

本文引用: 冯文杰, 任明. 射血分数保留的心力衰竭研究与治疗新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1073-1078.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.009.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1073-06

· 文献综述 ·

射血分数保留的心力衰竭研究与治疗新进展

冯文杰¹, 任明²

(1. 青海大学, 青海省西宁市 810001; 青海大学附属医院心血管内科, 青海省西宁市 810001)

[摘要] 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)是一个在病理生理方面异质性很强的综合征, 由于老龄化的趋势, 其发生率和比例持续升高。重要的是, 目前几乎缺乏针对 HFpEF 的有效治疗方法, 因此, 寻找 HFpEF 新的治疗方法已成为当前心力衰竭研究领域的热点。近年来, 针对 HFpEF 的发病机制、治疗所做的研究取得了新的进展, 文章将就这些新进展作一综述。

[关键词] 心力衰竭; 药物治疗; 射血分数保留

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Recent advances in the study and treatment of heart failure with preserved ejection fraction

FENG Wenjie¹, REN Ming²

(1. Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

[ABSTRACT] Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a syndrome with high heterogeneity in pathophysiology, and its proportion in heart failure is increasing with the aging of the population. Importantly, there are few effective treatments for HFpEF, so the search for new treatments for HFpEF has become a hot topic in the current heart failure research field. In recent years, new progress has been made in the study of the pathogenesis and treatment of HFpEF, which will be reviewed in this article.

[KEY WORDS] heart failure; pharmacotherapy; preserved ejection fraction

近年来, 心血管疾病患病人数逐年上升, 根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》显示^[1]: 因心血管疾病死亡占有所有死因的首位, 其中心力衰竭(heart failure, HF)的患病率在 10 年间增加了 44%, 这其中包含了多种原因, 如心肌梗死患者存活率明显提高, 以及未能充分控制高血压和糖尿病等危险因素等。

与射血分数下降的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者相比, 射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者通常年龄较大, 且往往会合并多种疾病, 如呼吸系统疾病、肾脏病和超重等, HFpEF 患者住院风险与 HFrEF 相似, 而非心血

管死亡发生率明显高于 HFrEF^[2]。同时, HFpEF 的治疗也是目前面临的一项医疗难题。因此, 本文着重于目前对 HFpEF 病理生理机制的研究和理解, 并为其治疗提供一定的参考^[3]。

1 HFpEF 的发病机制

HFpEF 的病理生理机制研究较 HFrEF 更有挑战性, 目前仍未能明确。舒张功能障碍是其基本组成部分, 但也有多种心脏、血管和非心脏的异常参与其中, 包括左心室舒张和收缩功能障碍、左心房结构和功能障碍、肺动脉高压和右心功能障碍、血管硬化及内皮功能障碍, 以及骨骼肌和脂肪的外周

[收稿日期] 2023-06-13

[修回日期] 2023-08-24

[基金项目] 青海省科技厅项目(2019-SF-12)

[作者简介] 冯文杰, 硕士研究生, 主要研究方向为临床医疗技能训练与研究(心血管病学), E-mail: 1069917415@qq.com。
通信作者任明, 硕士, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事心力衰竭、心律失常等研究, E-mail: 316687587@qq.com。

异常等。我们将从以上角度综述 HFpEF 的病理生理机制,为从这些靶点发现治疗的新方法提供一定参考。

1.1 左心室舒张功能障碍

舒张功能障碍被广泛定义为在静息或活动期间,在正常充盈压力下,无法将心室充盈至足够的预载容量,从临床角度来看,舒张功能障碍导致左心和肺毛细血管的压力增加,从而导致了肺内充血、肺换气功能异常^[4]。舒张功能障碍特征可能包括心肌细胞内在因素异常、内皮功能异常及神经激素紊乱导致的主动硬化或被动硬化异常。

长时间的左心室舒张可被视为“主动硬化”,这是由于细胞内钙稳态失调导致肌动蛋白-肌球蛋白跨桥未能分离^[5]。在运动期间,由于心动过速,左心室舒张不能更快地进行,这进一步加剧了这一过程^[6],这为 HFpEF 患者虽然左心室收缩功能仅轻度降低,但却经常出现严重的运动不耐受提供了一种解释。

心肌被动僵硬度增加可被视为“被动硬化”,左心室舒张功能障碍是左心室充盈压(left ventricular filling pressure, LVFP)升高的决定因素。有创性导出的左心室舒张期末压力-容积关系一致表明,需要增加左心室充盈压力,才能在 HFpEF 患者中获得足够的左心室舒张期末容积^[7]。在 HFpEF 早期, LVFP 仅在应激时有所增高,到疾病晚期,静息时 LVFP 就已明显增高, HFpEF 中心肌被动僵硬度增加,使左心室舒张期末压力-容积关系向上向左移动,这一效应在运动期间被放大。这种心肌僵直是由固有的心肌细胞改变引起的,特别是涉及巨型大分子 Titin,它基本上充当影响心肌细胞僵直的双向弹簧^[8]。Titin 的硬度特性通过环磷酸鸟苷激酶的磷酸化动态调节,通过该机制受损的一氧化氮(nitric oxide, NO)生物利用度可能有助于 HFpEF^[9-10]。

简单来说,多种原因可引起心室舒张功能受损和心肌顺应性变差,继而心室舒张压力升高、充盈减少,最终心力衰竭。

1.2 左心室收缩功能障碍

尽管射血分数保持不变,但 HFpEF 患者的左心室收缩功能也经常出现细微异常,这可能是由钙调节、 β 肾上腺素能信号、心肌能量学或组织灌注储备异常引起的^[11]。左心室收缩功能障碍患者在 HFpEF 中的死亡率风险增加^[12]。收缩功能受损在静息时通常很轻微,但生理应激情况下,可能会急剧恶化,并导致心输出量储备减少和运动耐量受

损。收缩功能障碍还会导致舒张功能受损,因为无法收缩至较低的收缩期末容积,弹性回缩能力降低,这会导致舒张期吸入心室的血液量减少,从而促进肺毛细血管高压^[13]。同时,左心室收缩功能障碍也可导致左心房功能障碍。因此,左心室收缩功能障碍会加快 HFpEF 患者的心力衰竭进展。

1.3 左心房功能障碍

左心房(left atrium, LA)在促进左心室充盈和保护肺血管及右心免受左心室压力升高的影响方面起着重要作用,超声心动图在识别 HFpEF 的左心房功能障碍和重构方面起着核心作用^[14]。HFpEF 中左心室(left ventricular, LV)顺应性降低和左心室舒张压增加使得左心房逐渐扩张,这种左心房扩张最初通过 Frank-Starling 机制增加对左心室充盈,并且它还用于缓冲将升高的左心室舒张压传输到肺循环和右心室(right ventricular, RV)。然而,随着 HFpEF 恶化,左心房后负荷继续增加并且左心房进一步扩张,拉伸其肌丝超过其理想的操作长度,左心房收缩的代偿能力下降,随着左心室顺应性持续下降和舒张压上升,最终会发生完全左心房收缩衰竭^[15]。HFpEF 中的左心房功能障碍已被确定为限制这些患者运动耐量的另一个因素,这种进展与心房颤动的发展密切相关,心房颤动存在于多达 2/3 的 HFpEF 患者中,并且是发病的主要原因^[16],左心房功能障碍和心房颤动时房室同步性的丧失与静息和活动时心输出量的急剧限制有关^[17],也与瓣环扩张导致的二尖瓣反流的发生有关^[18]。当 HFpEF 或 HFrEF 的左心室顺应性降低时,新的心房颤动发作通常会导致急性失代偿的体征和症状,因为左心房的收缩障碍和心动过速导致的舒张时间缩短会导致左心室充盈和心输出量不足。与窦性心律患者相比,心房颤动患者运动受限更严重、生活质量更低、再住院率更高、死亡率更高^[19]。因此, HFpEF 患者左心房功能障碍与患者失代偿发作有关,尤其在合并心房颤动时。

1.4 肺动脉高压与右心功能障碍

HFpEF 中升高的左心室充盈压会通过左心房传递到肺静脉循环从而引起肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),病程进展使肺血管的阻力增加,导致血管收缩和肺血管重塑,并降低了肺动脉顺应性^[20]。HFpEF 中 PAH 的第一个受害者是右心室,薄壁的右心室不适合在高压下射出,这种对后负荷(即肺动脉压力)的高度敏感性在 HFpEF 中被进一步放大。Obokata 等^[21]研究表明,即使调整了其他既定的危险因素, HFpEF 患者新发的右心

室功能障碍与不良结局独立相关。因此,肺动脉高压和右心功能障碍与 HFpEF 患者发生不良结局有着紧密关系。

1.5 血管硬化和内皮功能障碍

主动脉和近端大血管的顺应性降低是 HFpEF 的主要特征,它大大增加了动脉脉压、左心室后负荷和心肌需氧量^[22]。动脉硬化是导致动脉压明显不稳定和后负荷不匹配的重要因素,患者经常在高血压危机和无症状的低血压之间摇摆,其影响在运动中进一步放大^[23]。由于动脉硬化在女性中更常见,女性 HFpEF 发病率也更高。除了动脉结构的变化外,HFpEF 患者还经常表现出内皮功能障碍,这与症状严重程度、功能受限和住院风险有关^[24]。而内皮功能障碍与 cGMP 的产生减少以及蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 和 L-精氨酸——NO 合成途径的活性降低有关。sGC-cGMP-PKG 通路的改变促进了心肌细胞的功能损伤,心肌舒张延迟、心肌硬度增加、心脏肥大和间质纤维化证明了这一点^[25]。因此,血管硬化和内皮功能障碍均可能促进 HFpEF 患者病情的进展。

1.6 骨骼肌和脂肪

有研究表明, HFpEF 患者在运动期间表现出增加动静脉氧含量差的能力异常,这表明此类患者骨骼肌功能和外周氧气利用存在问题^[26]。线粒体代谢异常被认为是 HF 患者骨骼肌损伤的最早征兆之一, HFpEF 患者骨骼肌病理改变的特征是纤维萎缩, I 型和 II a 型纤维中的纤维毛细血管密度降低,表现出非常活跃的有氧代谢特征的 I 型纤维百分比减少,而对氧的依赖性较低的 II b/X 型纤维比率增加,并伴有氧化酶的表达和活性改变^[27]。此外,在 HFpEF 患者的肌肉中,丙酮酸脱氢酶激酶 4 的基因表达显著减少,这是一种位于线粒体基质中的关键酶,通过磷酸化丙酮酸脱氢酶复合体来抑制其活性,以维持糖酵解和三羧酸循环之间的动态平衡,这些异常导致外周氧气利用异常^[28]。

此外, HFpEF 与体内脂肪过多有着密切关系。HFpEF 和肥胖患者表现出与独特表型一致的特征,其中血浆容量扩张更大、右心室直径和肺动脉压力更大、心外膜脂肪更多、心室相互依赖性增强以及全身炎症更严重^[29]。同时肥胖也与已知可导致 HFpEF 的临床前改变有关,包括左心室肥厚重塑、腔室硬度增加、心室舒张期延长、底物利用率改变、心肌 ATP 可用性降低和轻度收缩性心室功能障碍^[30]。内脏脂肪的增加似乎特别重要,因为腹部内

脏脂肪组织增加与 HFpEF 风险增加独立相关^[31]。内脏脂肪与 HFpEF 之间的关系在女性中明显更强,与男性相比,女性在腹部内脏脂肪增加时伴随更严重的血流动力学改变^[32]。综上可知,肥胖可能成为 HFpEF 患者的一个预测因素。

2 HFpEF 的治疗

迄今为止,尚未确定 HFpEF 最终有效的治疗方法,目前的治疗建议侧重于利尿剂,包括用于减少充血的盐皮质激素受体拮抗剂,最近研究表明钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT2i) 可能成为 HFpEF 患者的新希望。另外,包括运动和通过热量限制减轻体重在内的生活方式干预已显示出希望。最后,加强冠状动脉疾病合并症的管理也可改善患者预后。

2.1 药物治疗

2.1.1 利尿剂 利尿剂是 HFpEF 患者的一线用药。虽然利尿剂尚未在 HFpEF 患者的对照试验中直接研究,但间接证据支持利尿剂在这个患者群中的疗效。CHAMPION 试验中^[33],患者被随机分配到有或无测量肺动脉压力的治疗中,在平均 15 个月的随访中,被分配到压力知情疗法的患者住院次数减少了 39%,在 HFpEF 患者中,也观察到这种减少^[34]。短时间内较高的肺动脉压力反映了下游左心充盈压力的增加,预示着需要降低这些压力,呋塞米和其他袢利尿剂可降低左心室充盈压,减少肺静脉充血,改善 HFpEF 患者的症状。对于有液体潴留患者,《射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023》推荐首选袢利尿剂以减轻症状^[35]。

2.1.2 盐皮质激素受体拮抗剂 在 TOPCAT 试验^[36]中,筛选了 3 445 名 HFpEF 患者,这些患者被随机分配到接受螺内酯或安慰剂治疗,结果表明,螺内酯并未显著降低 HFpEF 患者的复合主要结局。随后的一项分析仅限于在美洲招募的患者,结果表明,与安慰剂相比,螺内酯治疗显著减少了充血的临床症状,并且充血减轻与生活质量和临床结果的改善独立相关^[37]。美国心脏病学会 (American college of cardiology, ACC)、美国心脏学会 (American heart association, AHA) 和美国心力衰竭学会 (heart failure society of America, HFSA) 的指南现在建议射血分数 $\geq 45\%$ 的心力衰竭患者接受醛固酮受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 治疗,中

国专家共识也将盐皮质激素受体拮抗剂作为症状性患者降低住院风险的 B 类推荐^[35]。

2.1.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂

迄今为止的大规模随机对照试验 (CHARM-Preserved、PEP-CHF、I-PRESERVE) 研究了血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 和血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 对 HFpEF 患者死亡率和住院率的影响, 一项纳入这三项试验的荟萃分析得出的结论是 ACEI 或 ARB 并未降低 HFpEF 患者的死亡率及住院率^[38]。PARAGON-HF 试验^[39]表明, 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) 沙库巴曲缬沙坦并没有降低 HFpEF 患者的死亡率或心力衰竭总住院率。这些结果令人沮丧, 但在 PEP-CHF 试验中^[40], 与安慰剂相比, 在接受培哚普利治疗的患者中观察到运动耐量适度增加和 NYHA 分类降低, 这很可能是因为 ACEI 可以更有效地控制高血压, 所以 ACEI 和 ARB 可继续用于治疗 HFpEF 患者的高血压。中国专家共识将沙库巴曲缬沙坦作为 LVEF $\leq 57\%$ 的 HFpEF 患者 B 类推荐^[35]。

2.1.4 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂对 HFpEF 患者是否有用是无法明确确定的。两项荟萃分析表明, 接受 β 受体阻滞剂治疗的 HFpEF 患者全因死亡率略低, 但在心力衰竭住院率这一结果上未观察到明显差异^[41-42]。迄今为止, 尚未对 β 受体阻滞剂进行大规模随机对照试验来进一步确定此类药物在 HFpEF 中的作用^[43]。因此, 在 HFpEF 患者中使用 β 受体阻滞剂很可能仅限于其他临床适应证。因此, 中国专家指南不推荐常规使用 β 受体阻滞剂^[35]。

2.1.5 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i)

目前研究表明, 达格列净具有渗透性利尿、抑制心肌纤维化、改善心肌代谢等作用, 可以降低 HF 患者心血管死亡及再住院风险^[44]。EMPEROR-Preserved 试验^[45]是 HFpEF 治疗史上第一个重大突破, 该试验随机分配 5 988 名 HFpEF 患者接受恩格列净或安慰剂治疗, 得出结论为, 恩格列净导致主要结局的风险降低, 这项研究结果表明, SGLT2i 将可能成为改善 HFpEF 患者预后的第一个药物。最近发表的 DELIVER 试验^[46]也出现了一致的结果, 该试验随机分配 6 263 名心力衰竭且 LVEF $\geq 40\%$ 的患者接受达格列净或安慰剂治疗, 结果表明, 达格列净引起复合结局的风险较低, 同时指出, 在 LVEF $\geq 60\%$ 与 LVEF $< 60\%$ 的患者中结果无明显差异, 该

复合结局的每一个组成部分在达格列净组中的发生率均低于安慰剂组。EMPEROR-Preserved 和 DELIVER 试验首次证明, 无论是否存在 2 型糖尿病, SGLT2i 对 HFpEF 患者的发病率和死亡率都有降低的临床益处, 也为将 SGLT2i 作为心力衰竭患者的基本治疗提供了进一步的证据^[47]。中国专家共识将 SGLT2i 作为降低终点事件发生风险的 A 类推荐^[35]。

2.2 生活方式的改变、合并症的控制

运动训练可减少临床症状并提高 HFpEF 患者的生活质量, 这些有益效果主要是由于外周氧利用的增强, 但也可能涉及直接的心脏益处^[48]。当与运动训练相结合时, 通过热量限制实现的体质量减轻为 HFpEF 患者的有氧能力提供了额外的益处, 简单的饮食调整可能有助于部分逆转心力衰竭的一些不良血液动力学后果^[49]。减肥手术也被证明可以改善患有 HFpEF 的肥胖女性的症状并逆转左心室重塑^[50]。作为一个主要危险因素, 高血压的控制对于降低心力衰竭的发生和严重程度至关重要, 尤其是老年人^[51]。多达 70% 的 HFpEF 患者患有冠状动脉疾病, 当存在其他危险因素时, 冠状动脉疾病会导致发病率和死亡率增加^[52]。如果确定心肌缺血是导致 HFpEF 的因素, 当前的 ACCF/AHA 指南推荐经皮冠状动脉介入治疗等手术治疗方式。

2.3 表型分析的新兴作用

未能确定 HFpEF 的治疗方法至少部分归因于 HFpEF 临床综合征的异质性, 目前对于如何进行表型分析还没有达成共识。基于病理生理学的 HFpEF 表型可能最有希望, 因为它们易于概念化, 并且治疗将针对表型所基于的异常。目前, 仅报道了两个根据这种方法在 HFpEF 中成功进行表型分析的例子。一种方法是针对患有 HFpEF 的肥胖患者, 热量限制和有氧运动训练已被证明会增加这些患者的峰值耗氧量^[53]。第二个例子是转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变性患者^[54]。通过对特定 HFpEF 表型更严格的特征描述, 再加上测试针对所确定的特定病理生理学治疗方法的临床试验, 我们将有望能够定义其他的患者群体, 他们也应该从典型的 HFpEF 中分离出来, 再现已经观察到的心脏淀粉样变的成功。

3 结 语

近年来, 对于 HFpEF 发病机制的认识有了深入的探究, 但在其治疗上仍没有明确的进展。目前

HFpEF 的治疗旨在使用利尿剂控制容量、考虑使用 MRA、管理合并症和改变生活方式。尽管迄今为止大多数 HFpEF 治疗临床试验的结果都不孚众望,但最近研究表明 SGLT2i 可能成为 HFpEF 患者新的希望。调查针对特定 HFpEF 病理生理表型的新疗法是否可以在临床试验中改善结果和生活质量也将是未来研究的重点。

[参考文献]

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J].中国循环杂志,2023,38(6):583-612.
MA L Y, WANG Z W, FAN J, et al. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] 杨杰孚,张健,韩雅玲,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.
YANG J F, ZHANG J, HAN Y L, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [3] PFEFFER M A, SHAH A M, BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective[J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1598-1617.
- [4] REDDY Y N V, BORLAUG B A. Pulmonary hypertension in left heart disease[J]. Clin Chest Med, 2021, 42(1): 39-58.
- [5] REDDY Y N V, OBOKATA M S U, WILEY B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2019, 40(45): 3721-3730.
- [6] BORLAUG B A, JABER W A, OMMEN S R, et al. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart, 2011, 97(12): 964-969.
- [7] BORLAUG B A, KANE G C, MELENOVSKY V, et al. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2016, 37(43): 3293-3302.
- [8] SHAH S J, BORLAUG B A, KITZMAN D W, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary[J]. Circulation, 2020, 141(12): 1001-1026.
- [9] VAN HEEREBEEK L, HAMDANI N, FALCÃO-PIRES I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2012, 126(7): 830-839.
- [10] ZILE M R, BAICU C F, IKONOMIDIS J S, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin[J]. Circulation, 2015, 131(14): 1247-1259.
- [11] SHAH A M, CLAGGETT B, SWEITZER N K, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone[J]. Circulation, 2015, 132: 402-414.
- [12] SORIMACHI H, BURKHOF D, VERBRUGGE F H, et al. Obesity, venous capacitance, and venous compliance in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(10): 1648-1658.
- [13] BACKHAUS S J, LANGE T, GEORGE E F, et al. Exercise-stress real-time cardiac magnetic resonance imaging for non-invasive characterisation of heart failure with preserved ejection fraction: the HFpEF stress trial[J]. Circulation, 2021, 143(15): 1484-1498.
- [14] ZHENG R, KUSUNOSE K. Linkage of left atrial function to heart failure with preserved ejection fraction[J]. Int Heart J, 2023, 64(1): 4-9.
- [15] MELENOVSKY V, HWANG S J, REDFIELD M M, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(2): 295-303.
- [16] ZAKERI R, CHAMBERLAIN A M, ROGER V L, et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study[J]. Circulation, 2013, 128(10): 1085-1093.
- [17] REDDY Y N V, OBOKATA M S U, VERBRUGGE F H, et al. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(9): 1051-1064.
- [18] TAMARGO M, OBOKATA M S U, REDDY Y N V, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(3): 489-498.
- [19] ZAKERI R, BORLAUG B A, MCNULTY S E, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(1): 123-130.
- [20] MELENOVSKY V, HWANG S J, LIN G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2014, 35: 3452-3462.
- [21] OBOKATA M, REDDY Y N V, MELENOVSKY V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2019, 40: 689-697.
- [22] TARTIÈRE-KESRI L, TARTIÈRE J M, LOGEART D, et al. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(5): 455-461.
- [23] REDDY Y N V, ANDERSEN M J, OBOKATA M S U, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(2): 136-148.
- [24] SANDERS-VAN WIJK S, TROMP J, BEUSSINK-NELSON L, et al. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HFpEF study[J]. Circulation, 2020, 142(21): 2029-2044.
- [25] SAAVEDRA-ALVAREZ A, PEREYRA K V, TOLEDO C, et al. Vascular dysfunction in HFpEF: potential role in the development, maintenance, and progression of the disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1070935.
- [26] HOUSTIS N E, EISMAN A S, PAPPAGIANOPOULOS P P, et

- al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes using personalized O₂ pathway analysis[J]. *Circulation*, 2018, 137(2): 148-161.
- [27] KITZMAN D W, NICKLAS B, KRAUS W E, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(9): H1364-H1370.
- [28] KUMAR A A, KELLY D P, CHIRINOS J A. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1435-1450.
- [29] KOEPP K E, OBOKATA M S U, REDDY Y N V, et al. Hemodynamic and functional impact of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(8): 657-666.
- [30] BORLAUG B A, JENSEN M D, KITZMAN D W, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18): 3434-3450.
- [31] PACKER M, LAM C S P, LUND L H, et al. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1551-1567.
- [32] SORIMACHI H, OBOKATA M, TAKAHASHI N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16): 1595-1605.
- [33] ABRAHAM W T, ADAMSON P B, BOURGE R C, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377: 658-666.
- [34] ADAMSON P B, ABRAHAM W T, BOURGE R C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7: 935-944.
- [35] 周京敏, 王华, 黎励文. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(4): 375-393.
- ZHOU J M, WANG H, LI L W. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved ejection fraction: Chinese expert consensus 2023[J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(4): 375-393.
- [36] PITT B, PFEFFER M A, ASSMANN S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383-1392.
- [37] SELVARAJ S, CLAGGETT B, SHAH S J, et al. Utility of the cardiovascular physical examination and impact of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(7): e006125.
- [38] SHAH R V, DESAI A S, GIVERTZ M M. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 260-267.
- [39] SOLOMON S D, MCMURRAY J, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1609-1620.
- [40] CLELAND J G F, 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.
- [41] BAVISHI C, CHATTERJEE S, ATHER S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a Meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(2): 193-201.
- [42] LIU F, CHEN Y M, FENG X G, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90555.
- [43] 伍卫. 抗心律失常药在心力衰竭中的临床应用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(12): 1013-1017.
- WU W. Clinical use of antiarrhythmic drugs in patients with heart failure[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(12): 1013-1017.
- [44] JOSHI S S, SINGH T, NEWBY D E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure[J]. *Heart*, 2021, 107(13): 1032-1038.
- [45] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451-1461.
- [46] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [47] DE L A, KAPLINSKY E, ZAMBRANO M R, et al. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Drugs Context*, 2023. DOI: 10. 7573/dic. 2022-7-1.
- [48] AGGARWAL M, BOZKURT B, PANJRATH G, et al. Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19): 2391-2405.
- [49] HUMMEL S L, SEYMOUR E M, BROOK R D, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1165-1171.
- [50] MIKHALKOVA D, HOLMAN S R, JIANG H, et al. Bariatric surgery-induced cardiac and lipidomic changes in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, 26(2): 284-290.
- [51] WILLIAMSON J D, MA S P O, APPELEGATE W B, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years or greater: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315: 2673-2682.
- [52] HWANG S J, MELENOVSKY V, BORLAUG B A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2817-2827.
- [53] KITZMAN D W, BRUBAKER P, MORGAN T, et al. 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[J]. *JAMA*, 2016, 315(1): 36-46.
- [54] MAURER M S, SCHWARTZ J H, GUNDAPANENI B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1007-1016.

(此文编辑 许雪梅)