

· 综 述 ·

增龄与心力衰竭的研究进展

赵阳¹, 商鲁翔², 汤宝鹏^{1*}

(¹ 新疆医科大学第一附属医院起搏电生理科·新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 乌鲁木齐 830054;² 山东第一医科大学第一附属医院·山东省千佛山医院心内科, 济南 250014)

【摘 要】 心力衰竭(简称心衰)发病率及患病率随年龄增加而逐渐升高,研究显示增龄可独立于其他疾病造成心肌损伤,最终导致心衰发生。本文综述了增龄导致心脏的结构、功能及表型变化,着重叙述了增龄导致心衰的机制研究进展,包括心肌细胞衰老、血管衰老、细胞外基质重塑、神经内分泌失衡及非编码 RNA 改变等,并介绍了几种针对增龄性心衰的新兴治疗措施。

【关键词】 衰老;心力衰竭;衰老心血管事件链;致病机制

【中图分类号】 R541.6⁺1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.08.130

Research progress in aging and heart failure

ZHAO Yang¹, SHANG Lu-Xiang², TANG Bao-Peng^{1*}

(¹Department of Pacing and Electrophysiology, Xinjiang Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; ²Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University·Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Ji'nan, 250014, China)

【Abstract】 The incidence and prevalence of heart failure (HF) gradually increase with age. Studies have shown that aging can cause myocardial injury independent of other diseases and eventually lead to HF. This article reviews structural, functional and phenotypic changes of heart caused by aging with emphasis on the research progress in the mechanism of HF caused by aging, including cardiomyocyte senescence, vascular senescence, extracellular matrix remodeling, neuroendocrine imbalance, and non-coding RNA changes. It also introduces several new therapeutic measures for aging-related HF.

【Key words】 aging; heart failure; aging cardiovascular continuum; pathogenic mechanism

This work was supported by National Key Research & Development Program of China (2016YFC0900905).

Corresponding author: TANG Bao-Peng, E-mail: tangbaopeng1111@163.com

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,其患病率持续升高,死亡率和再住院率居高不下,给社会和居民带来沉重负担,已成为重要的公共卫生问题^[1]。流行病学数据显示心衰发病率及患病率随年龄增加而逐渐升高,既往研究多认为其原因主要是随着增龄过程,高血压、糖尿病、心房颤动等传统心血管疾病危险因素及合并症对心肌产生长期损伤作用,从而诱发心衰^[2]。然而近年来研究显示,增龄,即衰老过程,可独立于其他慢性心血管疾病造成心肌病理损害,导致心脏结构、功能进行性下降,最终发展为终末期心脏病,并由此提出了衰老心血管事件链(aging cardiovascular continuum, ACC)^[3]。本文拟对近年来增龄与心衰

的研究进展作一综述。

1 ACC

ACC 是对传统心血管事件链(conventional cardiovascular continuum, CCC)的补充及对终末期心脏病的全面解释^[4]。CCC 主张心血管疾病是从危险因素开始,经过内皮损伤、动脉粥样硬化及斑块形成等一系列步骤发展到以心室扩张、心衰及死亡为主要特征的终末期心脏病,其核心是冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄而引起心肌缺血和心肌梗死^[3,4]。ACC 则认为血管衰老可导致主动脉扩张和硬化,最终发展为终末期心脏病,并且可引起高灌注器官微血管疾病,导致终末期脑病、肾病,发生

收稿日期: 2020-08-21; 接受日期: 2020-12-02

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC0900905)

通信作者: 汤宝鹏, E-mail: tangbaopeng1111@163.com

残疾甚至死亡^[5]。虽然两条心血管事件链开始阶段、病因及病理生理进展过程均不同,但慢性病理生理过程最终都会导致心衰发生。ACC 主要解释了老年患者在无冠心病情况下的心肌缺血,此类患者多伴有脑和肾微血管病变,合并脑血管疾病、认知障碍和肾功能衰竭^[3]。

2 衰老相关的心脏结构、功能及表型改变

增龄导致心功能进行性下降、心脏合并症发生,使左心室顺应性受损及僵硬增加,从而导致心脏舒张功能下降,其临床表型多为射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[6]。尽管 HFpEF 与射血分数降低心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的既往病史、临床特征及患者主观症状具有较大差异,但研究显示这两类患者住院期间的死亡率和远期预后均较差,提示临床医师也要重视 HFpEF 患者的管理和监测^[7]。

增龄导致心脏结构的微观变化主要为心肌细胞凋亡增加、心肌细胞肥大、细胞外基质重塑、蛋白质错误折叠并积累。大体结构变化主要为心肌质量增加、血管和瓣膜钙化、动脉壁增厚等^[8]。增龄导致心脏功能的变化主要为对 β 肾上腺素刺激的反应性减弱、活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加、神经激素失衡、动作电位持续时间延长、心肌细胞僵硬增加、心肌顺应性降低、充盈压增加等^[8]。

3 增龄导致心衰的机制

器官衰老的特征是正常生理功能的衰退。在衰老过程中,心肌细胞及心肌间质、其他非心肌细胞及心脏血管出现结构、功能及生物学特性的渐进性恶化。主要包括细胞衰老、线粒体代谢异常、DNA 损伤及 DNA 修复受损所导致的基因组不稳定性、端粒的持续缩短、基因表达的控制变化(如表观遗传和选择性剪接等)、蛋白质自稳功能障碍、氧化应激增强等,这些病理生理变化均在心衰发生、发展过程中起一定作用^[9]。

3.1 心肌细胞兴奋-收缩耦联障碍

兴奋-收缩耦联是心肌细胞电传导和机械传导的中介过程,是心肌细胞维持心脏正常收缩和舒张的必须功能。首先,衰老造成心肌细胞动作电位延长,在心电图表现为 QT 间期延长^[8]。动作电位 2 期延长导致心肌细胞胞浆内 Ca^{2+} 浓度增加,一方面为衰老的心肌提供正性肌力支持,另一方面导致

心肌细胞舒张功能受损、舒张时间延长^[10]。衰老还引起肌浆内质网钙离子-ATP 酶 2 活性降低,导致舒张期 Ca^{2+} 细胞内清除速率下降,从而加重心肌细胞舒张功能障碍^[11]。

3.2 心肌细胞线粒体功能障碍

心脏是高能量消耗器官,其有氧代谢高度依赖线粒体功能。心脏代谢的主要底物为长链脂肪酸,约提供了 70%~90% 的三磷酸腺苷,剩余三磷酸腺苷主要来自葡萄糖和乳酸^[12]。衰老造成心肌细胞脂肪酸代谢相关的线粒体呼吸蛋白和其他关键蛋白表达降低,葡萄糖代谢相关的蛋白表达水平增加^[13]。而老年人群常合并糖尿病等代谢异常疾病,出现胰岛素抵抗,导致心肌利用葡萄糖的能力降低,造成心肌细胞能量供应不足,加剧心肌细胞死亡^[14]。

正常心肌细胞处于氧化应激和抗氧化之间的动态平衡,而衰老心肌细胞出现二者明显失衡,从而导致心肌细胞破坏增加。随着增龄过程,线粒体会出现形态增大、功能障碍、呼吸链断裂及 DNA 损伤,造成 ROS 产生增加。此外发生功能障碍的线粒体对自噬具有抵抗力,造成细胞生理性自噬水平降低,也会导致 ROS 水平增加^[15]。过度产生的 ROS 可直接损伤心肌细胞,造成心肌细胞凋亡、坏死和纤维替代增生,从而导致心衰发生^[16]。

3.3 心脏及外周血管衰老

随着衰老进程,心脏血管及外周血管均出现僵硬增加。其主要原因是动脉增厚和中膜胶原纤维沉积增加,动脉弹性蛋白断裂,继而衰老内皮细胞介导的血管舒张功能减弱和一氧化氮生物利用度降低,最终导致动脉粥样硬化斑块发生^[17]。随着年龄增加,外周动脉壁重塑、僵硬增加,脉搏波会更迅速地向下游动脉反射,并在心室舒张期开始之前返回,导致晚期收缩压升高、脉压差增加,从而加重后负荷^[18]。发生硬化的主动脉在舒张早期难以扩张,导致舒张压降低和脉压差增加,进一步降低了冠状动脉的灌注压及血流^[18]。而心脏内冠状动脉粥样硬化进一步导致下游毛细血管密度减少。因此,冠状动脉及外周动脉衰老共同破坏了需要增强收缩力以克服外周阻力增加的动脉-心室耦联,增加了心脏负荷,加剧了心肌细胞损伤,导致心室顺应性降低、结构重塑^[19]。

3.4 细胞外基质重塑

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是维持心肌细胞收缩功能的结构支撑,可将信号转导至心肌细胞、血管细胞和间质细胞,在维持心脏正常结构

和功能中发挥关键作用^[20]。随着增龄过程,长时间的心脏应激导致 ECM 发生渐进性重塑,主要特征是胶原蛋白数量、分布及理化特性的改变^[21]。心肌细胞周围的肌内膜层胶原增生,增加了心肌细胞舒张张力,阻碍心肌细胞的正常松弛^[22]。同时增龄促使成纤维细胞活化为肌成纤维细胞,在 ECM 中产生了更多的胶原纤维^[22]。衰老心肌的胶原周转率降低,胶原蛋白发生翻译后修饰,从而对降解具有抵抗力^[23]。整体而言,胶原纤维合成增加、降解减少,在 ECM 中积累增加,使心脏发生结构重构,诱发心衰。

3.5 神经内分泌调控失衡

心脏受中枢及外周神经内分泌系统调节,其中较为重要的调节机制是自主神经即交感神经、迷走神经的动态调控,及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 调控。随着年龄增长,交感神经出现过度激活表现,与迷走神经之间的动态平衡被打破^[24]。具体表现为儿茶酚胺浓度增加,激活 β 肾上腺素受体下游通路,通过蛋白激酶 A、L 型钙通道等途径破坏心肌细胞 Ca^{2+} 稳态,导致心肌细胞电稳定性降低及细胞损伤^[25]。此外,增龄导致的 RAAS 过度激活也在心肌舒张功能障碍中起重要作用,RAAS 激活后增加了血管紧张素 II 水平,通过激活下游血管紧张素 II 1 型受体、内皮素 1 等通路分子,使心肌纤维化及心肌细胞肥大,最终引起心衰^[26]。

3.6 非编码 RNA 改变

多种非编码 RNA,包括 miRNA、lncRNA、circRNA 等参与了增龄相关的心脏肥大、心肌重塑及心衰过程^[27]。研究显示衰老内皮细胞、心肌细胞中 miR-17-92 表达下降,而 miR-17-92 参与 ECM 产生与调节,其表达下调可促进转化生长因子 $\beta 1$ 表达,从而引起心脏纤维化,加重心室重构及心衰发生^[28]。相反,miR-21 在衰老心肌中表达增加,其通过激活成纤维细胞丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导心肌纤维化^[29,30]。伴随衰老进程,心肌细胞 miR-34a 表达增加,可抑制与细胞增殖和存活相关的细胞周期蛋白 D1 和 B 淋巴细胞瘤-2,导致心功能降低和心脏重塑。基础研究已显示,抑制 miR-34a 可减轻心脏纤维化、心脏重构和心肌细胞死亡^[31]。此外,也有研究显示许多 lncRNA 参与了增龄相关的心肌纤维化及细胞凋亡过程。这些与增龄相关的非编码 RNA 可能是改善增龄性心功能下降及心衰的重要治疗靶点,值得进一步探索研究^[32]。

4 增龄相关心衰的新兴治疗措施

4.1 新型药物治疗

如前所述,增龄过程中伴随着以交感神经和 RAAS 过度激活为主要表现的神经内分泌失衡,因此靶向 β 受体及 RAAS 阻断的药物理论上具有治疗增龄性心衰的效果。沙库巴曲缬沙坦是一种新型的神经内分泌抑制剂,具有血管紧张素 II 1 型受体阻断和脑啡肽酶抑制的双重作用^[33]。经典的 PARADIGM-HF 头对头临床试验结果显示,沙库巴曲缬沙坦替代依那普利可使 HFrEF 患者的心血管死亡或心衰再住院治疗的相对风险降低 20%^[34]。国内研究同样显示沙库巴曲缬沙坦相较于贝那普利能改善老年 HFrEF 患者左心功能和左心室重构^[35]。然而评估沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦单药治疗 HFpEF 患者心血管死亡及心衰再住院风险的 PARAGON-HF 试验结果显示,沙库巴曲缬沙坦较缬沙坦能够降低 13% 的主要复合终点事件,但差异无统计学意义 ($RR = 0.87, 95\% CI 0.75 \sim 1.01, P = 0.06$),亚组分析结果表明,在女性和低射血分数 (45%~57%) 人群中,沙库巴曲缬沙坦组患者的主要终点事件发生率显著下降^[36]。

4.2 线粒体移植

除产生能量外,线粒体还参与多种重要的细胞功能,如钙稳态、调控细胞凋亡、产生 ROS、铁硫蛋白的生物合成和组装、细胞增殖、调节代谢等^[37]。心衰时线粒体功能障碍既导致心肌细胞能量供应不足,又通过产生 ROS 等破坏心肌细胞结构,因此将自体健康细胞或干细胞产生的线粒体移植到病变心肌组织可能有助于维持心肌细胞存活。几项临床前研究分别从胸大肌中提取线粒体,注射到缺血/再灌注动物模型的心脏中,结果显示线粒体移植可减轻心肌细胞凋亡、减少梗死面积并降低肌酸激酶同工酶 MB 和肌钙蛋白 I 水平,但移植的线粒体仅能存活 4 周^[38,39]。波士顿儿童医院进行的一项探索性临床研究纳入 5 例心脏手术后出现缺血再灌注心肌功能障碍的儿童患者,从患者腹直肌中提取线粒体注射到受损心肌,结果显示 4 例 (80%) 受试者心室功能有所改善,成功脱离了体外膜肺氧合支持,随访中有 2 例患者因循环、呼吸衰竭等原因死亡^[40]。目前临床应用线粒体移植技术尚有许多挑战。首先值得研究的是要确保移植线粒体的数量、纯度、存活能力及具有功能活性,并尽量无创、高效地移植至病变组织;其次,最佳的注射线粒体靶数量值得探讨;

此外,由于患者自体健康的线粒体数量往往有限,异源线粒体移植的有效性也尚待评估^[37]。

4.3 生活方式干预

增龄过程伴随着低度的炎症反应,研究显示传统的地中海饮食和终止高血压膳食疗法饮食能减轻机体的炎症状态,对于心血管衰老具有保护作用^[41]。此外,限制热量摄入、补充充足的营养素,以及定期锻炼、减压和避免吸烟,也是减缓心血管衰老的有力工具^[42]。

5 总结与展望

综上所述,增龄本身即可造成心肌病理损害,引起心脏结构、功能进行性下降,导致心衰发生及发展。增龄性心衰的发病机制比较复杂,涉及多种病因和病理生理机制,各机制之间也存在相互影响,仍需进一步深入探索具体分子生物学机制。尽管目前标准化药物治疗和器械植入已经明显改善心衰患者预后,但仍需对发病机制进行深入研究,期待未来更多的治疗方式进一步降低患者不良预后风险。

【参考文献】

- [1] Ziaiean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(6): 368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
- [2] Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults[J]. Heart Fail Clin, 2017, 13(3): 417–426. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.
- [3] 张彩情, 洪华山. 衰老心血管事件链[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(10): 1180–1184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.10.029.
- Zhang CQ, Hong HS. The aging cardiovascular continuum[J]. Chin J Geriatr, 2019, 38(10): 1180–1184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.10.029.
- [4] Dzau VJ, Antman EM, Black HR, *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease)[J]. Circulation, 2006, 114(25): 2850–2870. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.106.655688.
- [5] O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective[J]. Am Coll Cardiol, 2007, 50(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.050.
- [6] Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, *et al.* Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study[J]. Am J Cardiol, 2001, 87(4): 413–419. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01393-x.

- [7] 周浩斌, 色珍, 白煜佳, 等. 射血分数减低和非射血分数减低心力衰竭患者的临床特征和预后[J]. 中华心力衰竭和心脏病杂志, 2018, 2(2): 65–70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.06.001.
- Zhou HB, Se Z, Bai YJ, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure and reduced *versus* non-reduced ejection fraction[J]. Chin J Heart Fail Cardiomyopathy, 2018, 2(2): 65–70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.06.001.
- [8] Cannata A, Merlo M, Artico J, *et al.* Cardiovascular aging: the unveiled enigma from bench to bedside[J]. Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018, 19(10): 517–526. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000694.
- [9] Florio MC, Magenta A, Beji S, *et al.* Aging, microRNAs, and heart failure[J]. Curr Prob Cardiol, 2018, 45(2): 100406. DOI: 10.1016/j.epecardiol.2018.12.003.
- [10] Janczewski AM, Spurgeon HA, Lakatta EG. Action potential prolongation in cardiac myocytes of old rats is an adaptation to sustain youthful intracellular Ca^{2+} regulation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2002, 34(6): 641–648. DOI: 10.1006/jmcc.2002.2004.
- [11] Babušíková E, Lehotský J, Dobrota D, *et al.* Age-associated changes in Ca^{2+} -ATPase and oxidative damage in sarcoplasmic reticulum of rat heart[J]. Physiol Res, 2012, 61(5): 453–460. DOI: 10.33549/physiolres.932320.
- [12] Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production[J]. Circ Res, 2013, 113(6): 709–724. DOI: 10.1161/circresaha.113.300376.
- [13] Dai DF, Karunadharma PP, Chiao YA, *et al.* Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart[J]. Aging Cell, 2014, 13(3): 529–539. DOI: 10.1111/accel.12203.
- [14] Thai PN, Seidlmayer LK, Miller C, *et al.* Mitochondrial quality control in aging and heart failure: influence of ketone bodies and mitofusin-stabilizing peptides[J]. Front Physiol, 2019, 10: 382. DOI: 10.3389/fphys.2019.00382.
- [15] Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging[J]. Mol Cell, 2016, 61(5): 654–666. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.028.
- [16] Martín-Fernández B, Gredilla R. Mitochondria and oxidative stress in heart aging[J]. Age (Dordr), 2016, 38(4): 225–238. DOI: 10.1007/s11357-016-9933-y.
- [17] Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2012, 8(1): 143–164. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.08.011.
- [18] Singam NSV, Fine C, Fleg JL. Cardiac changes associated with vascular aging[J]. Clin Cardiol, 2020, 43(2): 92–98. DOI: 10.1002/cle.23313.
- [19] Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, *et al.* Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review[J]. Cardiovasc Ther, 2019, 2019: 8295054. DOI: 10.1155/2019/8295054.

- [20] Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and non-ischemic heart failure[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117–146. DOI: 10.1161/circresaha.119.311148.
- [21] Rienks M, Papageorgiou AP, Frangogiannis NG, *et al.* Myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse entity[J]. *Circ Res*, 2014, 114(5): 872–888. DOI: 10.1161/circresaha.114.302533.
- [22] Horn MA. Cardiac physiology of aging: extracellular considerations[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(3): 1069–1121. DOI: 10.1002/cphy.c140063.
- [23] Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, *et al.* Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin[J]. *Circulation*, 2015, 131(14): 1247–1259. DOI: 10.1161/circulationaha.114.013215.
- [24] Santulli G, Iaccarino G. Adrenergic signaling in heart failure and cardiovascular aging[J]. *Maturitas*, 2016, 93: 65–72. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.03.022.
- [25] Janczewski AM, Lakatta EG. Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} cycling in systolic and diastolic heart failure associated with aging[J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(5): 431–445. DOI: 10.1007/s10741-010-9167-5.
- [26] Benigni A, Corna D, Zoja C, *et al.* Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(3): 524–530. DOI: 10.1172/jci36703.
- [27] Li Y, Liang Y, Zhu Y, *et al.* Noncoding RNAs in cardiac hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(6): 439–449. DOI: 10.1007/s12265-018-9797-x.
- [28] Florio MC, Magenta A, Beji S, *et al.* Aging, microRNAs, and heart failure[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2018, 45(12): 100406. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.12.003.
- [29] Gupta SK, Itagaki R, Zheng X, *et al.* miR-21 promotes fibrosis in an acute cardiac allograft transplantation model[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(2): 215–226. DOI: 10.1093/cvr/cvw030.
- [30] Zhang X, Azhar G, Wei JY. The expression of microRNA and microRNA clusters in the aging heart[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34688. DOI: 10.1371/journal.pone.0034688.
- [31] Yang Y, Cheng HW, Qiu Y, *et al.* MicroRNA-34a plays a key role in cardiac repair and regeneration following myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2015, 117(5): 450–459. DOI: 10.1161/circresaha.117.305962.
- [32] Yang Z, Jiang S, Shang J, *et al.* LncRNA: Shedding light on mechanisms and opportunities in fibrosis and aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 52: 17–31. DOI: 10.1016/j.arr.2019.04.001.
- [33] Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, *et al.* Highlights in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(6): 1105–1127. DOI: 10.1002/ehf2.12555.
- [34] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition *versus* enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [35] 徐海燕, 刘海浪, 谷阳, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年射血分数减低的慢性心力衰竭患者的疗效观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(5): 479–482. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.05.009.
- Xu HY, Liu HL, Gu Y, *et al.* Therapeutic effect of sacubitril/valsartan for elderly chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vess Dis*, 2020, 22(5): 479–482. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.05.009.
- [36] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [37] Roushander AM, Kuwahara Y, Roudkenar MH. Mitochondrial transplantation as a potential and novel master key for treatment of various incurable diseases[J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(2): 647–663. DOI: 10.1007/s10616-019-00302-9.
- [38] Kaza AK, Wamala I, Friehs I, *et al.* Myocardial rescue with autologous mitochondrial transplantation in a porcine model of ischemia/reperfusion[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(4): 934–943. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.077.
- [39] Masuzawa A, Black KM, Pacak CA, *et al.* Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(7): H966–982. DOI: 10.1152/ajpheart.00883.2012.
- [40] Emani SM, Piekarski BL, Harrild D, *et al.* Autologous mitochondrial transplantation for dysfunction after ischemia-reperfusion injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(1): 286–289. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.018.
- [41] Barzilai N, Cuervo AM, Austad S. Aging as a biological target for prevention and therapy[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1321–1322. DOI: 10.1001/jama.2018.9562.
- [42] Ciolac EG, Rodrigues da Silva JM, Vieira RP. Physical exercise as an immunomodulator of chronic diseases in aging[J]. *J Phys Act Health*, 2020, 17(6): 662–672. DOI: 10.1123/jpah.2019-0237.

(编辑: 连学飞)