维立西呱对急性失代偿心衰的疗效及对不同LVDd患者LVEF的影响Δ

章礼玲*，顾崇怀，乔　锐，项学军#[安徽医科大学安庆医学中心（安庆市立医院）心血管内科，安徽 安庆 246003]

中图分类号　R969.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）11-1374-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.16

摘　要　目的　观察维立西呱治疗急性失代偿心衰（HF）的临床疗效及其对不同左室舒张末期内径（LVDd）患者左室射血分数（LVEF）的影响。**方法**　选取2022年9月至2023年5月在安庆市立医院住院的经静脉注射利尿剂或扩血管药物治疗病情稳定后予以维立西呱口服的急性失代偿HF患者，共52例。收集患者临床基线数据，记录并分析其治疗后1、6个月的血肌酐（Scr）、估算肾小球滤过率（eGFR）、N末端B型脑钠肽前体（NT-proBNP）、超声心动图指标（LVEF、LVDd）、堪萨斯城心肌病调查问卷（KCCQ）评分等。按是否为扩张型心肌病分为2个亚组，比较两亚组的基线数据；采用混合效应模型分析全人群和两亚组患者上述随访指标的变化情况。**结果**　扩张型心肌病组患者的年龄显著小于非扩张型心肌病组，同时前者合并冠心病的患者比例更低、LVDd更长、LVEF水平更低、射血分数降低的HF患者更多（$P<0.05$）。与基线值相比，治疗后1个月时，全人群、非扩张性心肌病组和扩张型心肌病组患者的KCCQ评分均显著升高（$P<0.001$）；治疗后6个月时，全人群在KCCQ评分提升和lg（NT-proBNP）水平下降方面的差异均有统计学意义（$P<0.05$）；两亚组患者的lg（NT-proBNP）水平均显著下降，KCCQ评分均显著升高（$P<0.05$），但组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；两亚组患者的LVEF水平均显著提升（$P<0.05$），且组间差异幅度达7.52%（$P=0.030$）。混合效应模型结果显示，患者是否患有冠心病以及不同基线LVDd水平均有可能影响随访LVEF水平，其中冠心病对随访LVEF的提升有促进作用（$P=0.043$），但是冠心病分组×时间的交互作用不显著（$P>0.05$）；与基线LVDd≥62 mm相比，基线LVDd≤61 mm患者的LVEF提升速度更快（$P<0.05$）。**结论**　维立西呱能够改善急性失代偿HF患者的心功能，提高其生活质量，且不会对患者肾功能产生负面影响。该药对基线LVDd≤61 mm的患者，尤其能够显著提升其LVEF水平。

关键词　维立西呱；心力衰竭；急性失代偿；扩张型心肌病；冠心病；左室射血分数；左室舒张末期内径

Clinical efficacy of vericiguat in the treatment of acute decompensated heart failure and its effects on LVEF of patients with different LVDd

ZHANG Liling, GU Chonghuai, QIAO Rui, XIANG Xuejun[Dept. of Cardiovascular Medicine, Anqing Medical Center of Anhui Medical University (Anqing Municipal Hospital), Anhui Anqing 246003, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the efficacy of vericiguat in the treatment of acute decompensated heart failure (HF) and its effect on left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with different left ventricular end-diastolic internal diameters (LVDd). **METHODS** A total of 52 patients with acute decompensated HF who were hospitalized in Anqing Municipal Hospital from September 2022 to May 2023 and were stabilized by intravenous injection of diuretics or vasodilators and then given vericiguat orally were selected. Clinical baseline data were collected, and blood creatinine (Scr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), echocardiographic indexes (LVEF, LVDd), and Kansas City cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) scores and so on were recorded and analyzed at 1 and 6 months after treatment. The patients were divided into two subgroups according to whether they had dilated cardiomyopathy or not, the baseline data were compared between the two subgroups, and the changes in the above follow-up indexes for the entire population and two subgroups of patients were analyzed by using mixed effect model. **RESULTS** Patients in the dilated cardiomyopathy group were significantly younger than those in the nondilated cardiomyopathy group, while the former had a lower proportion of patients with combined coronary artery disease, longer LVDd, lower LVEF levels, and more HF patients with reduced ejection fraction ($P<0.05$). Compared with baseline values, KCCQ scores were significantly higher in patients in the whole population, non-dilated cardiomyopathy group and dilated cardiomyopathy group at 1 month after treatment ($P<0.001$). The difference between the whole population in terms of elevated KCCQ scores and decreased lg (NT-proBNP) levels was statistically significant at 6 months after treatment ($P<0.05$); the levels of lg (NT-proBNP) of two subgroups were significantly decreased and KCCQ scores were significantly increased ($P<0.05$), but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); LVEF levels of the patients in both subgroups were significantly elevated ($P<0.05$) and

Δ**基金项目** 安庆市科技计划项目（No.2020Z2001）

＊**第一作者** 主治医师。研究方向：心力衰竭、心律失常的诊疗。E-mail：591838724@qq.com

\# **通信作者** 主任医师。研究方向：心力衰竭、心律失常的诊疗。E-mail：guangf4-508@163.com

the difference between the subgroups amounted to 7.52% (P=0.030). Mixed effect model result showed that whether patients had coronary artery disease and different baseline levels of LVDd were likely to affect follow-up LVEF levels, with coronary artery disease contributing to follow-up LVEF elevation (P=0.043), but the coronary artery disease subgroup × time interaction was not significant (P>0.05); compared with patients with baseline LVDd ≥62 mm, patients with baseline LVDd≤61 mm had a faster LVEF improvement (P<0.05). **CONCLUSIONS** Vericiguat is able to improve cardiac function and quality of life in patients with acute decompensated HF without negatively affecting their renal function. The drug is able to significantly improve LVEF levels in patients with baseline LVDd ≤61 mm.

KEYWORDS vericiguat; heart failure; acute decompensation; dilated cardiomyopathy; coronary heart disease; left vericiguat ejection fraction; left ventricular end-diastolic internal diameter

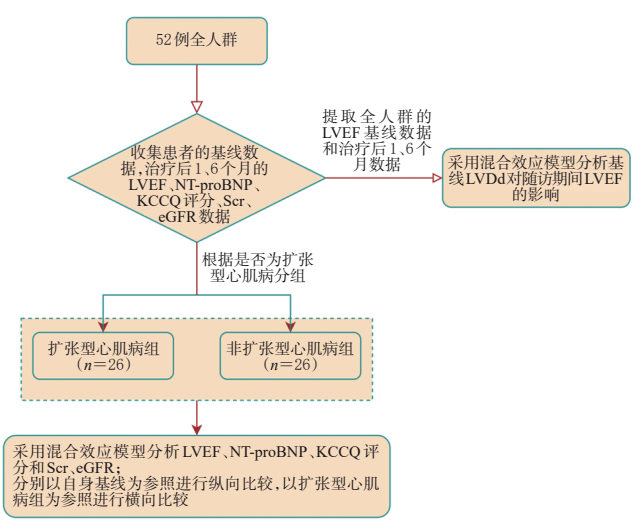
心衰(heart failure,HF)是由各种心脏疾病进展至严重阶段或终末期而表现出的一种多面性且危及生命的临床综合征[1—2],其特征为较高的发病率、住院率和死亡率[3],较低的活动耐力和生活质量,以及高昂的医疗成本[3—4]。据《中国心血管健康与疾病报告2021》统计,我国HF患者估计达890万人[4],给其家庭和社会带来了沉重的负担。

近年来,国内外相关指南推荐将β受体阻滞剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor,ARNi)、醛固酮受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor,SGLT-2i)组成的"新四联"方案作为HF药物治疗的核心组合[1—2]。然而在真实世界中,尽管遵循指南推荐的药物治疗(guideline-directed medical therapy,GDMT)方案进行规范治疗,但还是存在较高的残余风险。数据显示,经过2年GDMT方案治疗后,HF患者的全因死亡和因HF住院的残余风险分别高达20%和19%[5]。可见,还需要更加深入地探讨和研究HF的治疗方案,以降低残余风险,提高患者生存质量。VICTORIA试验是一项专门针对HF恶化患者的大型全球试验,5 050例左室射血分数低于45%的慢性HF患者被分为2组,除采用GDMT方案外,另分别接受维立西呱(目标剂量10 mg,每日1次)或安慰剂治疗。该研究结果显示,在中位治疗时间10.8个月里,维立西呱组较安慰剂组降低了10%的主要结局(心血管死亡或因HF住院)风险(风险比为0.90,95%置信区间为0.82～0.98),提示维立西呱有助于降低GDMT患者的残余风险[6]。基于该研究,2022年美国心脏协会指南建议,除了采用"新四联"疗法外,对于有症状和HF恶化事件后的患者,还应给予维立西呱进行治疗[7]。2022年5月,我国国家药监局批准将维立西呱用于治疗近期HF失代偿经静脉治疗后病情稳定的患者。鉴于国内相关临床经验的缺乏,本研究旨在通过分析维立西呱在急性失代偿HF患者中的使用及随访情况,从生活质量、HF相关指标、血肌酐(serum creatinine,Scr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)等方面探讨其疗效;又因心室腔的持续增大与心室重构、心肌纤维化的严重程度有关[8],为探讨维立西呱在不同左室腔内径患者中的疗效,本研究还着重分析了维立西呱对不同基线左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic internal diameter,LVDd)患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)的影响,以期为临床合理使用维立西呱提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究,连续选取2022年9月至2023年5月于安庆市立医院心血管内科住院的经静脉治疗(静脉注射利尿剂或扩血管药物)病情稳定后再予以维立西呱口服的急性失代偿HF患者52例,根据是否患有扩张型心肌病分为扩张型心肌病组(n=26)和非扩张型心肌病组(n=26),其中47例(90.38%)患者完成6个月随访。研究过程见图1。本研究方案经安庆市立医院医学伦理委员会审批通过[批件号为医学伦审(2023)第61号]。



NT-proBNP:N末端B型脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide);KCCQ:堪萨斯城心肌病调查问卷(Kansas City cardiomyopathy questionnaire)。

图1 研究技术路线图

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HF诊断标准[1],其中扩张型心肌病按照《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》[9]诊断。(2)达到病情稳定标准——①停止静脉使用利尿剂或强心剂12 h后未见充血症状和体征恶化;②生命体征平稳,无症状性低血压(收缩压≥90 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)。(3)入院前未使用过任何可溶性鸟苷酸环化

酶（soluble guanylate cyclase，sGC）激动剂。

本研究的排除标准为：（1）本研究前已使用过维立西呱治疗者；（2）之前服用过硝酸盐、磷酸二酯酶5型抑制剂者；（3）对sGC激动剂过敏者；（4）拒绝签署研究知情同意书者。

1.2 治疗方法

所有患者均给予GDMT方案（β受体阻滞剂、ARNi、醛固酮受体拮抗剂、SGLT-2i），合并冠心病、心房颤动、高血压和（或）糖尿病者按照相关指南予以规范化治疗（如口服抗血小板聚集、降脂、抗凝、降压、降糖药），待病情稳定后口服维立西呱片（德国Bayer AG公司，国药准字HJ20220051，规格5 mg），起始剂量为2.5 mg，qd，每2周左右加倍剂量，根据患者耐受情况调整至合适的维持剂量，最大维持剂量不得大于10 mg，qd。

1.3 临床基线资料

收集患者的一般资料（年龄、性别、体重指数等）、HF病程、合并症、生命体征（血压、心率）、住院后的实验室检查指标（NT-proBNP、Scr、eGFR等）、“新四联”（沙库巴曲缬沙坦、琥珀酸美托洛尔、螺内酯、达格列净）应用情况、超声心动图指标、KCCQ评分等临床基线资料进行比较分析。

1.4 随访指标

（1）血液生化指标：分别于治疗后1、6个月采集患者静脉血5～10 mL，检测其NT-proBNP、Scr、eGFR。（2）超声心动图指标：分别于治疗后1、6个月对患者行经胸心脏彩超检查，测量其LVDd、LVEF。（3）生活质量指标：采用KCCQ-12问卷评估患者治疗后1、6个月的KCCQ评分。该评分范围为0～100分，得分越高表明生活质量越好。

1.5 统计学方法

本研究采用SPSS 26.0软件统计分析数据。对于连续资料，首先进行正态性检验，符合正态分布者以$\bar{x}\pm s$表示，非正态分布者则用中位数（四分位数间距）[M（QR）]表示；在分析基线资料时，如果各组均满足正态性且2组间方差相等，则采用t检验进行组间比较，否则考虑Wilcoxon秩和检验。由于随访数据属于重复测量资料，数据间具有相关性，第6个月部分数据存在缺失，故以混合效应模型来校正重复测量的相关性[10]，随机效应协方差类型选择方差成分，以－2倍限制性对数似然值最小者为最优的原则构建模型。计数资料用频数和百分比表示，采用Pearson卡方检验或Fisher精确检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者的临床基线资料特征

本研究52例患者的平均年龄为66.29岁，其中扩张型心肌病患者占50%。在HF标准药物治疗方案——“新四联”使用方面，ARNi（沙库巴曲缬沙坦）和SGLT-2i（达格列净）的使用率分别为59.62%和61.54%。结果见表1。

按是否为扩张型心肌病行亚组分析，在年龄方面，扩张型心肌病组患者年龄显著小于非扩张型心肌病组[（62.08±11.18）岁 vs.（70.50±11.15）岁，$P=0.009$]，同时前者合并冠心病的患者比例更低（15.38% vs. 57.69%，$P=0.002$）、LVDd更长[（66.77±9.23）mm vs.（56.88±7.35）mm，$P<0.001$]、LVEF水平更低[（28.27±7.89）% vs.（40.35±13.35）%，$P<0.001$]、HFrEF患者更多（92.31% vs. 57.69%，$P=0.004$），差异均有统计学意义（$P<0.05$）。两组其他指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

2.2 患者的随访情况

各项随访指标在组别（扩张型心肌病分组）×时间的交互作用上均不显著（$P>0.05$）。与基线值相比，在治疗后1个月时，全人群的KCCQ评分提高了7.90分，其中非扩张性心肌病组提高了6.63分，扩张型心肌病组提高了7.90分，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；而两亚组间提升的KCCQ评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。与基线值相比，在治疗后6个月时，全人群在KCCQ评分提升和lg（NT-proBNP）水平下降方面的差异均有统计学意义（$P<0.05$）；非扩张性心肌病组在lg（NT-proBNP）水平下降、KCCQ评分提升和LVDd缩短方面的差异均有统计学意义（$P<0.05$），而扩张性心肌病组仅在前2项上有统计学意义（$P<0.05$），且这些变化在两亚组间比较时未有统计学意义（$P>0.05$）；非扩张型心肌病组和扩张型心肌病组在LVEF提高方面的差异均有统计学意义（$P<0.05$），且两亚组间的差异也有统计学意义，差异幅度为7.52%（$P=0.030$）。结果见表2。

2.3 随访期间患者LVEF变化的影响因素分析

由于在随访6个月时，两亚组在LVEF提高方面的组内和组间差异均有统计学意义，故本研究单独对影响患者LVEF变化的因素进行分析。将所有连续变量进行标准正态转换（Z-Score标准化），模型1以随访LVEF为因变量，性别、冠心病分组、年龄、HF病程、基线NT-proBNP、基线LVDd、时间为自变量，进行固定效应和随机效应分析，保留有统计学意义（$P<0.05$）的指标，结果显示基线LVDd×时间交互作用显著。因此，模型2使用基于平均数和选定标准差处的分割点将基线LVDd分为4组（以D组为参照哑变量）后重复模型1的过程建模。各变量及其详细信息见表3。

混合效应模型结果显示，性别、年龄、HF病程、基线NT-proBNP对随访期间LVEF的变化没有影响（$P>0.05$）。患者是否患有冠心病对随访期间LVEF的提升具有显著影响（$\beta=6.64\%$，95%CI为0.208～12.720，$P=0.043$），然而组别（冠心病分组）×时间的交互作用不显著（$P>0.05$）。模型1显示，截距的方差为53.26，$P=0.028$，即不同患者随访期间的LVEF变化存在较大变异，表明采用混合效应模型进行分析是合适的；协方差矩阵的时间随机效应差异有统计学意义（$P=0.001$），表明随着治疗时间的延长，各不同基线LVDd患者的LVEF

表1　全人群及两亚组患者的临床基线资料

项目	全人群(n=52)	亚组患者			
		扩张型心肌病组(n=26)	非扩张型心肌病组(n=26)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	66.29±11.85	62.08±11.18	70.50±11.15	2.719	0.009
男性/[例(%)]	38(73.08)	20(76.92)	18(69.23)	0.391	0.532
HF病程[M(QR)]/月	20.88(58.74)	39.95(71.05)	15.58(40.64)	2.091	0.148
合并症/[例(%)]					
高血压	21(40.38)	8(30.77)	13(50.00)	1.997	0.158
冠心病	19(36.54)	4(15.38)	15(57.69)	9.477	0.002
房颤	19(36.54)	9(34.62)	10(38.46)	0.083	0.773
慢性肾脏病	14(26.92)	6(23.08)	8(30.77)	0.510	0.475
糖尿病	8(15.38)	4(15.38)	4(15.38)	<0.001	1.000
生命体征					
收缩压($\bar{x}\pm s$)/mmHg	123.56±24.98	118.04±25.85	129.08±23.26	−1.618	0.112
舒张压($\bar{x}\pm s$)/mmHg	81.35±19.70	82.27±20.76	80.42±18.94	0.335	0.739
心率($\bar{x}\pm s$)/(次/min)	85.94±21.50	91.42±19.17	80.46±22.67	1.883	0.065
实验室检查指标					
尿酸($\bar{x}\pm s$)/(μmol/L)	482.87±196.86	515.65±196.86	450.08±177.51	1.261	0.213
Scr[M(QR)]/(μmol/L)	108.00(67.00)	102.50(49.75)	128.50(108.50)	−1.291	0.197
eGFR($\bar{x}\pm s$)/[mL/(min·1.73 m²)]	57.18±24.80	61.16±24.01	53.20±25.41	1.161	0.251
LDL-C[M(QR)]/(mmol/L)	1.93(1.36)	2.30(1.42)	1.72(1.09)	1.787	0.074
hs-TNT[M(QR)]/(ng/L)	25.75(31.15)	22.50(32.80)	31.00(44.30)	−1.401	0.161
NT-proBNP[M(QR)]/(μg/L)	3 983.22(12 821.40)	3 944.11(26 957.59)	4 219.80(10 138.45)	−0.368	0.713
超声心动图指标[a]					
LVDd($\bar{x}\pm s$)/mm	61.83±9.65	66.77±9.23	56.88±7.35	4.274	<0.001
LVEF($\bar{x}\pm s$)/%	34.31±12.45	28.27±7.89	40.35±13.35	−3.971	<0.001
HFrEF/[例(%)]	39(75.00)	24(92.31)	15(57.69)	8.308	0.004
“新四联”应用情况/[例(%)]					
沙库巴曲缬沙坦	31(59.62)	15(57.69)	16(61.54)	0.080	0.777
琥珀酸美托洛尔	41(78.85)	21(80.77)	20(76.92)	0.115	0.734
螺内酯	42(80.77)	22(84.62)	20(76.92)	0.495	0.482
达格列净	32(61.54)	16(61.54)	16(61.54)	<0.001	1.000
KCCQ评分[M(QR)]/分[b]	60.12(16.81)	56.87(20.68)	60.81(15.66)	0.308	0.171

a：入院后初次超声心动图测量值；b：出院时评分；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol）；hs-TNT：超敏肌钙蛋白T（hypersensitive troponin T）；HFrEF：射血分数降低的HF（heart failure with reduced ejection fraction）。

表2　维立西呱对各随访指标的影响*

指标	较基线值的变化[β(95%CI)]			两亚组间差异[β(95%CI)]
	全人群(n=52)	扩张型心肌病组(n=26)	非扩张型心肌病组(n=26)	
Scr/(μmol/L)#				
治疗后1个月	−0.02(−0.10～0.07)	−0.01(−0.05～0.03)	−0.08(−0.19～0.04)	−0.06(−0.18～0.05)
治疗后6个月	−0.04(−0.12～0.04)	−0.03(−0.07～0.002)	−0.09(−0.18～0.03)	−0.05(−0.16～0.07)
eGFR/[mL/(min·1.73 m²)]				
治疗后1个月	0.84(−6.62～8.29)	0.60(−5.30～6.49)	7.78(−3.14～18.69)	7.44(−4.00～18.87)
治疗后6个月	4.30(−3.33～11.93)	4.08(−1.42～9.57)	6.66(−3.29～16.61)	2.12(−8.73～12.97)
NT-proBNP/(μg/L)#				
治疗后1个月	−0.11(−0.33～0.12)	−0.11(−0.35～0.14)	−0.20(−0.44～0.03)	−0.10(−0.42～0.23)
治疗后6个月	−0.30(−0.56～−0.05)[a]	−0.30(−0.55～−0.05)[a]	−0.44(−0.70～−0.17)[b]	−0.15(−0.51～−0.21)
LVEF/%				
治疗后1个月	2.23(−0.69～5.16)	2.23(−0.40～4.87)	2.92(−0.47～6.32)	0.69(−3.44～4.82)
治疗后6个月	4.45(−0.19～9.08)	4.43(0.57～8.28)[a]	11.94(6.01～17.88)[c]	7.52(0.76～14.27)[a]
LVDd/mm				
治疗后1个月	−0.56(−2.20～1.08)	−0.50(−2.28～1.28)	−1.00(−2.47～0.47)	−0.44(−2.74～1.86)
治疗后6个月	−1.74(−4.17～0.68)	−1.73(−4.21～0.76)	−3.27(−5.63～−0.91)[b]	−1.48(−4.95～1.98)
KCCQ评分/分				
治疗后1个月	7.90(4.27～11.52)[c]	7.90(4.03～11.76)[c]	6.63(3.14～10.13)[c]	−1.26(−6.39～3.86)
治疗后6个月	14.93(9.76～20.10)[c]	14.93(9.29～20.58)[c]	13.90(8.75～19.05)[c]	−1.07(−8.64～6.50)

*：使用混合效应模型进行分析，以是否为扩张型心肌病、随访时间为因素，以组别（扩张型心肌病分组）、时间、组别×时间为固定效应，截距随机；#：对该变量使用lg函数进行对数变换，组间比较以扩张型心肌病组为对照；β：变量回归系数；CI：置信区间（confidence interval）；a：P<0.05；b：P<0.01；c：P<0.001。

表3　各变量及其详细信息

变量	详细信息
随访LVEF	连续变量,单位:%
性别	分类变量:0=女性,1=男性
组别(冠心病分组)	分类变量:0=非冠心病组,1=冠心病组
年龄	连续变量,单位:岁
HF病程	连续变量,单位:月
基线NT-proBNP	连续变量,单位:μg/L
时间	作为因子时为分类变量:0=“基线”,1=“第1个月”,6=“第6个月” 作为协变量时为连续变量,单位:月
基线LVDd	连续变量,单位:mm
基线LVDd分组	分类变量:A组“≤52 mm”,B组“53～61 mm”,C组“62～71 mm”,D组“≥72 mm”

变化呈现出不同的趋势。与模型1相比,模型2引入基线LVDd分组以及其与时间的交互项后,截距的方差(个体间的变异)变大(67.42 vs. 53.26),而重复测量的方差(个体间变异外的随机误差)变小(2.18 vs. 2.48)。这种变化可能是因为模型2包含了更多与时间相关的固定效应交互项,而这些交互项在解释随访期间LVEF的变异方面起到了一定的作用,导致个体间变异外的随机误差减小。模型2显示,与基线LVDd≥62 mm相比,LVDd≤61 mm的患者在随访过程中的LVEF提升速度更快($P<0.05$)。结果见表4。

表4　基线LVDd影响随访LVEF的线性混合模型结果($n=52$)

模型	效应	变量	β	标准误差	t/Z	95%CI	P
1	固定效应	截距	40.52	2.53	16.011	35.417～45.615	<0.001
		冠心病分组[a]	6.94	3.19	2.174	0.509～13.374	0.035
		基线LVDd	−6.43	1.53	−4.205	−9.505～−3.347	<0.001
		时间	1.13	0.48	2.348	0.157～2.105	0.024
		基线LVDd×时间	−0.77	0.29	−2.695	−1.345～−0.192	0.010
		组别(冠心病分组)×时间	0.24	0.60	0.398	−0.982～1.464	0.692
	随机效应	截距的方差	53.26	24.19	2.202	21.868～129.721	0.028
		重复测量的方差	2.41	0.71	3.381	1.350～4.304	0.001
2	固定效应	截距	33.33	4.03	8.279	25.213～41.454	<0.001
		冠心病分组[a]	6.64	3.10	2.084	0.208～12.720	0.043
		A组[b]	21.82	4.98	4.378	11.766～31.869	<0.001
		B组[b]	4.39	4.30	1.022	−4.278～13.061	0.313
		C组[b]	3.29	4.08	0.807	−4.935～11.524	0.424
		D组[b]	0	0	−	−	−
		A组×时间	1.92	0.77	2.493	0.360～3.487	0.017
		B组×时间	1.62	0.63	2.571	0.345～2.905	0.014
		C组×时间	1.12	0.66	1.703	−0.212～2.456	0.097
		D组×时间	−0.50	0.82	−0.609	−2.154～1.158	0.546
		组别(冠心病分组)×时间	0.148	0.61	0.242	−1.090～1.386	0.810
	随机效应	截距的方差	67.42	18.05	3.734	39.889～113.955	<0.001
		重复测量的方差	2.18	2.62	0.834	0.208～22.864	0.404

a:以非冠心病组为参照;b:以D组为参照。

3　讨论

3.1　HF患者基线NT-proBNP水平对维立西呱疗效的影响

本研究结果显示,在治疗后6个月,全人群和两亚组患者的NT-proBNP水平均较基线值显著降低($P<0.05$),这与SOCRATES-REDUCED试验[11]中维立西呱(10 mg/d)组治疗12周后NT-proBNP水平调节情况相一致。相关指南指出,NT-proBNP水平与慢性HF严重程度呈正相关[12];既往研究证实,NT-proBNP的降低与HF患者显著的心室反向重塑和临床结局改善有关[8],这表明维立西呱可以逆转心室重构并改善心功能。本研究与SOCRATES-REDUCED试验的结局改善时间存在差异,这可能与本研究中患者基线NT-proBNP水平更高[3 983.22(12 821.40) vs. 2 805.00(4 729.00)]存在一定关系,提示具有较高基线NT-proBNP水平的患者可能需要较长时间才能看到维立西呱的疗效。因此,未来的研究需要考虑患者基线NT-proBNP水平对维立西呱疗效的影响。

3.2　维立西呱对HF患者LVEF和LVDd的影响

扩张型心肌病组患者的LVDd更长、LVEF更低,这可能与其心室不良重构和心肌纤维化程度严重有关[8,11]。本研究显示,治疗后6个月,全人群的LVEF水平较基线值有一定的提升,差异虽未有统计学意义($P=0.060$),但亚组分析结果显示非扩张型心肌病组患者的LVEF提升明显,且LVDd较基线值显著缩短。这佐证了维立西呱抗心肌纤维化逆转心室重构的作用。同时本研究也显示,基线LVDd可影响随访期间患者的LVEF变化,提示在不同左室腔内径患者中,维立西呱抗心肌纤维化、心室重构的效果存在差异;在疾病早期、LVDd≤61 mm的患者使用维立西呱的获益更多,但是最佳用药时机仍需开展更多研究来探讨。本研究还发现,不同类型急性失代偿HF患者(扩张型心肌病/非扩张型心肌病)不同基线水平的累积效应会影响维立西呱的临床疗效与治疗结局;且相较于非冠心病HF患者,冠心病合并HF患者对维立西呱表现出更高的敏感性,其LVEF的改善也更为显著。其原因可能是维立西呱通过修复一氧化氮-鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷细胞信号通路,减少心肌细胞凋亡,逆转心室重构,恢复心功能[13]。

3.3　维立西呱对HF患者KCCQ评分的影响

本研究结果显示,使用维立西呱治疗1个月后,全人群和两亚组患者的KCCQ评分均显著提升并持续改善至试验结束,与基线值比较差异均有统计学意义($P<0.01$),提示维立西呱可有效提升HF患者生活质量。这与VICTORIA试验[7]不同,VICTORIA试验中的HFrEF患者使用维立西呱后并没有明显提升KCCQ评分。SOCRATES-PRESERVED试验显示,经维立西呱治疗12周后的射血分数保留型HF患者的KCCQ评分以时间和剂量依赖性方式提升[14],与本研究结果类似。上述几项研究结果的差异可能与不同的研究设计、患者群体(种族、性别、合并症等)、样本量、给药剂量及持续时间等多种因素有关。

3.4　维立西呱的肾脏安全性

本研究结果显示,全人群、两亚组患者治疗前后的Scr、eGFR比较,差异均无统计学意义,与VICTORIA试验[6]结果一致。大量临床前研究表明,维立西呱可通过调节肾血流以及对肾小球和肾间质的保护作用,保护肾功能[15－16]。

4 结语

本研究结果表明，维立西呱可以改善急性失代偿HF患者的心功能，特别是对于基线LVDd≤61 mm的患者，可以显著提高其LVEF水平。此外，维立西呱还可以显著提高患者的生活质量，而不会对肾功能产生负面影响。然而，本研究是单中心研究且样本量较小，所以对于一些患者（如左室显著增大的扩张型心肌病患者），尚需要进行更长时间的随访以确认维立西呱的疗效和安全性。期待未来能有更多长期、大样本的研究来进一步确定维立西呱的疗效以及其对心血管死亡率的影响。

参考文献

[1] MCDONAGH T A, 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.

[2] 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.
The Heart Failure Group of the Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association, the Heart Failure Professional Committee of the Chinese Medical Association, the Editorial Committee of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease. China guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.

[3] YAN T, ZHU S J, YIN X J, et al. Burden, trends, and inequalities of heart failure globally, 1990 to 2019: a secondary analysis based on the global burden of disease 2019 study[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(6): e027852.

[4] The Writing Committee of *the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China*, HU S S. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. J Geriatr Cardiol, 2023, 20(6): 399-430.

[5] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1413-1424.

[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] 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.

[8] DAUBERT M A, ADAMS K, YOW E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(2): 158-168.

[9] 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.
The Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association, the Chinese Collaborative Group on Cardiomyositis and Cardiomyopathy. China guidelines for diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy[J]. J Clin Cardiol, 2018, 34(5): 421-434.

[10] 冯国双. 重复测量数据的常用统计分析方法[J]. 中华预防医学杂志，2020，54(7)：804-812.
FENG G S. Statistical methods for repeated measurement data in scientific research[J]. Chin J Prev Med, 2020, 54(7): 804-812.

[11] 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.

[12] 中国医师协会心力衰竭专业委员会，国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会，中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 伊伐布雷定临床应用中国专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志，2020，4(2)：84-91.
The Heart Failure Professional Committee of the Chinese Medical Association, the Heart Failure Professional Committee of the National Cardiovascular Disease Expert Committee, the Editorial Committee of the Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy. Chinese expert consensus on the clinical application of ivabradine[J]. Chin J Heart Fail Cardiomyopathy, 2020, 4(2): 84-91.

[13] SPERTUS J A, JONES P G, SANDHU A T, et al. Interpreting the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in ClinicalTrials and clinical care[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(20): 2379-2390.

[14] 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.

[15] BALZER M S, PAVKOVIC M, FREDERICK J, et al. Treatment effects of soluble guanylate cyclase modulation on diabetic kidney disease at single-cell resolution[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(4): 100992.

[16] BÉNARDEAU A, KAHNERT A, SCHOMBER T, et al. Runcaciguat, a novel soluble guanylate cyclase activator, shows renoprotection in hypertensive, diabetic, and metabolic preclinical models of chronic kidney disease[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(12): 2363-2379.

（收稿日期：2023-11-06　修回日期：2024-03-22）
（编辑：胡晓霖）