GDMT方案加用维立西呱治疗射血分数降低型心力衰竭的有效性和安全性Δ

赵兴媛[1*],陈祥燕[1],胡　楠[1,2],王莉英[2],薛　晖[2],夏宗玲[1,2#](1.苏州大学附属第三医院药学部,江苏 常州 213003;2.常州市第一人民医院药学部,江苏 常州　213003)

中图分类号　R972;R541.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)17-2165-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.14

摘　要　目的　评估指南指导的药物治疗(GDMT)方案加用维立西呱治疗射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)的有效性和安全性。**方法**　回顾性选择2023年1月至2024年5月在常州市第一人民医院接受规范化诊疗的HFrEF患者346例为研究对象,分为标准治疗组(n=215)和维立西呱组(n=131)。标准治疗组患者采用GDMT方案,维立西呱组患者采用GDMT加用维立西呱方案。采用倾向评分匹配(PSM)法平衡组间混杂因素,并评估两组患者有效性(包括结局指标和预后判断指标)和安全性(不良事件发生情况)。绘制主要和次要结局事件的Kaplan-Meier生存曲线,并通过单因素、多因素Cox回归分析筛选主要结局复合终点事件的影响因素。**结果**　PSM后,标准治疗组和维立西呱组患者各100例,两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。随访1年,标准治疗组和维立西呱组患者的主要结局复合终点事件累积发生率、因心力衰竭住院事件累积发生率、治疗前后的氨基末端脑利钠肽前体变化值差异均有统计学意义(P<0.05)。两组患者的不良事件发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。多因素Cox回归分析结果显示,患者左室射血分数≤35%是1年内发生复合终点事件的危险因素[风险比(HR)=2.090,95%置信区间(CI)(1.175,3.718),P=0.012],使用维立西呱是1年内发生复合终点事件的保护因素[HR=0.505,95%CI(0.284,0.899),P=0.020]。**结论**　与GDMT方案比较,GDMT加用维立西呱方案可改善HFrEF患者的临床症状及预后,且安全性良好。

关键词　维立西呱;射血分数降低型心力衰竭;真实世界研究;预后

Efficacy and safety of vericiguat added to GDMT regimen in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction

ZHAO Xingyuan[1], CHEN Xiangyan[1], HU Nan[1,2], WANG Liying[2], XUE Hui[2], XIA Zongling[1,2] (1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Changzhou 213003, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou, Jiangsu Changzhou 213003, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of guideline-directed medical therapy (GDMT) combined with vericiguat in treating heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **METHODS** A retrospective study was conducted on 346 patients with HFrEF who received standardized diagnosis and treatment at the First People's Hospital of Changzhou from January 2023 to May 2024. They were divided into standard treatment group (n=215) and vericiguat group (n=131). Patients in the standard treatment group received GDMT, while patients in the vericiguat group received GDMT combined with vericiguat. Propensity score matching (PSM) was used to balance confounding factors between two groups, and the effectiveness (including outcome and prognostic indicators) and safety (occurrence of adverse events) of both groups were evaluated. Kaplan-Meier survival curves for primary and secondary outcome events were drawn, and the influential factors of primary outcome events were screened through univariate and multivariate Cox regression analysis. **RESULTS** After PSM, there were 100 patients in the standard treatment group and 100 patients in the vericiguat group, and there was no statistically significant differences in baseline data between two groups (P>0.05). During a 1-year follow-up, there were statistically significant differences in the cumulative incidence of major outcome events between the standard treatment group and the vericiguat group, cumulative incidence of hospitalization events due to heart failure, changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels before and after treatment between the standard treatment group and the vericiguat group (P<0.05). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between the two groups (P>0.05). Multivariate Cox regression analysis results showed that left ventricular ejection fraction ≤35% was a risk factor for the occurrence of major outcome events within 1 year [hazard ratio (HR)=2.090, 95% confidence interval (CI): 1.175-3.718, P=0.012], while the use of vericiguat was a protective factor for the occurrence of major outcome events within 1 year (HR=0.505, 95%CI: 0.284-0.899, P=0.020). **CONCLUSIONS** Compared with GDMT, GDMT combined with vericiguat can improve the clinical symptoms and prognosis of HFrEF patients, and has good safety.

KEYWORDS　vericiguat; heart failure with reduced ejection fraction; real-world research; prognosis

Δ**基金项目**　常州市青年医学创新人才培养项目(No.KY201129);常州市科技计划应用基础研究计划项目(No.CJ20242024);江苏省医院协会医院药事管理研究专项(No.JSYGY-2-2024-YS48)

***第一作者**　硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: zxy83889@163.com

#**通信作者**　主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学、药物经济学。E-mail: lysaxia@163.com

射血分数降低型心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）具有较高的发病率和死亡率[1]，且会消耗大量医疗资源[2]，是临床治疗的难题。尽管近年来以β受体阻滞剂（beta blockers，BB）、血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（angiotensinⅡ receptor blocker，ARB）/血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI）、盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）为核心的指南指导的药物治疗（guideline-directed medical therapy，GDMT）显著改善了HFrEF患者预后[3-4]，但仍有患者面临疾病进一步进展、住院风险高等问题。

维立西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC）刺激剂，其通过刺激并激活sGC，有效修复一氧化氮-sGC-环磷酸鸟苷信号通路，促使产生环磷酸鸟苷生成，最终达到抑制心肌纤维化、改善心肌肥厚和心室重塑等目的[5]。VICTORIA临床试验证实了在标准治疗基础上联用维立西呱可有效降低HFrEF患者因心血管原因死亡或因心力衰竭住院的发生率，同时证明了其具有较好的安全性[6]。然而，临床试验的严格入选标准与真实世界患者的复杂性（如种族、合并症及用药多样性等）存在差异，导致试验结果在外推至临床实践时可能存在局限性[7-8]。此前真实世界研究中，维立西呱治疗HFrEF的探索更多关注于指标改善[9-11]。本研究采用倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）法以平衡组间患者的基线特征，并随访1年，重点关注患者结局事件，分析在GDMT方案基础上加用维立西呱在中国HFrEF人群中的有效性及安全性，以期为HFrEF的临床治疗提供实践参考，推动维立西呱的合理应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究。选择2023年1月至2024年5月在常州市第一人民医院（以下简称“本院”）接受规范化诊疗的HFrEF患者346例为研究对象，患者的相关数据通过医院电子信息系统采集。本研究经本院伦理审查委员会审批通过[批件号：（2024）科第215号]。

本研究的纳入标准包括：（1）符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》中心力衰竭的诊断标准[12]；（2）年龄≥18岁；（3）美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级为Ⅱ～Ⅳ级；（4）左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）＜45%；（5）近期心力衰竭失代偿经静脉治疗后病情稳定；（6）接受为期1年的随访（含门诊复查和电话随访）；（7）HFrEF的治疗方案为GDMT方案或在其基础上加用维立西呱的方案。本研究的排除标准包括：（1）同时使用其他sGC刺激剂的患者；（2）收缩压＜90 mmHg（1 mmHg＝133.322 Pa）的患者；（3）估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）＜15 mL/（min·1.73 m^2）的患者；（4）妊娠期妇女；（5）存在维立西呱用药禁忌证者；（6）病史或病历资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药

根据用药方案的不同将患者分为标准治疗组和维立西呱组，其中标准治疗组患者采用GDMT（药物包括BB、ACEI/ARB/ARNI、MRA、SGLT2i）方案，维立西呱组患者采用GDMT加用维立西呱（商品名：唯可同，德国Bayer AG）方案。维立西呱初始口服剂量为2.5 mg，qd；在监测血压和评估临床症状的基础上，逐渐增加到5 mg，qd；最终维持剂量为10 mg，qd。所有药物的用法用量均符合临床治疗指南及药品说明书推荐。

1.2.2 资料收集

收集患者的基线资料（均为患者入院时的首次记录结果），包括——（1）人口学特征：年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）、吸烟史、饮酒史；（2）心脏相关监测指标：心率、收缩压、舒张压、NYHA心功能分级、LVEF、左室舒张末内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左室收缩末内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）；（3）合并症：心律失常、冠心病、糖尿病、高血压、心肌病、肺部感染、慢性肾功能不全；（4）实验室检查指标：氨基末端脑利钠肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP）、血红蛋白、eGFR、血钾、血钠；（5）治疗方案：采用GDMT、其他心血管疾病治疗药物（包括利尿剂、降脂类药物、抗血小板类药物）治疗，以及接受植入型心律转复除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）治疗、接受心脏再同步治疗（cardiac resynchronization therapy，CRT）等。

1.3 评价指标

1.3.1 有效性指标

（1）结局指标：主要结局指标为1年内因心力衰竭住院或心血管死亡的复合终点事件，次要结局指标包括主要结局指标的各个组成部分（因心力衰竭住院事件和心血管死亡事件）、因心力衰竭再住院事件、全因死亡事件；（2）预后判断指标：治疗前后NT-proBNP变化值、超声心动图参数变化（治疗前后的LVEF、LVESD、LVEDD变化值）及治疗后NYHA心功能分级改善效果。NYHA心功能分级的改善评价标准——显效：改善2级及以上，有效：改善1级，无效：无改善或恶化；总有效率（%）＝（显效+有效）例数/总例数×100%[13]。上述预后判断指标中，治疗后的各项指标均在随访6个月时进行检测。

1.3.2 安全性指标

以不良事件发生情况反映治疗的安全性，不良事件包括患者发生低血压、贫血、肾功能损伤和水电解质紊乱事件。参照常见不良事件评价标准[14]，将不良事件分为Ⅰ/Ⅱ级和Ⅲ/Ⅳ级，并计算相应的发生率。

1.4 PSM与均衡性检验

本研究采用PSM法，以1∶1最邻近匹配法（卡钳值0.02）平衡两组混杂因素，减少偏倚。协变量包括年龄、性别、BMI、心率、收缩压、舒张压、NYHA心功能分级、LVEF、LVEDD、LVESD、心律失常、冠心病、糖尿病、高血压、心肌病、肺部感染、慢性肾功能不全、NT-proBNP、血红蛋白、eGFR、BB、ACEI/ARB/ARNI、SGLT2i、利尿剂、降脂类药物、ICD和CRT等。对于部分数据缺失情况（<20%），运用多重插补法补充数据。同时，通过计算标准化差异值对匹配结果进行均衡性检验，当标准化差异值<0.2时，表明变量组间分布趋于一致[15]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0和GraphPad Prism 8.0软件统计分析数据和绘图。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；偏态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数和率（%）表示，采用χ^2检验。针对结局指标中发生的各项事件绘制Kaplan-Meier生存曲线，并通过log-rank检验分析曲线之间的差异是否具有统计学意义。对可能影响复合终点事件的变量进行单因素Cox回归分析，对$P<0.2$的变量进一步进行多因素Cox回归分析，以筛选独立影响因素，结果以风险比（hazard ratio，HR）和95%置信区间（confidence interval，CI）表示。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基线资料

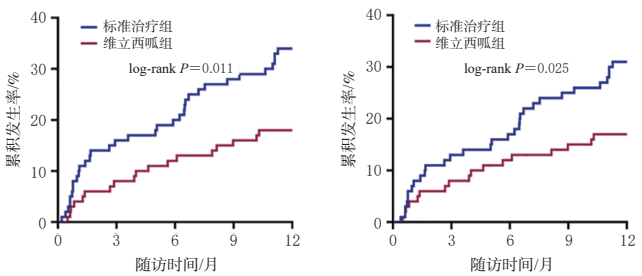
PSM前，根据纳排标准共纳入患者346例，其中标准治疗组215例、维立西呱组131例，两组患者BMI、心率、收缩压、舒张压等参数比较的差异均有统计学意义（$P<0.05$），且两组患者的BMI、心率、LVEF等部分参数标准化差异值>0.2。PSM后，标准治疗组和维立西呱组患者各100例，两组患者基线资料比较的差异均无统计学意义（$P>0.05$），且各参数组间标准化差异值均小于0.2，表明组间均衡性较好，具有可比性。结果见表1。

表1 PSM前后患者基线资料比较

项目	PSM前				PSM后			
	标准治疗组（n=215）	维立西呱组（n=131）	$t/\chi^2/Z$	P	标准治疗组（n=100）	维立西呱组（n=100）	$t/\chi^2/Z$	P
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	65.43±14.77	62.87±14.29	−1.585	0.114	62.50±15.51	63.54±13.88	0.500	0.618
男性/例（%）	157（73.0）	103（78.6）	1.368	0.242	80（80.0）	78（78.0）	0.121	0.728
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m²）	24.70±3.88	25.95±4.99	2.594	0.010	25.49±4.04	25.41±4.74	−0.131	0.896
有吸烟史/例（%）	66（30.7）	43（32.8）	0.171	0.680	37（37.0）	35（35.0）	0.087	0.768
有饮酒史/例（%）	42（19.5）	23（17.6）	0.209	0.648	24（24.0）	19（19.0）	0.741	0.389
心率（$\bar{x}\pm s$）/（次/min）	92.47±21.12	84.79±17.99	−3.463	0.001	86.52±21.85	86.56±18.71	0.014	0.989
收缩压（$\bar{x}\pm s$）/（mmHg）	131.71±22.03	125.16±19.96	−2.777	0.006	128.83±21.40	126.90±20.24	−0.655	0.513
舒张压（$\bar{x}\pm s$）/（mmHg）	82.41±16.84	78.10±14.02	−2.459	0.014	81.62±17.06	79.78±14.53	−0.821	0.413
NYHA心功能分级/例（%）			22.240	<0.001			1.332	0.514
Ⅱ级	53（24.7）	33（25.2）			33（33.0）	26（26.0）		
Ⅲ级	57（26.5）	64（48.9）			42（42.0）	44（44.0）		
Ⅳ级	105（48.8）	34（26.0）			25（25.0）	30（30.0）		
LVEF（$\bar{x}\pm s$）/%	35.00±7.32	33.21±6.79	−2.265	0.024	33.58±7.55	33.63±6.46	0.050	0.960
LVEDD（$\bar{x}\pm s$）/mm	60.21±8.31	64.59±8.23	4.764	<0.001	62.91±8.54	62.68±7.39	−0.204	0.839
LVESD（$\bar{x}\pm s$）/mm	49.69±8.93	54.17±8.95	4.524	<0.001	52.36±9.27	52.35±8.36	−0.008	0.994
心律失常/例（%）	64（29.8）	47（35.9）	1.395	0.238	36（36.0）	36（36.0）	<0.001	1.000
冠心病/例（%）	108（50.2）	54（41.2）	2.655	0.103	43（43.0）	47（47.0）	0.323	0.570
糖尿病/例（%）	63（29.3）	38（29.0）	0.003	0.953	27（27.0）	30（30.0）	0.221	0.638
高血压/例（%）	143（66.5）	79（60.3）	1.364	0.243	60（60.0）	64（64.0）	0.340	0.560
心肌病/例（%）	14（6.5）	23（17.6）	10.399	0.001	11（11.0）	11（11.0）	<0.001	1.000
肺部感染/例（%）	33（15.3）	10（7.6）	4.452	0.035	6（6.0）	10（10.0）	1.087	0.297
慢性肾功能不全/例（%）	41（19.1）	26（19.8）	0.032	0.859	16（16.0）	18（18.0）	0.142	0.707
NT-proBNP[$M(P_{25},P_{75})$]/（ng/L）	4 810.0（1 810.0，11 300.0）	2 410.0（768.0，6 360.0）	−4.173	<0.001	3 345.0（1 162.5，6 640.0）	3 100.0（801.5，6 847.5）	−0.737	0.461
血红蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	135.0（119.0，148.0）	142.0（128.0，155.0）	−3.328	0.001	139.0（126.5，152.8）	140.0（128.5，151.8）	−0.045	0.964
eGFR[$M(P_{25},P_{75})$]/[mL/（min·1.73 m²）]	70.2（45.6，90.9）	74.1（56.1，88.4）	−1.037	0.300	77.2（55.8，91.7）	74.3（57.0，85.7）	−0.706	0.480
血钾[$M(P_{25},P_{75})$]/（mmol/L）	3.9（3.7，4.2）	3.9（3.7，4.3）	−0.042	0.966	4.0（3.7，4.2）	3.9（3.6，4.3）	−0.034	0.973
血钠[$M(P_{25},P_{75})$]/（mmol/L）	139.8（137.6，141.9）	139.5（137.8，141.3）	−0.937	0.349	140.4（137.6，142.4）	140.0（137.8，141.5）	−1.315	0.189
BB/例（%）	176（81.9）	115（87.8）	2.138	0.144	82（82.0）	87（87.0）	0.954	0.329
ACEI/ARB/ARNI/例（%）	157（73.0）	112（85.5）	7.319	0.007	86（86.0）	83（83.0）	0.344	0.558
MRA/例（%）	207（96.3）	127（96.9）	0.108	0.742	96（96.0）	96（96.0）	<0.001	1.000
SGLT2i/例（%）	160（74.4）	113（86.3）	6.856	0.009	83（83.0）	85（85.0）	0.149	0.700
利尿剂/例（%）	179（83.3）	104（79.4）	0.817	0.366	80（80.0）	81（81.0）	0.032	0.858
降脂类药物/例（%）	153（71.2）	81（61.8）	3.237	0.072	63（63.0）	68（68.0）	0.553	0.457
抗血小板类药物/例（%）	110（51.2）	59（45.0）	1.222	0.269	43（43.0）	50（50.0）	0.985	0.321
ICD/例（%）	9（4.2）	7（5.3）	0.247	0.619	6（6.0）	5（5.0）	0.096	0.756
CRT/例（%）	1（0.5）	3（2.3）	2.373	0.123	1（1.0）	1（1.0）	<0.001	1.000

2.2 结局指标比较结果

随访1年内，主要结局指标中，标准治疗组和维立西呱组的复合终点事件累积发生率的差异有统计学意义（34.0% vs. 19.0%，P=0.011）。次要结局指标中，标准治疗组和维立西呱组患者因心力衰竭住院事件累积发生率的差异有统计学意义（31.0% vs. 17.0%，P=0.025），而心血管死亡事件累积发生率（6.0% vs. 3.0%）、因心力衰竭再住院事件累积发生率（10.0% vs. 4.0%）、全因死亡事件累积发生率（11.0% vs. 4.0%）的差异均无统计学意义（P>0.05）。结果见图1（仅展示有统计学意义的指标）。



A.复合终点事件　　B.因心力衰竭住院事件

图1　Kaplan-Meier曲线分析图

2.3 预后判断指标比较结果

两组患者治疗前后的NT-proBNP变化值比较，差异有统计学意义（Z=−2.001，P=0.045）。两组患者治疗前后的LVEF、LVESD、LVEDD变化值以及治疗后NYHA心功能分级改善的总有效率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。结果见表2。

表2　两组患者预后判断指标比较（n=100）

项目	标准治疗组	维立西呱组	χ^2/Z	P
NT-proBNP变化值[a]/(ng/L)	−314.50(−2 707.50,225.25)	−990.00(−3 181.75,−111.25)	−2.001	0.045
LVEF变化值[a]/%	6.00(0,13.00)	7.00(0.25,13.00)	−0.727	0.467
LVESD变化值[a]/mm	−3.00(−8.75,1.00)	−4.00(−7.00,0.00)	−1.243	0.214
LVEDD变化值[a]/mm	0.00(−6.00,2.00)	−2.00(−6.75,1.75)	−1.531	0.126
NYHA心功能分级改善总有效情况[b]	57(57.0)	67(67.0)	2.122	0.145

a：数据以$M(P_{25},P_{75})$表示；b：数据以例（%）表示。

2.4 安全性比较结果

标准治疗组和维立西呱组患者低血压、贫血、肾功能损伤和水电解质紊乱不良事件Ⅰ/Ⅱ级、Ⅲ/Ⅳ级的发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；其中，在肾功能损伤事件中，两组患者均未出现急性肾功能损伤情况。结果见表3。

表3　两组患者不良事件发生情况比较[n=100，例（%）]

不良反应事件	分级	标准治疗组	维立西呱组	χ^2	P
低血压	Ⅰ/Ⅱ级	4(4.0)	9(9.0)	2.057	0.152
	Ⅲ/Ⅳ级	0(0)	0(0)	−	−
贫血	Ⅰ/Ⅱ级	9(9.0)	5(5.0)	1.229	0.268
	Ⅲ/Ⅳ级	1(1.0)	0(0)	1.005	0.316
肾功能损伤	Ⅰ/Ⅱ级	2(2.0)	6(6.0)	2.083	0.149
	Ⅲ/Ⅳ级	1(1.0)	2(2.0)	0.338	0.561
水电解质紊乱	Ⅰ/Ⅱ级	9(9.0)	9(9.0)	<0.001	1.000
	Ⅲ/Ⅳ级	1(1.0)	0(0)	1.005	0.316

−：未进行统计分析。

2.5 影响因素分析结果

将两组患者的年龄、性别、BMI等可能影响复合终点事件的指标作为因变量，是否发生复合终点事件为自变量，进行单因素Cox回归分析。结果显示，以P<0.2为筛选条件时，年龄、LVEF、使用维立西呱、糖尿病、高血压为发生复合终点事件的影响因素。将上述变量纳入多因素Cox回归分析，结果显示，患者LVEF≤35%是1年内发生复合终点事件的危险因素[HR=2.090，95%CI（1.175，3.718），P=0.012]，使用维立西呱是1年内发生复合终点事件的保护因素[HR=0.505，95%CI（0.284，0.899），P=0.020]。结果见表4。

表4　主要结局事件的单因素和多因素Cox回归分析结果

因变量	单因素Cox回归分析		多因素Cox回归分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(>65岁 vs.≤65岁)	1.537(0.879,2.688)	0.132	1.256(0.711,2.217)	0.433
性别(女 vs. 男)	0.742(0.362,1.522)	0.415	−	−
BMI(≥25 kg/m^2 vs. <25 kg/m^2)	1.142(0.663,1.968)	0.632	−	−
LVEF(≤35% vs. >35%)	2.317(1.317,4.007)	0.004	2.090(1.175,3.718)	0.012
NYHA心功能分级(Ⅲ/Ⅳ级 vs. Ⅱ级)	1.103(0.598,2.036)	0.754	−	−
NT-proBNP(>450 ng/L vs.≤450 ng/L)	1.013(0.403,2.547)	0.979	−	−
eGFR[<30 mL/(min·1.73 m^2) vs. ≥30 mL/(min·1.73 m^2)]	1.714(0.534,5.499)	0.365	−	−
GDMT联合用药(≥三联 vs. <三联)	0.629(0.296,1.335)	0.227	−	−
维立西呱(使用 vs. 未使用)	0.483(0.273,0.855)	0.013	0.505(0.284,0.899)	0.020
心律失常(是 vs. 否)	1.262(0.725,2.197)	0.410	−	−
冠心病(是 vs. 否)	1.271(0.738,2.189)	0.387	−	−
糖尿病(是 vs. 否)	1.510(0.859,2.656)	0.152	1.406(0.790,2.501)	0.247
高血压(是 vs. 否)	1.067(0.882,2.929)	0.121	1.418(0.767,2.623)	0.265
心肌病(是 vs. 否)	1.518(0.714,3.224)	0.278	−	−

−：未纳入多因素Cox回归分析。

3 讨论

近年来，国内外心力衰竭诊治指南[4,12,16]均推荐，对于NYHA心功能分级为Ⅱ～Ⅳ级、近期出现心力衰竭加重事件且LVEF<45%的患者，应在接受标准治疗方案的基础上，尽早加用维立西呱。自2023年维立西呱进入我国医保目录以来，其使用量显著增长。因此，需开展真实世界研究评估加用维立西呱治疗HFrEF的有效性与安全性，为优化HFrEF治疗提供真实世界证据。

本研究结果显示，维立西呱可降低HFrEF患者的复合终点事件的累积发生率和NT-proBNP水平，这与VICTORIA临床研究[8]结果一致。目前，已有多位学者开展了关于维立西呱治疗HFrEF的研究。Zhao等[9]研究发现，维立西呱联合四联疗法对心肌梗死、扩张型心肌病及心脏瓣膜病所致心力衰竭患者的疗效显著；Zhan等[10]研究报道，维立西呱可提升HFrEF高危患者的运动耐量。值得注意的是，Tian等[11]研究表明，GDMT联合维立西呱可显著降低HFrEF患者的NT-proBNP水平，但患者左心室逆向重构未获改善；同时，其结果中LVEF与LVEDD等指标未见统计学差异，这可能与其入组患者心力衰竭严重程度更高或随访时间不足有关。与以上针对中国HFrEF患者的真实世界研究有所不同，本研究通过PSM法来减少两组患者的基线差异，且PSM后样

本量仍大于上述研究。VICTORIA临床研究结果显示，当中位随访时间为10.8个月时，与标准治疗组相比，维立西呱组显示出较好的临床疗效[6]。本研究以此为标准选择了更长的随访周期（12个月）来系统评估包括心血管死亡、因心力衰竭住院以及因心力衰竭再住院等临床终点在内的结局指标，通过建立治疗策略与临床结局的直接关联，阐明干预措施的实际应用价值。

本研究结果表明，对于HFrEF患者，相较于仅采用GDMT方案，接受GDMT加用维立西呱治疗方案能够显著降低患者1年内因心力衰竭住院或心血管死亡的复合终点事件和因心力衰竭住院事件的累积发生率，且能更有效地降低患者的NT-proBNP水平，对预后有利。此外，尽管GDMT加用维立西呱方案未对患者LVEF、LVESD、LVEDD产生统计学意义上的显著改善，但仍存在一定的改善趋势。本研究安全性分析结果显示，相较于仅采用GDMT方案，接受GDMT加用维立西呱方案的患者不良事件发生率的差异无统计学意义，表明安全性良好。同时，多因素Cox回归分析结果显示，患者LVEF≤35%是1年内发生复合终点事件的危险因素，使用维立西呱是1年内发生复合终点事件的保护因素。

本研究存在一定局限性：（1）本研究为单中心研究，样本量有限，未来需开展多中心研究以提升结论的普适性；（2）本研究部分患者为电话随访，存在患者回忆偏差（如再住院时间不够精准）及表述误差（如症状表述不清）；（3）PSM或许未能完全消除潜在混杂因素，在后续研究中可引入工具变量法或采用随机化设计试验。

综上所述，采用GDMT加用维立西呱方案较仅采用GDMT方案更能改善HFrEF患者的临床症状及预后，且具有良好的安全性。该联合用药治疗策略有望成为HFrEF管理的重要补充方案。

参考文献

[1] WANG H, LI Y Y, CHAI K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: a nationwide Cardiovascular Association Database-Heart Failure Centre Registry cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(4): e611-e622.

[2] URBICH M, GLOBE G, PANTIRI K, et al. A systematic review of medical costs associated with heart failure in the USA: 2014-2020[J]. Pharmacoeconomics, 2020, 38(11): 1219-1236.

[3] SAVARESE G, LINDBERG F, CANNATA A, et al. How to tackle therapeutic inertia in heart failure with reduced ejection fraction. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(6): 1278-1297.

[4] 国家心血管病中心，国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会，中国医师协会心力衰竭专业委员会，等. 国家心力衰竭指南2023[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志，2023，7(4)：215-311.

[5] XIA J, HUI N, TIAN L, et al. Development of vericiguat: the first soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator launched for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112894.

[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] OH J, LEE C J, PARK J J, et al. Real-world eligibility for vericiguat in decompensated heart failure with reduced ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(2): 1492-1495.

[8] WANG Q, WANG G C, PENG J C, et al. Characterizing vericiguat treatment in heart failure: a multicenter real-world study in China[J]. Rev Cardiovasc Med, 2024, 25(12): 427.

[9] ZHAO D, ZHANG Y J, YONG Y H, et al. Vericiguat combined with "new quadruple" therapy enhances cardiac function and life quality in patients with heart failure: a single-center prospective study[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1476976.

[10] ZHAN Y G, LI L, ZHOU J, et al. Efficacy of vericiguat in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: a prospective observational study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 83.

[11] TIAN J Y, DONG M, SUN X Q, et al. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction patients on guideline-directed medical therapy: insights from a 6-month real-world study[J]. Int J Cardiol, 2024, 417: 132524.

[12] 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.

[13] 陈小东，周峻. 芪苈强心胶囊与曲美他嗪在缺血性心肌病心力衰竭患者中的联合应用 [J]. 中国实验方剂学杂志，2015，21(19)：171-175.

[14] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2025-04-21]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

[15] 彭嘉怡，高博，祝欢，等. 社会经济地位对不同类型城市居民心理健康的影响路径分析[J]. 中国健康教育，2022，38(10)：882-887.

[16] 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.

（收稿日期：2025-05-21　修回日期：2025-08-08）

（编辑：舒安琴）