

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)13-0148-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.13.028



新型抗心力衰竭药物改善慢性心力衰竭患者运动耐量研究进展*

曾丹丹, 王 勇, 罗小林, 黄吉凤, 钟 菁[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

摘要:目的 总结新型抗心力衰竭药物对慢性心力衰竭(CHF)患者运动耐量的改善作用及作用机制。方法 系统检索 Web of Science、PubMed、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库自建库起至2025年11月10日关于新型抗心力衰竭药物对CHF患者运动耐量影响的文献,总结其改善作用及作用机制。结果 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂和胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)用于CHF患者,其运动耐量有明显临床获益,但具有糖尿病或肥胖表型依赖性。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂和窦房结抑制剂可改善射血分数降低型心力衰竭患者的峰值摄氧量和通气参数,但其对射血分数保留型心力衰竭患者运动耐量的影响仍存在争议。可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂在改善CHF患者运动耐量方面已展现出初步疗效,但相关证据仍有限。结论 新型抗心力衰竭药物对CHF患者的运动耐量有一定改善作用,未来仍需进一步开展针对特定亚群或联合治疗的研究,以促进精准和个体化治疗。
关键词:新型抗心力衰竭药物;慢性心力衰竭;运动耐量;心肺运动试验;6 min 步行试验

Research Progress of Novel Anti-Heart Failure Drugs on the Improvement of Exercise Tolerance in Patients with Chronic Heart Failure

Zeng Dandan, Wang Yong, Luo Xiaolin, Huang Jifeng, Zhong Jing[△]

(The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To summarize the improvement effect and mechanism of novel anti-heart failure drugs on exercise tolerance in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Literature related to the effect of novel anti-heart failure drugs on exercise tolerance in patients with CHF in the Web of Science, PubMed, CNKI and WanFang databases from the inception of each database to November 10, 2025, and their improvement effects and mechanisms were summarized. **Results** Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) demonstrate significant clinical benefits on exercise tolerance in patients with CHF, but they are phenotypically dependent on diabetes or obesity. Angiotensin receptor enkephalinase inhibitors and sinoatrial node inhibitors can improve peak oxygen consumption and ventilation parameters in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), but their effects on exercise tolerance in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) remain controversial. Soluble guanylate cyclase (sGC) agonists exhibit initial efficacy in improving exercise tolerance in patients with CHF, but the current evidence is limited. **Conclusion** Novel anti-heart failure drugs have a certain beneficial effect on exercise tolerance in patients with CHF. However, future research should focus on subgroup stratification and combination therapies to promote precise and individualized treatment.

Key words: novel anti-heart failure drugs; chronic heart failure; exercise tolerance; cardiopulmonary exercise test; 6 minute walking test

慢性心力衰竭(CHF)是一种复杂的临床综合征,指由心脏的结构或功能异常导致心脏收缩和/或舒张能

*基金项目:重庆市卫生健康委员会中医药科研项目[2024WSJK129]。

第一作者:曾丹丹,女,大学本科,护师,研究方向为心血管内科学与心力衰竭的诊治,(电子信箱)zengdandan@tmmu.edu.cn。

[△]通信作者:钟菁,女,大学本科,副主任护师,研究方向为心血管内科学与心力衰竭的诊治,(电子信箱)31881657@qq.com。

rification and thymosin alpha 1 on the cellular immunity in patients with severe sepsis: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Chin Crit Care Med, 2009, 21(3): 139-142.

[37] Gui C, Ai Y, Zhang L. Effectiveness of thymosin alpha 1 therapy and its effects on immune function in the patients with sepsis[J]. Chin Crit Care Med, 2012, 32(3): 255-258.

[38] Wu J F, Zhou L X, Liu J Y, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R8.

[39] Wang W, Cen Z R, Liu L G, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 36(9): 783-788.

[40] 脓毒症免疫调理治疗临床研究协作组. 乌司他丁、 α_1 胸腺肽联合治疗严重脓毒症:一种新的免疫调理治疗方法的临床研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(7): 451-457.

(收稿日期: 2025-06-16; 修回日期: 2026-05-07)

力下降,无法满足身体组织代谢所需血液供应的一种慢性、持续状态^[1]。该病主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留,患者常出现劳力性呼吸困难、疲劳、运动耐力受损等症状,显著增加患者的再住院和死亡风险,加重了社会的医疗负担^[2]。而运动耐力受损不仅是CHF的标志性特征,也是评估心力衰竭患者不良预后的重要指标^[3]。近年来,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、窦房结抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(GLP-1RA)、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂等新型抗心力衰竭药物研究的逐渐增多,这些药物通过不同的作用机制改善CHF患者的运动耐力,且有可能转化为显著的临床效益^[4]。故本研究中系统检索了Web of Science、PubMed、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库自建库起至2025年11月10日发表的关于新型抗心力衰竭药物对CHF患者运动耐力影响的研究文献,总结了新型抗心力衰竭药物对CHF患者运动耐力的改善作用及作用机制,为CHF患者的治疗和临床管理提供参考。现报道如下。

1 运动耐力受损的机制与评估方法

机制:CHF患者运动耐力受损是多系统、多环节共同作用的结果,其机制可分为中心性(心肺系统)和外周性(骨骼肌及微循环)两大类。中心性机制主要指心输出量减少和氧输送不足。CHF患者在运动时,心输出量的储备能力显著下降,无法满足肌肉对氧气的需求,这主要源于左心室收缩功能或舒张功能障碍,导致每搏输出量增加受限^[5]。肺循环异常,如运动时肺动脉压过度升高和肺血管阻力增加,进一步限制了心输出量的提升^[6]。Larson等^[7]的研究显示,射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)患者在运动时心输出量储备低于非心源性呼吸困难的心力衰竭患者。此外,自主神经功能失调,如交感神经过度激活和副交感神经抑制,也会限制心输出量的增加,进而导致中心性运动耐力受损^[8]。外周性机制在运动不耐受中同样十分重要,尤其是在HFpEF患者中。一项针对HFpEF患者的研究发现,外周受限型患者的动静脉氧含量差显著低于中心受限型患者^[9]。而在外周性机制中,骨骼肌异常是核心因素,主要表现为肌肉质量减少、氧化型肌纤维比例下降、毛细血管密度降低及线粒体功能障碍,这些改变导致肌肉利用氧气的的能力下降,即外周氧摄取和利用障碍^[10]。其次,微循环功能障碍,特别是一氧化氮(NO)的生物利用度降低,这导致骨骼肌微血管在运动时无法有效扩张,进一步限制了血流和氧气的输送^[10]。此外,CHF患者常伴随运动加压反射功能异常,即肌肉中的Ⅲ/Ⅳ类传入神经对代谢产物的敏感性升高,反射性地过度激活交

感神经系统,导致外周血管过度收缩,进一步损害骨骼肌的血流灌注^[11]。另外,呼吸肌的疲劳和功能障碍也会对运动耐力造成影响,当呼吸肌需消耗更多能量来克服增加的呼吸负荷时,会导致本应供给活动肌群的血流减少,形成呼吸肌-肢体肌群竞争血流的情况,加剧外周肌肉缺氧^[12]。

评估方法:6 min步行试验(6MWT)和心肺运动试验(CPET)是临床评估CHF患者运动耐力最常用的2种方法。6MWT是指让患者尽可能快地在无障碍的硬地上行走,记录其在6 min内步行的最远距离。据统计,健康成年人6MWT距离为400~700 m,6MWT距离缩短提示受试者的运动耐力下降,且6MWT距离缩短已被证明是死亡或CHF相关住院的独立危险因素^[13]。因此,《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》建议按6MWT距离对心力衰竭患者进行轻度、中度、重度分级^[1],以指导CHF患者的健康管理。6MWT距离能较好地反映患者在生理状态下的心功能,是一种无创、简单、安全的评估运动耐力的方式,但缺乏精准性,临床信息也有限。CPET通过监测患者在运动时的心电图、心率、血压、气体交换等关键参数,进而系统评估心血管、呼吸和肌肉系统对运动的综合反应,被认为是评估运动耐量的金标准,也是评估心力衰竭患者危险分层和预后的核心工具^[1,14]。在CPET中,运动时峰值摄氧量(VO_2)降低是CHF患者运动耐力受损的标志^[15-16]。

2 新型抗心力衰竭药物对运动耐量的影响

2.1 概论

近年来,一系列新型抗心力衰竭药物对心力衰竭患者的运动耐力有一定改善作用,为CHF患者的临床治疗带来了新的机遇。详见表1。

2.2 ARNI

ARNI是一种血管紧张素受体抑制剂与脑啡肽酶抑制剂的复方制剂^[17],可通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)减轻水钠潴留及心肌重构,同时舒张血管,减轻心室后负荷,进而起到治疗心力衰竭和提升运动耐量的作用。

多项临床研究证实,ARNI对射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者的运动耐力有显著改善作用。一项纳入了7项临床研究的荟萃分析结果显示,ARNI显著延长了HFrEF患者的6MWT距离^[18]。Malfatto等^[19]的研究结果显示,ARNI可显著提高HFrEF患者的峰值 VO_2 、心脏每搏含氧量,并降低二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)斜率,且部分患者随访1年后的CPET指标仍有显著改善。Robles-Mezcua等^[20]的研究证实,沙库巴曲缬沙坦可通过改善HFrEF患者的左心室相关参数的心肌重构指标提高患者的运动耐力,提示ARNI的药物剂量也会

表1 新型抗心力衰竭药物对CHF患者运动耐量的影响

Tab.1 Effects of novel anti-heart failure drugs on exercise tolerance in patients with CHF

药物	代表药物	作用机制	HFpEF	HFrEF
血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)	沙库巴曲缬沙坦	拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),减轻水-钠潴留及心肌重构,同时舒张血管,减轻心室后负荷	未能显著改善6min步行试验(6MWT)距离,但联合心脏康复运动可显著提升最大摄氧量(VO_2)、无氧阈和运动持续时间	延长6MWT距离,改善峰值摄氧量(VO_2)和心脏每搏含氧量,并降低二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)斜率
钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂	达格列净、恩格列净	促进钠排出和渗透性利尿,减轻心脏前负荷;降低心肌细胞内钠和钙超载,减少心肌损伤;抗炎、抗纤维化作用	延长伴或不伴2型糖尿病患者的6MWT距离	有争议,与是否伴糖尿病有关
窦房结抑制剂	伊伐布雷定	抑制超极化激活环核苷酸门控通道,降低心率,延长心脏舒张期,改善心肌灌注和左室充盈	有争议,不推荐常规使用	改善患者的峰值 VO_2 和6MWT距离
可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂	维利西呱	靶向一氧化氮-sGC-环磷酸鸟苷信号通路,发挥舒张血管平滑肌、改善心室顺应性、抗炎等多重效应;改善骨骼肌的毛细血管血流动力学,增加骨骼肌的氧输送	缺乏临床研究	显著升高患者的峰值 VO_2 、无氧阈值和 VE/VCO_2 斜率
胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)	利拉鲁肽、司美格鲁肽	具有抑制RAAS激活、改善心肌能量代谢、减轻体重、减少全身炎症反应和心脏氧化应激反应等多重效应	改善肥胖患者的6MWT距离,和体重减轻呈正相关	伴或不伴糖尿病患者的6MWT距离均有显著改善

注:HFpEF为射血分数保留型心力衰竭,HFrEF为射血分数降低型心力衰竭。

Note:HFpEF refers to heart failure with preserved ejection fraction,and HFrEF refers to heart failure with reduced ejection fraction.

对心力衰竭患者运动耐量的恢复产生影响。一项观察性研究显示,不同剂量沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF后,患者的6MWT距离均延长,其中高剂量组(> 75 mg/d)的提升更显著^[21]。

PARALLAX试验(2 572例)作为最大规模评估ARNI对HFpEF患者运动能力影响的随机对照试验(RCT),结果显示,沙库巴曲缬沙坦较缬沙坦虽未能显著改善HFpEF患者的6MWT距离^[22],但进一步分析发现,尽管HFpEF患者的N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平更低,但其运动不耐受和生活质量更差,提示其可能存在虚弱、肌少症及骨骼肌内皮和线粒体功能障碍等心脏外因素。目前仍缺乏ARNI对心脏外因素影响的相关研究,未来仍需开展更多这方面的基础研究。周洁等^[23]研究发现,ARNI联合心脏康复运动可显著提升HFpEF患者的最大 VO_2 、无氧阈、运动持续时间,提示ARNI可作为一种潜在的联合治疗方式改善HFpEF患者的运动耐量。

2.3 SGLT2 抑制剂

SGLT2主要表达于肾脏近曲小管,主要功能为介导葡萄糖从肾小管腔向细胞内主动转运,这一过程依赖钠离子浓度梯度驱动^[24]。SGLT2抑制剂可通过抑制这一过程,促进尿钠排出和渗透性利尿,减轻心脏前负荷,改善血流动力学;该类物质还可抑制心肌细胞内的钠氢交换体,有助于降低心肌细胞内钠和钙超载,从而减少心肌损伤;此外,SGLT2抑制剂还有显著的抗炎、抗纤维化作用,其在改善心室重构方面也能起到一定作用^[25-26]。

多项研究证实,SGLT2抑制剂可改善HFpEF患者的运动耐量。一项多中心的RCT结果显示,达格列净不仅可改善HFpEF患者的健康状态,还可显著延长患者

的6MWT距离^[27]。在伴2型糖尿病的HFpEF患者中,一项开放标签的临床研究同样证实了恩格列净可显著延长患者的6MWT距离^[28]。另一项荟萃分析证实,SGLT2抑制剂对不伴糖尿病的HFpEF患者的6MWT距离也有所提升^[29]。其作用机制可能是由于SGLT2抑制剂能增强心肌收缩力并提升心力衰竭患者的心肺功能储备,从而改善患者的运动耐量。

而在HFrEF患者中,SGLT2抑制剂对心力衰竭患者运动耐量的改善作用呈差异化结果。一项纳入了7项临床研究的荟萃分析结果显示,SGLT2抑制剂治疗并未延长HFrEF患者的6MWT距离^[30],这可能与不同临床研究间病例的选择不同有较大关系,其中1个较重要的因素可能是患者是否伴糖尿病。在一项探讨恩格列净治疗不伴糖尿病的HFrEF患者的III期RCT中,恩格列净可显著提高患者的峰值 VO_2 、摄氧效率斜率,延长6MWT距离^[31]。该结果可能部分证实了SGLT2抑制剂在改善HFrEF患者的运动耐量中,需根据患者是否伴有糖尿病细分亚群进行个体化治疗,这一现象很有可能是由于糖尿病患者特有的运动受限机制,其直接引起的心肌微血管病变及外周血管病变可能通过独立于SGLT2抑制剂的机制损害了患者的运动耐量^[10,32]。一项纳入18项临床研究的荟萃分析结果显示,在不区分射血分数是否降低及患者是否伴有糖尿病的前提下,SGLT2抑制剂较安慰剂可提高整体心力衰竭患者的峰值 VO_2 ,延长6MWT距离^[33]。因此,SGLT2在改善HFrEF患者运动耐量中的作用仍待研究。

2.4 窦房结抑制剂

窦房结抑制剂(如伊伐布雷定)是一类抑制超极化激活环核苷酸门控(HCN)通道的药物,可通过抑制窦

房结中表达的HCN通道来抑制超极化激活的阳离子电流,从而具有降低心率的作用,且不影响心脏传导、心肌收缩力或血压^[34]。

在HFrEF患者中,伊伐布雷定被证实可显著改善运动耐量。一项纳入12项研究的Meta分析结果显示,伊伐布雷定联合 β 受体阻滞剂可显著提升扩张型心脏病患者的左室射血分数,延长6MWT距离,且效果优于单用 β 受体阻滞剂^[35]。另一项纳入13项RCT的Meta分析结果显示,伊伐布雷定可显著改善HFrEF患者的峰值 VO_2 和6MWT距离^[36],其作用机制可能与伊伐布雷定可降低HFrEF患者的心率、延长心脏舒张期、改善心肌灌注和左室充盈等中心性机制相关。

但在HFpEF患者中,伊伐布雷定是否能改善运动耐量仍存在争议。Koroma等^[36]的研究结果显示,伊伐布雷定对HFpEF患者的峰值 VO_2 有显著改善作用。但一项纳入4项RCT的Meta分析(418例)结果显示,伊伐布雷定对HFpEF患者的峰值 VO_2 和6MWT距离并无显著影响;此外,与安慰剂组比较,伊伐布雷定组甚至出现二尖瓣血流速度(E波)与二尖瓣环组织运动速度(e')的比值(E/e')升高的趋势,提示可能存在舒张功能恶化风险^[37]。其原因可能是由于HFpEF患者的运动耐量受限更多源于外周机制,如骨骼肌功能障碍、血管顺应性下降和运动时心率储备不足,而非单纯静息心率过快。伊伐布雷定虽可有效降低静息心率,但可能进一步限制心率上升能力,反而削弱运动时的心输出量代偿,抵消其潜在益处。故《射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识2023》明确指出,不推荐常规使用伊伐布雷定治疗HFpEF^[38]。

2.5 sGC 激动剂

sGC激动剂(如维利西呱)是一类通过靶向NO-sGC-环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路改善心力衰竭的新型药物^[39]。

一项在HFrEF患者中进行的临床研究显示,与标准治疗组比较,维利西呱组患者的峰值 VO_2 、无氧阈值、VE/ VCO_2 斜率均显著升高,提示其对HFrEF患者的运动耐量有一定改善作用^[40]。其作用机制为sGC激动剂能不依赖NO激活sGC,并增强sGC对内源性NO的敏感性,通过上述双重机制增强细胞内cGMP及其下游的信号传导,发挥舒张血管平滑肌、抑制心肌肥厚和纤维化、改善心室顺应性、抗炎等多重效应^[41],这些作用共同提升了心脏输出量,并降低了血管阻力,通过中心性机制改善了CHF患者的运动耐量。此外,sGC激动剂也可通过外周性机制改善运动耐量。动物实验显示,sGC刺激剂可通过改善HFrEF大鼠骨骼肌的毛细血管血流动力学,增加骨骼肌的氧输送,使其在运动时更有效地利用

氧气^[42]。

2.6 GLP-1RA

GLP-1是一种肠促胰岛素激素,由肠道回肠和结肠的内分泌细胞(L细胞)释放。GLP-1可通过刺激胰岛素合成,抑制胰岛 α 细胞功能,促进 β 细胞增殖和分化来降低血糖水平^[43]。故GLP-1RA的研发初衷虽是用于治疗糖尿病,但现已成为心血管医学中极具前途的候选药物之一。GLP-1RA对CHF患者的影响具有表型依赖性,尤其是合并肥胖或2型糖尿病的表型。

一项纳入9项RCT的荟萃分析结果显示,在不区分HFpEF和HFrEF的情况下,GLP-1RA可显著延长心力衰竭伴糖尿病患者的6MWT距离^[44]。且该结果在非糖尿病患者中同样有临床获益,提示其益处超越降血糖作用^[45]。这种作用可能是由于GLP-1RA具有抑制RAAS激活、改善心肌能量代谢、减少全身炎症反应和心脏氧化应激反应等多重效应^[43]。

Caldeira等^[46]通过Meta分析(5561例)评估了GLP-1RA对HFpEF合并肥胖患者运动耐量的影响,结果显示,GLP-1RA可显著降低患者心力衰竭事件的发生风险,改善其堪萨斯城心肌病问卷临床总结评分和6MWT距离,这些治疗效益与体质量减轻呈正相关。这种肥胖表型的获益机制主要源于GLP-1RA可通过中枢和外周作用减少饥饿感、延缓胃排空、减轻体质量,从而降低心外膜脂肪组织的体积和炎症活性,而心外膜脂肪组织是促炎细胞因子和游离脂肪酸的重要来源,其减少可直接减轻心肌微血管炎症、氧化应激和纤维化,改善心肌顺应性^[47-48]。此外,GLP-1RA还可改善心肌胰岛素敏感性和葡萄糖利用率,优化心肌细胞的能量代谢,从而改善患者的运动耐量^[49]。

3 结语

运动耐量受损是CHF患者生活质量受损和预后不良的重要危险因素。尽管传统“金三角”药物[β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶/血管紧张素II受体拮抗剂(ACEI/ARB)、醛固酮受体拮抗剂]在改善生存率方面取得了巨大成功,但对运动耐量的提升效果有限。本研究结果显示,SGLT2抑制剂和GLP-1RA用于CHF患者,其运动耐量有明显临床获益,但具有糖尿病或肥胖表型依赖性。ARNI和伊伐布雷定可显著改善HErEF患者的峰值 VO_2 和通气参数,但其对HEpEF患者运动耐量的影响仍存在争议。sGC激动剂在改善CHF患者运动耐量方面展现出初步疗效,但相关证据仍有限。未来针对新型抗心力衰竭药物可从以下3个方面进行研究:1)开展精准表型分型,识别对特定药物在改善运动耐量方面反应最佳的患者亚群;2)探索联合治疗,研究SGLT2抑制剂与ARNI、 β 受体阻滞剂等药物的协同效

应,在改善预后的同时最大化提升患者的功能状态;
3)整合非药物干预,将新型药物与监督下的运动训练相结合,有望产生更好的治疗效果。

综上所述,新型抗心力衰竭药物为改善CHF患者的运动耐量提供了新途径,未来需通过更精准和个性化的治疗策略,实现从“延长生命”到“提升生活质量”的全面获益。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. 中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275.
- [2] Mincă A, Popescu C C, Mincă D I, et al. Cost of chronic heart failure among adult europeans: a systematic literature review[J]. *Pharmacoecoon Open*, 2026, 10(1):53-69.
- [3] Volterrani M, Halasz G, Adamopoulos S, et al. Quality of life in heart failure. The heart of the matter. A scientific statement of the heart failure association and the european association of preventive cardiology of the european society of cardiology [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2025, 32(11):912-925.
- [4] Naito R. Pharmacological interventions to enhance exercise capacity in patients with heart failure[J]. *World J Cardiol*, 2025, 17(10):110072.
- [5] Huang W M, Chen C N, Chang H C, et al. LV diastolic dysfunction and inappropriate LV filling pressure escalation: The core of exercise intolerance in heart failure[J]. *Korean Circ J*, 2025, 55(11):1017-1029.
- [6] Pecchia B, Samuel R, Shah V, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)[J]. *Heart Fail Rev*, 2025, 30(4):777-789.
- [7] Larson K, Omar M, Sorimachi H, et al. Clinical phenogroup diversity and multiplicity: Impact on mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(3):564-577.
- [8] 范瑀轩,刘惊今,范志清,等. 有氧运动对心力衰竭患者心脏康复的作用与机制研究[J]. 中华心血管病杂志,2025,53(1):96-100.
- [9] Skow R J, Sarma S, Macnamara J P, et al. Identifying the mechanisms of a peripherally limited exercise phenotype in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2024, 17(8):e011693.
- [10] Ander Son M A, Parrott C F, Haykowsky M J, et al. Skeletal muscle abnormalities in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(1):157-168.
- [11] Iannetta D, Laginestra F G, Wray D W, et al. Dissecting the exercise pressor reflex in heart failure: A multi-step failure[J]. *Auton Neurosci*, 2025, 259:103269.
- [12] Smith J R, Senefeld J W, Larson K F, et al. Consequences of group III / IV afferent feedback and respiratory muscle work on exercise tolerance in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Exp Physiol*, 2023, 108(11):1351-1365.
- [13] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2022,50(5):432-442.
- [14] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 心肺运动试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2022,50(10):973-986.
- [15] De Souza I P M A, Ramos J V S P, Da Silveira A D, et al. Independent and added value of cardiopulmonary exercise testing to new york heart association classification in patients with heart failure [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2024, 44(4):266-272.
- [16] Dores H, Mendes M, Abreu A, et al. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice: Principles, applications, and basic interpretation[J]. *Rev Port Cardiol*, 2024, 43(9):525-536.
- [17] Jung M H, Cho D H, Choi J, et al. Angiotensin receptor - neprilysin inhibitors in concurrent heart failure with reduced ejection fraction and kidney failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(5):3405-3415.
- [18] Wang Y W, Zhou R, Lu C, et al. Effects of the Angiotensin - Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta - Analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13):e012272.
- [19] Malfatto G, Ravaro S, Caravita S, et al. Improvement of functional capacity in sacubitril - valsartan treated patients assessed by cardiopulmonary exercise test [J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(8):732-736.
- [20] Robles - Mezcuca A, Januzzi J L, Pavón - Morón F J, et al. Effects of sacubitril / valsartan on cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction: An integrated study of molecular biomarkers and imaging techniques [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 183:117874.
- [21] Corrado E, Dattilo G, Coppola G, et al. Low - vs high - dose ARNI effects on clinical status, exercise performance and cardiac function in real - life HFpEF patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(1):19-25.
- [22] Pandey A, Butler J. Improving exercise tolerance and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: time to think outside the heart [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(9):1552-1554.
- [23] 周洁,王凤丽,祝岩岩. CPET指导下心脏康复结合沙库巴曲缬沙坦钠片对老年冠心病 HFpEF 患者心功能、运动耐量的影响[J]. 中国老年学杂志,2025,45(17):4104-4107.
- [24] Xie T, Zhao L J. Synthetic approaches and clinical application of small - molecule inhibitors of sodium - dependent glucose transporters 2 for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 269:116343.
- [25] Chen Y R, Zhu F Y, Zhou R. SGLT2 inhibitors for alleviating

- heart failure through non - hypoglycemic mechanisms [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024(11): 1494882.
- [26] Profili N I, Castelli R, Gidaro A, et al. Sodium - Glucose Co-transporter - 2 Inhibitors in Diabetic Patients with Heart Failure: An Update[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(11): 1419.
- [27] Nassif M E, Windsor S L, Borlaug B A, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1954 - 1960.
- [28] Ovchinnikov A, Potekhina A, Filatova A, et al. Effects of empagliflozin on functional capacity, LV filling pressure, and cardiac reserves in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction: a randomized controlled open - label trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 196.
- [29] Albulushi A, Tanoh D B, Almustafa A, et al. Comparative effects of glucagon - like peptide - 1 receptor agonists and sodium - glucose co - transporter - 2 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients: a meta - analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 324.
- [30] He Z Y, Yang L, Nie Y T, et al. Effects of SGLT - 2 inhibitors on health - related quality of life and exercise capacity in heart failure patients with reduced ejection fraction: A systematic review and meta - analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 345: 83 - 88.
- [31] Santos - Gallego C G, Vargas - Delgado A P, Requena - Ibanez J A, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(3): 243 - 255.
- [32] 陈丽, 刘超. 糖尿病对运动能力的影响及作用机制研究进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(3): 193 - 196.
- [33] De Souza M M, Defante M L R, De Athayde De Hollanda Moraes B A, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on health - related quality of life and functional capacity in patients with heart failure with and without diabetes: a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Clin Pharm*, 2025, 47(3): 654 - 665.
- [34] Pagel P S, Hang D, Freed J K, et al. Advances in Cardiovascular Pharmacotherapy. II. Ivabradine, an Inhibitor of the Hyperpolarization - Activated Cyclic Nucleotide - Gated Channel[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2025, 39(7): 1795 - 1814.
- [35] 王东英, 郭旭男, 柴晏, 等. 伊伐布雷定治疗扩张型心肌病的疗效及安全性的 meta 分析[J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(6): 863 - 870.
- [36] Koroma T R, Samura S K, Cheng Y, et al. Effect of ivabradine on left ventricular diastolic function, exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: A systemic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiol Res*, 2020, 11(1): 40 - 49.
- [37] Conceição L S R, Gois C, Fernandes R E S, et al. Effect of ivabradine on exercise capacity in individuals with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(1): 157 - 163.
- [38] 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识制定工作组. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(4): 375 - 393.
- [39] Yin Q N, Zheng X Y, Song Y J, et al. Decoding signaling mechanisms: Unraveling the targets of guanylate cyclase agonists in cardiovascular and digestive diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1272073.
- [40] Zhan Y G, Li L, Zhou J, et al. Efficacy of vericiguat in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: A prospective observational study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2025, 25(1): 83.
- [41] Gawrys O, Kala P, Šnorek M, et al. Exploring the potential of soluble guanylyl cyclase stimulators and activators in heart failure[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 242(Pt 3): 117363.
- [42] Weber R E, Schulze K M, Colburn T D, et al. Capillary hemodynamics and contracting skeletal muscle oxygen pressures in male rats with heart failure: Impact of soluble guanylyl cyclase activator[J]. *Nitric Oxide*, 2022, 119: 1 - 8.
- [43] Jalil J E, Gabrielli L, Ocaranza M P, et al. New mechanisms to prevent heart failure with preserved ejection fraction using glucagon - like peptide - 1 receptor agonism (GLP - 1RA) in metabolic syndrome and in type 2 diabetes: A review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4407.
- [44] Zhao H, Liu Y, Liu M, et al. Clinical outcomes with GLP - 1 receptor agonists in patients with heart failure: A systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Drugs*, 2023, 83(14): 1293 - 1307.
- [45] Zhang Y, Yang D N, Jia Q F, et al. The effect of glucagon - like peptide - 1 receptor agonists on cardiac function and structure in patients with or without type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta - analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(6): 2401 - 2411.
- [46] Caldeira Gaelzer G, Armani Prata A, Gustavo Rizzolli L, et al. Efficacy of GLP - 1 receptor agonists in obese patients with heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta - analysis of randomized trials and propensity score - matched cohorts[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2025, 51(1): 103194.
- [47] Malavazos A E, Iacobellis G, Dozio E, et al. Human epicardial adipose tissue expresses glucose - dependent insulinotropic polypeptide, glucagon, and glucagon - like peptide - 1 receptors as potential targets of pleiotropic therapies[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(8): 680 - 693.
- [48] Wang T Y, Yang Q, Cheng X Y, et al. Beyond weight loss: The potential of glucagon - like peptide - 1 receptor agonists for treating heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart Fail Rev*, 2025, 30(1): 17 - 38.
- [49] Capone F, Nambiar N, Schiattarella G G. Beyond weight loss: The emerging role of incretin - based treatments in cardiometabolic HFpEF[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2024, 39(3): 148 - 153.

(收稿日期: 2025 - 12 - 17; 修回日期: 2026 - 03 - 21)