

射血分数保留的心力衰竭的研究进展

黄春华¹, 王梦娟², 龚莉¹, 赵新闻^{2*}

¹潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

²青岛市市立医院急诊部, 山东 青岛

收稿日期: 2021年9月29日; 录用日期: 2021年10月26日; 发布日期: 2021年11月2日

摘要

射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是指具有心力衰竭的临床表现和体征, 并以左心室射血分数正常为特征的一组临床综合征, 存在多种表型与合并症, 是当前最普遍的心力衰竭形式。目前对HFpEF的发病机制、诊疗标准尚未明确, 因此, 对HFpEF的深入研究具有重要意义。现根据近年来相关的研究进展, 从流行病学、发病机制、最新分型及诊疗等方面进行简要阐述。

关键词

射血分数保留的心力衰竭, 流行病学, 发病机制, 诊断, 治疗

Research Progress of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Chunhua Huang¹, Mengjuan Wang², Li Gong¹, Xinwen Zhao^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Emergency Department of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Sep. 29th, 2021; accepted: Oct. 26th, 2021; published: Nov. 2nd, 2021

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) refers to a group of clinical syndromes with the clinical manifestations and signs of heart failure and is characterized by normal left ventricular ejection fraction. It has a variety of phenotypes and complications and is currently the most common form of heart failure. At present, the pathogenesis and diagnosis and treatment stan-

*通讯作者 Email: 15622154452@163.com

dards of HFpEF are unclear, therefore, in-depth research on HFpEF is of great significance. Based on the research progress in recent years, the epidemiology, pathogenesis, latest classification, diagnosis and treatment of the disease are made a briefly state.

Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2021 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

进入 21 世纪, 心力衰竭(heart failure, HF)成为心血管疾病的最终战场。近年来, 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)在心血管疾病研究领域引起了广泛关注。根据 2016 欧洲心脏病学会(ESC) [1]及 2018 中国心衰指南, 心衰可根据左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)分为三大类: 射血分数下降的心衰(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数中间值的心衰(Heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)及射血分数保留的心衰(HFpEF), HFpEF 即传统意义上的舒张性心力衰竭。目前该病的发病机制、诊断标准尚未明确, 本文简要回顾了该病的流行病学特征、发病机制、诊断、最新分型及治疗。

2. 流行病学

HFpEF 是一个严重的健康问题, 据估计全球心力衰竭患者超过 2500 万, 其中 50%以上为 HFpEF [2]。在发达国家 60 岁以上人群中, 4.9%被诊断为 HFpEF。随着高血压、糖尿病、肥胖等合并症的加重, HFpEF 患者数量在未来会持续增长, 给个人、家庭和社会带来沉重的负担。我国心力衰竭发病率为 0.7‰~0.9‰, 每年新增约 50 万例, 据估计我国心力衰竭患者总数约 450 万。随着人口老龄化的加剧和预期寿命的延长, 我国 HFpEF 的发病率呈逐年上升的趋势, 目前已占全部心衰人群的 40%~70%, 是最普遍的心力衰竭形式[3] [4]。流行病学调查[5]显示, HFpEF 在全部心衰中的比例达 40%以上, 但我国对此类心衰的认识尚不足。

3. 发病机制

HFpEF 的危险因素包括高血压、冠心病、心脏瓣膜病、房颤、糖尿病、肥胖、高龄、女性和吸烟等, 其中高血压、冠心病和心脏瓣膜病是最常见的原因[3]。HFpEF 由各种原因导致舒张功能不全, 但心肌收缩功能往往处于正常水平, 常伴有各种合并症。HFpEF 与合并症往往互为因果, 容易形成恶性循环, 进一步导致左心室舒张功能障碍(left ventricular diastolic dysfunction, LVDD)。

传统的左室舒张功能不全机制可分为两大类: 一是细胞内钙离子调节异常。二是心室肌顺应性减退及充盈障碍, 压力-容积环的舒张部分向左、向上移动。最新研究发现, HFpEF 是一种心脏不能满足人体循环需求的血流动力学状态, 需要增加左心室充盈压来满足这种需求。Lam 等[6]分别提出了 3 种血流动力学机制及 3 种潜在的分子机制。其中, HFpEF 的血流动力学机制[7]主要涉及: 1) 左心室舒张功能障碍/左心房高压; 2) 肺血管病/右心室功能障碍; 3) 血容量扩大。其次, HFpEF 潜在的分子机制可能包括: 1) 全身微血管炎症; 2) 心脏代谢功能异常; 3) 心肌细胞的结构异常。近年来 HFpEF 被广泛认可的发病

机制有左心舒张功能障碍和肺血管病/右心室功能障碍，其中一氧化氮-环鸟苷酸-蛋白激酶 G (NO-cGMP-PKG)途径是 HFpEF 最新的病理生理学研究。

3.1. 左心舒张功能障碍/左心房高压

左心室舒张功能障碍包括主动松弛异常和室壁运动僵硬，是 HFpEF 的主要特征。研究表明[8] [9]，胰岛素抵抗增强了高血压对 LVDD 的影响，因此，高血压合并胰岛素抵抗的患者更易发生 LVDD，其机制可能涉及：慢性炎症、氧化应激、心肌肥大、血管周围和间质胶原沉积/交联、细胞内钙调节异常、内皮和线粒体功能障碍。Zhang [10]等将 30 只家兔作为研究对象，研究证实降糖药物通过维持左心室线粒体功能，可以预防糖尿病家兔发生左心室舒张功能障碍。侵入性血流动力学研究表明，舒张性心力衰竭患者表现为严重的舒张功能受损和较高的室壁张力。新发 HFpEF 的患者易出现左室舒张功能障碍及舒张储备功能减低。此外，运动期间动脉硬化和异常的主动脉负荷，也可提高 HFpEF 患者的左心室充盈压，继而导致左心房高压[11]。

3.2. 肺血管病/右心室功能障碍

40%~80%的心力衰竭患者存在肺动脉高压，包括 HFpEF，其左室充盈压升高导致肺静脉瘀血和继发性肺动脉高压。肺动脉高压能体现 HFpEF 肺静脉瘀血的严重程度，与多种症状的出现和预后不良相关[12]。一份来自欧洲心脏病学会心力衰竭协会的意见书表明[13]，30%的 HFpEF 患者出现右心室功能障碍，右心室功能不全的发展及 HFpEF 的严重程度与肺动脉高压密切相关。右心室-动脉解耦联对此可能也发挥着重要作用。Obokata M.等发现，肺血管疾病可能是 HFpEF 治疗的另一个靶点[14]。此外，Fayyaz A. U. 等研究发现，肺动脉高压与肺血管的整体重构有关，肺动脉高压的严重程度与肺静脉和肺脏小静脉内膜增厚密切相关。这些发现拓展了我们对心衰中肺动脉高压的病理生理学的认识和理解[15]。

3.3. 全身微血管炎症

近年来，慢性系统性炎症引起心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)的炎症机制备受关注，EAT 具有不同于其他内脏脂肪的特性。在 HFpEF 中，心外膜成为脂肪生成紊乱的场所，分泌促进炎症的脂肪细胞因子，从而导致微血管炎症，减少一氧化氮(NO)的生物利用度、降低环鸟苷酸的有效性，从而对邻近心肌细胞产生不利影响。Reddy Y. N.等[16]研究表明，HFpEF 除了与动脉硬化有关，还与 NO 的降低有关。最近 Gabriele G. [17]的一项小鼠实验显示，在 HFpEF 小鼠模型中，通过诱导型一氧化氮合酶活性的增加，降低 NO，能够引起心肌细胞舒张功能障碍。此外，微血管缺血、左室向心性重构、内皮-间充质转化作用的纤维化均可进一步导致舒张功能障碍。

4. 诊断

HFpEF 患者的早期症状和体征表现不明显，在临床治疗过程中对患者进行客观评价的指标较为缺乏，因此早期实现准确诊断的难度较大。心腔内压力测定是诊断 HFpEF 的重要手段，当左室舒张末压 > 16 mmHg 或肺毛细血管楔压 > 12 mmHg 时，可以诊段为 HFpEF [18]。此客观证据需要通过有创的心导管检查获得，难以在临床上广泛开展。超声心动图、心脏核磁共振和核素显像三种影像学技术可用于 HFpEF 的诊断，由于非侵入性辅助检查的局限性，目前尚无统一的临床诊断标准。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》提出 HFpEF 的诊断标准：1) 有心力衰竭的症状和/或体征；2) LVEF \geq 50%，利钠肽升高并符合以下至少 1 条：1) 相关的结构性心脏病：左心室肥厚和/或左心房扩大，2) 心脏舒张功能异常。对于 HFpEF 患者而言，症状和体征是首要考虑的，其次，应该排除病人的症状是由非心脏因素引起的。此类心力衰竭不一定有左室射血分数(EF)的降低，也不一定舒张功能不全。

2019年HFA/ESC更新了专家共识,提出针对HFpEF诊断的“HFA-PEFF诊断4步法”[19]:1)初始评估:依据心衰的症状或体征,异常的实验室检查结果及相关危险因素の評定;2)基于超声心动图及利钠肽的检测评分,明确HFpEF的可能性;3)功能测试:运动负荷超声心动图和静息/运动时的侵入性血流动力学监测;4)病因诊断:确定HFpEF病因至关重要,可通过心肌活检等方式进行确定。HFpEF不完全是舒张功能异常,同时还可能伴有收缩功能异常。HFA-PEFF诊断法则的优点是强调了病因的筛查和治疗。但这一诊断流程有其局限性,比如第三步涉及到的运动负荷超声心动图和血流动力学监测,并非每个医院都能检测。

5. 最新分型

2020年《舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识》主张根据心衰的不同病理生理机制,回归舒张性心衰和收缩性心衰的分类。这两种类型的心衰既有共性,又有特性,可以共存于同一患者中[20]。

《Circulation》的最新观点则认为HFmrEF中一部分患者同时存在HFrEF和HFpEF病理生理改变[21]。在一些情况下,不同的发病机制可能会导致共同的临床表现。从HFpEF的分型来看,HFpEF、HFmEF和HFrEF三种心力衰竭的分型在未来的治疗趋势下将会联系的更加紧密。同一患者出现多种病理生理改变的现象也为将来的心衰分型与治疗提供了新的挑战。

2020年,葛均波院士等[22]学者根据病因学提出最新分型,将HFpEF分为5型:1)HFpEF-1:包括高血压病、冠状动脉病、冠状动脉微血管功能障碍[23]相关的HFpEF;2)HFpEF-2:肥厚型心肌病、浸润性心肌病等引起的HFpEF;3)HFpEF-3:常指肺动脉高压伴或不伴右心功能障碍;4)HFpEF-4:瓣膜疾病和房颤导致的HFpEF;5)HFpEF-5:主要包括:代谢性疾病、高输出量相关疾病、其他疾病如慢性肾脏病和肿瘤放疗术后等。葛氏分型对HFpEF的治疗和管理具有突破性意义,这种分类方法的优点是将病理生理变化相似的患者分为一组,有助于明确HFpEF的病因,并根据病因制定相应的治疗方案。需要警惕的是,HFpEF是一种较为复杂的临床综合征,患者的病因与合并症可能不只一种。上述分型应结合临床灵活组合,如HFpEF-24,提示患者可能同时存在心肌病和房颤。

6. 治疗

6.1. 传统药物

相较于HFrEF治疗的迅速进展,HFpEF领域的几个主要的大型临床试验,包括CHARM-Preserved、PEP-CHF、I-Preserve、TOPACT试验,在心血管死亡和心衰住院的复合终点的结果均表现为阴性。ACEI/ARB、螺内酯、伊伐布雷定及单硝酸异山梨酯等皆不改善HFpEF患者的预后。以上适用于HFrEF患者的经典治疗药物,在HFpEF患者治疗中无明显获益。究其原因,可能和以下几个方面有关:1)HFpEF缺乏统一的诊断标准,可能导致上述研究纳入许多不“合适”的人群进行分析;2)HFpEF的表型、病理生理机制及合并症复杂多样,“一刀切”的治疗方案不能满足所有患者的需求;3)心力衰竭的病理生理机制十分复杂,神经-体液内分泌的激活便是其中的一种,包括RAAS的激活。而HFrEF的RAAS激活较HFpEF更为明显,因此有可能RAAS抑制剂的效果会更好一些。相比之下,HFpEF相关试验没有取得HFrEF试验那样明显的效果;4)各项研究退出率高,部分研究是开放标签而非双盲。

6.2. 新型药物

射血分数保留心力衰竭常与肺动脉高压相关,而肺动脉高压对生存率有重大影响。磷酸二酯酶-5抑制剂通过抑制cGMP的降解,增强血管平滑肌松弛,促进肺血管扩张。研究显示,HFpEF合并混合性肺动脉高压患者接受磷酸二酯酶-5抑制剂治疗12个月后,临床症状及再入院率均得到改善[24]。然而,在

另一项 PDE-5i 改善舒张期心衰的临床症状和运动耐力的试验中,西地那非的有益作用并未得到证实[25]。因此,磷酸二酯酶-5 抑制剂类药物的有效性需进一步研究验证。德国正在进行的一项试验为验证他达拉非是否能降低 HFpEF 合并混合性肺动脉高压患者心力衰竭住院率和全因死亡率。

可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂可以通过 NO-cGMP-PKG 途径调节 cGMP 水平;同时还可与 NO 产生协同作用。SOCRATES-PRESERVED [26]是一项前瞻性、随机、对照、双盲研究,旨在探讨维利西呱(vericiguat)治疗 HFpEF 患者中的耐受性和最佳治疗剂量,得出的结论是维利西呱耐受性良好,虽无明显改善 NT-proBNP 水平和左心房容积,但明显减轻了患者的临床症状。这一结果表明 vericiguat 对 HFpEF 患者的影响值得进一步研究。

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition, ARNI)具有脑啡肽酶抑制剂和 ARB 的双重作用,前者可升高利钠肽、缓激肽及其他内源性血管活性肽的水平,对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩和心脏重构[27]; ARNI 可以通过跨膜受体鸟苷环化酶刺激利钠肽信号,发挥抗增生和抗纤维化的作用,通过刺激 PKG 的活性从而改善心脏舒张功能障碍;另一方面抑制水钠潴留,降低血容量。这些药理作用最终可以减少左室容量负荷,改善 HFpEF [28] [29]。在最新公布的 ISH2020 高血压指南中指出,高血压是 HFpEF 的危险因素。ARNI 具有良好的降压效果,可替代 ACEI/ARB 治疗有高血压的 HFpEF 患者[30]。PARAGON-HF 试验中,证实 ARNI 可以降低 HFpEF 患者心衰住院和心血管死亡风险 13%,尤其在 LVEF \leq 57%及女性亚组中可显著获益,风险分别降低 22%和 27% [31]。众所周知,无论是人类还是动物模型,女性/雌性在基线时的 EF 都高于男性/雄性。在女性身上发现的 PARAGON-HF 的潜在益处是否表明其大于 50%的“保留”EF 实际上是减少了,这也是一个值得深入研究的问题。

Graziani 等人提出, HFpEF 和特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)一样,与微血管功能障碍有许多关联,微血管功能障碍是两种疾病演变的基础环节[32]。因此,部分已经批准的治疗 IPF 的药物也可能适用于 HFpEF。虽然需要更具体的研究来评估该类物质在 HFpEF 中的安全性和有效性,但这是一个可行的治疗靶点,值得进一步研究。吡非尼酮是一种类吡啶分子,具有未知的药理靶点,在动物研究中观察到其表达抗纤维化、抗炎和抗氧化的特性[33]。在另一动物模型中它可以减少心室重构[34]。吡非尼酮在 IPF 中的 III 期试验证明了其安全性,因此,如果其有效性在 HFpEF 患者中得到证实,吡非尼酮将成为一种合适的治疗药物[35]。

6.3. 非药物治疗

一项由 21 个心脏中心联合进行的研究表明, HFpEF 以左房压力升高为特征,当患者活动时尤其明显,这可能是一个新型且有效的治疗靶点。经导管植入心房间的分流装置(transcatheter interatrial shunt device, IASD),已经完成了 RESUCE LAP-HF I 和 II 期试验,可以给左房减负并降低肺毛细血管楔压。值得进一步研究的是,左心房的血流流向右心房,长久以后,可能会升高右心房的压力,带来潜在的不利影响[36]。

PADN-5 试验表明,经皮肺动脉去神经术可通过改善肺动脉重构,明显增加混合型毛细血管肺动脉高压患者的运动耐力,表明皮肺动脉去神经术与混合型毛细血管肺动脉高压患者的血流动力学和临床结果显著改善相关[37]。有假设提出,心包可抑制左心室充盈,心包切除可能会阻止 HFpEF 患者左心室充盈压的不恰当增加。Borlaug 等[38]利用正常犬和舒张功能不全的猪设计外科手术,研究表明,在正常犬和舒张功能不全的猪模型中,经皮微创心包切除术可以减轻左室充盈压力。虽然动物模型实验验证了心包切除术的可行性,但是基于人和动物的差异,需要进一步的研究来确定这种方法的安全性,将来才有可能在人类中进一步研究。

7. 治疗合并症

在葛氏分型[23]的 HFpEF-1 患者中,冠脉疾病或微血管功能障碍常引起缺血或高血压,进而诱发 HFpEF,这类患者可能更加适合于治疗 HFrEF 的策略,从中获得明显的治疗效果。HFpEF-2 以心肌疾病为主,切除肥厚心肌、化疗等治疗手段可能有显著获益。HFpEF-3 患者常伴或不伴右心室功能不全的肺动脉高压。由心脏病专家和肺科专家联合治疗可能是患者的关键选择。HFpEF-4 是与瓣膜疾病和心律失常相关的 HFpEF。这类患者可以从外科或瓣膜置换治疗和节律控制治疗中获益。HFpEF-5 主要是代谢性疾病所致,适合病因导向的治疗方案,例如,使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (Sodiumdependent glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂、减轻体重和有氧运动。因此,根据目前的分型方案,在有相同病因的 HFpEF 患者中进行随机临床试验,验证各种治疗方案的可行性是否成熟。

7.1. HFpEF 与高血压

HFpEF 约占高血压患者的 50%,与 HFrEF 相比,其患病率正在上升。HFpEF 和高血压常有共同的心血管异常,包括动脉硬化、左心室肥厚、左心房扩张和舒张功能异常。推荐 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂作为抗高血压的首选药物,存在容量负荷过重的患者首选利尿剂。指南建议将 HFpEF 患者的收缩压控制在 <130 mmHg 范围内,但目前尚无特定的降压药能明显改善这类高危患者的生存率。在新药物 LCZ696 (沙库巴曲/缬沙坦)的疗效结果出来之前,通过药物和非药物手段持续监测和降低血压应被视为 HFpEF 患者的主要防治策略[39] [40]。

7.2. HFpEF 与心房颤动

心力衰竭常可诱发心房颤动,相反地,心房颤动(Atrial fibrillation, AF)亦可诱发心力衰竭,房颤合并射血分数保留的心衰(AF-HFpEF)会带来更差的预后。TOPCAT [41]、PRESERVE [42]等多项试验发现,AF-HFpEF 的患者与窦性心律的 HFpEF 患者相比,心力衰竭入院率、住院时间、心血管疾病死亡率及全因死亡率均有所增加。治疗上主要通过抗凝、控制心室率、恢复窦性心律等措施,以达到缓解症状、改善预后的目的。抗凝治疗是唯一已被证实能确切改善 AF-HFpEF 患者预后、降低血栓栓塞事件发生率和死亡率的治疗措施[43]。Goyal P.等人的研究[44]发现,与控制节律相比,控制心室率能更好地改善患者预后。

7.3. HFpEF 与糖尿病

HFpEF 是一种异质性综合征,它的一个重要的表型与糖尿病相关。糖尿病在 HFpEF 中的患病率达到 45%,并且糖尿病会影响多器官系统,因此 HFpEF 和糖尿病合并症患者的特征和预后值得进一步研究。临床试验数据表明, HFpEF 中的糖尿病与患者运动耐力差、炎症及纤维化、内皮功能障碍、左心室充盈压升高、死亡率和入院率增加有关。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂能降低 HFpEF 和糖尿病患者的容量负荷和再入院率[45]。近年来新型药物二肽基肽酶-4 抑制剂被广泛应用于降糖治疗。动物研究报告了二肽基肽酶-4 抑制剂的多效作用:对高血压、HFrEF、HFpEF、心肌梗死和心肌肥厚的心脏有保护作用。TOPLEVEL 是 teneligliptin 针对 2 型糖尿病左室舒张功能障碍的临床试验。这项研究证明了二肽基肽酶-4 抑制剂能减少 HFpEF 患者的心血管事件的发生[46] [47]。

7.4. HFpEF 与肥胖

肥胖是 HFpEF 患者最常见的合并症之一,而且是 HFpEF 发生的重要危险因素。最近的研究表明,体重指数与左室舒张功能之间存在显著相关性。另一项研究报道,相较于 HFrEF,较高的体重指数使

HFpEF 的风险更高,尤其在女性患者间更加明显[48]。在缺乏令人满意的药物治疗时,运动已被证明可以逆转肌肉代谢紊乱,改善胰岛素抵抗和心脏代谢反应[49],临床试验中证实的唯一能提高 HFpEF 患者运动耐力的治疗方法是有氧运动。减肥和体育锻炼等替代方法可以取得令人惊喜的效果。一篇 META 分析综合了 9 项研究,涉及 348 名患者,通过运动训练,包括有氧运动、耐力和阻力训练、步行、跑步和骑行,结果显示,在峰值摄氧量、6 分钟步行测试距离和通气阈值方面有显著改善,并且无不良事件报告。而生活质量和超声心动图结果仅在部分研究中有所改善[50]。运动和训练,如瑜伽和特定的呼吸技术能显著改善 HFpEF 患者的症状,使其再入院率下降[51]。

8. 小结与展望

射血分数保留的心力衰竭是一种多病因导致的疾病,具有高发病率和死亡率,其病理生理学非常复杂,且定义尚不统一,我们应该关注其不确定性。患者的合并症较多,生活质量差,其分型及诊断具有争议性和挑战性。目前治疗上主要为降压、利尿及处理合并症,比较热门的治疗药物属脑啡肽酶抑制剂,相信在未来几年会在 HFpEF 患者中进行更大规模的临床试验。此外,我们目前对射血分数保留的心力衰竭的认识,不能代表未来射血分数保留心力衰竭的定义、诊断标准以及治疗方式。虽然现阶段 HFpEF 治疗缺乏有效的治疗药物,相关研究尚处于实验阶段,但是能为 HFpEF 的治疗提供新的参考与希望。

参考文献

- [1] Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- [2] Patel, R.B., Vaduganathan, M., Shah, S.J., *et al.* (2017) Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights into Mechanisms and Therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, **176**, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.019>
- [3] Farris, S.D., Moussavi-Haramai, F. and Stempien-Otero, A. (2017) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Skeletal Muscle Physiology. *Heart Failure Reviews*, **22**, 141-148. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9603-x>
- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530.
- [5] Lewis, E.F., Claggett, B., Shah, A.M., *et al.* (2018) Racial Differences in Characteristics and Outcomes of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*, **11**, e004457. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004457>
- [6] Rossignol, P. and Ferreira, J.P. (2019) Balancing Benefits and Risks of Spironolactone in HFpEF and Chronic Kidney Disease Patients: Mind the Gap of Biological Monitoring! *JACC: Heart Failure*, **7**, 33-35. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.11.016>
- [7] Lam, C.S.P., Voors, A.A., De Boer, R.A., *et al.* (2018) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Mechanisms to Therapies. *European Heart Journal*, **39**, 2780-2792. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy301>
- [8] Bamaiyi, A.J., Woodiwiss, A.J., Peterson, V., *et al.* (2019) Insulin Resistance Influences the Impact of Hypertension on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Community Sample. *Clinical Cardiology*, **42**, 305-311. <https://doi.org/10.1002/clc.23145>
- [9] Varga, Z.V., Giricz, Z., Liaudet, L., *et al.* (2015) Interplay of Oxidative, Nitrosative/Nitrative Stress, Inflammation, Cell Death and Autophagy in Diabetic Cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1852**, 232-242. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.06.030>
- [10] Zhang, X., Zhang, Z., Yang, Y., *et al.* (2018) Alogliptin Prevents Diastolic Dysfunction and Preserves Left Ventricular Mitochondrial Function in Diabetic Rabbits. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, 160. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0803-z>
- [11] Reddy, Y.N.V., Andersen, M.J., Obokata, M., *et al.* (2017) Arterial Stiffening with Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 136-148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.029>
- [12] Rosenkranz, S., Gibbs, J.S., Wachter, R., *et al.* (2016) Left Ventricular Heart Failure and Pulmonary Hypertension.

- European Heart Journal*, **37**, 942-954. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
- [13] Gorter, T.M., van Veldhuisen, D.J., Bauersachs, J., *et al.* (2018) Right Heart Dysfunction and Failure in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Management. Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1637. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1029>
- [14] Borlaug, B.A. and Obokata, M. (2017) Is It Time to Recognize a New Phenotype Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Pulmonary Vascular Disease. *European Heart Journal*, **38**, 2874-2878. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx184>
- [15] Fayyaz, A.U., Edwards, W.D., Maleszewski, J.J., *et al.* (2018) Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, **137**, 1796-1810. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608>
- [16] Reddy, Y.N.V., Andersen, M.J., Obokata, M., *et al.* (2017) Arterial Stiffening with Exercise in Patients? With Heart Failure and Preserved? Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 136-148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.029>
- [17] Gabriele, G., Schiattarelli, A., Francisco, A., *et al.* (2019) Nitrosative Stress Drives Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nature*, **568**, 351-356. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1100-z>
- [18] Oren, O. (2017) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine*, **130**, 510-516. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.12.031>
- [19] Pieske, B., Tschöpe, C., De Boer, R.A., *et al.* (2019) How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **40**, 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [20] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1): 1-10.
- [21] Schiattarella, G.G., Tong, D. and Hill, J.A. (2020) Can HFpEF and HFrEF Coexist? *Circulation*, **141**, 709-711. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045171>
- [22] Ge, J.B. (2020) Coding Proposal on Phenotyping Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Practical Tool for Facilitating Etiology-Oriented therapy. *Cardiology Journal*, **27**, 97-98. <https://doi.org/10.5603/CJ.2020.0023>
- [23] Pfeffer, M.A., Shah, A.M. and Borlaug, B.A. (2019) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Perspective. *Circulation Research*, **124**, 1598-1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
- [24] Kramer, T., Dumitrescu, D., Gerhardt, F., *et al.* (2019) Therapeutic Potential of Phosphodiesterase Type 5 inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Combined Post- and Precapillary Pulmonary Hypertension. *International Journal of Cardiology*, **283**, 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.078>
- [25] Redfield, M., Borlaug, B., Lewis, G., *et al.* (2012) Phosphodiesterase-5 Inhibition in Diastolic Heart Failure: The RELAX Trial Rationale and Design. *Circulation: Heart Failure*, **5**, 653-659. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969071>
- [26] Pieske, B., Maggioni, A.P., Lam, C.S.P., *et al.* (2017) Vericiguat in Patients with Worsening Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Results of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator in Heart Failure Patients with Preserved EF (Socrates-Preserved) Study. *European Heart Journal*, **38**, 1119-1127. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw593>
- [27] Mascolo, A., Urbanek, K., Angelis, A.D., *et al.* (2020) Angiotensin II and Angiotensin 1-7: Which Is Their Role in Atrial Fibrillation? *Heart Failure Reviews*, **25**, 367-380. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09837-7>
- [28] Packer, M. and Kitzman, D.W. (2018) Obesity-Related Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, **6**, 633-639. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.01.009>
- [29] El Shear, F. (2019) Novel Paradigms in the Therapeutic Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Clinical Perspectives. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **9**, 91-108.
- [30] Unger, T., Borghi, C., *et al.* (2020) International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, **75**, 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- [31] Solomon, S.D., McMurray, J.V., Anand, I.S., *et al.* (2019) Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- [32] Graziani, F., Varone, F., Crea, F., Richeldi, L., *et al.* (2018) Treating Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Learning from Pulmonary Fibrosis. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1385-1391. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1286>
- [33] Lopez-De La Mora, D.A., Sanchez-Roque, C., Montoya-Buelna, M., Sanchez-Enriquez, S., Lucano-Landeros, S., Ma-

- cias-Barragan, J., *et al.* (2015) Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. *International Journal of Medical Sciences*, **12**, 840-847. <https://doi.org/10.7150/ijms.11579>
- [34] Su, M.Y., Lin, L.Y., Tseng, Y.H., Chang, C.C., Wu, C.K., Lin, J.L., *et al.* (2014) CMR-Verified Diffuse Myocardial Fibrosis Is Associated with Diastolic Dysfunction in HFpEF. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **7**, 991-997. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.04.022>
- [35] Costabel, U., Albera, C., Lancaster, L.H., Lin, C.Y., Hormel, P., Hulter, H.N., *et al.* (2017) An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration*, **94**, 408-415. <https://doi.org/10.1159/000479976>
- [36] Hasenfu, G., Hayward, C., Burkhoff, D., *et al.* (2016) A Transcatheter Intracardiac Shunt Device for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Reduce LAP-HF): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 1 Trial. *The Lancet*, **387**, 1298-1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00704-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00704-2)
- [37] Zhang, H., Zhang, J., Chen, M.X., *et al.* (2019) Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients with Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated with Left Heart Failure, The PADN-5 Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **12**, 274-284. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.09.021>
- [38] Borlaug, B.A., Carter, R.E., Melenovsky, V., *et al.* (2017) Percutaneous Pericardial Resection: A Novel Potential Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, **10**, 1-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003612>
- [39] Selvaraj, S., Claggett, B.L., Bohm, M., *et al.* (2020) Systolic Blood Pressure, Sacubitril/Valsartan, and Cardiovascular Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: PARAGON-HF. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **75**, 1644-1656. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)31307-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)31307-3)
- [40] Tsioufis, C., Georgiopoulos, G., Oikonomou, D., *et al.* (2017) Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Connecting the Dots. *Current Vascular Pharmacology*, **16**, 15-22. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170414120532>
- [41] Cikes, M., Claggett, B., Shah, A.M., *et al.* (2018) Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC: Heart Failure*, **6**, 619-724. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.005>
- [42] Lam, C.S., Rienstra, M., Tay, W.T., *et al.* (2017) Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Association with Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC: Heart Failure*, **5**, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.001>
- [43] Devore, A.D. and Piccini, J.P. (2018) Mineralocorticoid Receptor Antagonism for the Treatment of AF and HFpEF: Preserving Hope. *JACC: Heart Failure*, **6**, 698-700. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.06.010>
- [44] Goyal, P., Almarzooq, Z.I., Cheung, J., *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*, **226**, 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.007>
- [45] Mchugh, K., Devore, A.D., Wu, J.J., *et al.* (2019) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 602-611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.033>
- [46] Yamamoto, M., Seo, Y., Ishizu, T., *et al.* (2017) Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcome and Cardiac Function in Patients with Diabetes and Heart Failure—Insights from the Ibaraki Cardiac Assessment Study-Heart Failure (ICAS-HF) Registry. *Circulation Journal*, **81**, 1662-1669. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0240>
- [47] Miki, I., Atsushi, N., Shin, I., *et al.* (2019) Effects of Tenelegliptin on the Progressive Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Open-Label, Marker-Stratified Randomized, Parallel-Group Comparison, Standard Treatment-Controlled Multicenter Trial (TOPLEVEL Study): Rationale and Study Design. Part of Springer Nature 2019. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **33**, 363-370. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06871-3>
- [48] Rozenbaum, Z., Topilsky, Y., Khoury, S., Pereg, D. and Laufer-Perl, M. (2018) Association of Body Mass Index and Diastolic Function in Metabolically Healthy Obese with Preserved Ejection Fraction. *International Journal of Cardiology*, **277**, 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.008>
- [49] Huffman, K.M., Koves, T.R., Hubal, M.J., *et al.* (2014) Metabolite Signatures of Exercise Training in Human Skeletal Muscle Relate to Mitochondrial Remodelling and Cardiometabolic Fitness. *Diabetologia*, **57**, 2282-2295. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3343-4>
- [50] Leggio, M., Fusco, A., Loreti, C., *et al.* (2019) Effects of Exercise Training in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Updated Systematic Literature Review. *Heart Failure Reviews*, **25**, 703-711.

<https://doi.org/10.1007/s10741-019-09841-x>

- [51] Lopes, C.P., Danzmann, L.C., Moraes, R.S., *et al.* (2018) Yoga and Breathing Technique Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Study Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Trials*, **19**, 405.

<https://doi.org/10.1186/s13063-018-2802-5>