

射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者 管理中国专家共识

射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者管理中国专家共识编写委员会

射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)在临床上占近50%^[1], HFpEF病因复杂,精准诊断相对困难。指南建议用H2FPEF[H2,使用2种及以上降压药物和体质质量指数 $>30\text{ kg/m}^2$;F,心房颤动;P,肺动脉压 $>35\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$);E,年龄 >60 岁;F,多普勒超声二尖瓣早期舒张期血流峰速度与二尖瓣环舒张早期速度比值(the ratio of early diastolic mitral inflow velocity to early diastolic velocity of the mitral annulus, E/e') >9]评分标准诊断HFpEF和除外非心源性呼吸困难^[2]。近期也有学者提出,根据HFpEF不同表型进行分类^[3],高血压同样被认为是血管疾病相关的HFpEF的重要病因。鉴于此,射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者管理中国专家共识编写委员会撰写HFpEF伴高血压患者流行病学、预防措施、治疗原则、降压目标和药物合理应用等的中国专家共识。

1 HFpEF伴高血压的流行病学

“十二五”高血压抽样调查最新结果表明,在我国年龄 ≥ 18 岁的成年人中约2.45亿(23.2%)确诊为高血压(收缩压 ≥ 140 和/或舒张压 $\geq 90\text{ mm Hg}$ 或口服降压药物治疗)。此外还有4.35亿人(41.3%)为高血压前期(收缩压 $120\sim 139$ 和/或舒张压 $80\sim 89\text{ mm Hg}$)^[4]。我国高血压患者的流行病学特点为北方高于南方,男性多于女性,且随年龄增加而增多,农村较城市居民高血压患病率的增长速度更快。

心力衰竭作为各类心脏疾患的终末阶段,是心内科患者住院的主要因素之一,远期死亡风险较部分癌症更高^[5]。Framingham研究^[6]发现,对受试者8229人进行长期随访,血压 $>160/100\text{ mm Hg}$ 人群心力衰竭发病率是血压 $<140/90\text{ mm Hg}$ 人群的2倍。另一项入组5143名健康人群的Framingham研究发现,在

长达20年的随访中,大约91%的患者在病情发展为心力衰竭之前患有高血压,男性高血压患者新发心力衰竭风险是正常血压组2倍,而女性为3倍^[7]。由于目前我国高血压患者人口基数大,呈年轻化趋势,心力衰竭的发病率随之递增^[6]。2012—2014年一项全国多中心、前瞻性心力衰竭研究结果显示,心力衰竭患者中高血压患病率为54.6%,42.0%心力衰竭患者超声心动图未显示收缩功能受损或仅收缩功能轻微障碍,即HFpEF^[8]。国外多中心临床研究:厄贝沙坦对射血分数正常的心力衰竭患者作用(irbesartan in heart failure with preserved systolic function, I-PRESERVE)研究报告,64.0%的HFpEF患者患有高血压^[9]。HFpEF患者与射血分数减低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)相比高血压患病率更高(55%比49%)^[10]。

2 HFpEF伴高血压的发病机制

HFpEF伴高血压患者的早期表现包括左心室充盈、扩张及舒张功能异常。由于动脉压升高和外周阻力增加导致心室后负荷增加,引起左心室向心性肥厚(左心室质量增加而心室容量下降),心室的顺应性下降,从而引起舒张功能障碍^[11]。高血压常合并动脉粥样硬化疾病,而发生左心室肥厚的患者需要更高的心肌氧供,从而引起心肌缺血和纤维化改变,进一步加重左心室舒张功能障碍。目前有研究认为,收缩功能障碍也在高血压向HFpEF的进展中起到一定作用^[12]。

高血压激活肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS)及交感神经系统。RAAS通过增加内皮素、转化生长因子 β 、肿瘤生长因子 α 等的活性,促进心肌细胞肥大及心室肥厚,通过诱导血管重建增加后负荷并导致心室进一步肥厚。在此基础上,RAAS还可刺激成纤维细胞肥大并诱导胶原沉积,最终促进心肌纤维化^[13]。交感神经系统长时间激活可通过诱导心肌细胞凋亡促进心力衰竭的进展,产生心血管效应,如心率、心肌收缩力增加,静脉容量减少及外周阻力增加,并最终导致心室重构及功能障碍^[14]。

doi:10.16439/j.issn.1673-7245.2021.07.004

通信作者:李玉明, E-mail: cardiolab@live.com;

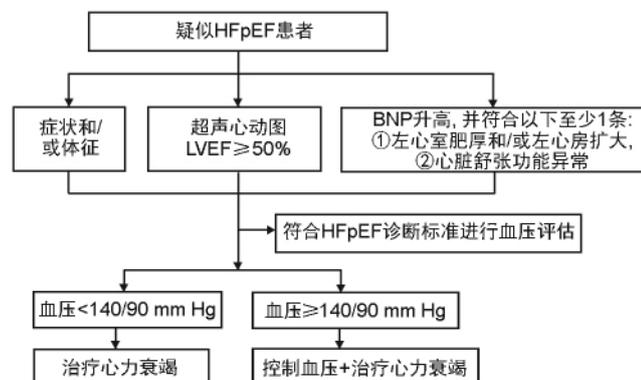
李新立, E-mail: xinli3267@yeah.net;

谢良地, E-mail: ldxie@hotmail.com

3 HFpEF 伴高血压的诊断

3.1 诊断标准 对于考虑有 HFpEF 伴高血压的患者,推荐根据《中国高血压健康管理规范(2019)》对高血压进行系统的病因鉴别诊断、危险因素及靶器官损害评估^[15]。内容主要包括收集患者详细的病史(症状、病程、降压药治疗、既往史及家族史等)、体格检查、相关实验室检查(生化、尿液分析、糖化血红蛋白、甲状腺功能等)、心电图检查、动态血压监测、颈动脉超声、眼底检查、胸部 X 线摄片、肢体动脉检测、超声心动图检查等。

同时对符合我国心力衰竭指南^[16]中 HFpEF 诊断标准的患者:①具有心力衰竭的症状和体征;②左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≥50%;③脑利尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平升高,BNP>35 ng/L 或氨基末端脑利尿钠肽前体(N terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)>125 ng/L;④结构性相关的心脏病、左心室肥厚和/或左心房扩大、舒张功能不全,应对合并的 HFpEF 诊断,即葛氏分型中的 HFpEF-1^[3],进行病因及病理生理表型亚组的甄别,并可参考 HFpEF 的评分系统[如 H2FPEF^[2]、HFA-PEFF(HFA: heart failure association; P: pretest assessment; E: echocardiographic and natriuretic peptide score; F: functional testing in case of uncertainty; F: final aetiology)^[17]]以帮助指导诊断及帮助决策。另外对 BNP 界值的解读,应结合患者有无合并心房颤动进行考量,合并心房颤动时诊断 HFpEF 的 BNP 确切临界值尚不明确,既往研究指出心房颤动患者的平均 BNP 比窦性心律的患者高约 3 倍^[18-19],共识建议在心房颤动患者中采取 BNP>105 ng/L 或 NT-proBNP>375 ng/L 作为诊断的界值,具体诊断流程见图 1。



注:HFpEF:射血分数保留的心力衰竭;LVEF:左心室射血分数;BNP:脑利尿钠肽。

图 1 HFpEF 伴高血压诊疗流程图

3.2 超声心动图检查 超声心动图是评估心脏结构

和功能的首选方法,可以排除心脏瓣膜病、局部缺血等其他病因。超声心动图可提供房室容量、左右心室收缩和舒张功能、室壁厚度、瓣膜功能和肺动脉高压的信息。需要注意的是在超声心动图上存在结构改变支持 HFpEF 诊断,但如果结构无改变并不排除 HFpEF。

评估应以 LVEF 和左室内径为基础^[20],结合 HFA-PEFF 评分系统进行多参数综合评估^[17],包括间隔和侧壁的二尖瓣环峰值舒张早期流速(e')、平均间隔-侧壁 E/e' 、三尖瓣反流峰值速度(tricuspid regurgitation, TR)或肺动脉收缩压、左心室整体纵向收缩期应变、左心房容积指数(left atrial volume index, LAVI)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和相对左心室壁厚度。

3.3 特殊检查

3.3.1 6 min 步行试验和心肺运动试验 6 min 步行试验可以初步评估患者运动功能^[21]。心肺运动试验可以量化患者的运动能力、对运动的血压以及心率反应。作为原因不明呼吸困难、疑诊 HFpEF 伴高血压患者的鉴别诊断,在运动试验的过程中,可以结合超声心动图及血流动力学对心脏的功能进行客观评估^[22]。

3.3.2 负荷超声心动图 在部分 HFpEF 伴高血压的患者中,静息的超声心动图未能完全排除 HFpEF 的诊断,结合运动或药物负荷超声心动图有一定辅助作用,可在进行有创检查前初步评估舒张功能,但结果不可以替代有创血流动力学检查结果。一般运动过程中或运动后即刻超声心动图中 $E/e' \geq 15$ 的基础上合并有 $TR > 3.4$ m/s 高度考虑诊断^[23]。

3.3.3 右心导管 右心导管检查作为最精准评估 HFpEF 的有创血流动力学项目,被《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》推荐^[16]。右心导管直接测量的左心室舒张末期压力(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)≥16 mm Hg 或肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)≥15 mm Hg,则可诊断为 HFpEF。静止时正常的 LVEDP 或平均 PCWP 水平并不能作为排除 HFpEF 的依据^[24]。在代偿性 HFpEF 中,血流动力学改变可仅在运动过程中或患者恶化时才能检测到,因此在上述的其他检查结果不确定时,负荷的血流动力学试验可作为 HFpEF 确诊依据。但作为有创检查国内大多数医院开展较少。

3.3.4 心血管磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR) CMR 是测量左右心室容量、质量和射血分数的“金标准”,当超声心动图未能明确作出诊断,或无法获取 LAVI、LVMI 或室壁厚度等参数时,CMR 可获得这些测量值^[25]。此外,CMR 可提供应力灌注成像显示弥漫性心内膜下缺损、对区域和弥漫性心肌

水肿(T2 成像)与对浸润或纤维化用晚期钆对比剂增强或 T1-mapping 进行定量评估,可评估高血压对心肌的靶器官损害及鉴别有无合并其他心肌病变^[26]。该项技术逐渐被国内广大医院认可并积极开展此项检查用于精准心力衰竭病因的诊断及评估心脏纤维化程度。

3.3.5 其他 如心脏 CT、核素心室造影及核素心肌灌注和/或代谢显像、冠状动脉造影等检查,在具有相关危险因素的患者中应考虑进行以排除冠状动脉狭窄及心肌缺血。

4 HFpEF 伴高血压的预防和治疗

HFpEF 伴高血压常合并其他心血管病危险因素如血脂异常、糖尿病、吸烟、肥胖、高尿酸血症等。在控制高血压的同时,也应控制其他危险因素,以降低心力衰竭发病率及心血管事件。Framingham 研究^[7]表明,在高血压患者中,心肌梗死、糖尿病、左心室肥厚和瓣膜性心脏病是心力衰竭风险增加的预测因素。对于已经患有心力衰竭的患者,应积极控制危险因素及心力衰竭二级预防处理改善患者预后。

4.1 HFpEF 伴高血压的危险因素管理

4.1.1 血脂异常 血脂异常与冠状动脉粥样硬化性疾病关系明确,目前指南推荐对冠心病患者或冠心病高危人群,用他汀类药物进行治疗。而一项纳入 17 个随机对照研究,患者 132 538 例的荟萃分析表明,他汀类药物可降低心力衰竭再入院和死亡事件率^[27]。

4.1.2 糖尿病 糖尿病是心力衰竭发生的独立预测因素,且女性糖尿病患者较男性更容易患心力衰竭^[28]。胰岛素抵抗引起的游离脂肪酸在心脏组织中贮积,导致线粒体功能障碍,从而影响心功能^[29]。血糖管理应依据目前糖尿病指南^[30]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂相关研究显示对 2 型糖尿病患者有心血管保护作用。既往也有研究表明 SGLT2 抑制剂可以一定程度降低血压^[31]。目前正在开展相关研究探索 SGLT2 抑制剂对 HFpEF 患者预后的改善作用。

4.1.3 肥胖 肥胖是新发心力衰竭和心力衰竭不良预后的危险因素^[32],体质指数与心力衰竭全因死亡风险呈 U 型关系,体质指数过轻和过度肥胖均为心力衰竭预后不良的危险因素。对于过度肥胖的患者,本共识建议治疗性生活方式干预仍是减肥的基础,药物治疗和减肥手术可作为管理肥胖的辅助手段。

4.1.4 其他危险因素 吸烟、高尿酸血症等同样是心力衰竭发生的危险因素^[33-34]。应对这些危险因素综合管理,在控制高血压的同时,控制体质量、戒烟、健康膳食、适当运动减低心力衰竭患病风险。

4.2 HFpEF 伴高血压的病因治疗 HFpEF 病理生

理特征多种多样,它们与不同的病因相关,包括伴发的心血管病(如心房颤动、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺动脉高压)和非心血管病(如糖尿病、慢性肾脏病、贫血、慢性阻塞性肺疾病和肥胖等)^[35]。本共识推荐针对病因治疗缓解患者临床症状,改善生存质量。

4.3 HFpEF 合并高血压的药物治疗

4.3.1 容量管理 若有容量负荷过重的临床表现,建议用利尿剂改善充血,从而改善心力衰竭的症状和体征。对于有明显液体潴留的患者,本共识建议首选襻利尿剂如呋塞米、托拉塞米等;对于顽固性水肿或低钠血症者,托伐普坦疗效显著,推荐用于常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或肾功能损害倾向的患者^[16]。

4.3.2 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB) 2021 年 2 月美国食品药品监督管理局首次批准沙库巴曲缬沙坦作为唯一有 HFpEF 适应证的药物以降低心血管病死亡和心力衰竭再入院风险。沙库巴曲缬沙坦双重作用于血管紧张素受体和脑啡肽酶。通过抑制脑啡肽酶,沙库巴曲增加 BNP 水平,从而达到改善心力衰竭的效果,用在 HFpEF 患者中效果良好^[36]。HFpEF 患者 ARNI 与 ARB 全球结局的前瞻性比较(prospective comparison of ARNI with ARB global outcomes in HF with preserved ejection fraction, PARAGON-HF)研究结果显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦可有效降低 HFpEF 患者主要复合终点(心血管病死亡和心力衰竭住院)风险^[11]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》推荐 ARNI 替代 ACEI/ARB 以改善 HFpEF 患者预后^[16]。随后 PARAGON-HF 研究评估沙库巴曲缬沙坦对射血分数 $\geq 45\%$ 心力衰竭患者 4 796 例的疗效,结果显示,沙库巴曲缬沙坦虽未能降低心血管病死亡或心力衰竭再入院复合终点事件^[37],但后期亚组分析结果显示,沙库巴曲缬沙坦在女性 HFpEF 患者中可降低 27% 心血管事件(风险比 0.73, 95% CI 0.59~0.90),而在男性 HFpEF 患者中未能减低心血管事件(风险比 1.03, 95% CI 0.84~1.25),交互作用分析男女性别间有显著异质性($P=0.017$)^[38]。仍需进一步随机对照研究证实沙库巴曲缬沙坦在相应亚组的效果。作为兼具降压作用的 RAAS 抑制剂,200 mg 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 相比可显著降低收缩压(-4.94 mm Hg, 95% CI $-6.54\sim-3.35$, $P<0.05$)和舒张压(-2.24 mm Hg, 95% CI $-2.74\sim-1.75$, $P<0.05$)^[39]。降压治疗可以逆转高血压所致左心室肥厚和心力衰竭,与奥美沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦更能降低左心室心

肌质量^[40]。对于HFpEF伴高血压患者,鉴于ARNI的降压疗效和器官保护作用,本共识推荐用ARNI以降低心血管病死亡和再入院风险。2021年6月,中国国家药品监督管理局批准增加沙库巴曲缬沙坦用于治疗原发性高血压的适应证。

ACEI和ARB通过阻抑RAAS活性,抑制血管紧张素Ⅱ1型(angiotensinⅡ type 1, AT1)受体活化,进而在HFrEF患者中降低心血管事件的发生率^[41-42]。但在HFpEF患者中,ACEI和ARB临床试验的结果都是阴性的。I-PRESERVE研究入组LVEF \geq 45%的心力衰竭患者发现厄贝沙坦没有降低心源性再入院或全因死亡复合终点事件发生率^[43]。坎地沙坦在心力衰竭中降低死亡率和发病率评估(candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity, CHARM)-Preserved研究中,入组LVEF $>$ 40%的心力衰竭患者3 023例,发现用坎地沙坦并不能减少心血管病死亡,但能降低心力衰竭恶化再入院率^[44]。培哌普利同样不能降低年龄 $>$ 70岁老年HFpEF患者全因死亡和心力衰竭恶化再入院率^[45]。用缬沙坦也未能改善高血压合并舒张功能不全患者心室舒张功能^[46]。近期随机对照试验的荟萃分析显示,ACEI和ARB未能降低HFpEF患者全因死亡风险^[47],但相关指南推荐用于血压控制。

4.3.3 盐皮质激素受体拮抗剂 醛固酮介导心肌纤维化从而导致心肌僵硬^[48]。在小样本以心脏舒张功能和心肺运动试验最大摄氧量为主要终点事件的研究中^[49],螺内酯可以改善心脏舒张功能,但不能改善最大摄氧量、心力衰竭症状和生活质量。随后进行的国际多中心研究螺内酯对HFpEF临床效果的随机双盲试验(spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction, TOPCAT)入组射血分数 \geq 45%的心力衰竭患者3 455例,结果表明螺内酯并未降低以心血管病死亡、心脏骤停或心力衰竭恶化再入院为终点事件的发生率^[50]。近期荟萃分析显示,螺内酯可有效改善心脏舒张功能^[51],但未能降低全因死亡或心血管病死亡风险^[52]。相关指南推荐用于难治性高血压。

4.3.4 β 受体阻滞剂 既往研究表明,窦性心率快与HFpEF预后相关,但是房性心率过快与心血管事件无明显相关性^[53-54]。既往研究探讨 β 受体阻滞剂是否可以通过帮助降低心率来改善HFpEF患者的预后转归。在长期服用奈比洛尔对舒张功能不全患者临床症状、运动能力及左心室功能的影响(effect of long-term administration of nebivolol on clinical symptoms, exercise capacity and left ventricular function in patients with diastolic dysfunction, ELANDD)研究中,入组了HFpEF患者116例,奈比洛尔治疗6个月减

低了心率,但是运动能力方面6 min步行试验和峰值耗氧量等差异无统计学意义^[55]。日本舒张性心力衰竭(Japanese diastolic heart failure, J-DHF)研究入组小样本HFpEF患者,研究结果表明卡维地洛并不能降低心血管病死亡和心力衰竭再入院发生率^[56]。对于合并快速性房性心律失常患者,本共识推荐 β 受体阻滞剂用于HFpEF的心率控制。

4.3.5 钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB) CCB广泛用于高血压的治疗。对于HFpEF伴高血压的患者,既往没有研究表明CCB是否带来获益抑或增加风险。由于二氢吡啶类CCB降压效果强,对于血压控制不佳的HFpEF患者,相关指南建议联合二氢吡啶类CCB控制血压。

5 HFpEF伴高血压血压管理目标

HFpEF血压管理的目的是降低心血管事件发生率。目前指南对于高血压人群的管理目标为140/90 mm Hg,不管是否合并有心力衰竭。既往研究显示,对于高血压患者,控制收缩压 $<$ 140 mm Hg可以减低27%新发心力衰竭风险^[57]。对于合并HFpEF的患者,具体血压目标值并没有随机对照试验来证实。观察性研究表明心力衰竭患者的收缩压及全因死亡和心力衰竭再入院呈反J型曲线的关系^[58];HFpEF患者全因死亡风险的理想血压值在128/73 mm Hg,过高与过低的血压都与不良的心血管事件相关。根据目前血压管理指南,本共识建议对所有血压升高或高血压的成年人进行药物干预,对于需要药物治疗的一般高血压患者降压目标为 $<$ 140/90,理想降压目标值为 $<$ 130/80,但不能低于120/70 mm Hg^[59]。未来仍需进一步探索HFpEF伴高血压患者血压的靶目标值。

执笔专家:李新立(南京医科大学第一附属医院)

核心专家组成员(按姓氏拼音首字母排序):陈红(北京大学人民医院),冯颖青(广东省人民医院),郭宏(哈尔滨医科大学附属第一医院),郭艺芳(河北省人民医院),李新立(南京医科大学第一附属医院),李勇(复旦大学华山医院),李玉明(泰达国际心血管病医院),刘静(首都医科大学附属北京安贞医院),牟建军(西安交通大学医学院第一附属医院),陶军(中山大学附属第一医院),谢良地(福建医科大学附属第一医院),杨宁(泰达国际心血管病医院)

专家组成员(按姓氏拼音首字母排序):蔡军(中国医学科学院阜外医院),陈红(北京大学人民医院),陈歆(上海交通大学医学院附属瑞金医院北院),崔兆强(复旦大学附属中山医院),达娃次仁(西藏自治区人民医院),冯颖青(广东省人民医院),郭宏(哈尔滨医科大学附属第一医院),郭艺芳(河北省人民医院),郭子宏(云南省阜外心血管病医院),韩雅玲(北部战区总

医院),郝玉明(河北医科大学第二医院),何森(四川大学华西医院),黄江南(广西医科大学第一附属医院),黄裕立(南方医科大学顺德医院),李新立(江苏省人民医院),李雪(空军军医大学唐都医院),李燕(上海交通大学医学院附属瑞金医院),李勇(复旦大学附属华山医院),李玉明(泰达国际心血管病医院),李昭(中国医科大学附属第一医院),林向敏(首都医科大学附属北京朝阳医院),刘德平(北京医院),刘华(上海市胸科医院),刘静(首都医科大学附属北京安贞医院),刘全(吉林大学第一医院),马文君(中国医学科学院阜外医院),牟建军(西安交通大学医学院第一附属医院),秦浙学(陆军军医大学第二附属医院),山纓(复旦大学附属华山医院),苏海(南昌大学第二附属医院),孙刚(包头医学院第二附属医院),孙英贤(中国医科大学附属第一医院),孙跃民(天津医科大学总医院),陶军(中山大学附属第一医院),王勃(中国医科大学附属第一医院),王红(云南省阜外心血管病医院),王胜煌(宁波市第一医院),谢良地(福建医科大学附属第一医院),徐新娟(新疆医科大学第一附属医院),薛浩(中国人民解放军总医院),杨宁(泰达国际心血管病医院),余静(兰州大学第二医院),张健(泰达国际心血管病医院),张令军(西藏自治区人民医院),张烁(哈尔滨医科大学附属第二医院),赵昕(吉林大学附属第一医院),赵兴胜(内蒙古自治区人民医院),钟明(山东大学齐鲁医院),周晓阳(武汉大学人民医院)

参考文献

- [1] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3):251-259.
- [2] Reddy Y, 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.
- [3] Ge J. 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.
- [4] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012 - 2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344-2356.
- [5] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139-e596.
- [6] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham heart study [J]. *Circulation*, 2002, 106(24):3068-3072.
- [7] Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure[J]. *JAMA*, 1996, 275(20):1557-1562.
- [8] 张健,张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5):413-416.
- [9] McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4 133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(2):149-156.
- [10] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3):260-269.
- [11] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [12] Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2005, 112(7):984-991.
- [13] Rossi F, Mascolo A, Mollace V. The pathophysiological role of natriuretic peptide-RAAS cross talk in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 226:121-125.
- [14] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19):1747-1762.
- [15] 胡盛寿,韩雅玲,蔡军. 中国高血压健康管理规范(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(1):10-46.
- [16] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4):196-225.
- [17] Pieske B, Tschope 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.
- [18] Lam CS, Rienstra M, Tay WT, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(2):92-98.
- [19] McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(2):128-134.
- [20] Obokata M, Reddy Y, Borlaug BA. The role of echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: what do we want from imaging? [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(2):241-256.
- [21] Wolsk E, Kaye D, Borlaug BA, et al. Resting and exercise haemodynamics in relation to six-minute walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(4):715-722.
- [22] Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, et al. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(1):71-77.
- [23] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 负荷超声心动图规范化操作指南[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(4):632-638.
- [24] Borlaug BA, Kass DA. Invasive hemodynamic assessment in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2009, 5(2):217-228.
- [25] Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(4):409-420.
- [26] Chamsi-Pasha MA, Zhan Y, Debs D, et al. CMR in the evaluation of diastolic dysfunction and phenotyping of HFpEF: current role and future perspectives[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1 Pt 2):283-296.
- [27] Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials[J]. *Eur Heart J*,

- 2015,36(24):1536-1546.
- [28] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study[J]. *Am J Cardiol*, 1974,34(1):29-34.
- [29] Khan SS, Butler J, Gheorghiu M. Management of comorbid diabetes mellitus and worsening heart failure[J]. *JAMA*, 2014,311(23):2379-2380.
- [30] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018,38(4):292-344.
- [31] Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Hypertens*, 2021,39(4):749-758.
- [32] Zhang J, Begley A, Jackson R, et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019,108(2):119-132.
- [33] Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014,16(1):15-24.
- [34] Watson M, Dardari Z, Kianoush S, et al. Relation between cigarette smoking and heart failure (from the multiethnic study of atherosclerosis)[J]. *Am J Cardiol*, 2019,123(12):1972-1977.
- [35] Lam CS, Lund LH. Microvascular endothelial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart*, 2016,102(4):257-259.
- [36] Tschope C, Birner C, Bohm M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies; expert opinion on the behalf of the nucleus of the "Heart Failure Working Group" of the German Society of Cardiology (DKG)[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018,107(1):1-19.
- [37] Solomon SD, McMurray J, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(17):1609-1620.
- [38] McMurray J, Jackson AM, Lam C, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF[J]. *Circulation*, 2020,141(5):338-351.
- [39] Geng Q, Yan R, Wang Z, et al. Effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on blood pressure in patients with hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiology*, 2020,145(9):589-598.
- [40] Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodeling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2017,38(44):3308-3317.
- [41] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial[J]. *Lancet*, 2003,362(9386):772-776.
- [42] The consensus trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS)[J]. *N Engl J Med*, 1987,316(23):1429-1435.
- [43] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(23):2456-2467.
- [44] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial[J]. *Lancet*, 2003,362(9386):777-781.
- [45] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study[J]. *Eur Heart J*, 2006,27(19):2338-2345.
- [46] Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2007,369(9579):2079-2087.
- [47] Khan MS, Fonarow GC, Khan H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2017,4(4):402-408.
- [48] Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005,14(3):235-241.
- [49] Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013,309(8):781-791.
- [50] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014,370(15):1383-1392.
- [51] Kapelios CJ, Murrow JR, Nuhrenberg TG, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Heart Fail Rev*, 2019,24(3):367-377.
- [52] Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, et al. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2020,125(8):1187-1193.
- [53] Bohm M, Perez AC, Jhund PS, et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014,16(7):778-787.
- [54] Takada T, Sakata Y, Miyata S, et al. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014,16(3):309-316.
- [55] Conraads VM, Metra M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012,14(2):219-225.
- [56] Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese diastolic heart failure study (J-DHF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013,15(1):110-118.
- [57] Zhang Y, Liang M, Sun C, et al. Effect of intensive lowering of systolic blood pressure treatment on heart failure events: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *J Hum Hypertens*, 2019,33(9):648-657.
- [58] Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Reverse J-curve relationship between on-treatment blood pressure and mortality in patients with heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2017,5(11):810-819.
- [59] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2020,75(6):1334-1357.