

• 指南解读 •

《2021 ESC 急慢性心力衰竭诊断和治疗指南 (2023 重点更新)》要点解读

李锦 蔡琳

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所 四川 成都 610031)

Key Points Interpretations for 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

LI Jin ,CAI Lin

(Department of Cardiology ,The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University ,The Third People' s Hospital of Chengdu ,Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu ,Chengdu 610031 ,Sichuan ,China)

【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 01. 019

随着近年来一系列心力衰竭(心衰)诊治的相关循证医学证据及临床实践经验的不断积累,欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)和ESC心力衰竭协会于2023年公布了针对《2021 ESC 急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》(简称2021年版指南)的更新^[1]。该更新指南针对慢性心衰的分类依然沿用2021年版指南分类:射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)、中间范围射血分数心衰(heart failure with mid-range ejection fraction,HFmrEF)和射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)。本次指南更新主要集中于HFmrEF和HFpEF患者的药物治疗和管理、急性心衰治疗策略和心衰并发症的治疗。现对其重要推荐更新进行解读。

1 更新要点一:慢性心衰药物治疗和管理

2021年版指南仅将利尿剂作为伴有液体潴留症状的HFmrEF与HFpEF患者的I类推荐^[2],由于当时无针对HFmrEF和HFpEF患者进行钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor,SGLT2i)的相关试验,故未推荐在HFmrEF和HFpEF患者中使用SGLT2i。

对于左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)41%~49%的HFmrEF患者,2021年版指南对具有I类证据的治疗HFrEF患者的药物如肾素-血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)阻断剂、β受体阻滞剂及盐

皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist,MRA)为II类推荐(IIb,C)^[2]。这是基于证据主要来源于亚组分析,其试验设计也非针对HFmrEF患者,并且试验总体终点为中性结果。

对于HFpEF患者,2021年版指南并未推荐使用治疗HFrEF患者的方法,因为RAAS阻断剂和MRA等均未达到临床试验[PARADIGM-HF(沙库巴曲缬沙坦)、TOP-CAT(螺内酯)和CHARM-Preserved(缬沙坦)]的主要终点^[2]。

1.1 SGLT2i 在 HFmrEF 和 HFpEF 患者中运用的试验及指南推荐更新

主要涉及两项运用SGLT2i的大型随机对照试验EMPEROR-Preserved(恩格列净,5988例)和DELIVER(达格列净,6263例),在纽约心功能分级II~IV级、LVEF>40%、N末端脑钠肽前体/脑钠肽血浆水平升高的心衰患者(HFmrEF和HFpEF)中,发现恩格列净或达格列净均可显著降低患者主要临床终点事件发生风险21%或18%,主要归因于恩格列净或达格列净可减少因心衰住院/恶化,不论是否患有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)均有良好的治疗效果^[3-6]。这两项试验均在传统药物治疗基础上加用SGLT2i,证明SGLT2i在HFmrEF和HFpEF患者中的应用是合理的。

对EMPEROR-Preserved和DELIVER两项试验进行荟萃分析,证实SGLT2i降低了心血管死亡或首次因心衰住院的复合终点事件风险20%。其中,心衰住院

通信作者:蔡琳 E-mail: cailinwm@163.com

风险降低了 26%。而心血管死亡风险未明显降低,很可能与 LVEF >40% ,尤其 HFpEF 患者群体存在显著异质性相关。另一项荟萃分析^[7]将 DAPA-HF 试验的 HFrEF 患者数据与 DELIVER 试验相结合,再次证实达格列净降低了因心血管原因导致的死亡风险 14% ,且

其疗效不受射血分数影响。

根据这两项试验结果,《2021 ESC 慢性心力衰竭诊断和治疗指南(2023 重点更新)》(简称 2023 年更新指南)^[1]推荐在 HFmrEF 和 HFpEF 患者中使用 SGLT2i(达格列净或恩格列净)(I A)(表 1)。

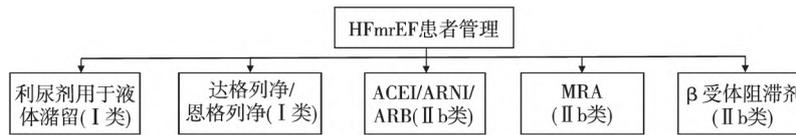
表 1 2023 年更新指南推荐更新的内容汇总

推荐	推荐等级	证据水平
推荐 HFmrEF 患者使用 SGLT2i(达格列净或恩格列净),以降低心衰住院或心血管死亡风险	I	A
推荐 HFpEF 患者使用 SGLT2i(达格列净或恩格列净),以降低心衰住院或心血管死亡风险	I	A
建议急性心衰住院患者出院前及出院后的前 6 周密切随访,启动强化策略并快速滴定到循证医学证据的心衰药物治疗剂量,以降低心衰再住院或死亡风险	I	B
推荐对 T2DM 合并慢性肾脏病患者使用 SGLT2i(达格列净或恩格列净),以降低心衰住院或心血管死亡风险	I	A
推荐对 T2DM 合并慢性肾脏病患者使用非奈利酮,以降低心衰住院或心血管死亡风险	I	A
推荐合并铁缺乏的有症状的 HFrEF 和 HFmrEF 患者补充静脉铁剂,以减轻心衰症状并提高生活质量	I	A
推荐对于合并铁缺乏的有症状的 HFrEF 和 HFmrEF 患者,补充静脉铁剂可考虑选择羧基麦芽糖酐铁或异麦芽糖酐铁,以降低心衰住院风险	II a	A

1.2 HFmrEF 和 HFpEF 患者管理推荐更新

2023 年更新指南^[1]更新了 HFmrEF 和 HFpEF 患者的管理推荐。HFmrEF 的推荐与 HFrEF 基本一致,提示 HFmrEF 治疗与 HFrEF 治疗相似(图 1)。在 HFpEF 患者的管理路径中血管紧张素受体脑啡肽酶

抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)以及螺内酯并未列出,这是因为在 2021 年版指南中已推荐(图 2)。



注: ACEI 血管紧张素转化酶抑制剂。

图 1 HFmrEF 患者管理

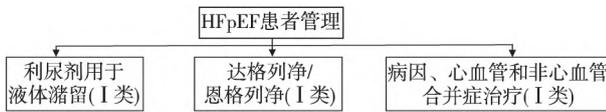


图 2 HFpEF 患者管理

自 DAPA-HF 和 EMPEROR-Reduced 试验后, SGLT2i 已被 2022 年版 AHA/ACC/HFSA 和 2021 年版 ESC 心衰指南推荐为 I 类药物,成为 HFrEF 药物治疗“新四联”之一。EMPEROR-Preserved 和 DELIVER 试验后,ESC 指南更新增加 SGLT2i 在 HFmrEF 和 HFpEF 中的 I 类推荐。至此, SGLT2i 推荐扩展至心衰管理全程,成为贯穿各类心衰治疗的药物。

结合 2021 年版指南和 2023 年更新指南,临床确诊为慢性心衰的患者,药物治疗策略应首先考虑:心衰病因、诱因和合并症治疗,利尿剂(有水钠潴留和容量超负荷患者 I c), SGLT2i(I a)^[1-2]。然后,再根据心衰射血分数分类使用其他药物治疗:(1) HFrEF 患者使用 ACEI/ARB/ARNI(I a)、β 受体阻滞剂(I a)、醛固酮受体拮抗剂(I a)、伊伐布雷定、维立西呱和地

高辛等;(2) HFmrEF 患者除利尿剂和 SGLT2i 外,还可采用治疗 HFrEF 的药物(II b);(3) HFpEF 患者使用利尿剂和 SGLT2i,以及针对病因、心血管及非心血管合并症的治疗(I)。

2 更新要点二:急性心衰治疗策略

2021 年版指南强调了因急性心衰发作入院患者出院前和出院后早期评估的重要性,基于新发布的两项大型试验 COACH 和 STRONG-HF 2023 年更新指南更新了有关急性心衰患者强化护理治疗策略的推荐。

COACH 试验(5 452 例) 整群随机研究了医务人员在急诊室采用风险分层工具(EHMRC30-ST 评分)对急性心衰患者进行风险评估,根据低、中、高风险患者进行分层管理,在 30 d 随访期间接受标准化门诊护理。结果提示在急性心衰患者中采用标准化过渡治疗可降低 30 d 全因死亡或因心血管住院风险 12%^[8]。

STRONG-HF 试验^[9](1 078 例) 随机对照研究了急性心衰住院患者在出院前和出院后的早期随访中,开始口服药物治疗并达到最佳剂量的安全性和有效

性。高强度护理组入组后即开始应用 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂和 MRA,并快速剂量递增,于出院前 48 h 内接受首次药物滴定(至目标剂量至少一半);出院后 2 周内尝试增加滴定剂量至目标剂量。结果表明,6 周时高强度护理组患者最终达到目标剂量的比率显著高于常规护理组。随访至 180 d 时,高强度护理组主要复合终点事件(心衰再入院或全因死亡)发生率降低 34%,HFrEF 或 HFpEF 患者均可获益,提示出院早期密切随访和服用指南推荐相关药物快速达目标剂量有助于降低心衰再住院或死亡的风险。

基于 STRONG-HF 试验结果,2023 年更新指南^[11]建议在急性心衰患者出院后的前 6 周内进行强化标准药物治疗和快速滴定,并密切随访(表 1)。现实情况是,心衰患者出院后往往不规范用药,导致心衰反复发作,病情不断恶化。心衰患者的管理和自我管理可改善患者的生活质量和预后。2023 年更新指南提出了急性心衰患者早期标准化药物强化治疗的新理念和策略,这对心衰管理提出了新的要求,意义重大。

3 更新要点三:并发症

3.1 慢性肾脏病与糖尿病

2021 年版指南中对糖尿病患者预防心衰给出了相应推荐。基于前期已有研究证实 ARB 可预防糖尿病肾病患者发生心衰事件。“肾脏疾病·改善全球预后(KDIGO)”与美国糖尿病学会发布的《糖尿病医学诊疗标准(2022)》均推荐在慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)、糖尿病、高血压以及白蛋白尿患者中应用 ACEI 或 ARB 治疗。2023 年更新指南^[11]为预防 CKD 和 T2DM 患者的心衰提供了两条新的建议,增加了 SGLT2i 和非奈利酮的推荐(表 1)。

3.1.1 SGLT2i 相关试验

基于 DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY 试验,以及 DAPA-CKD、EMPA-KIDNEY、CREDESCENCE 和 SCORED 四项试验的荟萃分析,证实了 SGLT2i 在心肾保护方面的价值,并揭示了其在糖尿病和非糖尿病患者中的广泛适用性。

DAPA-CKD 随机双盲试验纳入 21 个国家 386 个中心的 4 304 例 CKD 患者,患者为 CKD 2~4 期和尿白蛋白排泄升高[尿白蛋白/肌酐比值 ≥ 200 mg/g,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR) 25~75 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),糖尿病和非糖尿病],其中 11% 既往有心衰病史。中位随访时间 2.4 年,在接受最大耐受剂量的 RAAS 阻断剂治疗基础上,达格列净降低一级终点事件(eGFR 水平降幅持续 $\geq 50\%$ 、终末期肾病、肾脏相关或心血管死亡等)风险 39%,降低心血管终点事件(心衰住院或心血管死

亡等)发生率 29%^[10]。

EMPA-KIDNEY 试验^[11]纳入了范围更广的 CKD 患者[包括 eGFR 20~45 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)(即使无白蛋白尿),或 eGFR 45~90 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)且尿白蛋白/肌酐比值 ≥ 200 mg/g] 6 609 例患者随机分至恩格列净组或安慰剂组,其中 10% 既往有心衰病史,中位随访时间 2.0 年,恩格列净可降低肾病进展或心血管死亡的主要复合终点事件风险 28%。

近期荟萃分析纳入了 DAPA-CKD、EMPA-KIDNEY、CREDESCENCE 和 SCORED 试验,药物涵盖达格列净、恩格列净、卡格列净和索格列净。当同时纳入心衰和 CKD 试验时,无论是否有糖尿病史,心衰住院率的降低和心血管死亡的减少都是相似的(T2DM 患者 HR=0.77;非 T2DM 患者 HR=0.79)。然而,当只纳入 CKD 试验时,T2DM 患者心衰住院率和心血管死亡的 HR 为 0.74;非 T2DM 患者的 HR 为 0.95,非糖尿病患者的结果并不显著。基于这些结果,SGLT2i 被推荐用于 CKD 和 T2DM 患者,以降低心衰住院或心血管死亡的风险^[12]。

3.1.2 非奈利酮相关试验

非奈利酮作为一种新型的高选择性非甾体类 MRA,减少了传统甾体类 MRA 导致的不良事件(血钾水平升高、男性乳房发育和女性月经紊乱等),根据 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 试验以及对这两项研究的汇总分析,证实非奈利酮可延缓 T2DM 患者的肾病进展,且兼具降低心血管事件风险的作用。

FIDELIO-DKD 试验纳入全球 48 个国家 5 734 例伴有 CKD 的 T2DM 患者[其尿白蛋白/肌酐比值为 30~300 mg/g,eGFR 为 25~60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),且伴有糖尿病视网膜病变,或尿白蛋白/肌酐比值为 300~5 000 mg/g 且 eGFR 为 25~75 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)]随机分为非奈利酮组和安慰剂组。患者同时接受降糖和最大耐受剂量的 RAAS 阻断剂治疗,其中 7.7% 有心衰病史。中位随访时间 2.6 年,结果显示,非奈利酮显著降低肾脏复合终点事件风险 18%,显著降低复合心血管事件风险(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心衰住院) 14%。非奈利酮对心血管和复合肾脏结局(包括心衰住院)的影响不依赖于既往心衰病史^[13]。

FIGARO-DKD 试验纳入来自全球 47 个国家 7 437 例伴有 CKD 的 T2DM 患者,患者存在持续中度升高的白蛋白尿(尿白蛋白/肌酐比值 30~300 mg/g)且 eGFR 25~90 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)(即 CKD 2~4 期);或持续严重升高的白蛋白尿(尿白蛋白/肌酐比值 300~5 000 mg/g)且 eGFR > 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)

(即 1 期或 2 期 CKD)。随机分为非奈利酮组和安慰剂组,其中 7.8% 患者基线水平存在心衰,中位随访时间 3.4 年。结果显示,在标准治疗基础上,非奈利酮显著降低心血管事件(心血管死亡及首次因心衰住院)风险 13%,降低心衰住院风险 29%^[14]。

将 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 两项试验的 13 026 例糖尿病肾病患者根据预先指定的个体患者水平进行汇总分析,中位随访时间 3.0 年,非奈利酮可降低复合心血管结局事件(包括心血管死亡、非致命性卒中、非致命性心肌梗死以及心衰住院)风险 14%,降低单纯心衰住院风险 22%^[15]。因此,在 2023 年更新指南^[1]中,非奈利酮被推荐用于预防 CKD 合并 T2DM 患者的因心衰住院(表 1)。

3.2 铁缺乏

铁缺乏和贫血在心衰患者中普遍存在,与活动能力下降、反复因心衰住院和心血管死亡及全因死亡均独立相关。目前,铁剂有口服及静脉注射等不同剂型,之前临床试验显示口服铁剂并未改善慢性心衰患者的症状及预后^[16-17],而 IRONMAN 试验^[18]为静脉铁剂治疗慢性心衰提供了强有力的依据。

IRONMAN 试验^[18]在英国的 70 家医院进行,纳入 1 137 例心衰、LVEF \leq 45%、转铁蛋白饱和度 $<$ 20%或血清铁蛋白 $<$ 100 μ g/L 的患者,随机分配至静脉注射异麦芽糖酐铁组或常规治疗组。该试验中 14% 患者在心衰住院期间入组,18% 患者既往 6 个月内有心衰住院史。中位随访时间 2.7 年,达到主要终点事件(包括首次和复发的总的因心衰住院以及心血管死亡在内的复合终点事件)的比率为 82%^[18]。这些结果与 AFFIRM-AHF 试验类似^[19]。

Graham 等^[20]的荟萃分析研究共纳入 10 项试验(共 3 373 例患者),结果显示静脉补充铁剂治疗可降低心衰总体的住院和心血管死亡的复合终点事件发生率 25%,并降低首次因心衰住院或心血管死亡的风险 28%,其他荟萃分析^[21-23]也得出了类似结论。在 PIVOTAL 试验中,患者合并终末期肾病行透析治疗,与低剂量方案相比,高剂量静脉铁剂可减少首次和复发心衰事件^[24-25]。

基于以上试验和荟萃分析,静脉补充铁剂可改善患者的生活质量,并降低因缺铁和 HFrEF 导致的住院率。相较于 2021 年版指南,2023 年更新指南^[1]对心衰患者的静注补铁推荐等级进行了升级(表 1),进一步提升了对于心衰患者铁缺乏和贫血的关注。

羧基麦芽糖酐铁和异麦芽糖酐铁都极少发生输注严重不良反应。在肾功能正常的患者中,输注羧基麦芽糖酐铁后可能发生暂时性低磷血症,异麦芽糖酐

铁很少发生此类副作用,2023 年更新指南^[1]由此对这两种静脉补充铁剂进行了推荐(表 1)。

综上所述,基于新的循证医学证据,2023 年更新指南进行了相关更新,主要涉及 SGLT2i、非奈利酮、静脉铁剂的使用和强化护理策略的推荐,临床医生需根据指南更新为心衰患者选择最佳治疗和管理策略。随着对心衰发生机制的不断深入了解,药物和治疗策略的不断进步,心衰治疗前景广阔,值得期待。

参考文献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J* 2023, 44(37):3627-3639.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [3] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med* 2021, 385(16):1451-1461.
- [4] Solomon SD, McMurray JJV, 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.
- [5] Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial[J]. *Eur J Heart Fail* 2021, 23(7):1217-1225.
- [6] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial[J]. *JACC Heart Fail* 2022, 10(3):184-197.
- [7] Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER[J]. *Nat Med* 2022, 28(9):1956-1964.
- [8] Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, et al. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes[J]. *N Engl J Med* 2023, 388(13):22-32.
- [9] Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367):1938-1952.
- [10] Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med* 2020, 383(15):1436-1446.
- [11] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med* 2023, 388(2):117-127.
- [12] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials[J]. *Lancet*, 2022, 400(10365):1788-1801.
- [13] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2219-2229.
- [14] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263.
- [15] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J* 2022, 43(6):474-484.
- [16] Silverberg DS, Iaina A, Schwartz D, et al. Intravenous iron in heart failure:

- beyond targeting anemia[J]. *Curr Heart Fail Rep* 2011 8(1): 14-21.
- [17] Bailie GR. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications[J]. *Arzneimittelforschung* 2010 60(6a): 386-398.
- [18] Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet* 2022 400(10369): 2199-2209.
- [19] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet* 2020 396(10266): 1895-1904.
- [20] Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023 25(4): 528-537.
- [21] Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail* 2023 10(2): 1473-1480.
- [22] Vukadinovic D, Abidin A, Emrich I, et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol* 2023 112(7): 954-966.
- [23] Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail* 2023 25(7): 1080-1090.
- [24] Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *N Engl J Med* 2019 380(5): 447-458.
- [25] Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, et al. Heart failure hospitalization in adults receiving hemodialysis and the effect of intravenous iron therapy[J]. *JACC Heart Fail* 2021 9(7): 518-527.

收稿日期: 2023-12-15

(上接第 73 页)

- [27] Su ZD, Li CQ, Wang HW, et al. Inhibition of Drp1-dependent mitochondrial fission by Mdivi-1 alleviates atherosclerosis through the modulation of M1 polarization[J]. *J Transl Med* 2023 21(1): 427.
- [28] Mushenkova NV, Bezsonov EE, Orekhova VA, et al. Recognition of oxidized lipids by macrophages and its role in atherosclerosis development[J]. *Biomedicines* 2021 9(8): 915.
- [29] Xu Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Activation of CD137 signaling promotes macrophage apoptosis dependent on p38 MAPK pathway-mediated mitochondrial fission[J]. *Int J Biochem Cell Biol* 2021 136: 106003.
- [30] Wang Y, Subramanian M, Yurdagul A, et al. Mitochondrial fission promotes the continued clearance of apoptotic cells by macrophages[J]. *Cell* 2017 171(2): 331-345. e22.
- [31] Xu T, Dong Q, Luo Y, et al. Porphyromonas gingivalis infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells[J]. *Int J Oral Sci* 2021 13(1): 28.
- [32] Rogers MA, Hutcheson JD, Okui T, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition reduces hepatic PCSK9 secretion[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): 2340-2353.
- [33] Fang Y, Zhu Y, Wu Y, et al. Protective effects of mitochondrial fission inhibition on ox-LDL induced VSMC foaming via metabolic reprogramming[J]. *Front Pharmacol* 2022 13: 970151.
- [34] Bordt EA, Clerc P, Roelofs BA, et al. The putative Drp1 inhibitor mdivi-1 is a reversible mitochondrial complex I inhibitor that modulates reactive oxygen species[J]. *Dev Cell* 2017 40(6): 583-594. e6.
- [35] Aishwarya R, Alam S, Abdullah CS, et al. Pleiotropic effects of mdivi-1 in altering mitochondrial dynamics, respiration, and autophagy in cardiomyocytes[J]. *Redox Biol* 2020 36: 101660.
- [36] Tong W, Leng L, Wang Y, et al. Buyang huanwu decoction inhibits diabetes-accelerated atherosclerosis via reduction of AMPK-Drp1-mitochondrial fission axis[J]. *J Ethnopharmacol* 2023 312: 116432.
- [37] Chen CC, Li HY, Leu YL, et al. Corylin inhibits vascular cell inflammation, proliferation and migration and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Antioxidants(Basel)* 2020 9(4): 275.
- [38] Zhu Y, Li M, Lu Y, et al. Ilexgenin A inhibits mitochondrial fission and promote Drp1 degradation by Nrf2-induced PSMB5 in endothelial cells[J]. *Drug Dev Res* 2019 80(4): 481-489.
- [39] Chen WR, Zhou YJ, Sha Y, et al. Melatonin attenuates vascular calcification by inhibiting mitochondria fission via an AMPK/Drp1 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med* 2020 24(11): 6043-6054.
- [40] Hua J, Gao Z, Zhong S, et al. C1SD1 protects against atherosclerosis by suppressing lipid accumulation and inflammation via mediating Drp1[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2021 577: 80-88.

收稿日期: 2023-07-14