出使用  $\beta$  受体阻滞剂可以减少心衰患者的住院次数<sup>[29]</sup>。

### 3.3 胺碘酮

胺碘酮为Ⅲ类抗心律失常药,胺碘酮较其他抗心律失常药物在预防房颤发生方面效果更优,Marrouche 等<sup>[30]</sup>通过对 62 例房颤合并心衰的患者进行分析发现,治疗后胺碘酮组的心功能优于对照组(洋地黄),房颤转复时间更短。王英杰等<sup>[31]</sup>通过对 106 例心衰合并房颤患者开展的研究发现,胺碘酮治疗可明显提高治疗效果,改善心功能,降低机体炎症反应。

### 3.4 非二氢吡啶类钙通道拮抗剂

非二氢吡啶类钙通道拮抗剂(non dihydropyridine calcium channel blocker, NDCCB)具有负性肌力、负性频率作用;能够减弱心肌收缩力,改善心室充盈,以及减轻左心室肥厚,临床上主要用于冠心病/高血压患者。最新的研究证实,对于不伴低血压及收缩功能不全的房颤患者急性期心室率控制可作首选。与  $\beta$  受体阻滞剂相比,维拉帕米和地尔硫卓可以提供合理的心率控制并能改善房颤的相关症状。HFpEF 患者也可选择 NDCCB 来控制心室率。

### 3.5 导管射频消融

对于抗心律失常药物(antiarrhythmic drugs, AD)治疗失败以及不愿长期口服药物的患者,经患者同意可以采用导管消融来改善患者的症状。经导管射频消融是目前治疗快速性心律失常的主要方法,多中心随机临床试验表明导管消融可以改善患者症状和运动耐量,提高患者的生活质量。近年来,导管消融房颤在合并心衰患者中取得显著疗效,其成功率与无心衰的房颤患者相近,而围术期并发症的发生率与无心衰患者相比差异无统计学意义<sup>[32]</sup>。Yi 等<sup>[33]</sup>通过射频消融与 AD 治疗房颤的安全性和有效性分析发现,与口服 AD 药物相比,导管消融具有更高优势,但 AD 在安全性方面表现更好,不良事件更少。但这些数据都来自小的非随机、单中心研究,随访非常有限,因此还需要更多的临床大数据研究来支持。

## 4 器械治疗

### 4.1 心脏再同步化治疗

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization,

CRT)有助于改善房室的延迟和纠正心室的不同步,降低死亡率及再住院率,减轻患者的症状、改善患者的生活质量。CRT 已被证明可使左心室收缩功能降低<35%、左束分支传导阻滞和宽 QRS 有症状患者的死亡率和发病率,提高心脏做功效率,进而改善机体心功能。目前,CRT 是一种Ⅱa类推荐的针对心衰和伴有房颤患者的治疗方法<sup>[34]</sup>。近 10%的心衰伴有永久性房颤患者在植入 CRT 后可能转化为正常的窦性心律<sup>[35]</sup>。而 CRT 是否有益于不完全符合 CRT 标准的心衰和房颤患者仍有待确定。目前大约 30%的患者对 CRT 无反应,影响 CRT 疗效的相关因素包括右心衰竭、肺动脉高压、肾功能不全、心肌瘢痕负荷过重和瓣膜病变等。

### 4.2 希氏束起搏

对于 CRT 无反应的患者可考虑希氏束起搏(His bundle pulse, HBP),HBP 是目前公认的最接近生理的起搏方式。Huang 等<sup>[36]</sup>通过对 52 例房颤合并心衰的患者行房室结(atrioventricular node, AVN)消融联合 HBP 的研究发现,患者左心室射血分数及心功能改善,且 HBP 阈值保持稳定。虽然 HBP 是患者生理起搏的诱人选择,但其可靠性和长期表现尚未在大型前瞻性研究中得到充分验证。

### 4.3 左束支起搏

左束支起搏(left bundle branch pacing, LBBP)具有避免 HBP 带来的起搏阈值高、电极易脱落等优点,是克服 HBP 局限性的有效替代方法,许多临床研究已经确定了 LBBP 的可行性和安全性。Vijayaraman 等通过对 100 例 LBBP 患者的研究发现,LBBP 患者的阈值均保持相对稳定。尽管与 HBP 相比,LBBP 在起搏特性方面有许多优势,但仍有许多问题需要解决。目前,LBBP 尚缺乏长期安全数据,导线尖端约 10 mm 的位置会造成心室间隔内穿孔,心肌收缩对导线绝缘/完整性的长期影响尚不清楚,晚期导线进入左心室空腔的风险是最可怕的并发症之一。

### 4.4 植入型心律转复除颤器

心衰合并房颤时,有发生心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)的风险,植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)可有效降低心脏性猝死高风险人群的病死率。ICD 可使 SCD 的相对危险性降低 50%,总病死率下降 25%,尤其是对于左心室射血分数<35%的患者获益更大<sup>[37]</sup>。全皮下植入式心脏复律除颤器(total subcutaneous implantable cardioverter defibrillator, S-ICD)是预防 SCD 的重要里程碑,S-ICD 能够减少常规血管内植

入 ICD 后常见的围手术期和长期并发症,特别是对于解剖结构复杂且无法进行血管内引线植入的患者。有研究证实 S-ICD 治疗室速/室颤(ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, VT/VF)是安全有效的,目前已被列入《ESC 室性心律失常处理和心脏性猝死预防指南》。

#### 4.5 机械循环支持装置

随着心脏移植可用器官的持续短缺,机械循环支持装置已被越来越多地用于管理急性和慢性心衰,特别是左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)的引入。最新的研究数据显示,植入 CF-LVAD 的患者 1 年和 5 年生存率分别为 83% 和 46%<sup>[38]</sup>。尽管目前有许多研究支持 LVAD 可以改善患者的生活质量,但最近对 15 名患者的一项研究表明,许多患者对植入后生活质量的预期没有得到满足。尽管 LVAD 设备在不断优化,但 LVAD 仍有发生泵血栓、感染、卒中、瓣膜反流等并发症的风险。因此,优化装置植入、研发并发症更少的新一代装置是减少并发症的关键。

### 5 心脏移植

自 1967 年 Christiaan Barnard 在南非开普敦第 1 例心脏移植手术成功开始,这种通过外科手术治疗心衰实现了里程碑的意义。心脏移植目前被认为是治疗终末期心衰的有效方法,对此类患者进行心脏移植,可以提高患者的远期生存率。杨守国等<sup>[39]</sup>通过对 298 名心脏移植患者进行远期临床疗效分析发现,移植后 1、3、5 及 8 年患者的生存率分别为 90.3%、82.8%、73.4% 及 65.2%。Hess 等<sup>[40]</sup>对 20 658 例接受原位心脏移植(orthotopic heart transplant, OHT)的患者随访 20 年[中位随访时间为 9.0(3.2~15.4)年],发现心脏移植患者 10、15 和 20 年的生存率分别为 50.2%、30.1% 和 17.2%,而导致患者死亡的主要原因是肾脏和肝脏等脏器功能衰竭。目前由于心脏移植存在排斥反应、供体短缺以及价格昂贵等限制了心脏移植的进一步开展。在未来,供体器官可用性和保存的局限性以及免疫抑制将是需要改进的重要领域。

### 6 总结与展望

综上,心衰和房颤非常常见,尤其是在老年人中。由于共同的危险因素,两种疾病通常都出现在同一患者中。目前越来越多的证据表明心衰与房

颤之间存在复杂的相互关系,房颤可导致心衰,心衰也可以导致房颤。对于房颤合并心衰的患者,目前抗凝治疗与控制心室率仍是改善心衰症状的基石,随着新型药物、医疗器械的出现以及 LAAC 及起搏器植入等技术的不断优化,会有更多的相关患者得到理想的治疗。对于心衰合并房颤的患者,应结合患者个体差异包括年龄、房颤的持续时间、心功能及合并症等制定理想的治疗方案,让患者获得最大的益处。随着人们对房颤合并心衰病理生理机制认识的逐渐深入,会有更多的新型药物及器械应用于临床,让患者从中受益。

#### [参考文献]

- [1] ELLIS C R, KANAGASUNDRAM A N. Atrial fibrillation in heart failure: left atrial appendage management[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(2): 241-249.
- [2] SANNA T D H, INVESTIGATORS C A. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2478-2486.
- [3] YU Y B, LIU J, FU G H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin used in patients with non-valvular atrial fibrillation: meta-analysis of random control trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e12841.
- [4] KE H H, HE Y, LV X W, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban on the resolution of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(2): 270-276.
- [5] MISIKOVA S, HARAMIOVA Z, JUHAS S, et al. Retrospective study assessing efficacy and safety of left atrial appendage occlusion[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(9): 609-618.
- [6] NGUYEN DINH C A, MONTEZANO A C, BURGER D, et al. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(10): 1110-1120.
- [7] CLELAND J G, TENDERA M, ADAMUS J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2338-2345.
- [8] LUND L H, 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.
- [9] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 54-61.
- [10] 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, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [11] PITT B, PFEFFER M, ASSMANN S F, et al. TOPCAT investigators[J]. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383-1392.
- [12] XIANG Y, SHI W, LI Z, et al. Efficacy and safety of spironolactone

- in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(13): e14967.
- [13] 邓帅帅, 刘盛旺, 赵志强, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗心力衰竭及其作用机制研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(8): 1749-1755.
- [14] ZELNIKER T A, WIVIOTT S D, RAZ I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(1166): 31-39.
- [15] LBA M, XIE J, FUNG A, et al. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res*, 2016, 32(8): 1375-1385.
- [16] CHANG H Y, SINGH S, MANSOUR O, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(9): 1190-1198.
- [17] BONNER C, KERR-CONTE J, GMYR V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 512-517.
- [18] EZEKOWITZ J A, O'CONNOR C M, TROUGHTON R W, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(11): 931-939.
- [19] HUYNH K. Novel sGC stimulator improves outcomes in patients with HFrEF[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6): 320-321.
- [20] AVERBUCH T, VAN S H. Vericiguat reduced a composite of CV death or HF hospitalization in patients with HF and reduced LVEF[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(6): JC30.
- [21] 高源, 郑刚, 李嫣红, 等. 维利西呱治疗心力衰竭新进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(8): 698-701.
- [22] 北京高血压防治协会, 北京糖尿病防治协会, 北京慢性病防治与健康教育研究会, 等. 基层心血管病综合管理实践指南2020[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(8): 1-73.
- [23] WYSE D G, WALDO A L, DIMARCO J P, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1825-1833.
- [24] HOHNLOSER S H, KUCK K H, LILIENTHAL J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9244): 1789-1794.
- [25] ROY D, TALAJIC M, NATTEL S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2667-2677.
- [26] SETHI N J, NIELSEN E E, SAFI S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193924.
- [27] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(8): 803-869.
- [28] VINEREANU D, SPINAR J, PATHAK A, et al. Role of metoprolol succinate in the treatment of heart failure and atrial fibrillation: a systematic review[J]. *Am J Ther*, 2020, 27(2): e183-e193.
- [29] RIENSTRA M, DAMMAN K, MULDER B, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 21-28.
- [30] MARROUCHE N F, KHEIRKHAHAN M, BRACHMANN J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 492.
- [31] 王英杰. 胺碘酮治疗心衰合并房颤的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(16): 95-97.
- [32] MARROUCHE N F, BRACHMANN J, ANDRESEN D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 417-427.
- [33] YI F, HOU W, ZHOU C, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of safety and efficacy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(4): 241-247.
- [34] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128: e240-e319.
- [35] GASPARINI M, STEINBERG J S, ARSHAD A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(8): 976-983.
- [36] HUANG W J, SU L, WU S J, et al. Benefits of permanent his bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e005309.
- [37] GOLD M R, THEUNS D A, KNIGHT B P, et al. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: the START study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(4): 359-366.
- [38] KORMOS R L, COWGER J, PAGANI F D, et al. The society of thoracic surgeons intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(2): 341-353.
- [39] 杨守国, 王春生, 陈昊, 等. 298例原位心脏移植受者远期疗效分析[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2011, 5(2): 101-105.
- [40] HESS N R, SEESE L M, MATHIER M, et al. Twenty-year survival following orthotopic heart transplantation in the United States[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(2): 643-650.

(此文编辑 文玉珊)