

## 射血分数保留性心力衰竭潜在的分子机制及治疗靶点

石玉姣<sup>1</sup> 熊双<sup>1</sup> 刘春秋<sup>1</sup> 杨晨光<sup>1</sup> 董国菊<sup>1,2</sup> 刘剑刚<sup>1,2</sup>

(1. 中国中医科学院研究生院, 北京 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院心血管内科, 北京 100091)

**【摘要】** 射血分数保留性心力衰竭是近年来心力衰竭最常见的形式之一。由于其病理生理机制复杂, 导致治疗选择有限, 且预后不佳。目前, 研究者们普遍认为合并症诱发的全身慢性炎症可能是驱动射血分数保留性心力衰竭患者发生左心室不良重塑及舒张功能障碍的关键所在。因此了解这种发病模式潜在的调控机制, 有利于探索有效的治疗方法。

**【关键词】** 心力衰竭; 射血分数保留性心力衰竭; 一氧化氮; 转化生长因子  $\beta$ ; 微血管

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.010

## Potential Molecular Mechanisms and Therapeutic Target in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

SHI Yujiao<sup>1</sup>, XIONG Shuang<sup>1</sup>, LIU Chunqiu<sup>1</sup>, YANG Chenguang<sup>1</sup>, DONG Guojie<sup>1,2</sup>, LIU Jiangang<sup>1,2</sup>

(1. Graduate School of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Xiyuan Hospital of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

**【Abstract】** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has become one of the most common types of heart failure in recent years. Due to the complex pathophysiological mechanism, the choice of therapy is limited and the prognosis is poor. At present, experts believe that comorbidity-induced systemic chronic inflammation is the primary cause of abnormal left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in HFpEF patients. Therefore, understanding the potential regulatory mechanism of this pathogenesis is conducive to explore effective treatments methods.

**【Key words】** Heart failure; Heart failure with preserved ejection fraction; Nitric oxide; Transforming growth factor- $\beta$ ; Microvessel

射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是一种以心力衰竭 (心衰) 症状和体征, 左室射血分数  $\geq 50\%$ , 及心脏结构改变 (左心室重塑和/或左心房扩大) 或舒张功能障碍为主要表现的临床综合征, 约占心衰的  $50\%$ <sup>[1]</sup>。其发病率和死亡率与射血分数降低性心力衰竭相似, 并且随着人口老龄化、肥胖、糖尿病和高血压等合并症的持续流行而增加。由于 HFpEF 的病理生理机制复杂, 导致目前治疗方法局限, 且效果不佳<sup>[2]</sup>。目前, 多种合并症诱发的全身慢性炎症被认为是驱动 HFpEF 发生的关键原因<sup>[3]</sup>。炎症可能通过抑制一氧化氮 (nitric oxide, NO)-环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)-蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 信号通路; 或通过激活转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 刺激 Smad 依赖性和 Smad 非依赖性信号通路; 或通过诱导冠状动脉

微血管功能障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 的发生, 最终引起心脏发生不良重构及舒张功能障碍等病理生理改变 (见图 1)。因此了解这种发病模式潜在的调控机制, 有利于探索有效的治疗方法。现对 HFpEF 这种发病机制及相应治疗方法的研究现状进行综述。

### 1 分子机制

#### 1.1 NO-cGMP-PKG 信号通路

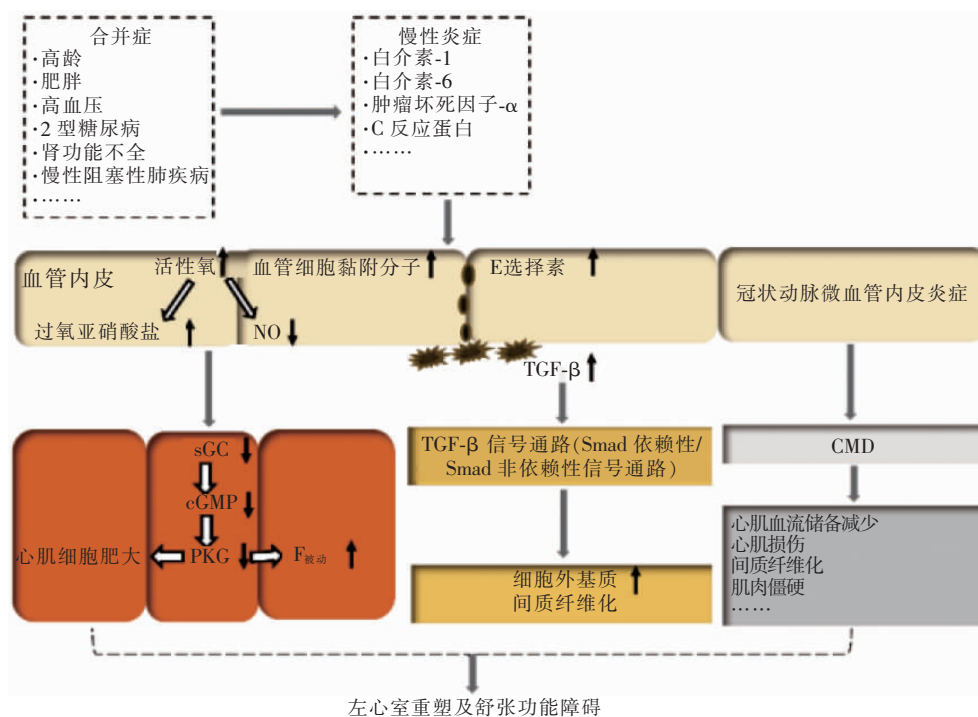
肥胖、糖尿病和高血压等多种合并症可诱发全身慢性炎症, 促使血浆内白介素 (interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 C 反应蛋白等炎症因子水平升高。炎症因子激活冠状动脉微血管内皮细胞, 产生活性氧 (超氧阴离子和过氧化氢等) 和黏附分子 (血管细胞黏附分子和 E 选择素)。超氧阴离子与 NO 反应形成过氧亚硝酸盐。过氧亚硝酸盐可氧化内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的辅因子

基金项目: 国家自然科学基金 (8207153216); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A00903)

通信作者: 董国菊, E-mail: 13691393589@163.com

四氢生物蝶呤,引起 eNOS 的两个亚基解偶联形成单体,导致超氧阴离子生成增加,而 NO 生成减少且生物利用度下降。此外,活性氧能诱导可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)氧化或降解,导致 sGC 失活而不能再被 NO 激活。NO 生物利用度下降及 sGC 失活导致 cGMP 的浓度下降,进而造成 cGMP 下游效应物 PKG 的活性降低。Franssen 等<sup>[4]</sup>研究证实, HFpEF 大鼠的冠状动脉微血管炎症标志物(血管细胞黏附分子和 E 选择素)上调,氧化应激增强[过氧化氢及单体 eNOS 明显上调,亚硝酸盐( $\text{NO}_2^-$ )/硝酸盐( $\text{NO}_3^-$ )浓度明显下调], cGMP 浓度下降, PKG 活性降

低。并且在 HFpEF 患者左心室心肌活检试验中得到相似的结果。NO-cGMP-PKG 信号下调,首先抑制 cGMP 及 PKG 介导的抗心肌细胞肥大机制,引起心肌细胞肥大,相关研究也证实了这一观点<sup>[5]</sup>。其次 PKG 活性降低导致肌联蛋白的 N2 Bus 位点低磷酸化,肌联蛋白作为一种跨越心肌肌节 Z 线和 M 线的巨大多肽,负责产生被动张力( $F_{\text{被动}}$ ),其 N2 Bus 位点的低磷酸化导致左心室舒张期  $F_{\text{被动}}$  增加,引起左心室心肌细胞僵硬及舒张功能障碍。Zhao 等<sup>[6]</sup>研究证实, HFpEF 模型小鼠较低的 PKG 活性与舒张期  $F_{\text{被动}}$  增加相关。



注: sGC 为可溶性鸟苷酸环化酶。

图 1 HFpEF 潜在的分子机制

## 1.2 TGF-β 系统信号传导

黏附分子在慢性炎症的作用下,诱导冠状动脉微血管内单核细胞穿透血管壁,到达心脏间质,分化为巨噬细胞,并且在心脏间质驻留的巨噬细胞发生增殖,导致心肌间质的巨噬细胞增多,分泌的 TGF-β 增加。DeBerge 等<sup>[7]</sup>研究证实, HFpEF 患者心肌中巨噬细胞明显上调。TGF-β 是 TGF-β 超家族的成员,参与细胞的生长、增殖、分化和凋亡等生理活动。TGF-β 的 3 种亚型中 TGF-β<sub>1</sub> 在心肌纤维化中发挥主要作用。TGF-β 在巨噬细胞中合成后,以无活性的状态储存在细胞间质中,在受到活性氧、血管活性激素(如血管紧张素 II)等刺激后被激活。活化的 TGF-β 与靶细胞上的跨膜受体结合,激活 Smad 依赖性和 Smad 非依赖性信号通路发挥下游效应。在 Smad 依赖性途径

中, TGF-β 结合 TGF-β II 型受体(TβR II),诱导 TGF-β I 型受体(TβRI, 也称 ALK5)发生磷酸化。激活的 ALK5 特异性识别受体激活型 Smads (Smad2 和 Smad3)并将其磷酸化,磷酸化的 Smad2/3 与共同介体 Smads (Smad4)结合,形成功能性 Smad2/3/4 异源三聚体复合物,并转移到细胞核内,调节基因转录。而抑制性 Smads (Smad6 和 Smad7)通过阻止 Smad2/3 的磷酸化及 Smad2/3/4 复合物的核易位抑制信号转导。TGF-β 信号传导在诱导靶基因转录失调后,不仅导致成纤维细胞增殖,而且促使成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,产生胶原蛋白。此外,活化的 TGF-β 不仅能抑制基质金属蛋白酶的表达,而且能诱导基质金属蛋白酶抑制剂的合成,将蛋白酶/抗蛋白酶平衡转向基质保留表型。心肌细胞外基质主要由 I 型(约 85%)

和Ⅲ型胶原蛋白(6%~11%)组成。由于胶原蛋白的合成增加,降解减少,导致心肌细胞外基质沉积,心脏间质纤维化。有文献<sup>[8]</sup>报道,TGF- $\beta$ -Smad2/3 信号传导是心肌纤维化的主要参与者。而在 TGF- $\beta$  介导的 Smad 非依赖性途径中,与心肌纤维化发展密切相关的是 3 种丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),包括细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、p38 蛋白和 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 (c-Jun N-terminal kinases 1/2, JNK1/2),以上信号传导均需转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 (TGF- $\beta$  activated kinase-1, TAK1) 的参与<sup>[9]</sup>。但 TGF- $\beta$  介导的 Smad 非依赖性途径涉及多种介质,其具体机制尚在探索中。Tan 等<sup>[10]</sup>研究证实, HFpEF 动物模型的 TGF- $\beta_1$ 、Smad2/3 和 ERK 表达明显上调,并且与心肌细胞外基质沉积和心肌纤维化相关。而 Roy 等<sup>[11]</sup>发现, HFpEF 患者心肌纤维化程度与舒张功能受损程度及不良事件(全因死亡率、心衰首次住院及再住院)明显相关。

### 1.3 CMD

近年来,全身炎症诱导的 CMD 在 HFpEF 发病中的重要作用逐渐受到重视。有研究<sup>[12-13]</sup>证实,在排除心外膜冠状动脉阻塞疾病后, HFpEF 患者 CMD 患病率为 72%~81%,并且 CMD 与心衰严重程度相关。然而迄今为止, CMD 促使 HFpEF 发生的机制尚未明确,专家推测其可能通过多种分子通路,诱导心脏发生心肌血流储备减少、心肌损伤、局灶性和弥漫性纤维化、心脏脂肪变性、心肌僵硬、左心室功能障碍等病理改变<sup>[14]</sup>。Konerman 等<sup>[15]</sup>研究证实,在排除冠状动脉阻塞疾病的情况下, HFpEF 患者心肌血流储备减少,并且与左心室舒张功能障碍及顺应性降低相关。

## 2 治疗靶点

### 2.1 抑制炎症

IL-1 阻滞剂通过竞争性结合 IL-1 受体,发挥抑制炎症效应。相关研究<sup>[16]</sup>显示,其代表药物 anakinra 可降低 HFpEF 患者血浆 C 反应蛋白和 N 末端脑钠肽前体水平,抑制炎症反应,并能改善左心室的舒张功能和运动能力。一项荟萃分析<sup>[17]</sup>显示, IL-1 阻滞剂可降低心血管疾病复发的风险。因此笔者认为 IL-1 阻滞剂在 HFpEF 中的作用值得进一步探索。此外, Kolijn 等<sup>[18]</sup>研究证实,恩格列净通过抑制炎症和氧化应激,刺激 NO-sGC-cGMP 信号传导,改善 HFpEF 小鼠左心室舒张功能;并且同期的体外试验也证实恩格列净通过抑制炎症及氧化应激,减轻 HFpEF 患者心肌细胞的僵硬程度。EMPEROR-Preserved 试验<sup>[19]</sup>则证实恩格列净能改善 HFpEF 患者的临床预后。

### 2.2 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在 HFpEF 的炎症、氧化应激和左心室不良重塑等过程中发挥重要作用。既往认为,抑制 RAAS 可治疗 HFpEF,然而几项关于 RAAS 抑制剂(坎地沙坦、厄贝沙坦、螺内酯和沙库巴曲/缬沙坦)治疗 HFpEF 的重要随机对照试验却显示阴性结果。但 Kjeldsen 等<sup>[20]</sup>考虑到 HFpEF 患者多伴有肥胖和高血压等多种合并症以及左心室收缩功能障碍,因此建议 HFpEF 患者常规使用 RAAS 抑制剂辅助治疗。而 2021 年 2 月美国食品药品监督管理局依据沙库巴曲/缬沙坦治疗 HFpEF 试验的次要结局,批准沙库巴曲/缬沙坦应用于 HFpEF 的适应证,并且随后的《2021 ESH 高血压合并 HFpEF 的专家共识》也指出伴高血压的 HFpEF 患者应尽早使用沙库巴曲/缬沙坦<sup>[21]</sup>。近年, RAAS 相关代谢产物血管紧张素转化酶 2、血管紧张素 1-7 和血管紧张素 1-9 被证实可抵消经典 RAAS 的作用,在抗炎、抗氧化应激、改善内皮功能、抑制心肌细胞肥大和心肌纤维化等心血管相关疾病中发挥重要的作用<sup>[22]</sup>。因此可能是治疗 HFpEF 的潜在靶点,值得进一步研究。

### 2.3 调控 NO-cGMP-PKG 信号通路

#### 2.3.1 增加 NO

有机和无机  $\text{NO}_3^-$  均可通过增加 NO 含量,激活 sGC-cGMP-PKG 信号通路。然而,一项关于有机  $\text{NO}_3^-$  (单硝酸异山梨酯)治疗 HFpEF 的多中心随机对照试验<sup>[23]</sup>显示,有机  $\text{NO}_3^-$  不能改善患者的运动能力和生活质量,也不能降低 N 末端脑钠肽前体水平。并且长期使用有机  $\text{NO}_3^-$  会诱导药物耐受,以及存在低血压和头痛等副作用。因此无机  $\text{NO}_3^-$  作为 HFpEF 的潜在疗法逐渐引起研究者的重视。相关研究<sup>[24]</sup>表明,无机  $\text{NO}_3^-$  或  $\text{NO}_2^-$  可改善 HFpEF 患者运动能力及生活质量,但也有文献<sup>[25]</sup>报道相反的结果。然而考虑到以上关于无机  $\text{NO}_3^-$  或  $\text{NO}_2^-$  的试验样本量较小,且结果存在争议,因此后期可进行更大样本的研究以探索其疗效。

#### 2.3.2 刺激 sGC

sGC 激动剂不依赖于 NO 直接激活 sGC,增强下游 cGMP 信号。根据其起效方式可分为 sGC 刺激剂及 sGC 激活剂,其中 sGC 刺激剂能活化正常状态的 sGC,并增强 sGC 对 NO 的敏感度;而 sGC 激活剂则能活化被氧化或辅基缺失的 sGC,尤其在氧化应激或内皮功能障碍的情况下作用增强。但相关的多中心临床研究<sup>[26-27]</sup>显示, sGC 刺激剂维利西呱及 pralicicuat 不能改善 HFpEF 患者的生活质量及运动能力。而

sGC 激活剂在 HFpEF 中的运用尚处于临床前研究阶段。Kolijn 等<sup>[28]</sup>发现 sGC 激活剂通过抑制炎症和氧化应激,改善 sGC-cGMP-PKG 信号传导,抑制心肌细胞肥大及降低舒张期  $F_{\text{被动}}$ ,进而改善高血压大鼠左心室的舒张功能。表明 sGC 激活剂是防治 HFpEF 的潜在选择,值得进一步探索。

### 2.3.3 抑制磷酸二酯酶

磷酸二酯酶 V 型 (phosphodiesterase type 5, PDE5) 能分解 cGMP,抵消 cGMP-PKG 信号传导,因此抑制 PDE5 是刺激 cGMP-PKG 信号的另一种方法。目前 3 种 PDE5 抑制剂(西地那非、他达拉非和伐地那非)主要用于勃起功能障碍和肺动脉高压,尚无一种药物被批准用于心衰。尽管临床前实验<sup>[29]</sup>证实西地那非可改善合并严重高血压和代谢综合征 HFpEF 大鼠的左心室僵硬和运动能力。但在既往相关临床研究<sup>[30]</sup>中,西地那非不能改善 HFpEF 患者运动能力及临床状态。并且相关研究<sup>[31]</sup>证实,西地那非可能会引起 HFpEF 患者线粒体功能障碍和内质网应激,导致与肾

脏及心血管系统疾病相关的不良代谢产物增加,可见抑制 PDE5 可能不是防治 HFpEF 的理想靶点。

### 2.4 抑制 TGF- $\beta$ 系统信号传导

抑制 TGF- $\beta_1$  系统信号传导可减少胶原蛋白的产生或阻碍胶原蛋白的交联,从而防止心肌细胞外基质沉积,有可能成为防治心肌纤维化的主要方法。前期大量临床前试验证明了这一点(见表 1)。然而 TGF- $\beta_1$  信号传导具有多样性、多效性和交错性,限制了调控 TGF- $\beta_1$  信号系统的治疗方法向具体临床运用的转化,因此目前尚无药物被批准用于改善 HFpEF 患者的心肌纤维化。然而 2021 年 Lewis 等<sup>[32]</sup>公布的一项 II 期随机对照试验表明,TGF- $\beta_1$  抑制剂吡非尼酮可促使存在心肌纤维化的心衰患者(左室射血分数  $\geq 45\%$ )的心肌细胞外体积减小和 N 末端脑钠肽前体水平下降。虽然该研究存在样本量较小及纳入样本年龄较大等缺陷,但其结果提示,吡非尼酮可改善 HFpEF 患者的心肌纤维化,值得进一步研究。

表 1 抑制 TGF- $\beta_1$  系统信号传导治疗心肌纤维化的相关靶点及制剂

靶点	制剂	机制
Smad 依赖性途径		
抑制 TGF- $\beta_1$	吡非尼酮	通过抑制 TGF- $\beta_1$ 的合成和分泌,缓解心肌纤维化
抑制 ALK5	SM16	通过抑制 ALK5,减弱 Smad2 磷酸化效应,防止心肌纤维化
	serelaxin	通过抑制 ALK5-Smad2/3 信号通路,减少胶原蛋白的产生
抑制 T $\beta$ R II	阿匹莫德	通过抑制 T $\beta$ R II,缓解心肌纤维化
抑制 Smad	SIS3	通过抑制 Smad3 的活化及防止相关蛋白酶降解 Smad7,防止心肌纤维化
抑制 TGF- $\beta$ -Smad	骨髓间充质干细胞	通过抑制 TGF- $\beta_1$ -Smad 信号通路,减轻心肌纤维化
	前列地尔	通过抑制 TGF- $\beta_1$ -Smad2 信号通路及其相关分子的表达,抑制心肌纤维化
Smad 非依赖性途径		
抑制 TAK1	双特异性 MAPK 磷酸酶 14、26	二者均通过抑制 TAK1-p38 MAPK/JNK1/2 信号轴,防止心肌纤维化和功能障碍
抑制 ERK	康乐新	通过抑制 TGF- $\beta_1$ -ERK1/2 信号通路,改善心肌纤维化及功能障碍
抑制 p38 MAPK	马来酸阿塞那平	通过下调 TGF- $\beta_1$ -MAPK 信号通路,抑制血管紧张素 II 诱导的心脏成纤维细胞发生增殖或活化,从而抑制心肌纤维化
Smad 依赖和非依赖性途径		
姜黄素		通过抑制 TGF- $\beta_1$ -Smad2/3 信号轴及增加 Smad7 表达,调控经典 Smad 信号传导;并且阻断非经典 p38 MAPK 通路,抑制心脏胶原蛋白的合成
淫羊藿苷 II		抑制 TGF- $\beta_1$ -Smad2/3 和 TGF- $\beta_1$ -p38 MAPK 信号通路,并且诱导蛋白酶/抗蛋白酶平衡转向基质降解表型,从而改善心肌纤维化

### 2.5 改善 CMD

改善 CMD 能抑制 HFpEF 的各种病理生理改变,然而 CMD 诱导 HFpEF 的发生机制尚未明确,致使针对性改善 CMD 治疗 HFpEF 的相关研究尚缺乏。尽管 2020 年 ESC 大会指出有机  $\text{NO}_3^-$ 、RAAS 抑制剂及他汀类药物等可能对改善 CMD 有益,但以上药物除了他汀类药物外,其他药物在 HFpEF 的治疗中均显示阴性结果<sup>[33]</sup>。既往的临床研究<sup>[34]</sup>证实,他汀类药物可降低

HFpEF 患者的死亡率,尤其对于无心外膜冠状动脉阻塞性疾病的 HFpEF 患者。可见他汀类药物可作为改善 CMD 的辅助药物,适当地运用于 HFpEF 的治疗中。

### 3 小结

综上所述,尽管 HFpEF 的病理生理机制复杂,但合并症诱导的全身炎症是驱动 HFpEF 患者发生左心室不良重塑及舒张功能障碍的关键原因。然而在这种疾病模式中,HFpEF 的进展是以多种合并症为前

提,以全身慢性炎症状态为驱动因素,并且涉及多种分子通路,致使当前针对性的治疗方法并未取得突破性进展。虽然抗炎、抗纤维化以及改善 CMD 似乎在一定程度上可延缓病程,但并不能改善患者的心衰结局。因此在未来 HFpEF 的治疗中,不仅要重视寻找能阻断炎症驱动 HFpEF 病理生理改变的治疗方法,也应重视对合并症进行治疗,通过加强运动训练,使用如沙库巴曲/缬沙坦、他汀类药物和恩格列净等目前证实能改善患者预后的药物进行辅助治疗。

### 参考文献

- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1421-1434.
- [2] Samson R, le Jemtel TH. Therapeutic stalemate in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(12):e021120.
- [3] Shah SJ, Borlaug BA, Kitman DW, 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.
- [4] Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(4):312-324.
- [5] Ahmad A, Riaz Z, Sattar MA, et al. Effect of gasotransmitters treatment on expression of hypertension, vascular and cardiac remodeling and hypertensive nephropathy genes in left ventricular hypertrophy [J]. *Gene*, 2020, 737:144479.
- [6] Zhao W, Chen Y, Yang W, et al. Effects of cardiomyocyte-specific deletion of STAT3—A murine model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:613123.
- [7] DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(4):328-340.
- [8] Zhang X, Zheng C, Gao Z, et al. PKM2 promotes angiotensin-II-induced cardiac remodelling by activating TGF- $\beta$ /Smad2/3 and Jak2/Stat3 pathways through oxidative stress [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22):10711-10723.
- [9] Parichatanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, et al. Therapeutic targets for the treatment of cardiac fibrosis and cancer: focusing on TGF- $\beta$  signaling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:34.
- [10] Tan W, Li X, Zheng S, et al. A porcine model of heart failure with preserved ejection fraction induced by chronic pressure overload characterized by cardiac fibrosis and remodeling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:677727.
- [11] Roy C, Slimani A, de Meester C, et al. Associations and prognostic significance of diffuse myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):55.
- [12] Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(10):1130-1143.
- [13] Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3):432-441.
- [14] Wei J, Nelson MD, Sharif B, et al. Why do we care about coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: addressing knowledge gaps for evidence-based guidelines [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(37):3451-3453.
- [15] Konerman MC, Greenberg JC, Kolias TJ, et al. Reduced myocardial flow reserve is associated with diastolic dysfunction and decreased left atrial strain in patients with normal ejection fraction and epicardial perfusion [J]. *J Card Fail*, 2018, 24(2):90-100.
- [16] van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8):e005036.
- [17] Zheng ZH, Zeng X, Nie XY, et al. Interleukin-1 blockade treatment decreasing cardiovascular risk [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(10):942-951.
- [18] Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):495-507.
- [19] Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial [J]. *Circulation*, 2021, 144(16):1284-1294.
- [20] Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Hypertension*, 2020, 75(1):23-32.
- [21] Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(8):1522-1545.
- [22] Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2):116-129.
- [23] Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(24):2314-2324.
- [24] Zamani P, Tan V, Soto-Calderon H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inorganic nitrate in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Res*, 2017, 120(7):1151-1161.
- [25] Gui Y, Chen J, Hu J, et al. Efficacy and safety of inorganic nitrate versus placebo treatment in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(4):503-513.
- [26] Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1512-1521.
- [27] Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of praliquat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1522-1531.
- [28] Kolijn D, Kovács Á, Herwig M, et al. Enhanced cardiomyocyte function in hypertensive rats with diastolic dysfunction and human heart failure patients after acute treatment with soluble guanylyl cyclase (sGC) activator [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:345.
- [29] Leite S, Moreira-Costa L, Cerqueira R, et al. Chronic sildenafil therapy in the ZSF1 obese rat model of metabolic syndrome and heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(6):690-701.
- [30] Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, et al. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):533-541.
- [31] Wang H, Anstrom K, Ilkayeva O, et al. Sildenafil treatment in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(8):896-901.
- [32] Lewis GA, Dodd S, Clayton D, et al. Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1477-1482.
- [33] Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease' [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):741-755.
- [34] Marume K, Takashio S, Nagai T, et al. Effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction without coronary artery disease—Report from the JASPER study [J]. *Circ J*, 2019, 83(2):357-367.