

2023年ACC射血分数保留的心力衰竭患者 管理指南解读

唐婷, 胡凤丽, 孙伟, 刘德敏*

(河北医科大学第二医院心内一科, 河北石家庄 050000)

[摘要] 射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)在心力衰竭患者中所占比例逐渐升高。随着HFpEF发病机制、诊断与治疗均取得了较大的进展,为了更好地更新对HFpEF的认识,规范HFpEF的诊断与治疗,美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)于2023年3月发布了针对HFpEF管理指南。本文以指南为基础着重介绍HFpEF的诊断与治疗,以期对HFpEF临床治疗和规范化管理提供参考。

[关键词] 心力衰竭;射血分数保留;指南解读

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.002

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2024)12-1369-05

尽管在治疗方面取得了进步,但心力衰竭仍然是全球疾病发病率和致死率的主要原因^[1]。射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者大多有或既往有高血压、合并肥胖、代谢综合征、2型糖尿病、心房颤动及慢性肾脏病^[2-3]。HFpEF以左心室舒张功能受损为主,具有高度异质性,但目前对于HFpEF没有充分认识,导致大量的资源浪费^[4]。美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)综合参考了249篇参考文献,总结相关临床研究对于HFpEF患者的诊断、治疗框架、临床管理策略以及共患病的管理进行了系统阐述^[5]。为进一步掌握指南,本文对指南进行解读,以期更新对HFpEF的认识,为HFpEF的诊断与治疗提供参考,最终提高患者生存率与生存质量。

1 HFpEF的诊断

1.1 HFpEF的定义与诊断难点 HFpEF是心力衰竭的一种类型,定义为有心力衰竭的症状和体征的同时左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 。

HFpEF在诊断上与其他类型的心力衰竭有细

微差别且诊断无法得到有力证实,因此诊断存在难点。首先HFpEF没有单一的测试确定诊断,目前考虑潜在原发病和症状相结合诊断。其次HFpEF的射血分数阈值定义不明确,LVEF测量可能因成像方式和解释方法而不同。将LVEF介于40%~50%的个体定义为射血分数轻度下降性心力衰竭,包括射血分数降低的心力衰竭改善或HFpEF恶化的患者,为射血分数稳定保持的个体提供了一个独特的类别^[6]。最后HFpEF的诊断术语模糊,尽管HFpEF最早曾被描述为舒张性心力衰竭,但由于舒张功能不全并非HFpEF最重要的机制,且HFpEF也存在一定程度的心室收缩功能异常,故舒张性心力衰竭的命名存在很大的局限性。明确HFpEF并不等同于舒张功能障碍,超声心动图舒张功能障碍的存在既不具体也不足以诊断HFpEF。

了解HFpEF诊断难点明确诊断有助于临床医生更准确地识别和理解HFpEF、优化诊断流程、建立有效的疾病导向治疗,也有助于为未来的治疗研究提供方向,从而推动治疗策略的改进和发展。

1.2 HFpEF的诊断评分系统 心力衰竭的普遍定义有助于指导临床医生诊断HFpEF,但考虑到超声心动图不能明确显示明显的心脏结构或功能异常且利钠肽水平可能正常,因此使用临床评分系统更有助于对HFpEF患者诊断评估^[7]。

HFpEF诊断评分系统主要有2种:H2FPEF评分系统和HFA-PEFF评分系统^[8]。有研究对比了这两套评分系统,结果认为得分高的患者住院风险和(或)死亡风险均较高^[9]。还有研究纳入了LVEF $\geq 50\%$ 的呼吸困难人群,结果显示2种评分

[收稿日期]2024-04-29

[基金项目]国家自然科学基金(82100301);河北省自然科学基金(H2023206463)

[作者简介]唐婷(1999-),女,重庆人,河北医科大学第二医院医学硕士研究生,从事心血管内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:liudemin@hebm.u.edu.cn

系统在低分值人群中诊断效果存在差异,敏感度较低,漏诊率较高^[10]。

H2FPEF 评分是基于有创运动血流动力学测量的金标准得出和验证的,是临床医生使用的更实用系统。主要评估患者是否存在高血压、体重指数过高(>30)、心房颤动、肺动脉高压、高龄(>60岁)和充盈压升高等因素。该评分可以帮助临床医生快速识别出具有 HFpEF 高风险特征的患者,为那些表现为劳力性呼吸困难且原因不明的患者,提供了一个实用的工具,用于初步评估患者是否可能患有 HFpEF。指标中不包括利钠肽,这可能存在问题,因为利钠肽水平的升高是心力衰竭定义的一个组成部分^[11]。在心力衰竭症状和体征的背景下,较低的 H2FPEF 评分不应该被用来排除 HFpEF 诊断,因为测试前评估可能会引导评分系统的诊断效用。

HFA-PEFF 评分系统是基于专家共识开发,更复杂,包括测试前的评估、超声心动图和利钠肽评分、潜在的血流动力学评估、最终病因和特殊成像^[12]。提供了一个系统的、多步骤的评估流程,有助于临床医生更全面地了解患者的病情,从而更准确地诊断和制定更有效的治疗方案。该评分系统适用于已经初步诊断为 HFpEF 的患者,用于进一步评估其病情严重程度和确定潜在病因。该评分系统也存在一些限制,HFpEF 合并肥胖患者的利钠肽水平通常较低,这可能致使评分中利钠肽阈值存在局限性^[13];舒张应力测试和有创血流动力学测量在常规临床实践中往往是不可行的。

1.3 鉴别诊断 呼吸困难是 HFpEF 的常见症状,同时也是 18~20 岁人群急诊和住院的常见原因,鉴于有多种潜在的症状来源,可能对 HFpEF 诊断构成挑战^[14]。水肿是 HFpEF 主要的症状之一,在鉴别诊断方面,首先需要区分水肿与淋巴水肿,因为两者的治疗方法和预后有所不同,再与其他可能引起水肿的疾病进行鉴别。一部分出现呼吸困难和/或水肿症状的患者可能没有心力衰竭,应该根据临床表现进行进一步的诊断评估,以确定其潜在原因。

首先需要排除非心脏来源的病因,对出现呼吸困难和/或水肿症状的患者的评估可能包括尿分析评估蛋白尿,腹部超声评估肝硬化,以及肺影像学、肺活量测定和动脉血气评估。因为患者可能有非心血管实质器官的充血,如肾衰竭、肝衰竭或慢性静脉淤血。

排除原发性非心血管疾病的同时也需要注意有充血和 EF 保留的患者可能有特殊的心肌病。但并不意味着每个患者都需要进行详尽地测试排除心肌病,病史、体格检查及超声心动图提示右心室心力衰

竭、肺动脉高压和瓣膜性心脏病等情况,或怀疑患有其他心肌或心包疾病者,才需要进一步检查^[15]。

强调对于 HFpEF 的鉴别诊断是为了优化疾病导向治疗,即使排除了类似疾病并对 HFpEF 进行了诊断,扩展 HFpEF 的诊断标准以识别相关共病对于诊断和治疗也十分关键。

2 HFpEF 的药物治疗

最近的临床试验已经证明了以指南为导向的药物治疗(guideline-directed medical therapy, GDMT)对 HFpEF 患者的益处,而启动关键药物对于改善症状和功能以及降低与 HFpEF 相关的发病率和病死率至关重要,临床医生在处方 GDMT 时也应考虑相关的注意和禁忌证^[6,16]。

2.1 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter2 inhibitor, SGLT2i) 虽然 SGLT2i 最初是为了改善 2 型糖尿病患者的血糖而开发,但后续发现其对于心力衰竭患者有明显的心血管益处,显著降低了所有因心力衰竭住院和心血管死亡的风险^[17]。研究^[18]显示将近 50% 的 HFpEF 患者合并 2 型糖尿病,因此没有禁忌证的 HFpEF 患者都应启动 SGLT2i,以减少心血管死亡/心力衰竭住院,改善健康状况。SGLT2i 在 2022 年 AHA/ACC/HFSA HF 指南中被列为 2a 类治疗,在未来的指南中可能获得更强的推荐类别,因此归为 1 类和 2a 类之间。

达格列净和恩格列净作为两种常用的 SGLT2i,都降低了 HFpEF 患者心力衰竭住院和心血管死亡的复合终点比例,还可以改善健康状况和生活质量^[19-20]。有基线症状损害的患者服用达格列净的健康状况改善更为明显^[21]。应用时应根据容量状态,调整利尿剂和液体摄入量,避免发生容量不足,尤其是年老、体弱、服用利尿剂者;若合用其他降糖药,应避免发生低血糖。

2.2 盐皮质激素拮抗剂(mineralocorticoid antagonists, MRA) MRA 可显著改善 HFpEF 患者的舒张功能指标,螺内酯可降低 HFpEF 患者因心力衰竭住院的风险,对于心血管死亡、心脏骤停流产或心力衰竭住院的主要复合结局有显著益处^[22]。MRA 主要针对已确诊或疑似 HFpEF 的患者,特别是对于那些传统治疗方法效果不佳或无法耐受的患者,MRA 可能成为一种有效的治疗选择。对于有液体潴留,所有女性 HFpEF 患者和 LVEF < 55%~60% 的男性患者推荐 MRA 治疗。

对于高钾血症、妊娠期、患有艾迪生病的患者禁止使用 MRA。在使用 MRA 时进行钾浓度和肾功

能监测,适当调整用药,以降低高钾血症和肾功能恶化的风险。

2.3 血管紧张素受体脑内啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)

ARNI能够同时调控利钠肽系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而起到双重心血管保护作用。与缬沙坦相比,ARNI在HFpEF患者中提供了额外益处。患者LVEF 45%~57%潜在益处更为明显,其中女性的获益程度大于男性^[23]。因此对于所有女性HFpEF患者和LVEF<55%~60%的男性患者推荐ARNI治疗。有多项研究^[24]表明ARNI在降低NT-proBNP水平、减少心力衰竭住院和心血管死亡等方面的效果显著,尤其在合并高血压、糖尿病或冠心病等疾病的HFpEF患者中。推荐慢性稳定性HFpEF患者以及未稳定性的心力衰竭患者,如心力衰竭出院前和易损期患者使用ARNI。对于有血管神经性水肿病史、妊娠期或哺乳期、低血压、严重肝损伤的患者禁止使用ARNI。

2.4 血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)

ARB类药物通过扩张血管,降低血压;阻断血管紧张素作用改善心力衰竭症状。在EF≥40%患者中,坎地沙坦治疗对于心力衰竭住院和心血管死亡的主要复合终点有边缘显著性,对于因心力衰竭住院个体数有中度降低作用^[25]。对于不耐受或者已有明确条件无法使用ARNI的患者推荐ARB治疗。对于双侧肾动脉狭窄、妊娠期或哺乳期、高钾血症的患者禁止使用ARB。在使用过程中注意血钾和血压的监测,调整剂量。

3 HFpEF的非药物治疗与合并症管理

3.1 非药物治疗

3.1.1 运动与体重管理

运动不耐受是HFpEF的一个关键症状,因此改善运动能力是一个重要的目标,缺乏运动和肥胖与HFpEF较差的健康状况和预后密切相关^[26]。对于左心室肥厚和心脏生物标志物升高的患者,持续、足量的有氧运动可以通过改善左心室顺应性预防HFpEF综合征的发生^[27-28]。对于高危的中年患者,建议每周进行4~5次30 min以上的运动训练^[29-30]。HFpEF患者在进行运动和体重管理时,需要在医生的指导下进行,根据患者的具体情况,制定个性化的运动和饮食计划,确保患者在安全的前提下进行有效的治疗和康复。

3.1.2 肺动脉压力监测

容量管理是HFpEF的另一个治疗关键,用植入式肺动脉监测仪检测充盈压力并指导药物管理可能改善患者生存质量。在LVEF≥40%的患者中,使用植入肺动脉监测仪检

测,随访18个月发现因HF住院率下降50%,但是这种结果是非盲的,可能会对结果造成偏移^[31-32]。

对于经历≥1次心力衰竭住院治疗,有NYHA III级症状;尽管有密切的动态监测,容量状态仍有明显的不稳定性;有心肾综合征;有合并症,很难鉴别HEpFF等以上情况的HFpEF患者植入肺动脉检测仪检测治疗最为有效。

3.2 合并症管理

3.2.1 高血压

高血压是HFpEF最重要原因,在HFpEF患者中高血压患病率为60%~89%^[7]。管理HFpEF患者的高血压有助于降低心脏负担,减少心肌肥厚和纤维化,进而改善心功能。通过控制血压,可以延缓HFpEF的进展,减少心力衰竭事件的发生。对于HFpEF成年患者应控制收缩压<130 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),具体控制目标基于耐受性进行个体化管理。大多数高血压患者需要2种或更多的抗高血压药物来控制血压,对于HFpEF患者应避免使用β受体阻滞剂,治疗HFpEF合并高血压的患者首选利尿剂^[23]。

3.2.2 肥胖

肥胖是导致HFpEF发生的最强风险因素之一,因为高达80%的HFpEF患者要么超重,要么患有肥胖症^[33]。肥胖和HFpEF之间存在多种病理生理联系,既通过糖尿病(diabetes mellitus, DM)、慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)和高血压等合并症,也通过与肥胖本身相关的独立因素^[34]。通过减轻体重、改善体脂分布和降低相关代谢异常,可以显著减少心脏的负担,延缓HFpEF的进展。对于HFpEF合并肥胖的患者首选运动和调整饮食结构,通过饮食和运动仍难以控制体重的患者,临床医生可考虑使用药物治疗或手术干预。

3.2.3 DM

DM的存在与HFpEF患者住院和病死率的风险增加相关。对于共病负担较低的患者,建议控制糖化血红蛋白的目标为<7.0%~7.5%;对于老年人,有较高的共病负担、多药治疗、低血糖风险或晚期心力衰竭,则建议糖化血红蛋白控制目标为<8.0%~8.5%^[17,19]。如HFpEF合并DM患者服用SGLT2i应考虑停止或调整其他降糖药物的剂量。胰高血糖素样受体1激动剂和胃肠道肽拮抗剂对体重下降和动脉粥样硬化心血管预后有益,应考虑用于HFpEF合并2型糖尿病和动脉粥样硬化心血管疾病高危或已存在动脉粥样硬化心血管疾病的患者^[35]。HFpEF合并DM患者应避免使用沙格列汀与阿格列汀,有证据表明这2种药物与心力衰竭事件增加相关^[36]。当噻唑烷二酮与胰岛素联合使用时,液体潴留、体重增加和心力衰竭事件发生率风险会进一步增加,因此噻唑烷二酮在HFpEF合并

DM 患者中应谨慎使用。

3.2.4 心房颤动 心房颤动和心力衰竭经常并存, 由于共同的危险因素和结构心脏异常, 两者都容易发生其他的发展, HFpEF 患者的心房颤动患病率高于 HFrEF 患者。心房颤动的存在表明存在更高风险的 HFpEF 表型, 需要更频繁的监测和管理策略, 如植入式血流动力学监测^[37]。 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶钙通道阻滞剂通常被认为是 HFpEF 患者心率控制的一线药物但应避免过强的速率控制。如果存在上述 2 种药物禁忌证则考虑使用地高辛作为一种附加策略。几乎所有 HFpEF 合并心房颤动患者都有抗凝指征, 因此此类患者都应考虑抗凝, 除非有禁忌证^[6]。

3.2.5 冠状动脉疾病 冠状动脉疾病在 HFpEF 患者中很常见, 包括超过 50% 的患者有心外膜疾病, 高达 75% 的患者有微血管功能障碍^[38]。因急性肺水肿住院的 HFpEF 患者可能有明显的冠心病, 需要血管重建。不推荐常规使用硝酸盐治疗 HFpEF 患者; 对于 HFpEF 和心绞痛患者, 如果同时患有高血压, 推荐使用二氢吡啶钙通道阻滞剂; 如果心率或血压受限, 推荐使用雷诺拉嗪。

3.2.6 慢性肾病 HFpEF 合并 CKD 患者通常年龄较大, 利钠肽浓度较高, 更有可能患有 DM 和高血压, NYHA 功能级别较差。因此这种患者住院风险增加和病死率增加, 风险的大小随着肾脏疾病的严重程度而增加。因此, 使用 SGLT2i 有利于减缓患者的肾功能下降, 且优于其他治疗方法, 在启动 SGLT2i 后 1~2 周应该监测肾功能和血清钾。因此对于 HFpEF 合并 CKD 患者, MRAs 和 SGLT2i 是首选; 袢利尿剂应维持在最低有效剂量; 噻嗪类利尿剂可和袢利尿剂联合使用, 以获得更有效的利尿效果^[39]。

4 总结与展望

HFpEF 患者易发生并发症, 因此预防和管理并发症十分重要。尽管现有的诊断方法已经相对完善, 对于 HFpEF 仍然需要继续深入研究, 不断探索新的诊断技术和手段, 提高诊断的准确度和敏感度; 找寻改善该类患者预后的更优治疗模式, 改善生存质量。HFpEF 的管理需要包括初级保健、心脏病学和心力衰竭专家在内的多学科协作, 未来应进一步加强各学科之间的沟通与合作, 共同为 HFpEF 患者提供更为全面和有效的治疗与管理。

[参考文献]

[1] Cai A, Qiu W, Zhou Y, et al. Clinical characteristics and 1-

year outcomes in hospitalized patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the China Cardiovascular Association Database-Heart Failure Center Registry[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(11): 2048-2062.

- [2] Sanhueza-Olivares F, Troncoso MF, Pino-de la Fuente F, et al. A potential role of autophagy-mediated vascular senescence in the pathophysiology of HFpEF [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1057349.
- [3] Panico C, Felicetta A, Kunderfranco P, et al. Single-cell RNA sequencing reveals metabolic stress-dependent activation of cardiac macrophages in a model of dyslipidemia-induced diastolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2024, 150(19): 1517.
- [4] Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review[J]. *JAMA*, 2023, 329(10): 827-838.
- [5] Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(18): 1835-1878.
- [6] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [7] 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.
- [8] van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3): 242-252.
- [9] Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(8): 640-653.
- [10] Churchill TW, Li SX, Curreri L, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort [J]. *Circulation*, 2021, 143(3): 289-291.
- [11] 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.
- [12] Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1315-1341.
- [13] Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(5): 649-655.
- [14] Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this

- dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? [J]. *JAMA*,2005,294(15):1944-1956.
- [15] Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*,2023,81(11):1076-1126.
- [16] Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF [J]. *Arch Intern Med*,2008,168(8):847-854.
- [17] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2022,400(10354):757-767.
- [18] 付祥雯,孙慧.钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在射血分数保留的心力衰竭治疗中的应用[J].*国际心血管病杂志*,2024,51(3):156-159.
- [19] Solomon SD, McMurray J, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*,2022,387(12):1089-1098.
- [20] 杨菊月,宋建强,韩克丽.恩格列净对射血分数保留型心力衰竭患者运动耐量的改善效果研究[J].*罕见疾病杂志*,2024,31(5):58-59,64.
- [21] Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*,2023,8(1):56-65.
- [22] Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial[J]. *Circulation*,2015,131(1):34-42.
- [23] Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*,2023,82(1):1-12.
- [24] 黄可,施娜.沙库巴曲缬沙坦钠与缬沙坦在老年射血分数保留型心力衰竭伴高血压患者治疗中的对比观察[J].*实用中西医结合临床*,2024,24(5):97-99,119.
- [25] 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.
- [26] Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,69(9):1129-1142.
- [27] Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure [J]. *N Engl J Med*,2021,385(3):203-216.
- [28] Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials [J]. *Circ Heart Fail*,2015,8(1):33-40.
- [29] Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of high-intensity interval training, moderate continuous training, or guideline-based physical activity advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*,2021,325(6):542-551.
- [30] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*,2019,140(11):e596-e646.
- [31] Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*,2021,398(10304):991-1001.
- [32] Desai AS, Maisel A, Mehra MR, et al. Hemodynamic-guided heart failure management in patients with either prior hf hospitalization or elevated natriuretic peptides [J]. *JACC Heart Fail*,2023,11(6):691-698.
- [33] Mandviwala TM, Basra SS, Khalid U, et al. Obesity and the paradox of mortality and heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Obes (Lond)*,2020,44(7):1561-1567.
- [34] Obokata M, Reddy Y, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2017, 136(1):6-19.
- [35] Wilding J, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity [J]. *N Engl J Med*,2021,384(11):989-1002.
- [36] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [J]. *Circulation*,2014,130(18):1579-1588.
- [37] Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study [J]. *Circulation*,2014,130(25):2310-2320.
- [38] Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*,2021,6(10):1130-1143.
- [39] Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial [J]. *Eur Heart J*,2023,44(5):411-421.