

石玉姣,杨晨光,乔文博,等. 复合因素诱导射血分数保留心力衰竭大鼠模型的建立及评价[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(3): 275-285.

SHI Y J, YANG C G, QIAO W B, et al. Establishment and evaluation of a rat model of heart failure with a preserved ejection fraction induced by combined factors [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(3): 275-285.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.03.001

# 复合因素诱导射血分数保留心力衰竭大鼠模型的建立及评价

石玉姣<sup>1</sup>,杨晨光<sup>1</sup>,乔文博<sup>1</sup>,刘永成<sup>1</sup>,刘思雨<sup>1</sup>,董国菊<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院心血管内科,北京 100091;2. 国家中医心血管病临床医学研究中心,北京 100091)

**【摘要】** 目的 通过复合因素建立射血分数保留心力衰竭(HFpEF)大鼠模型,评估其特征,并探讨心肌应变参数与心肌肥厚及纤维化的相关性。**方法** 8只WKY大鼠和8只自发性高血压大鼠(SHR)作为对照组,给予普通饲料至实验结束。32只SHR大鼠平均分SHR+S组、SHR+F组、SHR+SF组及SHR+复合组,分别给予高盐饲料、高脂饲料、高盐-脂饲料、高盐-脂-糖饲料联合腹腔注射链脲霉素30周。造模结束后,测量心重/体重(HW/BW)、收缩压(SBP)及舒张压(DBP);行超声心动图测量左心室(LV)舒张末内径(LVIDd)、LV前壁厚度(LVAWd)、LV后壁厚度(LVPWd)、LV射血分数(LVEF)、等容舒张时间(IVRT)、LV舒张早期二尖瓣流入峰值速度(E)/二尖瓣环运动速度(e');斑点追踪超声心动图测量全纵向应变(GLS)及应变率(GLSr)、全径向应变(GRS)及应变率(GRSr)、全周向应变(GCS)及应变率(GCSr);血清学检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、葡萄糖(GLU)及糖化血清蛋白(GSP),ELISA法检测血清B型利钠肽(BNP)、血管紧张素II(Ang II)及半乳糖凝集素3(Gal-3);心肌进行苏木精-伊红(HE)及Masson染色观察心肌细胞及纤维化,并计算心肌细胞横截面面积(CSA)及胶原体积分数(CVF);此外,分析心肌应变参数和CSA及CVF的相关性。**结果** 与对照组比较,各模型组,尤其是SHR+复合组的HW/BW、SBP、DBP、血清指标(TC、TG、LDL-C、GLU、GSP、BNP、Ang II及Gal-3)和超声心动图参数(LVIDd、LVAWd、LVPWd、IVRT及E/e')显著升高;斑点追踪超声心动图参数GLS、GLSr、GRS、GRSr、GCS及GCSr的绝对值显著下降;心肌组织HE及Masson染色提示明显心肌细胞肥大及纤维化,并且CSA及CVF显著增加( $P < 0.05$ )。相关性分析显示,GLSr、GCS及GCSr与CSA密切相关;GLS、GLSr和GCSr与CVF密切相关( $P < 0.01$ )。**结论** 本研究模拟高血压及糖脂代谢紊乱诱导的HFpEF大鼠模型在病因、临床表现及心肌病理改变上复刻了HFpEF的基本特征,可能是代谢综合征相关HFpEF的可靠动物模型。此外,心肌应变参数与心肌肥厚及纤维化密切相关,可能间接反应心肌细微病变和功能障碍。

**【关键词】** 射血分数保留心力衰竭;大鼠;心肌应变;心肌肥厚;心肌纤维化

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2024)03-0275-11

## Establishment and evaluation of a rat model of heart failure with a preserved ejection fraction induced by combined factors

SHI Yujiao<sup>1</sup>, YANG Chengguang<sup>1</sup>, QIAO Wenbo<sup>1</sup>, LIU Yongcheng<sup>1</sup>, LIU Siyu<sup>1</sup>, DONG Guoju<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100091, China)

Corresponding author: DONG Guoju. E-mail: 13691393589@163.com

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(82074423),中国中医科学院科技创新重大攻关项目(CI2021A00903)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(82074423), the Major Innovation Project of the China Academy of Traditional Chinese Medicine(CI2021A00903)。

**【作者简介】** 石玉姣,女,在读博士研究生,研究方向:中西医结合心血管疾病基础与临床相关研究。

Email: shiyujiaojiao123@126.com

**【通信作者】** 董国菊,女,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合心血管疾病基础与临床相关研究。

Email: 13691393589@163.com

**[Abstract] Objective** To evaluate the characteristics of a rat model of heart failure with a preserved ejection fraction (HFpEF) induced by combined factors, and to investigate the correlation of myocardial strain parameters to myocardial hypertrophy and fibrosis. **Methods** Eight WKY rats and eight spontaneously hypertensive rats (SHR) served as control groups and were fed normal feed until the end of the experiment. Thirty-two SHR rats were equally divided into SHR + S, SHR + F, SHR + SF, and SHR + Combined groups, and fed high-salt, high-fat, high-salt-fat, or high-salt-fat-sugar feed, respectively, in combination with intraperitoneal injection of streptozotocin for 30 weeks. After modeling, the heart weight/body weight (HW/BW) ratio, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) were measured. Echocardiography was performed to measure the left ventricular (LV) end-diastolic internal diameter (LVlDd), LV anterior wall thickness (LVAWd), LV posterior wall thickness (LVPWd), LV ejection fraction (LVEF), isovolumetric diastolic time (IVRT), and peak early diastolic passive filling velocity (E)/early diastolic mitral annular velocity (e'). Speckle tracking echocardiography was conducted to determine the global longitudinal strain (GLS) and strain rate (GLSr), global radial strain (GRS) and strain rate (GRSr), as well as the global circumferential strain (GCS) and strain rate (GCSr). Serum was collected and analyzed for triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glucose (GLU), and glycated serum protein (GSP). ELISA were used to measure serum B-type brain natriuretic peptide (BNP), angiotensin II (Ang II), and galectin-3 (Gal-3). Myocardial tissue was subjected to HE and Masson staining for cardiomyocytes and myocardial fibrosis, and the cardiomyocyte cross-sectional area (CSA) and collagen volume fraction (CVF) were calculated. Additionally, the correlation of myocardial strain parameters to CSA and CVF was analyzed. **Results** Compared with the control group, in model groups, especially the SHR + combined group, HW/BW, SBP, DBP, serum indexes (TC, TG, LDL-C, GLU, GSP, BNP, Ang II, and Gal-3) and echocardiographic parameters (LVlDd, LVAWd, LVPWd, IVRT, and E/e') were significantly up-regulated. Absolute values of speckle-tracking echocardiographic parameters (GLS, GLSr, GRS, GRSr, GCS, and GCSr) were decreased considerably. HE and Masson staining of myocardial tissues suggested marked cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis, and significant increases were observed in CSA and CVF ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that GLSr, GCS, and GCSr were strongly linked to CSA, and GLS, GLSr, and GCSr were strongly linked to CVF ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** A rat model of HFpEF induced by hypertension and dysregulation of glucolipid metabolism replicated the basic characteristics of HFpEF in terms of etiology, clinical features, and myocardial pathological changes, and might be a reliable animal model of metabolic syndrome-related HFpEF. Moreover, myocardial strain indices were closely related to myocardial hypertrophy and fibrosis and might indirectly reflect subtle myocardial lesions and dysfunction.

**[Keywords]** heart failure with preserved ejection fraction; rat; myocardial strain; myocardial hypertrophy; myocardial fibrosis

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心血管疾病的终末期表现。射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)约占 HF 人群的 50%,其发病率和死亡率随着人口老龄化及高血压、糖尿病、高脂血症等合并病的流行而逐年增加<sup>[1-2]</sup>。HFpEF 是一种复杂的异质性综合征,与多种诱因相关,具有不同的表型表现(左心室(left ventricle, LV)舒张功能障碍、右心功能障碍、心房颤动、肺动脉高压、血管硬化、内皮功能障碍和骨骼肌无力等),并且涉及多种分子机制(心脏肥大、纤维化、炎症、氧化应激、线粒体和代谢缺陷等)<sup>[3-4]</sup>。这种复杂性和异质性限制了临床前模型的开发,阻碍了对疾病机制的探索,并且给新药开发带来了挑战。因此,当务之急是建立一个可靠的

HFpEF 动物模型,以获得对潜在病理生理机制的新认识,并促进有效治疗策略的开发。

目前,还没有完善的 HFpEF 临床前模型。尽管基于单一危险因素诱导的 HFpEF 动物模型已经取得了一定的进展,但 HFpEF 与多种因素相关,因此不存在“一刀切”的动物模型<sup>[5]</sup>。代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是 HFpEF 的一个主要合并症,在 HFpEF 患者中的发生率为 85%<sup>[6]</sup>。因此,有必要建立一个复合 MetS 的 HFpEF 动物模型,并探索其病理生理学改变。斑点追踪超声心动图(speckle tracking echocardiography, STE)是一种可反应心肌细微变化的高度敏感技术。研究表明,左心室心肌应变和应变率间接反应压力超负荷诱导的心肌重塑及糖尿病心肌病大鼠早期心肌纤维

化<sup>[7-8]</sup>。然而,关于 STE 是否可协助判断 HFpEF 心肌的细微变化,尚缺乏证据。因此,本研究旨在利用复合因素建立 MetS 相关的 HFpEF 大鼠模型,评价其心脏结构和功能改变及心肌病理变化;并且探索 STE 参数与心肌细胞肥厚和纤维化的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

40 只 SPF 级,4 周龄,180 ~ 200 g,雄性自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)和 8 只 SPF 级,4 周龄,180 ~ 200 g,雄性 Wistar Kyoto (WKY)大鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2021-0006】。饲养环境:22 ~ 25 ℃,湿度 50% ~ 70%,12 h 光照和黑暗循环,自由饮食水,饲养于中国中医科学院西苑医院动物实验中心【SYXK(京)2018-0018】。本实验获得中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会的批准(2021 XLC008-3)。

#### 1.1.2 主要试剂与仪器

链脲霉素(streptozotocin,STZ,德国 Merck Millipore 公司,批号 S0130);甘油三酯(triglycerides,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、葡萄糖(glucose,GLU)、糖化血清蛋白(glycated serum protein,GSP)试剂盒(上海罗氏诊断有限公司,批号分别为 625307、643365、590644、613975、618474);血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)试剂盒(北京欣博盛生物科技有限公司,批号 20220209BX);B 型利钠肽(B-type brain natriuretic peptide,BNP)及半乳糖凝集素 3(galectin-3,Gal-3)试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号分别为 20220217、20221118)。Vevo 3100 型高分辨率小动物彩色超声多普勒成像系统和超声数据分析 Vevo LAB 软件(德国 Fujifilm VisualSonics 公司);ROCHE/E601 型全自动生化检测仪(瑞士罗氏仪器有限公司);A6 型全自动生化检测仪(北京松上技术有限公司);BX53 型光学显微镜(日本 OLYMPUS 株式会社);Digital Camera 6.0 Viewer 型图像处理系统(北京睿智奥恒视觉科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验分组

40 只 SHR 大鼠被平均分为 SHR 组、SHR + 高

盐(SHR + S)组、SHR + 高脂(SHR + F)组、SHR + 高盐脂(SHR + SF)组、SHR + 复合组,每组 8 只。WKY 组及 SHR 组作为对照组。所有大鼠适应性饲养 4 周后开始实验。

#### 1.2.2 HFpEF 模型建立及取材

WKY 组和 SHR 组给予普通饲料至实验结束。SHR + S 组、SHR + F 组及 SHR + SF 组分别给予高盐饲料(4%氯化钠 + 96%普通饲料)<sup>[9]</sup>、高脂饲料(10%猪油 + 5%蛋黄粉 + 1%胆固醇 + 0.2%丙基硫氧嘧啶 + 83.8%普通饲料)<sup>[10]</sup>、高盐-脂饲料(4%氯化钠 + 10%猪油 + 5%蛋黄粉 + 1%胆固醇 + 0.2%丙基硫氧嘧啶 + 79.8%普通饲料)饲养 30 周。SHR + 复合组根据课题组建立复合 MetS 的 HFpEF 大鼠模型方式<sup>[11-13]</sup>,给予高脂-盐-糖饲料(包括 4%氯化钠 + 10%猪油 + 5%蛋黄粉 + 1%胆固醇 + 0.2%丙基硫氧嘧啶 + 20%蔗糖 + 59.8%普通饲料)饲养 30 周,并且在高脂-盐-糖饲料喂养 16 周后,腹腔注射新鲜制备的 STZ 溶液 8 周(25 mg/kg,每周 1 次)。所有饲料购自北京科奥协力饲料有限公司。造模结束后,所有大鼠禁食 24 h,清醒状态下测量血压及体重(body weight,BW);在麻醉状态下(吸入 2% ~ 2.5%异氟烷)进行超声心动图检查,收集血液样本;留取心脏组织,测量心脏重量(heart weight,HW),并计算心脏的脏器系数(HW/BW)。

#### 1.2.3 血压测量

将动物置于测量笼内,采用尾套血压系统测量收缩压(systolic blood pressure,SBP)及舒张压(diastolic blood pressure,DBP)。每个时间点测量 3 次,计算平均值。

#### 1.2.4 常规超声心动图检查

在乳头肌水平获得 LV 短轴 M 型超声图像,测量 LV 舒张末内径(LV end-diastolic internal diameter,LVIDd)、LV 前壁厚度(LV end-diastolic anterior wall thickness,LVAWd)、LV 后壁厚度(LV end-diastolic posterior wall thickness,LVPWd)及 LV 射血分数(LV ejection fraction,LVEF)。在短轴切面,将动物头部向下倾斜旋转,同时倾斜探头角度,获得心尖四腔心、脉冲多普勒及组织多普勒超声图像,测量等容舒张时间(isovolumic relaxation time,IVRT)、LV 舒张早期二尖瓣流入峰值速度(E)及二尖瓣环运动速度(e'),并计算 E/e'。所有数据由不知道实验分组的超声医生测量,取连续 3 个心动周期的平均值。

### 1.2.5 斑点追踪超声心动图检查

将存储的超声图像导入 EchoPAC 超声工作站后进行脱机分析。至少采集 3 次 LV 长轴和短轴视图,用于斑点追踪分析。使用长轴视图测量全纵向应变(global longitudinal strain, GLS)和应变率(GLS rate, GLSr);使用短轴视图测量全径向应变(global radial strain, GRS)和应变率(GRS rate, GRSr)、全周向应变(global circumferential strain, GCS)和应变率(GCS rate, GCSr)。在手动勾画心内膜边界后,软件自动将感兴趣的区域分成 6 个部分,并相应地计算应变和应变率值。所有数据均由不知道实验分组的超声医生测量,结果取连续 3 个心动周期的平均值。

### 1.2.6 血清学检测

从腹主动脉采集血样,离心后获得血清,储存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。用酶比色法检测血清 TC、LDL-C,用比色法测定血清 TG,用己糖激酶终点法检测血清 GLU,用硝基四氮唑蓝法测定血清 GSP。根据使用说明书,使用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked sandwich immunoassay, ELISA)测量血清 BNP、Ang II 和 Gal-3 浓度。

### 1.2.7 组织学检测

心脏组织取出后,生理盐水清洗,10%中性甲醛溶液在室温下固定 24 h,经过一系列的乙醇脱水,用石蜡包埋,使用显微切片机切成  $5\ \mu\text{m}$  的切片。病理切片进行苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin

stain, HE)染色和马松(Masson)染色,并用扫描仪扫描获取数字图像。HE 染色观察心肌细胞,并测量心肌细胞横截面面积(cardiomyocyte cross-sectional area, CSA),取每个切片 3 个独立视野 60 个心肌细胞的平均值。Masson 染色后心肌组织呈红色,原纤维呈蓝色,用 Image-Pro Plus 6.0 软件测量胶原体积分数(collagen volume fraction, CVF),取 LV 每个切面前壁、后壁、侧壁和室间隔 4 个独立视野的平均值。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。所有数据均以平均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用单因素方差分析,事后多重比较使用最小显著差异法。使用 Pearson 相关分析心肌应变参数与 CSA 及 CVF 的相关性,相关系数( $r$ )正值代表正相关,负值代表负相关, $r$  绝对值大于 0.5 表明变量间存在强相关。 $P < 0.05$  表示具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 模型大鼠的心重/体重和血压情况

与 WKY 组比较,所有模型组的 HW/BW、SBP 及 DBP 显著升高( $P < 0.01$ );与 SHR 组比较,SHR + F 组及 SHR + SF 组的 HW/BW 仍显著升高( $P < 0.01$ ),SHR + 复合组的 HW/BW 及 SBP 仍然显著升高( $P < 0.05$ );并且 SHR + 复合组的各项指标上升趋势高于其他模型组,表明 SHR + 复合组心脏质量指数及血压明显升高。见表 1。

表 1 模型大鼠的心重/体重及血压情况( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 HW/BW and blood pressure in model rats( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Groups	心重/体重 HW/BW	收缩压/mmHg SBP/mmHg	舒张压/mmHg SDP/mmHg
WKY 组 WKY group	$3.09 \pm 0.29$	$125.63 \pm 11.02$	$79.00 \pm 10.62$
SHR 组 SHR group	$3.32 \pm 0.23$	$199.88 \pm 16.16$	$144.25 \pm 27.67$
SHR + S 组 SHR + S group	$3.64 \pm 0.29^{\Delta\Delta}$	$204.38 \pm 6.76^{\Delta\Delta}$	$153.75 \pm 24.97^{\Delta\Delta}$
SHR + F 组 SHR + F group	$3.85 \pm 0.62^{\Delta\Delta**}$	$208.13 \pm 14.58^{\Delta\Delta}$	$155.63 \pm 10.76^{\Delta\Delta}$
SHR + SF 组 SHR + SF group	$3.91 \pm 0.07^{\Delta\Delta**}$	$212.50 \pm 14.61^{\Delta\Delta}$	$157.25 \pm 22.80^{\Delta\Delta}$
SHR + 复合组 SHR + Combined group	$4.35 \pm 0.56^{\Delta\Delta**}$	$219.88 \pm 27.40^{\Delta\Delta*}$	$163.25 \pm 25.14^{\Delta\Delta}$

注:与 WKY 组相比,  $\Delta\Delta P < 0.01$ ;与 SHR 组相比,  $* P < 0.05$ ,  $** P < 0.01$ 。(下图/表同)

Note. Compared with WKY group,  $\Delta\Delta P < 0.01$ . Compared with SHR group,  $* P < 0.05$ ,  $** P < 0.01$ . (The same in the following figures and tables)

### 2.2 模型大鼠的糖脂代谢情况

与 WKY 组及 SHR 组比较,SHR + F 组的 TC、TG 及 LDL-C 显著升高( $P < 0.01$ );SHR + SF 组及 SHR + 复合组的 TC、TG、LDL-C、GLU 及 GSP 显著

升高( $P < 0.05$ ),并且 SHR + 复合组的各项指标上升趋势高于其他模型组。因此,SHR + 复合组表现出明显的高脂血症特征及血糖代谢紊乱。见表 2。

表 2 模型大鼠糖脂代谢情况( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

Table 2 Glycolipid metabolism in model rats( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别 Groups	甘油三酯/(mmol/L) TC/(mmol/L)	总胆固醇/(mmol/L) TG/(mmol/L)	低密度脂蛋白/(mmol/L) LDL-C/(mmol/L)	葡萄糖/(mmol/L) GLU/(mmol/L)	糖化血清蛋白/( $\mu\text{mol/L}$ ) GSP/( $\mu\text{mol/L}$ )
WKY 组 WKY group	0.89 ± 0.16	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.08	3.30 ± 0.60	157.55 ± 13.45
SHR 组 SHR group	0.89 ± 0.17	0.34 ± 0.06	0.29 ± 0.07	4.22 ± 0.58	163.91 ± 10.56
SHR + S 组 SHR + S group	0.92 ± 0.29	0.35 ± 0.10	0.30 ± 0.11	4.44 ± 0.81	164.67 ± 9.22
SHR + F 组 SHR + F group	2.57 ± 0.27 <sup>▲▲**</sup>	1.21 ± 0.19 <sup>▲▲**</sup>	0.81 ± 0.25 <sup>▲▲**</sup>	4.49 ± 1.26	183.31 ± 55.89
SHR + SF 组 SHR + SF group	2.11 ± 0.29 <sup>▲▲**</sup>	1.06 ± 0.26 <sup>▲▲**</sup>	1.05 ± 0.24 <sup>▲▲**</sup>	5.74 ± 2.17 <sup>▲▲**</sup>	186.11 ± 18.71 <sup>▲</sup>
SHR + 复合组 SHR + Combined group	2.83 ± 0.78 <sup>▲▲**</sup>	1.38 ± 0.25 <sup>▲▲**</sup>	1.18 ± 0.34 <sup>▲▲**</sup>	8.37 ± 1.23 <sup>▲▲**</sup>	377.15 ± 6.61 <sup>▲▲**</sup>

注:与 WKY 组相比,▲  $P < 0.05$ 。(下图/表同)

Note. Compared with WKY group, ▲  $P < 0.05$ . (The same in the following figures and tables)

### 2.3 模型大鼠的心脏结构和功能

与 WKY 组比,SHR + S 组的 LVAWd、LVPWd 及 IVRT 显著升高( $P < 0.01$ ),SHR + F 组及 SHR + SF 组的 LVAWd、LVPWd、IVRT 及 E/e' 显著升高( $P < 0.05$ )。与 WKY 组及 SHR 组比较,SHR + 复合组的 LVIDd、LVAWd、LVPWd、IVRT 及 E/e' 显著升高

( $P < 0.05$ ),并且各项指标上升趋势高于其他模型组。此外,各模型组的 LVEF 值与 WKY 组及 SHR 组比较,无统计学意义。结果表明,各模型组大鼠射血分数保留,但存在不同程度的 LV 重构及舒张功能障碍,并且 SHR + 复合组表现出更加明显的 LV 室壁肥厚、舒张末内径增加及舒张功能障碍。见图 1,表 3。

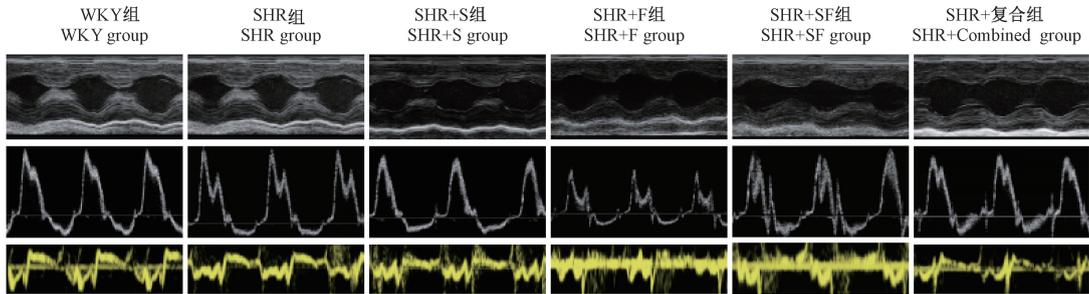


图 1 模型大鼠的心脏结构和功能

Figure 1 Cardiac structure and function in model rats

表 3 模型大鼠的心脏结构和功能( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 3 Cardiac structure and function in model rats( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Groups	左心室舒张末内径/mm LVIDd/mm	左心室前壁厚度/mm LVAWd/mm	左心室后壁厚度/mm LVPWd/mm	左心室射血分数/% LVEF/%	等容舒张时间/ms IVRT/ms	E/e'
WKY 组 WKY group	6.58 ± 0.54	1.72 ± 0.17	1.71 ± 0.11	76.72 ± 4.40	23.35 ± 4.73	18.62 ± 4.90
SHR 组 SHR group	6.85 ± 0.34	1.96 ± 0.08	1.95 ± 0.10	78.86 ± 3.44	36.19 ± 3.96	20.73 ± 3.16
SHR + S 组 SHR + S group	6.84 ± 0.45	2.03 ± 0.21 <sup>▲▲</sup>	2.06 ± 0.26 <sup>▲▲</sup>	76.90 ± 9.80	37.38 ± 4.78 <sup>▲▲</sup>	20.30 ± 4.02
SHR + F 组 SHR + F group	6.88 ± 0.36	1.91 ± 0.15 <sup>▲</sup>	1.96 ± 0.19 <sup>▲▲</sup>	74.85 ± 8.36	38.49 ± 5.77 <sup>▲▲</sup>	23.68 ± 5.70 <sup>▲</sup>
SHR + SF 组 SHR + SF group	6.87 ± 0.29	1.96 ± 0.14 <sup>▲▲</sup>	1.94 ± 0.11 <sup>▲▲</sup>	75.35 ± 8.06	39.27 ± 3.50 <sup>▲▲</sup>	23.86 ± 4.65 <sup>▲</sup>
SHR + 复合组 SHR + Combined group	7.17 ± 0.44 <sup>▲▲</sup>	2.14 ± 0.07 <sup>▲▲*</sup>	2.20 ± 0.12 <sup>▲▲**</sup>	77.79 ± 5.49	43.91 ± 3.48 <sup>▲▲**</sup>	31.93 ± 2.86 <sup>▲▲**</sup>

## 2.4 模型大鼠的心肌应变

与 WKY 组比较,所有模型组的 GLS、GLSr、GRS、GRSr、GCS 及 GCSr 的绝对值显著下降( $P < 0.05$ )。与 SHR 组比较,SHR + S 组的 GCS 及 GCSr 的绝对值显著下降( $P < 0.01$ );SHR + F 组的 GRSr、GCS 及 GCSr 绝对值显著下降( $P < 0.01$ );SHR + SF 组的 GLS、GRSr、GCS 及 GCSr 绝

对值显著下降( $P < 0.01$  或  $0.05$ );SHR + 复合组的 GLS、GLSr、GRSr、GCS 及 GCSr 的绝对值显著下降( $P < 0.01$ ),并且下降趋势大于其他模型组。研究表明,各模型组大鼠存在 LV 心肌应变减退,并且 SHR + 复合组表现出更加明显的 LV 全纵向应变、径向应变及周向应变和应变率减退。见图 2,表 4。

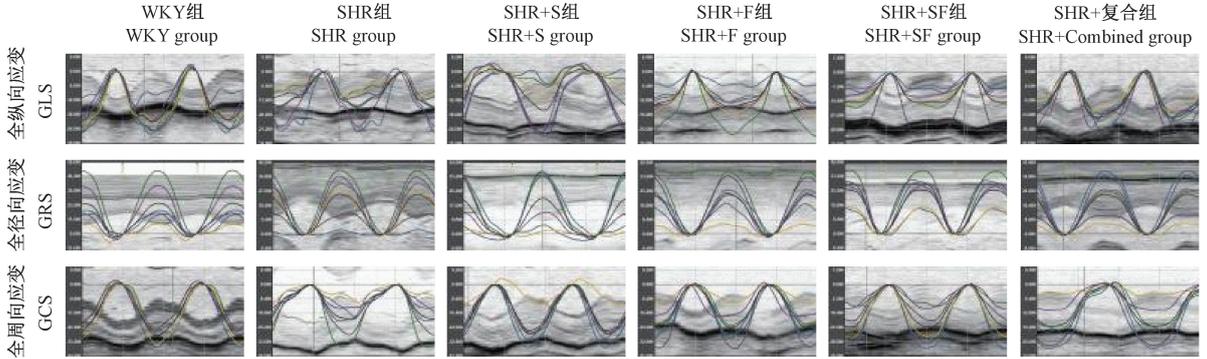


图 2 模型大鼠的心肌应变

Figure 2 Myocardial strain in model rats

表 4 模型大鼠的心肌应变( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 4 Myocardial strain in model rats( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Groups	全纵向 应变/% GLS/%	全纵向 应变率/(1/s) GLSr/(1/s)	全径向 应变/% GRS/%	全径向 应变率/(1/s) GRSr/(1/s)	全周向 应变/% GCS/%	全周向 应变率/(1/s) GCSr/(1/s)
WKY 组 WKY group	-22.59 ± 4.31	-7.73 ± 2.25	28.44 ± 3.79	4.57 ± 0.60	-35.06 ± 2.92	-8.77 ± -1.31
SHR 组 SHR group	-19.74 ± 2.40	-6.44 ± 1.82	24.05 ± 5.84	4.10 ± 1.33	-28.54 ± 3.41	-6.70 ± 1.13
SHR + S 组 SHR + S group	-16.82 ± 3.16 <sup>▲▲</sup>	-5.09 ± 1.67 <sup>▲▲</sup>	23.81 ± 4.52 <sup>▲</sup>	3.80 ± 0.43 <sup>▲</sup>	-24.62 ± 1.70 <sup>▲▲**</sup>	-4.99 ± 0.56 <sup>▲▲**</sup>
SHR + F 组 SHR + F group	-16.99 ± 2.62 <sup>▲▲</sup>	-4.92 ± 1.16 <sup>▲▲</sup>	23.28 ± 3.60 <sup>▲</sup>	3.31 ± 0.35 <sup>▲▲*</sup>	-23.99 ± 2.66 <sup>▲▲**</sup>	-4.62 ± 0.81 <sup>▲▲**</sup>
SHR + SF 组 SHR + SF group	-14.17 ± 2.43 <sup>▲▲**</sup>	-4.70 ± 1.53 <sup>▲▲</sup>	22.17 ± 3.47 <sup>▲▲</sup>	3.27 ± 0.78 <sup>▲▲*</sup>	-22.72 ± 2.72 <sup>▲▲**</sup>	-4.25 ± 0.73 <sup>▲▲**</sup>
SHR + 复合组 SHR + Combined group	-12.58 ± 3.13 <sup>▲▲**</sup>	-3.32 ± 2.40 <sup>▲▲**</sup>	21.97 ± 2.98 <sup>▲▲</sup>	2.60 ± 0.40 <sup>▲▲**</sup>	-19.23 ± 2.55 <sup>▲▲**</sup>	-3.17 ± 0.51 <sup>▲▲**</sup>

## 2.5 模型大鼠的血清 BNP、Ang II 和 Gal-3 水平

与 WKY 组比较,所有模型组的 BNP、Ang II 及 Gal-3 显著升高( $P < 0.05$ )。与 SHR 组比较,SHR + F 组的 Gal-3 显著升高( $P < 0.01$ );SHR + SF 组及 SHR + 复合组的 Ang II、BNP 及 Gal-3 显著升高( $P < 0.05$ ),并且 SHR + 复合组上升趋势高于其他模型组。研究结果间接表明,各模型组存在心肌肥厚及纤维化,但 SHR + 复合组的心肌病理改变程度可能更严重。见表 5。

## 2.6 模型大鼠的心肌肥厚及纤维化

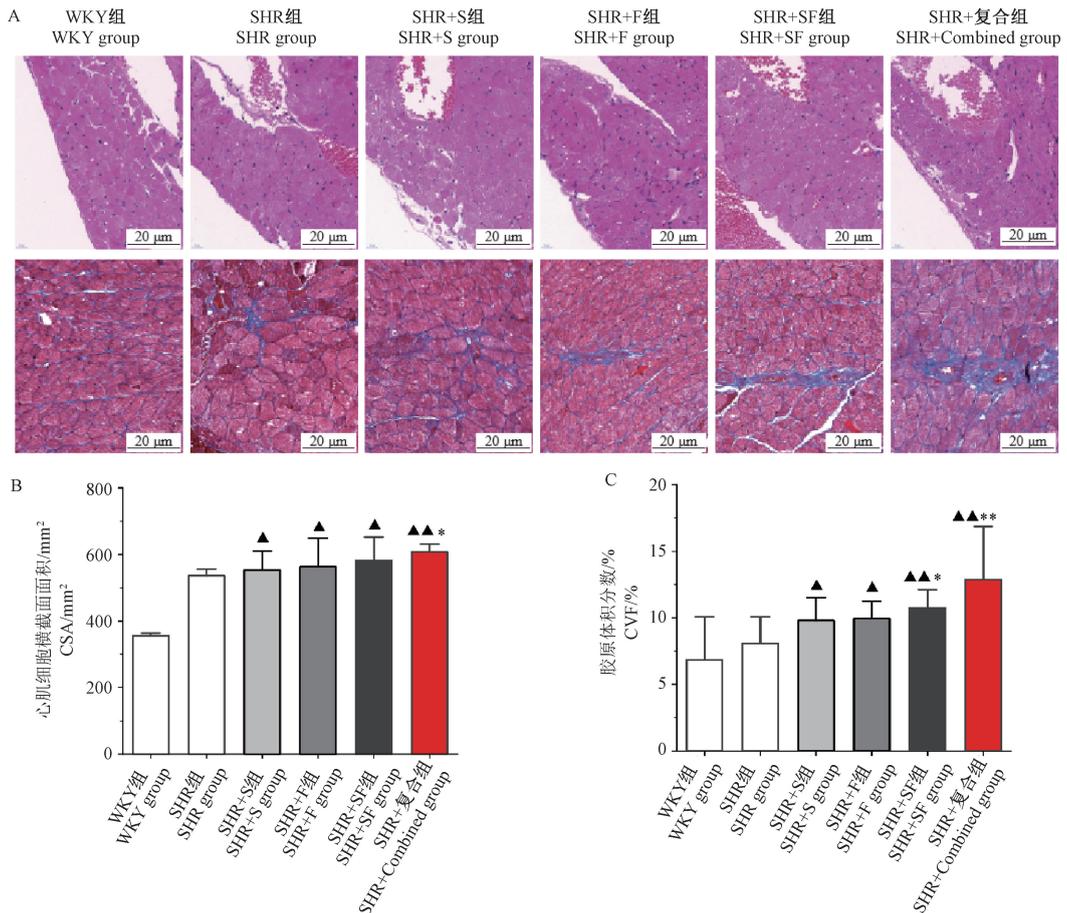
与 WKY 及 SHR 组比较,HE 染色显示,模型各

组心肌细胞增大及排列紊乱,并且存在炎细胞浸润;Masson 染色显示,模型各组心肌间隙增宽,胶原纤维沉积明显增加;SHR + 复合组比其余模型组的病理改变更加明显。量化分析显示,与 WKY 组比较,所有模型组的 CSA 及 CVF 均显著增加( $P < 0.05$ )。与 SHR 组比较,SHR + SF 组的 CVF 明显增加( $P < 0.05$ );SHR + 复合组的 CSA 及 CVF 明显增加( $P < 0.05$ ),并且上升趋势高于其他模型组。研究结果表明,各模型组存在心肌细胞增大及心肌纤维化,并且 SHR + 复合组的程度更加明显。见图 3。

表 5 模型大鼠的血清 BNP、Ang II 和 Gal-3 水平( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

Table 5 Serum BNP, Ang II and Gal-3 levels in model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别 Groups	BNP/(ng/L)	Ang II/(ng/L)	Gal-3/( $\mu\text{g/L}$ )
WKY 组 WKY group	11.59 $\pm$ 0.79	68.30 $\pm$ 13.48	6.29 $\pm$ 0.15
SHR 组 SHR group	15.22 $\pm$ 2.29	128.47 $\pm$ 14.30	9.70 $\pm$ 1.11
SHR + S 组 SHR + S group	16.45 $\pm$ 0.65 <sup>▲▲</sup>	136.64 $\pm$ 4.84 <sup>▲▲</sup>	10.45 $\pm$ 1.31
SHR + F 组 SHR + F group	15.72 $\pm$ 1.19 <sup>▲▲</sup>	128.72 $\pm$ 13.05 <sup>▲▲</sup>	10.91 $\pm$ 2.27 <sup>▲▲**</sup>
SHR + SF 组 SHR + SF group	17.08 $\pm$ 1.39 <sup>▲▲*</sup>	154.55 $\pm$ 4.81 <sup>▲▲**</sup>	12.48 $\pm$ 0.84 <sup>▲▲**</sup>
SHR + 复合组 SHR + Combined group	18.04 $\pm$ 2.04 <sup>▲▲**</sup>	169.29 $\pm$ 8.24 <sup>▲▲**</sup>	19.89 $\pm$ 2.66 <sup>▲▲**</sup>



注:A:心肌 HE 染色及 Masson 染色;B:心肌细胞横截面积;C:心肌胶原体积分数。

图 3 模型大鼠的心肌肥厚及纤维化( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Note. A. HE staining and Masson staining of myocardium. B. Myocardial CSA. C. Myocardial CVF.

Figure 3 Myocardial hypertrophy and fibrosis in model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

### 2.7 心肌应变参数与 CSA 及 CVF 相关性

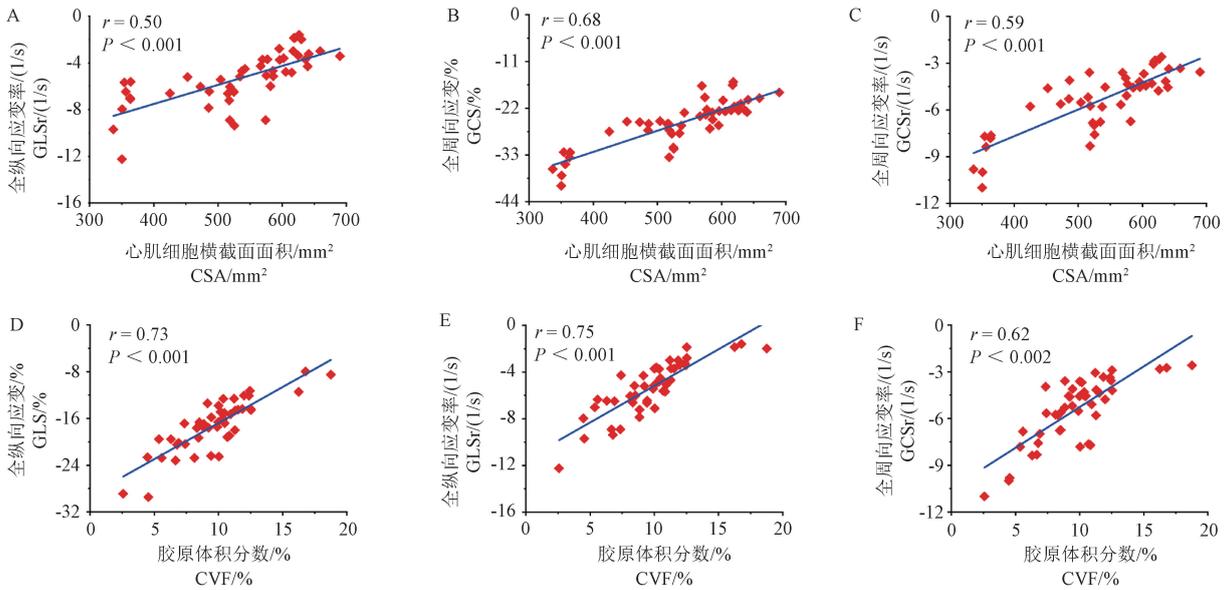
在未调整造模方式前, GLS、GLSr、GRSr、GCS 及 GCSr 均与 CSA 及 CVF 密切相关( $P < 0.01$ )。在调整造模方式之后, GLSr、GCS 及 GCSr 仍然与 CSA 密

切相关( $P < 0.01$ ); GLS、GLSr 和 GCSr 与 CVF 密切相关, 尤其是 GLS 与 GLSr( $P < 0.01$ ), 见表 6, 图 4。研究结果表明, 心肌应变参数可能间接反应心肌肥厚或纤维化。

表 6 心肌应变参数与 CSA 及 CVF 相关性

Table 6 Correlation of myocardial strain parameters with CSA and CVF

参数 Index	心肌细胞横截面积 CSA				胶原体积分数 CVF			
	未调整变量 Unadjusted variables		变量调整后 Adjusted variables		未调整变量 Unadjusted variables		调整变量后 Adjusted variables	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
全纵向应变 GLS	0.75	< 0.001	0.47	0.001	0.84	< 0.001	0.73	< 0.001
全纵向应变率 GLSr	0.71	< 0.001	0.50	< 0.001	0.85	< 0.001	0.75	< 0.001
全径向应变 GRS	-0.44	0.002	-0.22	0.133	-0.47	0.001	-0.29	0.051
全径向应变率 GRSr	-0.62	< 0.001	-0.27	0.072	-0.67	< 0.001	-0.44	0.002
全周向应变 GCS	-0.86	< 0.001	0.68	< 0.001	0.68	< 0.001	0.36	0.120
全周向应变率 GCSr	-0.82	< 0.001	0.59	< 0.001	0.78	< 0.001	0.62	< 0.001



注: A ~ C: 全纵向应变率、全周向应变、全周向应变率与心肌细胞横截面积的相关性拟合线; D ~ F: 全纵向应变、全纵向应变率、全周向应变率与心肌胶原体积分数的相关性拟合线。

图 4 GLS、GCS 及 GCSr 与 CSA 相关性和 GLS、GLSr 及 GCSr 与 CVF 相关性

Note. A ~ C. Fitted lines of correlation between GLSr, GCS, and GCSr with CSA. D ~ F. Fitted lines of correlation between GLS, GLSr, and GCSr with CVF.

Figure 4 Correlation of GLS, GCS, and GCSr with CSA and correlation of GLS, GLSr, and GCSr with CVF

### 3 讨论

HFpEF 与多种合并症相关,具有复杂的临床表现,并且存在多种病理生理学改变。因此,一个理想的临床前模型应该准确地复刻 HFpEF 患者的发病、临床表现和病理生理学特征。在过去十年中,高龄、高血压和糖脂紊乱等单因素诱导的 HFpEF 临床前模型已在基础研究中广泛运用。MARZAK 等<sup>[14]</sup>

和 DANIAL 等<sup>[15]</sup>通过以普通饲料饲养 SHR 大鼠 28 周和 36 周,分别建立了衰老或高血压相关 HFpEF 大鼠模型。ZHANG 等<sup>[16]</sup>证实 Dahl 盐敏感大鼠在维持高盐饮食 7 周后出现了 HFpEF 相关心脏结构和功能异常。WU 等<sup>[17]</sup>发现高脂饮食联合腹腔注射低剂量 STZ 可诱导糖尿病相关的 HFpEF 小鼠模型。但是单个危险因素不能准确模拟 HFpEF 的多合并症诱发的特征。MetS 是高血压、糖尿病和高脂

血症等多种代谢危险因素的组合,是 HFpEF 患者的一个主要合并症,与患者不良预后密切相关<sup>[18]</sup>。因此,课题组基于上述单因素造模方法,以 SHR 大鼠为造模动物,给予高盐-脂-糖饮食联合腹腔注射 STZ 溶液建立 MetS 相关 HFpEF 大鼠模型,并发现其表现出明显的高血压及糖脂代谢紊乱,在病因层面复刻 HFpEF 多种合并症诱发的特点。

HFpEF 的主要病理变化为 LV 重构和舒张功能障碍<sup>[19]</sup>。LV 舒张功能障碍通常表现为等容松弛时间延长及 LV 充盈压升高,即常规超声心动图参数 IVRT 和 E/e' 升高<sup>[20]</sup>。本研究发现,SHR + 复合组表现出明显的 LV 增厚、内径增加及舒张功能障碍。此外,越来越多证据表明,在 HFpEF 患者中,尽管 LVEF 正常,但是心肌局部收缩功能已出现异常,即通过斑点追踪技术能够检测到心肌应变受损<sup>[21]</sup>。心肌应变体现了心肌局部的变形能力,即心肌长度的变化值占心肌原长度的百分比。应变的正、负值分别表示心肌组织伸长(或增厚)及缩短(或变薄)。应变率则反映局部心肌拉伸或缩短的速度。根据心肌纤维的排列结构和运动方式,LV 心肌应变可分为长轴 GLS、短轴 GRS 及扭转 GCS<sup>[22]</sup>。有研究报道,GLS 或 GLSr 异常可能提示 HFpEF 患者的早期亚临床心肌损伤,与 LV 舒张功能障碍,运动耐力下降及不良预后密切相关<sup>[23-25]</sup>。本研究发现,SHR + 复合组大鼠的 LV 全纵向、径向及周向应变和应变率均异常。因此,该 MetS 相关的 HFpEF 大鼠模型明显模拟 HFpEF 患者 LV 结构重塑、舒张功能障碍及局部收缩功能障碍的临床特征。

HFpEF 患者心脏病变的病理生理机制复杂,其中,心肌肥大及纤维化是其发生心脏重构和功能障碍的主要原因<sup>[26-27]</sup>。病理性心肌肥大是心脏对血流动力学压力升高的一种适应性反应,在 HFpEF 患者中的发生率约为 30% ~ 60%,与患者的全因死亡和 HF 住院独立相关<sup>[28]</sup>,组织学提示 LV 增厚和心肌细胞横截面积增大<sup>[29]</sup>。心肌纤维化在 HFpEF 患者的发生率高达 93%<sup>[30]</sup>,是 HFpEF 患者心肌被动僵硬、顺应性降低和 LV 舒张功能障碍的主要原因,与 HFpEF 患者不良预后独立相关<sup>[31-33]</sup>,病理学提示胶原纤维在心肌间质大量沉积<sup>[29]</sup>。本研究证实,SHR + 复合组大鼠的心脏脏器系数明显增大,血清肥厚及纤维化标志物显著升高,病理分析提示其心肌细胞增大及心肌间质胶原纤维沉积增加。由此可见,该 MetS 相关的 HFpEF 大鼠模型能明显模拟

HFpEF 患者心肌肥厚及纤维化的病理变化。当前复合因素诱导 HFpEF 模型中,运用 N-硝基精氨酸甲酯联合高脂肪饮食在 C57BL/6 小鼠中开发的 HFpEF 模型,偏向于独特的氧化剂/亚硝化失衡,并且不能模拟高血压、容量/盐负荷及 HFpEF 的其他相关病理生理学特征<sup>[34]</sup>。其次,Zucker 糖尿病肥胖大鼠与自发性高血压心力衰竭大鼠杂交的 ZSF-1 大鼠往往直到老年才表现出显著的舒张压升高或利钠肽增加;并且其作为一种基因混合物,每种成分的效力都被稀释<sup>[35]</sup>。与以上两种模型相比,本研究中复合因素诱导的 HFpEF 模型模拟了衰老、高血压的遗传易感性、长期糖脂代谢紊乱的多种复杂合并症诱发的特点,并且复刻了临床 HFpEF 心脏重构、舒张功能障碍及心肌肥厚和纤维化的病理变化。

临床上,常规检查无法早期识别 HFpEF 患者心肌局部微观结构和功能变化,只有在病变程度严重情况下,超声心动图才能识别室壁肥厚,心脏核磁才能识别心肌纤维化。与常规检查相比,STE 参数能间接识别心肌局部微观结构和功能变化。ZHANG 等<sup>[36]</sup>证实 HFpEF 患者的心肌应变损伤与弥漫性心肌纤维化之间存在显著相关性。KAMMERLANDER 等<sup>[37]</sup>证实 HFpEF 患者的 GLS 与细胞外体积分数显著相关。但是,以上研究均是通过心脏核磁间接评估患者心肌纤维化。本次研究发现,尽管在对多种造模方式调整后,GLSr、GCS 及 GCSr 仍然与心肌细胞肥大存在很大相关性;GLS、GLSr 及 GCSr 与心肌纤维化存在显著相关性。表明这些指标可能在 HFpEF 早期间接反应心肌肥大或纤维化。因此可以辅助判断 HFpEF 前期心肌细微病变,判断药物治疗效果,及评估患者的预后情况。

综上所述,本研究建立的 MetS 相关 HFpEF 大鼠模型,模拟了 HFpEF 的多种合并症诱因,复刻了 HFpEF 的 LV 重塑、舒张功能及局部收缩功能障碍的临床特点,体现了 HFpEF 心肌肥厚和纤维化的病理改变,可能是 HFpEF 可靠的临床前动物模型。此外,STE 参数与心肌细胞肥大及纤维化密切相关,可能间接反应心肌细微病变和功能障碍,对研究 HFpEF 患者心脏病变发展进程、危险分层及预后具有重要的指导价值。尽管如此,本研究仍存在以下缺陷:首先,样本量较少,在未来的研究中应该扩大样本量;其次,由于大鼠心率过快,可能影响脉冲及组织多普勒测量的准确性,导致对心脏舒张功能的评价受限,未来研究应该考虑此问题;最后,由于

HFpEF 涉及复杂的病理机制,本研究仅评价模型大鼠的宏观病理变化,尚未对相关分子机制进行探索,未来可能进行临床前或临床样本的多组学研究,以阐释其发病机制,并筛选出高效的生物标志物。

### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 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 [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [ 2 ] 王兴, 陈子琪, 李林, 等. 真武汤对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及 PI3K-AKT 通路的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(7): 27-33, 57.  
WANG X, CHEN Z Q, LI L, et al. Effect of Zhenwu decoction on cardiomyocyte apoptosis and the PI3K-AKT pathway in rats with congestive heart failure[J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(7): 27-33, 57.
- [ 3 ] DESAI A S, LAM C S P, MCMURRAY J J V, et al. How to manage heart failure with preserved ejection fraction: practical guidance for clinicians [J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(6): 619-636.
- [ 4 ] ROH J, HILL J A, SINGH A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: heterogeneous syndrome, diverse preclinical models [J]. *Circ Res*, 2022, 130(12): 1906-1925.
- [ 5 ] 陈会花, 章忱, 吕嵘. 舒张性心力衰竭实验动物模型的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(3): 336-339.  
CHEN H H, ZHANG C, LYU R. Advances in research of diastolic heart failure in experimental animal models [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25(3): 336-339.
- [ 6 ] FERRARI R, BöHM 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.
- [ 7 ] NIU P, LI L, YIN Z, et al. Speckle tracking echocardiography could detect the difference of pressure overload-induced myocardial remodelling between young and adult rats [J]. *J R Soc Interface*, 2020, 17(163): 20190808.
- [ 8 ] QI Y, CHEN Z, GUO B, et al. Speckle-tracking echocardiography provides sensitive measurements of subtle early alterations associated with cardiac dysfunction in T2DM rats [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 266.
- [ 9 ] CAO W, SHI M, WU L, et al. A renal-cerebral-peripheral sympathetic reflex mediates insulin resistance in chronic kidney disease [J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 281-293.
- [ 10 ] ZHAO L, LIAO Q, ZHANG Y, et al. Ischemic postconditioning mitigates retinopathy in tree shrews with diabetic cerebral ischemia [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 6286571.
- [ 11 ] XIONG S, SHI Y, LIU J, et al. Linggui qihua decoction inhibits atrial fibrosis by regulating TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 signal pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 3764316.
- [ 12 ] SHI Y, LIU C, XIONG S, et al. *Ling-Gui-Qi-Hua* formula alleviates left ventricular myocardial fibrosis in rats with heart failure with preserved ejection fraction by blocking the transforming growth factor- $\beta$ 1/Smads signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116849.
- [ 13 ] SHI Y, LIU C, YANG C, et al. A rat model of metabolic syndrome-related heart failure with preserved ejection fraction phenotype: pathological alterations and possible molecular mechanisms [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1208370.
- [ 14 ] MARZAK H, AYME-DIETRICH E, LAWSON R, et al. Old spontaneously hypertensive rats gather together typical features of human chronic left-ventricular dysfunction with preserved ejection fraction [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(6): 1307-1316.
- [ 15 ] DANIAL P, DUPONT S, ESCOUBET B, et al. Pulmonary haemodynamic effects of interatrial shunt in heart failure with preserved ejection fraction: a preclinical study [J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(5): 434-440.
- [ 16 ] ZHANG W, ZHANG H, YAO W, et al. Morphometric, hemodynamic, and multi-omics analyses in heart failure rats with preserved ejection fraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3362.
- [ 17 ] WU X, LIU H, BROOKS A, et al. SIRT6 mitigates heart failure with preserved ejection fraction in diabetes [J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): 926-943.
- [ 18 ] ZHOU Y, FU L, SUN J, et al. Association between metabolic syndrome and an increased risk of hospitalization for heart failure in population of HFpEF [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 698117.
- [ 19 ] REDFIELD M M, BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction: a review [J]. *JAMA*, 2023, 329(10): 827-838.
- [ 20 ] SCHULZ A, SCHUSTER A. Visualizing diastolic failure: Non-invasive imaging-biomarkers in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104369.
- [ 21 ] HE J, YANG W, WU W, et al. Clinical features, myocardial strain and tissue characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in patients with obesity: a prospective cohort study [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 55: 101723.
- [ 22 ] BIANCO C M, FARJO P D, GHAFFAR Y A, et al. Myocardial mechanics in patients with normal LVEF and diastolic dysfunction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1): 258-271.
- [ 23 ] D'ANDREA A, ILARDI F, D'ASCENZI F, et al. Impaired myocardial work efficiency in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(11): 1312-1320.
- [ 24 ] ITO H, ISHIDA M, MAKINO W, et al. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking for characterization of patients with heart failure with preserved ejection fraction: correlation of global longitudinal strain with invasive diastolic functional indices [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, 22(1): 42.

- [25] HE J, YANG W, WU W, et al. Early diastolic longitudinal strain rate at MRI and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Radiology*, 2022, 302(1): E5.
- [26] TULETA I, FRANGOIANNIS N G. Fibrosis of the diabetic heart: clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113904.
- [27] NAGUEH S F. Heart failure with preserved ejection fraction: insights into diagnosis and pathophysiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 999–1014.
- [28] YAMANAKA S, SAKATA Y, NOCHIOKA K, et al. Prognostic impacts of dynamic cardiac structural changes in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12): 2258–2268.
- [29] MOHAMMED S F, HUSSAIN S, MIRZOYEV S A, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 550–559.
- [30] HAHN V S, YANEK L R, VAISHNAV J, et al. Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(9): 712–724.
- [31] KANAGALA P, CHENG A S H, SINGH A, et al. Relationship between focal and diffuse fibrosis assessed by CMR and clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(11): 2291–2301.
- [32] SHI Y, LIU J, LIU C, et al. Diagnostic and prognostic value of serum soluble suppression of tumorigenicity-2 in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 937291.
- [33] NITSCHKE C, KAMMERLANDER A A, BINDER C, et al. Native T1 time of right ventricular insertion points by cardiac magnetic resonance: relation with invasive haemodynamics and outcome in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(6): 683–691.
- [34] SCHIATTARELLA G G, ALTAMIRANO F, TONG D, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nature*, 2019, 568(7752): 351–356.
- [35] MISHRA S, KASS D A. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6): 400–423.
- [36] ZHANG Y, ZHANG X, WANG Y, et al. Relationship between diffuse fibrosis assessed by CMR and depressed myocardial strain in different stages of heart failure [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 164: 110848.
- [37] KAMMERLANDER A A, DONÀ C, NITSCHKE C, et al. Feature tracking of global longitudinal strain by using cardiovascular MRI improves risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Radiology*, 2020, 296(2): 290–298.

[收稿日期] 2023-07-23