

代谢重塑在射血分数保留的心力衰竭中的研究进展

刘丰齐 王晓彦

(江南大学附属医院心内科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】 临床上将射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)定义为伴有心力衰竭症状和体征且左室射血分数 $\geq 50\%$ 的一种心力衰竭类型,表现为 HFpEF 相关的心脏结构/功能的异常,如左心室肥大、左心房扩大和舒张功能障碍,且往往合并症多,是由多种致病因素共同导致的结果。尽管目前对 HFpEF 的发病机制认识仍不足,但是存在共同的致病通路,最终导致该疾病的发生发展,这主要与代谢重塑有关。现对代谢重塑在 HFpEF 中分子机制的研究进展综述如下。

【关键词】 射血分数保留的心力衰竭;代谢重塑;代谢性炎症

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.09

Metabolic Remodeling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

LIU Fengqi, WANG Xiaoyan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

【Abstract】 In clinical practice, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is defined as a type of heart failure with accompanying symptoms and signs of heart failure and left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$. It is characterized by abnormalities in heart structure/function related to HFpEF, such as left ventricular hypertrophy, left atrial enlargement and diastolic dysfunction, often with multiple comorbidities. It is the result of multiple pathogenic factors working together. At present, the understanding of the pathogenesis of HFpEF is still insufficient, but there are still common pathogenic pathways that ultimately lead to the occurrence and development of the disease. This is mainly related to metabolic remodeling. The research progress on the molecular mechanism of metabolic remodeling in HFpEF is summarized as follows.

【Keywords】 Heart failure with preserved ejection fraction; Metabolic remodeling; Metabolic inflammation

全球范围内有超过 6 000 万心力衰竭(心衰)患者,且人数在不断增多^[1]。在所有心衰患者中,40%~50% 的患者为射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。临床上 HFpEF 一直是非常棘手的心衰类型,其具体病理生理学机制未完全明确,这成为该领域治疗进展的一个重大障碍。HFpEF 被认为是一种多危险因素(如高血压、老龄化、糖尿病、肥胖和代谢综合征)共存的疾病,尽管存在表型的异质性,但还存在共同的致病通路,最终导致该疾病的发生发展。最新研究^[2]表明,代谢重塑在炎症介导的免疫相关心肌重构的发病机制中起重要作用。但代谢重塑在 HFpEF 中的机制研究仍在探索中,这与底物代谢异常、炎症应激和衰老有关。现对代谢重塑在 HFpEF 中的研究进展做一综述。

1 营养物质的代谢异常

糖类、脂质和蛋白质是人体的三大营养物质,与 HFpEF 紧密相关。近年来 HFpEF 被认为是一种代谢性疾病,供能底物的代谢异常会直接或间接地引起

HFpEF 的发生。心脏有 70%~90% 的 ATP 经脂肪酸氧化产生,剩下的 10%~30% 来自葡萄糖和少量氨基酸,以及酮体和乳酸。心衰的代谢重塑不仅会导致心脏能量代谢受损,还会诱导与心衰发展相关的其他过程,如结构重构和氧化应激。HFpEF 代谢重塑机制见图 1。

1.1 糖类

尽管葡萄糖供能只占心肌能量来源的 10%~30%,但对衰竭的心肌,增加更多糖的利用是有利的。碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)被发现是调控糖脂代谢的转录因子,分为 ChREBP- α 和 ChREBP- β 两种亚型。ChREBP- β 可被葡萄糖激活以增加糖酵解和脂肪生成,抑制 ChREBP- β 可减少上述过程的发生,这一发现在一项对卡格列净的研究^[3]中被证实。但仅抑制 ChREBP 而激活脂肪酸氧化的效果并不显著,还需与过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 相偶联,

PPAR α 被认为是 ChREBP 诱导成纤维细胞生长因子 21 介导的葡萄糖反应所必需的^[4]。泛素-蛋白酶体系统在蛋白质降解/自噬调节代谢以及调节代谢相关转录和细胞信号传导过程中发挥关键作用,可通过翻译后修饰(如泛素化)调控 PPAR α 和其他转录因子。心肌细胞特异性泛素连接酶在调节心脏 PPAR α 活性中的作用,使人们对泛素-蛋白酶体系统如何在分子水平上调节心脏生理和心衰易感性方面发挥不同作用有

了新的认识。而且 HFpEF 或许与胰岛素抵抗相关,在 HFpEF 患者的心脏中,胰岛素对葡萄糖氧化的刺激被显著抑制,与脂肪酸氧化率的升高相当^[5]。并且 HFpEF 小鼠心脏中糖酵解关键酶磷酸化丙酮酸脱氢酶水平升高^[6],表明这种对心脏葡萄糖氧化的抑制作用可能也存在于 HFpEF 患者中。这些研究结果表明在 HFpEF 中调节葡萄糖代谢可能对改善心脏能量代谢和功能有益。

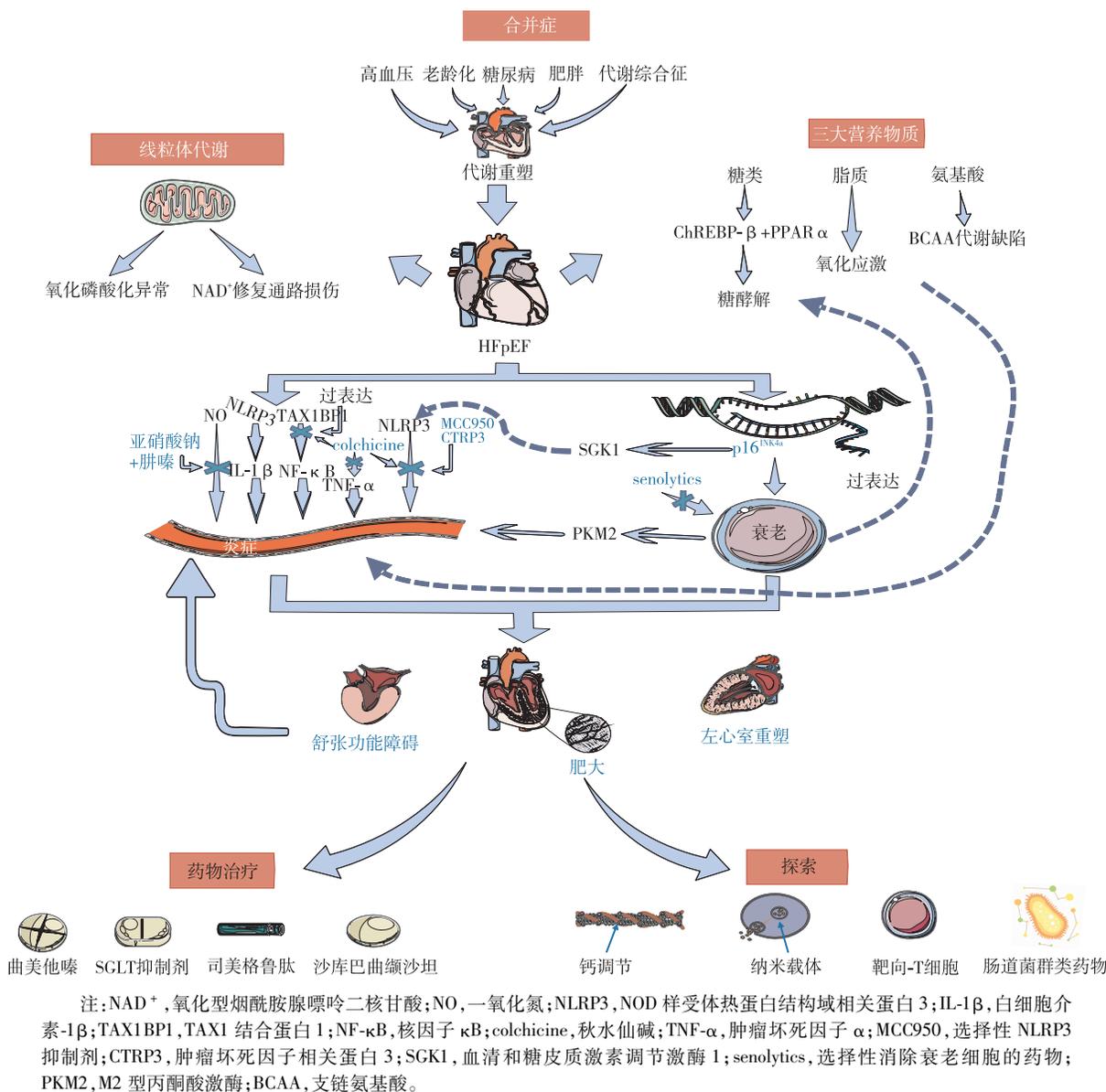


图1 HFpEF 代谢重塑机制

1.2 脂质

临床发现多数 HFpEF 患者体重指数偏高,这表明肥胖与 HFpEF 的发生息息相关。Schiattarella 等^[7]提出的“two-hit”(N-硝基-L-精氨酸甲酯联合高脂饮食双打击)HFpEF 模型,证明高血压和肥胖/代谢综合征的双重作用是 HFpEF 的主要病理生理机制。后续一项研究^[8]用 β 受体阻滞剂(卡维地洛)来削减该模型中

高血压的影响,结果发现降低血压确实可减少 HFpEF 的发生,但对心脏能量底物代谢无显著影响;而肥胖 HFpEF 小鼠的体重降低可使葡萄糖氧化增加并改善心脏功能^[8]。脂质过载会通过内质网应激途径介导巨噬细胞炎症基因激活^[9],表明 HFpEF 小鼠心脏的能量代谢变化主要是由于 HFpEF 模型的高脂成分引起。另有研究^[10]发现,由脂肪酸衍生的类二十烷酸和类二

十烷酸相关代谢物可能参与 HFpEF 的发病机制,并可作为潜在的干预靶点。内脏脂肪组织的增生也会引起氧化应激、促炎脂肪因子的释放^[11],且与性别有关,女性似乎更易因高脂饮食而发生氧化应激和脏器损伤^[12]。

1.3 氨基酸

支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 进入心肌细胞后,线粒体支链转氨酶将其转化为相应的支链 α -酮酸。然后,支链 α -酮酸被线粒体支链 α -酮酸脱氢酶氧化脱羧,生成乙酰辅酶 A 和琥珀酰辅酶 A,最终参与三羧酸循环。研究^[13]发现 BCAA 分解代谢缺陷会导致与机械超负荷引起的氧化应激和代谢紊乱相关的心衰。尽管氨基酸衍生的乙酰辅酶 A 氧化产生少量 ATP (占 2%)^[14],但由于 BCAA 分解代谢缺陷,存在时间相关的累积进而促进心衰^[15]。值得注意的是,最新研究^[16]发现,降低血浆和心脏 BCAA 也无法提供显著的保护作用,BCAA 分解代谢激活是通过降低血管阻力来起到保护作用,并不是直接由心肌细胞介导的。这似乎与先前的认识相违背,表明有其他保护机制参与其中。

2 线粒体代谢功能障碍

研究^[17]将心衰描述为一种能量剥夺状态,其特征是 ATP 生成下降,主要因氧化磷酸化受损所致。正常情况下心脏产生的 ATP 中有 95% 来自线粒体的氧化磷酸化。ATP 是心肌唯一可利用的能量形式,它主要在线粒体内经过氧化磷酸化产生,电子传递链为氧化磷酸化提供质子梯度。近几年来,越来越多的关于代谢重塑的研究揭示了 HFpEF 的发生。如糖原合酶激酶-3 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,研究^[18]发现其可通过损害线粒体通透性转换孔的开放,阻碍细胞氧化磷酸化和 ATP 的产生来促进 HFpEF。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 是呼吸链的电子供体,通过氧化作用释放出 H^+ 和电子,从而转化成氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD^+)。通过电子传递链过程产生的能量用于生成 ATP。沉默信息调节因子 3 是一种 NAD^+ 依赖的蛋白脱乙酰基酶,主要参与线粒体代谢过程,包括能量合成、三羧酸循环和氧化应激。沉默信息调节因子 3 的下调和继发于 NAD^+ 修复通路受损的 NAD^+ 缺乏会导致线粒体蛋白超乙酰化,进而影响线粒体功能,被认为可能是 HFpEF 的潜在机制^[19]。

3 炎症

代谢性炎症是 HFpEF 的病理生理学核心,在心衰患者的临床标本和动物模型中观察到炎症浸润增加,

如 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 通过白细胞介素 (interleukin, IL)- 1β 激活下游的级联反应^[20],从而使得细胞外基质纤维蛋白高表达,加重心肌纤维化。炎症应激还会引起代谢微环境的改变,并且由于心脏代谢缺陷 (如肥胖、高血压和糖尿病) 导致炎症失调、心脏修复功能受损,这些因素的存在还会刺激心肌微血管炎症,导致心肌纤维化和心肌细胞肥大^[21]。IL- 1β 基因敲除小鼠通过调节炎症和内质网应激机制保护小鼠以预防 HFpEF 的发生^[22],但对于 IL- 1β 的缺失是如何减少炎症和内质网应激机制尚不清楚。

有证据^[7]证明,全身炎症和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平失衡在 HFpEF 的疾病进展中起重要作用,其中微血管内皮炎症驱动了 HFpEF 的心脏重构,全身促炎状态会降低冠状动脉内皮型一氧化氮合酶活性,限制心肌细胞 NO 的生物利用度。NO 在氧化促炎环境中生成,通过与超氧化物快速反应,形成不可逆的过氧亚硝酸盐自由基。而使用亚硝酸钠 + 胍嗪 (超氧化物和过氧亚硝酸盐自由基形成的抑制剂) 联合治疗可显著减轻“two-hit”模型中心脏代谢性 HFpEF 的严重程度^[23]。全身性炎症、高血糖和高脂血症可导致血管活性物质 (如 NO) 的释放异常,导致血管平滑肌松弛受损和心肌灌注减少。临床研究^[24]发现,与健康对照组相比, HFpEF 患者血浆中 3-硝基酪氨酸 (氧化/亚硝酸应激标志物) 水平显著升高,而且恩格列净可减少其表达,表明 HFpEF 的发病机制与炎症相偶联的氧化/亚硝化应激有关。信号转导及转录激活因子 3 与 TAX1 结合蛋白 1 启动子结合后,在高糖状态下被磷酸化并从细胞质转移到细胞核。过表达 TAX1 结合蛋白 1 可显著抑制糖尿病诱导的心肌成纤维细胞中核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 核易位和胶原合成,改善糖尿病小鼠的心肌纤维化和心脏炎症,从而减轻 HFpEF^[25]。这些代谢微环境的改变激活了炎症,打破了微生态平衡,导致了纤维化的发生。

NLRP3 炎症小体通过激活炎性细胞因子的级联反应,在 HFpEF 的炎症和心肺动脉重塑中发挥作用。应用 NLRP3 抑制剂 MCC950 可对 NLRP3 炎症小体产生抑制作用,进而降低 HFpEF 的肺动脉压并改善肺动脉重塑^[26]。研究^[27]表明秋水仙碱通过降低肿瘤坏死因子 α 的信使 RNA 水平以及抑制 NLRP3 和 NF- κB 通路的蛋白表达,以减少炎症细胞浸润来改善高血压性心肌纤维化;其通过减弱 NLRP3 的激活和伴随的心脏炎症,减少心脏氧化应激和炎症细胞浸润,以缓解 HFpEF 心功能障碍相关症状。另外,肿瘤坏死因子相关蛋白 3 通过调

节 NLRP3 炎症小体通路抑制血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化^[28]。巨噬细胞分泌的多种炎性细胞因子对心肌细胞的潜在作用(包括心肌细胞肥大、纤维化和自噬等)亦通过单细胞 RNA 测序得以证实^[9]。

4 衰老

HFpEF 与年龄高度相关,其发病率随年龄增长而升高。p16^{INK4a} 作为衰老的生物标志物,在衰老细胞中积累。p16^{INK4a} 敲除可抑制心肌成纤维细胞的增殖和迁移,降低 I 型胶原和 α 平滑肌肌动蛋白水平,从而改善心肌纤维化和心脏功能^[29]。携带 p16^{INK4a} 启动子激活的细胞表现出衰老特征,并且衰老相关的 β -半乳糖苷酶被激活,促炎细胞因子分泌增加,以及与衰老相关分泌表型的信使 RNA 表达增加^[30]。笔者课题组既往的研究^[31]发现,p16^{INK4a} 过表达还可抑制血清和糖皮质激素诱导激酶 1 泛素化降解,从而引起氧化磷酸化-糖酵解的代谢转变。而血清和糖皮质激素诱导激酶 1 可激活 NLRP3 炎症小体和环状鸟苷酸-腺苷酸合成酶介导的胶质细胞促炎途径。在高脂喂养小鼠的肺组织和细胞中,p16^{INK4a} 过表达增加糖酵解,使 M2 型丙酮酸激酶表达增加而促进炎症反应。衰老细胞表现出“氧化磷酸化-糖酵解”代谢重塑^[31]。抗衰老药物,如以达沙替尼和槲皮素为代表的“senolytics”类药物,有望成为治疗衰老相关代谢功能障碍及其并发症的选择^[32]。

5 治疗

5.1 脂肪酸氧化抑制剂

曲美他嗪是一种 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶抑制剂,可抑制线粒体内该酶的活性。其作为一种自由脂肪酸氧化抑制剂,通过抑制缺血心肌脂肪酸 β 氧化而发挥作用,将心脏代谢从脂肪酸产能向葡萄糖产能转变,从而产生更多的高能磷酸^[33]。目前曲美他嗪已被中华医学会/欧洲心脏病学会/美国心脏病学会/美国心脏协会指南收录,成为指南推荐的第一个代谢药物。曲美他嗪还可通过增加 NO 的产生来改善内皮功能、降低血管阻力、增加冠状动脉及循环血流量,进而改善心衰预后^[34]。

5.2 钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose co-transporter, SGLT)是一类位于小肠黏膜(SGLT-1)和肾近曲小管(SGLT-1 和 SGLT-2)中的葡萄糖转运基因家族成员,在《2023 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南(更新版)》^[35]中 SGLT 抑制剂被列为 HFpEF 治疗的 IA 类推荐。SGLT 抑制剂可改善 HFpEF 患者的左心房功能障碍,使心衰患者获益^[36]。且 SGLT-2 抑制剂被证明可显著降低伴或不伴 2 型糖尿病患者的心衰

住院率、心血管死亡率、全因死亡率和心肌梗死发生率^[37]。这类药物还可减少心外膜脂肪组织浸润并改变脂肪因子信号转导,这可能与 SGLT-2 抑制剂可抑制炎症和氧化应激有关^[38]。

5.3 其他

沙库巴曲缬沙坦由沙库巴曲与缬沙坦复方组成,通过抑制脑啡肽酶,阻断血管紧张素 II 1 型受体而起作用,并通过抑制炎症反应、抗心肌细胞肥大、抑制心肌纤维化等来改善左心室重塑和舒张功能障碍,从而对 HFpEF 产生积极的影响^[39]。另外,最近的临床证据^[40]表明,司美格鲁肽对 HFpEF 也具有一定的疗效。可改善 HFpEF 患者的症状和运动功能,同时在一定程度上减轻炎症和降低肥胖患者的体重。这表明司美格鲁肽可能作为一种有效的治疗选择,有助于 HFpEF 患者的病情控制和生活质量改善。

6 探索

有学者^[41]强调钙调节对心肌收缩舒张功能的影响,并认为其可改变衰竭心肌的钙敏感性而进一步影响心脏功能。或者利用纳米载体靶向递送药物,从而有效地延长治疗药物在体内的持续时间,提高其生物利用度并增加在受损心肌上的停留时间^[42]。亦或者应用 T 细胞靶向的脂质纳米颗粒来产生 T 调节细胞,这些细胞可迁移到活动性纤维化区域并通过旁分泌效应来抑制炎症,作为抗成纤维细胞嵌合抗原受体 T 细胞杀死活性成纤维细胞,可有效减轻心肌纤维化^[43]。另外肠道菌群代谢物,如三甲胺 N-氧化物、短链脂肪酸和胆汁酸作为炎症的重要影响因素,也介导 HFpEF 的各种病理生理机制,被认为是导致 HFpEF 的主要原因之一^[44]。因此靶向肠道菌群的药物也可能是治疗 HFpEF 的有效途径之一。这些治疗方案未来或许有望成为治疗 HFpEF 的新方式。

7 总结与展望

HFpEF 是其发生发展过程中代谢重塑、炎症应激及其产生一系列的负向表型相互作用的结果。衰竭心肌细胞的 ATP 产生下降、相关蛋白活性异常使得心肌细胞能量利用发生障碍,激活炎症反应,导致心肌细胞坏死和凋亡,然而这些过程又会导致心肌纤维化的发生,加重心肌重构,阻止由于 ATP 不足导致的能量缺乏,进而解决心衰患者心脏代谢问题,可防止左心室功能恶化,阻止心衰的发展,使患者从中获益。解决 HFpEF 患者代谢重塑问题,以及将代谢重塑与心衰的治疗联系起来,可能是未来治疗 HFpEF 的重要研究方向之一。更深入地探讨代谢重塑与 HFpEF 之间的关系,可能为开发新的治疗策略提供重要思路,有望为改善 HFpEF 患者的预后和生活质量做出积极贡献。

参 考 文 献

- [1] Schiattarella GG, Alcaide P, Condorelli G, et al. Immunometabolic mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1(3):211-222.
- [2] Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2):423-434.
- [3] Osataphan S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(5):e123130.
- [4] Iroz A, Montagner A, Benhamed F, et al. A specific ChREBP and PPAR α cross-talk is required for the glucose-mediated FGF21 response[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(2):403-416.
- [5] Gudenkauf B, Shaya G, Mukherjee M, et al. Insulin resistance is associated with subclinical myocardial dysfunction and reduced functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Cardiol*, 2024, 83(2):100-104.
- [6] Sun Q, Güven B, Wagg CS, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation is the major source of cardiac ATP production in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(4):360-371.
- [7] Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nature*, 2019, 568(7752):351-356.
- [8] Güven B, Sun Q, Wagg CS, et al. Obesity is a major determinant of impaired cardiac energy metabolism in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2024, 388(1):145-155.
- [9] Panico C, Felicetta A, Kunderfranco P, et al. Single-cell RNA sequencing reveals metabolic stress-dependent activation of cardiac macrophages in a model of dyslipidemia-induced diastolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2023 Dec 21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062984.
- [10] Lau ES, Roshandelpoor A, Zarbafian S, et al. Eicosanoid and eicosanoid-related inflammatory mediators and exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):7557.
- [11] Yang J, Zou Y, Lv X, et al. Didiyin protects pancreatic beta cells by enhancing mitochondrial function in high-fat diet-induced impaired glucose tolerance[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1):7.
- [12] Ofosu-Boateng M, Shaik F, Choi S, et al. High-fat diet induced obesity promotes inflammation, oxidative stress, and hepatotoxicity in female FVB/N mice[J]. *Biofactors*, 2024, 50(3):572-591.
- [13] Sun H, Olson KC, Gao C, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure[J]. *Circulation*, 2016, 133(21):2038-2049.
- [14] Murashige D, Jang C, Neinst M, et al. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart [J]. *Science*, 2020, 370(6514):364-368.
- [15] Gao C, Hou L. Branched chain amino acids metabolism in heart failure [J]. *Front Nutr*, 2023, 10:1279066.
- [16] Murashige D, Jung JW, Neinst MD, et al. Extra-cardiac BCAA catabolism lowers blood pressure and protects from heart failure[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11):1749-1764. e7.
- [17] Schwartz B, Gjini P, Gopal DM, et al. Inefficient batteries in heart failure: metabolic bottlenecks disrupting the mitochondrial ecosystem[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(11):1161-1179.
- [18] Ahmad F, Singh AP, Tomar D, et al. Cardiomyocyte-GSK-3 α promotes mPTP opening and heart failure in mice with chronic pressure overload[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130:65-75.
- [19] Tong D, Schiattarella GG, Jiang N, et al. NAD⁺ repletion reverses heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1629-1641.
- [20] Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload[J]. *Circulation*, 2023, 147(4):338-355.
- [21] Halade GV, Lee DH. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure[J]. *EBioMedicine*, 2022, 79:103992.
- [22] Srinivas BK, Bourdi A, O' Regan JD, et al. Interleukin-1 β disruption protects male mice from heart failure with preserved ejection fraction pathogenesis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(14):e029668.
- [23] LaPenna KB, Li Z, Doiron JE, et al. Combination sodium nitrite and hydralazine therapy attenuates heart failure with preserved ejection fraction severity in a “2-hit” murine model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(4):e028480.
- [24] Momot K, Krauz K, Czarzasta K, et al. Evaluation of nitrosative/oxidative stress and inflammation in heart failure with preserved and reduced ejection fraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21):15944.
- [25] Zuo GF, Wang LG, Huang L, et al. TAX1BP1 downregulation by STAT3 in cardiac fibroblasts contributes to diabetes-induced heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2):166979.
- [26] Cheng X, Zhao H, Wen X, et al. NLRP3-inflammasome inhibition by MCC950 attenuates cardiac and pulmonary artery remodelling in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Life Sci*, 2023, 333:122185.
- [27] Shen S, Duan J, Hu J, et al. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929:175126.
- [28] Liu N, Gong Z, Li Y, et al. CTRP3 inhibits myocardial fibrosis through the P2X7R-NLRP3 inflammasome pathway in SHR rats [J]. *J Hypertens*, 2024, 42(2):315-328.
- [29] Shi J, Sun J, Liu L, et al. P16^{INK4a} overexpression ameliorates cardiac remodeling of mouse following myocardial infarction via CDK4/pRb pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 595:62-68.
- [30] Liang Y, Gu T, Peng S, et al. p16^{INK4a} plays critical role in exacerbating inflammaging in high fat diet induced skin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3415528.
- [31] Gu X, Meng H, Peng C, et al. Inflammasome activation and metabolic remodeling in p16-positive aging cells aggravates high-fat diet-induced lung fibrosis by inhibiting NEDD4L-mediated K48-polyubiquitin-dependent degradation of SGK1[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(6):e1308.
- [32] Palmer AK, Xu M, Zhu Y, et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3):e12950.
- [33] Shu H, Peng Y, Hang W, et al. Trimetazidine in heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:569132.
- [34] Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 293:39-44.
- [35] Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(1):5-17.
- [36] Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction; the CAMEO-DAPA trial[J]. *Circulation*, 2023, 148(10):834-844.
- [37] Chen J, Jiang C, Guo M, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1):2.
- [38] Pandey AK, Bhatt DL, Pandey A, et al. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3640-3651.
- [39] Shi YJ, Yang CG, Qiao WB, et al. Sacubitril/valsartan attenuates myocardial inflammation, hypertrophy, and fibrosis in rats with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 961:176170.
- [40] Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9):2358-2365.
- [41] Saad NS, Mashali MA, Repas SJ, et al. Altering calcium sensitivity in heart failure: a crossroads of disease etiology and therapeutic innovation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24):17577.
- [42] Li S, Li F, Wang Y, et al. Multiple delivery strategies of nanocarriers for myocardial ischemia-reperfusion injury: current strategies and future prospective [J]. *Drug Deliv*, 2024, 31(1):2298514.
- [43] Jardin B, Epstein JA. Emerging mRNA therapies for cardiac fibrosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(1):C107-C111.
- [44] Yu W, Jiang Y, Xu H, et al. The interaction of gut microbiota and heart failure with preserved ejection fraction: from mechanism to potential therapies [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2):442.