

不同射血分数心力衰竭最新研究进展

朱海云¹ 李婷² 陈磊² 姚爽¹ 徐贺¹ 吴颖东²

¹天津市中医药研究院附属医院心血管内科,天津 300120; ²天津中医药大学,天津 301617

通信作者:朱海云, Email: zhuhaiyuns@126.com

【摘要】 心力衰竭(心衰)是多种心脏疾病发展的终末阶段,其作为心脏泵血功能受损的严重疾病,具有较高住院率和病死率,长期以来一直是医学界关注的焦点。射血分数是指左心室每次收缩时泵出的血液量占左室舒张期末容积(LVEDV)的百分比,是衡量心脏泵血功能的重要指标,心衰分型常以此指标展开。随着国内外各项研究的不断深入,心衰的分类、病理生理、诊断及治疗策略均取得了明显进展,更多前沿的新药和装置在临床治疗中发挥巨大作用。本文旨在通过梳理不同射血分数心衰的最新研究成果,探讨各类心衰的最新治疗策略,为临床及科研提供更为有效的诊治策略和方案,同时提升公众对心衰的认识和重视程度。

【关键词】 射血分数; 心力衰竭; 研究进展

基金项目:天津市中医药重点领域科研项目(2024015);郭利平天津市名中医传承工作室(2024-03-14)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.023

Latest research progress on heart failure with different ejection fractions

Zhu Haiyun¹, Li Ting², Chen Lei², Yao Shuang¹, Xu He¹, Wu Yingdong²

¹Department of Cardiovascular Medicine, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China; ²Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Corresponding author: Zhu Haiyun, Email: zhuhaiyuns@126.com

【Abstract】 Heart failure (HF) is the terminal stage of the development of various heart diseases. As a serious disease with impaired cardiac pumping function, it has a high hospitalization rate and mortality, and has long been a focus of attention in the medical community. The ejection fraction refers to the percentage of blood pumped out by the left ventricle during each contraction to left ventricular end diastolic volume (LVEDV). It is an important indicator for measuring the pumping function of the heart and is often used to classify heart failure. With the continuous deepening of domestic and foreign research, significant progress has been made in the classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies of heart failure, and more cutting-edge new drugs and devices have great potential in treatment. This article aims to review the latest research results on heart failure with different ejection fractions, explore the latest treatment strategies for various types of heart failure, provide more effective diagnosis and treatment strategies and plans for clinical and scientific research, and enhance public awareness and attention to heart failure diseases.

【Key words】 Ejection fraction; Heart failure; Research progress

Fund program: Tianjin Key Research Project in Traditional Chinese Medicine (2024015); Guo Liping Tianjin Famous Traditional Chinese Medicine Inheritance Studio (2024-03-14)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.023

近年来,心血管疾病的病死率仍居高不下,在城乡居民的死亡占比中已经超过了40%,甚至高于恶性肿瘤,而心力衰竭(心衰)是各种心血管疾病发展的终点,其在全球范围内广泛流行,据保守估计我国目前约有400万例慢性心衰患者^[1]。心衰的患者数仍处于不断上升的趋势,其病死率也略有增高,其较高的反复住院率不仅给家庭带来了巨大的压力,而且也造成了严重的社会负担。而不同类型的心衰有不同的临床特征、治疗方法和预后。本文立足心衰不同射血分数,从心衰新分类、流行病学、病理生理机制、诊断技术的进步和药物及非药物治疗进展各方面对心衰进行综述,旨在为临床治疗及未来的科研提供更多依据。

1 心衰新分类

心衰作为一种复杂而严重的临床综合征,最新《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》^[2]以左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为分类依据,将心衰分为射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection

fraction, HFrEF, LVEF \leq 0.40)、射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF, LVEF 0.41~0.49)、射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, LVEF \geq 0.50)以及新纳入的射血分数改善的心衰(heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF)。这种分类有助于及早识别心脏泵血功能异常,并为制定针对性的治疗计划提供重要依据。

2 流行病学研究

近年来,心衰在不同射血分数下的流行病学特点正逐渐被明确,其差异显著。随着人民生活标准的不断提升,冠心病、高血压和糖尿病等慢性疾病的患病率正逐渐增加。这些疾病对心衰的发病、进展和治疗结果产生了显著影响。同时,感染、缺血和过度劳累仍是心衰的主要触发因素。

在2019年的心衰住院患者流行病学调查中,HFrEF占35.2%,HFmrEF占21.8%,HFpEF占43.0%,即住院心衰患者最常见的类型是HFpEF,其次是HFrEF,最后是HfmrEF^[3];

HF_rEF 组较 HF_pEF 组患者年龄更小,男性较多,血压较低,心率较快,纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅳ级者较多,吸烟、饮酒者较多,心电图合并左束支传导阻滞、QRS 时限 ≥ 130 ms 者较多,左室舒张期末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)较大,血中脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和(或)N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)水平较高;在心衰患者中, HF_pEF 患者通常年纪较大,女性较为常见,并且常伴随着高血压、心房颤动(房颤)/心房扑动(房扑)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、卒中/短暂性脑缺血发作以及贫血等并发症。相比之下, HF_mrEF 患者的临床表现,在多个维度上呈现出处于 HF_rEF 与 HF_pEF 之间的特征。与 HF_pEF 患者相比, HF_mrEF 患者更有可能同时患有缺血性心脏病,这一点与 HF_rEF 患者相似。研究表明,在住院治疗的 HF_mrEF 患者群体中,冠心病是最常见的病因。因此,对于 HF_mrEF 患者来说,进行冠状动脉(冠脉)疾病的筛查非常关键,这不仅能提升诊断的精确度,还能增强治疗效果。

HF_{imp}EF 通常见于病因可逆的心衰患者,并且其发病率在不同病因中有所差异。有研究显示,与 HF_rEF 和 HF_pEF 患者相比, HF_{imp}EF 患者通常年纪较轻,且慢性疾病如冠心病、高血压和肾脏病的发病率相对较低,临床状况也更为稳定^[4]。此外,这些患者的 NYHA 心功能分级多为 I 或 II 级,更容易接受包括新四联疗法在内的心衰治疗,病死率和住院率较低。在其他相关研究中,某些临床特征,如年轻、女性、无合并症、低水平的生物标志物和非缺血性病因也被确定为 HF_{imp}EF 阳性的预测因素,与 HF_{imp}EF 的发生发展有一定相关性^[5]。

3 病理生理机制

不同射血分数心衰的病理生理机制各有特点,尤其最常见的 HF_rEF 和 HF_pEF。HF_rEF 的主要病理生理机制为神经内分泌系统的过度激活,导致心室重构和心功能不全。而 HF_pEF 的病理生理机制则更为复杂,包括系统性炎症反应、BNP 不足、神经内分泌激活、代谢和内皮功能异常等多个方面,新兴模型还强调了微血管内皮炎症和氧化应激在 HF_pEF 发病中的作用。

在 HF_{imp}EF 中,由于神经内分泌过度异常激活、血流动力学负荷异常、心肌能量代谢等均可导致心衰,通过药物治疗、器械辅助或外科手术的积极干预,可以改善 LVEF。此外,某些特定原因引起的心衰,如围生期心肌病、心动过速性心肌病、甲状腺功能异常引起的心肌病、酒精性心肌病以及化疗药物导致的心肌病等,随着原发病的控制或消除, LVEF 也可能自行恢复正常,其良好的长期预后可能意味着真正的心肌恢复^[6]。

3.1 炎症:有研究显示,炎症在 HF_pEF、HF_mrEF 和 HF_rEF 的发展中扮演着关键角色,尤其是对 HF_pEF 中的影响最为显著,其次为 HF_mrEF,最后为 HF_rEF^[7]。在心衰患者中, HF_pEF 与炎症标志物的关联性较强,这种关联可能与

HF_pEF 患者常见的几种疾病如糖尿病、房颤和高血压有关。HF_rEF 与细胞增殖和代谢相关的生物标志物的联系较为紧密,而 HF_mrEF 的生物标志物特征介于 HF_pEF 和 HF_rEF 之间,这可能意味着 HF_mrEF 在病理生理学上同时具有 HF_pEF 和 HF_rEF 的一些特征。纤溶酶原尿激酶受体、信号转导和转录激活剂-1、转录因子 AP-1 以及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)被认为是 HF_mrEF 的核心生物标志物;IL-26 在充血性心衰患者外周血中表达升高,在 HF_pEF 患者中升高最为明显,与超敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)的表达密切相关^[7]。

3.2 代谢异常:在 HF_pEF 患者中,线粒体的氧化代谢能力降低,导致糖酵解速率相对增加,以补偿能量产生的不足。这种代谢解耦联可导致心脏的效率降低,因为糖酵解和葡萄糖氧化磷酸化之间的联系被削弱,进而影响到三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生不足,导致心脏组织能量供应障碍,于是供能不足的心脏开始寻求代偿,酮体代谢增强是心衰过程中的代偿性反应,衰竭的心脏优先利用酮体^[8]。氧化提供能量,有助于改善心脏功能。代谢途径的变化或脂肪酸的摄取与氧化失衡可能导致氧化底物的变化,这可能会引起心肌能量短缺、关键膜成分缺失、过量的脂质累积和脂质毒性,最终可能导致心肌肥大、心功能异常或其他心脏相关病变^[9]。

有研究者发现,低体积心外膜下组织(epicardial adipose tissue, EAT)和高密度 EAT 与 HF_{imp}EF 的发生有关。内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂是一种由脂肪细胞分泌的脂肪因子,可在心外膜脂肪组织中表达,通过多重生物学效应参与各种心血管系统疾病的发生发展^[10]。

3.3 神经内分泌系统的过度激活:心衰时,当心脏组织的自我调节无法满足机体的代谢需求时,会触发神经内分泌系统的补偿机制。近年来,神经内分泌系统激活在心衰的研究领域得到了广泛关注和认可,该药物的作用机制较多样,涵盖了肾素-血管紧张素-醛固酮系统(research analyst assessment specialist, RAAS)和交感神经系统在内的多个生理途径。内脏血管床存储了全身约 40% 的血液,是人体的主要血液储存库,在内脏交感神经调节下的血液重新分布可迅速且明显改变心脏血流动力学状态,导致血容量从内脏血管床转移至心肺,加重心脏前负荷,导致心衰症状的发生及加重。有研究者发现,血液中的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平是衡量交感神经活性的一个重要指标,它与不同射血分数心衰患者的死亡风险有显著关联。在心衰患者中, HF_pEF 和 HF_mrEF 的 NE 水平相对较低,而 HF_mrEF 患者的 NE 水平与心血管死亡风险的关联最为紧密,相比之下, HF_pEF 患者的这种关联则相对较弱^[11]。

3.4 心脏功能异常:左室舒张功能障碍被认为是 HF_pEF 发生的主要病理生理学机制, HF_rEF 主要为左心室收缩功能障碍, HF_mrEF 患者大多介于 HF_rEF 和 HF_pEF 之间。HF_pEF 患者的 LVEF 通常是正常或接近正常值,尽管如此, LVEF 作为一个衡量心脏收缩功能的指标,并不具有特异性。尽管

HFpEF 患者的 LVEF ≥ 0.50 , 但他们的心脏收缩功能可能存在细微的异常。此外, 左心房和右心室功能障碍在 HFpEF 的病程进展和预后评估中扮演着关键角色。

既往的相关研究已经表明, HFimpEF 左心结构及功能的恢复明显优于 HFrEF 患者, 同时证实受损的右心功能预示着更差的心衰预后, 并且右心功能的治疗无反应性与心衰更差的结局有关; 而更高的三尖瓣环收缩期位移 (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)、TAPSE/ 肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) 等右心功能指标可预示更好的心衰预后, 强调了右心状况在左心衰评估中的重要作用^[12]。

3.5 心肌的病理性肥厚与纤维化: 心衰时, 心肌不仅功能受损, 还会出现病理性肥厚和纤维化等重构现象。左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 是 HFpEF 的特征性表现, 与 HFrEF 的 LVH 不同, HFpEF 的 LVH 表现为左心室向心性肥厚, 而 HFrEF 患者通常表现为一种离心性肥厚, 即舒张期末容积增加, 心室壁厚度变化不大, 导致心室质量与容积比和厚度比显著降低。有研究者发现, 在 HFpEF 患者中, 动脉僵硬度的提高、心室壁的加厚和心肌纵向收缩力的降低是普遍的病理性改变, 并且这些变化之间存在相互关联^[13]。研究表明, 动脉僵硬度的增加与心肌纵向收缩力的减弱具有相关性。心肌顺应性的降低在 HFpEF 中不仅由心肌细胞的硬化引起, 更主要的是细胞外基质的组成和结构变化导致的心肌纤维化。心肌纤维化主要是由于心肌成纤维细胞的激活和随后胶原蛋白的分泌增加所致。心肌成纤维细胞主要是通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、内皮功能障碍及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、醛固酮等因素刺激其激活。

因此, 在心衰的发生发展过程中, 神经内分泌系统的过度激活和心脏结构的改变, 即心室重构, 构成了该病发展的关键病理生理机制。心室重构是一种复杂的病理状态, 通常由血流动力学异常、交感神经过度兴奋或其他因素引起, 它表现为左心室在舒张期末和收缩期末的容积逐渐增大, 室壁变薄, 心腔形状趋向球形, 这些变化导致 LVEF 降低, 最终可能引发心衰。

4 诊断技术的进步

随着医疗技术的持续发展, 心衰的诊断方法也在不断进步和完善。目前, 心衰的诊断主要依据患者的症状、体格检查结果、心电图、超声心动图以及 BNP 水平的检测等多种手段。在这些诊断方法中, 超声心动图和 BNP 水平的测定对于心衰的确诊尤为关键, 它们为临床提供了重要的诊断依据。超声心动图能提供心脏结构和功能的信息, 而 BNP 水平的检测则有助于心衰的诊断和鉴别诊断。这些技术的应用, 提高了心衰诊断的准确性和治疗的有效性。后者为是诊断心衰的重要生物标志物, 是心衰的特异性检测指标, 前者则可以用于评估心脏的结构和功能, 具有重要诊断意义。此外, 心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise testing, CPX)、心脏磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等新型诊

断技术也为心衰的精准诊断提供了更多可能。

疑似心衰患者就诊时, 医生应仔细询问其病史, 了解症状并进行相关体格检查获得患者体征, 结合胸部 X 线、心电图初步判断, 心衰生物标志物检测 (NT-proBNP ≥ 125 ng/L 或 BNP ≥ 35 ng/L) 及超声心动图检查能帮助进一步确诊心衰, 再根据 LVEF 进一步确定心衰类型。根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》^[2], 各射血分数类型心衰诊断标准如下: HFrEF: 症状和(或)体征; LVEF ≤ 0.40 。HFimpEF: 病史; 既往 LVEF ≤ 0.40 , 治疗后随访 LVEF > 0.40 并较基线增加 $\geq 10\%$; 存在心脏结构 (如左心房增大、左心室肥大) 或左心室充盈受损的超声心动图证据。HFmrEF: 症状和(或)体征; LVEF $0.41 \sim 0.49$ 。HFpEF: 症状和(或)体征; LVEF ≥ 0.50 ; 存在左心室结构或舒张功能障碍的客观证据, 以及与之相符合的左心室舒张功能障碍 / 左心室充盈压升高。

NT-proBNP 是当前公认的、广泛使用的心衰诊断指标, 是临床诊断 HFmrEF 和 HFrEF 的最佳指标。hs-CRP 由肝脏产生, 是一种急性期炎症标志物, 常用于评估全身炎症水平。它在心衰的诊断和预后评估中具有重要作用, 作为一种非特异性标志物, hs-CRP 水平的增加与心衰患者的不良预后有着密切的联系。因此, hs-CRP 不仅是心衰的一个强有力的预测因子, 也是诊断和评估心衰进程的一个重要生物标志物。有研究者指出, 在慢性心衰 (chronic heart failure, CHF) 患者中观察到血中 NT-proBNP 水平、可溶性人基质裂解素 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) 以及血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 均有所升高, 并且这三项指标的联合检测能显著提升对 CHF 的诊断精确度^[14]。

趋化因子配体 16 (recombinant chemokine C-X-C-motif ligand 16, CXCL16) 和基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 是近年来新发现的炎症趋化因子, 联合心衰患者的 NT-proBNP、hs-CRP 生物标志物检测意义大于单独检测, 提示 CXCL16、SDF-1 可作为评估心衰患者病情、辅助诊断的新型参考指标^[15]。

BNP 是诊断 HFrEF 及 HFmrEF 的有效生物标志物, 尤其在 HFrEF 的诊断中具有更高的价值。生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 则作为一种 CHF 的生物标志物, 对不同 LVEF 的心衰有普遍的诊断意义, 且在 HFpEF 中的诊断价值较高。此外, BNP 与 GDF-15 的联合使用在心衰的诊断中比单独使用任一标志物均有更高的诊断价值。因此, GDF-15、BNP 以及它们的联合检测, 对于不同 LVEF 的心衰类型都有重要的诊断和鉴别诊断指导意义^[16]。

有研究者提出, 将 NT-proBNP、BNP、sST2 3 项指标联合用于心衰患者的临床诊断及预后评估, 对临床决策可以产生更积极的影响^[17]。

亦有研究显示, RNA 测序技术是一种先进的转录组分析手段, 能揭示衰竭心肌细胞中的 DNA 损伤情况^[18]。在临

床实践的过程,增加基因检测的比例可以有效评估心衰患者复发和猝死的风险。ATP 合酶 C 亚基在缺血性心脏病患者血清中明显升高,且随着缺血程度的增加进一步升高,其可作为诊断和评估心肌缺血发展程度的新型标志物^[19]。另外,半乳糖凝集素-3、微小 RNA 等生物标志物在临床应用中也具有广阔的前景^[20]。

5 药物治疗进展

药物治疗是心衰治疗的核心。近年来,针对不同射血分数心衰的药物研发取得了显著的进展。

HFrEF 属于心衰中比较常见的类型,其治疗策略不断创新与发展。近年来,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT2i; 如达格列净、恩格列净)的引入为 HFrEF 患者治疗带来了革命性变化,明显降低了心血管疾病患者的病死率和心衰住院率。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》^[2]中亦推荐, SGLT2i 与血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)共同构成的“新四联”疗法,已成为 HFrEF 患者的基础治疗方案。

HFmrEF 的治疗相对复杂,目前针对 HFmrEF 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)相对较少。然而,《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》^[2]推荐在有淤血表现的 HFmrEF 患者中,使用 SGLT2i 以降低心衰住院率和心血管死亡风险。同时,血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker, ACEI/ARB)、ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA 等药物也被认为可能有助于降低心衰患者的住院风险和心血管死亡风险。

有研究显示,大多数在 HFrEF 患者中被证明有效的心衰治疗方法,在 HFpEF 患者的治疗中显示无效或效果不明显,其治疗策略有限^[21]。HFmrEF 和 HFpEF 的心衰占总心衰 50% 以上,但除了 SGLT2i 和利尿剂外,缺乏经证实有效的治疗方法。一些新型药物(如维立西呱)也在 HFpEF 的治疗中展现出一定潜力。因此,加强基础研究,探索新的治疗靶点,对于改善 HFpEF 患者预后具有重要意义。

HFimpEF 是一种独特的心衰表型,其治疗策略应在 HFrEF 确诊即启动正规指南指导的药物治疗(guideline determined medication therapy, GDMT),旨在通过积极的管理与治疗,促进 HFrEF 转变为 HFimpEF。多种药物包括 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB/ARNI 及醛固酮受体拮抗剂等,均对心衰患者的 LVEF 有改善作用,通过诱导逆向重构显著改善心功能^[5]。

5.1 β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂可以有效提高 HFrEF 患者的生存率并降低发病率。但在没有特定适应证的情况下,使用 β 受体阻滞剂对 HFpEF 患者可能没有益处。然而,大部分 HFpEF 患者仍使用 β 受体阻滞剂,因为 β 受体阻滞剂对于高血压和冠脉疾病等常见合并症均有效^[22]。

5.2 SGLT2i: SGLT2i 代表了一类新型的非神经激素调节剂,它们首次被用于治疗射血分数 >0.40 的心衰患者,显示了显著疗效。最新的心衰治疗指南^[2]已将 SGLT2i 作为治疗 HFrEF 的 I 类推荐药物,其可以从降低血压、利尿、抑制炎症反应、改善能量代谢和血管内皮功能、减轻体重、减少心外膜脂肪量、改善血糖控制、抑制交感神经系统、预防心脏不良重塑、预防缺血/再灌注损伤、降低氧化应激等途径保护心脏,让 HFrEF、HFmrEF 和 HFpEF 等不同射血分数的心衰患者获益,其还可有效改善患者心肺功能,降低炎症指标水平,提升患者的营养状态,纠正肠道菌群情况^[23]。

5.3 沙库巴曲缬沙坦: 沙库巴曲缬沙坦是市场上唯一的 ARNI 类药物,专门用于治疗 CHF。该药物由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦两者组成^[24]。沙库巴曲缬沙坦现已成为指南认可的治疗 HFrEF 的基础药物之一,它可同时抑制脑啡肽酶和 RAAS,改善 RAAS 抑制剂的治疗益处。该药物既能阻断心衰患者 RAAS 的激活,又能抑制脑啡肽酶活性以增加多种内源性血管活性肽的水平,尤其是 BNP 水平,从而发挥抗心衰的作用。

一项系统评价比较了沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 类药物在治疗 HFmrEF 患者中的疗效和安全性,结果显示,沙库巴曲缬沙坦既能给 HFmrEF 患者带来显著临床获益,也可使 HFmrEF 患者获益,改善 HFmrEF 患者预后,且安全性较高;与 ACEI/ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦能更有效地减少心衰患者的再住院情况,优化 NYHA 心功能分级,提高 LVEF,同时降低 NT-proBNP 浓度及 LVEDD^[25]。而对于 HFpEF,国内专家共识推荐 ARNI,目前欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)的心衰指南尚未将沙库巴曲缬沙坦作为 HFmrEF 患者的治疗推荐,因此,其在 HFmrEF 治疗中的效果和安全性仍需更多临床研究来进一步验证。

5.4 螺内酯: 作为醛固酮受体的阻断剂,广泛应用于心衰治疗。针对 HFrEF 患者,它能有效减缓心肌纤维化进程,并具备防止或改善心室重构的作用。此外,螺内酯通过改善迷走神经功能和抑制交感神经的过度激活,有助于降低心肌缺血、心律失常和心脏性猝死等心血管事件的风险。同时,螺内酯通过调节心房利尿钠肽、醛固酮及 Ang II 的浓度,有效抑制神经内分泌系统的过度激活,从而阻断由此引发的恶性循环。有研究表明,在接受传统心衰治疗的基础上,HFmrEF 患者的临床预后改善与 HFrEF 患者相当。而且,当 HFmrEF 患者在标准治疗中加入螺内酯时,能进一步安全有效地提升临床预后。螺内酯的使用能改善 HFmrEF 患者的心室重构,降低心血管风险,并且长期使用具有良好的安全性,这表明 HFmrEF 在病理机制和治疗反应上可能更接近 HFrEF^[26]。虽然还没有充分证据表明螺内酯能改善 HFpEF 患者的生活质量和运动耐力,但大多数 HFpEF 患者仍能从治疗中获益^[15]。

5.5 吡非尼酮: 心肌纤维化是 HFpEF 的关键病理机制,与肺纤维化在病理特征上具有相似性^[27],这为将抗肺纤维化药物应用于心血管疾病治疗提供了理论支撑。吡非

尼酮是一种口服型的抗纤维化药物,对血流动力学无明显影响,且已获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,用于特发性肺纤维化的治疗,此药展现出其在抗心肌纤维化方面的应用潜力,但其对 HFpEF 患者的治疗效果仍需未来临床试验的进一步验证。

5.6 维立西呱:心衰治疗新药维立西呱,于 2022 年 5 月 18 日在我国获批上市,成为开启心衰治疗的“第 5 朵金花”。维立西呱作为可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)激动剂,作用机制是通过修复受损的一氧化氮(nitric oxide, NO)-sGC-环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路,为心衰的治疗开启了全新的机制。sGC 是 NO 信号通路中的一种重要酶。当 sGC 与 NO 结合时,该酶催化细胞内环磷酸鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)合成, cGMP 作为第二信使,在调节血管张力、心肌收缩力和抑制心室重塑中发挥着重要作用。有研究者发现, sGC 激动剂对 HFpEF 患者疗效甚微^[28],然而 HFrEF、HFpEF、HFimpEF 患者均可从 sGC 激动剂中获益。

5.7 心肌肌球蛋白激动剂(omecantiv mecarbil, OM):一项评估 OM 对于 HFrEF 患者心血管结局的影响和安全性的研究表明, OM 组 HFrEF 患者临床疗效改善明显且安全性较高,并且 LVEF 越低的患者可从 OM 中获益越多。该药之后能否使其他射血分数类型的心衰患者受益,还需要更多研究加以验证^[29]。

5.8 司美格鲁肽:司美格鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂,可诱导肥胖和(或)2 型糖尿病患者出现明显体重减轻,并与改善心血管预后相关。在老龄、女性、肥胖和合并 2 型糖尿病的 HFpEF 小鼠模型中,与配对喂养引起的体重减轻相比,司美格鲁肽可改善心脏代谢谱、心脏结构和心脏功能。转录组学和蛋白质组学分析显示,司美格鲁肽可改善左心室细胞骨架功能和内皮功能,并恢复内脏脂肪组织的保护性免疫反应^[30]。

6 非药物治疗进展

非药物治疗在心衰的综合管理中同样占有重要地位。对于部分符合条件的患者,心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)和植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter-defibrillator, ICD)等器械治疗可显著改善患者预后^[31]。此外,运动康复、心理支持等非药物治疗手段也有助于提高患者的生活质量。对于终末期心衰患者,心脏移植等手术治疗也是可选方案之一。

6.1 心房分流术:心房分流术是一种新型的介入治疗手段,专门用于心衰的治疗。一项基于心房分流术对小房间隔缺损自然史的研究表明,通过在心房间隔创造一个人为的开口,达到降低患者在静息和运动时的左心房压力的目的。此治疗方法不会对心排量造成显著影响,亦不会导致右心衰竭或肺动脉高压。由于右心系统对容量负荷的适应性较强,心房分流术能有效减轻左心房的压力,同时避免了对身体产生负面影响。基于该研究, Nanayakkara 等^[32]开发了一种房间隔分流器(interatrial shunt device, ISD),它通过在左

心房和右心房之间创建一个分流通道来降低左心房压力,为 HFpEF 患者提供了新的治疗选择。由于不同 LVEF 心衰患者需要不同的治疗策略,而 HFpEF 患者目前缺乏有效的药物治疗方案来改善预后,心房分流术因其良好的有效性和安全性,且适用范围广泛,可能会成为心衰治疗,尤其是 HFpEF 治疗中的一个重大突破。

6.2 移植干细胞:细胞治疗在治疗缺血性心脏病方面有广阔的应用前景,移植干细胞通过旁分泌、免疫调节、分化为心肌细胞等作用促进心肌修复,减少或延缓心衰的发生。而微血管减少及内皮细胞炎症是 HFpEF 患者非常重要的特征之一,移植干细胞为 HFpEF 的治疗开拓了一个新方向^[33]。

6.3 神经调节疗法:交感神经的激活在心衰的发展过程中扮演着关键角色,基于内脏交感神经消融原理的容量管理方案(splanchnic ablation for volume management, SAVM)由此应运而生。SAVM 通过对右侧内脏大神经(greater splanchnic nerve, GSN)的阻滞消融来平衡过度激活的交感神经系统。有研究显示,压力感受器刺激疗法可通过刺激颈动脉窦压力感受器,降低心衰患者交感神经的过度激活,增加副交感神经的活性,最终达到减慢心衰患者心率,减轻心衰患者心脏负荷的目的;直接迷走神经刺激亦可增加副交感神经活性,降低心率及心脏负荷,在应用于 HFrEF、HFpEF 和 HFmrEF 的治疗中疗效尚可;经皮去肾神经术(renal denervation, RDN)可通过破坏或损伤肾动脉周围的交感神经,降低交感神经活性和血压,减轻 HFpEF 患者心脏负荷,进而改善心脏重构^[34]。上述神经调节疗法在心衰治疗中均有极大的前景。

6.4 其他:其他非药物治疗,器械和手术治疗[包括:CRT、房颤射频消融、心室重建术、左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)、经导管二尖瓣修补术、心肌收缩力调节器等],均在 HFpEF 的治疗中展现出巨大潜力,但仍需大量临床试验进一步证实其有效性和安全性。

7 个性化治疗与预后

随着对心衰认识的不断深入,个性化治疗理念逐渐被接受。根据患者的具体病情、合并症及遗传背景等因素,个性化治疗方案的制定已成为治疗心脏病的共识。实施个性化治疗方案能增强治疗效果,避免药品的滥用,有效减轻患者的经济压力。同时,对于心衰患者的预后评估也愈发重要。通过综合评估患者的症状、体征、生物标志物等多个方面,可以更准确地预测患者的预后情况,为制定治疗策略提供参考。

7.1 预后:在一项急性心衰住院患者出院后 2 年内死亡情况的调查中,按 LVEF 分型的 3 类心衰患者存在明显差异, HFrEF 患者的死亡风险最高,其后依次为 HFmrEF 和 HFpEF 患者^[35]。然而,有研究显示,与 HFrEF 患者相比, HFmrEF、HFpEF 患者潜在可改变的心血管死亡比例更小(与不可改变的非心血管死亡相比)^[36],这使得迄今为止在试验中证明病死率(或心血管病死率)的降低有一定难度。

HFimpEF 的临床预后比 HFrEF 和 HFpEF 更好。然

而尽管 HF_rEF 比 HF_{imp}EF 患者预后更好,但仍面临临床事件和生活质量下降,存在不良结局的风险^[5]。同样虽然 HF_{imp}EF 射血分数恢复,但并不代表心肌受损完全恢复或左心室功能已完全恢复至正常。一些 HF_{imp}EF 患者特别是在停用 GDMT 后,建议在 LVEF 改善的情况下继续治疗,包括药物和器械治疗,以防止疾病复发和临床恶化事件出现。

7.2 个性化治疗:有研究将 226 例住院老年 HF_{mr}EF 患者按体质量指数(body mass index, BMI)分为肥胖组、超重组和正常组,结果显示,老年 HF_{mr}EF 患者中肥胖患者的近期、远期预后较其他组更差,年龄更小,女性更多,三酰甘油(triacylglycerol, TG)水平更高,吸烟者更少,高血压、糖尿病等合并症更多等不同于其他两类表型的临床特点^[37]。

一项关于各种类型射血分数心衰不同中医证型患者的临床研究显示, HF_rEF 患者以气阴两虚血瘀证占比最高,其次为阳气亏虚血瘀证、气虚血瘀证; HF_{mr}EF 以气虚血瘀证占比最高,其次为阳气亏虚血瘀证、气阴两虚血瘀证; HF_pEF 以气阴两虚血瘀证占比最高,其次为气虚血瘀证、阳气亏虚血瘀证; HF_{imp}EF 以气虚血瘀证占比最高,其次为阳气亏虚血瘀证,最后为气阴两虚血瘀证,与 HF_{mr}EF 证型分布规律类似,这 3 种基本证型是射血分数改善的影响因素,气虚血瘀证患者射血分数更容易改善,但兼证不是射血分数改善的影响因素^[38]。

有研究显示,在心衰患者中,中医辨证属于虚证的个体,其高血糖的发生率显著低于辨证为实证的个体,而低血糖的发生率则相对较高。因此,在临床治疗中,对于虚证患者的血糖控制目标可以采取较为保守的策略。与此相对,实证心衰患者更可能表现出阳气过旺和自我调节失衡的情况,需要外界给予胰岛素控制血糖,临床上也需要严格控制血糖^[39]。

另有研究表明,中国中医科学院西苑医院心血管科研制的益气养阴活血方——复方芪丹方可改善高血压、糖尿病致 HF_pEF 模型大鼠的糖脂代谢水平,增加胰岛素敏感性,降低心房内压及心室压力,改善心肌病理形态和心脏舒张功能^[40]。

8 未来展望

尽管在 21 世纪心衰的治疗已经取得了显著进展,但仍有许多未解之谜亟待探索。未来研究可以关注以下几个方面:一是深入探究不同射血分数心衰的病理生理机制;二是开发更加精准的诊断技术和生物标志物;三是研发更加有效的治疗药物和器械;四是加强心衰患者的中西医结合综合管理和长期随访调研,规范治疗的同时着重开发新药的研究与临床应用价值;五是关注心衰患者的心理健康和生活方式提升。

总之,不同射血分数心衰的研究进展为临床医生提供了更多治疗选择和管理思路。未来随着研究的不断深入和技术的不断进步,人们有理由相信心衰的治疗将更加精准和有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37 (6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52 (3): 235-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [3] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- [4] He YB, Ling YH, Guo W, et al. Prevalence and prognosis of HF_{imp}EF developed from patients with heart failure with reduced ejection fraction: systematic review and meta-analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 757596. DOI: 10.3389/fcvm.2021.757596.
- [5] Oommen SG, Man RK, Talluri K, et al. Heart failure with improved ejection fraction: prevalence, predictors, and guideline-directed medical therapy [J]. Cureus, 2024, 16 (6): e61790. DOI: 10.7759/cureus.61790.
- [6] Gulati G, Udelson JE. Heart failure with improved ejection fraction: is it possible to escape one's past? [J]. JACC Heart Fail, 2018, 6 (9): 725-733. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.004.
- [7] 李冬义, 靳文, 劳钰, 等. 白细胞介素-26 在慢性心力衰竭患者外周血中的表达 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (7): 936-939. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.020.
- [8] 王琼, 闫思宇, 匡姝瑜, 等. 酮体代谢改变和生酮治疗在心力衰竭治疗中的潜在意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (7): 769-772. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221008-00891.
- [9] 祝欣欣, 张琦, 陈芸儿, 等. 射血分数保留型心力衰竭的病理生理机制研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39 (8): 1499-1508. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2023.08.019.
- [10] Yang CD, Quan JW, Tay GP, et al. Epicardial adipose tissue volume and density are associated with heart failure with improved ejection fraction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23 (1): 283. DOI: 10.1186/s12933-024-02376-y.
- [11] Jimenez-Marrero S, Moliner P, Rodríguez-Costoya I, et al. Sympathetic activation and outcomes in chronic heart failure: Does the neurohormonal hypothesis apply to mid-range and preserved ejection fraction patients? [J]. Eur J Intern Med, 2020, 81: 60-66. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.008.
- [12] Shah MA, Soofi MA, Jafari Z, et al. Echocardiographic parameters associated with recovery in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Echocardiography, 2020, 37 (10): 1574-1582. DOI: 10.1111/echo.14859.
- [13] 李景植, 吴凌恒, 陈建雄, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者心肌纵向收缩力与动脉僵硬度关系的初步研究 [J]. 临床超声医学杂志, 2023, 25 (6): 430-435. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2023.06.005.
- [14] 乾叶子, 杨威, 吕媛媛, 等. N 端脑钠肽前体、可溶性人基质裂解素 2 及血小板/淋巴细胞比值对慢性心力衰竭的诊断价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37 (3): 239-243. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.011.
- [15] Chu PY, Mariani J, Finch S, et al. Bone marrow-derived cells contribute to fibrosis in the chronically failing heart [J]. Am J Pathol, 2010, 176 (4): 1735-1742. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090574.
- [16] 陈晓云. 生长分化因子-15 联合 B 型利钠肽在慢性心力衰竭中的诊断价值 [D]. 南京: 东南大学, 2018.
- [17] 王嘉尉, 杨志明. 可溶性生长刺激表达因子 2 与射血分数恢复型心力衰竭病人的管理 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (18): 3330-3334. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.18.011.
- [18] 葛亚龙, 苗依婷, 张琼, 等. 射血分数改善型心力衰竭研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15 (3): 371-374.
- [19] 黄大伟, 高子弟, 林国, 等. ATP 合酶 C 亚基在缺血性心脏病患者血清中的表达及临床意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (11): 1322-1326. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210629-00976.
- [20] Shaik SP, Karan HH, Singh A, et al. HF_pEF: new biomarkers and their diagnostic and prognostic value [J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49 (1 Pt C): 102155. DOI: 10.1016/j.epracardiol.2023.102155.
- [21] Rosano GMC, Vitale C, Spoletini I. Precision cardiology: phenotype-targeted therapies for HF_{mr}EF and HF_pEF [J]. Int J Heart Fail, 2024, 6 (2): 47-55. DOI: 10.36628/ijhf.2023.0058.
- [22] 杨康, 刘梦洋, 卢维杰, 等. 射血分数保留的心力衰竭综合管理策略 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26 (10): 1238-1240. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2024.10.027.

- [23] 乔玉冰, 杨伟. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂联合葶苈子治疗慢性心力衰竭合并肺部感染的临床疗效分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (3): 267-271. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.003.
- [24] 董萌. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年慢性心力衰竭合并肾功能不全患者的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.024.
- [25] 宋茵茵, 张竞文, 赵紫楠, 等. 沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 类药物用于射血分数中间值心力衰竭的有效性与安全性比较: 一项系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (13): 1331-1339. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.13.08.
- [26] 乐音, 马桂伶, 张麟. 螺内酯对左室射血分数中间范围心力衰竭的预后影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40 (5): 897-900. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.05.001.
- [27] Graziani F, Varone F, Crea F, et al. Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20 (10): 1385-1391. DOI: 10.1002/ehf.1286.
- [28] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (20): 1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
- [29] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2021, 384 (2): 105-116. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797.
- [30] Withaar C, Meems LMG, Nollet EE, et al. The cardioprotective effects of semaglutide exceed those of dietary weight loss in mice with HFpEF[J]. JACC Basic Transl Sci, 2023, 8 (10): 1298-1314. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.05.012.
- [31] Chen SJ, Yin YH, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. Europace, 2012, 14 (11): 1602-1607. DOI: 10.1093/europace/eus168.
- [32] Nanayakkara S, Kaye DM. Device therapy with interatrial shunt devices for heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart Fail Rev, 2023, 28 (2): 281-286. DOI: 10.1007/s10741-022-10236-8.
- [33] 许晓明, 夏云龙, 夏林莺, 等. 射血分数保留的心力衰竭非药物治疗进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32 (9): 528-534. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2024.09.007.
- [34] Abdin A, Lauder L, Fudim M, et al. Neuromodulation interventions in the management of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26 (2): 502-510. DOI: 10.1002/ehf.3147.
- [35] 张丽华, 蒲博轩, 陈腾, 等. 急性心力衰竭住院患者出院后 2 年内生存情况分析[J]. 中国循环杂志, 2023, 38 (3): 284-290. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.003.
- [36] Kondo T, Henderson AD, Docherty KF, et al. Why have we not been able to demonstrate reduced mortality in patients with HFmrEF/HFpEF? [J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 27: S0735-1097(24)08241-X. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.033.
- [37] 王昌明, 周鹏, 刘涛. 老年射血分数中间值心力衰竭患者的不同体质指数表型特点及预后分析[J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (21): 3551-3555. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.21.015.
- [38] 黄尉威, 姚美丹, 邓佳妮, 等. 慢性心力衰竭不同中医证型患者生存质量评价及其影响因素的前瞻性多中心研究[J]. 中医杂志, 2023, 64 (8): 805-811. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.08.010.
- [39] 潘金波. 从中医虚实辨证谈急性心力衰竭患者的血糖控制策略[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (2): 159-162. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.008.
- [40] 袁娉, 刘剑刚, 熊双, 等. 复方芪丹方对高血压和糖尿病导致射血分数保留心力衰竭模型大鼠心脏功能及糖脂代谢的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (4): 439-445. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.011.

(收稿日期: 2024-08-01)

(责任编辑: 邸美仙)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国中西医结合急救杂志》关于研究设计的写作要求

调查设计应交代是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究; 试验设计应交代具体的设计类型, 如属于自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交设计等; 临床试验设计应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施, 受试对象的纳入、排除和剔除标准等, 并提供临床试验注册机构的名称和注册号。临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在基金项目下方, 以“临床试验注册”(Trial Registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同), 写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials, <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。应交代如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

《中国中西医结合急救杂志》关于中、英文摘要的写作要求

除消息类文章外, 所有类型论文在正文前应有内容、格式相同的中、英文摘要。论著、临床经验类文章采用结构式摘要, 包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results, 应给出主要数据和统计值)及结论(Conclusions)四部分, 各部分冠以相应的标题。指南、共识、述评、专家论坛、发明与专利、临床病例、综述类文章可采用指示性摘要。摘要采用第三人称撰写, 不用“本文”等主语。英文摘要前需列出英文题名, 全部作者姓名(汉语拼音, 姓和名均首字母大写, 双字名中间不加连字符), 全部作者工作单位名称、所在城市名、邮政编码和国名。通信作者在单位名称后另起一行, 以“Corresponding author”字样开头, 注明其电子邮箱。示例如下:

Safety criteria for early goal-oriented rehabilitation exercise in patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit: a systematic review

Ding Nannan¹, Yao Li¹, Zhang Zhigang¹, Yang Liping¹, Jiang Lingjie¹, Jiang Biantong¹, Wu Yuchen¹, Zhang Caiyun², Tian Jinhui³

¹Department of Intensive Care Unit, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Department of Nursing, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ³Evidence-Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Zhang Zhigang, Email: zzg3444@163.com