

综述

炎症在射血分数保留型心力衰竭中的作用研究进展

张琦¹, 陈芸儿¹, 祝欣欣¹, 王霞^{1,2,*}, 曲爱娟^{1,3,4,*}¹首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系; ²首都医科大学附属北京佑安医院感染科; ³重塑相关心血管疾病教育部重点实验室; ⁴代谢紊乱相关疾病北京市重点实验室, 北京 100069

摘要: 射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是指以左心室舒张功能障碍为主要特征且射血分数保留的一种心力衰竭。随着人口老龄化的到来和高血压、肥胖、糖尿病等代谢性疾病的增多, HFpEF患病率持续升高。与射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)相比, 传统抗心力衰竭药物未能明显降低HFpEF的死亡率, 这与HFpEF的病理生理学机制复杂且合并症多相关。已知HFpEF的心脏结构改变主要表现为心肌细胞肥大、心肌纤维化和左心室肥厚, 且通常合并肥胖、糖尿病、高血压、肾功能不全等疾病, 但这些合并症如何诱发心脏结构和功能损害尚不完全明确。近期研究表明免疫炎症反应在HFpEF进展中发挥重要作用, 本文着重综述了炎症在HFpEF发生和发展中的病理作用研究进展及抗炎疗法在HFpEF中的应用进展, 以期对HFpEF的深入研究和防治提供参考。

关键词: 射血分数保留型心力衰竭; 炎症; 左心室舒张功能障碍; 内皮功能障碍

The role of inflammation in heart failure with preserved ejection fraction

ZHANG Qi¹, CHEN Yun-Er¹, ZHU Xin-Xin¹, WANG Xia^{1,2,*}, QU Ai-Juan^{1,3,4,*}¹Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University; ²Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University; ³Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases, Ministry of Education; ⁴Beijing Key Laboratory of Metabolic Disorder-Related Cardiovascular Diseases, Beijing 100069, China

Abstract: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a type of heart failure characterized by left ventricular diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. With the aging of the population and the increasing prevalence of metabolic diseases, such as hypertension, obesity and diabetes, the prevalence of HFpEF is increasing. Compared with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), conventional anti-heart failure drugs failed to reduce the mortality in HFpEF due to the complex pathophysiological mechanism and multiple comorbidities of HFpEF. It is known that the main changes of cardiac structure of in HFpEF are cardiac hypertrophy, myocardial fibrosis and left ventricular hypertrophy, and HFpEF is commonly associated with obesity, diabetes, hypertension, renal dysfunction and other diseases, but how these comorbidities cause structural and functional damage to the heart is not completely clear. Recent studies have shown that immune inflammatory response plays a vital role in the progression of HFpEF. This review focuses on the latest research progress in the role of inflammation in the process of HFpEF and the potential application of anti-inflammatory therapy in HFpEF, hoping to provide new research ideas and theoretical basis for the clinical prevention and treatment in HFpEF.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction; inflammation; left ventricular diastolic dysfunction; endothelial dysfunction

心力衰竭(heart failure, HF)是大多数心血管疾病进展的终末阶段, 影响全球 6 000 多万人^[1], 带来巨大的医疗和社会经济负担。2022 年美国心脏协

会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)/美国心力衰竭协会(HFSA)心力衰竭管理指南^[2]根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的不同及

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82070474) and the Key Science and Technology Project of Beijing Municipal Institutions (No. KZ202010025032).

*Corresponding authors. WANG Xia: E-mail: wangxia@ccmu.edu.cn; QU Ai-Juan: E-mail: aijuanqu@ccmu.edu.cn

其动态演变过程将 HF 分为 4 种类型,即射血分数降低型心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, LVEF $\leq 40\%$)、射血分数轻度降低型心力衰竭 (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF, LVEF 40%~50%)、射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, LVEF $\geq 50\%$) 和射血分数改善型心力衰竭 (heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF, 既往 LVEF $\leq 40\%$, 随访期间 LVEF 升高至 $> 40\%$)。其中, HFpEF 约占所有 HF 的 50%^[3]。HFpEF 是一种累及多器官的临床综合征,以典型的 HF 体征和症状、独特的心脏表型和利钠肽升高为特征^[4]。HFpEF 的心脏表型包括左心室肥厚、左心室舒张功能障碍 (left ventricular diastolic dysfunction, LVDD)、心肌细胞肥大和纤维化、微血管内皮功能障碍和炎症等^[5]。而 HFrEF 患者表现为心脏收缩功能明显下降,且常由心肌梗死、心肌病等引起^[6]。与 HFrEF 相比, HFpEF 的患病率和发病率呈逐年增高的趋势^[7],可能成为未来最常见的 HF 形式。但目前 HFpEF 的治疗尚缺乏有效手段^[8],因此寻找 HFpEF 的新疗法已成为当前 HF 研究领域的热点。HFpEF 患者通常年龄较大,常合并肥胖、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏疾病等^[9]。2013 年 Paulus 等人首次将由这些合并症 (comorbidity) 诱发的全身性促炎状态确定为 HFpEF 心脏结构和功能损害的原因^[10],近年来的研究也表明炎症在 HFpEF 的疾病发展中发挥重要作用。本文就 HFpEF 的病理生理学机制、炎症在 HFpEF 中作用的研究进展及有潜力的抗炎疗法进行综述。

1 HFpEF 的病理生理学机制

HFpEF 患者的体征和症状很大程度上与异常的血流动力学有关,而其根本原因是心血管结构和功能的异常^[5]。目前普遍认为 LVDD 是 HFpEF 的病理生理学基础^[11],此外, HFpEF 还涉及其他心脏、血管、外周的异常,包括左心室收缩功能障碍、左心房功能不全和房颤、肺动脉高压和右心室功能障碍、血管僵硬和内皮功能障碍、骨骼肌和脂肪异常等。

1.1 LVDD

HFpEF 患者最早的血流动力学变化是左心室充盈压 (left ventricular filling pressure, LVFP) 升高^[12],这主要是由 LVDD 引起的。LVDD 可导致左心室、

左心房和肺毛细血管压力增加,从而促进肺充血、呼吸困难,气体交换和肺血管功能异常^[13]。与健康志愿者相比, HFpEF 患者左心室僵硬度增加^[14],这与心肌细胞和细胞外基质改变引起的舒张早期主动松弛和舒张晚期被动僵硬有关^[11]。

1.2 左心室收缩功能障碍

HFpEF 患者的左心室收缩功能也常出现轻微异常^[15]。HFpEF 患者收缩末期容积无法降低会影响早期舒张期回吸力,促使左心房压力升高,同时降低心搏量,从而降低活动耐量^[16]。左心室收缩功能障碍的患者可能增加死亡风险^[17]。

1.3 左心房功能不全和房颤

长期的左心室功能障碍会引起左心房扩张和功能障碍,左心房功能障碍可以导致 HFpEF 患者运动能力下降和死亡风险增加^[5]。左心房储备力和顺应性降低导致房颤风险增加,这与右心功能障碍、运动能力下降和死亡率增加有关^[18]。

1.4 肺动脉高压和右心室功能障碍

HFpEF 患者常伴有肺动脉高压,主要原因是长期左心房压力升高,肺血管发生重构,导致肺血管阻力增加^[19]。而肺动脉高压最终将导致右心室功能障碍,随着压力负荷的增加, HFpEF 的右心室后负荷敏感性升高,舒张期右心室僵硬度也增加^[20]。

1.5 血管僵硬与内皮功能障碍

高血压在 HFpEF 患者中普遍存在,患者表现为动脉硬化增加,这将导致运动能力下降^[21]。心室和动脉硬化度的增加促进了患者血压的不稳定性,这使治疗更具有挑战性。除了动脉结构改变外, HFpEF 患者还常表现出内皮依赖性血管舒张受损^[22]。这与合并症诱发的全身性炎症相关,炎症引起的心肌氧化应激导致一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生物利用度降低,通过各种机制损害心血管结构和功能^[23]。

1.6 骨骼肌与脂肪组织异常

HFpEF 患者中能观察到骨骼肌线粒体功能异常、毛细血管密度降低,这导致骨骼肌中的外周 O₂ 运输、分布和利用异常^[24]。脂肪组织的失调也在 HFpEF 中起关键作用。肥胖 HFpEF 患者过量的脂肪组织能引起全身性的炎症和 NO 信号传导受损^[25]。骨骼肌间脂肪增加还导致运动不耐受 (exercise intolerance)^[26]。

综上, HFpEF 的病理生理学机制以舒张功能障碍为基础,涉及心脏、血管、外周等结构和功能的

异常。HFpEF 是一种全身性疾病, 由于广泛的合并症和复杂的病理生理学特征, 尚缺乏具有代表性的动物模型, 现有的模型大多关注 HFpEF 的一种合并症或多种合并症的结合^[4]。如, 主动脉缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 模型在早期可诱导左心室向心性肥厚、舒张功能障碍且 LVEF 保留, 但随着时间的推移可以进展为 HFrEF^[27]; 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 输注模型作为高血压诱发 HFpEF 的常用模型, 表现为左心室舒张末压 (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) 和压力容积曲线上升, 心肌明显纤维化、肥厚, 而 LVEF 保留, 心脏特征与 HFpEF 患者在很大程度上相似^[4], 但 Ang II 还被用于建立 HFrEF 模型, 因此 Ang II 是否适用于 HFpEF 模型的构建尚有待进一步探讨; ZSF1 (Zucker fatty and spontaneous hypertension) 肥胖大鼠模型模拟糖尿病和高血压诱发 HFpEF, 具有典型的心脏表型和骨骼肌功能障碍^[28]; Dahl 盐敏感性大鼠给予高盐饮食^[29] 可以表现为进行性加重的高血压和 HFpEF, 左心房扩大、利钠肽水平升高、LVEDP 升高、运动耐力降低, 是目前常用的 HFpEF 大鼠模型之一; 高脂饮食和 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯 (*L*-NAME) 共同诱导的 HFpEF 小鼠模型^[30] 具有高血压和肥胖表型, 且出现心肌肥厚和纤维化、主动脉僵硬度增加、运动耐力下降等 HFpEF 表型, 概括了人类 HFpEF 的众多全身和心血管特征; 联合单肾切除和醛固酮输注可以导致高血压、肺充血和运动能力下降, 适用于模拟慢性肾功能不全相关 HFpEF^[4]。尽管上述模型都包括了人类 HFpEF 的某几种特征, 但尚没有一个模型能够完全模拟 HFpEF 的病理生理学特征。故需进一步确认 HFpEF 模型的评判指标从而探索更适合用于模拟 HFpEF 表型的动物模型。

2 HFpEF 中的全身性炎症

HFpEF 患者常合并肥胖、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病等, 这些合并症的显著特征是均能诱发全身性炎症。研究表明, HFpEF 患者外周血炎症标志物如 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 -1 (interleukin-1, IL-1)、白介素 -6 (interleukin-6, IL-6)^[31]、可溶性识别分子 PTX3 (pentraxin 3)、生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 水平升高^[32]。尽管 HFrEF 患者的炎症标志物水平也升高, 但以循环高水平 TNF- α 、IL-6 为标志的全

身性炎症状态可以预测发生 HFpEF, 而不能预测发生 HFrEF^[33]。重要的是, 炎症标志物水平的升高与有 HFpEF 风险的代谢综合征患者的无症状舒张功能障碍独立相关^[12]。换言之, 与 HFrEF 相比, 炎症在 HFpEF 的发展中发挥更重要的作用。

研究表明^[34], 全身性的慢性炎症能够诱导心肌微循环内皮的炎症激活。E-选择素 (E-selectin)、细胞间黏附分子 -1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 在 HFpEF 患者和 ZSF1-HFpEF 大鼠的内皮表达上调, 诱导炎症细胞激活并浸润到内皮组织。由于炎症激活, 内皮细胞中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸/NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 上调, 诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成。在炎症/氧化应激环境下, 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 从产生 NO 的二聚体解偶联成产生超氧阴离子的单体。在 HFpEF 患者和 ZSF1-HFpEF 大鼠中 eNOS 单体的表达和磷酸化水平明显增高。H₂O₂ 由超氧阴离子在超氧化物歧化酶介导下转变而来, HFpEF 患者心肌 H₂O₂ 浓度明显升高, 提示超氧阴离子产生增加。二聚体 eNOS 低磷酸化导致 NO 产生减少^[34]。

NO 生物利用度降低下调环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 和蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 信号通路, 从而调节心肌细胞的肌联蛋白 (Titin) 的亚型, 最终导致心肌僵硬度增加。Titin 是一种大分子弹性蛋白, 在心肌细胞中主要以两种亚型表达: 较僵硬的 N2B 型和更顺应的 N2BA 型^[35]。Titin 的僵硬度特性由 cGMP 和 PKG 信号通路进行动态调节^[5]。PKG 活性降低使 Titin 由亚型 N2B 向亚型 N2BA 转化, 从而增加心脏舒张的被动张力 (cardiomyocyte resting tension, F_{passive}), 导致心肌僵硬度增加。且体外给予 PKG 后心肌细胞的 F_{passive} 下降, 表明心肌细胞 PKG 活性降低及 Titin 改变是 HFpEF 心肌舒张功能障碍的重要因素^[36]。综上, 炎症与 NO-cGMP-PKG 信号通路受损有关, 因此推测炎症及该通路可能作为 HFpEF 的治疗靶点。

3 HFpEF 中的免疫反应

最近一项对于 HF 患者免疫组的分析表明^[37], 与 HFrEF 相比, HFpEF 患者的全身免疫应答失调, 这可能是 HFpEF 重要的致病机制。因此接下来总结免疫炎症反应在 HFpEF 中的具体作用的研究进展。

3.1 HFpEF中的固有免疫

在 HFpEF 中发挥作用的固有免疫细胞主要是中性粒细胞和巨噬细胞。内皮黏附分子上调进一步招募炎性白细胞浸润到内皮, ZSF1-HFpEF 大鼠的心肌 CD68 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 表达水平高于对照组, 表明单核细胞 / 巨噬细胞募集和中性粒细胞活化^[34]。

3.1.1 中性粒细胞

中性粒细胞是最早对损伤做出反应的细胞。研究表明, 中性粒细胞耗竭的 HFpEF 小鼠表现为病理性心脏肥大, 且心肌炎症标志物显著减少, 心肌浸润 Ly6C^{high} 单核细胞和 CD11b⁺Ly6C^{low}F4/80⁺ 巨噬细胞水平降低, 促炎因子水平降低^[38]。

中性粒细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是一种嗜中性粒细胞的新型抗菌机制, 属于先天免疫反应的一种形式。研究表明, NETs 的形成与 HFpEF 有关, 抑制 NETs 可以改善 HFpEF 小鼠的心脏舒张功能^[39]。NETs 是中性粒细胞激活后释放的一种以 DNA 和组蛋白为骨架, 由中性粒细胞弹性蛋白酶、MPO、组织蛋白酶等组成的网状结构^[40]。NETs 形成的机制主要是吞噬细胞中的 NADPH 氧化酶活化, 导致中性粒细胞脱颗粒并释放促纤维化蛋白酶和 ROS^[41], 吞噬死亡细胞碎片并释放 NETs^[32]。同时, 死亡的中性粒细胞通过脱落 IL-6 受体激活内皮细胞从而募集更多白细胞介导免疫炎症反应, 包括 Ly6C^{hi}CCR2^{hi} 单核细胞和巨噬细胞^[42]。NETs 可以通过不同的机制导致组织损伤和促进炎症反应。

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 作为一种损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 可以放大炎症反应, HMGB1 来源于单核 / 巨噬细胞或中性粒细胞的主动分泌或细胞损伤、裂解和死亡时的被动释放。研究表明, HMGB1 在单肾切除和醛固酮输注的 HFpEF 小鼠中促进中性粒细胞募集和 NETs 形成, 机制可能涉及与晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 结合参与免疫炎症反应, 而靶向 HMGB1 可以减少中性粒细胞浸润和 NETs 形成, 并改善 HFpEF 的表型^[39]。因此抑制 HMGB1 和 NETs 可能是 HFpEF 患者的潜在治疗策略。

S100A8 和 S100A9 是 S100 蛋白质家族的两个成员, 它们形成的异源二聚体复合物 S100A8/A9 常常

在炎症事件中发挥作用^[43]。在 Ang II 诱导的高血压相关 HFpEF 小鼠中, 心脏浸润的 CD11b⁺Gr1⁺ 中性粒细胞表达 S100A8/A9, 后者作用于小鼠心肌细胞和心脏成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 上的 RAGE 和 TLR4 受体, 通过激活核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路诱导趋化因子和促炎因子的产生, 启动炎症反应。用抗体阻断 S100A8/A9 可预防 Ang II 诱导的高血压相关心脏损伤^[44]。因此, S100A8/A9 在高血压诱导的 HFpEF 的早期炎症反应中起了重要作用。然而, 有研究表明 S100A8/A9 可能通过抑制钙调神经磷酸酶的表达和活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 蛋白核易位, 进而抑制去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 诱导的心肌细胞肥大, 即 S100A8/A9 发挥抗肥大作用。此外, S100A8/A9 可以阻断 NE 刺激的大鼠 CFs 中前胶原 I 和 III 的表达^[45], 证明 S100A8/A9 可能抑制心脏纤维化。综上, 中性粒细胞表达的 S100A8/A9 在 HFpEF 中的作用可能是多重的。

3.1.2 巨噬细胞

巨噬细胞在维持心脏稳态和协调组织损伤后的修复过程中发挥重要作用^[32]。健康成年小鼠心脏中的巨噬细胞通常根据其表面表达的趋化因子受体 -2 (CC-chemokine receptor-2, CCR2) 和主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex-II, MHC-II) 分为三个亚群: CCR2⁻MHCII^{high}、CCR2⁻MHCII^{low}、CCR2⁺MHCII^{high}。心脏常驻巨噬细胞表面不表达 CCR2, 因此主要是 CCR2⁻ 巨噬细胞。

不同亚群的巨噬细胞来源、定位、功能不同。CCR2⁻ 巨噬细胞来源于卵黄囊和胎儿肝脏, 主要定位在正常的心肌组织, 负责维持组织稳态, 促进血管生成、心脏再生、免疫调节等过程^[46]。此外, 近年来研究表明位于房室结的 CCR2⁻ 巨噬细胞能通过缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 与心肌细胞偶联, 参与调控心脏电活动^[47]。CCR2⁺ 巨噬细胞来源于骨髓单核细胞, 主要位于瘢痕或纤维化区域, 能够促进炎症、纤维化和心室重塑。心脏 CCR2⁻ 巨噬细胞数量主要通过局部增殖维持, 且随着年龄增长自我更新能力减弱, CCR2⁺ 巨噬细胞则由单核细胞浸润和增殖补充^[46]。

冠状动脉微血管内皮细胞活化产生的单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 可以将骨髓和脾中的经典单核细胞募集到心肌, 将其转化为 CCR2⁺ 巨噬细胞。激活的 CCR2⁺ 巨噬细

胞进一步极化为促炎型 M1 型巨噬细胞和修复型 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞分泌促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 CCL2, 促进炎症反应和心肌损伤。M2 型巨噬细胞产生促纤维化细胞因子, 包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 IL-10, 它们参与受损组织的修复。在 HFpEF 患者心肌活检中, 心脏巨噬细胞水平和 TGF- β 表达上调^[48]。TGF- β 可刺激成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 并产生胶原蛋白, 在心肌纤维化和舒张功能障碍的进展中发挥作用。此外, 基质金属蛋白酶 -1 (matrix metalloproteinase 1, MMP-1) 是人心脏的主要胶原酶, 有利于胶原的降解, 而 TGF- β 可以抑制 MMP-1 基因表达, 同时增加基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 的表达。HFpEF 患者心肌 TIMP-1 水平升高而 MMP-1 水平下调^[47]。这是 HFpEF 患者心脏广泛纤维化的另一机制。

MHCII^{high} 巨噬细胞可以通过 IL-10 自分泌作用促进巨噬细胞向促纤维化表型极化, 表达更多骨桥蛋白 (osteopontin)^[49]。骨桥蛋白是一种促进成纤维细胞分化和激活的基质细胞蛋白, 已被证明可以预测 HFpEF 而非 HFrEF 的全因死亡率或 HF 相关再住院风险^[47]。这也是促进 HFpEF 患者心肌纤维化的一个重要因素。

巨噬细胞还能分泌半乳糖凝集素 -3 (Galectin-3, Gal-3), 诱导成纤维细胞增殖和胶原产生, 同时激活巨噬细胞的吞噬活性和刺激 TGF- β 的产生^[47]。Gal-3 参与调节 α 平滑肌肌动蛋白 (α smooth muscle actin, α -SMA) 和 I 型胶原蛋白等纤维基质成分的表达, 并且通过 MMP 和 TIMPs 参与细胞外基质转换从而调节纤维化过程^[50]。此外, 在 HFpEF 小鼠中 Gal-3 上调炎症细胞因子 IL-6 和黏附分子 ICAM-1 水平, 降低调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的百分比, 从而促进心脏炎症、纤维化和功能障碍^[51]。研究还表明 Gal-3 对 HFpEF 的诊断具有统计学意义^[52]。

此外, 巨噬细胞还通过与 Ang II 和醛固酮的相互作用促进心脏纤维化。受损的心肌细胞分泌 Ang II, 而巨噬细胞分泌的血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 参与 Ang II 的生成和旁分泌从而激活成纤维细胞。已有体外研究表明, Ang II 与 1 型血管紧张素受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 相互作用能够刺激 CFs 增殖和迁移, 抑制其凋亡, 诱导整合素 (integrin) 的表达, 促进肌成纤维转化, 并显著增加细胞外基质蛋白的合成。其激活

作用是通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 级联反应来介导的^[53]。

3.2 HFpEF中的适应性免疫

3.2.1 T淋巴细胞

T 细胞根据 T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 的不同分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞, 前者占脾脏、淋巴结和循环 T 细胞的 95% 以上。根据表面是否表达 CD4 或 CD8, T 细胞分为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。根据功能的不同, T 细胞可以分为辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)、细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、Treg 及自然杀伤性 T 细胞 (natural killer T cells, NKT)^[54]。Th 受不同的细胞因子刺激向不同谱系分化, 包括 Th1、Th2、Th17 等。

巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞将抗原提呈给 T 淋巴细胞, 启动适应性免疫应答和参与免疫调节。T 细胞亚群的异常调节可能在 HFpEF 中发挥作用。当 T 细胞受体 TCR 特异性识别抗原提呈细胞表面的 MHC-II 类分子时, 发生幼稚 CD4⁺ T 细胞的克隆扩增和增殖。免疫组分析表明^[37], HFpEF 患者的 CD4⁺ T 细胞水平升高。研究表明^[55], 压力超负荷小鼠心脏常驻细胞释放细胞因子, 包括 IL-1 β 和 IL-6, 从而诱导内皮 ICAM-1 表达, 导致促炎白细胞包括单核细胞和 T 细胞向左心室募集。促炎细胞的浸润进一步促进细胞因子的释放, 促进心脏炎症、纤维化和功能障碍。

趋化因子受体 CXCR3 主要由 Th1 细胞表达, 且受 Th1 标志性转录因子 T-bet 调节。在 TAC 小鼠中, CXCR3⁺ Th1 细胞在心脏引流纵膈淋巴结中特异性扩增后运输到心脏, 通过 CXCR3/CXCL9/CXCL10 信号参与 ICAM-1/LFA-1 介导的淋巴细胞黏附^[56]。左心室 Th1 细胞的标志性转录因子 T-bet 和细胞因子 IFN- γ 升高。此外, Th1 通过黏附到 CFs 导致 CFs 分化为肌成纤维细胞以促进纤维化, 这种黏附作用是由 $\alpha 4$ 整合素介导的^[57]。

与非 HF 患者相比, HFpEF 患者的 Th17 细胞显著增加, Treg 细胞显著减少, 患者 Th17/Treg 平衡受损^[53]。赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 已被证明能够导致心肌纤维化^[58]。Th17 通过激活 IL-17/ERK1/2-AP-1 通路促进 LOX 表达, Treg 通过激活 IL-10/JAK1-STAT3 通路抑制 LOX 表达^[59], 从而加重心肌纤维化和 HF 发展。另外, Th17 细胞的分

化与高血压患者纤维化相关细胞因子的水平密切相关,表明 Th17 可能在促进心肌纤维化和左心室重塑中发挥作用,最终导致以 LVDD 为主要表现的 HFpEF^[60]。

Treg 在 HFpEF 发展中主要起保护作用,上调 Treg 可以改善心脏功能障碍^[59]。Treg 中的 NOX2 在 Ang II 诱导的高血压和 HFpEF 中起重要作用。Treg 中的 NOX2 限制了它们的抑制活性,导致效应 T 细胞包括 Th17 的浸润和增殖,这促进了 Ang II 诱导的高血压、心脏纤维化和肥大。NOX2 缺陷的 Treg 通过增强 FoxP3 和 NF- κ B 的 p65 亚基的核水平,驱动 CD25 的转录,从而表现出更高的抑制活性^[61]。此外,NOX2 促进糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 丝氨酸 9 的磷酸化,研究表明^[62],在高脂饮食和 L-NAME 共同诱导的 HFpEF 小鼠模型中, β -羟基丁酸通过下调 NOX2/GSK3 β 通路来增加心脏 Treg,从而抑制 HF 进展。

尽管组学分析显示 T 细胞亚群与 HFpEF 的发生和发展相关,但相关研究较少且所用模型不能完全模拟 HFpEF 表型,故有关 T 细胞在 HFpEF 中的作用机制需要进一步研究证实。

3.2.2 B 淋巴细胞

除了 T 细胞的作用外, B 细胞在 HF 心室重构和功能障碍的发展中也发挥作用,可能通过调节炎症细胞募集或产生自身抗体和纤维化来扩大炎症反应。但目前研究主要关注于 HFrEF。研究表明,终末期 HFrEF 患者 B 细胞活化标志物增加^[63],心肌 IgG 沉积增加^[64],此外,心脏活检中存在自身抗体,证明了 B 细胞活化及其介导的免疫反应与心脏功能障碍的相关性。在心脏损伤后, DAMPs 从受损的心肌细胞中释放出来,与包括 B 细胞在内的抗原提呈细胞相互作用,从而激活 T 细胞,总体上有促进免疫炎症反应^[65]。利妥昔单抗是一种靶向 B 细胞表面分子 CD20 的嵌合单克隆抗体, HFrEF 患者接受利妥昔单抗治疗后临床症状改善, B 细胞耗竭可能限制了心肌中抗心肌抗体的产生和 B 细胞介导的 T 细胞活化^[66]。B 细胞在心肌纤维化、心功能障碍和高血压中发挥重要作用^[67],但在 HFpEF 中是否发挥作用及其具体机制需要进一步研究阐明。

循环自身抗体与 HF 密切相关。HF 患者产生自身抗体,形成免疫复合物激活补体系统,与细胞表面受体结合,并影响靶细胞中的下游信号传导。 β 1 肾上腺素受体、M2 毒蕈碱受体、腺嘌呤核苷酸转

运蛋白、肌球蛋白、心肌肌钙蛋白 I、Na⁺-K⁺-ATP 酶等自身抗体已在 HFrEF 患者中得到广泛证实^[68]。通过免疫吸附靶向体液免疫消除自身抗体是一种常用的免疫治疗措施^[69],但还需要更可靠的试验和数据来证实。进一步探究自身抗体与 HFpEF 的联系可能为临床上免疫学诊断与治疗提供更有力的理论依据和靶点,从而开创新的治疗策略。

总之,全身炎症状态通过诱导心肌炎症和氧化应激损害心肌功能。固有免疫及适应性免疫在 HFpEF 的发展中发挥重要作用,不同的免疫细胞通过各种炎症介质及信号通路促进或抑制疾病进展(图 1)。

4 HFpEF 的抗炎疗法

关于 HFpEF 的治疗,2022 AHA/ACC/HFSA 指南^[2]推荐对 HFpEF 合并高血压患者采用药物治疗而进行血压管理(I 类推荐),将钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) 抑制剂恩格列净作为 IIa 类推荐,在特定的 HFpEF 患者中可以考虑使用血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)降低住院率(IIb 类推荐)。近年来的临床试验中,恩格列净是唯一被证实能够有效改善 HFpEF 患者预后和结局的药物^[70]。由于 HFpEF 患者大多合并糖尿病、高血压、肥胖等与慢性炎症有关的疾病,因此针对 HFpEF 中炎症的治疗可能提供更好的治疗方案。

近年来,一系列抗炎和免疫调节的方法已经在慢性 HF 的临床实验中进行测试,包括抗 TNF- α 治疗、甲氨蝶呤、免疫细胞耗竭、静脉注射免疫球蛋白和基于干细胞的疗法等,但主要研究对象为 HFrEF 患者^[69]。本文主要从抗炎和免疫治疗角度总结现有研究中有望成为 HFpEF 新关注点的疗法。

4.1 IL-1 受体拮抗剂

IL-1 是典型的促炎细胞因子,可以干扰心肌的舒张和收缩功能。阿那白滞素 (Anakinra) 是一种重组的 IL-1 受体拮抗剂。D-HART 试验^[71]首次在 12 名 HFpEF 和 CRP 升高的患者中证明用阿那白滞素能够降低 IL-1、CRP 水平,并提高运动能力。然而,在随后的 II 期试验 (D-HART2)^[72]中,与安慰剂组相比,尽管阿那白滞素治疗 12 周降低了肥胖 HFpEF

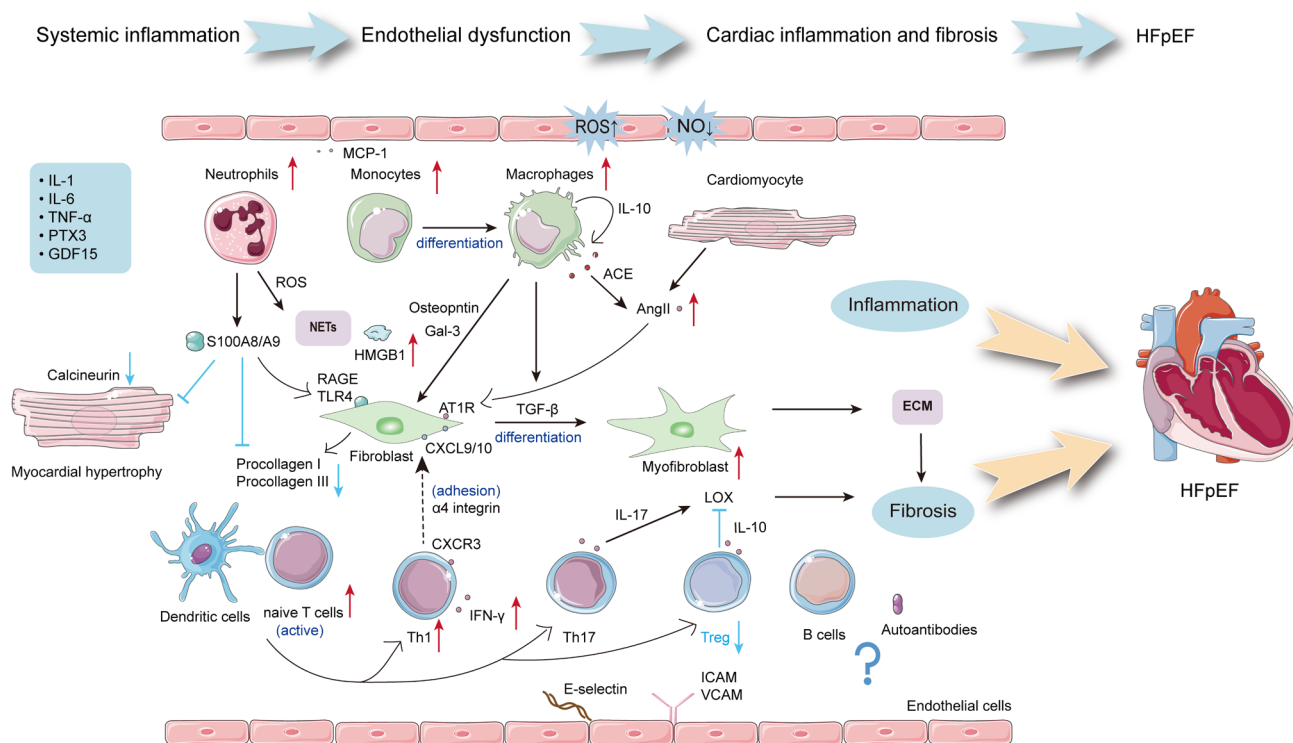


图 1. 免疫炎症在HFpEF发病机制中的作用

Fig. 1. The role of immune inflammation in the pathogenesis of HFpEF. Multiple comorbidities induce systemic inflammation, resulting in increased circulating levels of inflammatory factors, and upregulation of VCAM, ICAM, and E-selectin expression in vascular endothelium, which amplifies the inflammatory response. The innate immune cells that play a role in the pathogenesis of HFpEF include neutrophils, monocytes and macrophages. After interacting with dendritic cells, naive T cells differentiate into Th1, Th17 and Treg, which secrete inflammatory factors that may promote or inhibit the progression of HFpEF. These immune-inflammatory events promote endothelial dysfunction, leading to increased ROS production and reduced NO bioavailability, further aggravating cardiac inflammation and fibrosis, which eventually progresses to HFpEF. IL-1, interleukin-1; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; PTX3, pentraxin 3; GDF15, growth differentiation factor 15; ROS, reactive oxygen species; NO, nitric oxide; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; IFN- γ , interferon- γ ; ACE, angiotensin converting enzyme; Gal-3, Galectin-3; HMGB1, high mobility group box 1; RAGE, receptor for advanced glycation end products; TLR-4, Toll-like receptor-4; Ang II, angiotensin II; AT1R, angiotensin II type 1 receptor; TGF- β , transforming growth factor- β ; NETs, neutrophil extracellular traps; LOX, lysyl oxidase; ECM, extracellular matrix; Th, helper T cells; Treg, regulatory T cells; ICAM, intercellular cell adhesion molecule; VCAM, vascular cell adhesion molecule; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction. Figure includes templates of cell shapes from Servier Medical Art.

患者的 CRP 和 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平, 但未能改善峰值耗氧量 (V_{O_2}) 和每分钟通气量 / 二氧化碳产生 (V_E/V_{CO_2}) 斜率。综上, IL-1 受体拮抗剂在 HFpEF 患者的治疗中的临床价值仍需进一步研究确定。

4.2 针对其他抗炎因子的具有治疗潜力的靶点

研究表明, 在压力超负荷诱导的 HF 小鼠中, 用抗 MCP-1 单克隆中和抗体可以抑制巨噬细胞积累, 抑制成纤维细胞增殖和 TGF- β 作用, 从而改善心肌纤维化和舒张功能障碍, 但不影响血压和收缩功能^[32]。TNF- α 在 HF 模型中表达增加, 与野生型

小鼠相比, TNF^{-/-} 小鼠压力超负荷后炎症反应和纤维化减弱, 心肌功能障碍减弱。TNF- α 拮抗剂的使用减少了容量超负荷和心肌梗死后 HF 模型中的不良重塑并改善了血流动力学。而循环中高水平 TNF- α 与 HFpEF 的死亡率增加相关^[73]。由此推测 TNF- α 在 HFpEF 治疗中可能具有一定潜力。

4.3 秋水仙碱

秋水仙碱是一种广谱抗炎药, 传统上用于治疗痛风、心房颤动和心包炎, 近年来也成为治疗心血管疾病的明星药物。研究表明, 在高盐饮食诱导的 Dahl 盐敏感大鼠 HFpEF 模型中, 秋水仙碱能够减

弱心脏炎症和氧化应激, 减少巨噬细胞和中性粒细胞浸润, 抑制 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 途径的激活, 同时改善 HFpEF 大鼠的心脏功能^[74]。因此可以通过进一步的临床试验评估秋水仙碱在 HFpEF 患者中的价值。

4.4 干细胞疗法

心肌球源性细胞 (cardiosphere-derived cell, CDC) 是心肌组织在体外培养后长出的球状细胞团中分离而来的干细胞群, 具有抗纤维化和抗炎特性^[75]。给高盐饮食喂养的 Dahl 盐敏感大鼠注射 CDC 可减轻全身炎症和巨噬细胞心肌浸润的严重程度, 并伴有心肌纤维化程度降低、左室充盈压力降低、肺充血减少和总生存率提高^[76]。

4.5 针对 NO-cGMP-PKG 轴的抗炎

由微血管内皮细胞产生的 NO 可导致心肌细胞和血管平滑肌细胞中可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 的激活, sGC 可产生 cGMP 来调节 PKG。在 HFpEF 患者中, 炎症/氧化应激导致 NO 生物利用度降低, NO-sGC-cGMP-PKG 信号通路受损, 低 PKG 活性导致心肌僵硬增加、心肌细胞肥大并进展为 LVDD^[77]。故该信号轴可作为 HFpEF 的治疗靶点。

4.5.1 无机硝酸盐 NO_3^- 和亚硝酸盐 NO_2^-

NO_3^- 和 NO_2^- 能还原为 NO 来增加 NO 生物利用度, 从而增加 sGC 的表达并上调 cGMP 途径, 这有利于改善心脏舒张功能和血管功能障碍及提高外周 O_2 利用率。膳食中的甜菜根汁富含 NO_3^- , 研究表明口服甜菜根汁可改善 HFpEF 老年患者的外周血管系统的运动能力^[78]。然而, 还需要更大规模的临床试验进一步验证无机亚硝酸盐的有效性。

4.5.2 磷酸二酯酶 5 抑制剂 (phosphodiesterase-5 inhibitors, PDE5i)

西地那非 (sildenafil) 是一种 PDE5i, 尽管荟萃分析显示 PDE5i 能改善 HFrEF 而非 HFpEF 患者的临床结果、运动能力和肺血流动力学^[79], 研究人员分析在 HFpEF 患者中无显著改变的原因可能是招募的 HFpEF 人群样本量较小, 故需要进一步研究证明 PDE5i 是否对 HFpEF 患者有益。最近, 有研究^[80] 使用患有高血压和代谢综合征的年轻雄性 ZSF1 肥胖大鼠模型测试西地那非的治疗效果, 结果显示西地那非治疗可以降低左心室僵硬, 改善心肌舒张功能, 同时提高大鼠运动能力, 改善 V_{O_2} 峰值。这与西地那非抑制 cGMP 分解, 从而激活

PKG 的作用有关。因此, PDE5i 对 cGMP-PKG 信号轴的调节作用对临床 HFpEF 患者的作用可以作为一个深入的研究点。

4.5.3 SGLT2 抑制剂

恩格列净是一种常见的抗糖尿病药物, 可抑制 SGLT2, 近年来它对心血管疾病的作用也得到广泛关注。最近, EMPEROR-Preserved 研究结果显示^[70], 恩格列净显著降低 HFpEF 患者心血管事件死亡或 HF 住院的风险, 在伴或不伴糖尿病亚组中结果一致。恩格列净是目前比较具有前景的 HFpEF 治疗药物^[81], 其发挥作用的机制部分与 NO-sGC-cGMP-PKG 通路相关。已有研究表明^[82] 恩格列净显著抑制了 HFpEF 患者和大鼠心肌 ICAM-1、VCAM-1、TNF- α 和 IL-6 水平的升高, 降低了心肌细胞细胞质和线粒体中的氧化参数如 H_2O_2 、3-硝基酪氨酸等, 从而改善血管内皮舒张。在 HFpEF 中, 恩格列净使 NO 水平、sGC 活性、cGMP 浓度和 PKG 活性增加, 改善了 NO-sGC-cGMP-PKG 通路。此外, 恩格列净还能降低 PKG1 α 的氧化, 增强肌丝磷酸化, 降低心肌细胞的 F_{passive} , 改善心肌舒张功能。综上, 恩格列净对心肌的积极保护作用是不可忽视的。

4.5.4 他汀类药物

研究表明^[25], 接受他汀类药物治疗的 HFpEF 患者预后更好, 死亡率更低。他汀类药物的治疗作用可能与心室重构、交感神经系统激活、炎症和内皮功能有关。在炎症方面, 他汀类药物改善内皮氧化还原平衡和改善 NO 的生物利用度。他汀类治疗的 HFpEF 患者心内膜心肌活检显示^[10], 心肌硝基酪氨酸减少, 心肌 PKG 活性较高, 心肌细胞 F_{passive} 较低, 提示他汀类药物可能通过改善 NO 生物利用度而改善 HFpEF 患者的舒张功能, 从而改善患者预后。

4.5.5 中药

中药用于治疗炎症性疾病已被广泛接受, 越来越多的证据表明, 一些中药针对 HFpEF 的病理生理过程具有潜在治疗作用。芪参益气滴丸是一种提取黄芪、丹参、三七、降香中的有效成分后制成的一种中成药。通过注射 L-NAME 和喂养高脂饮食 14 周构建的 HFpEF 小鼠, 给予小鼠芪参益气滴丸, 结果显示芪参益气滴丸能改善小鼠舒张功能和左心室顺应性, 减轻心脏重构, 还能抑制 HFpEF 过程中的免疫细胞募集和炎症反应, 表现为小鼠心肌中 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+$ T 细胞和 $\text{CD}11\text{b}/\text{c}^+$ 单核细胞浸润明显

减轻, 促炎因子 TNF- α 、MCP-1、NF- κ B 和 NLRP3 水平降低。芪参益气滴丸抑制 HFpEF 微血管炎症的作用是通过激活 NO-cGMP-PKG 通路和减少心脏 eNOS 解偶联实现的^[83]。

5 结语

尽管 HFpEF 的病理生理学机制复杂, 但合并症诱发的全身慢性炎症在 HFpEF 患者的心肌纤维化和舒张功能障碍中发挥重要作用, 固有和适应性免疫细胞通过炎症因子的释放和炎症信号通路参与 HFpEF 的发生和发展, 靶向免疫细胞、细胞因子和 NO-cGMP-PKG 信号通路可能具有治疗前景。进一步探索有代表性的 HFpEF 动物模型和完善炎症相关机制有望为 HFpEF 的治疗提供新兴策略。

参考文献

- 1 Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J* 2022; 43(32): 3005–3007.
- 2 Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032.
- 3 Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(6): 400–423.
- 4 Withaar C, Lam CSP, Schiattarella GG, de Boer RA, Meems LMG. Heart failure with preserved ejection fraction in humans and mice: embracing clinical complexity in mouse models. *Eur Heart J* 2021; 42(43): 4420–4430.
- 5 Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res* 2019; 124(11): 1598–1617.
- 6 Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119(24): 3070–3077.
- 7 Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(9): 559–573.
- 8 Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CS, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014; 35(40): 2797–2815.
- 9 Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(11): 998–1005.
- 10 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 Am Coll Cardiol* 2013; 62(4): 263–271.
- 11 Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32(6): 670–679.
- 12 Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018; 39(30): 2780–2792.
- 13 Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39(30): 2810–2821.
- 14 Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1953–1959.
- 15 Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD; PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(5): 447–456.
- 16 Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies. *Annu Rev Med* 2022; 73: 321–337.
- 17 Zhong L, Ng KK, Sim LL, Allen JC, Lau YH, Sim DK, Lee RK, Poh KK, Chua TS, Kassab GS, Kwok BW, Tan RS. Myocardial contractile dysfunction associated with increased 3-month and 1-year mortality in hospitalized patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013; 168(3): 1975–1983.

- 18 Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, Lin G, Borlaug BA. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(9): 1051–1064.
- 19 Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(13): 1718–1734.
- 20 Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35(48): 3452–3462.
- 21 Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Borlaug BA. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2): 136–148.
- 22 Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(3): 432–441.
- 23 Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A, Swat SA, Sanchez C, Njoroge J, Tan RS, Fermer ML, Gan LM, Lund LH, Lam CSP, Shah SJ. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation* 2020; 142(21): 2029–2044.
- 24 Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, Chirinos JA, Collins S, Deo RC, Gladwin MT, Granzier H, Hummel SL, Kass DA, Redfield MM, Sam F, Wang TJ, Desvigne-Nickens P, Adhikari BB. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation* 2020; 141(12): 1001–1026.
- 25 Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation* 2016; 134(1): 73–90.
- 26 Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014; 113(7): 1211–1216.
- 27 Valero-Muñoz M, Backman W, Sam F. Murine models of heart failure with preserved ejection fraction: a “fishing expedition”. *JACC Basic Transl Sci* 2017; 2(6): 770–789.
- 28 Schauer A, Draskowski R, Jannasch A, Kirchhoff V, Goto K, Mannel A, Barthel P, Augstein A, Winzer E, Tugtekin M, Labeit S, Linke A, Adams V. ZSF1 rat as animal model for HFpEF: Development of reduced diastolic function and skeletal muscle dysfunction. *ESC Heart Fail* 2020; 7(5): 2123–2134.
- 29 Klotz S, Hay I, Zhang G, Maurer M, Wang J, Burkhardt D. Development of heart failure in chronic hypertensive Dahl rats: focus on heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension* 2006; 47(5): 901–911.
- 30 Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, Luo X, Jiang N, May HI, Wang ZV, Hill TM, Mammen PPA, Huang J, Lee DI, Hahn VS, Sharma K, Kass DA, Lavandro S, Gillette TG, Hill JA. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature* 2019; 568(7752): 351–356.
- 31 Kaye DM, Nanayakkara S, Wang B, Shihata W, Marques FZ, Esler M, Lambert G, Mariani J. Characterization of cardiac sympathetic nervous system and inflammatory activation in HFpEF patients. *JACC Basic Transl Sci* 2022; 7(2): 116–127.
- 32 Mesquita T, Lin YN, Ibrahim A. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Aging Cell* 2021; 20(9): e13453.
- 33 Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J; Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19): 2129–2137.
- 34 Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C, Leite-Moreira AF, Musters R, Niessen HW, Linke WA, Paulus WJ, Hamdani N. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4(4): 312–324.
- 35 Bang ML, Centner T, Fornoff F, Geach AJ, Gotthardt M, McNabb M, Witt CC, Labeit D, Gregorio CC, Granzier H, Labeit S. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res* 2001; 89(11): 1065–1072.
- 36 van Heerebeek L, Hamdani N, Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MP, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Laarman GJ, Somsen A, Verheugt FW, Niessen HW, Paulus WJ. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012; 126(7): 830–839.
- 37 Kumar P, Lim A, Poh SL, Hazirah SN, Chua CJH, Sutamam NB, Arkachaisri T, Yeo JG, Kofidis T, Sorokin V, Lam CSP, Richards AM, Albani S. Pro-inflammatory derangement of the immuno-interactome in heart failure. *Front Immunol* 2022; 13: 817514.

- 38 Wang Y, Sano S, Oshima K, Sano M, Watanabe Y, Katanasaka Y, Yura Y, Jung C, Anzai A, Swirski FK, Gokce N, Walsh K. Wnt5a-mediated neutrophil recruitment has an obligatory role in pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 2019; 140(6): 487–499.
- 39 Zhang XL, Wang TY, Chen Z, Wang HW, Yin Y, Wang L, Wang Y, Xu B, Xu W. HMGB1-promoted neutrophil extracellular traps contribute to cardiac diastolic dysfunction in mice. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(4): e023800.
- 40 Agraz-Cibrian JM, Giraldo DM, Mary FM, Urcuqui-Inchima S. Understanding the molecular mechanisms of NETs and their role in antiviral innate immunity. *Virus Res* 2017; 228: 124–133.
- 41 Liu X, Shi GP, Guo J. Innate immune cells in pressure overload-induced cardiac hypertrophy and remodeling. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 659666.
- 42 Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Karoor V. Role of inflammatory cell subtypes in heart failure. *J Immunol Res* 2019; 2019: 2164017.
- 43 Sreejit G, Abdel Latif A, Murphy AJ, Nagareddy PR. Emerging roles of neutrophil-borne S100A8/A9 in cardiovascular inflammation. *Pharmacol Res* 2020; 161: 105212.
- 44 Wu Y, Li Y, Zhang C, A X, Wang Y, Cui W, Li H, Du J. S100a8/a9 released by CD11b⁺Gr1⁺ neutrophils activates cardiac fibroblasts to initiate angiotensin II-Induced cardiac inflammation and injury. *Hypertension* 2014; 63(6): 1241–1250.
- 45 Wei X, Wu B, Zhao J, Zeng Z, Xuan W, Cao S, Huang X, Asakura M, Xu D, Bin J, Kitakaze M, Liao Y. Myocardial hypertrophic preconditioning attenuates cardiomyocyte hypertrophy and slows progression to heart failure through upregulation of S100A8/A9. *Circulation* 2015; 131(17): 1506–1517; discussion 1517.
- 46 Wang Z, Lu YL, Zhao WT, Zhong J, Lin X, Sun Z, He Y, Chen M, Zheng LR. Distinct origins and functions of cardiac orthotopic macrophages. *Basic Res Cardiol* 2020; 115(2): 8.
- 47 Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae* 2020; 12(2): 40–51.
- 48 DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med* 2019; 25(4): 328–340.
- 49 Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, Valero-Munoz M, Houstis NE, Iwamoto Y, Sun Y, Wilson RM, Wojtkiewicz G, Tricot B, Osborne MT, Hung J, Vinegoni C, Naxerova K, Sosnovik DE, Zile MR, Bradshaw AD, Liao R, Tawakol A, Weissleder R, Rosenzweig A, Swirski FK, Sam F, Nahrendorf M. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med* 2018; 215(2): 423–440.
- 50 Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzebska A, Sitkiewicz D. The diagnostic and therapeutic potential of galectin-3 in cardiovascular diseases. *Biomolecules* 2021; 12(1): 46.
- 51 Gonzalez GE, Rhaleb NE, D'Ambrosio MA, Nakagawa P, Liao TD, Peterson EL, Leung P, Dai X, Janic B, Liu YH, Yang XP, Carretero OA. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 311(5): H1287–H1296.
- 52 Trippel TD, Mende M, Dungen HD, Hashemi D, Petutschnigg J, Nolte K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Edelmann F. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail* 2021; 8(2): 829–841.
- 53 Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2021; 117(6): 1450–1488.
- 54 Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112(5): 1557–1569.
- 55 Ngwenyama N, Kirabo A, Aronovitz M, Velazquez F, Carrillo-Salinas F, Salvador AM, Nevers T, Amarnath V, Tai A, Blanton RM, Harrison DG, Alcaide P. Isolevuglandin-modified cardiac proteins drive CD4⁺ T-cell activation in the heart and promote cardiac dysfunction. *Circulation* 2021; 143(12): 1242–1255.
- 56 Ngwenyama N, Salvador AM, Velazquez F, Nevers T, Levy A, Aronovitz M, Luster AD, Huggins GS, Alcaide P. CXCR3 regulates CD4⁺ T cell cardiotropism in pressure overload-induced cardiac dysfunction. *JCI Insight* 2019; 4(7): e125527.
- 57 Nevers T, Salvador AM, Velazquez F, Ngwenyama N, Carrillo-Salinas FJ, Aronovitz M, Blanton RM, Alcaide P. Th1 effector T cells selectively orchestrate cardiac fibrosis in nonischemic heart failure. *J Exp Med* 2017; 214(11): 3311–3329.
- 58 Al-U'datt D, Allen BG, Nattel S. Role of the lysyl oxidase enzyme family in cardiac function and disease. *Cardiovasc Res* 2019; 115(13): 1820–1837.
- 59 Lu M, Qin X, Yao J, Yang Y, Zhao M, Sun L. Th17/Treg imbalance modulates rat myocardial fibrosis and heart failure by regulating LOX expression. *Acta Physiol (Oxf)* 2020; 230(3): e13537.
- 60 Xu L, Chen G, Liang Y, Zhou C, Zhang F, Fan T, Chen X, Zhou H, Yuan W. T helper 17 cell responses induce cardiac hypertrophy and remodeling in essential hypertension. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131(3): 257–265.
- 61 Emmerson A, Trevelin SC, Mongue-Din H, Becker PD, Ortiz C, Smyth LA, Peng Q, Elgueta R, Sawyer G, Ivetic A, Lechler RI, Lombardi G, Shah AM. Nox2 in regulatory T

- cells promotes angiotensin II-induced cardiovascular remodeling. *J Clin Invest* 2018; 128(7): 3088–3101.
- 62 Liao S, Tang Y, Yue X, Gao R, Yao W, Zhou Y, Zhang H. beta-Hydroxybutyrate mitigated heart failure with preserved ejection fraction by increasing treg cells via Nox2/GSK-3beta. *J Inflamm Res* 2021; 14: 4697–4706.
- 63 Cordero-Reyes AM, Youker KA, Trevino AR, Celis R, Hamilton DJ, Flores-Arredondo JH, Orrego CM, Bhimaraj A, Estep JD, Torre-Amione G. Full expression of cardiomyopathy is partly dependent on B-cells: a pathway that involves cytokine activation, immunoglobulin deposition, and activation of apoptosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002484.
- 64 van den Hoogen P, de Jager SCA, Huibers MMH, Schoneveld AH, Puspitasari YM, Valstar GB, Oerlemans M, de Weger RA, Doevendans PA, den Ruijter HM, Laman JD, Vink A, Sluijter JPG. Increased circulating IgG levels, myocardial immune cells and IgG deposits support a role for an immune response in pre- and end-stage heart failure. *J Cell Mol Med* 2019; 23(11): 7505–7516.
- 65 Garcia-Rivas G, Castillo EC, Gonzalez-Gil AM, Maravillas-Montero JL, Brunck M, Torres-Quintanilla A, Elizondo-Montemayor L, Torre-Amione G. The role of B cells in heart failure and implications for future immunomodulatory treatment strategies. *ESC Heart Fail* 2020; 7(4): 1387–1399.
- 66 Tschope C, Van Linthout S, Spillmann F, Posch MG, Reinke P, Volk HD, Elsanhoury A, Kuhl U. Targeting CD20⁺ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *Eur Heart J Case Rep* 2019; 3(3): ytz131.
- 67 Castillo EC, Vazquez-Garza E, Yee-Trejo D, Garcia-Rivas G, Torre-Amione G. What is the role of the inflammation in the pathogenesis of heart failure? *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(11): 139.
- 68 Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res* 2015; 116(7): 1254–1268.
- 69 Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5): 269–285.
- 70 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Pina IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461.
- 71 Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, Canada JM, Oddi C, Abouzaki NA, Jahangiri A, Falcao RA, Kontos MC, Shah KB, Voelkel NF, Dinarello CA, Abbate A. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol* 2014; 113(2): 321–327.
- 72 Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, Del Buono MG, Billingsley H, Wohlford G, Viscusi M, Oddi-Erdle C, Abouzaki NA, Dixon D, Biondi-Zoccai G, Arena R, Abbate A. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2018; 11(8): e005036.
- 73 Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34(6): 849–863.
- 74 Shen S, Duan J, Hu J, Qi Y, Kang L, Wang K, Chen J, Wu X, Xu B, Gu R. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction. *Eur J Pharmacol* 2022; 929: 175126.
- 75 Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, Giacomello A, Abraham MR, Marban E. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 2007; 115(7): 896–908.
- 76 Gallet R, de Couto G, Simsolo E, Valle J, Sun B, Liu W, Tseliou E, Zile MR, Marban E. Cardiosphere-derived cells reverse heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in rats by decreasing fibrosis and inflammation. *JACC Basic Transl Sci* 2016; 1(1–2): 14–28.
- 77 Kessler EL, Oerlemans M, van den Hoogen P, Yap C, Sluijter JPG, de Jager SCA. Immunomodulation in heart failure with preserved ejection fraction: current state and future perspectives. *J Cardiovasc Transl Res* 2021; 14(1): 63–74.
- 78 Wan SH, Pandey A. Targeting the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in heart failure with preserved ejection fraction: too soon to say no to nitric oxide? *Eur J Heart Fail* 2021; 23(5): 824–825.
- 79 Vaz-Salvador P, Adao R, Vasconcelos I, Leite-Moreira AF, Bras-Silva C. Heart failure with preserved ejection fraction: a pharmacotherapeutic update. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022; 1–18. doi: 10.1007/s10557-021-07306-8.
- 80 Leite S, Moreira-Costa L, Cerqueira R, Sousa-Mendes C, Angelico-Goncalves A, Fontoura D, Vasques-Novoa F, Leite-Moreira AF, Lourenco AP. Chronic sildenafil therapy in the ZSF1 obese rat model of metabolic syndrome and

- heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021; 26(6): 690–701.
- 81 Heath R, Johnsen H, Strain WD, Evans M. Emerging horizons in heart failure with preserved ejection fraction: the role of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Ther* 2022; 13(2): 241–250.
- 82 Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lodi M, Herwig M, Carrizzo A, Zhazykbayeva S, Kovacs A, Fulop GA, Falcao-Pires I, Reusch PH, Linthout SV, Papp Z, van Heerebeek L, Vecchione C, Maier LS, Ciccarelli M, Tschöpe C, Mugge A, Bagi Z, Sossalla S, Hamdani N. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res* 2021; 117(2): 495–507.
- 83 Huang Y, Zhang K, Liu M, Su J, Qin X, Wang X, Zhang J, Li S, Fan G. An herbal preparation ameliorates heart failure with preserved ejection fraction by alleviating microvascular endothelial inflammation and activating NO-cGMP-PKG pathway. *Phytomedicine* 2021; 91: 153633.