

β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心衰的研究进展

霍礼超^a, 李梦丽^b, 乔成栋^{a*} (兰州大学第一医院, a.老年病科, b.肿瘤科, 兰州 730000)

摘要: 射血分数保留性心衰已经成为心力衰竭的主要表现形式, 占心力衰竭患者的近一半, 而且随着现代诊疗技术的应用和人口预期寿命的延长, 发病率呈上升趋势。目前, 射血分数保留性心衰越来越受到人们的关注。 β 受体阻滞剂作为治疗心力衰竭的基础药物, 在临床上的应用非常广泛。但其对于射血分数保留性心衰的应用效果还不理想。本文介绍了 β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心衰的机制以及现状, 结合现有的临床证据, 为今后的临床研究提供了方向。

关键词: 射血分数保留性心衰; β 受体阻滞剂; 心力衰竭

中图分类号: R962 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2019)07-0888-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.024

引用本文: 霍礼超, 李梦丽, 乔成栋. β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心衰的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 888-893.

Research Progress of β -Blockers in the Treatment of Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

HUO Lichao^a, LI Mengli^b, QIAO Chengdong^{a*} (The First Hospital of Lanzhou University, a.Department of Geriatrics, b.Department of Oncology, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: The heart failure with preserved left ventricular ejection fraction(HFpEF) has become the main form of heart failure, nearly half of the population suffering from heart failure. With medical diagnosis and treatment technology widely used, and prolonged life expectancy, the incidence rate is increasing. At present, HFpEF is getting more and more attention. As a basic drug for heart failure, β -blockers are widely used in clinical practice. But its use of HFpEF, the current results are not satisfactory. This article describes the mechanism and current status of β -blockers in the treatment of HFpEF. Combined with existing clinical evidence, it also provides direction for future clinical research.

KEYWORDS: heart failure with preserved left ventricular ejection fraction; β -blockers; heart failure

心力衰竭是一种复杂的临床综合征, 是老年人常见病、多发病, 也是 65 岁以上患者住院的主要原因^[1]。笔者所在课题组长期关注收缩功能障碍导致的心衰。1984 年, Dougherty 等^[2]报道了射血分数正常的充血性心衰, 并将其归类为舒张性心衰, 舒张功能障碍导致的心衰目前成为研究的热点。2005 年欧洲心脏病协会和美国心脏病协会将舒张性心衰改为射血分数保留性心衰(heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, HFpEF)或者射血分数正常性心衰(heart failure with normal left ventricular ejection fraction, HFnEF)^[3-4]。在对我国部分地区 10 714 例心衰住院患者的回顾性调查中发现, 冠心病是心衰的主要病因, 对不同的年龄段而言, 心衰的病死率高于同期的其他心血管病^[5]。

1 流行病学

来自美国 2013 年的流行病学数据显示, 在美国约有 510 万人罹患该病, 每年住院人次超过 100

万^[6]。在发达国家中, 心衰的患病率在 1%~3%左右, HFpEF 患者占全部心衰患者的一半左右^[7], 同时伴随着人口预期寿命的延长和现代诊疗技术的应用, 发病率呈上升趋势。约有 1/3 的 HFpEF 患者因发生慢性心衰加重而重新入院。在评估住院期间死亡率的研究中, 住院期间的死亡率为 3%~6.5%, 总死亡率约 30%, 在 5 年时可高达近 70%, 远期生存率和射血分数减低性心衰(heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, HFrEF)接近^[8]。据推算, 中国心力衰竭患者总数约有 450 万^[9]。近年来资料显示, 中国人群心力衰竭发病率为 0.7%~0.9%, 每年新发患者约为 50 万例^[10]。

2 HFpEF 的诊断和治疗

目前, HFrEF 有着非常明确的 Framingham 标准, 但是这项标准并不用于 HFpEF。根据 2016 年欧洲心脏病学会的指南^[11], HFpEF 诊断标准: ①具有心力衰竭的症状和体征; ②左室射血分数

作者简介: 霍礼超, 男, 硕士生 Tel: 15719349235 E-mail: 378763684@qq.com
13919371977 E-mail: qcd2000@163.com

***通信作者:** 乔成栋, 男, 博士, 主任医师 Tel:

(LVEF) $\geq 50\%$; ③脑钠肽 $\geq 35 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 或 N 端脑钠肽前体 $\geq 125 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; ④具有相关的结构性心脏病, 结构改变是指左房容积指数 $> 34 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-2}$ 或男性左室质量指数 $\geq 115 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, 女性 $\geq 95 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$; 功能的改变是指 $E/E' \geq 13$ (其中 E 代表左室舒张早期二尖瓣血流速度, E' 代表二尖瓣环运动速度), 舒张早期 $E' < 90 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$; ⑤诊断困难情况下, 需要进行应力测试或有创性测量左室充盈压升高来确诊。对于 HFrEF 而言, LVEF 有明确的标准, 对于 HFpEF 来说虽然诊断要求 LVEF $\geq 50\%$, 但是 LVEF 在 $40\% \sim 49\%$ 之间的患者被认为射血分数中间值心衰 (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)。关于 HFpEF 的诊断, 有创检查的可信度最高^[12], 主要指标: 肺毛细血管楔压 $> 12 \text{ mmHg}$ 、左室舒张末压力 $> 16 \text{ mmHg}$ 。相对于有创检查, 无创检查使用较为广泛的是超声心动图, 操作相对简便, 更易被患者接受。目前在我国使用最多的还是二尖瓣血流频谱, 但是其评价舒张功能敏感性较低, 容易假性正常化。而组织多普勒显像可以消除年龄、心率、左心室肌松弛等影响, 能更好地反映舒张功能。 $E/E' > 15$ 可为诊断左室舒张功能障碍提供独立的依据, 但是 $8 < E/E' < 15$, 还需要与其他非有创检查联合评估是否有舒张功能障碍。

在治疗方面, 目前没有降低 HFpEF 或 HFmrEF 患者发病率或死亡率的治疗方法。因为 HFpEF 患者往往是老年人, 并且症状很重, 生活质量较差^[13], 治疗的一个重要目标是缓解症状^[14]。与 HFrEF 患者相比, 目前只有少数 HFpEF 和 HFmrEF 患者接受利尿剂, β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体抑制剂 (angiotensin receptor inhibitors, ARB)^[15-17]。HFpEF 和 HFmrEF 的病理生理学是异质的, 并且它们与不同的表型相关, 包括多种伴随的心血管疾病^[18-19] 和非心血管疾病^[20-21], 因此, 应对患者进行心血管和非心血管合并症的筛查。利尿剂可以改善心衰患者的症状, 对于有心衰症状的 HFpEF 患者可以使用利尿剂^[22-23]; 对于窦性心律的患者相关的证据表明使用奈必洛尔、安体舒通、地高辛能够减少心衰住院率^[16,24-26], 但是对于房颤患者 β 受体阻滞剂没有效果; HFmrEF/HFpEF 伴有房颤患者没有提及心室率的控制, 但是不建议快速降低心室率; ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂的试验均未能降低 HFpEF 或

HFmrEF 患者的死亡率。在老年患者 HFrEF、HFpEF 或 HFmrEF 中, 奈必洛尔降低死亡或因心血管疾病住院的联合终点^[25], 治疗效果和基线 LVEF 之间没有统计学意义^[26]。合并糖尿病的 HFpEF 和 HFmrEF 患者一线口服降血糖药为二甲双胍^[27], 其用途与减少住院治疗心衰 (heart failure, HF) 和心血管死亡率有关^[28]。心绞痛患者应遵循与 HFrEF 患者相同的治疗途径。治疗高血压在 HFmrEF/HFpEF 中很重要, 患有高血压和 HFpEF 或 HFmrEF 的患者如果接受 ACEI 和 β 受体阻滞剂, 则不应接受 ARB^[29]。HFpEF 和 HFmrEF 患者的运动耐量受损, 通常伴有运动增强的血压反应和变时性功能不全。对于 HFpEF 和 HFmrEF 患者, 联合耐力/阻力训练是安全的, 能提高运动能力, 身体功能评分和舒张功能^[30]。

3 HFpEF 的发病机制和表型

HFpEF 的特征是左心室向心性肥厚, 导致心肌弹性减小和舒张功能障碍^[31], 舒张功能障碍的特征包括左心室舒张期充盈阻力增加, 舒张末期充盈压高, 导致肺充血和心力衰竭症状^[32]。目前考虑 HFpEF 与舒张期起始心肌主动松弛和心脏的顺应性有关。心肌收缩是由钙离子内流触发, 钙离子在舒张期泵入肌浆网^[33-34]。运送钙离子的是钠-钙 ATP 酶, 钠-钙 ATP 酶的活性降低导致了不完全松弛^[35], 但是研究表明, 破坏钙稳态不是造成舒张功能障碍的决定条件^[36]。心肌的顺应性取决于心肌的几何构型^[31], HFpEF 患者心肌向心性肥厚造成心室弹性较小。心肌的顺应性降低主要与心肌细胞纤维化和细胞内肌联蛋白的变化有关, 肌联蛋白是心肌细胞骨架的组成部分, 调节细胞的顺应性^[37], 在 HFpEF 中, 肌联蛋白磷酸化水平降低是导致顺应性降低和舒张功能障碍的关键机制^[37]。HFpEF 患者通常存在多种合并症, 大部分会导致全身的炎症状态和微血管病变, 促炎症细胞因子分泌增加, 微血管炎症促进有害介质的形成^[38], 降低许多器官中一氧化氮的生物利用度, 导致心肌细胞弹性下降, 顺应性降低。

HFpEF 有多种表型, 最常见的是代谢异常, 如代谢综合征、糖尿病、高血压, 但是高血压也是代谢综合征的一部分。高血压后负荷增大引起心肌肥厚和纤维化, 导致心肌的顺应性降低。同时左室舒张末期压力增大和左房容积增加, 伴随炎症的发生, 对舒张功能造成损害。在 HFpEF 合

并糖尿病患者中, MAPK 信号通路引发生长因子样反应, 促进生长和重塑反应, 如肌细胞肥大、心肌纤维化^[39]。上调的 AMP 脱氨酶促进 AMP 降解, 造成 ATP 消耗, 引起舒张功能障碍^[40]。冠心病也是 HFpEF 患者常见的合并症, 在心肌缺血的情况下, 会导致心肌能量生成障碍, 同时心肌会诱发炎症反应。另外, 大部分 HFpEF 患者会发生房颤, 左室充盈压力增加和顺应性下降, 是左室舒张功能障碍的特征, 导致心房壁张力增加、左房增大和左房壁纤维化, 左房结构重构是房颤发生的基础^[41], 同时缺乏同步性心房收缩会加剧舒张期充盈问题, 导致 HFpEF 患者房颤的患病率增加^[42]。

4 β 受体阻滞剂的应用

AHA/ACC 指南建议严格控制患者血压和 HFpEF 心房颤动, 并使用利尿剂控制症状^[43]。

β 受体阻滞剂广泛应用于心衰、心梗、高血压等疾病的治疗, 是冠心病的二级预防用药, 其治疗心衰的药理作用主要包括: 阻断心脏 β_1 受体, 使 β 受体上调, 心肌收缩力增强, 改善心功能^[44]; 使心率减慢, 延长舒张期充盈时间, 使舒张末期充盈量增加, 改善心肌顺应性、降低心肌张力, 相关研究表明降低心率可以有效降低心血管事件的发生率和死亡率^[45-46]; 抑制脂肪分解, 心肌细胞利用游离脂肪酸减少, 心肌耗氧量下降, 使 GTP 结合蛋白恢复正常, 改善心肌收缩力^[47]。AHA/ACC 推荐的 β 受体阻滞剂有卡维地洛、美托洛尔和比索洛尔^[43]。根据 β 受体阻滞剂选择性不同主要分为 3 类: ①非选择性 β 受体阻滞剂, 可以阻断 β_1 和 β_2 受体, 增加外周动脉的血管阻力, 主要代表药物为普萘洛尔; ②选择性 β_1 受体阻滞剂, 只阻断 β_1 受体, 但是对 β_2 受体影响较小, 目前临床常用的为此种 β 受体阻滞剂, 代表药物为美托洛尔和比索洛尔; ③有周围血管舒张功能的 β 受体阻滞剂, 此类药物可同时作用 β 受体和 α_1 受体, 扩张外周血管, 代表药物主要有卡维地洛。另外奈必洛尔是一种可以增强 NO 释放的 β 受体阻滞剂, 也是选择性阻滞剂。

4.1 β 受体阻滞剂能否使 HFpEF 患者获益

β 受体阻滞剂用于治疗 HFrEF 可以使患者明显获益, 但是对于使用 HFpEF 患者的预后结果仍存在争议。1997, Aronow 等^[48]观察了普萘洛尔对射血分数(ejection fraction, EF)>40%, 既往有心肌梗死的老年 HFpEF 患者的效果, 发现普萘洛尔可

以降低死亡率, 改善 EF。但是来自 OPTIMIZE-HF^[49]登记资料的数据显示患者出院使用 β 受体阻滞剂, 60~90 d 死亡率和再住院率之间差异没有统计学意义。Shah 等^[50]的 Cox 生存分析结果显示, 使用 β 受体阻滞剂 3 年的生存获益有统计学意义, 但是使用 1 年的生存获益无统计学意义。在亚洲人方面, J-DHF^[51]是一项多中心、前瞻性、随机、盲法、开放终点试验, 分别给予患者卡维地洛和安慰剂治疗, 平均随访 3.2 年后发现全因死亡率和再住院率没有统计学差异。Bavishi 等^[52]的 meta 分析纳入了 17 个研究, 包括 2 个随机对照试验 7 个前瞻性队列研究和 8 个回顾性队列研究, 比较了全因死亡率、心衰住院率和全因死亡率/心衰住院复合终点。结果发现在随机对照试验中, 使用 β 受体阻滞剂对 HFpEF 患者的全因死亡率和再住院率的影响和安慰剂相似。但是在观察性研究当中, 使用 β 受体阻滞剂可以使全因死亡率降低, 但是并不能减低 HFpEF 患者的再住院率。全因死亡率或 HF 住院的复合终点方面, 未发现使用 β 受体阻滞剂使 HFpEF 患者获益, 该 meta 分析的结果与 Liu 等^[53]的结果相近。结果见表 1。

4.2 β 受体阻滞剂能否改善 HFpEF 患者的心功能

目前也有相关的试验对于使用 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF 患者心功能相关参数的报道, SWEDIC 研究^[54]是一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究, 研究发现使用卡维地洛和安慰剂 6 个月后, 卡维地洛可以改善左心房大小和 E/A 比值, 但是并不能减低脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP), 左室容积和收缩功能的改变没有统计学差异。Nodari^[55]比较了 26 名患有高血压、左室舒张功能障碍的患者使用阿替洛尔和奈必洛尔 6 个月的运动耐量和心功能的影响。结果发现, 使用 β 受体阻滞剂 6 个月后, 对于 LVEF 无明显改变, 对舒张末期室壁厚度和后壁厚度改变明显, 对 E/A 比值也有明显改善。其中奈必洛尔对 E/A 的改变优于阿替洛尔。但是 Kamp^[56]研究发现, 使用阿替洛尔和奈必洛尔 2 周后, 奈必洛尔对 LVEF 的改变优于阿替洛尔, 差异具有统计学意义, E/A 比值的改变没有统计学意义。可能是由于随访时间不同, 导致了结果的差异。ELANDD 试验^[57], 是一项随机、双盲、多中心、平行组、安慰剂对照试验, 比较了使用奈必洛尔和安慰剂 6 个月后运动能力和 BNP 的变化, 结果发现, 使用

β 受体阻滞剂6月后,对HFpEF患者上述观察指标的改变没有明显差异。SENIORS研究^[58]是一项国际性、双盲、安慰剂对照、平行组试验,LVEF $\geq 35\%$ 的亚组患者分别给予奈必洛尔和安慰剂治疗1年后,观察结果发现,奈比洛尔可降低心室大小,但是奈比洛尔治疗的患者与安慰剂组相比,与左心室收缩或舒张功能相关的超声心动图参数的变化没有显著差异。

亚洲人群方面,一项来自于日本的研究^[59],该研究纳入了40例LVEF $\geq 45\%$ 的患者,分别给予卡维地洛和安慰剂治疗,随访1年后发现,与安慰剂治疗相比,卡维地洛可以降低患者BNP水平、改善患者的心功能分级,增加运动量。一项

来自韩国的前瞻性、随机、开放标签、单中心、对照试验,Park等^[60]分别给予HFpEF患者奈必洛尔和卡维地洛治疗,随访时间为1年,观察指标主要包括二尖瓣血流速度(E峰和A峰),E峰减速时间,等容舒张时间,计算二尖瓣E/A和E/E'比值。一项来自中国的多中心、前瞻性、随机、开放标记、盲法终点 β -PRESERVE试验^[61],分别给予HFpEF患者琥珀酸美托洛尔和安慰剂治疗,随访时间至少2年,主要终点是心血管死亡和因心衰恶化而入院的综合因素的综合结果。次要终点包括心血管死亡、心力衰竭死亡或住院治疗、全因死亡、心衰级别和左室射血分数的改变,但是目前尚未报道这2项试验的结果。结果见表2。

表1 β 受体阻滞剂对患者获益的影响

Tab. 1 Effect of β -blockers on patient benefit

研究	药物	死亡率	P	再住院率	P	随访时间
Aronow ^[48]	普萘洛尔	0.65(0.44, 0.95)	0.03	—	—	1年
OPTIMIZE-HF ^[49]	β 受体阻滞剂	1.20(0.87, 1.68)	0.26	0.92(0.72, 1.18)	0.523	90 d
Shah ^[50]	β 受体阻滞剂	0.92(0.87, 0.97)	<0.05	—	—	3年
J-DHF ^[51]	卡维地洛	1.00(0.52, 1.86)	0.68	0.90(0.54, 1.49)	0.68	3.2年
Bavishi ^[52]	β 受体阻滞剂	0.94(0.67, 1.32)	0.72	0.90(0.54, 1.5)	0.68	—
Liu ^[53]	β 受体阻滞剂	0.91(0.87, 0.95)	<0.001	0.87(0.68, 1.1)	0.97	—

表2 β 受体阻滞剂对心功能的影响

Tab. 2 Effect of β -blockers on cardiac function

研究	药物	LVEF/%		P	BNP		P	E/A		P	随访时间
		实验组	对照组		实验组	对照组		实验组	对照组		
SWEDIC ^[54]	卡维地洛	—	—	—	12 $\pm$ 10 ¹⁾	8 $\pm$ 8 ¹⁾	<0.05	0.83 $\pm$ 0.23	0.76 $\pm$ 0.26	0.046	6个月
Nodari ^[55]	阿替洛尔, 奈必洛尔	57 $\pm$ 10	57 $\pm$ 8	>0.05	—	—	—	0.91 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.15	0.004	6个月
Kamp ^[56]	阿替洛尔, 奈必洛尔	66 $\pm$ 6	63 $\pm$ 9	<0.05	—	—	—	1.3 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.5	>0.05	2周
ELANDD ^[57]	奈必洛尔	—	—	—	162 ²⁾	99 ²⁾	0.87	—	—	—	6个月
SENIORS ^[58]	奈必洛尔	55.5 $\pm$ 8.2	50.2 $\pm$ 8.6	0.988	—	—	—	0.9 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.5	0.956	1年

注: ¹⁾单位为 pmol·mL⁻¹; ²⁾单位为 pg·mL⁻¹。

Note: ¹⁾Unit is pmol·mL⁻¹; ²⁾unit is pg·mL⁻¹.

5 小结

自舒张性心衰发现的几十年来,随着对HFpEF研究的深入,HFpEF越来越受到重视,但是与HFrEF相比, β 受体阻滞剂治疗HFpEF的临床研究相对较少,取得的临床结果不及HFrEF明显,大部分结果是相对中立的,这在另一方面也体现出HFpEF治疗的难度。而且在上述临床研究中对于高龄HFpEF患者的临床研究报道较少。

由于我国地域广阔,人口分布不均匀,医疗资源分配不均衡,目前对于HFpEF的研究方法学质量相对较低,关注的心功能指标大多还是E/A

比值,对于HFpEF比较敏感的指标E/E'比值关注较少。这也为临床医务工作者今后的研究工作提供了方向,需要在临床研究的设计上严格控制干扰因素,得出相对质量较高的结果,更好地指导临床。

REFERENCES

- [1] MEYER T, SHIH J, AURIGEMMA G. In the clinic. Heart failure with preserved ejection fraction(diastolic dysfunction) [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(1): ITC5-1-ITC5-15; quiz ITC5-16.
- [2] DOUGHERTY A H, NACCARELLI G V, GRAY E L, et al. Congestive heart failure with normal systolic function [J]. Am

- J Cardiol, 1984, 54(7): 778-782.
- [3] SWEDBERG K, CLELAND J, DARGIE H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology [J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1115-1140.
 - [4] HUNT S A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): e1-e82.
 - [5] Society of Cardiology, Chinese Medical Association. Retrospective investigation of hospitalized patients with heart failure in some parts of China in 1980, 1990 and 2000 [J]. Chin J Cardiol(中华心血管病杂志), 2002, 30(8): 450-454.
 - [6] GO A S, MOZAFFARIAN D, ROGER V L, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2013, 127(1): e6-e245.
 - [7] DUNLAY S M, ROGER V L, REDFIELD M M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10): 591-602.
 - [8] LAM C S, DONAL E, KRAIGHER-KRAINER E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(1): 18-28.
 - [9] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530.
 - [10] 黄峻. 中国心力衰竭流行病学特点和防治策略[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2015, 3(2): 81-82.
 - [11] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, 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 J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
 - [12] ZILE M R, BAICU C F, GAASCH W H. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle [J]. N Engl J Med, 2004, 13(6): 1953-1989.
 - [13] FUKUTA H, GOTO T, WAKAMI K, et al. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(1): 78-85.
 - [14] LEWIS E F, LAMAS G A, O'MEARA E, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(1): 83-91.
 - [15] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9851): 1387-1395.
 - [16] PITT B, PFEFFER M A, ASSMANN S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1383-1392.
 - [17] REDFIELD M M, CHEN H H, BORLAUG B A, 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.
 - [18] SENNI M, PAULUS W J, GAVAZZI A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes [J]. Eur Heart J, 2014, 35(40): 2797-2815.
 - [19] FERRARI R, BOHM M, CLELAND J G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas [J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(7): 665-671.
 - [20] ATHER S, CHAN W, BOZKURT B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(11): 998-1005.
 - [21] HENKEL D M, REDFIELD M M, WESTON S A, et al. Death in heart failure: a community perspective [J]. Circulat Heart Fail, 2008, 1(2): 91-97.
 - [22] FARIS R F, FLATHER M, PURCELL H, et al. Diuretics for heart failure [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): CD003838.
 - [23] FARIS R, FLATHER M, PURCELL H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Cardiol, 2002, 82(2): 149-158.
 - [24] FLATHER M D, SHIBATA M C, COATS A J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure(SENIORS) [J]. Eur Heart J, 2005, 26(3): 215-225.
 - [25] MULDER B A, VAN VELDHUISEN D J, CRIJNS H J, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(10): 1171-1178.
 - [26] VAN VELDHUISEN D J, COHEN-SOLAL A, BOHM M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS(Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(23): 2150-2158.
 - [27] RYDEN L, GRANT P J, ANKER S D, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology(ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes(EASD) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(39): 3035-3087.
 - [28] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128.
 - [29] SAKATA Y, SHIBA N, TAKAHASHI J, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan(SUPPORT) trial [J]. Eur Heart J, 2015, 36(15): 915-923.
 - [30] EDELMANN F, GELBRICH G, DUNGEN H D, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF(Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(17): 1780-1791.
 - [31] HEINZEL F R, HOHENDANNER F, JIN G, et al. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection

- fraction [J]. *J Appl Physiol*(1985), 2015, 119(10): 1233-1242.
- [32] BORLAUG B A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(9): 507-515.
 - [33] LOUCH W E, STOKKE M K, SJAASTAD I, et al. No rest for the weary: diastolic calcium homeostasis in the normal and failing myocardium [J]. *Physiology(Bethesda)*, 2012, 27(5): 308-323.
 - [34] ROE A T, FRISK M, LOUCH W E. Targeting cardiomyocyte Ca^{2+} homeostasis in heart failure [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(4): 431-448.
 - [35] PRIMESSNIG U, SCHONLEITNER P, HOLL A, et al. Novel pathomechanisms of cardiomyocyte dysfunction in a model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 987-997.
 - [36] ROE A T, ARONSEN J M, SKARDAL K, et al. Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved Ca^{2+} handling during left ventricular concentric hypertrophy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(10): 1161-1172.
 - [37] ZILE M R, BAICU C F, IKONOMIDIS J S, 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.
 - [38] PAULUS W J, 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.
 - [39] AROOR A R, MANDAVIA C H, SOWERS J R. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms [J]. *Heart Fail Clin*, 2012, 8(4): 609-617.
 - [40] KOUZU H, MIKI T, TANNO M, et al. Excessive degradation of adenine nucleotides by up-regulated AMP deaminase underlies afterload-induced diastolic dysfunction in the type 2 diabetic heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015(80): 136-145.
 - [41] DELGADO V, BAX J J. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2015, 101(16): 1263-1264.
 - [42] ZAKERI R, CHAMBERLAIN A M, ROGER V L, 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.
 - [43] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 128(16): e240-e327.
 - [44] LIU W L. Application progress of β -blockers in cardiovascular disease [J]. *Mod Diagn Treat(现代诊断与治疗)*, 2013, 24(13): 2936-2938.
 - [45] KAPOOR J R, HEIDENREICH P A. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(10): 806-811.
 - [46] PARAKH N, BHARGAVA B. Rate control with ivabradine: angina pectoris and beyond [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(1): 1-12.
 - [47] LI X B, WANG L C. Progress in treatment of heart failure with β -adrenergic receptor-blockers [J]. *Strait Pharm J(海峡药理学)*, 2006, 18(4): 1-4.
 - [48] ARONOW W S, AHN C, KRONZON I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(2): 207-209.
 - [49] FONAROW G C, STOUGH W G, ABRAHAM W T, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(8): 768-777.
 - [50] SHAH R, WANG Y, FOODY J M. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients ≥ 65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(2): 217-222.
 - [51] 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.
 - [52] BAVISHI C, CHATTERJEE S, ATHER S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(2): 193-201.
 - [53] LIU F, CHEN Y, FENG X, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(3): e90555. Doi: 10.1371/journal.pone.0090555.
 - [54] BERGSTROM A, ANDERSSON B, EDNER M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study(SWEDIC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(4): 453-461.
 - [55] NODARI S, METRA M, DEI CAS L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5(5): 621-627.
 - [56] KAMP O, SIESWERDA G T, VISSER C A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(3): 344-348.
 - [57] CONRAADS V M, 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.
 - [58] GHIO S, MAGRINI G, SERIO A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(5): 562-568.
 - [59] TAKEDA Y, FUKUTOMI T, SUZUKI S, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(4): 448-453.
 - [60] PARK K, PARK T H. Comparative effects of nebivolol and carvedilol on left ventricular diastolic function in older heart failure patients with preserved ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17(1): 530. Doi: 10.1186/s13063-016-1656-y.
 - [61] ZHOU J, SHI H, ZHANG J, et al. Rationale and design of the beta-blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction (beta-PRESERVE) study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(2): 181-185.

收稿日期: 2018-07-10
(本文责编: 沈倩)