



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.002

· 综述与讲座 ·

# 射血分数保留的心力衰竭的机制

李屹 董蔚

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭; 病理生理机制

心力衰竭(简称心衰)是由多种原因造成心脏结构和(或)功能异常,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引发的一组复杂临床综合征,主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留等。继 2012 年欧洲心脏病学会(ESC)和 2013 年美国心脏病学会(ACC)指南提出以左心室射血分数(LVEF)作为心衰分类指标,2016 年 ESC 指南将心衰分为射血分数减低的心衰(HFrEF)、射血分数保留的心衰(HFpEF)及射血分数中间值的心衰(HFmrEF)。其中,HFpEF 是指射血分数正常或接近正常( $\geq 50\%$ )但有症状和(或)体征的心衰。HFpEF 的发病率在世界范围内不断增长,目前约占心力衰竭总患病人数的 50%,主要与全球人口的整体老龄化和心血管疾病相关风险的广泛流行相关,如高血压、糖尿病、血脂异常、超重和运动缺乏等。在过去的 30 年中,HFpEF 日益受到临床研究者的关注<sup>[1-3]</sup>。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC0910700);国家自然科学基金资助项目(81700276)

作者单位:100039 北京,解放军总医院第一医学中心心血管内科 慢性心衰精准医学北京市重点实验室(李屹、董蔚);解放军总医院第三医学中心心血管内科(李屹)

通讯作者:董蔚, E-mail:301dongw@sina.com

近年来,越来越多的证据表明 HFpEF 的发病机制涉及到多脏器功能障碍,伴有多种并发症,由此形成恶性循环。然而,诸多对于 HFrEF 患者有效的治疗手段在 HFpEF 患者中并无明显获益,表明 HFpEF 具有不同于 HFrEF 独立的病理生理机制。目前对于 HFpEF 确切发病机制尚未完全明确,因此极大地限制了在 HFpEF 治疗方面取得突破性进展。本文对近年发表的相关文献进行总结,旨在阐述及探讨 HFpEF 的病理生理机制,以期为提高及改善 HFpEF 患者的预后提供新的治疗策略。

## 一、左心室舒张功能异常及左心房功能障碍

左心室舒张功能障碍(主动松弛功能异常和僵硬增加)被认为是 HFpEF 发生的主要机制,因此, HFpEF 既往也被称为“舒张性心衰”。Zile 等<sup>[4]</sup>具有里程碑意义的侵入性血流动力学研究表明,“舒张性心衰”患者的心肌松弛能力受损更大且舒张期僵硬更高。Framingham 研究证实左心室舒张功能障碍是新发 HFpEF 的最常见原因<sup>[5]</sup>。此外,动脉硬化和运动时的主动脉搏动性负荷异常也会增加 HFpEF 患者的左心室充盈压<sup>[6]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Shah SJ, Katz DH, Deo RC, et al. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(3): 407-418.
- [2] Ge JB. Coding proposal on phenotyping heart failure with preserved ejection fraction: A practical tool for facilitating etiology-oriented therapy [J]. Cardiol J, 2020, 27(1): 97-98.
- [3] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Circulation, 2018, 138(9): 861-870.
- [4] Adamczak DM, Oduah MT, Kiebalo T, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-a Concise Review [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(9): 82.
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 [J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.

- [6] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29(4): 277-314.
- [7] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. 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) [J]. Eur Heart J, 2019, 40(40): 3297-3317.
- [8] Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation [J]. Circulation, 1996, 94(9): 2138-2145.
- [9] Temporelli PL, Scapellato F, Corrà U, et al. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 1999, 83(5): 724-727.

(收稿日期:2020-07-28)

(本文编辑:周三凤)

在无二尖瓣疾病的情况下,左心房压力反映左心室舒张末期压力,因而左心房重构可作为左心室舒张功能障碍的指标,舒张晚期左心房主动收缩的射血量约占左心室舒张末容积的 20%。由于心肌僵硬增加、收缩不同步等引起的心房收缩功能减退,会使心衰时心室的有效充盈下降更明显。而 HFpEF 患者的左心室高充盈压状态会引起左心房压力升高和体积增大,其程度与心衰的持续时间及严重程度相关,进一步可继发肺循环高压和右心功能不全。心房结构和功能的异常改变使 HFpEF 合并心房颤动的比例升高,二者互为因果,相互恶化,常导致 HFpEF 进一步加重。COMPASS-HF 亚组研究分析了 70 例 HFpEF 患者,肺动脉舒张期压力(反映左心房压力和左心室充盈压)增加与心衰从慢性代偿过渡到急性失代偿密切相关;相反,无急性失代偿性心衰事件发生患者的肺动脉舒张压评估无明显变化<sup>[7]</sup>。Ewert 等<sup>[8]</sup>的研究表明,在合并 HFpEF 的房间隔缺损患者中,由于存在潜在的左心舒张功能不全,在介入封堵缺损后,反而由于左向右分流被纠正导致左心房压力升高,肺静脉血液回流受阻而出现如劳力性呼吸困难、乏力等心衰的症状。鉴于此,欧洲研究者另辟蹊径,2013 年 Sondergaard 等<sup>[9]</sup>设计并开展了第一个关于房间隔分流装置(IASD)的临床试验,探究了 IASD 的有效性和短期安全性;之后 REDUCE-LAP-HF 研究又进一步探究了 IASD 的有效性和中期安全性。经 IASD 干预后发现,在装置植入成功率上,两个试验均达 90% 以上;在安全性上,短期(30 天)、中期(6 个月)随访均无严重不良事件发生;在有效性上,短期和中期的随访发现肺动脉楔压(PCWP)、6min 步行距离、纽约心脏病学会心功能分级和生活质量评分均有所改善<sup>[10]</sup>,也进一步佐证了心房功能障碍在 HFpEF 中的作用。

## 二、左心室收缩功能异常

HFpEF 患者的收缩功能指标 LVEF 虽正常或接近正常,但研究表明 HFpEF 患者同样可能存在收缩功能异常<sup>[11]</sup>。Shah 等<sup>[12]</sup>研究发现左心室收缩功能受损是 HFpEF 患者住院及心血管死亡的临床预测指标,而受损的左心室纵向应变(GLS)可作为一种敏感的影像学指标用于识别 HFpEF 中心血管死亡的高风险患者。其他研究也显示,HFpEF 患者伴有左心室收缩功能降低,且通过 GLS 评估心肌细微运动变化较 LVEF 能更早反映出收缩功能的降低<sup>[13]</sup>。

## 三、肺血管疾病和右心功能不全

心衰(包括 HFpEF)患者常合并肺动脉高压(PH),

据报道心衰伴 PH 患者比例可高达 40% ~ 80%<sup>[14-17]</sup>。HFpEF 患者左心室充盈压升高可导致肺静脉充血及继发性 PH。肺动脉压(PAP)可反映 HFpEF 患者慢性肺静脉充血的严重程度。换言之,若存在 PH,则预示更多的心衰伴随症状和不良的预后。根据肺毛细血管楔压高低,PH 可分为毛细血管前( $\leq 15$  mmHg)PH 和毛细血管后( $> 15$  mmHg)PH,大多数 HFpEF 患者属于单纯毛细血管后肺动脉高压(IpcPH),少数为混合型(CpcPH)。而毛细血管前肺动脉高压的识别对于 HFpEF 患者的治疗具有重要意义,因为有研究表明这些患者可能对肺血管扩张剂具有更好的应答,且通常预后较好<sup>[18]</sup>。

约 30% PH 患者会出现右心室功能不全,PH 的存在和严重程度与右心室功能不全的发生密切相关。但除 PAP 增高外,右心室-动脉解耦也进一步加剧 HFpEF 的不良预后,这也提示肺血管疾病是 HFpEF 治疗的重要方向之一。此外,肺部本身疾病引起的肺功能及肺弥散能力降低可导致 HFpEF 患者运动耐力下降和死亡。有研究通过定量组织形态测定法发现,在心衰患者的尸检标本中,肺弥散能力降低与肺血管重塑程度密切相关。值得注意的是,PH 的严重程度与心衰患者静脉和小肺血管(而非动脉)内膜增厚的相关性更为密切,提示抑制肺静脉重塑可能是 HF 合并 PH 患者的主要治疗目标<sup>[19]</sup>。理论上直接针对 PH 的治疗可减少右心室后负荷,从而改善 HFpEF 患者的右心室功能,然而相关的研究进展尚不理想<sup>[20-24]</sup>。

## 四、血容量增加及心包的限制作用

血容量增加被认为是 HFpEF 的重要病理生理机制之一。有研究已证实,肥胖( $BMI \geq 35$  kg/m<sup>2</sup>)伴 HFpEF 患者的肺毛细血管楔压升高与血容量增加有关。血容量增加导致右心和总的容量扩张,而心包的限制作用增加和心室相互作用增强最终使左心室充盈压升高<sup>[25]</sup>。经皮心包切除术的实验模型研究结果提示,心包切除术可减轻 HFpEF 大型动物模型的左心室舒张末期压力升高,由此也反证了心包限制作用在 HFpEF 中的作用<sup>[26]</sup>。在 CHAMPION 研究中,所有患者均在右心导管检查期间植入一个基于导管的微电机系统压力传感器,结果表明,基于 PAP 指导的利尿剂使用有效降低了治疗组患者的心衰住院率,其中绝大多数(73.5%)涉及袢利尿剂或噻嗪类利尿剂用量的改变,其中袢利尿剂的日剂量增加了 52.1 mg,而对照组中仅增加了 0.4 mg,表明通过利尿解决容量超负荷可能是 HFpEF 优化药物管理的一个基本组成部分<sup>[27]</sup>。新型降糖药钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

(SGLT2i)导致的利尿及渗透性利尿作用可使血容量减少 5%~10%,且不起引起心率反射性增加,被认为是一种潜在的 HFpEF 治疗药物。一项来自日本 2 型糖尿病患者的研究结果显示,鲁格列净(Luseogliflozin)可减少心外膜脂肪量,同时能改善全身微炎症和减轻体重,这些有益效果提示 SGLT2i 对肥胖的 HFpEF 患者可能具有特别的获益<sup>[28]</sup>。

## 五、全身微血管炎症

慢性心衰的免疫炎症激活释放大量炎症介质,进一步加剧促炎和纤维化过程,从而导致左心室重塑及功能障碍。HFpEF 的炎症反应可导致微血管炎症,从而通过降低一氧化氮(NO)、环鸟苷单磷酸(cGMP)的生物利用度,对邻近的心肌细胞产生不利影响。微血管缺血、左心室重塑及内皮间充质转化(EndMT)进一步加剧了心脏舒张功能障碍。已有相关研究证据支持慢性全身性炎症在 HFpEF 发病中的关键作用,HFpEF 患者血浆中可溶性白细胞介素(IL)-1、C 反应蛋白和生长分化因子 15(GDF15)水平升高,甚至高于 HFrEF 患者<sup>[29-30]</sup>。心内膜活检数据显示,接受具有抗炎作用他汀类药物治疗的 HFpEF 患者的心肌蛋白激酶 G(PKG)活性增高、心肌肥大程度减轻及心肌静息张力降低<sup>[31]</sup>。一项观察性研究结果提示,他汀类药物治疗的 HFpEF 患者发生房颤的风险亦降低<sup>[32]</sup>。

## 六、心脏能量代谢异常

心衰患者常伴有心肌能量代谢受损,因此,阐明能量代谢障碍在 HFpEF 发生和发展中的作用越来越受到研究者关注。心衰的特征基于线粒体结构和功能异常、细胞器呼吸不良、线粒体膜电位及膜通透性降低,由于线粒体这些改变导致 ATP 合成减少,心肌细胞能量供应减少。不过上述结果大多数来自基于 HFrEF 和扩张型心肌病的研究,而 HFpEF 的直接证据有限。一项纳入老年 HFpEF 患者骨骼肌的数据间接显示,与年龄相匹配的健康对照组比较,20 例老年 HFpEF 患者的骨骼肌线粒体含量、氧化能力和融合异常,且这些异常与运动耐力显著有关<sup>[33]</sup>。

## 七、心肌细胞内/外结构异常

心脏的细胞包括心肌细胞和非心肌细胞,均与心脏舒张期的僵硬硬度有关。HFpEF 患者的心肌细胞显示出更高的僵硬硬度,而细胞外基质(ECM)增生及成分改变也进一步增加心室的充盈压力<sup>[34-35]</sup>。弹性肌氨基酸蛋白-肌联蛋白是心肌被动张力及僵硬度的主要调节者。肌联蛋白将肌节从 Z 线延伸到 M 线,起到双向

弹性线圈的作用,可防止肌小节舒张末期过度伸展,同时参与心肌主动张力的调节和维持心肌的紧张度,并在耦联和协调心肌的舒缩运动中发挥重要作用。肌联蛋白决定了高达 80% 的左心室被动僵硬硬度,尤其是当肌节长度仍在生理范围内时。而在过度伸张的肌肉中,ECM 的作用则变得更加显著<sup>[36]</sup>。有研究表明,肌联蛋白在转录和翻译后水平上调节心肌细胞的硬度。肌联蛋白在转录水平从其顺应性亚型 N2BA 向其刚性亚型 N2B 的转换,从而导致 HFpEF 的舒张功能障碍<sup>[37]</sup>。研究发现 HFpEF 与对照组之间的肌联蛋白磷酸化存在差异,这与 HFpEF 患者的僵硬硬度增加有关<sup>[38]</sup>。此外,已有研究证实肌联蛋白 N2B 节段的翻译后修饰会改变心肌细胞的被动张力<sup>[39]</sup>。

有研究将肌联蛋白作为治疗靶标,证明分子治疗策略可能对调节肌联蛋白的僵硬硬度有效:对 HFpEF 小鼠模型进行 RNA 基因修饰,可导致顺应性肌联蛋白上调,从而带来心脏舒张功能的改善和运动耐受性的增强<sup>[40]</sup>。然而,这仅仅是一项早期的基础研究,需要进行大量转化研究去实现其临床应用。Su 等<sup>[41]</sup>比较了收缩性心衰、HFpEF 和非心衰患者 3 组人群的心脏 MRI(CMR)图像,发现 HFpEF 患者受损的左心室舒张功能与弥漫性心肌纤维化程度有密切联系。已知转化生长因子(TGF)- $\beta$  是心肌纤维化的主要开关,而 G 耦联受体(如血管紧张素和内皮素受体)的激活可导致 TGF- $\beta$  的激活。在 ECM 的治疗研究中,常将 TGF- $\beta$  作为潜在的靶标。吡非尼酮通过阻断 Smads 的核易位而抑制 TGF- $\beta$  诱导的纤维增生,在糖尿病大鼠模型中已证明可减轻心脏和肾脏纤维化<sup>[42]</sup>。

综上所述,HFpEF 的发生率与 HFrEF 相当,预后并不优于 HFrEF,且具有不同于 HFrEF 的独特病理生理机制。鉴于 HFpEF 患者具有高度异质性,深入了解 HFpEF 发生及进展的机制,对于疾病的个体化治疗及预后的改善具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Eur Heart J, 2011, 32 (6): 670-679.
- [2] Ferrari R, Bohm M, Cleland JG, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Uncertainties and dilemmas [J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17 (7): 665-671.
- [3] Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: Mechanisms, clinical features, and therapies [J]. Circ. Res, 2014, 115 (1): 79-96.
- [4] Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (19): 1953-1959.
- [5] Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community [J]. Circulation, 2011, 124 (1): 24-30.

- [6] Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2):136-148.
- [7] Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure [J]. *Circulation*, 2008, 118(14):1433-1441.
- [8] Ewert P, Berger F, Nagdyman N, et al. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 52(2):177-180.
- [9] Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(7):796-801.
- [10] Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. A transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAPHF I): a phase 2, randomized, sham-controlled trial [J]. *Circulation*, 2017, 137(4):364-375.
- [11] Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective [J]. *Circ Res*, 2019, 124(11):1589-1617.
- [12] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone [J]. *Circulation*, 2015, 132(5):402-414.
- [13] DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(7):893-900.
- [14] Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(12):1472-1487.
- [15] Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(13):1119-1126.
- [16] Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(12):942-954.
- [17] Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs post-capillary pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(4):425-432.
- [18] Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(38):2869-2873.
- [19] Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction [J]. *Circulation*, 2018, 137(17):1796-1810.
- [20] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study [J]. *Circulation*, 2011, 124(2):164-174.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(4):368-378.
- [24] Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right ventricular dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction HFPEF: mechanisms and management. Position statement on behalf of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1):16-37.
- [25] Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2017, 136(1):6-19.
- [26] Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, et al. Percutaneous pericardial resection: a novel potential treatment for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10:e003612.
- [27] Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6):935-944.
- [28] Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):32-.
- [29] Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(10):1006-1014.
- [30] Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(12):1338-1347.
- [31] Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):263-271.
- [32] Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study [J]. *Circulation*, 2013, 128(10):1085-1093.
- [33] Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, et al. Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction and are related to exercise intolerance [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(8):636-645.
- [34] van Heerebeek L, Franssen CP, Hamdani N, et al. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(4):293-302.
- [35] Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1):47-57.
- [36] Chung CS, Granzier HL. Contribution of titin and extracellular matrix to passive pressure and measurement of sarcomere length in the mouse left ventricle [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(4):731-739.
- [37] Kruger M, Linke WA. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(4):490-498.
- [38] Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin [J]. *Circulation*, 2015, 131(14):1247-1259.
- [39] Kruger M, Kottler S, Grutznier A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs [J]. *Circ Res*, 2009, 104(1):87-94.
- [40] Methawasin M, Strom JG, Slater RE, et al. Experimentally increasing the compliance of titin through RNA binding motif-20 (RBM20) inhibition improves diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2016, 134(15):1085-1099.
- [41] Su MY, Lin LY, Tseng YH, et al. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(10):991-997.
- [42] Miric G, Dallemagne C, Endre Z, et al. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin diabetic rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 133(5):687-694.

(收稿日期:2020-05-23)

(本文编辑:周三凤)