

射血分数保留的心力衰竭的药物治疗新进展

高鑫¹ 王仲朝²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西省心血管病医院, 山西 太原 030024)

【摘要】射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)具有较高的发病率与死亡率,在心力衰竭中的占比日益增加,成为现在研究的重点。目前 HFpEF 的治疗尚无公认有效的方法,许多能改善射血分数降低的心力衰竭患者预后的药物却未能使 HFpEF 患者获益。HFpEF 具有复杂的病理生理学机制,近期研究表明,针对炎症反应、心肌纤维化、NO-sGC-cGMP 通路、能量代谢以及心肌收缩力等治疗靶点的药物已取得了一定进展,现对此进行综述,以期 HFpEF 患者的治疗提供更多策略。

【关键词】射血分数保留的心力衰竭;药物治疗;治疗靶点

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.10.005

Drug Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

GAO Xin¹, WANG Zhongchao²

(1. *Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China*; 2. *Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi, China*)

【Abstract】 Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), with its high morbidity and mortality, is an increasing proportion of heart failure patients and has become the focus of research. Currently, there is no recognized effective treatment for HFpEF, and many drugs that can improve the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction have failed to benefit patients with HFpEF. HFpEF has a complex pathophysiological mechanism. Recent studies have shown that drugs targeting inflammatory responses, myocardial fibrosis, NO-sGC-cGMP signaling pathway, energy metabolism, and myocardial contractile force have made some progress. This review aims to provide more strategies for the treatment of patients with HFpEF.

【Key words】 Heart failure with preserved ejection fraction; Drug therapy; Therapeutic target

射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)目前占心力衰竭(heart failure, HF)患者的 50%,并且每年增长 1%,5 年生存率为 35%,比大多数癌症都差,具有较高的发病率与死亡率,生活质量低,预后差,成为现在研究的重点^[1]。不同于射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的相关研究已较为透彻, HFpEF 的治疗仍处于一个探索的阶段。多项临床试验已表明传统的治疗药物包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker, ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、地高辛等治疗 HFpEF 仅可以改善症状,但不能改善预后。HFpEF 具有复杂的病理生理学机制,炎症反应状态和心肌纤维化导致左心室舒张功能障碍和心室重塑是 HFpEF 的发病特点,作用于 NO-sGC-cGMP 通路的药物可改善心肌和血管功能,减缓心室重塑,心肌

细胞能量代谢紊乱导致心肌收缩力减弱,心脏结构异常,引起心室重塑,进而导致 HF 的发生,一些增加心肌收缩力的药物可通过逆转心室重塑用于 HFpEF 的治疗。基于以上靶点的治疗药物正在研究中,已取得了一定进展。现对这些药物的治疗进展进行简要综述。

1 炎症反应

炎症因素在 HFpEF 的发生发展中起重要作用。炎症细胞因子调节所有心肌细胞的功能和表型,使其收缩能力减弱,导致心室的不良重塑以及发生收缩和舒张功能障碍,导致 HF 的发生^[2]。在炎症中起重要作用的一个关键性物质是白细胞介素(interleukin, IL)-1。有研究^[3]得出缺乏 IL-1 受体 I 型、对 IL-1 无反应的基因修饰小鼠免受衰老相关的左心室肥厚、纤维化和舒张功能障碍的影响,由此可支持 IL-1 在衰老相关 HFpEF 的病理生理学中的核心作用。van Tassell 等^[4]就 IL-1 抑制剂阿那白滞素对于 HFpEF 的治疗效

果进行了一项研究,结果显示接受阿那白滞素治疗后未能改善峰值氧浓度和通气效率,但是降低了 HFpEF 患者的 C 反应蛋白和 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平。这表示 IL-1 抑制剂对于 HFpEF 治疗的有效性,还需要更多、更大样本量的试验来证明这个结论。

IL-6 是一种多功能促炎细胞因子,可介导免疫和炎症反应。Chia 等^[5]进行了一项病例队列研究,结果显示 IL-6 与新发 HFpEF 相关,与潜在混杂因素无关。这表明 IL-6 可能是预防 HFpEF 的新治疗靶点。

间充质干细胞通过调节免疫反应,使细胞再生以及组织、血管修复,改善血管生成并减少纤维化,并可以下调促炎性因子对抗全身性炎症反应,改善舒张功能障碍并改善预后,用于治疗 HFpEF^[6]。Frjak 等^[7]发表了干细胞疗法在 HFpEF 患者中应用的第一个研究,选取了 30 例患者接受了为期 6 个月的 HFpEF 标准药物治疗,将 CD34⁺ 细胞经心内膜注射到舒张功能障碍区域,结果显示细胞疗法为 HFpEF 患者带来了显著改善,表现为 NT-proBNP 水平下降和 6 分钟步行距离的改善。在超声心动图上,观察到 E/e' 比率和注射干细胞的心肌节段的局部收缩应变有所改善。尽管该试验证明了干细胞疗法用于治疗 HFpEF 患者的可行性,但是未设置对照组,并且 HFpEF 患者通常年龄较大且存在多种合并症,使干细胞数量减少和细胞活力受损,自体细胞疗法对这些患者群体的影响可能有限。

2 心肌纤维化

抗纤维化药物吡非尼酮现已用于治疗肺纤维化。心肌纤维化和肺纤维化具有一些共同特征和分子介质,其中转化生长因子- β 和血管紧张素 II 是主要的调节因子,心肌纤维化可能与肺纤维化发生机制重叠。吡非尼酮已在心肌纤维化动物模型中进行测试,发现可有效减少心室重塑,改善心肌纤维化^[8]。吡非尼酮可在一定程度上改善 HF 患者的生活质量及生存周期,为 HFpEF 患者的治疗提供了新思路。对于抗纤维化药物治疗 HFpEF 是否有效和安全进行了一项 PIRouETTE 试验^[9],结果显示应用吡非尼酮患者细胞外体积减小,证明了吡非尼酮改善心肌纤维化的事实依据。但是这个试验样本量小,还需要更多足够样本量的研究来获得证据。

生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)受体激动剂增加了心脏成纤维细胞的环磷酸腺苷,可减少心肌纤维化、心肌细胞肥大,可预防和逆转舒张功能障碍。有研究发现 GHRH 受体信号通路是一种新的分子靶点,可通过靶向磷酸化和

纤维化来抵消功能失调的心肌细胞松弛。因此,用有效地合成 GHRH 受体激动剂激活 GHRH 受体可能提供一种新的治疗方法来管理与 HFpEF 综合征相关的心肌改变^[10]。

松弛素 2 有抑制心肌肥厚、保护心肌、抗纤维化作用,较高的松弛素 2 循环水平与左心室重塑、充血和不良预后相关^[11]。松弛素 2 在 HFpEF 的治疗中有着潜在价值,但相关研究还较少,希望有更多的研究来证明。

3 NO-sGC-cGMP 通路

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种重要的生理递质,起着细胞间和细胞内信使的作用,NO 可以与其受体结合并促进 sGC-cGMP-PKG 通路的活性,进而发挥血管舒张、抗炎、抗增殖和抗纤维化等作用。亚硝酸盐可以提供 NO,增加 NO 的生物利用度。有研究^[12]表明亚硝酸盐有利于减轻 HFpEF 患者在运动过程中发生的血流动力学紊乱,但 INDIE-HFpEF 研究^[13]表明吸入无机亚硝酸盐并未显著改善 HFpEF 患者的运动能力。《2022 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》^[14]对于亚硝酸盐治疗 HFpEF 不推荐。

鸟苷酸环化酶催化鸟苷三磷酸向环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的转变,可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)激动剂可以不依赖 NO 的结合位点直接刺激 sGC,有望成为 HFpEF 的一个有前途的治疗靶点。SOCRATES-PRESERVED 研究^[15]发现 HFpEF 患者应用维立西呱耐受性良好,生活质量和健康状况有所改善,但未改变 NT-proBNP 水平和左心房容积。VITALITY-HFpEF 试验^[16]得出不同结论,在 HFpEF 患者中应用维立西呱并没有改善堪萨斯城心肌病患者生活质量量表的身体限制评分。维立西呱对于 HFpEF 患者治疗是否可行,还需更多的研究来探索。DILATE-1 研究^[17]与 DYNAMIC 研究^[18]评估了利奥西呱在 HFpEF 合并肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)患者中的疗效,结果显示利奥西呱的耐受性良好,可以增加心输出量,降低收缩压和右心室舒张末期容积,但对平均动脉压没有影响。利奥西呱对于大多数 PH-HFpEF 患者是安全的,但临床症状未得到进一步的改善,它是否会影响 HFpEF 的发病率和死亡率,需要进一步研究。

磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)催化 cGMP 的降解,通过抑制 PDE,增加细胞内 cGMP 的水平从而有助于减轻 NO-sGC 信号缺陷。多项研究^[14,19-20]否定了 PDE-5 抑制剂对于 HFpEF 的有益作用,新指南对于 PDE-5 抑制剂治疗 HFpEF 不推荐。

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin

receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) 沙库巴曲缬沙坦抑制脑啡肽酶, 阻断血管紧张素 II 受体 1, 通过激活利尿肽来恢复 HFpEF 患者心肌细胞中的 cGMP-PKG 信号通路, 抑制血管收缩改善心室重塑, 显著降低 HF 住院和心血管死亡风险。PARAGON-HF 研究^[21]表明在 HFpEF 患者中 ARNI 并未显著降低 HF 总住院率和心血管原因死亡率。这似乎否定了 ARNI 对 HFpEF 患者的治疗有效性, 但是在预先设定的 2 个亚组分析(射血分数 $\leq 57\%$ 和女性患者)中有较大的获益, 近期因 HF 住院的患者有更多获益。最近有研究^[22]表明 ARNI 可以增加 HFpEF 患者的左心房容积指数, 改善心血管风险标志物, 但是该研究存在一定的局限性, 纳入研究的患者失访较多, 且随访时间与新型冠状病毒大流行重叠, 可能影响结果的准确性。新指南^[14]中提出对于部分 HFpEF 患者可考虑应用 ARNI 以降低住院风险(IIb 类推荐)。

4 能量代谢

铁是线粒体正常功能的重要组成部分, 铁缺乏(iron deficiency, ID) 导致能量代谢改变, 导致心脏增大、心室肥厚、舒张功能障碍和进行性心肌纤维化, 是 HFpEF 患者的常见合并症, 多项研究已经发现 ID 使 HFpEF 患者运动能力下降和生活质量变差。细胞内铁恢复可能会逆转 ID 对心肌细胞及其收缩力的负面影响, 补铁治疗可显著改善 HFpEF 患者的心脏功能状态^[23]。但是以上研究存在样本量小、未进行随机分组等问题, 需要对更多患者进一步研究, 以更好地阐明 HFpEF 患者补铁治疗的可能性。

辅酶 Q10 参与线粒体的呼吸链过程, 促进腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP) 的产生, 具有抗氧化性, 广泛用于心血管疾病。但是在两项关于辅酶 Q10 治疗 HFpEF 患者的研究^[24-25]中, 发现其并未影响舒张功能、超声心动图指标和 NT-proBNP 水平。辅酶 Q10 用于治疗 HFpEF 并未取得疗效, 暂不推荐应用。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 耗尽是 HFpEF 的核心特征, NAD 的氧化形式(NAD^+) 和还原形式(NADH) 控制细胞的生物能量学、底物代谢、线粒体生物合成和动力学过程。有研究^[26]发现 HFpEF 患者摄入 NAD^+ 前体可以降低血压和降低心脏死亡风险, NAD^+ 前体(尤其是烟酰胺) 可以作为治疗 HFpEF 的潜在治疗剂。

曲美他嗪是一种新陈代谢调节药物, 通过抑制心肌脂肪酸 β 氧化的过程, 增强葡萄糖氧化发挥作用。一项 DoPING-HFpEF 研究^[27] 正评估曲美他嗪对 HFpEF 患者舒张功能和心肌能量状态的影响, 期待结果。

在猪肺静脉高压模型中, 发现一些小分子物质(如 Rho 激酶抑制剂) 为对抗 PH-HF 患者的肺血管重塑提供了新的治疗靶点^[28]。Rho 激酶抑制剂通过竞争 Rho 激酶催化结构域的 ATP 结合位点与 ATP 结合来阻断 Rho 激酶的活性, 抑制 Rho 激酶对血管平滑肌细胞的增殖、迁移和收缩作用, 在舒张肺血管系统中起重要作用。有研究^[29]发现 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可改善 PH-HFpEF 患者的左心室血流动力学, 法舒地尔可能是对 PH-HFpEF 患者很有前途的靶向药物。

5 心肌收缩力

左西孟旦与肌钙蛋白结合来增加心肌收缩力。长期服用左西孟旦可以通过激活连接蛋白 43 介导的线粒体保护和连续的心肌细胞铁死亡抑制, 使患有代谢综合征的 HFpEF 小鼠模型的心脏功能受益^[30]。左西孟旦输注 24 h 可显著降低 PH-HFpEF 患者运动期间的肺毛细血管楔压和中心静脉压, 增加 6 分钟步行距离^[31]。该研究有一定的局限性, 样本量小, 并且不能排除剂量依赖性。

肌球蛋白激活剂 omecamtiv mecarbil(OM) 可在不影响心肌耗氧量或心肌细胞内钙浓度的情况下增加心肌收缩力, 用于 HF 的治疗。一项评估 OM 对 HFrEF 预后的 GALACTIC-HF 试验^[32-33] 发现 OM 与 HF 事件或心血管原因死亡复合事件的发生率较低有关, 并且这些益处在线基线 NT-proBNP 水平较高的患者中更大。对于 HFpEF 患者使用 OM 是否获益, 还需要进一步研究明确。

肌浆网/内质网钙离子 ATP 酶 2a (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase type 2a, SERCA2a) 作为钙转运的关键酶, 影响着心肌收缩过程, 是治疗 HF 的有效靶点。一些药物和基因治疗等方法通过干预磷蛋白或肌脂蛋白表达, 影响 SERCA2a 翻译后修饰、激素水平和相关转录因子表达, 进而增加 SERCA2a 含量或活性来治疗 HF。但有研究^[34-35]发现 SERCA2a 并不能改善 HF 患者的预后。一项研究^[36]旨在调查 SERCA2a 对 HFpEF 患者在运动过程中的运动功能和血流动力学功能的影响, 结果显示较高剂量的 SERCA2a 可能更有效地降低 HFpEF 患者运动期间的肺毛细血管楔压。SERCA2a 相关基因疗法或许为 HFpEF 患者的治疗提供了新靶点, 其有效性和安全性还需要更多的研究来证明。

6 其他

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 是一种新型降血糖药, 现在发现其对 HF 亦有明确的临床试验效果。SGLT2i 治疗 HF 的机制尚未完全明确, 可能是上述机

制综合作用的结果。SGLT2i 通过激活抗炎及抗氧化途径,降低心肌细胞的炎症和氧化应激水平,复活 NO-sGC-cGMP 通路,抑制心肌纤维化,从而延缓心室重塑。SGLT2i 改善心脏能量代谢,以及抑制 Na⁺-H⁺ 交换体的活性,增加心肌收缩力,用于 HFpEF 患者的治疗。此外,SGLT2i 对 HF 有益其他可能的机制包括:利尿、降压、控制血糖、减轻体重、增加红细胞质量和血细胞比容等^[37]。SGLT2i 治疗 HFpEF 的临床研究已取得了一定进展。EMPEROR-Preserved 试验^[38] 结果显示恩格列净可减少 HFpEF 患者因血管死亡或因 HF 住院复合事件、因 HF 住院的总数,降低心血管死亡发生率,这是第一个显著改善 HFpEF 患者预后的药物,

为 HFpEF 无药可用的处境填补了空缺。有关达格列净的 DELIVER 试验^[39]、索格列净的 SOLOIST-WHF 试验^[40]、埃格列净的 VERTIS-CV 试验^[41] 均表明 SGLT2i 可有效减少 HFpEF 患者的心血管死亡和降低 HF 住院率,打开了 HFpEF 治疗的新视野。CANONICAL 研究^[42] 发现在患有 HFpEF 的 2 型糖尿病患者中,卡格列净治疗降低了体重,但并未显著降低血浆脑利尿肽浓度。需要进一步的大规模随机研究来总结卡格列净对患有 HFpEF 的 2 型糖尿病患者的有益作用。这些关于 SGLT2i 的临床研究,为 HFpEF 的治疗提供新的选择。HFpEF 新指南^[14] 对 SGLT2i 的推荐级别是 II a 类,被视为最佳治疗药物,见表 1。

表 1 HFpEF 的药物治疗新进展

作用机制	位点	相关药物
炎症反应	IL-1、IL-6、间充质干细胞	IL-1 抑制剂阿那白滞素
心肌纤维化	转化生长因子-β、血管紧张素 II、环磷酸腺苷	抗纤维化药物吡非尼酮、GHRH 受体激动剂、松弛素 2
NO-sGC-cGMP 通路	NO、sGC、cGMP、PDE、血管紧张素 II 受体 1	亚硝酸盐、sGC 激动剂维立西呱和利奥西呱、PDE-5 抑制剂、ARNI 沙库巴曲缬沙坦
能量代谢	ATP、NAD、脂肪酸 β 氧化、Rho 激酶	铁、辅酶 Q10、NAD ⁺ 前体烟酰胺、曲美他嗪、Rho 激酶抑制剂法舒地尔
心肌收缩力	肌钙蛋白、肌球蛋白、SERCA2a	左西孟旦、OM
其他	多位点	SGLT2i 恩格列净、达格列净、索格列净、埃格列净、卡格列净

7 总结

目前对于 HFpEF 的病理生理学理解还不够深入,SGLT2i 和 ARNI 治疗 HFpEF 的临床研究结果改写了没有药物能够改善 HFpEF 远期预后的历史。但是,迄今为止药物干预对 HFpEF 患者缺乏令人信服的长期疗效。在 HFpEF 患者中对炎症反应、心肌纤维化、NO-sGC-cGMP 通路、能量代谢、心肌收缩力等治疗靶点的药物已经在过去的试验中验证了疗效,但是存在各种问题,包括没有临床研究、样本量小、存在选择偏倚、不同试验取得不同的结果等问题,需要多中心、大样本的研究来证明其有效性和安全性。针对这些治疗靶点,或许可以找到对 HFpEF 患者长期有效的治疗策略,为 HFpEF 的治疗开辟新道路。

参考文献

[1] 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.

[2] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6):849-863.

[3] Narayan P, Trikantopoulos E, Mezzaroma E, et al. The interleukin-1 receptor type I promotes the development of aging-associated cardiomyopathy in mice [J]. *Cytokine*, 2022, 151:155811.

[4] 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.

[5] Chia YC, Kiener LM, van Hassel G, et al. Interleukin 6 and development of heart failure with preserved ejection fraction in the general population [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11):e018549.

[6] Domaszek O, Skwarek A, Wojciechowska M. In search of the holy grail: stem cell therapy as a novel treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4903.

[7] Frljak S, Poglajen G, Vrtovec B. Cell therapy in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Card Fail Rev*, 2022, 8:e08.

[8] Graziani F, Varone F, Crea F, et al. Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(10):1385-1391.

[9] 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.

[10] Dulce RA, Kanashiro-Takeuchi RM, Takeuchi LM, et al. Synthetic growth hormone-releasing hormone agonist ameliorates the myocardial pathophysiology characteristic of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18):3586-3601.

[11] Pintalhão M, Vasques-Nóvoa F, Couto-Viana B, et al. Relaxin-2, pathophysiological insights and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the NETDiamond cohort [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 365:87-90.

[12] Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. Sodium nitrite improves exercise hemodynamics and ventricular performance in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15):1672-1682.

[13] Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved

- ejection fraction; the INDIE-HFpEF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(17):1764-1773.
- [14] Writing Committee Members, ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure [J]. *J Card Fail*, 2022, 28(5):e1-e167.
- [15] Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. 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 [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15):1119-1127.
- [16] 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.
- [17] Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study [J]. *Chest*, 2014, 146(5):1274-1285.
- [18] Dachs TM, Duca F, Rettl R, et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemoDYNAMIC trial [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(36):3402-3413.
- [19] Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(12):1268-1277.
- [20] Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38):2565-2573.
- [21] 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.
- [22] Ledwidge M, Dodd JD, Ryan F, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs valsartan on left atrial volume in patients with pre-heart failure with preserved ejection fraction: the PARABLE randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(4):366-375.
- [23] Mollace A, Macrì R, Mollace R, et al. Effect of ferric carboxymaltose supplementation in patients with heart failure with preserved ejection fraction: role of attenuated oxidative stress and improved endothelial function [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23):5057.
- [24] Sobirin MA, Herry Y, Sofia SN, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Drug Discov Ther*, 2019, 13(1):38-46.
- [25] Samuel TY, Hasin T, Gotsman I, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Drugs R D*, 2022, 22(1):25-33.
- [26] Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Koser F, et al. Nicotinamide for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(580):eabd7064.
- [27] van de Bovenkamp AA, Bakermans AJ, Allaart CP, et al. Trimetazidine as a Performance-enhancing drug in heart failure with preserved ejection fraction (DoPING-HFpEF): rationale and design of a placebo-controlled cross-over intervention study [J]. *Neth Heart J*, 2020, 28(6):312-319.
- [28] Fayyaz AU, Sabbah MS, Dasari S, et al. Histologic and proteomic remodeling of the pulmonary veins and arteries in a porcine model of chronic pulmonary venous hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(1):268-282.
- [29] Zhang X, Zhang X, Wang S, et al. Effects of fasudil on patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular heart failure with preserved ejection fraction: a prospective intervention study [J]. *Can Respir J*, 2018, 2018:3148259.
- [30] Zhang LL, Chen GH, Tang RJ, et al. Levosimendan reverses cardiac malfunction and cardiomyocyte ferroptosis during heart failure with preserved ejection fraction via connexin 43 signaling activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023. DOI:10.1007/s10557-023-07441-4.
- [31] Burkhoff D, Borlaug BA, Shah SJ, et al. Levosimendan improves hemodynamics and exercise tolerance in PH-HFpEF: results of the randomized placebo-controlled HELP trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(5):360-370.
- [32] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):2160-2171.
- [33] Docherty KF, McMurray JJV, Claggett BL, et al. Efficacy of omecamtiv mecarbil in heart failure with reduced ejection fraction according to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level: insights from the GALACTIC-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(2):248-259.
- [34] 李红艳, 赵思涵, 王世华, 等. SERCA2a 在心力衰竭中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(2):171-174.
- [35] Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024):1178-1186.
- [36] Sarma S, MacNamara JP, Hieda M, et al. SERCA2a agonist effects on cardiac performance during exercise in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(7):760-771.
- [37] 廖玉华, 余森, 袁璟, 等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8):599-605.
- [38] Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1279-1287.
- [39] Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1217-1225.
- [40] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):117-128.
- [41] Cowart K, Carris NW. Evaluation of cardiovascular and renal outcomes with ertugliflozin: what is the VERdict from the VERTIS-CV trial? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(2):163-165.
- [42] Ueda T, Kasama S, Yamamoto M, et al. Effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes [J]. *Circ Rep*, 2021, 3(8):440-448.