

真实世界中维立西呱联合“四联疗法”对射血分数降低型心力衰竭的疗效

陈琳¹ 邬保川¹ 吴少军² 王奕¹ 付毅蓓³ 刘晓丽² 顾蓉^{1,2}

¹南京中医药大学鼓楼临床医学院心内科(江苏南京 210008);²南京大学医学院附属南京鼓楼医院心内科(江苏南京 210008);³徐州医科大学附属南京鼓楼医院心内科(江苏南京 210008)

【摘要】 目的 评估维立西呱联合“新四联”药物治疗射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的临床疗效与安全性,并探讨其对不同基线特征患者左室逆重构(left ventricular reverse remodeling, LVRR)的影响。方法 连续纳入2022年6月至2024年3月于南京大学医学院附属鼓楼医院心内科接受维立西呱治疗的慢性心力衰竭患者87例作为观察组,并按年龄、性别及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)1:1匹配未使用维立西呱的87例患者作为对照组。采用倾向性评分匹配法进一步平衡混杂因素,最终各保留64例患者对结果加以验证。通过分析两组患者在基线和6个月随访期间超声心动图参数、肝肾功能、电解质水平以及血压的变化,评估维立西呱对HFrEF患者的疗效和安全性。主要疗效终点为患者发生LVRR。基于年龄、性别等基线特征展开亚组分析,并通过交互作用评估维立西呱的疗效异质性。结果 6个月治疗期间,维立西呱组患者的心脏结构和功能较对照组改善明显,左室舒张末期内径显著降低 $[-0.43(-1.00, -0.10) \text{ mm vs. } -0.22(-0.53, 0.02) \text{ mm}, P = 0.002]$ 、LVEF显著升高 $[8.45%(1.40\%, 16.50\%) \text{ vs. } 2.75%(0, 11.00\%), P = 0.002]$ 、发生LVRR的患者更多 $(46.4\% \text{ vs. } 27.4\%, P = 0.011)$,多因素logistic回归证实,联用维立西呱是LVRR的独立危险因素 $(OR = 2.54, 95\%CI: 1.29 \sim 5.01, P = 0.007)$,且逆转重构的效果不受特定基线特征的影响,在不同亚组间无显著异质性 $(P_{交互} > 0.05)$ 。在安全性方面,联用维立西呱不会对血压、肝肾功能以及电解质水平造成影响,但胃肠道反应的发生率增高 $(16.1\% \text{ vs. } 5.7\%, P < 0.001)$ 。结论 在四联疗法的基础上联用维立西呱可以在确保安全性的同时显著改善HFrEF患者的心脏功能并逆转其左心室重构。

【关键词】 维立西呱; 心力衰竭; 四联疗法; 左心室重构; 队列研究

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

Clinical efficacy of vericiguat in combination with "Quadruple Therapy" for patients with heart failure and reduced ejection fraction in real-world settings CHEN Lin*, WU Baochuan, WU Shaojun, WANG Yi, FU Yibei, LIU Xiaoli, GU Rong. *Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu, China

Corresponding author: GU Rong E-mail: gurong.nju@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of vericiguat combined with the new "Quadruple Therapy" for treating heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and to explore its impact on left ventricular reverse remodeling (LVRR) in patients with different baseline characteristics. **Methods** A total of 87 patients with chronic heart failure treated with vericiguat at the Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital from June 2022 to March 2024, were consecutively enrolled as the observation group. These patients were matched at 1:1 by age, sex, and left ventricular ejection fraction (LVEF) with 87 patients who received the standard quadruple therapy without vericiguat as the control group. Propensity score matching was used to further balance confounding factors, resulting in 64 patients in each group for final analysis. Changes in echocardiographic parameters, liver and kidney function, electrolyte levels, and blood pressure were analyzed at baseline and during the 6-month follow-up to assess the efficacy and safety of vericiguat. The primary efficacy endpoint was the occurrence of LVRR. Subgroup analyses were conducted based on baseline characteristics such as age and sex. Interaction analysis was utilized to evaluate the heterogeneity of vericiguat's efficacy. **Results** After 6 months of treatment,

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2025.09.016

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82300384);南京鼓楼医院青年培育基金资助项目(编号:2013-LCYJ-PY-34)

通信作者:顾蓉 E-mail: gurong.nju@163.com

the vericiguat group showed significant improvements in cardiac structure and function compared to the control group. The left ventricular end-diastolic diameter was significantly reduced [-0.43 ($-1.00, -0.10$) mm vs. -0.22 ($-0.53, 0.02$) mm, $P = 0.002$], and the LVEF was significantly increased [8.45% ($1.40\%, 16.50\%$) vs. 2.75% ($0, 11.00\%$), $P = 0.002$]. The percentage of patients in the vericiguat group who achieved LVRR was significantly larger than in the control group (46.4% vs. 27.4% , $P = 0.011$). Multivariate logistic regression revealed that the combination of vericiguat was an independent predictor of LVRR (Model 2: OR = 2.54, 95% CI: 1.29 ~ 5.01, $P = 0.007$). The reverse remodeling effect remained consistent across different subgroups and was not significantly influenced by specific baseline characteristics ($P_{\text{interaction}} > 0.05$). Vericiguat did not affect blood pressure, liver and kidney function, or electrolyte levels, achieving satisfactory safety, despite its significantly higher incidence of gastrointestinal reactions (16.1% vs. 5.7% , $P < 0.001$). **Conclusion** The addition of vericiguat to the quadruple therapy significantly improves cardiac function and promotes left ventricular reverse remodeling in HFrEF patients while maintaining a favorable safety profile.

【Key words】 vericiguat; heart failure; quadruple therapy; left ventricle reverse remodeling; cohort study

心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的严重和终末阶段,5年病死率高达50%^[1]。随着人口老龄化的加剧,到2030年,其全球患病率预计将增加46%^[2]。2021年,欧洲心力衰竭指南建议采用沙库巴曲缬沙坦(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、 β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)的四联治疗作为心衰的一线疗法,将指南指导的药物治疗(guideline-directed medical therapy, GDMT)从“金三角”转变为“新四联疗法”^[3-4]。而随着创新药物的研发上市和临床数据的不断完善,近年来国际指南均推荐多通路联合治疗以改善心衰患者的预后。

维立西呱是首款针对一氧化氮(nitric oxide, NO)-鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)-环鸟苷单磷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)细胞信号通路设计的抗心衰药物,能在直接激动sGC的同时增强其对NO的敏感性,双重提高cGMP水平从而发挥强大的抗炎和抗纤维化作用^[5]。在三期随机对照试验VICTORIA研究中,维立西呱已经被证实可显著改善射血分数降低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的预后^[6],2022年一经上市便受到多个指南和共识的一致推荐。

尽管前期的临床试验结果已经转化为临床指南,但众所周知,临床试验一般有严苛的入选标准,与真实世界中的患者人群存在一定差异。此外,VICTORIA研究中使用ARNI和SGLT2i的患者较少,在完整的GDMT四联疗法中加入维立西呱的额外获益尚不清楚。本研究为回顾性队列研究,旨在探讨维立西呱联合四联疗法在真实世界中对于HFrEF患者的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究设计 连续性收集2022年6月至2024年3月南京大学医学院附属鼓楼医院87例诊断为慢性心力衰竭并开具维立西呱处方的患者,同时根据相同的纳入和排除标准回顾性纳入87例使用四联药物但不使用维立西呱的患者作为对照组,以相同的时间间隔进行随访。本研究的纳入标准为:(1)符合《2021 ESC急慢性心力衰竭诊断和治疗指南》中的心衰诊断标准;(2)基线LVEF $\leq 45\%$;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准为:(1)在随访期内停药或失访;(2)使用其他sGC刺激剂或磷酸二酯酶5抑制剂;(3)怀孕或哺乳期。本研究符合《赫尔辛基宣言》的回顾性队列研究声明,并获得了南京鼓楼医院医学伦理委员会的批准(编号:2023-428-01)。

为平衡基线时心衰的严重程度和小样本非随机设计可能导致的混杂偏倚,本研究采用两阶段匹配策略。首先,基于性别、年龄及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)对两组患者进行1:1配对,在此基础上采用倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM),以维立西呱治疗作为因变量,年龄、性别、NYHA分级、肝肾功能和LVEF水平为协变量构建logistic回归模型并计算个体倾向性评分,最后通过最近邻匹配法(卡钳值设定为0.2)完成配对。最终共纳入174例患者,中位随访时间6个月。患者的临床基线资料特征如表1所示,除PSM前维立西呱组的尿酸水平较新四联组更低外($P = 0.023$),其他各指标差异均无统计学意义,两组间均衡可比。

1.2 治疗方法 对照组患者给予包含ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA以及SGLT2i在内的新四联药物进行治疗,试验组在此基础上加入维立西呱,确保所有患者均采用了GDMT方案。合并其他疾病的患

表1 研究人群的基线特征
Tab.1 Baseline characteristics of the study population

例(%)

变量	PSM前				PSM后			
	观察组(n=87)	对照组(n=87)	t/Z/ χ^2 值	P值	观察组(n=64)	对照组(n=64)	t/Z/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	58.09 ± 15.82	58.24 ± 15.28	-0.06	0.950	58.91 ± 16.30	57.91 ± 15.03	0.36	0.719
男性	63(72.41)	63(72.41)	0.00	1.000	45(70.31)	47(73.44)	0.15	0.694
吸烟	31(35.63)	31(35.63)	0.00	1.000	23(35.94)	24(37.50)	0.03	0.855
饮酒	31(35.63)	31(35.63)	0.03	0.858	17(26.56)	14(21.88)	0.38	0.536
收缩压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	123.97 ± 21.68	124.40 ± 23.01	-0.13	0.898	124.23 ± 22.87	125.23 ± 20.96	-0.26	0.797
舒张压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	79.21 ± 16.77	79.95 ± 18.97	-0.28	0.784	78.45 ± 17.05	82.06 ± 18.01	-1.16	0.246
心率($\bar{x} \pm s$)/(次/min)	82.48 ± 18.17	85.15 ± 20.35	-0.91	0.363	82.95 ± 19.53	87.11 ± 21.78	-1.14	0.258
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	26.22 ± 4.41	25.87 ± 5.64	0.45	0.652	26.08 ± 4.85	26.29 ± 5.69	-0.23	0.820
合并症								
房颤	23(26.44)	25(28.74)	0.12	0.734	17(26.56)	15(23.44)	0.17	0.683
贫血	7(8.05)	7(8.05)	0.00	1.000	7(10.94)	3(4.69)	1.74	0.188
高血压	46(52.87)	48(55.17)	0.09	0.761	31(48.44)	35(54.69)	0.50	0.479
糖尿病	31(35.63)	36(41.38)	0.61	0.436	22(34.38)	28(43.75)	1.18	0.277
中风	13(14.94)	12(13.79)	0.05	0.829	7(10.94)	10(15.62)	0.61	0.435
冠心病	34(39.08)	35(40.23)	0.02	0.877	26(40.62)	29(45.31)	0.29	0.592
实验室检查								
钠($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	140.62 ± 2.63	140.38 ± 3.27	0.54	0.590	140.55 ± 2.71	140.47 ± 3.16	0.16	0.872
钾($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	3.91 ± 0.44	3.93 ± 0.41	-0.29	0.770	3.90 ± 0.47	3.92 ± 0.39	-0.20	0.842
血红蛋白($\bar{x} \pm s$)/(g/L)	141.72 ± 20.61	137.00 ± 20.01	1.54	0.126	137.38 ± 20.33	139.28 ± 20.55	-0.53	0.599
尿素[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(mmol/L)	7.10(5.80, 8.16)	6.90(5.70, 9.55)	-0.87	0.383	7.25(5.88, 8.26)	6.45(5.60, 8.96)	-0.47	0.637
肌酐[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(mg/L)	77.00(64.50, 89.50)	78.00(64.00, 93.50)	-0.23	0.817	75.50(67.00, 87.25)	76.00(64.75, 88.75)	-0.05	0.962
尿酸[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(μmol/L)	403.00(306.50, 521.00)	470.00(350.50, 570.50)	-2.27	0.023	402.00(288.75, 526.75)	441.50(339.75, 544.50)	-0.95	0.341
eGFR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/[ml/(min·1.73 m ²)]	94.00(75.50, 110.75)	92.80(72.35, 109.65)	-0.29	0.774	95.00(76.83, 110.58)	94.00(76.58, 111.08)	-0.03	0.977
ALT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(U/L)	23.20(15.90, 41.60)	25.60(16.10, 38.95)	-0.06	0.950	25.40(14.90, 42.10)	25.10(16.60, 35.60)	-0.09	0.929
AST[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(U/L)	20.90(17.40, 29.40)	22.90(18.80, 31.30)	-1.06	0.290	21.30(17.25, 29.75)	22.90(19.00, 26.90)	-0.31	0.757
心功能分级			3.74	0.291				0.914
1	2(2.30)	1(1.15)			0(0.00)	1(1.56)		
2	19(21.84)	30(34.48)			17(26.56)	16(25.00)		
3	49(56.32)	40(45.98)			34(53.12)	36(56.25)		
4	17(19.54)	16(18.39)			13(20.31)	11(17.19)		
超声心动图($\bar{x} \pm s$)								
LAD/cm	4.71 ± 0.62	4.88 ± 0.58	-1.82	0.070	4.73 ± 0.64	4.77 ± 0.53	-0.33	0.738
LVDD/cm	6.86 ± 0.91	6.76 ± 0.94	0.68	0.495	6.87 ± 0.94	6.72 ± 0.95	0.88	0.378
IVSTd/cm	0.84 ± 0.19	0.89 ± 0.24	-1.59	0.115	0.84 ± 0.19	0.86 ± 0.20	-0.41	0.681
LVPWTd/cm	0.84 ± 0.17	0.87 ± 0.20	-0.95	0.342	0.85 ± 0.16	0.84 ± 0.18	0.22	0.828
LVEF/%	31.14 ± 6.62	31.05 ± 6.64	0.09	0.927	30.97 ± 6.86	31.00 ± 6.23	-0.03	0.979
心衰治疗								
利尿剂	66(75.86)	69(79.31)	0.30	0.585	49(76.56)	49(76.56)	0.00	1.000
地高辛	14(16.09)	13(14.94)	0.04	0.834	12(18.75)	6(9.38)	2.33	0.127
抗凝药	25(28.74)	28(32.18)	0.24	0.621	20(31.25)	20(31.25)	0.00	1.000
他汀类药物	48(55.17)	45(51.72)	0.21	0.648	33(51.56)	35(54.69)	0.13	0.723
抗血小板药	35(40.23)	40(45.98)	0.59	0.444	23(35.94)	33(51.56)	3.17	0.075
钙通道阻滞剂	1(1.15)	2(2.30)	0.00	1.000	1(1.56)	1(1.56)	0.00	1.000
心脏再同步治疗	25(28.74)	20(22.99)	0.75	0.387	20(31.25)	12(18.75)	2.67	0.102

注:eGFR:估算肾小球滤过率;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;LAD:左心房内径;IVSTd:舒张期室间隔厚度;LVPWTd:左室后壁舒张末期厚度;LVDD:左室舒张末期内径;LVEF:左室射血分数

者均按照相关指南同时给予规范化治疗。由临床医生根据血压、肝肾功能、电解质水平等情况对患者进行合理的用药指导。研究中使用的药品规格如下:SGLT2i(达格列净,10 mg);ARNI(沙库巴曲缬沙坦,100 mg); β 受体阻滞剂(琥珀酸美托洛尔缓释片,47.5 mg);MRA(螺内酯,20 mg)。维立西呱(德国 Bayer AG,5 mg)的使用:最低起始剂量为2.5 mg,每天口服1次,根据血压以及临床症状进行滴定,若SBP \geq 100 mmHg则升高剂量;2周后调整为5 mg,每天1次,若90 mmHg \leq SBP $<$ 100 mmHg则维持原剂量;若SBP $<$ 90 mmHg,患者无症状则降低剂量,有症状则中断用药,后面血压恢复后再进行滴定。目标剂量为10 mg或患者最大耐受剂量,以维持治疗^[7]。

1.3 观察指标 回顾性收集基线人口统计学资料、血压、合并症、用药情况,评估基线和随访期间两组患者。(1)超声心动图参数的变化,包括左心房内径(left atrial diameter, LAD)、舒张期室间隔厚度(interventricular septal thickness at diastole, IVSTd)、左室后壁舒张末期厚度(left ventricular posterior wall thickness at diastole, LVPWTd)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd)和LVEF;(2)实验室检查数据的变化,包括尿素、肌酐、尿酸、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血钾、钠、血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)。此外,还包括患者用药后发生低血压症状、胃肠道反应、贫血和晕厥的安全性指标。

1.4 疗效判断标准 主要疗效终点为患者发生左心室逆重构(left ventricular reverse remodeling, LVRR)。LVRR定义为LVEF升高 \geq 10%或LVEF \geq 50%同时LVDd缩小 \geq 10%^[8]。

1.5 统计学方法 统计分析采用SPSS 26.0版本。定量资料呈正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,呈偏态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分类资料用例(%)表示。两组间定量资料的比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验,分类资料的比较采用 χ^2 检验。单因素logistic回归确定与主要结局指标相关的因素,多因素logistic回归进一步调整,分析暴露因素与LVRR发生率之间的关系。最后进行亚组分析并计算交互作用,以评估维立西呱在不同人群中逆转左室重构的潜力和差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线和随访期间血压、超声心动图和实验室各项指标的变化 6个月随访期间,维立西呱组患者的心脏结构和功能较对照组显著改善。具体表

现为LVDd显著降低($P = 0.002$)、IVSTd显著增厚($P = 0.027$)以及LVEF显著升高($P = 0.003$)。此外,两组患者在血压及实验室各项指标的变化上差异无统计学意义($P > 0.05$)。PSM前后的显著性结果一致,见表2。

2.2 维立西呱对左室逆重构的影响 与对照组相比,维立西呱组患者在6个月治疗期间LVRR的发生率更高(46.4% vs. 27.4%, $P = 0.011$)。基于此,本研究进一步采用二元logistic回归分析,结果表明维立西呱治疗对LVRR具有显著影响(模型2: $P = 0.007$)。单因素logistic回归分析确定了与主要结局相关的几个因素,包括年龄、基线血压、LVDd、eGFR、心脏再同步治疗、合并高脂血症以及维立西呱治疗。多因素logistic回归进一步验证了维立西呱对LVRR的积极作用。如表3所示,无论只调整年龄和性别(模型1),还是纳入 $P < 0.05$ 的其他变量(模型2),维立西呱始终是LVRR的独立预测因子,且PSM前后结果一致。

2.3 维立西呱在不同收缩压亚组中对左室逆重构的影响 在上述结果的基础上,本研究进一步评估了维立西呱在不同亚组中逆转左室重构的疗效(表4)。尽管部分亚组显示出疗效趋势(如年龄 \geq 65岁患者OR = 3.50, $P = 0.029$;男性患者OR = 2.73, $P = 0.010$;收缩压 \geq 110 mmHg患者OR = 2.87, $P = 0.007$),但所有亚组的交互作用 P 值均未达显著性($P > 0.05$),提示维立西呱对LVRR的疗效不受特定基线特征的影响,在不同亚组间无显著异质性。

2.4 安全性 服用维立西呱的患者更容易出现胃肠道症状,如恶心呕吐、消化不良、胃酸反流等(16.1% vs. 5.7%, $P = 0.029$),但并未有患者因此停药。除此之外,两组间其他不良反应的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

本研究结果证实:在使用维立西呱治疗6个月后,真实世界中HF \neq EF患者的心脏功能显著改善。在“四联疗法”的基础上联用维立西呱可以有效逆转心脏重构,且重构效果在不受基线SBP的影响。安全性方面,联用维立西呱不会对患者的血压、肝肾功能以及电解质水平造成显著影响,这与VICTORIA的试验结果相同。而不同的是,我们发现胃肠道不良反应在维立西呱组更为常见。

慢性心衰患者的5年病死率堪比恶性肿瘤^[9],每发生一次失代偿都会导致不可逆的心肌损伤,但目前针对心衰患者的恶化风险却很少能被准确评估。既往研究表明,目前的心衰预后模型可能

表2 从基线到6个月随访期间观察组和对照组各项指标的变化
Tab.2 Changes in the treatment and control group from baseline to 6-month follow-up $M(P_{25}, P_{75})$

变量	PSM前				PSM后			
	观察组(n=87)	对照组(n=87)	Z值	P值	观察组(n=64)	对照组(n=64)	Z值	P值
心率/(次/min)	-5.00(-13.50,3.00)	-5.50(-17.00,7.00)	-0.08	0.940	-4.50(-12.25,5.75)	-8.00(-20.00,1.00)	-1.86	0.063
收缩压/mmHg	-4.00(-14.00,7.00)	-9.00(-19.00,0.00)	-1.74	0.081	-5.50(-14.50,6.00)	-9.00(-16.00,-0.50)	-0.51	0.611
舒张压/mmHg	-4.00(-12.00,4.00)	-6.00(-16.00,3.00)	-1.22	0.221	-4.00(-11.25,4.00)	-7.00(-16.50,3.50)	-1.18	0.238
LAD/cm	-0.25(-0.68,0.04)	-0.20(-0.58,0.04)	-0.66	0.512	-0.25(-0.69,0.05)	-0.21(-0.55,0.00)	-0.26	0.792
LVDd/cm	-0.47(-1.00,-0.10)	-0.20(-0.55,0.03)	-3.09	0.002	-0.50(-0.99,-0.16)	-0.29(-0.60,0.00)	-2.37	0.018
IVSTd/cm	0.03(-0.05,0.15)	0.00(-0.08,0.05)	-2.22	0.027	0.05(-0.02,0.14)	0.00(-0.08,0.05)	-2.11	0.035
LVPWTd/cm	0.03(-0.02,0.10)	0.00(-0.08,0.05)	-2.10	0.036	0.02(-0.02,0.10)	0.00(-0.08,0.10)	-1.31	0.190
LVEF/%	8.45(1.40,16.50)	2.75(0.00,11.00)	-3.03	0.002	9.70(2.63,16.93)	3.00(0.00,12.00)	-2.96	0.003
尿素/(mmol/L)	0.52(-0.85,1.58)	0.20(-1.80,2.02)	-0.45	0.656	0.45(-0.93,1.27)	0.60(-1.04,1.95)	-0.69	0.490
肌酐/(mg/L)	3.60(-7.50,15.00)	0.00(-10.75,7.95)	-1.81	0.070	2.50(-9.00,15.00)	0.00(-9.00,8.00)	-0.70	0.481
尿酸/(μmol/L)	-48.00(-186.00,24.00)	-101.00(-203.00,18.00)	-0.61	0.542	-49.00(-200.00,31.00)	-101.00(-197.00,33.00)	-0.18	0.857
钾/(mmol/L)	0.12(-0.12,0.53)	0.11(-0.19,0.51)	-0.28	0.781	0.04(-0.18,0.59)	0.19(-0.17,0.49)	-0.15	0.881
钠/(mmol/L)	-0.55(-3.05,1.72)	-1.30(-3.25,0.85)	-0.88	0.378	-0.50(-2.35,2.00)	-1.60(-3.50,0.40)	-1.64	0.101
血红蛋白/(g/L)	0.00(-6.50,12.00)	-1.00(-10.25,12.25)	-0.49	0.621	1.00(-6.00,15.00)	-1.00(-9.50,15.25)	-0.41	0.679
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	-6.01(-16.43,6.54)	0.00(-11.66,11.42)	-1.73	0.084	-4.64(-16.29,7.30)	0.00(-11.52,10.78)	-0.98	0.328
ALT/(U/L)	-0.95(-7.90,4.45)	-3.65(-12.78,5.67)	-0.45	0.739	-1.00(-12.30,3.30)	-3.20(-12.70,3.90)	-0.17	0.868
AST/(U/L)	1.75(-5.73,4.90)	-2.10(-7.65,3.75)	-1.43	0.152	1.70(-9.00,4.90)	-2.70(-6.65,3.25)	-1.23	0.217

注:PSM:倾向得分匹配;eGFR:估算肾小球滤过率;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;LAD:左心房径;IVSTd:舒张期室间隔厚度;LVPWTd:左室后壁舒张末期厚度;LVDD:左室舒张末期径;LVEF:左室射血分数

表3 6个月随访期间发生LVRR的多因素logistic回归分析
Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of the LVRR at six months of follow-up

项目	PSM前					PSM后				
	β	S.E	Z值	P值	OR(95%CI)	β	S.E	Z值	P值	OR(95%CI)
模型1	0.82	0.33	2.51	0.012	2.28(1.20~4.33)	0.79	0.38	2.06	0.039	2.20(1.04~4.66)
模型2	0.93	0.35	2.70	0.007	2.54(1.29~5.01)	0.99	0.41	2.41	0.016	2.69(1.20~6.03)

注:模型1:调整了年龄和性别;模型2:调整了单因素分析中P<0.05的变量,包括年龄、SBP、LVDD、eGFR、合并高脂血症及心脏再同步治疗

会将患者的预期寿命高估40%,即使在看似稳定(心功能1~2级,无需住院治疗)的门诊患者中仍有约10%的心血管死亡或住院率^[10]。2022年各大协会和指南都强调了HFREF患者早期开始GDMT治疗的迫切需要^[3,11-12]。探索能够进一步降低HFREF患者预后风险的潜在治疗方法具有重要的临床意义。

本研究证实,维立西呱在改善LVEF与LVDD方面具备显著优势。随访6个月时,维立西呱组患者较四联组LVEF提升幅度高5.7%,LVDD缩小幅度低0.27 cm。此结果与基于VICTORIA研究超声心动图结果的一项亚组分析相悖。该研究表明,维立西呱在改善左室结构与功能方面作用有限,其LVEF水平与安慰剂组相比并无显著提升[(3.2±8.0)% vs. (2.4±7.6)%, P=0.31]^[13]。而本

研究在与四联组对比时却观察到LVEF水平显著升高以及LVDD水平显著降低,这种结果差异可能是源于真实世界中进一步优化背景治疗药物。鉴于ARNI和SGLT2i的上市较晚,VICTORIA研究中接受这两种药物治疗的患者分别仅占比14.5%和2.7%^[14]。而维立西呱的II期临床试验SOCRATES-REDUCED亦是基于ARNI、β受体阻滞剂及MRA的三联治疗模式进行的^[15]。因此,有必要在真实世界对四联疗法中加入维立西呱的疗效和安全性进行探讨。本研究中所有患者均接受了包含SGLT2i在内的心衰四联疗法,这也进一步优化了患者除维立西呱外的心衰治疗方案。此外,与VICTORIA研究的参与者相比,本研究人群表现出更严重的基线状况,心功能3~4级的患者更多,这可能也使得药物发挥作用的空間更大、潜力更高。

表4 维立西呱在不同亚组中逆转左室重构的效果

Tab.4 The efficacy of vericiguat in reversing left ventricular remodeling across different subgroups

亚组特征	总人群[例(%)]	对照组(事件数/总人数)	观察组(事件数/总人数)	OR(95%CI)	P值	$P_{交互}$ 值
年龄						0.281
< 65岁	109(62.64)	19/54	26/55	1.65(0.77 ~ 3.57)	0.201	
≥ 65岁	65(37.36)	6/33	14/32	3.50(1.13 ~ 10.80)	0.029	
性别						0.233
男	126(72.41)	15/63	29/63	2.73(1.27 ~ 5.85)	0.010	
女	48(27.59)	10/24	11/24	1.18(0.38 ~ 3.71)	0.771	
血压						0.141
SBP < 110 mmHg	35(20.11)	6/17	5/18	0.52(0.09 ~ 3.02)	0.467	
SBP ≥ 110 mmHg	139(79.89)	18/70	35/69	2.87(1.34 ~ 6.14)	0.007	
肾功能						0.947
eGFR < 90 mL/(min·1.73 m ²)	77(44.25)	8/40	13/37	2.17(0.78 ~ 6.05)	0.140	
eGFR ≥ 90 mL/(min·1.73 m ²)	97(55.75)	17/47	27/50	2.07(0.92 ~ 4.68)	0.080	
心脏结构						0.336
LVDd < 67 mm	87(50.00)	17/45	21/42	1.65(0.70 ~ 3.87)	0.252	
LVDd ≥ 67 mm	87(50.00)	8/42	19/45	3.11(1.18 ~ 8.20)	0.022	
合并高血压	80(45.98)	12/39	18/41	1.76(0.70 ~ 4.41)	0.227	0.599
合并高脂血症	132(75.86)	17/67	27/65	2.09(1.00 ~ 4.38)	0.051	0.961
合并冠心病	105(60.34)	17/52	27/53	2.14(0.97 ~ 4.72)	0.060	0.973
合并房颤	126(72.41)	18/62	30/64	2.16(1.03 ~ 4.50)	0.041	0.904
合并糖尿病	107(61.49)	15/51	27/56	2.23(1.01 ~ 4.97)	0.048	0.792

注:SBP:收缩压;eGFR:估算肾小球滤过率;LVDd:左室舒张末期内径

表5 观察组和对照组的安全性分析

Tab.5 Safety analysis of the treatment and control groups
例(%)

项目	观察组(n=87)	对照组(n=87)	χ^2 值	P值
症状性低血压	12(13.8)	8(9.2)	0.90	0.342
胃肠道症状	14(16.1)	5(5.7)	4.79	0.029
贫血	2(2.3)	3(3.4)	0.21	0.650
晕厥	2(2.3)	1(1.1)	0.34	0.560

从分子层面上来看,这种显著的改善作用与其sGC-cGMP信号通路激活的机制高度吻合。基础研究表明,sGC刺激通过双重机制发挥作用:一方面通过抑制心肌纤维化相关基因表达改善心室顺应性^[16],另一方面通过调节线粒体生物合成增强心肌细胞能量代谢^[17]。这种多靶点作用可能解释其独立于传统血流动力学参数的结构改善效应。

基于上述关于维立西呱对心脏结构和功能具有显著改善作用的结论,本研究进一步探究了维立西呱对LVRR的疗效。结果表明,维立西呱是左心室逆向重构的独立预测因子。这一研究发现具备重要的临床意义,有望为优化心力衰竭全程

管理策略提供全新的循证依据。

心脏重构是心衰的一个重要病理机制。对于心衰患者来说,逆转重构是一个至关重要的治疗目标。心脏病发作后,心肌细胞丢失,纤维瘢痕组织取而代之。心肌细胞的耗竭导致心室收缩力减弱,从而导致病理性心脏扩张和机械功能障碍,最终演变为心力衰竭^[18]。因此,实现心衰患者心脏重构的逆转,能够有效提升心脏功能,进而优化临床疗效和改善预后,这也是近年来研究的热点和挑战之一。维立西呱作为首个靶向NO-sGC-cGMP细胞信号通路的抗心衰药物,通过激活sGC-cGMP信号通路,抑制心肌纤维化与肥厚,实现左心室重构的逆转^[19-20]。目前,多项研究已证实维立西呱在HFrEF治疗中的重要作用,然而关于其联合心衰四联疗法逆转左室重构的临床证据仍相对匮乏,尤其是在ARNI逆转重构的基础上^[21],维立西呱能否进一步改善心衰患者的左室重构尚不明确。中外临床研究均证实,维立西呱可显著改善HFrEF患者的心脏功能、生活质量,并降低心衰住院率^[22-23],但其对LVRR的作用尚未明确。一项纳入73例患者的队列研究显示,无论是否采用四联疗法,患者

在6个月后均发现LVRR^[24]。然而,由于该研究缺乏对照组且样本量有限,维立西呱联合四联疗法对LVRR的效果尚无法准确评估。因此,基于现有证据,维立西呱在真实世界临床实践中对左室重构的逆转作用仍需进一步验证。本研究通过严格的匹配设计证实了维立西呱对LVRR的积极作用,但仍需注意,晚期心室重构可能伴随不可逆的间质纤维化,限制sGC刺激剂的逆转能力。如GHEORGHIAI团队^[25]提出的“心室重构阈值假说”所述,晚期重构患者可能需联合机械卸载(如心脏再同步化治疗)以实现药物疗效最大化。

此外,通过亚组分析,本研究进一步探讨了维立西呱在不同人群中逆转左室重构的差异。尽管其疗效趋势在部分亚组中显著(如老年、男性、高收缩压、肾功能不全和心室重度扩张的患者),但交互作用分析未支持亚组间异质性(所有 $P > 0.05$)。这提示维立西呱的药物疗效可能具有广泛适用性,不受特定基线特征影响。尽管交互作用不显著,但高收缩压、心室扩张等亚组的显著OR值提示,维立西呱可能在心脏负荷较重或结构异常患者中更具临床获益,需结合临床背景综合评估。这一现象可能源于以下原因:首先,维立西呱作为sGC激动剂,其核心机制——通过增强cGMP信号通路改善心肌纤维化和代谢异常——可能对多种心脏病病理状态普遍有效。因此,即使某些亚组因基线病理负担较重(如心室扩张或高收缩压)而表现出更高的疗效绝对值,药物作用机制本身并未针对特定人群产生异质性效应。其次,交互作用分析的统计学效力受限于亚组样本量的不平衡(如低收缩压亚组 $n = 35$),可能导致潜在异质性未被充分捕捉。从临床实践角度,高收缩压、肾功能不全或心室扩张患者的显著OR值虽需谨慎解读,但仍可能为这些高风险人群的个体化治疗提供线索。例如,心室扩张患者常伴随心肌纤维化加重和预后恶化,而维立西呱在此类患者中的疗效趋势或反映其针对心肌重构关键通路的广泛调节能力。未来研究需结合多模态数据(如心脏磁共振成像、血清纤维化标志物)进一步验证这些亚组的疗效,并探索其与病理生理特征的动态关联。同时,交互作用的阴性结果提示,维立西呱的适用性或不依赖于严格的基线特征分层,但其在特定高风险亚组中的潜在优势值得通过前瞻性随机对照试验(如预设亚组分析)加以验证,以明确是否需调整治疗策略或优先选择目标人群。

在安全性方面,联用维立西呱组与四联治疗组在血压、血钾水平及肝肾功能等关键安全性指标上均未差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一结

果与VICTORIA试验及其亚组分析的安全性结果具有高度一致性^[6,26]。然而,维立西呱组的胃肠道不良反应发生率显著高于四联治疗组($P = 0.029$),这一现象值得临床关注,提示维立西呱可能对胃肠道功能存在特定影响。尽管如此,并未有患者因此停药,这同样也说明了维立西呱作为新一代抗心衰药物的强大治疗潜力和良好的耐受性。未来的研究还需对以下方面进行进一步探讨:首先,应通过大规模、多中心临床试验系统评估维立西呱相关胃肠道不良反应的发生机制及其危险因素;其次,需探索有效的预防和管理策略,以优化患者的用药安全性和耐受性;最后,针对特殊人群(如老年患者或合并胃肠道基础疾病者)的用药安全性也需开展专项研究,为临床合理用药提供更全面的循证依据。在“四联疗法”的基础上联用维立西呱可以在确保安全性的同时显著改善HFrEF患者的心脏功能并有效逆转左心室重构,且重构效果不受基线收缩压水平的影响。

本研究存在以下几点局限:(1)非随机分组:作为一项观察性研究,患者是根据是否使用维立西呱进行分组的。这种非随机分配可能会引入混杂变量,从而影响研究结果的准确性。(2)样本量有限:由于维立西呱在中国的引进时间较短,导致研究的样本量相对较小。这可能会限制统计的效能,降低结果的普遍性和可靠性。(3)随访时间较短:本研究随访时间较为有限,不足以全面评估长期疗效和安全性。未来的研究需要更长时间的随访来进一步验证我们的发现。

【Author contributions】 CHEN Lin performed study conceptualization and design, statistical analysis manuscript drafting, take responsibility for the paper. WU Baochuan performed data collection, and cleaning. WU Shaojun performed manuscript review and revision, funding acquisition. WANG Yi performed manuscript revision, figure and table preparation. FU Yibei performed data collection and quality supervision. LIU Xiaoli performed research guidance. GU Rong performed final manuscript revision and approval. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

【Conflict of interest】 The authors declare no conflict of interest.

参考文献

- [1] 刘春媛. 慢性心力衰竭的药物治疗研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(16): 2406-2408.
- [2] MARTIN S S, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association [J]. Circulation, 2024, 149(8): e347-e913.
- [3] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 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 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(1): 4-131.
- [4] VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, JHUND P S, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10244): 121-128.
- [5] CHILES R, AL-HORANI R A. Vericiguat: A New Hope for Heart Failure Patients [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 1554875.
- [6] ARMSTRONG P W, PIESKE B, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [7] ARMSTRONG P W, ROESSIG L, PATEL M J, et al. A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6 (2): 96-104.
- [8] HNAT T, VESELKA J, HONEK J. Left ventricular reverse remodelling and its predictors in non-ischaemic cardiomyopathy [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4): 2070-2083.
- [9] 黄琼, 代莲, 张新风, 等. 从脾论治心衰验案举隅 [J]. *光明中医*, 2024, 39(24): 5028-5030.
- [10] SHORE S, HARROD M, VITOUS A, et al. Prognosis Communication in Heart Failure: Experiences and Preferences of End-Stage Heart Failure Patients and Care Partners [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2024, 17(6): e010662.
- [11] MCDONAGH T A, 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: 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 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(1): 5-17.
- [12] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): 1757-1780.
- [13] PIESKE B, PIESKE-KRAIGHNER E, LAM C S P, et al. Effect of vericiguat on left ventricular structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The VICTORIA echocardiographic substudy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(7): 1012-1021.
- [14] OKAMI S, OHLMEIER C, TAKEICHI M, et al. Vericiguat Use in Patients with Heart Failure in Real-World Settings during the First Year after the Drug Authorization in Japan [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(11).
- [15] GHEORGHIADE M, GREENE S J, BUTLER J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (21): 2251-2262.
- [16] SHAIKH T G, JAWED S, RAHMAT Z S, et al. Efficacy and Safety of Vericiguat for Treatment of Heart Failure: A Systematic Review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(5): 101586.
- [17] VOORS A A, MULDER H, REYES E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1313-1321.
- [18] HASHIMOTO H, OLSON E N, BASSEL-DUBY R. Therapeutic approaches for cardiac regeneration and repair [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(10): 585-600.
- [19] CAMPBELL N, KALABALIK-HOGANSON J, FREY K. Vericiguat: A Novel Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator for the Treatment of Heart Failure [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(5): 600-608.
- [20] CHEN T, KONG B, SHUAI W, et al. Vericiguat alleviates ventricular remodeling and arrhythmias in mouse models of myocardial infarction via CaMKII signaling [J]. *Life Sci*, 2023, 334: 122184.
- [21] 刘静, 付红, 晋辉, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定治疗老年左室射血分数降低型心力衰竭的疗效及对左心室重构的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(20): 2651-2657.
- [22] GALVÁN RUIZ M, FERNÁNDEZ DE SANMAMED GIRÓN M, DEL VAL GROBA MARCO M, et al. Clinical profile, associated events and safety of vericiguat in a real-world cohort: The VERITA study [J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11(6): 4222-4230.
- [23] 黄玲芳, 达迎晓, 周松, 等. 维立西呱联合重组人脑利钠肽对射血分数降低型心力衰竭患者的疗效 [J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(22): 67-70+77.
- [24] FUJII C, HIRAISHI M, YAMASHITA K, et al. Effect of Vericiguat on Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients Who Have Heart Failure With Reduced Ejection Fraction - Special Focus on Patients Without Quadruple Medical Therapy [J]. *Circ Rep*, 2024, 6(10): 448-455.
- [25] GHEORGHIADE M, MARTI C N, SABBAH H N, et al. Soluble guanylate cyclase: A potential therapeutic target for heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 123-134.
- [26] LAM C S P, MULDER H, LOPATIN Y, et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e021094.

(收稿:2025-01-23 编辑:李以圣)