

左心疾病相关性肺动脉高压临床研究进展

王单^{1,2} 陈玉成¹

(1. 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西空港医院心内科, 四川 成都 610200)

【摘要】 肺动脉高压是一大类进展性、致残率和致死率极高的疾病。左心疾病相关性肺动脉高压最为常见,其病情更重、预后更差、病死率更高,严重影响患者生活质量。目前该类肺动脉高压的流行病学数据不清楚、临床诊断标准不统一、病理生理机制不甚明确、分类方法存在争议、靶向药物治疗缺乏证据,国内外相关研究和治疗十分有限。现概述左心疾病相关性肺动脉高压的定义及分类、流行病学、病因及发病机制、病理生理机制,并详细阐述其诊断及特异性治疗的临床研究进展。

【关键词】 肺动脉高压;左心疾病;诊断;治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.009

Clinical Research Progress of Pulmonary Hypertension Associated with Left Heart Disease

WANG Dan^{1,2}, CHEN Yucheng¹

(1. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, West China (Airport) Hospital, Sichuan University, Chengdu 610200, Sichuan, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension is a major progressive, highly disabling and fatal disease. Pulmonary hypertension associated with left heart disease is the most common, with a more severe condition, poorer prognosis and higher mortality rate, seriously affecting the quality of life of patients. At present, the epidemiological data of this type of pulmonary hypertension is unclear, clinical diagnostic standards are not unified, pathological and physiological mechanisms are not clear, classification methods are controversial, and there is a lack of evidence for targeted drug therapy. The research and treatment at home and abroad are very limited. This paper reviews the definition, epidemiology, etiology, pathogenesis and pathophysiology of pulmonary hypertension associated with left heart disease, and elaborate the clinical research progress in its diagnosis and specific treatment.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Left heart disease; Diagnosis; Treatment

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是由不同病因及发病机制导致肺血管功能或结构改变,引起肺循环阻力和压力升高,导致右心衰竭甚至死亡^[1-2]。左心疾病相关性肺动脉高压(pulmonary hypertension associated with left heart disease, PH-LHD)是指由多种左心疾病(left heart disease, LHD)引起伴或不伴肺部血管重构的PH。《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]将PH分为5组,PH-LHD为第2组,也属于毛细血管后PH,最为常见。目前PH-LHD发病率更高、病情更重、运动耐量和预后更差、死亡率更高,但国内外有关PH-LHD的临床研究和治疗手段非常有限。现就PH-LHD的定义及分类、流行病学、病因及发病机制、病理生理机制做一概述,并详细阐述其诊断及治疗的临床研究进展。

1 PH-LHD的血流动力学定义及分类

PH-LHD是指在海平面、静息状态下经右心导管检查(right heart catheterization, RHC)测量平均肺动脉压 >20 mm Hg且肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP) >15 mm Hg(1 mm Hg $=0.133$ kPa),根据肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)分为单纯性毛细血管后PH(isolated postcapillary PH, Ipc-PH)($PVR \leq 2$ WU)以及合并毛细血管后和前PH(combined post- and pre-capillary PH, Cpc-PH)($PVR > 2$ WU)。舒张压梯度与PH-LHD的预测数据相互矛盾,不再用于区分Ipc-PH和Cpc-PH^[1]。2023年发布的《中国肺动脉高压诊治临床路径》^[3]也同样采纳了《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊断和治疗指南》中关于PH-LHD的定义。

基金项目:四川大学华西医院1·3·5项目高端人才支持计划(ZYGD22013)

通信作者:陈玉成, E-mail: chenycheng2003@163.com

2 PH-LHD 的流行病学特征

目前 PH-LHD 的流行病学数据仍不清楚。既往文献提示 PH-LHD 占有所有 PH 的 65% ~ 80%, LHD 患者中有 23% ~ 83% 合并 PH, 射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者中 PH 患病率为 40% ~ 75%, 射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者中 PH 患病率为 36% ~ 83%, 在 70% ~ 80% 严重症状性瓣膜病患者中存在 PH, 在等待心脏移植的慢性心力衰竭患者中, PH 患病率为 60%^[4]。

3 PH-LHD 的病因及发病机制

3.1 病因及 LHD 类型

PH-LHD 根据病因可分为 5 类: HFrEF、HFpEF、中间范围射血分数心力衰竭、左心瓣膜病和导致毛细血管后 PH 的先天/获得性心血管疾病, 最常见的病因为心力衰竭。HFrEF 包括缺血性心肌病和扩张型心肌病, HFpEF 包括高血压心脏病、肥厚型心肌病和限制型心肌病等。此外, PH-LHD 根据是否合并右心异常分为“左心表型”和“右心表型”^[5-7]。

3.2 发病机制

目前国内外关于 PH-LHD 的发病机制尚未完全明确, 细胞介导的肺血管收缩和重构的相关机制在疾病的发生发展中起重要作用^[8]。

3.2.1 血管收缩

白细胞介素-6、转化因子- β 和活性氧的增加以及 NO 和 O₂ 的缺乏刺激内皮细胞产生内皮素-1, 内皮素-1 增加、NO 利用率下降、利尿钠肽诱导肺血管舒张效应降低、炎症细胞以及神经源性或代谢因子浸润, 导致持续肺血管收缩。内皮细胞功能障碍使血管活性物质紊乱以及收缩和舒张因子失衡, 主要涉及内皮素、前列环素和 5 型磷酸二酯酶 3 种途径, 可溶性鸟苷酸环化酶、5-羟色胺和离子通道也参与了这一过程^[9-10]。

3.2.2 血管重构

肺血管壁增厚、纤维化、僵硬、管腔缩小、闭塞, 肺血管重构致肺血管顺应性下降, PVR 升高, PH 加重, 肺动脉重塑对血管扩张剂反应减弱甚至无反应是发病关键。目前血管重构机制的研究包括基因遗传 (KCNK3、NOS、BMP2 和 miR-206 等基因)、肥大细胞积聚、炎症因子、线粒体功能障碍和信号通路等, 氧化应激和右心室重塑与 PH-LHD 发展有关, Notch3 可作为 PH-LHD 候选治疗靶点, 而 miR-206 可作为 PH-LHD 的重要预测因子^[8,11]。

4 PH-LHD 的病理生理机制

PH-LHD 的病理生理过程如下: (1) 左心室充盈压升高反向传递到肺循环, 肺静脉回流受阻造成肺淤

血; (2) 左心房压力突然升高导致“肺泡-毛细血管应激衰竭”, 破坏内皮功能和肺泡-毛细血管屏障, 出现肺间质及肺泡水肿; (3) 肺小静脉和/或小动脉血管重构; (4) 右心室扩张/功能障碍; (5) 右心室-肺动脉耦合改变。因此, PH-LHD 的病理生理变化包含了血管—心脏—血流动力学 3 个方面^[8]。

Ipc-PH 为左心室压力增加引起的被动 PH, Cpc-PH 患者肺血管明显重构、肺动脉顺应性下降以及 PVR 明显升高。相比 Ipc-PH, Cpc-PH 的病理生理机制与动脉型 PH (pulmonary arterial hypertension, PAH) 更相似, Cpc-PH 预后更差, 死亡率更高, 因此区分 Ipc-PH 和 Cpc-PH 对治疗选择至关重要^[12]。

5 PH-LHD 的诊断策略

PH-LHD 的诊断及鉴别诊断仍具挑战性, 准确的诊断及亚组分型分类对后续治疗至关重要, 特别是 HFpEF 相关 PH 的诊疗, 目前诊断策略包括: (1) 在已确诊的 LHD 中尽早发现 PH 并考虑肺动脉收缩压和右心功能^[13]。(2) 进行诊断性检查检测 LHD 作为 PH 的潜在病因。对于 LHD 疑诊 PH, 超声心动图是筛查 PH-LHD 的首选方法; 心脏磁共振对右心功能的评估与 RHC 相比具有较高的一致性; RHC 仍是诊断 PH-LHD 和区分 Ipc-PH 和 Cpc-PH 的金标准。当左心疾病和容量状况得到优化时应评估 RHC 的适应证, 有创检查可能出现严重的并发症, 指南对 RHC 的建议是严格的。RHC 的适应证包括: (1) 疑似 PAH 或慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension, CTEPH); (2) LHD 合并重度 PH, 疑似 Cpc-PH 具有严重的毛细血管前成分, 对于表型分析和治疗决策更有益; (3) 晚期心力衰竭及心脏移植前评估^[1]。PH-LHD 的诊断流程如图 1。

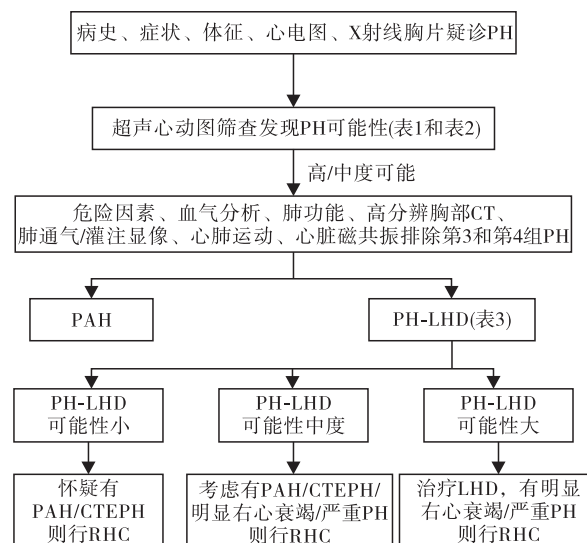


图1 PH-LHD 的诊断流程^[3,14]

表 1 超声心动图诊断 PH 的可能性^[2]

三尖瓣反流峰值流速/(m·s ⁻¹)	其他提示 PH 的超声心动图参数	PH 可能性
≤2.8 或测不出	无	低
≤2.8 或测不出	有	中
2.9~3.4	无	中
2.9~3.4	有	高
>3.4	不需要	高

表 2 其他提示 PH 的超声心动图参数^[1]

A. 心室	B. 肺动脉	C. 下腔静脉和右心房
右心室/左心室基底直径/面积比率 >1.0	右心室流出道加速时间 <105 ms 和/或收缩中期切迹	下腔静脉内径 >21 mm, 呼吸塌陷率减低(深 吸气时 <50% 或平静吸气时 <20%)
室间隔运动扁平(收缩期和/或舒张期偏心指数 >1.1)	舒张早期肺动脉反流速度 >2.2 m/s	右心房面积(收缩末期) >18 cm ²
三尖瓣环收缩期位移/肺动脉收缩压比值 < 0.55 mm/mm Hg	肺动脉内径 > 主动脉内径 肺动脉内径 >25 mm	

注:至少满足 A、B、C 三类指标中的两项,方可说明存在支持 PH 的超声心动图征象。

表型评估有助于确定 LHD(特别是 HFpEF)作为 PH 潜在病因的可能性,以及与毛细血管前 PH 或 PAH 合并症的区别(表 3)^[1,14]。诊断 HFpEF 的有效评分(HFA-PEFF 和 H2FPEF)有助于发现其作为 PH 的潜在病因,并确定是否存在 PAH 或 CTEPH 的危险因素^[15-16]。通过心脏磁共振得出的收缩期室间隔角度和超声心动图测量的右心室纵向应变可进行 PH-LHD 亚表型的无创区分^[17]。CT 衍生的校正肺通过时间可区分 PH-LHD 和无 PH 的 LHD 患者^[18],基于计算机断层摄影肺动脉造影的自动化 3D 容积法量化的左心房

体积可区别 PH-LHD 与其他 PH,诊断准确性良好^[19]。心脏磁共振校正肺通过时间在 Ipc-PH 和 Cpc-PH 间差异显著,且与 PVR 密切相关,可独立预测 Cpc-PH^[20]。肺血管造影可鉴别 Icp-PH 与 Cpc-PH 的肺血管重构差异,在核素灌注显像 Cpc-PH 的对比剂从静脉注射到肺脏内均匀分散时间明显长于 Ipc-PH。这些模式可帮助诊断和预测 PH-LHD 及分类。对于临床提示 LHD 且 PAWP≤15 mm Hg 的患者,液体负荷及运动试验可能提示 HFpEF,发现潜在 PH-LHD 的可能性。

表 3 患者表型和 LHD 作为 PH 病因的可能性^[1]

特征	PH-LHD 可能性小	PH-LHD 可能性中度	PH-LHD 可能性大
年龄/岁	<60	60~70	>70
肥胖、高血压、血脂异常、 糖耐量异常/糖尿病	无	1~2 个	>2 个
有已知的 LHD	无	有	有
既往心脏干预	无	无	有
心房颤动	无	阵发性	永久性/持续性
左心结构性心脏病	无	无	有
心电图	正常/右心室劳损	轻度 LVH	LBBB/LVH
心脏彩超	无 LA 扩张, E/e' <13	无 LA 扩张, 二尖瓣血流 <2 级	LA 扩张(LAVI >34 mL/m ²)、LVH、 二尖瓣血流量 >2 级
心肺运动试验	高 VE/VCO ₂ 斜率, 无 EOv	VE/VCO ₂ 斜率升高, EOv	VE/VCO ₂ 斜率轻度升高, EOv
心脏磁共振成像	左心无异常		LVH、LA 扩张(劳损或 LA/RA >1)

注:LA,左心房;E/e',二尖瓣早期流入速度与二尖瓣舒张早期速度之比;VE/VCO₂,通气量/二氧化碳排出量;EOv,运动振荡通气;LBBB,左束支传导阻滞;LVH,左心室肥大;LAVI,左心房容积指数;RA,右心房。

准确评估 PH-LHD 的右心功能对于早期诊断和治疗至关重要,并与生存相关^[21]。超声心动图可评估三尖瓣环收缩期位移、右心室面积变化分数、右心室游离壁应变、三尖瓣环收缩期峰值速度和右室射血分数等。心脏磁共振被认为是评估右心功能的金标准,可直接评估右心大小、心排血量、右心室质量、右心室收

缩末期容积、每搏指数、晚期钆增强和细胞外体积等。RHC 可直接测量右心房压力、PAP、PAWP 和心排血量,可评估右心室前负荷、后负荷、功能和肺动脉顺应性。

6 PH-LHD 的治疗

PH-LHD 主要是优化控制潜在的 LHD, Ipc-PH 在

优化治疗 LHD 后可得到显著改善,而对于 Cpc-PH, PVR 的显著升高可能是一个额外的治疗靶点。因此 PH-LHD 的治疗可分为原发 LHD 的治疗,以及针对 PH 的特异性治疗,然而目前并无公认的对于 PH-LHD 针对性的疗法^[7,22]。

6.1 原发病治疗

LHD 治疗需考虑患者的饮食、运动、康复计划、睡眠障碍、代谢综合征和其他心血管合并症的危险因素的管理、严格的体液管理(限盐和利尿)以及左心衰竭的药物治疗^[7,23]。还应考虑抗凝治疗、纠正心律失常及手术干预,如心脏瓣膜术、植入式肺动脉压监测、冠状动脉血运重建、起搏器治疗、人工心脏和心脏移植以及心房分流器。

6.2 靶向药物治疗

靶向药物包括内皮素受体拮抗剂、NO 通路相关药物、鸟苷酸环化酶激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物和前列环素受体激动剂^[1-2]。许多随机临床试验及荟萃分析^[24-26]探讨了靶向药物治疗 PH-LHD 的效果,然而大多数结果有争议,因此指南不建议 PH-LHD 患者常规使用靶向药物。

6.2.1 内皮素受体拮抗剂

既往多项研究均未能证明马西腾坦及波生坦对 PH-LHD 患者的治疗有益,目前仍无随机临床试验能证明内皮素受体拮抗剂治疗在 PH-LHD 的临床益处^[1,24]。

6.2.2 NO 通路中的吸入亚硝酸盐/硝酸盐

亚硝酸盐在实验模型和 PH-HFpEF 中降低肺动脉压以及改善血管重构和双心室功能方面有益。目前旨在研究无机亚硝酸盐对 PH-HFpEF 患者肺血流动力学和运动能力的临床疗效的 II 期临床试验正在进行中^[27]。

6.2.3 鸟苷酸环化酶激动剂

DYNAMIC 研究^[28]表明利奥西呱可改善心排血量和增加 6 分钟步行试验距离,降低 PVR,而 N 末端脑钠肽前体水平、运动能力和生活质量无变化,鸟苷酸环化酶激动剂可能是 PH-LHD 有希望的新疗法。

6.2.4 磷酸二酯酶抑制剂

一些小型研究显示,经西地那非治疗后,HFpEF 合并 Cpc-PH 患者的血流动力学、右心室功能和运动能力得到改善,而合并 Ipc-PH 表型未能产生疗效。SIOVAC 研究^[24]显示瓣膜性心脏病矫正后持续 PH 患者接受西地那非治疗临床结局更差。有研究表明西地那非在 PH-HFpEF 患者运动能力方面有积极效果,但 SiHF 研究^[29]显示西地那非并未改善 PH-HFpEF 患者的症状、生活质量或运动能力。西地那非治疗导致

了相互矛盾和不确定的数据,需更大规模、长时间的临床随机研究进一步验证。正在进行的 PASSION 研究^[13]评估了他达拉非在 HFpEF 和 Cpc-PH 患者预后方面的潜在疗效。

6.2.5 前列环素类似物和前列环素受体激动剂

有关依前列醇的研究因与步行距离、生活质量或疾病的改善无关,与死亡风险的增加有关,故提前终止。虽然有动物实验提示曲前列尼尔对轻度代谢综合征相关的 PH-HFpEF 治疗可降低血糖和肺动脉压力,但在 PH-HFpEF 患者中是否有效尚不明确^[30]。

6.3 新疗法和靶点

雷诺嗪降低了 PH-HFpEF 患者的 PAWP 和平均肺动脉压,改善了心脏功能和运动耐量,左西孟旦可降低 PH-HFpEF 患者静息和运动 PAWP,增加 6 分钟步行试验距离,动物模型研究表明二甲双胍可减少炎症、延缓肺血管重构,改善 PH-LHD 患者预后^[24]。一项 2 期临床试验^[31]正在探索二甲双胍治疗 12 周对 PH-HFpEF 患者肺血流动力学和功能能力的影响。Chomette 等^[32]在 Cpc-PH 亚组中发现 BMPR2 基因错义变异体,索特西普(sotatercept)有望重新平衡抗增殖(BMPR2 介导)和促增殖(激活素受体 II A 介导)信号通路。最近 III 期 STELLAR 研究^[33]证明索特西普治疗 PH 有效,CADENCE 试验^[34]证明索特西普可降低 PVR,还将继续评估此药在 HFpEF 所致 Cpc-PH 患者中的疗效、安全性和耐受性。研究松弛素家族肽受体 1 激动剂在心衰衰竭合并 PH 患者中作用的 Re-PHIRE 试验也在进行中^[13]。

6.4 肺动脉去神经术

肺动脉去神经术(pulmonary artery denervation, PADN)使用射频消融来消除肺动脉压力感受器对压力的反应,旨在减少对肺血管的交感刺激^[35]。PADN 开启了全球 PH 器械治疗新纪元,多次被写入国内及欧美指南,随着相关研究的不断深入,证实 PADN 可抑制交感神经活性、增加心排血量、降低肺动脉压力、抑制肺动脉病理性重塑、改善患者运动耐力、心功能及预后,降低不良事件的发生^[36]。中国学者 PADN-5 研究^[37]显示,Cpc-PH 患者经 PADN 治疗后平均肺动脉压、N 末端脑钠肽前体水平和 PVR 有所下降,右心室功能和 6 分钟步行试验距离有所改善。3 年随访结果^[38]显示,Cpc-PH 患者经 PADN 治疗比对照组 3 年病死率、临床恶化总发生率低。一项使用 TIVUS™ 系统研究 PADN 对 Cpc-PH 患者血流动力学、运动耐量和健康相关生活质量的临床疗效和安全性的临床试验正在进行中^[39]。目前一项全国多中心、前瞻性、随机对照的 PADN 治疗 PH-LHD 的临床试验(PADN-HF-

PH 注册临床试验)进展顺利,多地完成首批患者入组,此研究将在更大范围以更丰富的患者数据为 PADN 治疗 PH-LHD 提供依据,为疾病的临床治疗困境带来新的解决手段。

7 结论与展望

PH-LHD 涉及左、右心系统及肺血管,病情复杂、发病率高、预后差、病死率高,严重影响患者生活质量及生命健康。PH-LHD 真实现状仍不明确,准确诊断及针对性治疗极具挑战,完善诊断流程、适当的右心评估、表型分类区分 Ipc-PH 和 Cpc-PH 至关重要。目前尚无公认的 PH-LHD 针对性疗法,指南不建议常规使用靶向药物,靶向药物治疗研究应注重 Cpc-PH,然而鸟苷酸环化酶激动剂、索特西普和 PADN 有望成为治疗 PH-LHD 患者的新疗法,但仍迫切需要针对不同类型 PH-LHD 患者的创新诊治手段。如今多项关于 PH-LHD 治疗的大规模临床试验已在开展^[40],有望提供新的证据及治疗方向,寻找新的靶点及其他新诊疗途径,以期改善病情,降低发病率及病死率。

参考文献

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (1): 2200879.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J].*中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11-51.
- [3] 国家心血管病中心肺动脉高压专科联盟,国家心血管病专家委员会右心与肺血管病专业委员会.中国肺动脉高压诊治临床路径[J].*中国循环杂志*, 2023, 38(7): 691-703.
- [4] Rao SD, Adusumalli S, Mazurek JA. Corrigendum to: pulmonary hypertension in heart failure patients [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 6: e30.
- [5] Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): 873-884.
- [6] Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiola T, et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(2): e019949.
- [7] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2022, 28(5): e1-e167.
- [8] Xiao M, Lai D, Yu Y, et al. Pathogenesis of pulmonary hypertension caused by left heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1079142.
- [9] Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension: cause or consequence? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (1): 57.
- [10] Maclean MR, Fanburg B, Hill N, et al. Serotonin and pulmonary hypertension; sex and drugs and ROCK and Rho [J]. *Compr Physiol*, 2022, 12(4): 4103-4118.
- [11] Lambert M, Mendes-Ferreira P, Ghigna MR, et al. Kcnk3 dysfunction exaggerates the development of pulmonary hypertension induced by left ventricular pressure overload [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(12): 2474-2488.
- [12] Jang AY, Park SJ, Chung WJ. Pulmonary hypertension in heart failure [J]. *Int J Heart Fail*, 2021, 3(3): 147-159.
- [13] Wissmüller M, Dohr J, Adler J, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease [J]. *Herz*, 2023, 48(4): 266-273.
- [14] Lee F, Mielniczuk LM. Pulmonary hypertension due to left heart disease—A practical approach to diagnosis and management [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37 (4): 572-584.
- [15] Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review [J]. *JAMA*, 2023, 329(10): 827-838.
- [16] Desai AS, Lam CSP, McMurray JJV, et al. How to manage heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(6): 619-636.
- [17] Kusunose K, Yamada N, Yamada H, et al. Association between right ventricular contractile function and cardiac events in isolated postcapillary and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension [J]. *J Card Fail*, 2020, 26(1): 43-51.
- [18] Colin GC, Pouleur AC, Gerber BL, et al. Pulmonary hypertension detection by computed tomography pulmonary transit time in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 21(11): 1291-1298.
- [19] Melzig C, Do TD, Egenlauf B, et al. Diagnostic accuracy of automated 3D volumetry of cardiac chambers by CT pulmonary angiography for identification of pulmonary hypertension due to left heart disease [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(8): 5222-5232.
- [20] Gong C, Guo X, Wan K, et al. Corrected MRI pulmonary transit time for identification of combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 57(5): 1518-1528.
- [21] Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, et al. Assessment of right ventricular function—A state of the art [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2023, 20(3): 194-207.
- [22] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *EuroIntervention*, 2022, 17(14): e1126-e1196.
- [23] Ltaief Z, Yerly P, Liaudet L. Pulmonary hypertension in left heart diseases: pathophysiology, hemodynamic assessment and therapeutic management [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9971.
- [24] Awada C, Boucherat O, Provencher S, et al. The future of group 2 pulmonary hypertension: exploring clinical trials and therapeutic targets [J]. *Vascul Pharmacol*, 2023, 151: 107180.
- [25] Frantz RP. Group 2 pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2023, 29(5): 391-398.
- [26] Ltaief C, Ataya A, Duarte JD. Therapeutic challenges and emerging treatment targets for pulmonary hypertension in left heart disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e020633.
- [27] Oral nitrite in patients with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction (PH-HFpEF) [EB/OL]. (2017-01-10) [2023-01-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03015402>.
- [28] Dachs TM, Duca F, Retzl 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.
- [29] Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, et al. Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(7): 1239-1248.
- [30] Wang L, Halliday G, Huot JR, et al. Treatment with treprostinil and metformin normalizes hyperglycemia and improves cardiac function in pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6): 1543-1558.
- [31] Ranchoux B, Nadeau V, Bourgeois A, et al. Metabolic syndrome exacerbates pulmonary hypertension due to left heart disease [J]. *Circ Res*, 2019, 125(4): 449-466.

- mitochondrial adaptations to endurance training in skeletal muscle[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):14710.
- [37] Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training: muscle wasting and exercise training[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015,6(3): 197-207.
- [38] Fioravanti M, Lukaski H, Perna S. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016,103(3):830-840.
- [39] Nunes RB, Tonetto M, Machado N, et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(6): 1641-1647.
- [40] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020,21(3):300-307.
- [41] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会, 胡大一, 沈玉芹, 等. 慢性心力衰竭心脏康复中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020,59(12): 942-952.

收稿日期:2023-08-01

(上接第 990 页)

- [27] Toldo S, Kannan H, Bussani R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2014,171(3):e119-e121.
- [28] Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2000,101(3):231-234.
- [29] Chai D, Yue Y, Xu W, et al. AIM2 co-immunization favors specific multifunctional CD8⁺ T cell induction and ameliorates coxsackievirus B3-induced chronic myocarditis[J]. *Antiviral Res*, 2015,119:68-77.
- [30] Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin[J]. *Eur Heart J*, 2016,37(22):1720-1722.
- [31] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(26):2497-2505.
- [32] Lee KM, Kang JH, Yun M, et al. Quercetin inhibits the poly(dA; dT)-induced secretion of IL-18 via down-regulation of the expressions of AIM2 and pro-caspase-1 by inhibiting the JAK2/STAT1 pathway in IFN- γ -primed human keratinocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,503(1):116-122.
- [33] Su Q, Liu Y, Lv XW, et al. LncRNA TUG1 mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-132-3p/HDAC3 axis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020,318(2):H332-H344.
- [34] Liu T, Tang Q, Liu K, et al. TRIM11 suppresses AIM2 inflammasome by degrading AIM2 via p62-dependent selective autophagy[J]. *Cell Rep*, 2016,16(7):1988-2002.
- [35] Zhang MJ, Zhao QC, Xia MX, et al. The HDAC3 inhibitor RGFP966 ameliorated ischemic brain damage by downregulating the AIM2 inflammasome[J]. *FASEB J*, 2020,34(1):648-662.
- [36] Habib P, Harms J, Zendedel A, et al. Gonadal hormones E2 and P mitigate cerebral ischemia-induced upregulation of the AIM2 and NLRC4 inflammasomes in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(13):4795.

收稿日期:2023-01-27

(上接第 1000 页)

- [32] Chomette L, Caravita S, Dewachter C, et al. Pulmonary arterial hypertension-associated genetic variants in combined post-capillary and pre-capillary pulmonary hypertension: a case report[J]. *Pulm Circ*, 2021,11(1):1-5.
- [33] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16):1478-1490.
- [34] A study of sotatercept for the treatment of Cpc-PH due to HfpEF (MK-7962-007/A011-16) (CADENCE) [EB/OL]. (2021-06-30) [2023-01-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04945460>.
- [35] PADN-CFDA: pulmonary artery denervation shows promise for treating PAH [EB/OL]. (2022-09-18) [2023-01-22]. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/09/16/18/24/sun-1215pm-padn-cfda-tet-2022>.
- [36] Adler J, Gerhardt F, Wissmüller M, et al. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020,35(6):610-619.
- [37] Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019,12(3):274-284.
- [38] Zhang H, Kan J, Zhang J, et al. 3-Year outcome in patients with combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension: results from PADN-5 trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2023,11(8 Pt 2):1135-1146.
- [39] Treatment of Pulmonary Hypertension Group II Study (TROPHY-II) [EB/OL]. (2018-08-02) [2023-01-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611270>.
- [40] Kennedy JLW, Mihalek AD. Update in approaches to pulmonary hypertension because of left heart disease[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022,28(5):337-342.

收稿日期:2023-09-01