

· 心力衰竭专题研究 ·

【编者按】 慢性心力衰竭是21世纪心血管疾病中发病率上升最快、致死率最高(>50%)、花费最大的疾病,已成为心血管疾病防控面临的重大挑战。国际心脏病学界权威 Braunwald 教授据此而预言,心力衰竭将是未来心血管疾病的“最后战场”,应引起医学界高度重视。本期“心力衰竭专题研究”中何显著较全面地综述了心力衰竭发病机制、诊断及治疗的研究进展,张浩华综述了精氨酸血管加压素受体拮抗剂在心力衰竭患者中应用效果的研究进展,李绍华等研究了血浆半乳糖凝集素3水平与老年慢性心力衰竭患者微量白蛋白尿的关系,魏云杰等研究了全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)——沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效,以期为提高心力衰竭诊治水平、合理用药等提供参考。敬请关注!

心力衰竭发病机制、诊断及治疗的研究进展

何显著

【摘要】 近年研究表明,心力衰竭的发生与离子缺陷、炎症和重构、心肌肥厚等密切相关,同时心力衰竭的诊断和治疗也取得了一些进展,如新型生物标志物及新型治疗药物的出现、植入性心脏装置、基因治疗、细胞治疗和心脏康复治疗等。本文对心力衰竭的发病机制、诊断及治疗方面的研究进展进行了系统综述,以期为提高临床心力衰竭诊治水平提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 诊断; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.001

何显著.心力衰竭发病机制、诊断及治疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(7):1-8.[www.syxnf.net]

HE X J. Research progress on pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (7) : 1-8.

Research Progress on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Heart Failure HE Xian-jing

Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Beihai, Beihai 536000, China

【Abstract】 Recent studies showed that, occurrence of heart failure is closely correlated with ionic defect, inflammation and reconstitution, myocardial hypertrophy and so on, meanwhile studies on diagnosis and treatment of heart failure made some progress, such as new biomarkers, novel therapeutic drugs, implanted heart devices, gene therapy, cell therapy and cardiac rehabilitation. This paper systematically reviewed the research progress on pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure, in order to provide a reference for improving the diagnosis and treatment level on clinic.

【Key words】 Heart failure; Diagnosis; Therapy; Review

虽然20世纪末心血管药物方面的研究取得了巨大进步,但心力衰竭仍然是导致世界上很多地方患者死亡的主要原因,且尽管急性心力衰竭处理技术的进步降低了患者病死率,但目前还是无法完全、有效阻止心力衰竭进展或治愈心力衰竭,因此当前临床研究主要聚焦于心力衰竭的处理而非治愈。近年研究表明,心力衰竭的发生与离子缺陷、炎症和重构、心肌肥厚等密切相关^[1],同时心力衰竭的诊断和治疗也取得了一些进展,如新型生物标志物及新型治疗药物的出现、植入性心脏装置、基因治疗、细胞治疗和心脏康复治疗等。本文系统综述了心力衰竭发病机制、诊断及治疗的研究进展,现报道如下。

536000 广西北海市人民医院心血管内科

1 心力衰竭的发病机制

1.1 离子缺陷 心脏最基本的收缩功能主要通过离子交换而调控,其中 Na^+ 、 Ca^{2+} 较为关键。研究表明,提高 Ca^{2+} 浓度虽可有效增强心力衰竭患者心脏收缩力^[2],但也可导致心律失常、心肌肥厚及心肌凋亡。此外, Na^+ - K^+ -ATPase的两个亚单位 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 可以在T管里与 Na^+ - Ca^{2+} 交换体耦联,进而抑制 $\alpha 2$ 同工体、增加 Ca^{2+} 的转换。也有研究表明,肌质网结构重组参与了心力衰竭的发生,内质网结构改变提示 Ca^{2+} 转换异常^[3-4]。

1.2 炎症和重构 炎症反应是心肌梗死后心肌修复过程的关键步骤之一,其中白细胞参与了坏死心肌细胞的清除并会启动心肌损伤修复过程,而心肌损伤及凋亡心肌细胞释放的趋化因子可导致炎性细胞聚集在坏死和非坏死区域,继而促

进成纤维细胞活化、细胞外基质降解并增强基质金属蛋白酶 (MMP) 活性, 最终加重心肌损伤及心功能不全^[5]。同时, 缺血的心肌细胞还会释放三磷酸腺苷 (ATP), 而 ATP 可作为吸引子趋化巨噬细胞至炎症部位以清除死亡细胞及其残骸, 中性粒细胞释放的 ATP 可趋化其他中性粒细胞到炎症部位, 最终细胞外 ATP 的去磷酸化产物二磷酸腺苷 (ADP)、腺嘌呤核糖核苷酸 (AMP) 和腺苷可能通过调节免疫细胞及缺血再灌注损伤而参与心肌修复^[6]。

最新研究表明, CD₃₀ 参与了 ATP 的水解过程, 而 CD₇₃ 可进一步将 AMP 水解为腺苷, 继而引发炎症反应和抗炎反应^[7]。此外, 心肌梗死后 MMP 活性明显升高并导致心肌基质降解和心肌重构, 造成 MMP 与 MMP 组织抑制物失衡^[8-9], 但并不是所有 MMP 均会导致心肌重构。基质金属蛋白酶 28 (MMP-28) 与心肌重构密切相关, 正常情况下心肌细胞会分泌一定量的 MMP-28, 心肌梗死后巨噬细胞成为合成及分泌 MMP-28 的主要来源, 而 MMP-28 丢失会导致左心室重构和功能下降, 继而增加患者死亡及心室破裂风险。有研究表明, 巨噬细胞在心肌梗死后心肌损伤的修复尤其是新生儿心肌损伤的修复过程中发挥着重要作用, 其主要通过将 M1 表型转化成 M2 表型而减少炎症的发生及促进心肌纤维化^[10], 但巨噬细胞并不是心肌梗死后炎症的唯一调节因子, T 淋巴细胞也具有重要的调节作用。

1.3 心肌肥厚 心肌肥厚是心肌受损后的一种代偿, 可在一定程度上增加心脏做功, 但长期心肌肥厚可导致间质纤维化及心肌细胞凋亡, 最终引发心力衰竭。心肌肥厚需表观遗传、转录、翻译等多水平上的基因调控, 近年研究发现, G 蛋白耦联受体可导致 Gq 活化并通过其下游效应引发心肌肥厚, 其中组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 在 Gq 下游效应中发挥着重要作用。正常情况下 HDACs 可抑制心肌肥厚基因的表达, 但心肌肥厚时刺激因子如蛋白激酶 D、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CamK II)、G 蛋白耦联受体激酶 5 等可活化 HDACs 激酶, 引起二级 HDACs 如 HDAC4、HDAC5 磷酸化及胞质内转位, 继而通过与相关转录因子相互作用而导致心肌肥厚, 因此限制 G 蛋白耦联受体激酶 5 的表达等可能有助于预防心力衰竭的发生; 此外, 氧化的 HDAC4 和 HDAC5 的丝氨酸残骸也可导致 HDAC4 和 HDAC5 胞质内转位, 因此调控 HDACs 活性可在一定程度上调节心力衰竭失代偿及心肌肥厚等^[11]。近年研究发现, 脯氨酸异构酶 Pin1 也可调控心肌肥厚, 压力负荷增加可导致 Pin1 升高, 而下调 Pin1 表达可导致 Akt 及分裂素活化的蛋白激酶 (MEK) 活性受抑制, 进而延缓心肌肥厚^[12]。

2 心力衰竭的诊断

近年关于心力衰竭诊断方面的研究集中于生物标志物, 其中 B 型利钠肽 (BNP) 和 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 在临床上最为常用, 且 BNP 或 NT-proBNP 在急性心力衰竭预测模型中的价值较高^[12]; micro-RNAs (miRs) 被认为是诊断心力衰竭更准确的生物标志物^[13]; 可溶性 ST2 属白介素 1 受体家族, 是一种与心肌顿抑、重构及纤维化等心力衰竭发病机制密切相关的生物标志物^[14], 对急、慢性心力衰竭均有很强的预测价值^[12]; 半乳糖凝集素 -3 是半乳糖昔结合凝集

素中的一员, 广泛存在于包括成纤维细胞和巨噬细胞在内的多种细胞, 对心力衰竭具有潜在的预测价值。

3 心力衰竭的治疗

3.1 新型治疗药物

3.1.1 沙库巴曲 / 缬沙坦 沙库巴曲 / 缬沙坦亦称 LCZ 696, 是首个合成的血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂 (ARNI)。脑啡肽酶抑制剂 (NEPI) 最早于 1980 年经人工合成, 但最初单独使用这类药物治疗高血压的效果是令人失望的^[15-16], 而当其与血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 联用时效果明显优于单独使用其中任何一种药物; 此外, 由于 NEPI 可导致利钠肽水平升高并增强利钠肽对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的抑制作用、与血管紧张素转换酶抑制剂联用可导致血管性水肿等, 因此 ARNI 横空出世^[17-18]。

沙库巴曲 / 缬沙坦的第 1 个随机对照临床试验是在 301 例射血分数保留的心力衰竭患者中进行的, 研究中试验组患者采用沙库巴曲 / 缬沙坦治疗, 对照组患者采用缬沙坦治疗, 结果显示治疗 12 周后试验组患者血浆 NT-proBNP 水平明显低于对照组, 且治疗 36 周后试验组患者心力衰竭症状轻于对照组、左心房容积小于对照组, 但由于该试验进行了 27 个月随访之后中止, 因此有学者担心沙库巴曲 / 缬沙坦药效持续时间及长期使用不良反应^[19]; 此外, 该试验还发现患者同时使用沙库巴曲 / 缬沙坦和依那普利 (10 mg/次, 2 次/d) 是可以耐受的, 而由于试验最初是给予沙库巴曲 / 缬沙坦 100 mg/次, 2 次/d, 后来增加至 200 mg/次, 2 次/d (沙库巴曲 / 缬沙坦 200 mg 相当于缬沙坦 160 mg), 因此沙库巴曲 / 缬沙坦中血管紧张素转换酶抑制剂、ARB 剂量均超过了射血分数降低的心力衰竭患者的耐受程度^[20]。需要指出的是, 采用沙库巴曲 / 缬沙坦治疗还需考虑药物费用问题, 国外有关于患者因为药物费用问题而拒绝使用该药的临床报道。总的来说, ARNI 是可以用于治疗高血压、心力衰竭等心血管疾病的, 心肌梗死动物模型研究结果已证实沙库巴曲 / 缬沙坦可有效减缓心肌纤维化及心肌重构^[21-22], 且沙库巴曲 / 缬沙坦对射血分数保留的心力衰竭患者的肾功能保护作用优于单独使用 ARB^[23]。2015-07-07, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准沙库巴曲 / 缬沙坦用于治疗射血分数降低的心力衰竭^[24]。

3.1.2 伊伐布雷定 2015 年 4 月, FDA 批准伊伐布雷定用于治疗理想剂量 β -受体阻滞剂治疗后心率仍 >70 次/min 的射血分数降低的稳定型心力衰竭以降低患者住院率, 但该药早在 2005 年就开始在欧洲使用。伊伐布雷定可特异性抑制窦房结 If 电流, 且对心肌或血管系统无明显影响, 因此可特异性降低患者心率^[25-27]。一项包含 6 558 例心率 >70 次/min 的射血分数降低的心力衰竭患者 (窦性心律、收缩性心力衰竭) 的随机对照临床试验结果显示, 伊伐布雷定组患者因心性死亡率、心力衰竭所致住院率均较对照组降低 18%, 伊伐布雷定组患者基础心率平均降低 15 次/min 且基础心率较高的患者获益更大^[28]。之后有学者怀疑使用更大剂量的 β -受体阻滞剂后伊伐布雷定的效果是否还这么明显, 而后续的研究结果表明, 伊伐布雷定的降低心率作用与是否使用 β -受体阻滞剂及 β -受体阻滞剂剂量无关^[29]。也有研究表明, 伊伐布雷

定对冠心病伴左心室射血分数(LVEF)降低患者的临床治疗效果无效,但对心率 ≥ 70 次/min的冠心病伴LVEF降低患者有一定治疗效果^[30];SIGNIFY研究结果证实,伊伐布雷定并不能有效降低稳定型冠心病及无心力衰竭症状的冠心病患者的病死率^[31]。因此,伊伐布雷定仅限于使用极大剂量 β -受体阻滞剂后心率仍较快的射血分数降低的心力衰竭。

3.1.3 阿利吉仑 阿利吉仑是一种口服的直接肾素抑制剂,2007年3月在美国获准用于治疗高血压。前期在心力衰竭患者中进行的一些试验证实,阿利吉仑具有较好的血流动力学改善效果,可以观察到肾脏血流增加^[32];之后在有症状的心力衰竭患者中进行的试验证实,与安慰剂相比,阿利吉仑可更有效地降低血浆BNP、肾素水平及尿酸固酮水平^[33]。然而,纳入1600例患者的阿利吉仑对急性心力衰竭的影响试验(ASTRONAUT)结果显示,射血分数降低的住院心力衰竭患者在标准治疗方案基础上加用阿利吉仑与加用安慰剂相比,心源性死亡风险及随访6个月因心力衰竭再次住院发生风险并未明显降低,且采用阿利吉仑的患者更易出现高钾血症、低血压和肾脏损伤^[34];更具争议性的是ASTRONAUT亚组分析结果:非糖尿病患者使用阿利吉仑12个月时全因死亡率明显降低且阿利吉仑所致不良反应较少见,而伴有2型糖尿病或慢性肾脏病的心力衰竭患者阿利吉仑所致不良反应较常见^[35]。因此,对于伴有2型糖尿病的心力衰竭患者而言,阿利吉仑应禁用或慎重^[36]。

3.1.4 5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂 PDE5抑制剂是目前临床治疗肺动脉高压的常用药物之一,而急性左心衰竭易导致肺动脉高压^[37],多数射血分数保留心力衰竭患者活动后肺动脉压急剧升高^[38]。KASS^[39]研究认为,PDE5抑制剂可通过促进环磷酸鸟苷(cGMP)水解及调节其信号激酶、蛋白激酶G等而抑制心力衰竭患者血管、心室重构,提高心力衰竭患者心血管功能。对于拟行心脏移植或植入心室辅助装置(VADs)的心力衰竭患者而言,降低升高的肺血管阻力具有重要作用^[39],而PDE5抑制剂如西地那非等常用于降低异常的肺动脉压^[40];但纳入216例LVEF $>50\%$ 的稳定型门诊心力衰竭患者的RELAX试验结果显示,与使用安慰剂者相比,使用西地那非者活动耐力、临床症状、生活质量、舒张功能指标及肺动脉压等均无明显改善^[41],且后期研究证实西地那非所致肾功能损伤较严重^[42]并发现其具有一定负性肌力作用^[43]。

3.1.5 胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂 GLP-1受体是肠道分泌的一种天然分泌肽,同时存在于心脏、肾脏及血管中,有利于刺激血管内皮系统、调节 Na^+ 、修复缺血损伤、保护心肌功能等。GLP-1受体激动剂是目前临床治疗糖尿病的二线药物,同时对心力衰竭有一定治疗作用^[44]。有研究表明,GLP-1受体激动剂可为能量供给损伤的心脏提供能量,有提高心功能的潜力^[45];但FIGHT研究发现,GLP-1受体激动剂利拉鲁对于严重心力衰竭出院患者临床症状等并无太大改善作用^[46-47]。

3.2 铁剂 慢性心力衰竭患者常存在贫血,铁缺乏及铁平衡失调是导致慢性心力衰竭患者贫血的主要原因,且贫血及贫血程度与慢性心力衰竭患者预后密切相关^[48-49]。SWEDBERG

等^[50]研究表明,生物合成的促红细胞生成素阿法达贝泊汀无法有效纠正射血分数降低的心力衰竭患者贫血;但FAIR-HF研究对459例可活动的射血分数降低的心力衰竭伴铁缺乏患者(伴或不伴贫血)随机给予安慰剂或静脉补铁治疗,结果显示,静脉补铁治疗可有效缓解患者临床症状,提高患者心功能储备,改善患者生活质量及运动耐力^[51]。因此,建议对心力衰竭患者常规进行铁代谢评估以指导临床补铁治疗。目前,心力衰竭患者补铁治疗方面存在的问题主要为铁剂的理想剂型及静脉补铁与口服补铁治疗效果差异等。

3.3 植入性心脏装置

3.3.1 心脏再同步化治疗(CRT) 研究表明,CRT可通过改善心脏结构及功能而改善心力衰竭患者临床症状,提高患者生存率和生活质量,适用于使用理想药物治疗后但纽约心脏病协会(NYHA)分级为II~III级、窦性心律并存在宽QRS波、伴有左心室功能损伤的心力衰竭患者,但约1/3的患者对CRT无反应^[52]。有研究表明,QRS波 <130 ms的心力衰竭患者行CRT无效,甚至可能有害^[53-54];对CRT无反应的心力衰竭患者,可采用心脏收缩调节仪进行治疗^[55],其主要通过在绝对不应期传送非激动信号而提高心脏收缩力,可能会影响 Ca^{2+} 循环^[56]。需要指出的是,CRT常是伴随植入除颤器而进行的,对于室性心动过速发生风险较低的心力衰竭患者是否应继续进行植入型心律转复除颤器(ICDs)治疗尚存在争议。

3.3.2 VADs 植入VADs于2001年首次被提出,是一项挽救终末期心力衰竭患者生命的治疗手段。近年来,第一代脉冲VADs已基本被更小、更耐用的持续流动装置所代替^[57],HeartMate II VADs和HeartWare VADs是目前最常用的第二代VADs。2015年在第35次国际心肺移植年会上,有学者指出HeartWare VADs和HeartMate II VADs均是没有劣性的;但一项多中心研究结果发现,HeartMate II VADs可导致心力衰竭患者动力传动系统感染风险升高,而HeartWare VADs可导致心力衰竭患者卒中中发生风险升高^[58]。最近公布的ROADMAP试验结果显示,与药物治疗比较,植入VADs可有效提高心力衰竭患者生存率和生活质量^[59]。至于安全性,虽然VADs技术在不断进步,但第二代VADs仍可能导致胃肠道出血、出血性脑卒中、溶血、泵系统血栓、主动脉瓣关闭不全等并发症。最近的一项调查研究结果显示,第一代与第二代VADs均可维持心力衰竭患者大脑血流自身调节,但与正常人群或使用第一代VADs的心力衰竭患者相比,使用第二代VADs的心力衰竭患者动脉压及大脑血流摆幅增大^[60-61]。另有研究表明,流速可影响HeartMate II VADs脉冲及血流稳定性,可能会导致血栓形成^[62]。目前,新型VADs如HeartMate III VADs等正处于临床试验阶段,其可间歇性向心脏泵系统提供脉冲^[58]。

3.3.3 监视设备 大量临床研究表明,一些植入性装置可以在心功能完全失代偿症状出现之前检测到心力衰竭迹象,进而指导临床预防心力衰竭住院及降低心力衰竭患者病死率^[63]。很多年前ICDs及配备或未配备ICDs的CRT就有一些集成软件,可提供心力衰竭的诊断性数据,如血流动力学指标(胸膜腔内压或液体指数)、自主神经活动等,进而预测心力衰

竭的发生^[64]，但现有的心力衰竭临床实践指南却没有很重视这些信息的价值^[65-66]。PARTNERS HF 试验通过分析 694 例植入监视设备患者近 12 个月的诊断性数据发现，心房颤动病程较长、心房颤动时心室率较快、流量参数较高、自主神经活动异常（夜间心率快或低心率时心率变化很大）或体液参数较高者心力衰竭所致住院风险升高约 5 倍^[67]；此后研究者又对 1 562 例植入监视设备的住院患者在出院当天进行评估，发现上述诊断性数据能准确预测患者 30 d 再住院率^[68]。此外，植入在肺动脉的无线血流动力学监测仪可连续测量心力衰竭患者肺动脉压，CHAMPION 试验结果证实，利用该装置提供成年累月的重复测量数据指导临床可有效降低 NYHA 分级为 III 级的心力衰竭患者住院率^[69]。

3.4 基因治疗 基因治疗是治疗单基因疾病的重要手段，曾一度被肯定，但其在治疗心脏疾病方面的研究进展却很缓慢。最近，在心力衰竭患者 Ca²⁺ 的多种调节因子中，SERCA2 引起了大家关注。SERCA2 在肌质网 Ca²⁺ 重吸收过程中具有重要作用，心力衰竭患者 SERCA2 活性逐渐减弱^[70]，动物实验结果显示，在衰弱的心肌细胞 SERCA2a 中注入腺病毒可有效提高心肌细胞收缩力^[71-74]；临床研究表明，冠状动脉内注入重组腺病毒血清型 1 (AAV1) /SERCA2a 是安全和有效的^[75-76]，且随访 3 年未见相关不良反应^[77]。

miRs 是指小的、未编译的 RNAs，其在转录后水平进行基因调节，可直接调节心脏 RNAs 转录等，在心脏病理性重构及心肌肥厚过程中发挥着重要作用^[78-80]。基因治疗通过调节 miRs 而实现精准治疗，有可能成为治疗心力衰竭的可行的新途径。心肌疾病的基因治疗需重新置换心肌细胞池，技术难度较大，因此绝大多数基因治疗是基于保持心肌细胞存活和功能的；最近研究指出，可通过 GATA 结合蛋白 4 (GATA4)、心脏和神经脊来源蛋白 2 (HAND2)、心肌提高因子 -2C、T 盒子转录因子 5 (TBX5) 这 4 种心脏因子而将衰弱的心肌细胞转型成具有搏动性的心肌细胞样细胞，进而提高心脏功能并延缓心肌纤维化^[81]，但改编心脏固有的纤维母细胞是否有一定临床疗效仍有待观察^[82]。固有的纤维母细胞拥有心脏特有的基因并可以分化，但整体来看其损伤后并不能使心肌再生^[83]。有体外实验发现，过度表达的致癌基因 miR-17~miR-19 集落可引起心脏细胞增殖，而心肌梗死患者过度表达的 miR-17~miR-19 集落可在一定程度上提高患者心功能、减少心肌瘢痕形成、介导心肌再灌注等^[84]。

3.5 细胞治疗 细胞治疗是心血管研究领域最活跃的话题，也是最有争议的。心脏是细胞有丝分裂形成的器官，再生能力有限，但心脏干细胞仍具有一定修复作用。既往多项动物实验及临床试验结果均证实细胞治疗可有效改善心功能，且骨髓来源的细胞具有不同效应^[85]。SCPIO 试验证实自体固有的心脏来源的 c-kit⁺ 细胞可提高心功能^[86]；CADUCEUS 试验证实，注入心脏来源的细胞后心肌瘢痕组织减少^[87]，但尚无研究证实心肌细胞可以从注入的细胞中重新生成，因此推测注入的细胞可能通过旁分泌途径而诱发新生血管生成，提高心肌细胞存活率。此外，最近完成的关于细胞治疗的临床试验结果均证实细胞治疗不良反应发生风险较低，“细胞

治疗看起来是安全的”；但要找到最有治疗价值的细胞需要严格、完善的实验及正确的实验对照，在不能明确心力衰竭后细胞功能及再生能力的情况下，有治疗价值的细胞的检测、纯化、筛选及注入有潜力的心肌再生物等过程需要花费大量时间和金钱。因此，细胞治疗很有治疗潜力且体外试验中细胞治疗的有效性是未来研究领域的热点，有可能具有令人激动的划时代意义。

3.6 心脏康复 大量临床研究证实，规律的体育锻炼或运动训练对心血管疾病的预防和治疗均是有益的^[88]。对于心力衰竭患者，心脏康复治疗可有效提高其运动功能、生活质量并减少心力衰竭所致住院次数^[89-93]。美国一些心脏康复中心已开始为稳定型心力衰竭门诊患者提供心脏康复治疗，但可悲的是只有很少一部分患者会被推荐到心脏康复中心^[94]，仍有待将运动训练及心脏康复治疗推广成为心力衰竭的常规干预项目^[95]。

4 小结与展望

心力衰竭的发生与离子缺陷、炎症和重构、心肌肥厚等密切相关，新型生物标志物的发现有利于心力衰竭的早期诊断，而新型治疗药物、铁剂、植入性心脏装置、基因治疗、细胞治疗及心脏康复治疗等一系列心力衰竭新治疗方法的出现有利于使心力衰竭患者得到全方位综合性治疗。相信随着对心力衰竭发病机制认识的不断深入、对心力衰竭诊断指标的不断发现、对心力衰竭治疗方法的不断革新等，将来治愈心力衰竭将不再是梦。

参考文献

- [1] BRAUNWALD E. Research advances in heart failure: a compendium [J]. *Circ Rec*, 2013, 113 (6): 633-645. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302254.
- [2] DESPA S, ISLAM M A, WEBER C R, et al. Intracellular Na⁺ concentration is elevated in heart failure but Na/K pump function is unchanged [J]. *Circulation*, 2002, 105 (21): 2543-2548.
- [3] POGWIZD S M, SIPIDO K R, VERDONCK F, et al. Intracellular Na⁺ in animal models of hypertrophy and heart failure: contractile function and arrhythmogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57 (4): 887-896.
- [4] BERS D M, DESPA S. Cardiac myocytes Ca²⁺ and Na⁺ regulation in normal and failing hearts [J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 100 (5): 315-322.
- [5] FRANGOIANNIS N G, SMITH C W, ENTMAN M L. The inflammatory response in myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53 (1): 31-47.
- [6] CHEN Y, CORRIDEN R, INOUE Y, et al. ATP release guides neutrophil chemotaxis via P2Y2 and A3 receptors [J]. *Science*, 2006, 314 (5806): 1792-1795. DOI: 10.1126/science.1132559.
- [7] IYER R P, DE CASTRO BRAS L E, JIN Y H, et al. Transplanting Koch's postulates to identify matrix metalloproteinase roles in postmyocardial infarction remodeling: cardiac metalloproteinase action (CarMa) postulates [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (5): 860-871. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301673.

- [8] SPINALE F G, JANICKI J S, ZILE M R. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 112 (1) : 195-208. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
- [9] ZAVADZKAS J A, STROUD R E, BOUGES S, et al. Targeted overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 modifies post-myocardial infarction remodeling in mice [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (9) : 1435-1445. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303634.
- [10] CREEMERS E E, CLEUTIENS J P, SMITS J F, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (3) : 201-210.
- [11] WEIRATHER J, HOFMANN U D, BEYERSDORF N, et al. Foxp3⁺ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (1) : 55-67. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303895.
- [12] GANDHI P U, TESTANI J M, AHMAD T. The Current and Potential Clinical Relevance of Heart Failure Biomarkers [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12 (5) : 318-327. DOI: 10.1007/s11897-015-0268-2.
- [13] SANTAGUIDA P L, DON-WAUCHOPE A C, ALI U, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADEF) : a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19 (4) : 507-519. DOI: 10.1007/s10741-014-9444-9.
- [14] MELMAN Y F, SHAH R, DANIELSON K, et al. Circulating MicroRNA-30d Is Associated With Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis: A Translational Pilot Study [J]. *Circulation*, 2015, 131 (25) : 2202-2216. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013220.
- [15] BRAUNWALD E. The war against heart failure: the Lancet lecture [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9970) : 812-824. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 61889-4.
- [16] MANGIAFICO S, COSTELLO-BOERRIGTER L C, ANDERSEN I A, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (12) : 886-893. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs262.
- [17] BRAUWALD E. The path to an angiotensin receptor antagonist-nephrilysin inhibitor in the treatment of heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (10) : 1029-1041. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
- [18] HOOVER T, LIPPMANN M, GROUZMANN E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40 (1) : 50-61. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03323.x.
- [19] 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 randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9851) : 1387-1395. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61227-6.
- [20] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2015, 131 (1) : 54-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
- [21] HENDERSON S J, ANDERSSON C, NARWAL R, et al. Sustained peripheral depletion of amyloid- β with a novel form of neprilysin does not affect central levels of amyloid- β [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 2) : 553-564. DOI: 10.1093/brain/awt308.
- [22] BAVISHI C, MESSERLI F H, KADOSH B, et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (30) : 1967-1973. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv142.
- [23] VON LUEDER T G, WANG B H, KOMPA A R, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8 (1) : 71-78. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
- [24] VOORS A A, GORI M, LIU L C, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17 (5) : 510-517. DOI: 10.1002/ejhf.232.
- [25] MCALISTER F A, WIEBE N, EZEKOWITZ J A, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (11) : 784-794.
- [26] METRA M, TORP-PEDERSEN C, SWEDBERG K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (21) : 2259-2268. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi386.
- [27] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? : findings from the SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the I (f) inhibitor ivabradine trial) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (22) : 1938-1945. DOI: 10.1061/j.jacc.2012.01.020.
- [28] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomized placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9744) : 875-885. DOI: 10.1016/S1040-6736 (10) 61198-1.
- [29] BÖHM M, PEREZ A C, JHUND P S, 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.DOI: 10.1002/ejhf.85.
- [30] FOX K, FORD I, STEG P G, et al.Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : a randomized, double–blind, placebo–controlled trial [J] .Lancet, 2008, 372 (9641) : 807–816. DOI: 10.1016/S0140–6736 (08) 61170–8.
- [31] FOX K, FORD I, STEG P G, et al.Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure [J] .N Engl J Med, 2014, 371 (12) : 1091–1099.DOI: 10.1056/NEJMoal406430.
- [32] FISHER N D, JAN DANSER A H, NUSSBERGER J, et al.Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans [J] .Circulation, 2008, 117 (25) : 3199–3205.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767202.
- [33] MCMURRAY J J, PITT B, LATINI R, et al.Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure [J] .Circ Heart Fail, 2008, 1 (1) : 17–24.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.740704.
- [34] GHEORGHIAD E M, BÖHM M, GREENE S J, et al.Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial [J] .JAMA, 2013, 309 (11) : 1125–1135. DOI: 10.1001/jama.2013.1954.
- [35] MAGGIONI A P, GREENE S J, FONAROW G C, et al.Effect of aliskiren on post–discharge outcomes among diabetic and non–diabetic patients hospitalized for heart failure: insights from the ASTRONAUT trial [J] .Eur Heart J, 2013, 34 (40) : 3117–3127.DOI: 10.1093/eurheartj/eh342.
- [36] PARVING H H, BRENNER B M, MCMURRAY J J, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes [J] . N Engl J Med, 2012, 367 (23) : 2204–2213.DOI: 10.1056/NEJMoal208799.
- [37] ZAMANIAN R T, KUDELKO K T, SUNG Y K, et al.Current clinical management of pulmonary arterial hypertension [J] . Circ Res, 2014, 115 (1) : 131–147.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303827.
- [38] SHARMA K, KASS D A.Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies [J] .Circ Res, 2014, 115 (1) : 79–96.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922.
- [39] KASS D A.Cardiac role of cyclic–GMP hydrolyzing phosphodiesterase type 5: from experimental models to clinical trials [J] .Curr Heart Fail Rep, 2012, 9 (3) : 192–199.DOI: 10.1007/s11897–012–0101–0.
- [40] GUAZZI M, GOMBERG–MAITLAND M, NAEIJE R.Impact of pharmacologic interventions—treating endothelial dysfunction and group 2 pulmonary hypertension [J] .Prog Cardiovasc Dis, 2015, 57 (5) : 473–479.DOI: 10.1061/j.pcad.2014.11.002.
- [41] TEDFORD R J, HEMNES A R, RUSSELL S D, et al.PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support [J] .Circ Heart Fail, 2008, 1 (4) : 213–219.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.796789.
- [42] 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.DOI: 10.1001/jama.2013.2024.
- [43] BORLAUG B A, LEWIS G D, MCNULTY S E, et al.Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction [J] .Circ Heart Fail, 2015, 8 (3) : 533–541.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001915.
- [44] DEI CAS A, KHAN S S, BUTTLER J, et al.Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure [J] .JACC Heart Failure, 2015, 3 (2) : 136–145. DOI: 10.1061/j.jchf.2014.08.004.
- [45] OKERSON T, CHILTON R J.The cardiovascular effects of GLP–1 receptor agonists [J] .Cardiovasc Ther, 2012, 30 (3) : e146–155.DOI: 10.1111/j.1755–5922.2010.00256.x.
- [46] DOENST T, NGUYEN T D, ABEL E D.Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production [J] . Circ Res, 2013, 113 (6) : 709–724.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376.
- [47] KOLWICZ S C Jr, PUROHIT S, TIAN R.Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes [J] .Circ Res, 2013, 113 (5) : 603–616. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095.
- [48] NANAS J N, MATSOUKA C, KARAGEORGOPOULOS D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure [J] .J Am Coll Cardiol, 2006, 48 (12) : 2485–2489.DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
- [49] OKONKO D O, MANDAL A K, MISSOURIS C G, et al.Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival [J] .J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (12) : 1241–1251.DOI: 10.1061/j.jacc.2011.04.040.
- [50] SWEDBERG K, YOUNG J B, ANAND I S, et al.Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure [J] .N Engl J Med, 2013, 368 (13) : 1210–1219.DOI: 10.1056/NEJMoal1214865.
- [51] ANKER S D, COMIN COLET J, FILIPPATORS G, et al.Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J] . N Engl J Med, 2009, 361 (25) : 2436–2448.DOI: 10.1056/NEJMoal0908355.
- [52] PONIKOWSKI P, VAN VELDHUISEN D J, COMMI–COLET J, et al.Beneficial effects of long–term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency [J] .Eur Heart J, 2015, 36 (11) : 657–668. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.

- [53] STEVENSON W G, HERNANDEZ A F, CARSON P E, et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee [J]. *J Card Fail*, 2012, 18 (2) : 94–106. DOI: 10.1061/j.cardfail, 2011.12.004.
- [54] BAX J J, ABRAHAM T, BAROLD S S, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1—issues before device implantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (12) : 2153–2167. DOI: 10.1061/j.jacc.2005.09.019.
- [55] CHUNG E S, LEON A R, TAVAZZI L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial [J]. *Circulation*, 2008, 117 (20) : 2608–2616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.
- [56] STEFFEL J, ROBERSON M, SINGH J P, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (30) : 1983–1989. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242.
- [57] ROSE E A, GELIJNS A C, MOSKOWITZ A J, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (20) : 1435–1443. DOI: 10.1056/NEJMoal012175.
- [58] YANG F, KORMOS R L, ANTAKI J F. High-speed visualization of disturbed pathlines in axial flow ventricular assist device under pulsatile conditions [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150 (4) : 938–944. DOI: 10.1016/j.jtevs.2015.06.049.
- [59] ESTEP J D, STARLING R C, HORSTMANSHOF D A, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (16) : 1747–1761. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.075.
- [60] KIRKLIN J K, NAFTEL D C, PAGANI F D, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10, 000-patient database [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (6) : 555–564. DOI: 10.1016/j.healun.2014.04.010.
- [61] YUAN N, ARNAOUTAKIS G J, GEORGE T J, et al. The spectrum of complications following left ventricular assist device placement [J]. *J Card Surg*, 2012, 27 (5) : 630–638. DOI: 10.1111/j.1540-8191, 2012.01504.x.
- [62] CORNWELL W K 3rd, TARUMI T, AENGEVAEREN V L, et al. Effect of pulsatile and nonpulsatile flow on cerebral perfusion in patients with left ventricular assist devices [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (11) : 1295–1303. DOI: 10.1016/j.healun, 2014.08.013.
- [63] ABRAHAM W T, STOUGH W G, PIÑA I L, et al. Trials of implantable monitoring devices in heart failure: which design is optimal ? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11 (10) : 576–585. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.114.
- [64] CONRAADS V M, SPRUIT M A, BRAUNSCHWEIG F, et al. Physical activity measured with implanted devices predicts patient outcome in chronic heart failure [J]. *Circ Heart Failure*, 2014, 7 (2) : 279–287. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000883.
- [65] ADAMSON P B, SMITH A L, ABRAHAM W T, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device [J]. *Circulation*, 2004, 110 (16) : 2389–2394. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139841.42454.78.
- [66] CATANZARITI D, LUNATI M, LANDOLINA M, et al. Monitoring intrathoracic impedance with an implantable defibrillator reduces hospitalizations in patients with heart failure [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32 (3) : 363–370. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02245.x.
- [67] WHELLAN D J, OUSDIGIAN K T, AL-KHATIB S M, et al. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients with Heart Failure) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (17) : 1803–1810. DOI: 10.1061/j.jacc.2009.11.089.
- [68] SMALL R S, WHELLAN D J, BOYLE A, et al. Implantable device diagnostics on day of discharge identify heart failure patients at increased risk for early readmission for heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (4) : 419–425. DOI: 10.1002/ejhf.48.
- [69] ABRAHAM W T, ADAMSON P B, BOURGE R C, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9766) : 658–666. DOI: 10.1061/S0140-6736 (11) 60101-3.
- [70] GWATHMEY J K, YEREVANIAN A, HAJJAR R J. Targeting sarcoplasmic reticulum calcium ATPase by gene therapy [J]. *Hum Gene Ther*, 2013, 24 (11) : 937–947. DOI: 10.1089/hum.2013.2512.
- [71] CHAUDHRI B B, DEL MONTE F, HARDING S E, et al. Gene transfer in cardiac myocytes [J]. *Surg Clin North Am*, 2004, 84 (1) : 141–159, ix-x. DOI: 10.1016/S0039-6109 (03) 00209-3.
- [72] DEL MONTE F, WILLIAMS E, LEBECHE D, et al. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in a rat model of heart failure [J]. *Circulation*, 2001, 104 (12) : 1424–1429. DOI: 10.1161/hc3601.095574.
- [73] BYRNE M J, POWER J M, PREVOLOS A, et al. Recirculating cardiac delivery of AAV2/ISERCA2a improves myocardial function in an experimental model of heart failure in large animals [J]. *Gene Ther*, 2008, 15 (23) : 1550–1557. DOI: 10.1038/gt.2008.120.
- [74] KAWASE Y, LY H Q, PRUNIER F, et al. Reversal of cardiac dysfunction after long-term expression of SERCA 2a by gene transfer in a pre-clinical model of heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (11) : 1112–1119. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.014.

- [75] JASKI B E, JESSUP M L, MANICINI D M, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial [J] . *J Card Fail*, 2009, 15 (3) : 171-181. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.01.013.
- [76] JESSUP M, GREENBERG B, MANICINI D, et al. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID) : a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in patients with advanced heart failure [J] . *Circulation*, 2011, 124 (3) : 304-313. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022889.
- [77] ZSEBO K, YAROSHINSKY A, RUDY J J, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA 2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality [J] . *Circ Res*, 2014, 114 (1) : 101-108. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302421.
- [78] GAMA-CARVALHO M, ANDRADE J, BRÁS-ROSÁRIO L. Regulation of cardiac cell fate by microRNAs: Implications for heart regeneration [J] . *Cells*, 2014, 3 (4) : 996-1026. DOI: 10.3390/cells3040996.
- [79] LUO X, YANG B, NATTEL S. MicroRNAs and atrial fibrillation: mechanisms and translational potential [J] . *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (2) : 80-90. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.178.
- [80] THUM T, GALUPPO P, WOLF C, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure [J] . *Circulation*, 2007, 116 (3) : 258-267. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.687947.
- [81] SONG K, NAM Y J, LUO X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors [J] . *Nature*, 2012, 485 (7400) : 599-604. DOI: 10.1038/nature11139.
- [82] NAM Y J, SONG K, LUO X, et al. Reprogramming of human fibroblasts toward a cardiac fate [J] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (14) : 5588-5593. DOI: 10.1073/pnas.1301019110.
- [83] FURTADO M B, COSTA M W, PRANOTO E A, et al. Cardiogenic genes expressed in cardiac fibroblasts contribute to heart development and repair [J] . *Circ Res*, 2014, 114 (9) : 1422-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302530.
- [84] CHEN J, HUANG Z P, SEOK H Y, et al. mir-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in post-natal and adult hearts [J] . *Circ Res*, 2013, 112 (12) : 1557-1566. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300658.
- [85] SCHÄCHINGER V, ERBS S, ELSÄSSER A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction [J] . *N Engl J Med*, 2006, 355 (12) : 1210-1221. DOI: 10.1056/NEJMoa060186.
- [86] BOLLI R, CHUGH A R, D' AMARIO D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO) : initial results of a randomized phase 1 trial [J] . *Lancet*, 2011, 378 (9806) : 1847-1857. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11) 61590-0.
- [87] MAKKAR R R, SMITH R R, CHENG K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS) : a prospective, randomised phase 1 trial [J] . *Lancet*, 2012, 379 (9819) : 895-904. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 60195-0.
- [88] LAVIE C J, ARENA R, SWIFT D L, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes [J] . *Circ Res*, 2015, 117 (2) : 207-219. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305205.
- [89] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
- [90] HAYKOWSKY M J, LIANG Y, PECHTER D, et al. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (24) : 2329-2336. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.055.
- [91] O'CONNOR C M, WHELLAN D J, LEE K L, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial [J] . *JAMA*, 2009, 301 (14) : 1439-1450. DOI: 10.1001/jama.2009.454.
- [92] 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. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
- [93] FLEG J L, COOPER L S, BORLAUG B A, et al. Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions [J] . *Circ Heart Fail*, 2015, 8 (1) : 209-220. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001420.
- [94] GOLWALA H, PANDEY A, JU C, et al. Temporal Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From Get With The Guidelines-Heart Failure Registry [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (8) : 917-926. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1089.
- [95] ADES P A. Temporal Trends and Factors Associated with Cardiac Rehabilitation Referral Among Patients Hospitalized With Heart Failure: Awaiting the Uptick [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (8) : 927-929. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1090.

(收稿日期: 2018-05-10; 修回日期: 2018-07-15)

(本文编辑: 鹿飞飞)