

Omecamtiv Mecarbil 在射血分数降低性心力衰竭中的临床研究进展

李春燕¹ 汪祥勇¹ 刘剑雄^{1,2}

(1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医科大学附属成都市第二人民医院心血管内科, 四川成都 610017)

【摘要】 心力衰竭是 21 世纪危害人类健康的一种临床综合征, 射血分数降低性心力衰竭 (HFrEF) 在全球范围内造成较高的致残率和死亡率。omecamtiv mecarbil 已被证实可用于改善 HFrEF 患者的心功能, 降低心室容积、心率和血浆利尿钠肽水平, 其机制可能与其直接增强心肌节功能相关。现阐述 omecamtiv mecarbil 在 HFrEF 防治方面的最新研究进展, 为心力衰竭的治疗提供新思路。

【关键词】 Omecamtiv mecarbil; 肌球蛋白激活剂; 射血分数降低性心力衰竭

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.012

Clinical Study of Omecamtiv Mecarbil in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

LI Chunyan¹, WANG Xiangyong¹, LIU Jianxiong^{1,2}

(1. Zunyi Medical University Graduate School, Zunyi 563003, Guizhou, China; 2. Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital Affiliated with Zunyi Medical University, Chengdu 610017, Sichuan, China)

【Abstract】 Heart failure is a clinical syndrome that threatens human health in the 21st century, and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) causes a high rate of disability and mortality worldwide. Omecamtiv mecarbil has been shown to improve cardiac function in patients with HFrEF. Omecamtiv mecarbil decreases ventricular volumes, heart rate and plasma natriuretic peptide levels. The mechanism may be related to its direct enhancement of myocardial segmental function. This article describes the latest research progress of omecamtiv mecarbil in the prevention and treatment of HFrEF, providing new ideas for the treatment of heart failure.

【Key words】 Omecamtiv mecarbil; Myosin agonist; Heart failure with reduced ejection fraction

心力衰竭 (心衰) 是心脏结构或功能异常所导致的一种临床综合征, 主要表现为呼吸困难、疲乏和体液潴留^[1]。左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 是心衰诊断、分型、预后和治疗决策的重要参数。LVEF < 40% 的心衰称为射血分数降低性心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。HFrEF 是一个重要的卫生问题, 在世界范围内, 心衰患者已超过 2 300 万人, 其中约 50% 的患者是 HFrEF^[2]。过去几十年里, HFrEF 导致越来越多的患者死亡和再入院, 尽管出现了包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂等在内的药物治疗, 可显著地改善疾病发病率和患者死亡率^[3,4], 但仍有大量患者出现心功能进行性恶化, 且不可避免地出现终末期心衰^[5]。近年来, 治疗慢性心衰的新药物已在临床上应用, 但围绕

新药物的选择以及 HFrEF 患者是否受益于这些药物目前仍存在争议。

Teerlink 等^[6]研究表明, 选择性心肌球蛋白激活剂 omecamtiv mecarbil (OM) 已被证明可改善 HFrEF 患者的心功能, 其对心血管结局的影响尚未完全清楚。本综述的目的是阐述 OM 在 HFrEF 防治中的研究进展及相关机制, 提供心衰患者使用 OM 的临床证据, 为临床上心衰治疗提供新思路。

1 OM 概述及作用机制

心肌球蛋白激活剂是一类新型正性肌力药物^[7], OM^[8-9] 是此类药物中的第一个, OM 是一种选择性心肌球蛋白激活剂, 对平滑肌或骨骼肌球蛋白无影响^[8], OM 通过变构调节其活性, 以钙依赖性方式直接激活心肌球蛋白, 从而增强心肌收缩能力^[10]。OM 在变构部位与肌球蛋白特异性结合, 将其稳定在引物位置, 导致肌球蛋白头在心肌收缩前的动力冲程

状态下积聚,从而增加“力发生器”(肌球蛋白头)的收缩数量^[8]。这些肌球蛋白头能在去极化过程中拉动肌动蛋白丝,与肌动蛋白丝结合,并在心动周期收缩开始时启动动力冲程^[8]。OM 还可在未与肌动蛋白丝相互作用的情况下降低 ATP 的转换,潜在地提高整体能量效率^[8]。OM 不会改变 Ca^{2+} 依赖性第二信使信号传导来改变收缩功能^[8]。在早期临床研究^[11-13] 中发现,短期静脉注射 OM 可改善心脏功能。

2 OM 在 HFrEF 中的作用机制

心衰始于心肌损伤,当心肌收缩能力下降时,会发生神经体液机制激活(即交感神经系统兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及抗利尿激素激活)作为代偿机制,然而长期持续的过度激活会导致直接细胞毒性,进而导致心脏病理性重构和慢性心衰进展^[14-16]。临床可用的正性肌力药物和目前正在开发的新药物主要是通过影响心肌机制来改变心室收缩功能^[7]。该机制涉及三个主要组成部分:(1)由肌球蛋白运动、肌动蛋白丝和调节蛋白组成的收缩元件,包括阻碍肌动蛋白和肌球蛋白相互作用的肌钙蛋白-肌球蛋白复合物等;(2)负责心肌钙储存和流动的循环元件;(3)能量元素,包括激活肌球蛋白活性所需的,由线粒体产生的 ATP^[7]。

肌球蛋白是将 ATP 储存的能量转化为收缩能力的关键分子,是心肌收缩能力产生结构肌节的活性酶。肌球蛋白以粗肌丝的形式存在于肌动蛋白的细丝之间,在细丝上拉动以调节心肌收缩^[17-18]。肌动蛋白相关肌钙蛋白和原肌球蛋白可使细胞内 Ca^{2+} 与其他能调节肌球蛋白的各种因素之间相互作用,在基底细胞内 Ca^{2+} 处在收缩前的水平,与肌钙蛋白结合的原肌球蛋白可阻断肌动蛋白-肌球蛋白横桥形成,当刺激性动作电位激活心肌细胞时, Ca^{2+} 通过肌膜 L 型钙通道进入细胞内,并通过 ryanodine 受体触发 Ca^{2+} 从肌质网释放^[19]。释放的 Ca^{2+} 与肌钙蛋白 C 结合并诱导原肌球蛋白的位置发生变化,从而抑制肌动蛋白-肌球蛋白交叉桥接^[19]。

通过 OM 直接激活肌球蛋白可增加收缩能力和收缩持续的总时间,但不会增加左心室压力发展速率^[8,20]。在稳定的负荷条件下,心脏肌力升高会增加心室收缩的持续时间,即收缩期射血时间,从而增加心脏每次收缩流入主动脉的血流量^[8,20]。正性肌力药物 OM 似乎在能量上也与 β 受体激动剂类药物不同。 β 受体激动剂如多巴酚丁胺需增加氧气消耗以增加速率,OM 在未增加心肌耗氧量的情况下改善了心脏功能,因此提高了机械化学系统的整体效率^[8,20]。由于收缩期射血时间和每搏量增加,OM 使患者的心脏收

缩功能明显改善,而心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度、收缩速度或心率均未增加^[21-22]。

3 OM 在 HFrEF 中的临床研究

2011 年有一项首次纳入 34 例健康男性的 I 期 OM 剂量递增以及安慰剂对照人体试验^[11]。该研究试图确定输注 OM $[0.005 \sim 1.000 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 后的最大耐受剂量和血浆浓度。这项首次人体试验研究显示,左心室收缩功能对 OM 的反应随剂量增高且依赖性增强,并支持该药物在心衰患者中的潜在临床应用^[11]。

2015 年 Greenberg 等^[23] 完成了一项随机、双盲、安慰剂对照试验,该试验对缺血性心肌病和心绞痛的心衰患者进行了研究,探究 OM 在运动中的安全性和耐受性。研究^[23] 结果显示,在缺血性心肌病和心绞痛的心衰患者中,OM 耐受性良好,无诱发心肌缺血的证据。

2016 年 1 期 ATOMIC-AHF 研究^[24] 是一项前瞻性的随机、双盲、安慰剂对照试验,该研究纳入对象为因 $\text{LVEF} \leq 40\%$ 、呼吸困难的和血浆利尿钠肽浓度升高[脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) $\geq 400 \text{ pg/mL}$ 或 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) $\geq 1\,600 \text{ pg/mL}$;合并心房颤动患者 $\text{BNP} \geq 600 \text{ pg/mL}$ 或 $\text{NT-proBNP} \geq 2\,400 \text{ pg/mL}$]而入院的急性心衰患者共 606 例,随机分为三组(组 1:206 例;组 2:198 例;组 3:202 例),三组组内平均分为 OM 组和安慰剂组,分别接受 48 h 连续剂量递增的静脉输注 OM 或安慰剂,该试验的主要终点是呼吸困难明显缓解,次要终点是症状和临床事件的评估。试验数据表明在 606 例患者中,OM 未达到呼吸困难缓解的主要终点(安慰剂组:41%;OM 组队列 1:42%;OM 组队列 2:47%;OM 组队列 3:51%)($P=0.33$),研究次要终点均无统计学差异。在补充性分析中,OM 在高剂量队列中 48 h 和 5 d 时导致呼吸困难得到明显缓解。OM 在左心室收缩期射血时间($P<0.000\,1$)和左心室收缩末期内径($P<0.05$)方面表现出血浆浓度依赖性的增加。OM 的不良事件特征和耐受性与安慰剂相似,未增加室性或室上性快速性心律失常的发生率。与安慰剂相比,OM 治疗患者的血浆肌钙蛋白浓度更高(48 h 的中位数差异为 0.004 ng/mL),但与 OM 浓度无明显关系($P=0.95$)。因此,在急性心衰患者中,静脉输注 OM 未达到改善呼吸困难的主要终点,但总体耐受性良好,增加了收缩期射血时间,并且可能改善了高剂量组的呼吸困难^[24]。

2 期 COSMIC-HF 试验^[25] 是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,该研究在 13 个国家的 87 个地点招募了

志愿者,纳入有症状的稳定性心衰且 $LVEF \leq 40\%$ 的患者共 448 例,患者被随机分为三组:(1)固定剂量组($n=150$),患者口服 OM 25 mg,每日两次;(2)药代动力学滴定组($n=149$),患者 OM 25 mg 滴定,每日两次至 50 mg 滴定,每日两次;(3)安慰剂组($n=149$)。三组治疗时间 20 周,评估血浆中 OM 的最大浓度以及心脏功能和各心室腔直径大小变化。研究^[25]结果显示,在射血分数降低的慢性心衰患者中,给予 OM 20 周可延长左心室收缩期射血时间、增加每搏输出量、减少左心室收缩期和舒张末期容积(这表明对逆转心脏重构有益)、降低血浆利尿钠肽水平、减慢心率。

3 期 GALACTIC-HF 试验^[6]是第一个证明选择性增加心肌收缩能力对 HFrEF 患者心血管结局具有有益作用的试验^[6,26-27]。该研究是一项大型多中心、随机、安慰剂对照的临床试验,评估了药物的疗效和安全性,该试验持续时间为 2017 年 1 月—2020 年 8 月,纳入对象为 8 256 例患有慢性症状性心衰[纽约心功能分级 II ~ IV 级]、 $LVEF \leq 35\%$ 、利尿钠肽水平升高[NT-proBNP ≥ 400 pg/mL(心房颤动患者 NT-proBNP $\geq 1 200$ pg/mL)或 BNP ≥ 125 pg/mL(心房颤动患者 BNP ≥ 375 pg/mL)]、目前因心衰住院或急诊就诊的患者^[6]。这些患者除了标准的心衰治疗,随机分配接受 OM(使用药代动力学指导的 25 mg、37.5 mg 或 50 mg,每日两次)或安慰剂治疗^[6]。研究的主要终点是首次心衰事件(因心衰住院、急诊就诊或紧急门诊就诊)或心血管原因死亡事件,次要终点包括报告结局的测量(堪萨斯城心肌病调查问卷)、心血管死亡和全因死亡等^[6]。

Teerlink 等^[6]于 2020 年对 GALACTIC-HF 试验的研究数据结果进行分析:在平均随访时间(21.8 个月)内,OM 组 4 120 例患者中的 1 523 例(37.0%)和安慰剂组 4 112 例患者中的 1 607 例(39.1%)发生了主要终点事件($HR=0.92$,95% CI 0.86 ~ 0.99, $P=0.03$)。两组分别有 808 例患者(19.6%)和 798 例患者(19.4%)死于心血管疾病($HR=1.01$,95% CI 0.92 ~ 1.11)^[6]。堪萨斯城心肌病调查问卷总症状评分相对于基线的变化在各组间无显著差异^[6]。在第 24 周,与安慰剂组相比,OM 组平均 NT-proBNP 水平较基线水平低 10%,平均心肌肌钙蛋白 I 水平较基线水平高 4 ng/L,两组心肌缺血和室性心律失常事件的发生率相似^[6]。该研究^[6]结果显示,在 HFrEF 患者中,接受 OM 的患者比接受安慰剂的患者发生心衰或心血管原因死亡事件的发生率较低。

Teerlink 等^[28]于 2021 年对 GALACTIC-HF 试验数据进行分析,探究基线 LVEF 对 GALACTIC-HF 试验中

接受 OM 治疗后治疗效果的影响。根据基线 LVEF 水平分为四组(组 1: $LVEF \leq 22\%$;组 2: $LVEF 23\% \sim 28\%$;组 3: $LVEF 29\% \sim 32\%$;组 4: $LVEF \geq 33\%$),结果显示,与最高 LVEF($\geq 33\%$)四分位数相比,安慰剂组最低 LVEF($\leq 22\%$)的主要复合终点风险高出约 1.8 倍。随着基线 LVEF 水平下降,接受 OM 治疗患者的相对和绝对治疗效果逐渐增强,基线 $LVEF \leq 22\%$ 患者的主要复合终点的相对风险($n=2 246$, $HR=0.83$,95% CI 0.73 ~ 0.95)与 $LVEF \geq 33\%$ 的患者($n=1 750$, $HR=0.99$,95% CI 0.84 ~ 1.16;通过四分位数作为 LVEF 的交互作用, $P=0.013$)相比降低 17%^[28]。OM 在 HFrEF 患者中使用可增加心肌收缩能力,进一步导致临床结果的改善^[28]。临床前和临床数据表明,OM 可改善心功能,减少心室壁应激,逆转心室重塑,抑制交感神经兴奋,心室容积和利尿钠肽水平的变化支持 OM 的潜在生存获益^[29-30]。到目前为止,OM 还未显示出对心衰治疗的不良影响,例如对血压、心率、钾稳态或肾功能的不利影响^[29-30]。

然而,最近的一项研究结果并不支持使用 OM 治疗 HFrEF 以改善患者的运动能力。2022 年 7 月发表的 METEORIC-HF 研究^[31]是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验,该研究纳入对象为 $LVEF \leq 35\%$ 、症状性心衰(纽约心功能分级 II ~ III 级)、NT-proBNP ≥ 200 pg/mL、基线峰值摄氧量(VO_2) $\leq 75\%$ 预测值的患者。患者以 2:1 的比例进行随机分配,分为 OM 组($n=187$)和安慰剂组($n=91$),根据目标血浆浓度水平以 25 mg、37.5 mg 或 50 mg 的剂量口服给药,每日两次,持续 20 周^[31]。该研究的主要终点是运动能力(峰值 VO_2)从基线水平到 20 周的变化,次要终点包括总负荷、通气效率和由加速器测定的日常体力活动^[31]。Lewis 等^[31]对研究结果进行分析:276 例患者[中位年龄 64 岁,四分位数间距(IQR)55 ~ 70 岁]中 249 例(90%)完成了试验,OM 组的中位 LVEF 为 28% (IQR 21% ~ 33%),中位基线峰值 VO_2 为 14.2 mL/(kg·min) [IQR 11.6 ~ 17.4 mL/(kg·min)];安慰剂组中位基线峰值 VO_2 为 15.0 mL/(kg·min) [IQR 12.0 ~ 17.2 mL/(kg·min)]。高浓度 OM 组和安慰剂组之间峰值 VO_2 的平均变化无显著差异[平均值 -0.24 mL/(kg·min) vs 0.21 mL/(kg·min), 95% CI 0.12 ~ 0.13, $P=0.13$]^[31]。该研究结果显示,在慢性 HFrEF 患者中,与安慰剂组相比,OM 在 20 周内未显著改善患者的运动能力。

迄今为止,关于 OM 在治疗慢性 HFrEF 患者的临床研究中,许多研究结果已证实 OM 对于收缩功能降低的心衰有效,可减少心衰事件或心血管原因死亡事

件的发生,对于治疗 HFrEF 存在积极作用,并为患者带来生存获益。但仍有少量研究结果暂不支持使用 OM 治疗 HFrEF 以改善患者的运动能力,且基于目前的研究尚未发现 OM 治疗 HFrEF 所带来的不良反应,仍需更多的临床研究来证实 OM 的药理作用及其带来的临床获益及风险,并为临床使用 OM 治疗 HFrEF 甚至其他疾病提供更多有利的证据。

4 总结与展望

随着科学技术的不断研究和进步,选择性肌球蛋白激活剂 OM 已被证明在心衰的管理中起着关键作用。到目前为止,OM 所带来的心功能改善、心室容积和利尿钠肽水平的变化支持 OM 的潜在生存获益,并且在血流动力学和电解质失衡方面未显示出任何负面结果。希望在不久的将来,经过进一步的研究和调查,OM 可有助于指导临床心衰的治疗,在国际指南中实施并在全球范围内投入临床使用,使更多的心衰患者从 OM 治疗中获得更大的临床益处。

参考文献

- [1] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1):187-214.
- [2] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(5):488-504.
- [3] Okwuosa IS, Princewill O, Nwabueze C, et al. The ABCs of managing systolic heart failure: past, present, and future[J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(10):753-765.
- [4] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [5] Li H, Duan Y, Chen B, et al. New pharmacological treatments for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): a Bayesian network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(5):e18341.
- [6] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):105-116.
- [7] Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18):2345-2353.
- [8] Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure[J]. *Science*, 2011, 331(6023):1439-1443.
- [9] Psotka MA, Teerlink JR. Direct myosin activation by omecamtiv mecarbil for heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243:465-490.
- [10] Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, et al. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):190.
- [11] Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study[J]. *Lancet*, 2011, 378(9792):667-675.
- [12] Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9792):676-683.
- [13] Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(4):522-527.
- [14] Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20(1):248-254.
- [15] Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2004, 1(2):45-50.
- [16] Wagman G, Fudim M, Kosmas CE, et al. The neurohormonal network in the RAAS can bend before breaking[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(2):81-91.
- [17] Malik FI, Morgan BP. Cardiac myosin activation part 1: from concept to clinic[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4):454-461.
- [18] Spudich JA. How molecular motors work[J]. *Nature*, 1995, 372(6506):515-518.
- [19] Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21:380-387.
- [20] Liu Y, White HD, Belknap B, et al. Omecamtiv Mecarbil modulates the kinetic and motile properties of porcine β -cardiac myosin[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(10):1963-1975.
- [21] Kaplinsky E, Mallarkey G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil[J]. *Drugs Context*, 2018, 7:212518.
- [22] Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(4):522-527.
- [23] Greenberg BH, Chou W, Saikali KG, et al. Safety and tolerability of omecamtiv mecarbil during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and angina[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(1):22-29.
- [24] Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(12):1444-1455.
- [25] Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10062):2895-2903.
- [26] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):2160-2171.
- [27] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(4):329-340.
- [28] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(2):97-108.
- [29] Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(5):392-406.
- [30] Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, et al. Natriuretic peptides as biomarkers of treatment response in clinical trials of heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(7):564-569.
- [31] Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, et al. Effect of omecamtiv mecarbil on exercise capacity in chronic heart failure with reduced ejection fraction: the METEORIC-HF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(3):259-269.

收稿日期:2022-08-05