

射血分数保留心衰合并房颤的治疗进展

刘 恬, 赵建伟, 曹若桐, 阿不都艾尼·阿布都外力, 赵德轩, 艾力曼·马合木提*
新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月3日; 录用日期: 2023年6月28日; 发布日期: 2023年7月5日

摘 要

射血分数保留心力衰竭(HFpEF)是一种复杂的临床综合征, 约一半以上的HFpEF患者会发生房颤(AF)。这两种常见的心血管疾病合并存在时, 如何治疗仍然是巨大挑战, 并且两者的治疗策略仍存在争议。本文结合最新研究证据对国内外有关射血分数保留心衰(HFpEF)合并房颤(AF)的相关治疗做一综述。

关键词

射血分数保留的心衰, 房颤, 治疗策略

Advances in Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Tian Liu, Jianwei Zhao, Ruotong Cao, Abuduaini·Abuduwaili, Dexuan Zhao, Ailiman·Mahemuti*

The First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 3rd, 2023; accepted: Jun. 28th, 2023; published: Jul. 5th, 2023

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex clinical syndrome. More than 50% of HFpEF patients will develop atrial fibrillation (AF). When these two common cardiovascular diseases are combined, how to treat them is still a huge challenge, and the treatment strategies of both are still controversial. This article mainly reviews the treatment progress of atrial fibrillation (AF) in patients with ejection fraction preserved heart failure (HFpEF) at home and abroad.

*通讯作者 Email: nayisha2006@hotmail.com

Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Atrial Fibrillation, Treatment Strategy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人类寿命延长,射血分数保留心衰(HFpEF)已成为公众健康问题,具有高发病率及死亡率。调研数据显示,未来20年内房颤的发病率会加倍,预计2030年仅欧洲就有120~215,000的新增病例。全球房颤注册研究显示,有33%阵发性房颤患者存在心衰,44%持续性房颤患者存在心衰,56%永久性房颤患者存在心衰[1]。由此可见,心衰并发房颤将对世界医疗卫生事业产生巨大的影响,从而再度引发人们对心血管病治疗的关注。阵发性和永久性房颤在HFpEF患者中常见,可达35%~50% [2]。并且研究显示AF合并HFpEF患者与窦性心律的HFpEF患者相比主要终点事件发生率更高,将产生更加恶劣的影响[3]。AF和HFpEF具有包括高龄、吸烟、酗酒、肥胖、动脉粥样硬化、睡眠呼吸暂停综合征、糖尿病和高血压等共同的危险因素,两者相互促进、互为因果,形成恶性循环,导致患者的预后恶化[4]。尽管这两种疾病高度共存,现有的生理病理学和试验证据不足以回答HFpEF的许多基本问题。因此,尽管在确定AF-HFpEF的最佳治疗策略方面已经取得了实质性的进展,但仍有许多悬而未决的问题需要进一步的前瞻性研究。在这类复杂的异质性患者中,单一药物尚未显示出生存获益,与抗心律失常药物相比,左心房导管消融恢复窦性心律更有效,避免了长期药物副作用,提高了生活质量。现针对国内外有关HFpEF患者合并AF的相关治疗进展进行综述。

2. 射血分数保留心衰合并房颤机制

HFpEF和房颤(AF)的发病机制及危险因素密切相关,受累患者通常是老年并有明显共患病人群。房颤既是心衰的诱因也是其结果,其相互作用可使心脏收缩及舒张功能受损,AF时HFpEF的发病危险性增加三倍。反之亦然,心衰发生时心脏结构和神经激素的改变很可能导致AF的发生和进展。HFpEF和AF之间存在复杂的相关性,但这种相关性背后的机制尚不清楚,可能涉及全身性炎症,心脏代谢和氧化应激生物标志物的失调水平[5]。两者之间通过异常血流动力学,内皮功能障碍,神经激素激活,表观遗传学等机制相互影响,共同恶化。AF和HFpEF可能是一种常见的潜在心房和心室肌无力的表现,当全身性炎症或代谢紊乱导致冠状动脉微血管功能障碍,心房和心室肌纤维化时,这一过程可能由邻近心外膜脂肪组织的炎症介导[6]。其他针对疾病驱动信号通路的治疗策略也正在研究中。

3. 治疗

3.1. HFpEF-AF的一般治疗

高龄,高血压,糖尿病,肥胖,吸烟,酗酒和睡眠呼吸暂停综合征是AF和HF的共同危险因素,控制这些危险因素是治疗的关键。目前,高达80%的HFpEF患者超重,体重减轻对HF的老年患者的心脏舒张功能和代谢状况有益,并可降低AF复发风险和心房的反向重构。在HFpEF肥胖患者的RCT研究表明,单独或结合运动训练(ET)与显著的体重减轻和绝对峰值耗氧量(VO_2 峰值)增加相关[7]。最近的一项

RCT 比较了标准的中等强度连续训练和高强度间歇训练。无论训练方式如何,在进行 3 个月的现场 ET 后,VO₂ 峰值的主要结果均有显著改善[8]。其他研究表明,风险因素的管理(包括体重减轻和 ET)对 AF 症状和严重程度有所好处[7]。未来的研究应侧重于如何在这些患者中成功实施和维持 ET。对于睡眠呼吸暂停综合征患者持续气道正压通气在缓解 AF 或改善 HFpEF 结局方面的作用尚未被证实。

3.2. 药物治疗

3.2.1. 心率控制

β 受体阻滞剂(BB)治疗仍然是治疗 HF 和 AF 的基石。《2021ESC 急慢性心衰诊治指南》建议: β 受体阻滞剂应考虑用于心衰合并房颤患者的短期和长期心率控制(IIa B) [9]。根据欧洲心律协会指南,在 LVEF > 40% 的患者中,可选用地尔硫卓/维拉帕米, β 受体阻滞剂,地高辛进行长期的心率控制。HFpEF 合并房颤患者 β 受体阻滞剂(美托洛尔,比索洛尔,卡维地洛),钙通道阻滞剂是常规的一线治疗药物[10]。为了我们更好的了解房颤合并 HFpEF 患者的管理,需要进一步开展针 β 受体阻滞剂治疗的 RCT 试验,以及新疗法的研究。

地高辛在 HF 中的价值仍然存在争议,尤其是在患有 HFpEF 的患者中。有些在地高辛在老年 HFpEF 患者心力衰竭预后的研究表明,在出院的 HFpEF 老年患者中,地高辛治疗与死亡率增加和再次入院相关,尤其是心率较低的患者,但与死亡率无关[11] [12]。

钙通道阻滞剂(CCB)作为 IV 类抗心律失常药,非二氢吡啶钙通道阻滞剂也被认为对 HFpEF 中的心率控制同样有效,并且在当前的美国指南中被列为 HFpEF 中治疗房颤的 I 类推荐药物[13]。一项 RACE-4 随机对照试验显示,与使用 β 受体阻滞剂或无心率控制药物的患者相比,使用维拉帕米的患者表现出心房颤动进展显著较少,可减少进展为持续性房颤,且需要心脏电复律(ECV)和化学心脏复律(CCV)的可能性显著降低,显示在心率控制方面特别是阵发性心房颤动患者中的潜在优越性[14],但要慎用于心功能不全及低血压患者[15]。但 CCB 对合并 AF 的 HFpEF 患者的有效性及安全性方面需要更多的研究加以验证。

3.2.2. 节律控制

决奈达隆是一种非碘化的胺碘酮的衍生物,与传统抗心律失常药物比较,决奈达隆的不良反应该少且剂量简单[16]。决奈达隆不含碘,对甲状腺功能的影响极小[17]。在 ATHENA 试验分析中,与安慰剂相比,决奈达隆与房颤患者(包括 HFpEF 和 HFmrEF 患者)的死亡率或心血管住院率降低相关[18]。DIONYSOS 是首次比较决奈达隆和胺碘酮的试验,该研究得出结论,决奈达隆的安全性更高,尤其是在甲状腺和神经系统疾病方面,患有轻微或无心脏病、高血压或冠状动脉疾病的患者是使用决奈达隆的最合适人选[19]。

欧洲指南中推荐使用胺碘酮来控制 AF 的节律,在美国指南中使用胺碘酮或多非利特[20]。最近的一项研究表明,多非利特的尿排泄也依赖于 MATE1 (SLC47A1)基因型,这些发现支持了 MATE1 通过限制过度的细胞积累而起心脏保护作用的论点[21]。Ranolazine (雷诺嗪)和秋水仙碱正在成为一种潜在的抗心律失常药物。此外,新的化合物 vanoxerine (凡诺西林),moxonidine (莫克尼定),budiodarone (布达隆),钾通道选择性拮抗剂正在研究中。值得注意的是,大多数试验旨在评估心室率控制与节律控制相比的非劣效性,而非优效性。此外,很多试验是在大约 20 年前发表的,而近年来节律控制有了长足的进步,特别是消融治疗。

3.2.3. 抗凝治疗

如果 AF 和 HF 并存,建议口服抗凝药物以降低相关的全身性栓塞(systemic embolism, SSE)风险。目前有五种药物即华法林和四种批准的非维生素 K 口服抗凝剂(NOACs, 以前称为新型口服抗凝血剂)。

《2021ESC 急慢性心衰诊疗指南》[9]及《2020ESC/EACTS 房颤指南》[10]建议心衰合并房颤的患者长期服用抗凝药物,推荐 NOACs 优于维生素 K 拮抗剂 VKAs (IA, 除中度或重度二尖瓣狭窄或机械人工心脏瓣膜患者)。在优化抗凝治疗时,必须平衡治疗效果与抗凝治疗的主要副作用及出血风险。在非瓣膜性心房颤动(NVAF)试验中,与 VKA 治疗相比,达比加群 110 mg、阿哌沙班和依多沙班降低了大出血风险,而达比加群 150 mg 和利伐沙班的大出血风险类似于 VKA,阿哌沙班的出血风险类似于阿司匹林。与华法林相比,所有 NOAC 疗法在降低 NVAF 患者出血并发症(颅内出血)风险方面都有显著的效果[22]。NOAC 试验包括 HFpEF 和 HFrEF 以及 NYHA 症状的所有类别。如上所述,HF 的类型似乎不会影响抗凝剂的疗效,因此也不会影响药物的选择[23]。所有 NOAC 均具有可预测的效果,无需定期抗凝监测。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。

3.2.4. 抗心衰治疗

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(The renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂-血管紧张素受体阻滞剂(ARB)和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)都对心 AF 有保护作用。培哌普利是 ACEI 的代表药物之一,PEP-CHF 研究显示,与安慰剂组相比,培哌普利组 HFpEF 患者的运动耐力和临床症状有所改善,但对患者的心血管预后无显著影响[24]。根据日本循环协会慢性心衰治疗指南,将 CCB 也被推荐为 HFpEF 患者的 IIa 级药物。Shunsuki 等人[25]的研究结果表明,在高血压和 HFpEF 患者中,与西尼地平(cilnidipine)相比,阿折地平(azelnidipine)改善 HFpEF 的严重程度和心脏交感神经活动。盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs)也是治疗 HFpEF 的主要药物;在 TOPCAT (使用醛固酮拮抗剂治疗 HFpEF)试验未能显示心血管病(CV)死亡或 HF 住院的主要复合结局的总体益处。Shantsila 等人[26]设计的 IMPRESS-AF 试验(通过螺内酯改善保留射血分数患者的运动耐受性,改善心房颤动中的心肌纤维化)结果表明,在运动耐受性有限且临床 HFpEF 患病率不明确的永久性房颤患者中,螺内酯对运动能力和生活质量没有影响。此外,螺内酯会导致肾功能恶化,使用 MRAs 可能需要对肾功能进行更密切的监测。目前 ACEI/ARB 可降低心衰患者 AF 的发生率,但对于 HFpEF 患者的有效性和安全性仍存在争议。

最近,ARNI 的使用越来越普遍,指南也建议使用 ARNI 治疗 HFrEF 和 HFpEF。在最近的研究中,它显示出对 HFpEF 的显著疗效。研究表明 ARNI 的使用降低了心力衰竭患者心源性猝死(SCD)和室性心律失常的综合结局[27]。LCZ696 (沙库巴曲/缬沙坦),由 ARB 缬沙坦和 ARNIAHU377 (沙库巴曲)组成,比例为 1:1,LCZ696 临床试验显示,在降低 HFpEF 患者的 NT-proBNP 方面有良好的效果[28]。在 PARAGON-HF (ARNI 与 ARB 对 HFpEF 全球结果的前瞻性比较)试验背景下进行的 ARNI 在 HFpEF 患者作用的试验中,比较了沙库巴曲-缬沙坦与单独缬沙坦治疗,与缬沙坦相比,沙库巴曲-缬沙坦与低血压和血管性水肿的发生率较高,但血清肌酐或钾水平升高的发生率较低。提示射血分数在(45%至 57%)的患者和女性受益,她们在 HFpEF 患者中占很大比例[29]。这项研究的一个更新颖(且令人失望)的发现是,沙库巴曲缬沙坦不能降低 HFpEF 患者 AF 发生率的治疗效果。包括 PARAGON-HF 和 UK HARP-III 在内的正在进行的试验将为临床研究提供更多信息。

自 2021 年起,恩格列净(empagliflozin)在 HF 中使用保留射血分数的研究调查了葡萄糖酸钠转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-glucose cotransporter2, SGLT2)对 HF 和 HFpEF 患者的疗效。恩格列净是首个被证实能有效改善 HFpEF 患者主要心衰结局的药物。EMPEROR Preserved 试验中发现,恩格列净可减少 HF 和心血管病死亡的发生[30]。在安全性方面,SGLT2 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。根据现有的研究显示,SGLT2 很可能通过阻断 NHE,调节线粒体 Na^+ 和 Ca^{2+} 水平以改善 AF 患者的线粒体功能,以及增强细胞对 Ca^{2+} 转运,降低细胞内的钙离子水

平以抑制 AF 致病因子如 CaMKII、RyR2 活性, 激活 AMPK, 增加 ATP 合成, 延缓心房重构[31]。SGLT2i 在房颤治疗机制的研究也已取得进展。相信随着更多来自于基础及临床的证据公布 SGLT2i 会成为房颤治疗的另一策略, 也是未来研究的一个重要课题。SGLT2 抑制剂已经开始作为糖尿病的治疗药物, 但它们已经显示出对其他病症和疾病的治疗前景。它们在 HF 中的益处, 尤其是在 HFpEF 中的益处不容忽视。

3.3. 非药物治疗

导管消融

目前, 导管消融(CA)的地位不断被重新审视, 有关 CA 治疗 AF 合并心衰的研究成果也不断涌现, CA 被视为提高患者生存率的首选治疗方法。AF 和 HFpEF 合并患者窦性心律的恢复和维持可改善血流动力学参数、BNP 和与 HFpEF 相关的症状[32]。与药物治疗相比, HFpEF 患者 AF 导管消融可减少 HF 住院、HF 症状, 并改善舒张功能[33]。CABANA 试验: 纳入了有或无左心室收缩功能障碍的患者, 与药物治疗相比, 导管消融未显著降低 12 个月时的死亡、致残性卒中、严重出血或心脏骤停风险。与意向治疗分析相比, 根据方案分析, 导管消融在主要和次要终点方面较药物治疗均有显著优势。亚组分析结果显示, 年轻患者进行导管消融的获益最大[2]。美国心脏协会声明对于难以控制心室率的难治性房颤患者, 房室结消融加永久起搏器植入是公认的改善预后和缓解症状的治疗方法[34]。在近年来的多项随机临床试验中, 与抗心律失常药物和速率控制疗法相比, 导管消融治疗在 HF 合并 AF 的患者中, 改善生存率、生活质量和心室功能, 以及减少心力衰竭住院率方面显示出优越性。但导管消融术后存在一定的复发风险, 通常认为长程持续房颤、左房异常扩大、左室射血分数过低、纤维化严重、射频术后复发、合并其他疾病以及年老体弱的患者可能并不适宜选择导管消融来维持窦性节律。但目前尚无证据证实 CA 在 HFpEF 合并房颤的疗效如何, 尚需专门的随机对照试验验证。

4. 总结与展望

AF-HFpEF 是一个复杂的临床综合征, 当两者共存时还有许多关于发病机制, 诊断, 治疗及预后等方面仍未解答的问题。除了预防 HFpEF 中的 AF 外, 关于心率控制, 需要进行大型随机对照试验, 以确定 AF-HFpEF 中理想的心率目标和心率控制的最佳药理学策略。目前, 中风和全身性栓塞预防是降低 AF-HFpEF 患者死亡率的唯一疗法。MRA 能否通过减少纤维化来改善患者运动能力和心脏舒张功能, 目前仍在研究之中。导管消融术的作用仍在继续发展, 未来的研究将对确定其临床益处具有重要意义。在药物治疗方面, 抑制 RAAS, SGLT2 及 ANRI 等药物对于 HF 和 AF 患者来说是一个很有前景的研究领域。对于 HFpEF 合并 AF 的患者, 应结合患者个体差异, 包括年龄、房颤持续时间、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。另外, 抗心律失常药物(AAD)的药物遗传学特性是未来研究的一个重要领域。

基金项目

新疆医科大学第 16 期大创项目(CX2021031)。

参考文献

- [1] Kotecha, D. and Piccini, J.P. (2015) Atrial Fibrillation in Heart Failure: What Should We Do? *European Heart Journal*, **36**, 3250-3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>
- [2] Piccini, J.P. and Arps, K. (2022) Sacubitril/Valsartan Therapy for AF and HFpEF: Is the Glass Half Empty or Half Full? *JACC: Heart Failure*, **10**, 347-349. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.02.010>
- [3] Cunningham, J.W., et al. (2020) Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, **8**, 372-381.

- <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.002>
- [4] Ariyaratnam, J.P., Lau, D.H., Sanders, P. and Kalman, J.M. (2021) Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, **13**, 47-62. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.004>
- [5] Zafir, B., et al. (2018) Prognostic Implications of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fraction: A Report from 14 964 Patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*, **39**, 4277-4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
- [6] Packer, M., Lam, C.S.P., Lund, L.H. and Redfield, M.M. (2020) Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation*, **141**, 4-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996>
- [7] Kitzman, D.W., et al. (2016) Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **315**, 36-46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>
- [8] Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T. and Ohte, N. (2019) Effects of Exercise Training on Cardiac Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Failure Reviews*, **24**, 535-547. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09774-5>
- [9] McDonagh, T.A., et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [10] Hindricks, G., et al. (2021) 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the Esc. *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [11] Ll acer, P., et al. (2019) Digoxin and Prognosis of Heart Failure in Older Patients with Preserved Ejection Fraction: Importance of Heart Rate. Results from an Observational and Multicenter Study. *European Journal of Internal Medicine*, **60**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.010>
- [12] Singh, S., et al. (2020) Digoxin Initiation and Outcomes in Patients with Heart Failure (HF rEF and HF pEF) and Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, **133**, 1460-1470. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.030>
- [13] Goyal, P., et al. (2018) Atrial Fibrillation and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights on a Unique Clinical Phenotype from a Nationally-Representative United States Cohort. *International Journal of Cardiology*, **266**, 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.007>
- [14] Koldenhof, T., et al. (2022) Rate Control Drugs Differ in the Prevention of Progression of Atrial Fibrillation. *Europace*, **24**, 384-389. <https://doi.org/10.1093/europace/euab191>
- [15] 代利友. 维拉帕米治疗心律失常疗效及安全性研究[J]. 临床合理用药, 2017, 10(7): 35-36.
- [16] 陈玲玲, 侯静秀, 何俊辉, 等. 决奈达隆用于心房颤动导管消融术后空窗期疗效的临床研究[J]. 心血管康复学杂志, 2022, 31(3): 305-307.
- [17] 赵子明, 王瑞敏, 毛幼林, 陈丰毅. 抗心律失常药物长时程应用与房颤射频消融术后患者预后的研究[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(5): 527-529.
- [18] Vaduganathan, M., et al. (2022) Dronedronarone for the Treatment of Atrial Fibrillation with Concomitant Heart Failure with Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Post-Hoc Analysis of the ATHENA Trial. *European Journal of Heart Failure*, **24**, 1094-1101. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2487>
- [19] Capucci, A., Cipolletta, L., Guerra, F. and Giannini, I. (2018) Emerging Pharmacotherapies for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **23**, 25-36. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1446941>
- [20] January, C.T., et al. (2014) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, **130**, e199-e267. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041>
- [21] Uddin, M.E., et al. (2022) MATE1 Deficiency Exacerbates Dofetilide-Induced Proarrhythmia. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8607. <https://doi.org/10.3390/ijms23158607>
- [22] Bracey, A., Shatila, W. and Wilson, J. (2018) Bleeding in Patients Receiving Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Clinical Trial Evidence. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, **12**, 361-380. <https://doi.org/10.1177/1753944718801554>
- [23] Brown, L.A.E. and Boos, C.J. (2017) Atrial Fibrillation and Heart Failure: Factors Influencing the Choice of Oral Anticoagulant. *International Journal of Cardiology*, **227**, 863-868. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.086>

- [24] Lund, L.H., Claggett, B., Liu, J., Lam, C.S., Jhund, P.S., Rosano, G.M., Swedberg, K., Yusuf, S., Granger, C.B., Pfeffer, M.A., McMurray, J.J.V. and Solomon, S.D. (2018) Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1230-1239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>
- [25] Kiuchi, S., *et al.* (2017) Azelnidipine Is a Useful Medication for the Treatment of Heart Failure Preserved Ejection Fraction. *Clinical and Experimental Hypertension*, **39**, 350-354. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1267198>
- [26] Shantsila, E., *et al.* (2020) Spironolactone in Atrial Fibrillation with Preserved Cardiac Fraction: The IMPRESS-AF Trial. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e016239. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.016239>
- [27] Mujadzic, H., Prousi, G.S., Napier, R., Siddique, S. and Zaman, N. (2022) The Impact of Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitors on Arrhythmias in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, **13**, 5164-5175. <https://doi.org/10.19102/icrm.2022.130905>
- [28] Jia, R., Ji, Y. and Sun, D. (2022) Progress and Prospects of Sacubitril/Valsartan: Based on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **155**, Article ID: 113701. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113701>
- [29] Solomon, S.D., *et al.* (2019) Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- [30] Packer, M., *et al.* (2021) Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, **144**, 1284-1294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>
- [31] 詹成创, 王红. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂与心房颤动关系的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(8): 860-864.
- [32] Sugumar, H., *et al.* (2021) A Prospective Study Using Invasive Haemodynamic Measurements Following Catheter Ablation for Af and Early HFpEF: STALL AF-HFpEF. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 785-796. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2122>
- [33] Rattka, M., *et al.* (2021) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in HFpEF Patients—A Propensity-Score-Matched Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **32**, 2357-2367. <https://doi.org/10.1111/jce.15200>
- [34] Gerdes, A.M., *et al.* (2021) Ignoring a Basic Pathophysiological Mechanism of Heart Failure Progression Will Not Make It Go away. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **320**, H1919-H1922. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00105.2021>