

项目来源与编号：

## 肠道菌群移植干预老年 HFpEF 患者的 随机对照临床研究

研究单位：空军军医大学第一附属医院

项目负责人：苏慧

联系电话：13609295016

承担科室：空军军医大学第一附属医院老年病科

联系人：周盛华

联系电话：13165763833

研究年限：2026 年 01 月 01 日- 2028 年 12 月 31 日

版本号：V2.0

版本日期：2025 年 04 月 15 日

方 案 摘 要

项目名称	肠道菌群移植干预老年 HFpEF 患者的随机对照临床研究
研究目的	探索肠道菌群移植干预对老年 HFpEF 患者的作用及其机制，为老年 HFpEF 的防治提供线索。
研究设计	前瞻性、随机、安慰剂、对照临床研究
病例总数	50 人（试验组、对照组各 25 人）
病例选择	<p>入选标准：</p> <p>(1) 年龄<math>\geq 60</math> 岁；</p> <p>(2) 符合 HFpEF 诊断标准：</p> <p>1)具有 HFpEF 患者的流行病学和人群特征；</p> <p>2)存在心力衰竭症状和（或）体征；</p> <p>3)心脏影像学检查提示 LVEF<math>\geq 50\%</math>；</p> <p>4)窦性心律 BNP<math>\geq 35\text{pg/ml}</math> 和（或）NT-proBNP<math>\geq 125\text{pg/ml}</math>，房颤 BNP<math>\geq 105\text{pg/ml}</math> 和（或）NT-proBNP<math>\geq 365\text{pg/ml}</math>；</p> <p>5)下列条件至少满足其中一个：</p> <p>① LVMI<math>\geq 115\text{ g/m}^2</math>（男）或 <math>95\text{ g/m}^2</math>（女）；</p> <p>② LAVI<math>&gt; 34\text{ ml/m}^2</math>；</p> <p>③ 相对室壁厚度<math>&gt; 0.42</math>；或左室游离壁厚度<math>&gt; 12\text{mm}</math>；</p> <p>④ 室间隔 <math>e' &lt; 7\text{cm/s}</math>，或侧壁 <math>e' &lt; 10\text{cm/s}</math>，或平均 <math>E/e' \geq 14</math>；</p> <p>⑤ 三尖瓣反流速度<math>&gt; 2.8\text{m/s}</math>，或肺动脉收缩压<math>&gt; 35\text{mmHg}</math>；</p> <p>(3) 心功能 NYHA 分级 II 至 III 级；</p> <p>(4) 合并有高血压、糖尿病、肥胖等代谢性疾病；</p> <p>(5) 伴随有胃肠道症状；</p> <p>(6) 当前抗心衰治疗方案对患者耐受良好，且至少稳定执行 1 月；</p> <p>(7) 目前心衰病情稳定，没有急性加重；</p> <p>(8) 认知功能基本正常，可理解评估量表内容；</p> <p>(9) 可进行日常活动；</p> <p>(10) 理解临床试验的目的，自愿参加并签署知情同意书。</p>

	<p>排除标准：</p> <p>(1) 患者症状由非心脏疾病所致</p> <p>(2) 存在以下 FMT 禁忌症者：</p> <p>1) 各种原因导致伴有脓毒症、消化道活动性大出血、穿孔等肠道屏障严重受损的患者。</p> <p>2) 当前诊断为暴发性结肠炎或中毒性巨结肠者。</p> <p>3) 因存在严重腹泻、显著纤维性肠腔狭窄、严重消化道出血、高流量肠痿等原因无法耐受 50%热卡需求的肠内营养者。</p> <p>4) 先天或获得性免疫缺陷病患者。</p> <p>5) 近期接受高风险免疫抑制或细胞毒性药物治疗者：例如利妥昔单抗、阿霉素或中高剂量类固醇激素（20 mg/d 泼尼松或更高剂量）持续应用 4 周以上。</p> <p>6) 严重免疫抑制者：中性粒细胞&lt;1 500/mm<sup>3</sup>。</p> <p>(3) 在入组前 6 个月内发生过心肌梗死，行冠脉搭桥手术或发生任何可能降低 LVEF 的事件(除非已确认 LVEF≥50%)；</p> <p>(4) 在入组前 6 个月内行心脏瓣膜置换手术；</p> <p>(5) 血压控制不佳 (SBP≥180mmHg 或 DBP≥100 mmHg)；</p> <p>(6) 目前急性失代偿性心衰需要治疗；</p> <p>(7) 静息心率超过 120 次/分，或并发恶性心律失常；</p> <p>(8) 显著冠状动脉病变需 PCI 再血管化治疗；</p> <p>(9) 严重肾功能不全（血肌酐&gt;442 μmol/L）或接受透析治疗；</p> <p>(10) 患有溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、慢性腹泻等消化道疾病；</p> <p>(11) 当前患有恶性肿瘤需要治疗的；</p> <p>(12) 当前并发急性病或慢性疾病急性加重；</p> <p>(13) 3 个月内参与过其他干预性研究或口服益生菌制剂者。</p>
治疗方案	<p>采用随机、安慰剂、对照研究方法，将符合纳入/排除标准的所有入组患者，按 1：1 比例随机分配至试验组和对照组。在原抗心衰药物治疗基础上，试验组患者接受同种异体 FMT 干预（移植前聚乙二醇或乳果糖清肠，口服胶囊，早、午餐后 1 小时内服用，一次 4 粒，连续</p>

	<p>6 天为一个疗程)，对照组患者给予原抗心衰药物治疗和安慰剂对照（服用聚乙二醇或乳果糖清肠，口服安慰剂胶囊，早、午餐后 1 小时内服用，一次 4 粒，连续 6 天为一个疗程）。分别在接受治疗前以及接受治疗的第 4、20 周，对患者进行随访评估。观察终点为治疗 20 周后。</p>
疗效评定	<p>疗效评定采用复合终点事件，符合以下任意一项且组间差异具有统计学意义者判定为有效：①主要结局指标：堪萨斯城心肌病生活质量问卷评分较基线值提高 5 分以上；②次要结局指标：NYHA 心功能分级降低一级及以上，或 NT-proBNP（或 BNP）较基线值下降<math>\geq 20\%</math>，或 6 分钟步行试验距离较基线值提高 5%以上。未达到上述任何一项标准者判定为无效。</p>
	<p>安全性评价指标：试验过程中全程监测患者全因死亡、心血管死亡、急性心血管事件、因慢性心衰急性加重需住院治疗及腹泻、腹胀、腹痛等肠道菌群移植潜在的不良反应等情况，并记录与本研究干预措施直接相关的不良事件发生率。</p>
统计方法	<p>主要终点指标和关键次要终点指标的评估用两组终点与基线的变化量进行比较，总体符合正态分布的计量资料采用 t 检验，总体不符合正态分布的计量资料采用非参数检验；计数资料（率）的比较用 X<sup>2</sup> 检验。有效性分析基于符合方案集，受试者在入选标准、接受治疗、主指标测量等方面对试验方案没有大的违反，依从性良好。安全性分析基于治疗集，包括所有至少接受 1 次研究药物治疗的患者。</p>
研究期限	<p>2026.01.01-2028.12.31</p>

## 一、研究背景

射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是以左室舒张功能障碍为核心、伴随全身多器官受累的临床综合征<sup>1</sup>, 占心衰病例的 50%以上, 具有高患病、高死亡及高经济负担的特点。患者多为老年群体, 常合并肥胖、糖尿病、高血压等慢性炎症相关疾病<sup>2,3</sup>, 病理机制复杂, 尚未阐明。HFpEF 的现有治疗以控制合并症为主, 缺乏特异性药物, SGLT2i、盐皮质激素拮抗剂等药物虽有一定疗效, 但存在泌尿系感染、肌少症加重、高钾血症等并发症限制其应用<sup>4-6</sup>, 临床亟需开发安全有效新疗法。HFpEF 患者全身慢性低度炎症显著, 肠道菌群紊乱伴多样性降低, 全身炎症和肠道菌群失调互为因果, 共同加剧心肌重塑和舒张功能障碍。我们前期临床研究结果表明, 在高龄 HFpEF 患者常规抗心衰治疗基础上, 给予酪酸梭菌三联活菌 12 周, 可显著改善心衰患者的症状和心脏功能, 提高躯体功能和生活质量, 提示重构肠道菌群可以作为 HFpEF 辅助治疗的有效策略。肠道菌群移植 (Fecal Microbial Transplantation, FMT) 在肥胖、高血压等代谢性疾病和心血管疾病治疗中展现出潜力。动物实验表明 FMT 可通过恢复肠道菌群平衡, 增加 SCFAs (如丁酸盐), 抑制 TMAO/TGF- $\beta$  通路, 减轻炎症, 抑制心肌纤维化, 改善心功能<sup>7-9</sup>。临床研究显示, 接受 FMT 干预 4 周后的 2 型糖尿病患者, 肠道菌群多样性、胰岛素抵抗、BMI、糖化血红蛋白及血糖得到显著的改善<sup>10</sup>。在严重肥胖和代谢综合征患者中, 每日补充低发酵纤维可

以通过差异调节特定菌群植入和肠内分泌轴来提高 FMT 后的胰岛素敏感性<sup>11</sup>。另有研究发现, FMT 可以改善肥胖 2 型糖尿病血脂及肝脏硬度<sup>12</sup>。在上述临床试验中均未出现与 FMT 相关的不良反应。

本课题首次开展 FMT 通过"肠-心轴"调控 HFpEF 的临床研究, 在常规抗心衰治疗基础上联合同种异体 FMT 或自体 FMT, 评估其对老年 HFpEF 患者心功能、机体炎症水平、生活质量及躯体功能的影响, 并探索其潜在机制。该研究有望突破现有药物局限, 规避传统药物的并发症风险。为 HFpEF 提供新的多系统交互理论和治疗策略, 提供一种多靶点干预方案, 填补临床实践中的关键空白。积累 FMT 在心衰领域的高级别循证证据, 促进菌群移植技术标准化及产业链延伸, 推动微生态治疗临床转化。若证实 FMT 可减少 HFpEF 再入院率, 将显著节约卫生经济成本, 降低医疗负担。为 HFpEF 从"心脏中心论"向"全身综合征"的诊疗范式转变提供微生物组学依据, 推动靶向肠道菌群的精准治疗策略发展。

## 二、研究目的

在抗心衰药物治疗基础上予以肠道菌群移植干预老年 HFpEF, 观察对患者心功能分级、生活质量、心脏舒张功能、心衰生物标志物、肠道屏障功能、炎症水平的作用, 以及对患者躯体功能、衰弱、肌少症、营养状况的影响; 探索肠道菌群移植对老年 HFpEF 患者的作用及其机制。

## 三、研究设计类型、原则与试验步骤

### 1、研究设计

研究设计类型: 采用随机、安慰剂对照研究。

随机分组方法: 采用区组随机的方法, 区组长度为 4, 区组内按 1:1 的比例分为试验组和对照组; 用 SPSS 23 产生随机码编表。

样本量计算：采用两独立样本均数比较的 t 检验，检验效能 1- $\beta$  设为 0.90，检验水准  $\alpha$  设为 0.05，试验组干预后实际均数差值  $\mu_1=5.5$ ，对照组干预后实际均数差值  $\mu_2=-2.5$ ， $\delta=8$ ，取较大的标准差为  $\sigma_2=7.5$ ，两组例数相等。经 PASS 计算得  $N=40$ （试验组及对照组各 20 例），考虑试验中失访及试验后剔除，最终取  $N=50$ （试验组及对照组各 25 例）。

2、研究步骤

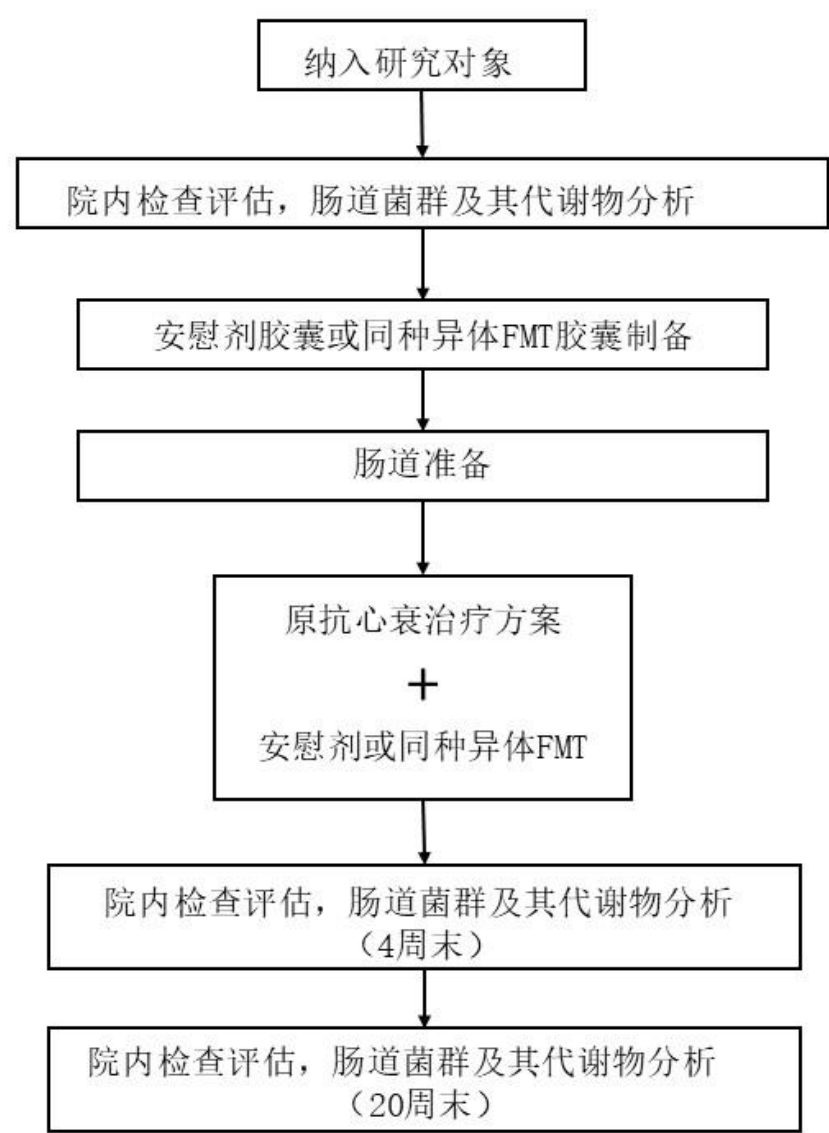


图 1 研究技术路线图

四、病例选择

## 1、入选标准:

- (1) 年龄 $\geq 60$ 岁;
- (2) 符合 HFpEF 诊断标准:
  - 1) 具有 HFpEF 患者的流行病学和人群特征;
  - 2) 存在心力衰竭症状和 (或) 体征;
  - 3) 心脏影像学检查提示 LVEF $\geq 50\%$ ;
  - 4) 窦性心律 BNP $\geq 35\text{pg/ml}$  和 (或) NT-proBNP $\geq 125\text{pg/ml}$ , 房颤 BNP $\geq 105\text{pg/ml}$  和 (或) NT-proBNP $\geq 365\text{pg/ml}$ ;
  - 5) 下列条件至少满足其中一个:
    - ① LVMI $\geq 115\text{ g/m}^2$  (男) 或  $95\text{ g/m}^2$  (女);
    - ② LAVI $> 34\text{ ml/m}^2$ ;
    - ③ 相对室壁厚度 $> 0.42$ ; 或左室游离壁厚度 $> 12\text{mm}$ ;
    - ④ 室间隔  $e' < 7\text{cm/s}$ , 或侧壁  $e' < 10\text{cm/s}$ , 或平均  $E/e' \geq 14$ ;
    - ⑤ 三尖瓣反流速度 $> 2.8\text{m/s}$ , 或肺动脉收缩压 $> 35\text{mmHg}$ ;
- (3) 心功能 NYHA 分级 II 至 III 级;
- (4) 合并有高血压、糖尿病、肥胖等代谢性疾病;
- (5) 伴随有胃肠道症状;
- (6) 当前抗心衰治疗方案对患者耐受良好, 且至少稳定执行 1 月;
- (7) 目前心衰病情稳定, 没有急性加重;
- (8) 认知功能基本正常, 可理解评估量表内容;
- (9) 可进行日常活动;
- (10) 理解临床试验的目的, 自愿参加并签署知情同意书。

## 2、排除标准:

- (1) 患者症状由非心脏疾病所致
- (2) 存在以下 FMT 禁忌症者:
  - 1) 各种原因导致伴有脓毒症、消化道活动性大出血、穿孔等肠道屏障严重受损的患者。
  - 2) 当前诊断为暴发性结肠炎或中毒性巨结肠者。



3) 因存在严重腹泻、显著纤维性肠腔狭窄、严重消化道出血、高流量肠痿等原因无法耐受 50%热卡需求的肠内营养者。

4) 先天或获得性免疫缺陷病患者。

5) 近期接受高风险免疫抑制或细胞毒性药物治疗者: 例如利妥昔单抗、阿霉素或中高剂量类固醇激素(20 mg/d 泼尼松或更高剂量)持续应用 4 周以上。

6) 严重免疫抑制者: 中性粒细胞 $<1\,500/\text{mm}^3$ 。

(3) 在入组前 6 个月内发生过心肌梗死, 行冠脉搭桥手术或发生任何可能降低 LVEF 的事件(除非已确认  $\text{LVEF} \geq 50\%$ );

(4) 在入组前 6 个月内行心脏瓣膜置换手术;

(5) 血压控制不佳 ( $\text{SBP} \geq 180\text{mmHg}$  或  $\text{DBP} \geq 100\text{ mmHg}$ );

(6) 目前急性失代偿性心衰需要治疗;

(7) 静息心率超过 120 次/分, 或并发恶性心律失常;

(8) 显著冠状动脉病变需 PCI 再血管化治疗;

(9) 严重肾功能不全(血肌酐 $>442\,\mu\text{mol/L}$ )或接受透析治疗;

(10) 患有溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、慢性腹泻等消化道疾病;

(11) 当前患有恶性肿瘤需要治疗的;

(12) 当前并发急性病或慢性疾病急性加重;

(13) 3 个月内参与过其他干预性研究或口服益生菌制剂者。

### 3、剔除标准:

(1) 资料不全等影响疗效或安全性判定者;

(2) 试验中合用影响原治疗方案疗效的药物者;

(3) 试验中进行影响原治疗方案疗效的手术或其他干预措施者。

### 4、终止研究标准

患者因各种原因拒绝继续参与研究; 随访期间患者出现严重心血管事件, 无法继续参与研究; 罹患其他严重疾病或发生意外事故致身

体严重受损或出现精神障碍，无法继续参与研究；出现与本研究干预措施相关的严重不良反应，无法继续参与研究。

## 五、研究方法与技术路线

### 1、研究用药名称和规格

肠道菌群移植胶囊由青岛海尔生物科技有限公司制备：

1)样本采集：成功入组并签署知情同意书的供体，每次采集的粪便应收集到在特定的一次性容器中，低温保存 1h 内送到实验室内，完成制备；

2)样本信息登记：粪便检定，只有满足布里斯托大便分类法中第三型和第四型的便形，才能进行后续制备，样本称重后登记供体信息；

3)样本处理：按照样本质量以 1:5 的比例加注生理盐水后，放入粪菌处理仪中，通过操作粪菌处理仪，实现除臭、搅拌、过滤等功能；获得样本菌液。

4)胶囊制备：将粪菌处理仪过滤所得的菌液选在生物安全柜内进行灌装，离心获取沉淀物，之后加入与沉淀物 1:1 的冻干保存液，搅拌混合均匀，倒入培养皿中进行冻干处理，将冻干成品放入粉碎机中打碎成粉末，然后在生物安全柜内进行胶囊分装。

5)安慰剂胶囊制备：外观与 FMT 胶囊一致，内容物为淀粉。

### 2、治疗方案

招募 2026 年 01 月-2028 年 12 月来我院就诊西安地区老年 HFpEF 患者，采用随机、安慰剂、对照研究方法，将符合纳入/排除标准的所有入组患者，按 1：1 比例随机分配至试验组和对照组。在原抗心衰药物治疗基础上，试验组患者接受同种异体 FMT 干预（移植前聚乙二醇或乳果糖清肠，口服胶囊，早、午餐后 1 小时内服用，一次 4 粒，连续 6 天），对照组患者给予原抗心衰药物治疗和安慰剂对照（服用聚乙二醇或乳果糖清肠，口服安慰剂胶囊，早、午餐后 1 小时内服

用，一次 4 粒，连续 6 天）。分别在接受治疗前以及接受治疗的第 4、20 周，对患者进行随访评估。观察终点为治疗 20 周后。

### 3、合并用药

随访期间，在 HFpEF 病情稳定的情况下，原抗心衰药物治疗方案不要随意调整，避免使用抗生素等其他药物，确需使用请提前与研究者联系，并在病例报告表上登记。因急性事件服用了其他药物，在病例报告表上登记。

## 六、观察项目与检测时点

分别在接受治疗前以及接受治疗的第 4、20 周，对患者进行全面评估，评估内容包括：①主要结局指标：堪萨斯城心肌病生活质量问卷评分；②次要结局指标：NYHA 心功能分级、6 分钟步行距离、血清 NT-proBNP 水平；③其他结局指标包括：明尼苏达心衰生活质量问卷评分、超声心动图指标（LAVI、LVMI、PASP、E/e' 等），血常规、血生化、血样本炎症指标（NLRP3、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1 等）、肠道菌群测序分析、肠道菌群代谢物（SCFAs、TMAO、胆汁酸、吲哚-3 丙酸盐、硫酸吲哚醇等）、肠道屏障功能检测（二胺氧化酶，D-乳酸，细菌内毒素），血管内皮细胞功能（NO）、人体成分分析、衰弱评估、肌少症评估（SARC-F 量表）、营养评估、躯体功能评估（BADL 量表）指标等。

## 七、疗效评定标准

疗效评定采用复合终点事件，符合以下任意一项且组间差异具有统计学意义者判定为有效：①主要结局指标：堪萨斯城心肌病生活质量问卷评分较基线值提高 5 分以上；②次要结局指标：NYHA 心功能分级降低一级及以上，或 NT-proBNP（或 BNP）较基线值下降 $\geq 20\%$ ，或 6 分钟步行试验距离较基线值提高 5%以上。未达到上述任何一项标准者判定为无效。

## 八、不良事件的观察

1、不良事件（AE）指受试者接受试验干预后出现的所有不良医学事件，可表现为症状体征、疾病或实验室检查异常，但不一定与试验用药有因果关系。严重不良事件（SAE）指受试者接受试验用药后出现死亡、危及生命、永久或严重的残疾或功能丧失、受试者需要住院治疗或延长住院时间等不良医学事件。

2、可能出现的严重不良事件：患者死亡、严重感染、心衰急性加重或发生心血管事件需住院治疗等。

3、不良事件的处理：

要求受试者及家属若发生不良事件及时与研究者的联系，并及时就近就医，若条件允许直接来我院进行救治。不良事件详细记录在病理报告表中，判断是否与本研究的干预措施直接相关。

发生严重不良事件后，研究者在获知 24 小时内上报伦理委员会，在随访核实后递交不良事件详情书面报告。

## 九、研究的质量控制与质量保证

研究开始前对研究人员进行培训，所有人员严格按照试验方案进行操作；研究者定期通过电话、微信等进行随访，降低患者失访率；数据的记录要及时、直接、准确、清楚，签名并注明日期；要经常自查数据记录的准确性、完整性；电子数据采用双人录入。

## 十、统计学处理

使用 PASS15 计算样本量，使用 EXCEL2019 录入原始数据，建立数据集，使用 SPSS23 对符合方案集，安全性分析集进行统计分析。

符合方案集（per protocol set, PPS）指在入选标准、接受治疗、主指标测量等方面对试验方案没有大的违反，依从性良好的受试者得出

的数据集。安全性分析集 (Security Analysis Set, SS) 包括所有经过随机化分组、接受过一次或以上药物治疗的受试者。

主要终点指标和关键次要终点指标的评估用两组终点与基线的变化量进行比较，总体符合正态分布的计量资料采用 t 检验，总体不符合正态分布的计量资料采用非参数检验；计数资料（率）的比较用 X<sup>2</sup> 检验。有效性分析基于符合方案集，受试者在入选标准、接受治疗、主指标测量等方面对试验方案没有大的违反，依从性良好。

## 十一、临床研究的伦理学

临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。在研究开始之前，由伦理委员会批准该试验方案后方可实施临床研究。每一位受试者入选本研究前，研究者有责任向受试者或其法定代理人完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的受益及风险，并签署书面知情同意书，应让受试者了解他们有权随时退出本研究，知情同意中应作为临床研究文件保留备查。研究过程中将保护受试者的个人隐私与数据机密性。

## 十二、研究进度

2026.01.01 – 2026.03.30：制定随机分组方案，临床预试验

2026.04.01 – 2028.03.31：试验干预实施，HFpEF 患者临床数据收集

2028.04.01 – 2028.06.31：数据分析处理

2028.07.01 – 2028.12.31：撰写结题报告，将研究成果在学术期刊发表或学术会议上交流，推动成果的临床应用和推广。

## 十三、参考文献

1. McDonagh, T. A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R. S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Crespo-Leiro, M. G.; Farmakis, D.; Gilard, M.; Heymans, S.; Hoes, A. W.; Jaarsma, T.; Jankowska, E. A.; Lainscak, M.; Lam, C. S. P.; Lyon, A. R.; McMurray, J. J. V.; Mebazaa, A.; Mindham, R.;

- Muneretto, C.; Francesco Piepoli, M.; Price, S.; Rosano, G. M. C.; Ruschitzka, F.; Kathrine Skibelund, A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* **2021**, *42* (36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
2. Hamo, C. E.; DeJong, C.; Hartshorne-Evans, N.; Lund, L. H.; Shah, S. J.; Solomon, S.; Lam, C. S. P. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nature Reviews Disease Primers* **2024**, *10* (1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00540-y>.
  3. Joseph, P.; Dokainish, H.; McCready, T.; Budaj, A.; Roy, A.; Ertl, G.; Gomez-Mesa, J. E.; Leong, D.; Ezekowitz, J.; Hage, C.; Lanus, F.; Maggioni, A. P.; Sliwa, K.; Zhu, J.; Rouleau, J.; Balasubramanian, K.; Yusuf, S.; G-CHF Investigators. A Multinational Registry to Study the Characteristics and Outcomes of Heart Failure Patients: The Global Congestive Heart Failure (G-CHF) Registry. *Am. Heart J.* 2020, *227*, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.002>.
  4. Nassif, M. E.; Windsor, S. L.; Borlaug, B. A.; Kitzman, D. W.; Shah, S. J.; Tang, F.; Khariton, Y.; Malik, A. O.; Khumri, T.; Umpierrez, G.; Lamba, S.; Sharma, K.; Khan, S. S.; Chandra, L.; Gordon, R. A.; Ryan, J. J.; Chaudhry, S.-P.; Joseph, S. M.; Chow, C. H.; Kanwar, M. K.; Pursley, M.; Siraj, E. S.; Lewis, G. D.; Clemson, B. S.; Fong, M.; Kosiborod, M. N. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. *Nat Med* **2021**, *27* (11), 1954–1960. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>.
  5. Heidenreich, P. A.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Allen, L. A.; Byun, J. J.; Colvin, M. M.; Deswal, A.; Drazner, M. H.; Dunlay, S. M.; Evers, L. R.; Fang, J. C.; Fedson, S. E.; Fonarow, G. C.; Hayek, S. S.; Hernandez, A. F.; Khazanie, P.; Kittleson, M. M.; Lee, C. S.; Link, M. S.; Milano, C. A.; Nnacheta, L. C.; Sandhu, A. T.; Stevenson, L. W.; Vardeny, O.; Vest, A. R.; Yancy, C. W. 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. Am. Coll. Cardiol.* **2022**, *79* (17), e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
  6. Yang, M.; Henderson, A. D.; Talebi, A.; Atherton, J. J.; Chiang, C.-E.; Chopra, V.; Comin-Colet, J.; Kosiborod, M. N.; Kerr Saraiva, J. F.; Claggett, B. L.; Desai, A. S.; Kolkhof, P.; Viswanathan, P.; Lage, A.; Lam, C. S. P.; Senni, M.; Shah, S. J.; Rohwedder, K.; Voors, A. A.; Zannad, F.; Pitt, B.; Vaduganathan, M.; Jhund, P. S.; Solomon, S. D.; McMurray, J. J. V. Effect of Finerenone on the KCCQ in Patients With HFmrEF/HFpEF: A Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol* 2025, *85* (2), 120–136. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.09.023>.
  7. Luqman, A.; Hassan, A.; Ullah, M.; Naseem, S.; Ullah, M.; Zhang, L.; Din, A. U.; Ullah, K.; Ahmad, W.; Wang, G. Role of the Intestinal Microbiome and Its Therapeutic Intervention in

- Cardiovascular Disorder. *Front Immunol* **2024**, *15*, 1321395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1321395>.
8. Bonomo, R. R.; Cook, T. M.; Gavini, C. K.; White, C. R.; Jones, J. R.; Bovo, E.; Zima, A. V.; Brown, I. A.; Dugas, L. R.; Zakharian, E.; Aubert, G.; Alonzo, F.; Calcutt, N. A.; Mansuy-Aubert, V. Fecal Transplantation and Butyrate Improve Neuropathic Pain, Modify Immune Cell Profile, and Gene Expression in the PNS of Obese Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2020**, *117* (42), 26482–26493. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006065117>.
  9. Hatahet, J.; Cook, T. M.; Bonomo, R. R.; Elshareif, N.; Gavini, C. K.; White, C. R.; Jesse, J.; Mansuy-Aubert, V.; Aubert, G. Fecal Microbiome Transplantation and Tributyrin Improves Early Cardiac Dysfunction and Modifies the BCAA Metabolic Pathway in a Diet Induced Pre-HFpEF Mouse Model. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **2023**, *10*, 1105581. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1105581>.
  10. Wu Z, Zhang B, Chen F, Xia R, Zhu D, Chen B, Lin A, Zheng C, Hou D, Li X, Zhang S, Chen Y, Hou K. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jan 4;12:1089991. doi: 10.3389/fcimb.2022.1089991.
  11. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, Kao DH, Hotte N, Karmali S, Birch DW, Samarasinghe KK, Walter J, Madsen KL. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1272-1279. doi: 10.1038/s41591-021-01399-2.
  12. Ng SC, Xu Z, Mak JWY, Yang K, Liu Q, Zuo T, Tang W, Lau L, Lui RN, Wong SH, Tse YK, Li AYL, Cheung K, Ching JYL, Wong VWS, Kong APS, Ma RCW, Chow EYK, Wong SKH, Ho ICH, Chan PKS, Chan FKL. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomised controlled trial. *Gut.* 2022 Apr;71(4):716-723. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323617.