

• 临床研究 •

维立西呱联合“新四联”药物对扩张型心肌病心衰患者的治疗效果分析

刘加宝, 张艳娟, 王连生, 赵 迪*

南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨维立西呱联合“新四联”药物治疗扩张型心肌病(扩心病)所致心力衰竭的临床疗效及安全性。方法: 纳入2022年12月1日—2024年2月1日在南京医科大学第一附属医院内科门诊及病房连续入组扩心病心衰患者43例(男33例, 女10例)。入组前测定患者的左房内径(left atrial diameter, LAD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、肝肾功能电解质、明尼苏达州心功能不全生存质量量表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)及6 min步行试验距离(6-minute walk test, 6MWT)等指标。对于射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)及射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)患者给予维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”新四联药物治疗。对于射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者给予维立西呱联合“ARNI、BB、SGLT2i”进行治疗。治疗3个月后复查并比较各项指标的变化。结果: 在扩心病心衰患者中, 治疗3个月后, LAD[(41.37±6.97)mm vs. (39.30±5.19)mm]、LVEF[(41.02±10.33)% vs. (46.43±10.74)%]、LVEDD[(61.40±7.65)mm vs. (58.56±7.03)mm]、NT-proBNP[1 642.5(936.4, 4 019.0)ng/L vs. 659.3(213.2, 1 297.0)ng/L]、MLHFQ(47.79±9.67 vs. 34.86±8.94)、6MWT[(348.85±82.43) m vs. (401.76±95.56)m]均显著改善(P 均<0.01)。肝肾功能及电解质差异无统计学意义。亚组分析显示, 维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”提高了扩心病所致HFrEF、HFmrEF及HFpEF心衰患者的LVEF, 降低了LVEDD及NT-proBNP水平, 并改善了患者的6MWT。结论: 维立西呱联合“新四联”药物对扩心病心衰患者的治疗效果显著。本研究为临床扩心病心衰患者的治疗提供了潜在的数据支持及指导。

[关键词] 心力衰竭; 维立西呱; 新四联药物; 扩张型心肌病**[中图分类号]** R542.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)12-1682-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN240705

Analysis of the therapeutic efficacy of vericiguat combined with “new quadruple” drugs in the treatment of heart failure caused by dilated cardiomyopathy

LIU Jiabao, ZHANG Yanjuan, WANG Liansheng, ZHAO Di*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of vericiguat combined with the “new quadruple” in treating heart failure caused by dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods:** Between December 1, 2022 and February 1, 2024, a total of 43 patients with heart failure resulting from DCM (33 males, 10 females) were consecutively recruited from the outpatient clinic and inpatient wards of the Cardiology Department at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. Before treatment, various parameters were measured, including left atrial diameter (LAD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), liver and kidney function, electrolytes, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) scores, and 6-minute walk test (6MWT) distances. Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) or mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) were treated with vericiguat combined with “ARNI, BB, MRA, SGLT2i” (the “new quadruple” therapy). For patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), vericiguat was

[基金项目] 国家自然科学基金(81901416); 江苏省自然科学基金(BK20191067)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaodi170714@163.com

combined with ARNI, BB, and SGLT2i. After 3 months of treatment, the aforementioned indicators were re-evaluated and compared with baseline values. **Results:** After 3 months of treatment, significant improvements were observed in all DCM patients with heart failure: LAD[(41.37±6.97)mm vs. (39.30±5.19)mm, $P < 0.01$]; LVEF[(41.02±10.33)% vs. (46.43±10.74)%, $P < 0.01$]; LVEDD[(61.40±7.65)mm vs. (58.56±7.03)mm, $P < 0.01$]; NT-proBNP[1 642.5(936.4, 4 019.0)ng/L vs. 659.3(213.2, 1 297.0)ng/L, $P < 0.01$]; MLHFQ(47.79±9.67 vs. (34.86±8.94), $P < 0.01$); 6MWT[(348.85±82.43)m vs. (401.76±95.56)m, $P < 0.01$]. No significant differences were found in liver or kidney function, or electrolytes levels. Further subgroup analysis showed that vericiguat combined with ARNI, BB, MRA, and SGLT2i improved the LVEF, reduced LVEDD and NT-proBNP levels, and enhanced 6MWT performance in patients with HFrEF, HFmrEF, and HFpEF due to DCM. **Conclusion:** Vericiguat combined with the “new quadruple” drugs has a significant therapeutic effect on patients with heart failure caused by DCM. This study provides potential data support and guidance for the clinical treatment of DCM patients with heart failure.

[Key words] heart failure; vericiguat; “new quadruple” drugs; dilated cardiomyopathy

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(12): 1682-1689]

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的终末阶段,被称为“心血管领域的癌症”,其疾病负担沉重,未来将成为心血管病的主要挑战之一。根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的不同和治疗后的变化,心衰可分为:射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数改善的心衰(heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF)、射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。具体来说, HFrEF, LVEF≤40%; HFmrEF, LVEF为<40%~49%; HFpEF, LVEF≥50%; 而既往 LVEF≤40%且随访期间 LVEF>40%并较基线增加≥10%作为 HFrEF 的亚组,定义为 HFimpEF^[1]。

发达国家成人的心衰患病率为1.0%~2.0%^[2-3]。2012—2015年的中国调查数据显示,≥35岁成年人中,心衰的患病率为1.3%,即大约有1 370万例心衰患者,相较2000年增加了0.4%。HFrEF、HFmrEF和HFpEF的患病率分别为0.7%、0.3%和0.3%^[4]。扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一类以心脏左心室或双心室扩大并伴有收缩功能障碍为特征的心肌病。其病因众多,包括是感染、免疫反应,以及是遗传性疾病、毒物或代谢紊乱等。此外,还有一部分 DCM 的发病原因至今不明。当前我国的 DCM 发病率为13/10万~84/10万,男女发病比例3:1^[5]。DCM 临床表现以心室扩大、心功能不全、心律失常为主,并呈慢性进行性加重的趋势,随着病情恶化,可进展至心衰^[1]。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor,

ARNI)、β受体阻滞剂(beta-blocker, BB)、醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)等药物的出现使 DCM 心衰患者的心功能得到了一定程度的提高,被称为治疗心衰的“新四联”药物,并写入了心衰治疗的指南^[6-7],但新的证据表明,仍有许多 DCM 心衰患者心功能得不到持续有效改善,经常需要住院治疗。因此,寻找新的心衰治疗手段及联合治疗方案势在必行。

维利西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)激动剂,它能够在一氧化氮不足时,以不依赖一氧化氮的方式,直接刺激鸟苷酸环化酶,增加细胞内环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的水平,从而改善心肌和血管功能,延缓左心室重塑、预防甚至逆转左心室肥厚,进而改善心功能^[8]。其独特的作用机制有望突破心衰治疗瓶颈,进一步改善心衰患者的预后。目前,关于维利西呱与“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”新四联药物在中国人群 DCM 心衰患者中的疗效尚缺乏大规模研究。因此,本研究旨在评价维立西呱联合“新四联”药物治疗 DCM 所致心力衰竭的临床疗效及安全性,为循证医学提供数据支持。

1 对象和方法

1.1 对象

2022年12月1日—2024年2月1日在南京医科大学第一附属医院心内科门诊及病房连续入组 DCM 心衰患者43例,包括男33例,女10例。年龄最小30岁,最大76岁,平均年龄46.7岁。纳入标准:

①符合DCM诊断标准^[5]；②符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018版)》心衰诊断标准^[9]；③由DCM(除外家族遗传性DCM)引起的心衰；④无其他心功能受损症状者。排除标准：①冠心病、风湿性心脏病及酒精心肌病；②自身免疫性疾病；③晚期肿瘤；④严重脓毒症；⑤脑、肝、肺、肾等重要器官功能障碍性疾病；⑥甲状腺功能异常；⑦精神障碍，难以进行正常交流者；⑧存在恶性肿瘤及血液系统疾病者。本研究获南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会审查批准(批件号：2022-SR-529)。所有患者知情同意，并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 干预措施

对于HFrEF及HFmrEF患者，给予维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”新四联治疗；对于HFpEF伴左室充盈压增加患者，给予维立西呱联合“ARNI、BB、SGLT2i”治疗。新诊断的DCM患者直接采用本研究的治疗方案，所有患者在入组前均未使用过维立西呱。维立西呱(规格：5 mg)的使用根据血压以及临床症状进行滴定，起始剂量为2.5 mg，每日口服1次，2周后调整为5 mg，每日1次，目标剂量为10 mg，每日1次，作为维持治疗。治疗过程中，若收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥100 mmHg则升高剂量；若90 mmHg≤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，中断用药，后面血压恢复后再进行滴定。SGLT2i的使用方法：安达唐(规格10 mg)每日口服1次，剂量为10 mg。ARNI的使用方法：如患者曾使用血管紧张素转在酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)，应停药36 h后开始口服沙库巴曲缬沙坦；如既往使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)，则停药24 h后开始使用沙库巴曲缬沙坦。沙库巴曲缬沙坦(规格：100 mg)起始剂量为50 mg，每日2次，根据患者情况进行增减调整；若患者在2周观察期间无严重低血压、血管神经性水肿、血钾升高和肝肾功能损害等反应，剂量增加50 mg，之后每周调整1次，目标剂量为200 mg或患者可耐受的最大剂量，作为维持治疗。BB使用方法：琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司，23.75~190.00 mg)，每日口服1次，将患者心率控制在55~70次/min。MRA的使用方法：螺内酯(规格20 mg)，10~40 mg，每日口服1~2次，根据患者血压、电解质等调整用量。

1.2.2 临床终点事件记录

运用超声心动图评估患者治疗3个月后的心脏参数，包括左心房内径(left atrial dimension, LAD)，左心室收末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)及LVEF。同时检测实验室相关指标，包括NT-proBNP、肝肾功能电解质，并通过问卷调查患者的明尼苏达州心功能不全生存质量量表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)以及检测6 min步行试验距离(6-minute walk test, 6MWT)。MLHFQ用于评估患者治疗前后的生活质量，得分越高表示生活质量越差。入组前留取患者上述指标的基线值，比较治疗前后的临床效果及安全性。

1.2.3 常规心脏功能评估

采用PHILIPSEPIQCV超声诊断仪，S5-1相控阵探头，频率2.0~4.5 MHz。受检者连接体表心电图，显示清晰、稳定的心电图信号，取左侧卧位。嘱受检者平静呼吸，待心率平稳后，根据ASE指南的测定方法^[10]，于胸骨旁左心室长轴切面测量LAD、LVEDD、LVESD等，同时采用双平面Simpson法估测LVEF。于心尖四腔心切面测量舒张早期二尖瓣口血流速度(E峰)和舒张晚期二尖瓣口血流速度(A峰)，计算E/A值；心肌组织多普勒成像技术(tissue Doppler imaging, TDI)测量二尖瓣环侧壁(L)及室间隔(S)的舒张早期峰值速度(e')，计算平均E/e'=2E/[e'(L)+e'(S)]^[11]。上述指标均测量3次后取平均值。一致性检验：随机抽取15例储存图像，由2位医生分别再次进行分析。

1.3 统计学方法

统计学处理使用SPSS22.0软件。计数资料采用例数(百分率)[n(%)]表示，组间比较采用卡方检验；正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，数据符合正态分布以及方差齐性时，同一患者治疗前、后比较采用配对样本的t检验，偏态分布计量资料以中位数(四分位数)表示，同一患者治疗前、后比较采用配对样本的Wilcoxon秩和检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料信息及用药情况

本研究共纳入DCM心衰患者43例，其中男33例，女10例，年龄最小30岁，最大76岁。患者的一般资料信息及用药情况如表1所示。

2.2 维立西呱联合“新四联”对DCM心衰患者的治疗效果评估

维立西呱联合“新四联”药物治疗DCM心衰患者3个月后,LAD[(41.37±6.97)mm *vs.* (39.30±5.19)mm], LVEF [(41.02 ± 10.33)% *vs.* (46.43 ± 10.74)%], LVEDD[(61.40±7.65)mm *vs.* (58.56±7.03)mm], NT-proBNP [1 642.5 (936.4, 4 019.0) ng/L *vs.* 659.3 (213.2, 1 297.0) ng/L], MLHFQ (47.79 ± 9.67 *vs.* 34.86±8.94), 6MWT[(348.85±82.43)m *vs.* (401.76±

95.56)m]均显著改善(*P*均<0.01)。肝肾功能及电解质差异无统计学意义(*P* > 0.05,表2)。

2.3 维立西呱联合“ARNI、BB、SGLT2i”对DCM HFpEF患者心功能的影响

进一步分析显示,维立西呱联合“ARNI、BB、SGLT2i”对DCM HFpEF患者心功能具有显著改善作用。治疗前后比较,患者的LVEF[(53.2±2.3)% *vs.* (57.1±3.1)%,*P* < 0.01], LVEDD[(58.0±4.2)mm *vs.* (55.3 ± 3.0) mm, *P* < 0.01], NT-proBNP[961.0

表1 43例患者基本信息及用药情况
Table 1 Baseline characteristics and medication of 43 patients

Characteristic	Data	Characteristic	Data
Male[<i>n</i> (%)]	33(76.74)	Classification of HF according to LVEF[<i>n</i> (%)]	
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	46.47 ± 12.67	HFpEF	10(23.26)
Height(cm, $\bar{x} \pm s$)	166.13 ± 6.68	HFmrEF	11(25.58)
Weight(kg, $\bar{x} \pm s$)	71.12 ± 13.41	HFrEF	22(51.16)
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	118.76 ± 13.67	Medication[<i>n</i> (%)]	
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77.92 ± 8.78	ARNI	40(93.02)
Heart rate(beats/min, $\bar{x} \pm s$)	75.56 ± 15.31	BB	38(88.37)
Medical history[<i>n</i> (%)]		Furosemide	36(83.72)
Hypertension	12(27.91)	MRA	37(86.04)
Diabetes mellitus	6(13.95)	SGLT2i	39(90.70)
NYHA functional class[<i>n</i> (%)]		Vericiguat	43(100.00)
I	0(0)	Digoxin	21(48.84)
II	18(41.86)		
III	22(51.16)		
IV	3(6.98)		

表2 维立西呱联合“新四联”对DCM心衰患者的疗效评估
Table 2 Efficacy evaluation of vericiguat combined with“new quadruple”drugs in DCM patients with HF (*n*=43)

Characteristic	Prior to medication	After medication	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
LAD(mm, $\bar{x} \pm s$)	41.37 ± 6.97	39.30 ± 5.19	4.278	<0.01
LVESD(mm, $\bar{x} \pm s$)	49.47 ± 9.16	45.58 ± 8.74	5.260	<0.01
LVEDD(mm, $\bar{x} \pm s$)	61.40 ± 7.65	58.56 ± 7.03	4.789	<0.01
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	41.02 ± 10.33	46.43 ± 10.74	-5.953	<0.01
NT-proBNP[ng/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1 642.5(936.4, 4 019.0)	659.3(213.2, 1 297.0)	-5.700	<0.01
MLHFQ($\bar{x} \pm s$)	47.79 ± 9.67	34.86 ± 8.94	14.270	<0.01
6MWT(m, $\bar{x} \pm s$)	348.85 ± 82.43	401.76 ± 95.56	2.767	<0.01
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	26.68 ± 16.73	29.87 ± 18.12	-1.112	0.273
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	25.80 ± 11.71	28.17 ± 9.16	-1.206	0.235
Creatinine(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	92.78 ± 37.34	97.24 ± 50.20	-1.221	0.229
Urea nitrogen(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.80 ± 4.42	7.70 ± 3.47	0.228	0.820
K ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.96 ± 0.45	4.09 ± 0.38	-1.762	0.086
Na ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	140.30 ± 3.01	139.25 ± 2.78	1.854	0.071
Cl ⁻ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	104.10 ± 3.83	103.28 ± 3.25	1.074	0.289
Ca ²⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.28 ± 0.15	2.31 ± 0.16	-1.146	0.259

(707.1, 2 210.9)ng/L vs.755.8(294.3, 988.0)ng/L, $P < 0.01$], 6MWT[(378.6±78.9)m vs. (456.9±86.7)m, $P < 0.05$)]均显著改善(图1)。

2.4 维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”对 DCM HFmrEF 患者心功能的影响

DCM 心衰 HFmrEF 患者接受维立西呱联合

“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”治疗后, LVEF 由(43.7±2.9)% 提升至(48.9±4.4)% ($P < 0.01$), LVEDD 由(55.7±3.2)mm 下降至(54.3±2.7)mm ($P < 0.05$), NT-proBNP 由2 185.0(986.5, 4 160.8)ng/L 降至670.2(548.0, 1 852.0)ng/L ($P < 0.05$); 6MWT 由(358.6±62.4)m 增加至(426.1±66.8)m ($P < 0.05$, 图2)。

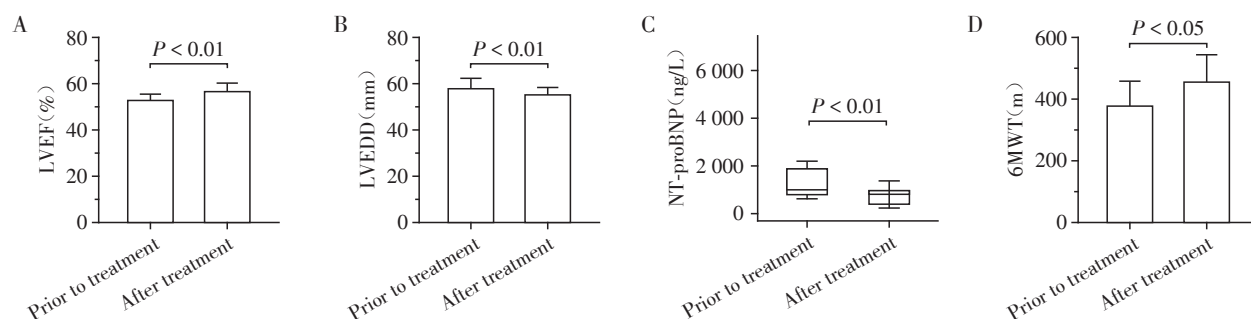


图1 维立西呱联合“ARNI、BB、SGLT2i”改善 DCM HFpEF 患者的 LVEF(A)、LVEDD(B)、NT-proBNP(C)及 6MWT(D) ($n=10$)

Figure 1 Vericiguat combined with “ARNI, BB, and SGLT2i” improved LVEF(A), LVEDD(B), NT-proBNP(C) and 6MWT(D) in DCM patient with HFpEF($n=10$)

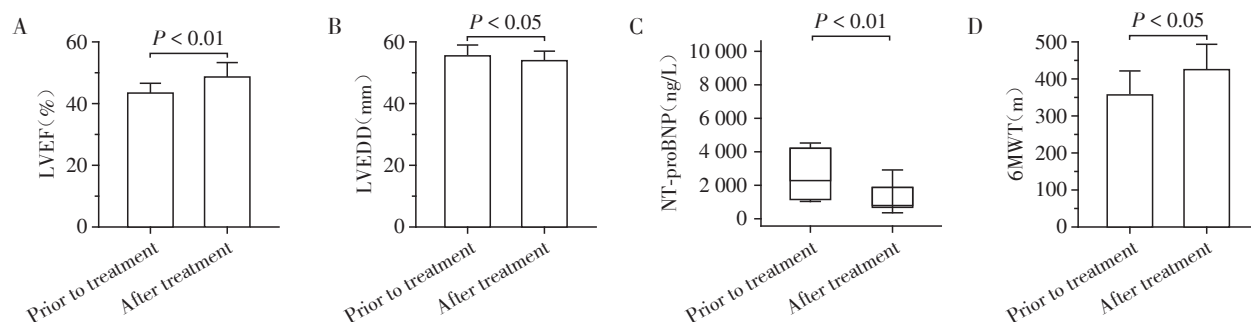


图2 维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”改善 DCM 心衰 HFmrEF 患者的 LVEF(A)、LVEDD(B)、NT-proBNP(C)及 6MWT(D) ($n=11$)

Figure 2 Vericiguat combined with “ARNI, BB, MRA, and SGLT2i” improved LVEF(A), LVEDD(B), NT-proBNP(C) and 6MWT(D) in DCM patients with HFmrEF($n=11$)

2.5 维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”对 DCM HFrEF 患者心功能的影响

维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”治疗对 DCM HFrEF 患者心功能的影响如下: 治疗前后比较, 患者的 LVEF 显著改善[(32.1±5.9)% vs. (39.3±8.1)%, $P < 0.01$], LVEDD 显著减少[(65.8±7.8)mm vs. (62.3±7.8)mm, $P < 0.01$], NT-proBNP 水平显著下降[1 613.7(937.5, 5 374.8)ng/L vs. 591.3(164.6, 1 035.3)ng/L, $P < 0.01$], 6MWT 距离显著增加[(328.6±68.4)m vs. (406.1±71.5)m, $P < 0.01$, 图3]。

3 讨论

本研究作为一项真实世界研究, 表明维立西呱

联合“新四联”药物对 DCM 心衰患者的治疗效果显著。经过 3 个月的治疗, 患者的 LVEF 显著提高, LVEDD 缩小, MLHFQ 评分及 6MWT 距离均有所改善, 同时血浆 NT-proBNP 水平明显下降。此外, 未见治疗对患者的肝肾功能及电解质水平有明显不良影响。

DCM 是导致慢性心衰的第 3 大主因, 病死率极高, 传统治疗常采用扩血管、利尿、强心等手段, 但效果并不理想^[12]。DCM 心衰的病理生理机制包括 RAAS 系统激活、左心室重塑、炎症反应、血流动力学改变以及交感神经系统激活等。心室重塑是心衰发生的基础和发展的重要原因, 也是决定心衰患者预后的主要因素之一。预防或逆转心室重塑是

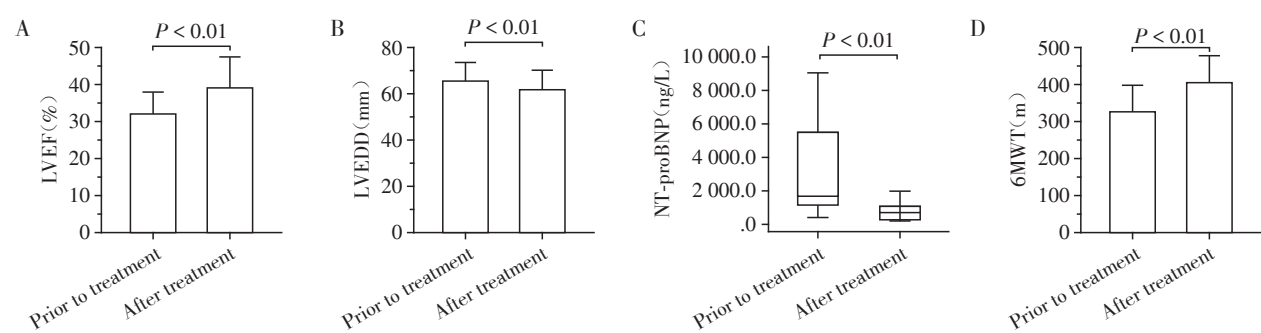


图3 维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”改善 DCM HFrEF 患者的 LVEF(A)、LVEDD(B)、NT-proBNP(C)及 6MWT(D)(n=22)

Figure 3 Vericiguat combined with“ARNI, BB, MRA, and SGLT2i” improved LVEF(A), LVEDD(B), NT-proBNP(C) and 6MWT(D) in DCM patients with HFrEF(n=22)

心衰治疗的重要目标,是降低再住院率及病死率的重要途径^[13]。心衰治疗的新四联药物:ACEI/ARB/ARNI(贝那普利、缬沙坦、沙库巴曲/缬沙坦等), β 受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔等),醛固酮受体拮抗剂(螺内酯等),SGLT2 抑制剂(恩格列净、达格列净等)的出现给 DCM 心衰患者的治疗带来了希望^[6,14]。近几十年来,DCM 患者的长期生存率显著增加。但是最新研究表明,每年仍有大量 DCM 患者心衰控制不佳,需要反复住院,甚至导致死亡。一些患者仍然容易发生心源性猝死和难治性心衰,需要心脏移植或机械循环支持^[15]。

Armstrong 等^[8]研究提示维立西呱的安全性和耐受性良好,给病情恶化的 HFrEF 心衰患者长期治疗带来了曙光。维立西呱通过激活 NO-sGC-cGMP 通路,发挥抗纤维化、改善心室重构的作用,可降低血浆 BNP 水平,改善心功能,同时不影响患者的血压和心率。本研究发现 DCM 所致心衰患者,维立西呱联合“新四联”药物治疗 3 个月后患者的平均 LVEF 由 41.02% 提高到 46.43%,LVEDD 由 61.40 mm 缩小到 58.56 mm,中位 NT-proBNP 由 1 642.5 ng/L 下降到 659.3 ng/L,MLHFQ 评分由 47.79 改善到 34.86,6MWT 由 348.85 m 提高到 401.76 m。研究报道,NO-sGC-cGMP 通路是心血管系统的关键调节因素,病理状态下,NO-sGC-cGMP 通路受损导致心脏等靶器官损害^[16]。维立西呱是一种 sGC 刺激剂,可不依赖于氧化氮的浓度,直接刺激 sGC,同时也可以增加氧化氮的敏感性,通过双重机制刺激 sGC 产生 cGMP,发挥抗炎与抗心肌纤维化的作用,进而改善血管内皮功能,改善心肾等靶器官功能^[17]。本研究进一步发现,维立西呱联合“ARNI、BB、MRA、SGLT2i”提高了 DCM 所致 HFrEF、HFmrEF 及 HFpEF 心衰患者的

LVEF,降低了 NT-proBNP 水平,并改善了患者的生活质量,提示维立西呱通过 NO-sGC-cGMP 通路,不仅对 HFrEF 患者的心脏具有治疗效果,对 HFpEF 及 HFmrEF 患者的心脏同样具有良好的修复作用。另外,相比其他治疗心衰药物,维立西呱具有不易引起低血压、适用于肾功能不全患者、不易引起电解质紊乱的优点。

过去,人们对 HFpEF 的病理机制认知有限,针对该类型心衰患者的有效治疗手段也相对匮乏。在 SOCRATES-PRESERVED 研究中^[18],对 477 例 HFpEF 患者随机对照试验,以 12 周后 NT-proBNP 和 LAV 水平较基线的变化作为主要事件终点,并通过堪萨斯城心肌病生活质量量表(kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ)和欧洲五维健康量表(EuroQol five dimensions questionnaire, EQ-5D)探索性评估患者的生活质量。研究结果表明,维立西呱耐受性良好,与安慰剂相比,在 12 周时虽未改变 NT-proBNP 和 LAV 水平,但与 HFpEF 患者的生活质量改善相关。尽管这一阴性结果与研究预期不符,但鉴于改善生活质量这一令人鼓舞的结果,2020 年在此基础上进一步进行了 VITALITY-HFpEF 研究^[19],这项 2b 期研究纳入了更多的样本量,且观察周期更长,目标剂量更大。然而,结果表明,与安慰剂相比,在心衰基础治疗上联用维立西呱治疗 24 周后仍未能改善 KCCQ 评分所衡量的生活质量。这可能与更大剂量维立西呱(15 mg/次,每日口服 1 次)用药期间出现的不良反应有关,如一过性低血压和血红蛋白降低,给心衰症状较轻的患者带来了额外的躯体不适,从而夸大了 KCCQ 评分。这也可能表明,与 HFrEF 相比,cGMP 缺乏并非 HFpEF 进展的关键机制,未来需要进一步研究。由于心衰患者需长期多种药物联合

治疗,任何一种新增药物都有可能打破已有的平衡。因此,维立西呱作为新兴心衰治疗药物,在与其他药物联用时的效应备受关注。本研究创新性地采用维立西呱联合“新四联”药物,对DCM心衰患者进行疗效及安全性研究(包括10例HFpEF患者)。研究结果证实了维立西呱联合“新四联”DCM治疗HFpEF是安全且有效的。

DCM心衰药物治疗,快速启动指南指导的药物治疗(guideline-directed medical therapy, GDMT)是关键。本研究发现,对于血压偏低的心衰患者,可以从不影响血压的GDMT类抗心衰药物进行起始治疗,例如维立西呱,待患者心功能逐渐改善,血压逐步回升后可以逐渐加用其他GDMT类抗心衰药物。急性心衰患者停用静脉药物24 h以上即可直接启动维立西呱^[20]。临床经验表明,GDMT药物的联合使用越充分,治疗DCM所致心衰的效果越显著,提示心衰患者的发病机制涉及多个病理生理系统及不同的分子通路,只有联合使用作用机制不同的GDMT药物,才能多方位、多靶点地阻断心衰的病理性进程,最终实现最优化治疗^[21]。此外,本研究还发现,维立西呱联合“新四联”药物治疗的综合效果显著,如果能同时坚持使用这5种药物,治疗效果将最大化。然而,一些患者治疗依从性差,中途自行停药或减量,导致治疗效果明显受限。因此,在心衰的治疗过程中,提升患者的治疗依从性尤为重要,持续性用药是获得长期疗效的关键。

本研究的局限性主要在于其为单中心研究,且样本量较小,仍需大样本量、多中心研究进一步探索。综上所述,维立西呱联合“新四联”药物治疗可显著改善DCM所致心衰患者的心功能和生活质量,且具有良好的安全性及疗效。本研究为DCM心衰患者的治疗提供了有力的数据支持及参考依据。

[参考文献]

- [1] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 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]. *Circulation*, 2022, 145 (18) : e895-e1032
- [2] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics - 2020 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141 (9) : e139-e596
- [3] GBD DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159) : 1789-1858
- [4] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11) : 1329-1337
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5) : 421-434
- [6] 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
- [7] 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]. *Circulation*, 2022, 145(18) : e876-e894
- [8] 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
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10) : 760-789
- [10] MITCHELL C, RAHKO P S, BLAUWET L A, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American society of echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(1) : 1-64
- [11] 赵迪, 张艳娟, 王连生, 等. 运用二维斑点追踪技术评估长新冠综合征患者早期亚临床心肌损害的研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(2) : 185-190
- [12] HEYMANS S, LAKDAWALA N K, TSCHÖPE C, et al. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10406) : 998-1011
- [13] JAPP A G, GULATI A, COOK S A, et al. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25) : 2996-3010
- [14] 于越, 许菲, 周芳, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者的回顾性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(5) : 697-701

[15] MERLO M, CANNATÀ A, GOBBO M, et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(2): 228-239

[16] ARMSTRONG P W, ROESSIG L, PATEL M J, et al. A multicenter, 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

[17] COATS A J S, TOLPPANEN H. Drug treatment of heart failure with reduced ejection fraction: defining the role of vericiguat[J]. Drugs, 2021, 81(14): 1599-1604

[18] PIESKE B, MAGGIONI A P, LAM C S P, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study [J]. Eur Heart J, 2017, 38(15): 1119-1127

[19] ARMSTRONG P W, LAM C S P, ANSTROM K J, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY - HFpEF randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 324(15): 1512-1521

[20] LAM C S P, GICZEWSKA A, SLIWA K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the VICTORIA trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(6): 706-712

[21] PATEL J, RASSEKH N, FONAROW G C, et al. Guideline-directed medical therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction [J]. Drugs, 2023, 83(9): 747-759

[收稿日期] 2024-07-11

(本文编辑:戴王娟)



(上接第1661页)

nosis and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7167

[10] YU H R, HUANG L H, LI S C. Roles of microRNA in the immature immune system of neonates [J]. Cancer Lett, 2018, 433: 99-106

[11] GABISONIA K, PROSDOCIMO G, AQUARO G D, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs [J]. Nature, 2019, 569(7756): 418-422

[12] NAHID M A, SATOH M, CHAN E K. MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance [J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(5): 388-403

[13] PENG X F, HE F, MAO Y L, et al. miR-146a promotes M2 macrophage polarization and accelerates diabetic wound healing by inhibiting the TLR4/NF-κB axis [J]. J Mol Endocrinol, 2022, 69(2): 315-327

[14] ZHANG Y Q, LE X, ZHENG S, et al. MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 171

[15] BOLDIN M P, TAGANOV K D, RAO D S, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice [J]. J Exp Med, 2011, 208(6): 1189-1201

[16] ZHAO J L, RAO D S, BOLDIN M P, et al. NF-kappaB dysregulation in microRNA - 146a - deficient mice drives the development of myeloid malignancies [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(22): 9184-9189

[17] HE X B, JING Z Z, CHENG G F. MicroRNAs: new regulators of Toll-like receptor signalling pathways [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 945169

[18] SUN J, LIAO Z, LI Z Y, et al. Down-regulation miR-146a-5p in Schwann cell - derived exosomes induced macrophage M1 polarization by impairing the inhibition on TRAF6/NF-κB pathway after peripheral nerve injury [J]. Exp Neurol, 2023, 362: 114295

[19] VAN GOLEN R F, VAN GULIK T M, HEGER M. The sterile immune response during hepatic ischemia/reperfusion [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2012, 23(3): 69-84

[20] XU J Q, GAO C G, HE Y J, et al. NLRC3 expression in macrophage impairs glycolysis and host immune defense by modulating the NF-κB-NFAT5 complex during septic immunosuppression [J]. Mol Ther, 2023, 31(1): 154-173

[21] ZENG Q, YE L, LING M Y, et al. TLR4/TRAFF6/NOX2 signaling pathway is involved in ventilation-induced lung injury via endoplasmic reticulum stress in murine model [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107774

[收稿日期] 2024-08-08

(本文编辑:蒋 莉)