

综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003463

维利西呱在心力衰竭中应用进展

王亚鑫, 黄 毕, 郭永正, 罗素新
(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】心力衰竭的发生、发展涉及血管内皮功能障碍、炎症和氧化应激,这一病理生理过程会影响一氧化氮(nitric oxide, NO)-可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)-环磷酸鸟苷-(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路活性。维利西呱可通过刺激sGC提高cGMP水平,cGMP作为第二信使激活蛋白激酶、磷酸二酯酶和下游的信号通路,不仅舒张血管,改善冠状动脉血流量,而且可抑制炎症、心肌纤维化的进展,从而改善心衰患者的预后。目前维利西呱在射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)中均进行数个临床研究,其治疗心衰患者的安全性已被广泛证实,但有效性在不同类型的心衰患者有所差别。本文对心衰发生中的NO-sGC-cGMP通路的改变、维利西呱的作用机制及在心衰中的治疗进展进行综述。

【关键词】心力衰竭;维利西呱;可溶性鸟苷酸环化酶**【中图分类号】**R541.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-10-23

Advance in the application of vericiguat in heart failure

Wang Yaxin, Huang Bi, Guo Yongzheng, Luo Suxin

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The development and progression of heart failure involves vascular endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress, and this pathophysiological process affects the activity of the nitric oxide (NO)-soluble guanylate cyclase (sGC)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway. Vericiguat can increase the level of cGMP by stimulating sGC, and as a second messenger to activate protein kinases, phosphodiesterases, and subsequent signaling pathways, cGMP can dilate blood vessels, improve coronary blood flow, and inhibit the progression of inflammation and myocardial fibrosis, thereby improving the prognosis of patients with heart failure. At present, several clinical studies have been conducted for vericiguat in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction, and its safety in the treatment of heart failure patients has been widely confirmed, but its efficacy varies in different types of heart failure patients. This article reviews the changes in the NO-sGC-cGMP pathway during the onset of heart failure, the mechanism of action of vericiguat, and the advances in vericiguat in the treatment of heart failure.

【Key words】heart failure; vericiguat; soluble guanylate cyclase

心力衰竭是心血管疾病进展到严重阶段的表现,发病率高,我国目前有心力衰竭患者超过1千万^[1],且随着高血压、

冠心病、房颤等心血管疾病发病率的升高,心力衰竭的潜在人群将会明显增多。近年来,尽管包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)以及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)在内的“四驾马车”改善射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的预

作者介绍:王亚鑫, Email: wangyaxin1201@163.com,

研究方向:心力衰竭的诊疗。

通信作者:罗素新, Email: luosuxin0204@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82070238);重庆医科大学附属第一医院博士后培育资助项目(编号:CYYY-BSHPYXM-202204);重庆医科大学青年创新团队资助项目(编号:W0168)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240418.1441.006>

(2024-04-22)

后^[2],但心力衰竭患者整体预后仍较差。据估计,初次诊断心力衰竭患者 5 年生存率仅为 56.7%^[3],亟待开发新靶点的抗心力衰竭治疗药物。

心力衰竭的发生、发展过程中伴随着内皮功能障碍、氧化应激增加及持续慢性炎症状态,这些病理环节均可引起内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)减少,继而引起可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)-环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路受损,最终出现心脏重构、水钠潴留等^[4]。维利西呱是 1 种新型口服的 sGC 刺激剂,近年来的研究显示,维利西呱可改善 HFrEF 患者心血管死亡或因心力衰竭住院的复合终点^[5],因而被认为是继“四驾马车”后治疗 HFrEF 患者的第 5 个利器。本文就维利西呱的药理学特征和临床研究进展作一综述。

1 NO-sGC-cGMP 通路与心力衰竭

NO-sGC-cGMP 通路始于血管内皮细胞产生 NO, NO 由 L-精氨酸通过 3 种一氧化氮合酶合成,其中内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)起主要作用。NO 迅速扩散到血管平滑肌细胞与 sGC 的血红素亚基结合,并催化三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)转化为细胞内第二信使 cGMP^[6]。cGMP 与 cGMP 依赖的蛋白激酶、cGMP 调节的离子通道和磷酸二酯酶(phosphodiesterases, PDEs)相互作用^[7],介导各种生理作用如松弛平滑肌、募集白细胞和调节血小板功能等^[8-9]。

HFrEF 患者由于心输出量减少引起组织低灌注并激活炎症反应和氧化应激,导致 NO 生物利用度降低和 cGMP 活性下降^[10]。射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)诱导的全身炎症反应可损伤冠脉血管内皮、减少 NO 的产生,通过 NO-sGC-cGMP 通路引起血管舒张功能障碍、心肌纤维化、心室重构等,这些异常加剧炎症反应及血管内皮障碍,形成恶性循环,加速心衰的发生发展^[8,11-12]。

2 维利西呱的药理学特性

维利西呱是 1 种通过直接和间接刺激 sGC 来产生 cGMP 的药物,其增加 cGMP 的机制包括:①不依赖于 NO 通过与 NO 无关的亚基结合位点直接刺激 sGC;②通过稳定 NO 与 sGC 的结合位点,增加 sGC 对内源性 NO 的敏感性。因此,维利西呱既有独立于 NO 的作用,又协同 NO 刺激 sGC,修复 NO-sGC-cGMP 通路,促进 cGMP 生成,进而改善内皮功能、抑制平滑肌收缩、减轻氧化应激及炎症,最终延缓心力衰竭的进展^[13-14]。

维利西呱的 I 期研究显示,其口服生物利用度高

(93%)、半衰期较长(18~22 h)、药代动力学稳定,和食物相互作用少^[10,15]。服用维利西呱后血浆蛋白结合率约 98%,药物约 53% 从尿液排出,45% 从粪便排出。此外,该药物可用于肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)低至 15 mL/(min·1.73 m²)或中度肝病的患者且无需调整剂量^[15]。维利西呱主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的葡萄糖醛酸化代谢为 N-葡萄糖醛酸 M-1,其对 sGC 没有药理学活性,很少部分药物(<5%)通过细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)途径代谢^[16]。

I 期临床试验中,维利西呱最常见的药物相关不良反应为头痛、头晕、低血压或胃肠相关症状如消化不良、恶心等,这可能与维利西呱对胃肠道和颅内血管平滑肌的松弛作用有关。在 1 项使用维利西呱治疗 HFrEF 的 II 期临床试验 SOCRATES-REDUCED 试验中,与安慰剂相比,维利西呱相对安全,耐受性良好,且对血流动力学没有明显影响,报告最常见的不良反应是症状性低血压、晕厥、贫血、消化不良、恶心和头痛,严重不良事件(急性肾损伤、晕厥或低血压)的发生率维利西呱组甚至略低于安慰剂组,且低剂量维利西呱组发生率最低^[17]。维利西呱的 III 期临床试验(VICTORIA 研究)^[5]出现的不良反应与 II 期临床研究相似,但是与安慰剂组相比,维利西呱组的症状性低血压和晕厥发生率更高^[18]。维利西呱相关的低血压可能与其激活 sGC 致血管扩张作用有关,但其确切的机制尚需进一步研究。此外,维利西呱组贫血的发生率高于安慰剂组(7.6% vs. 5.7%),其机制也不明确,但另外 1 种 sGC 激动剂利奥司呱报道过相同的不良反应,是否是这类药物对骨髓造血系统有影响需要进一步研究。

3 维利西呱治疗心衰相关的主要临床研究

3.1 维利西呱在 HFrEF 中的应用

截至目前,维利西呱在 HFrEF 患者中进行了 2 项研究(SOCRATES-REDUCED 和 VICTORIA),奠定了维利西呱在治疗 HFrEF 中的地位。

SOCRATES-REDUCED 试验^[17]是 1 项 II 期临床研究,旨在评估慢性 HFrEF 患者对维利西呱的耐受性和最佳药物剂量。该研究入选 456 例慢性 HFrEF[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<45%、NYHA 心功能分级 II~IV 级、入组前 4 周内出现过慢性心力衰竭恶化事件]的患者,随机分为安慰剂和维利西呱治疗组。维利西呱组有 4 种目标剂量(每天 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg)。主要终点为治疗 12 周后 N 末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)较基线变化,次要终点包括心力衰竭再入院、血压、心率及生物标志物的变化。

SOCRATES-REDUCED 试验^[17]显示,治疗 12 周后维利

西呱组与安慰剂组相比,NT-proBNP 水平较入组时的基线水平无明显差异,但是探索性分析显示,较高剂量的维利西呱与 NT-proBNP 的更大降幅相关。此外超声心动图分析显示,10 mg 维利西呱组患者在治疗 12 周时 LVEF 较安慰剂组增加(+3.7% vs. +1.5%; $P=0.02$),但 2 组患者左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)的变化差异无统计学意义。同样,该研究的次要终点在维利西呱和安慰剂组也无统计学差异,但接受高剂量维利西呱的患者心力衰竭再住院发生率较低(9.9% vs. 17.4%),提示较高剂量的维利西呱与减少心力衰竭再住院间存在量-效关系。

VICTORIA 试验^[5]是 1 项Ⅲ期多中心平行、随机、双盲安慰剂对照研究,入选患者为高危的 HFrEF 患者,主要研究终点是首次出现心血管死亡或心力衰竭住院的时间,次要终点包括首次发生心血管死亡的时间、首次因心力衰竭住院的时间、心力衰竭住院总时间(包括首次和复发事件)、首次出现全因死亡或心力衰竭住院复合终点的时间以及全因死亡的时间。VICTORIA 试验纳入了 5 050 例慢性 HFrEF (LVEF<45%)、NYHA 心功能分级Ⅱ~Ⅳ级、入组前 6 个月内因心力衰竭住院或 3 个月内因心力衰竭治疗需要给与静脉注射利尿剂的患者,随机分为安慰剂组或维利西呱治疗组,入组前 2 组患者均已接受心力衰竭指南的最佳药物治疗。接受维利西呱治疗组的患者初始维利西呱剂量为 2.5 mg,每天一次,每隔 2 周根据平均收缩压和临床症状增加剂量至 5 mg,最后滴定至 10 mg,最终 89.2% 的患者达到维利西呱的靶剂量^[19-20]。维利西呱治疗组主要结局的发生率低于安慰剂组。维利西呱组 897 例患者(35.5%)首次发生心力衰竭再住院或心血管死亡,低于安慰剂组(38.5%)($HR=0.90$;95%CI=0.82~0.98; $P=0.020$)。维利西呱组发生 1 223 例心力衰竭再入院,包括首次和复发事件(38.3 例/100 例患者/年),明显低于安慰剂组(42.4 例/100 例患者/年)($P=0.020$)。维利西呱组全因死亡或首次心力衰竭再住院的发生率为 37.9%,明显低于安慰剂(40.9%)($HR=0.90$;95%CI=0.83~0.98; $P=0.020$)。

Voors AA 等^[21]后续评估了维利西呱疗效与肾功能变化之间的关系,结果显示,无论患者的肾功能如何都能从维利西呱的治疗中获益,进一步验证维利西呱在全 eGFR 范围内获益的一致性。如根据随机分组时 NT-proBNP 水平进一步分析,发现 NT-proBNP 水平<8 000 pg/mL 的患者获益更为明显,这种获益在<4 000 pg/mL 的患者中进一步扩大^[22],提示心力衰竭的严重程度和维利西呱治疗的获益之间存在相关性。

3.2 维利西呱在 HFpEF 中的应用

HFpEF 是临床异质性很强的 1 组疾病,发病机制较 HFrEF 复杂,但目前的研究显示,NO-sGC-cGMP 通路参与

了 HFpEF。因此,理论上讲,维利西呱对于 HFpEF 的治疗是有效的。目前维利西呱在 HFpEF 的治疗中进行了 2 项临床试验,分别是 SOCRATES-PRESERVE Ⅱ 期研究^[23]和 VITALITY Ⅲ 期研究^[24]。

SOCRATES-PRESERVE Ⅱ 期试验是 1 项随机、双盲、安慰剂对照的剂量探索研究,研究对象为 477 例有症状的慢性心力衰竭患者,入选标准为:LVEF≥45%;NYHA 心功能分级Ⅱ~Ⅳ级;最近 4 周内出现心力衰竭恶化症状或体征,需住院治疗或在门诊静脉使用利尿剂^[23,25]。根据入组标准,该研究纳入部分射血分数轻度下降的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)患者。本研究旨在评估 4 种不同剂量的维利西呱治疗 HFpEF 患者 12 周的安全性和耐受性,其主要结局包括治疗 12 周后 NT-proBNP 和左房容积(left atrial volume, LAV)的变化。结果显示,与安慰剂组相比,维利西呱治疗组 NT-proBNP 变化和 LAV 变化无明显差异,但在探索性终点堪萨斯城生活质量评分(kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ)中,高剂量维利西呱治疗组患者较安慰剂组有所改善(维利西呱治疗组平均改善 19.8 分 vs. 安慰剂治疗组平均改善 9.2 分)^[23,26]。

VITALITY 研究^[24]通过 KCCQ 评分和 6 min 步行试验(six-minute walk test, 6MWT)分别评估维利西呱对 HFpEF 患者生活质量和运动耐量的影响。该研究纳入了 789 例慢性 HFpEF 患者,入选标准为:LVEF≥45%;NYHA 心功能分级Ⅱ~Ⅲ级;入组前 6 个月出现心力衰竭加重的症状或体征,需住院或门诊静脉注射利尿剂同时伴脑钠肽或 NT-proBNP 水平升高。与 SOCRATES-PRESERVE 研究相同,该研究也纳入了部分 HFmrEF 患者。该研究将患者随机分为 3 组,其中 2 组使用维利西呱分别是 15 mg 或 10 mg,另 1 组使用安慰剂。治疗 24 周后,维利西呱治疗组和安慰剂组在 KCCQ 评分及 6MWT 均无明显差异^[24-25]。虽然未得出阳性结果,但该研究探索大剂量的维利西呱(15 mg)的安全性,结果显示,大剂量维利西呱组症状性低血压和晕厥患者发生率不高,患者耐受性较好,证实高剂量下使用维利西呱的安全性。

2021 年欧洲心脏病学会(european society of cardiology, ESC)发布的《2021 ESC 急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》中明确指出对于 HFrEF 患者,维利西呱被推荐作为二线治疗,主要用于近期发生失代偿期后最佳的药物治疗后仍有症状的患者,但这种建议主要基于重要的临床试验^[27]。而基于临床试验的亚组分析^[5],对于部分患者维利西呱可考虑作为一线的推荐:①NT-proBNP 值低的患者,因为 VICTORIA 研究发现维利西呱在 NT-proBNP 低,尤其是<5 314 pg/mL 的患者;②LVEF,在 LVEF 轻度降低(LVEF<45%)的患者中获益更大;③年轻患者,尤其是对于<75 岁的患者,获益更明显。此外,对于肾功能不全患者,维利西呱已被证明有较好

的安全性^[21]。因此,具有这些特征的 HFrEF 患者中应考虑推荐维利西呱作为一线治疗,但仍需要更多的临床证据支持。

4 目前研究的局限性及未来的方向

目前维利西呱进行的研究与其他心力衰竭的临床试验相比,随访时间相对较短,样本量相对小。如 PARADIGM-HF 研究入组患者 8 442 例,而 VICTORIA 研究入组患者 5 050 例,其中 PARADIGM-HF 和 DAPA-HF 研究的中位随访时间分别为 27 个月和 18 个月,而 VICTORIA 研究的中位随访时间为 11 个月^[20,25,28-29]。因此,基于维利西呱进行的研究中的 K-M 曲线的趋势,更大样本的研究和更长时间的随访可能有助于证实维利西呱的更大获益。

此外,与其他在慢性心力衰竭中的临床研究相比,VICTORIA 研究入组的患者病情更严重,心血管事件的风险更高,这从几个研究纳入患者的平均 NT-proBNP 水平(VICTORIA 研究为 2 888 pg/mL,而 PARADIGM-HF 和 DAPA-HF 研究分别为 1 608 pg/mL 和 1 437 pg/mL)以及 NYHA 心功能 II~III 级患者数量(VICTORIA 研究中占 41%,而 PARADIGM-HF 和 DAPA-HF 研究中分别占 25% 和 32%)得到证实^[20,25,28-29]。这在一定程度上也可以解释同样是 HFrEF 患者,PARADIGM-HF 和 DAPA-HF 研究中患者的获益要优于 VICTORIA 研究。未来需要更多针对不同临床严重程度心力衰竭患者的预后评估,尤其关注临床稳定的晚期 HF 患者,这将有助于确定启动维利西呱的最佳时机,指导临床治疗策略。

最后,维利西呱目前的临床证据显示,HFrEF 患者能从维利西呱中获益,而 HFpEF 患者获益有限,这种差异可能是源于 HFpEF 发病机制的异质性^[14,30],尤其是在不同病因导致 HFpEF 的不同病理生理机制存在较大差异。因此,《射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023》将 HFpEF 根据病因分成 5 型并对每型 HFpEF 提出诊治建议^[31],但哪些类型 HFpEF 能从维利西呱治疗中获益值得进一步研究。虽然已证实 NO-sGC-cGMP 通路参与了 HFpEF 的发生和发展,但其确切的机制尚未阐明,尤其是对于不同病因导致的 HFpEF 其机制有较大的异质性。因此,未来需要研究维利西呱对不同的类型、不同机制的 HFpEF 人群的有效性进一步明确哪些类型的 HFpEF 可从维利西呱治疗中获益。此外,由于 HFrEF 和 HFpEF 发病机制的不同,维利西呱的使用剂量是否不同仍值得进一步研究。但从目前的临床研究看,大剂量 15 mg 的维利西呱的安全性是被证实的。最后,可否基于不同患者的 NO 或 cGMP 水平给予维利西呱的治疗值得进一步探索。

综上所述,心力衰竭是复杂的临床综合征,尽管目前药

物治疗取得了不小的进展,但心力衰竭患者的整体预后仍不佳。维利西呱别于目前常用的心力衰竭药物,临床试验已证实可明显降低 HFrEF 患者心血管死亡和心力衰竭再住院的复合终点事件。虽然目前指南未推荐维利西呱作为 HFrEF 的一线治疗,但相信随着临床证据的增加指南推荐的级别会相应提高。对于 HFpEF,由于病因和发病机制的异质性很大,目前除 SGLT2i 有改善预后的证据,包括维利西呱在内的多种改善 HFrEF 预后的药物均未证实能改善 HFpEF 患者的预后,但是否维利西呱采用不同剂量或对于某些病因导致的 HFpEF 有效值得进一步研究。相信随着临床证据的增加,维利西呱将成为治疗心力衰竭患者的又一利器,改善心力衰竭患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Peng XD, Wang J, Li JT, et al. Gender-specific prevalence and trend of heart failure in China from 1990 to 2019[J]. ESC Heart Fail, 2023,10(3):1883-1895.
- [2] Heidenreich PA, 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.
- [3] Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2019,21(11):1306-1325.
- [4] Kaplinsky E, Perrone S, Barbagelata A. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on vericiguat[J]. Drugs Context, 2023,12:2022-2025.
- [5] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020,382(20):1883-1893.
- [6] Kassis-George H, Verlinden NJ, Fu S, et al. Vericiguat in heart failure with a reduced ejection fraction: patient selection and special considerations[J]. Ther Clin Risk Manag, 2022,18:315-322.
- [7] Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006,5(9):755-768.
- [8] Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2020,76(15):1795-1807.
- [9] Gheorghiadu M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2013,18(2):123-134.
- [10] Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction[J]. Heart Fail Rev, 2022,27(4):1165-1171.

- [11] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4):263–271.
- [12] Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA, et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(6):e536.
- [13] Markham A, Duggan S. Vericiguat: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(6):721–726.
- [14] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Rev Cardiovasc Med, 2020, 21(4):531–540.
- [15] Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(4):527–537.
- [16] Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug–drug interaction profile of vericiguat, A soluble guanylate cyclase *Stimulator*: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(11):1407–1418.
- [17] Gheorghiade M, Greene SJ, 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.
- [18] Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, et al. Vericiguat for heart failure with reduced ejection fraction[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(10):144.
- [19] Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the *VICTORIA* (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(12):1596–1604.
- [20] Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double–blind, placebo–controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase *Stimulator*[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(2):96–104.
- [21] Voors AA, 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.
- [22] Ezekowitz JA, O’Connor CM, Troughton RW, et al. N–terminal pro–B–type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(11):931–939.
- [23] Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, 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.
- [24] Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, 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.
- [25] González–Juanatey JR, Anguita–Sánchez M, Bayes–Genís A, et al. Vericiguat in heart failure: from scientific evidence to clinical practice[J]. Rev Clin Esp, 2022, 222(6):359–369.
- [26] Filippatos G, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Patient–reported outcomes in the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with preserved ejection fraction (SOCRATES–PRESERVED) study[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(6):782–791.
- [27] McDonagh TA, 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.
- [28] Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the *VICTORIA* trial[J]. Circulation, 2020, 142(8):717–719.
- [29] 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.
- [30] Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding[J]. Cells, 2020, 9(1):242.
- [31] 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识制定工作组. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4):375–393.
- Diagnosis and treatment of heart failure with preserved ejection fraction: Chinese expert consensus 2023[J]. Chin Circ J, 2023, 38(4):375–393.

(责任编辑:周一青)