DOI：10. 13288/j. 11-2166/r. 2024. 11. 018

慢性心力衰竭临床研究结局指标选择与应用专家共识

中华中医药学会心血管病分会

心力衰竭（简称心衰）是一种严重的进展性疾病，心衰患者面临病情突然恶化的风险，需紧急入院治疗，是65岁以上患者住院的首要原因[1]。随着对心衰发病机制认识的不断更新，多种全新机制药物出现，提高了心衰患者的生存率，而心衰的高再入院率和高医疗成本已成为全世界需要共同面对的难题。心衰临床研究的主要方向已经发生了变化，心衰失代偿事件成为热点[2-3]。为使临床研究中结局指标的选择与应用能科学、客观地反映临床研究的目的，本项目组依据相关指导性技术文件完成《慢性心力衰竭临床研究结局指标选择与应用专家共识》（以下简称“本共识”）的制定，以期规范慢性心衰临床研究指标的选择与应用，确保慢性心衰临床研究结局指标选择的科学性与合理性。

本共识于2022年3月22日经中华中医药学会立项（团体标准号：20220302-GS-CACM），以慢性心衰临床研究结局指标为主要内容，检索相关的随机对照试验（RCT）、临床研究注册方案等质量较高的临床研究文献，严格甄选并形成结局指标条目池，通过两轮德尔菲法调查，形成专家共识推荐意见/共识建议条目清单（包含99个条目）。2023年8月6日在河南省郑州市召开了专家共识会，共25位专家参与会议，其中临床专家23名（包括西医专家8名、中医专家12名、中西医结合专家3名），方法学专家2名，另有中华中医药学会工作人员2名。会议采用名义组法，除中立以外的任何一格票数超过50%，则达成共识，经过了3轮投票，最终形成75条针对不同研究目的的结局指标的共识建议。

基金项目：国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程（岐黄工程）岐黄学者项目（国中医药人教函〔2021〕203号）；国家自然科学基金（82030120）；河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心科研专项（2023ZXZX1165，2023ZXZX1029）

1 范围

本共识主要适用于西药、中药（中药煎剂和中成药）、中医传统疗法（如针刺、推拿、康复技术等）、加载治疗或联合用药等多种干预手段治疗慢性心衰（ICD-10：I50. 905）随机对照试验结局指标的选择与应用，队列研究亦可参考。适用于以下5个研究目的：减少死亡和心血管事件，延缓/逆转心肌重构、改善心功能，改善临床症状/体征，增加运动耐量、提高生活质量，安全性，可供医疗从业者、临床研究者、药品评审中心、企业研发人员参考使用。

2 结局指标分类

2. 1 死亡和急性加重

1）死亡：心血管死亡、全因死亡等。2）心血管事件：心衰急性加重再住院次数、心衰急性加重门诊就诊次数、主要心血管不良事件等。

2. 2 心肌重构和心功能

可反映心肌重构程度的指标：1）心脏彩超指标。①射血分数降低的心衰（HFrEF）：左室射血分数（LVEF）、左心室舒张末期内径（LVEDD）、左心室收缩末期内径（LVESD）、左心室质量指数（LVMI）、左心室舒张末期容积指数（LVEDVI）、左心室收缩末期容积指数（LVESVI）、整体纵向应变（GLS）等。②射血分数保留的心衰（HFpEF）：二尖瓣尖处舒张早期血流速度/二尖瓣环处舒张早期心肌运动速度（E/e′）、三尖瓣最大反流速度（TRVmax）、左房容积指数（LAVI）、间隔壁 e′、侧壁 e′、相对室壁厚度（RWT）、椭球指数（EI）。2）心脏磁共振指标，包括LVEF、左心室容积（LVV）、右心室容积（RVV）、左心室质量（LVM）、右心室质量（RVM）、钆对比剂延迟强化（LGE）、细胞外间质容积分数（ECV）、纵向弛豫时间T1值（T1）、LVEDVI、LVESVI、左心室舒张早期纵向应

变率（LVDSR）等。3）常见的神经内分泌因子相关指标包括N端B型脑钠肽（NT-proBNP）、脑钠肽（BNP）、半乳糖凝集素3（galectin-3）、可溶性生长刺激表达基因2蛋白（sST-2）、肌钙蛋白/高敏肌钙蛋白（cTn/hs-cTn）等。

可反映心功能的指标包括NT-proBNP、BNP。对于HFrEF，还可采用心脏彩超指标中的LVEF；对于HFpEF，还可采用心脏彩超指标中的E/e′、TRVmax、间隔壁e′、侧壁e′。

2.3 临床症状/体征

1）中医症状/证候：中医证候积分、中医证候疗效可反映中医证候改善程度，中医症状积分、中医症状疗效、中医四诊诊断积分、中医症状有效率可用于评估中医症状改善情况。

2）临床症状疗效：包括临床症状评分、美国纽约心脏病学会(New York Heart Association，NYHA）心功能分级及心功能分级疗效等。

3）临床综合评分：包括Lee氏心衰计分[4]、患者对心力衰竭严重程度的总体印象（PGI-S）[5]、患者对心力衰竭症状的总体印象变化（PGI-C）[5]、临床充血评分（CCSs）[6]、慢性心力衰竭问卷中自我管理的标准呼吸困难评分（CHQ-SAS）[5]、堪萨斯城心肌病调查问卷（KCCQ）总症状评分（KCCQ-TSS）[7]、患者总体病情评估(PGA)问卷[8]。

2.4 运动耐量和生活质量

1）运动耐量。6分钟步行试验；心肺运动试验：峰值摄氧量（peak VO_2）、最大摄氧量（VO_2 max）、通气量与二氧化碳排出量的比值（VE/VCO_2）、肌肉对氧气的需求超过心肺系统供应氧气的能力（AT）、摄氧量（VO_2）等；运动平板或踏车运动试验：运动总时间。

2）生活质量。采用明尼苏达心衰生活质量量表（MLHFQ）[8]、KCCQ[9]等疾病特异性量表，以及欧洲五维健康量表（EQ-5D）[10]、36条简明健康问卷（SF-36）[11]、世界卫生组织生存质量测定量表（WHOQOL-BREF）[12]、诺丁汉健康调查表（NHP）[13]、中华生存质量量表（ChQOL）[14]等普适性量表进行评估。

2.5 安全性

1）安全性指标：包括血常规、尿常规、粪常规、肝功能［丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、直接胆红素（DBIL）、间接胆红素（IBIL）、白蛋白（Alb）、球蛋白（Glb）］、肾功能［尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、尿酸（UA）、胱抑素C(Cys c)、肾小球滤过率(eGFR)］、心电图、空腹血糖、凝血指标［活化部分凝血活酶（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-Dimer)］、电解质。

2）不良事件：包括不良反应、不良反应发生率。

3 不同研究目的的指标选择应用

3.1 减少死亡和心血管事件

共识建议：1）推荐采用心血管死亡、全因死亡和主要心血管不良事件评价干预措施对慢性稳定性心衰患者预后的影响。2）推荐采用心衰急性加重再住院次数、因心衰急性加重门诊就诊次数评价慢性稳定性心衰的急性加重情况。3）以减少死亡和心血管事件为主要研究目的时，建议疗程至少1年。

共识说明：心血管死亡、主要心血管不良事件、全因死亡是评价慢性稳定性心衰患者死亡的关键指标，心衰急性加重再住院次数、因心衰急性加重门诊就诊次数是评价慢性稳定性心衰患者急性加重次数的关键指标。以减少死亡为主要研究目的时，研究疗程建议至少1年。临床研究设计时可根据研究的疗程对上述评价指标进行限定，如1年内心衰再住院次数、2年内心血管死亡率、1年内心血管事件发生率等。

3.2 延缓/逆转心肌重构，改善心功能

共识建议：1）HFrEF和HFpEF分别推荐采用心脏彩超中的LVEF、E/e′评价心功能，此外，还可用心脏磁共振中的LVEF、BNP/NT-ProBNP评价心功能，心脏彩超测定HFrEF的心功能时建议采用Simpson法[15]。2）推荐采用心脏彩超测量的LVEDD、LVESD、LVMI、LVEDVI、LVESVI、LAVI 6个指标评价心肌重构；采用心脏磁共振测量的LVV、RVV、LVM、RVM、LVEDVI、LVESVI、LGE评价心肌重构。3）BNP/NT-ProBNP、sST-2、galectin-3可用于评估心衰病情严重程度及预后。4）以逆转/延缓心肌重构，改善心功能为主要研究目的时，建议疗程为6~12个月。

共识说明：BNP/NT-proBNP对心衰患者的诊断、预后评估价值均得到广泛认可[16]。《心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识》[16]、2013年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会（ACCF/AHA）心力衰竭管理指南[17]等多部共识/指南认为sST-2和galectin-3在评价慢性心衰的治疗效果和预后有

一定的作用，可作为BNP/NT-proBNP的补充。因此优先推荐BNP/NT-proBNP评估心衰心功能及预后，若有条件的医院和研究机构也可加用sST-2和galectin-3评估心衰严重程度及预后。

cTn/hs-cTn是反映心肌损伤的标志物，《心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识》[15]中将其作为评价急性心衰患者病情严重程度及预后的指标（I类推荐，A级证据），对于慢性心衰可考虑动态监测cTn/hs-cTn水平用于心衰患者的危险分层及预后评估（Ⅱb类推荐，B级证据）。考虑到cTn/hs-cTn对于慢性心衰的临床实践价值有待于进一步验证，cTn/hs-cTn作为评价心功能的关键结局指标未达成共识建议。

心脏彩超是目前最常用的评价心功能的无创检查方法，反映左心室收缩功能和舒张功能的评估指标有所不同。本共识建议HFpEF采用E/e′评价心功能，HFrEF采用目前指南[15]推荐的双平面Simpson法进行测量LVEF。由于目前临床上尚无公认的舒张功能障碍的心脏磁共振诊断标准，心脏磁共振心功能评价建议采用LVEF。

超声心动图测量GLS是与LVEF互补的新兴指标，可对整体长轴收缩功能进行定量评估[18]。一些研究已将癌症治疗期间GLS临界值的变化或绝对值与癌症治疗相关心功能障碍联系起来。美国超声心动图学会（ASE）和欧洲心血管病学协会（EACVI）的心脏肿瘤专家共识建议常规使用GLS监测癌症治疗期间的患者心功能，但美国临床肿瘤学会实践指南却未提及[19]。因此，本共识暂不推荐采用GLS评估心功能。

心脏彩超评价心脏重构时，根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》[20]等，专家一致推荐采用LVEDD、LVESD、LVMI、LVEDVI、LVESVI、LAVI评价治疗效果。心脏磁共振评价心脏重构时，根据《2022年AHA/ACC/HFSA心衰管理指南》[21]、《心脏磁共振成像在心力衰竭中的应用》[22]等文件，专家一致推荐采用LVV、RVV、LVM、RVM、LVEDVI、LVESVI、LGE评价干预措施的疗效。由于目前尚缺乏高级别循证证据，本共识暂不推荐ECV、T1、LVDSR等指标。

心脏磁共振作为一种多参数、多序列、多平面成像的无创检查成像，可以在体“一站式”评估心脏结构、功能、组织学及血流动力学特征，其在评估心血管疾病中的应用价值与日俱增。研究证实，心脏磁共振成像对左右心室的体积、质量和射血分数提供了准确和高度可重复性的评估，已成为心脏结构和功能评估的金标准[21]。但心脏磁共振价格昂贵，图像采集时间长，扫描要求高，处理难度大，目前尚未广泛推广应用。因此在临床研究时可根据研究单位的情况酌情选择心脏磁共振相关指标

3.3 改善临床症状/体征

共识建议：1）推荐采用NYHA心功能分级、Lee氏心衰计分、KCCQ-TSS、CHQ-SAS、CCSs、PGI-S、PGI-C、PGA问卷评估临床症状/体征改善情况。中医药临床研究可在上述评价指标的基础上，加用中医症状、中医证候积分/疗效等相关指标来评价临床症状/体征的改善。2）研究周期内每个月可评价1次与临床症状/体征改善相关的指标。

共识说明：尽管以患者的症状体征评价临床疗效具有主观性，但症状体征是评价减轻和解决患者痛苦与诉求最直观的方法。将心衰症状体征的一项或几项联合作为结局指标，用于评价新型干预措施的临床疗效，可以在较短时间内对临床尚未确定的治疗措施进行初步评价[23]。心衰患者中呼吸困难、水肿等较为常见，然而，客观地量化患者的呼吸困难、水肿等具有一定挑战性。虽然已有中医症状、中医证候、临床症状疗效及特定评分量表用于评价心衰患者症状，但最佳测量方法尚未达成共识。

NYHA分级通过临床症状来进行心功能分级，简单实用，因此本共识推荐NYHA分级评价临床症状改善情况。建议参考KCCQ-TSS、CHQ-SAS、CCSs、PGI-S、PGI-C、PGA评价干预措施对临床症状/体征的改善程度。

中医证候的改善是中医药疗效的主要体现。本共识建议中医临床研究可结合辨证论治的特点，参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》[24]，加用中医症状、中医证候积分/疗效等相关指标评价临床症状/体征改善情况。

3.4 增加运动耐量，提高生活质量

共识建议：1）推荐采用6分钟步行试验和心肺运动试验（peak VO_2、VO_2 max、VO_2）评价运动耐量改善情况。2）推荐采用KCCQ、MLHFQ、EQ-5D、NHP评价生活质量改善情况。在选择评价工具时，应考虑有效性、可靠性、响应性和可解释性。3）研究周期内每1~3个月可评价1次与运动耐量和生活质量相关的指标。

共识说明：心肺运动试验作为一种客观、定量、无创检查方法，被认为是心衰患者运动评估的金标准[25]。peak VO_2是反映心肺运动功能最客观

的指标，VO_2 max是目前公认的反映心肺运动功能的重要指标，是评估有氧运动能力的金指标[25]。6分钟步行试验是评价运动耐量的较为简易的方法，便于操作，实用性强。因此，本共识建议采用6分钟步行试验和心肺运动试验（peak VO_2、VO_2max、VO_2）评价运动耐量改善情况，考虑到安全性，未推荐使用运动平板试验和踏车运动试验常规评价慢性心衰患者的运动耐量。

本共识推荐两种最常用和最有效的心衰评估工具是KCCQ和MLHFQ，以及两个普适性量表EQ-5D、NHP评价生活质量。考虑到量表测评时长、量表信效度等，未推荐使用SF-36、WHOQOL-BREF、ChQOL等评价生活质量。目前还没有一种工具可以完整地评估心衰患者的全部生活质量，临床研究中可根据有效性、可靠性、响应性和可解释性合理选择评价生活质量量表。研究周期内每1~3个月可评价1次与运动耐量和生活质量相关的指标。

3.5 安全性

共识建议：推荐采用不良事件，血常规、尿常规、便常规，肝功能（ALT、AST、DBIL、IBIL、Alb），肾功能（Cr、BUN、eGFR），电解质，凝血指标（APTT、TT），心电图评价干预措施的安全性。不良事件随时报告，不良反应及时评价。

4 发布与更新计划

本共识经中华中医药学会组织专家进行会议审查、审批后，以正式出版物形式公开发布。

更新周期定为2~3年，依据临床研究的进展和结局指标测评工具的进步，对本共识进一步补充、修订和更新。更新遵循的标准为以下任意一条：1）出现新的证据支持新的结局指标；2）新的结局指标测评工具的出现或结局指标测评工具出现新的证据；3）测评工具变化对共识推荐意见产生影响。

利益冲突声明

本共识制定工作组所有成员声明，完全独立地进行共识编制工作，不代表任何利益团体。

附：专家委员会与工作组名单

负责起草单位：河南中医药大学第一附属医院

共识参与单位（按单位名称首字笔画排序）：上海中医药大学附属曙光医院、山东中医药大学附属医院、广东省中医院、广西中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、中国中医科学院西苑医院、中国医学科学院阜外医院、长春中医药大学附属医院、甘肃中医药大学附属医院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、西安交通大学医学院第一附属医院、西南医科大学附属中医医院、江西中医药大学附属医院、江苏省中医院、安徽中医药大学第一附属医院、河南省中医院、首都医科大学附属北京中医医院、新疆医科大学

执笔人：朱明军✉、毛静远、张健

✉ 通讯作者：zhumingjun317@163.com

其他起草人（按姓氏笔画排序）：

于瑞，卫靖靖，王永霞，王肖龙，王贤良，王振涛，王显，王新陆，邓悦，卢健棋，白玲，邢冬梅，朱翠玲，乔利杰，刘中勇，刘红旭，刘新灿，关怀敏，安冬青，杜廷海，李彬，李军，李运伦，李应东，吴伟，杨思进，陈晓虎，林谦，赵英强，赵海滨，姚魁武，徐浩，高原，高蕊，彭广操，温泽淮，戴小华

参考文献

[1]GROENEWEGEN A，RUTTEN FH，MOSTERD A，et al. Epidemiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail，2020，22(8)：1342-1356.

[2]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.

[3]PITT B，BHATT DL，SZAREK M，et al. Effect of sotagliflozin on early mortality and heart failure-related events：a post hoc analysis of SOLOIST-WHF[J]. JACC Heart Fail，2023，11(8 Pt 1)：879-889.

[4]LEE DC，JOHNSON RA，BINGHAM JB，et al. Heart failure in outpatients：a randomized trial of digoxin versus placebo[J]. N Engl J Med，1982，306(12)：699-705.

[5]ABRAHAM WT，PONIKOWSKI P，BRUECKMANN M，et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail，2019，21(7)：932-942.

[6]AMBROSY AP，PANG PS，KHAN S，et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction：findings from the EVEREST trial[J]. Eur Heart J，2013，34(11)：835-843.

[7]SOLOMON SD，MCMURRAY JJV，ANAND IS，et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with

preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17): 1609-1620.

[8]BUTLER J, KHAN MS, MORI C, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(6): 999-1005.

[9]INFELD M, WAHLBERG K, CICERO J, et al. Effect of personalized accelerated pacing on quality of life, physical activity, and atrial fibrillation in patients with preclinical and overt heart failure with preserved ejection fraction: the myPACE randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(3): 213-221.

[10]VAN SPALL HGC, LEE SF, XIE F, et al. Effect of patient-centered transitional care services on clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the PACT-HF randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(8): 753-761.

[11]WARE JE, SHERBOURNE CD. The mos 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection[J]. Med Care, 1992, 30(6): 473-483.

[12]THE WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization[J]. Soc Sci Med, 1995, 41(10): 1403-1409.

[13]HUNT SM, MCKENNA SP, MCEWEN J, et al. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations[J]. Soc Sci Med A, 1981, 15(3 Pt 1): 221-229.

[14]刘凤斌, 梁国辉, 赵利, 等. 中华生存质量量表的研制及其应用[Z]. 广州: 广州中医药大学, 2008.

[15]中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国成年人超声心动图检查测量指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2016, 25(8): 645-665.

[16]中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3): 175-192.

[17]YANCY CW, 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(16): e240-327.

[18]SAVARESE G, STOLFO D, SINAGRA G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(2): 100-116.

[19]OIKONOMOU EK, KOKKINIDIS DG, KAMPAKTSIS PN, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(10): 1007-1018.

[20]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.

[21]HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(18): e876-e894.

[22]李新立, 郑旭辉, 唐愿. 心脏磁共振成像在心力衰竭中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(4): 251-254.

[23]ZANNAD F, GARCIA AA, ANKER SD, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(10): 1082-1094.

[24]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 84.

[25]中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心肺运动试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(10): 973-986.

(收稿日期: 2023-10-01; 修回日期: 2024-03-05)

[编辑: 焦 爽]